

علم النسج العام

وارتباطاته السريرية

اعداد

أ د. محمد عمر الزعبي

أستاذ التشريح المجهري

و بيولوجيا الخلية

المقدمة

علم النسج: هو دراسة بيولوجيا الأنسجة ليس فقط كتشريح مجهري و لكن كمفتاح لربط علم التشريح بعلم وظائف الأعضاء و الخلية و البيولوجيا الجزيئية و البيولوجيا الكيميائية و كقاعدة أساسية لعلم التشريح المرضي (علم المرضيات)، و بالتالي فإن على طالب العلوم الطبية الإلمام التام بالمبادئ الأساسية لعلم االنسج. يتمثل الإلمام بهذا العلم بدراسة المكونات الخلوية و النسيجية الطبيعية و السليمة لأعضاء الجسم على مستوى المجهر الضوئي، و ربطها سريرياً بالأمراض و الأورام و كذلك دراسة البنية الدقيقة للمكونات النسيجية و الخلوية على مستوى المجهر الإلكتروني التي يصعب مشاهدتها بالمجهر الضوئي.

يعد هذا الكتاب بمثابة كتاب و أطلس بنفس الوقت و علاوة على ذلك فقد صيغ الكتاب بطريقة مبتكرة تثير الفضول و الرغبة لدى الطالب و تسهل فهم و إستيعاب علم النسج لكونه قد أبرز الصلة الوثيقة بين البنية النسيجية والتطبيق الطبي من خلال تخصيص فقرة التطبيق الطبي في النص. يزويد هذا الكتاب الطلاب بأحدث المعلومات و التقنيات ذات الصلة بالبنية النسيجية للأعضاء و كيفية الاستفادة منها في فهم أسرع و أوسع لوظائف مختلف الخلايا في الجسم و إستيعاب الآلية المرضية. أُستخدمت المصطلحات الطبية الواردة في الطبعات الحديثة للمعجم الطبي الموحد محاولين إختيار المعنى الأقرب إلى المقصود و تتجلى أهمية توحيد المصطلحات الطبية في الكتب التدريسية إلى تلافي إرباك الطالب بمصطلحات مختلفة تشير إلى الشيء نفسه.

عمدت في هذا الكتاب قبل تأليفه إلى:

1- التعرف على منهاج علم النسج في الجامعات العالمية و ما يدرس من مفرادت في هذا المقرر في كليات الطب البشري

2- الاطلاع على العديد من الطبعات الحديثة لكتب علم النسج المُدرَّسة في الكليات الطبية، و الأبحاث العلمية الحالية التي تهتم بطرق و أساليب تدريس علم النسج، و معالجة الصعوبات التي تعترض طالب المهن الطبية لفهم البنية النسيجية و ربطها بعلم وظائف الأعضاء و المرضيات. علاوة على ذلك اطلعت على الحلول و التوصيات الموجهة لمدرسي علم النسج في الجامعات للحصول على الأهداف المرجوة من هذا المقرر و الحصول على نتائج تعليمية أفضل.

بناءً على ماتقدم كرست جهودي و طاقاتي لجعل مقرر علم النسج ممتعاً و جذاباً و أكثر سهولة حتى ينجذب الطالب إلى المعلومات العلمية من خلال استخدام أسلوب مبسط لعرض المصطلحات الجديدة و شرحها. علاوة على ذلك حرصت على جعل الفقرات في نقاط أساسية بدلاً من الكتابة السردية التي قد تسبب صداع لدى الطالب، كما قمت بالتركيز على بالربط بين علم النسج كفرع من العلوم الأساسية و ارتباطاته السريرية و خاصة فيما يتعلق بالأمراض و الأورام كي يتنبه الطالب إلى الأهمية العلمية و الطبية. حصرت أيضاً في هذا الكتاب على إضافة فقرة قد تكون غير عادية في كتبنا و هي إدخال فقرة اختبر معلوماتك من خلال أسئلة متعددة الخيارات. نسأل الله التوفيق و السداد

و الله من الوراء القصد

علم النسج وطرق دراسته Histology and Methods of study

تعريف علم النسج Histology

1-هو دراسة أنسجة الجسم و كيفية إنتظام هذه الأنسجة لتشكيل الأعضاء.

2- هو دراسة بيولوجيا الأنسجة و التركيز على ملائمة و تطابق بنية و ترتيب الخلايا في كل عضو لوظائفه النوعية

3- يُعرف **علم النسج** باختصار بأنه العلم الذي يدرس البنية المجهرية لأعضاء و أنسجة الجسم المختلفة

4- علم النسج هو علم تشريح مجهري microanatomy بينما التشريح الوصفي فهو علم التشريح العياني macroanatomy

- يُقصد بالمصطلح اللاتيني Histo نسيج tissue أو شبكة web و كلاهما صحيح
- تتكون جميع أنسجة الجسم من مكونيين لهما تأثير متبادل: **خلايا و مطرق خارج خلوي (مادة خارج خلوية)**.
- **المادة خارج الخلوية تتكون من ألياف (كولاجينية، مرنة، شبكية) + مادة اساسية (** غليكوزأمينوغليكانات+ بروتيوغليكانات+ بروتينات متعددة الإلتصاقات+ ماء" السائل الخلالي")
- Extracellular matrix /material consist of = **fibers** (collagen and elastic fbers) + **groundsubstance** (proteoglycans, glycosaminoglycans (GAGs), and multiadhesive glycoproteins (laminin, fbronectin, and others) and tissue fluid
- لا تقتصر الوظائف الأساسية للمطرق خارج الخلوي على تأمين الدعم الآلي و نقل المواد الغذائية للخلايا و طرح الفضلات الاستقلابية و المنتجات الإفرازية بل تبين حديثاً إنتاج الخلايا لمكونات المطرق خارج الخلوي و تأثرها بجزيئاته.
- تُنظم جزيئات المطرق أحياناً عمل الخلايا، لذا يوجد تبادل كثيف بين الخلايا و المطرق. تتعرف الخلايا على العديد من جزئيات المطرق و ترتبط بها بواسطة مستقبلات موجودة على سطح الخلية كالأنتغرين integrins
- معظم أعضاء الجسم تتكون من تجمع مُنَتظَّم للعديد من الأنسجة ما عدا الجهاز العصبي المركزي الذي يتكون معظمه من نسيج عصبي فقط. يسمح التجمع المنتظم للعديد من الأنسجة في كل عضو بالقيام بوظائفه على حده و جسم الكائن الحي بالكامل.
- يعتمد علم النسج بشكل أساسي على إستخدام المجهر نظراً لصغر حجم الخلايا و المطرق. يعتبر التقدم العلمي في علوم الكيمياء و البيولوجيا الجزئية و علم وظائف الأعضاء و المناعة و علم المرضيات – و التداخلات المتبادلة بين هذه العلوم – أساس لدراسة بيولوجيا الأنسجة بشكل أفضل.
- إن التعرف على أدوات و طرق دراسة أي نوع من أنواع العلوم ضروري جداً لإستيعاب هذا العلم. لذا سيتطرق هذا الفصل لمراجعة العديد من الطرق الأكثر استخداماً لدراسة الخلايا و الأنسجة و المبادئ الأساسية لهذه الطرق.

هدف مقرر علم النسج لطلاب الطب

1- تحضير الطالب لمادة علم المرضيات Pathology و علم المرضيات النسيجي Histopathology
2- ربط بنية الأنسجة و الأعضاء مع وظائفها مما يسهل فهم أفضل للمقررات الفيزيولوجيا Physiology
3- التركيز على تمييز أنواع و أشكال الخلايا و المادة خارج الخلوية المكونة للأنسجة الرئيسية في الجسم و تأثر كلا المكونين على بعضها البعض
4- على الطالب معرفة بنية و وظيفة مكونات الأنسجة الأربعة الرئيسية و ربطها سريرياً بالحالات المرضية التي تنشأ عنها

أهمية مقرر علم النسج

سريرياً يستخدم علم النسج بشكل روتيني في مخابر التشريح المرضي و زراعة الطعوم النسيجية و تشخيص

سرطان الدم و نقي العظم و عنق الرحم و الثدي و الإستنساخ و هندسة الوراثية و الخلايا الجذعية

تحضير الأنسجة للفحص المجهري

- تعد المقاطع النسيجية أو الشرائح النسيجية من أكثر الطرق شيوعاً لدراسة الأنسجة بالمجهر الضوئي. تُفحص الأنسجة بالمجهر الضوئي بواسطة حزمة ضوئية تعبر من خلال النسيج. نظراً لكون الأنسجة و الأعضاء سميكة جداً و لا يستطيع الضوء اختراقها لذا تُقطع الأنسجة إلى مقاطع رقيقة شفافة.
- تستغرق عملية تحضير الأنسجة من التثبيت إلى فحص النسيج بالمجهر الضوئي من 12ساعة إلى يومان ونصف بناءاً على حجم النسيج و نوعية المثبت و وسط الإدماج و طريقة التلوين.
- من الناحية العملية المحافظة على تركيب البنيوي و الجزيئي للعينات النسيجية في الجسم وإبقائها مطابقاً لتركيبها البنيوي و الجزيئي. في الشريحة نادراً ما يتحقق ذلك من الناحية العملية نظراً لوجود خدعات و تشوهات و فقدان للمكونات النسيجية أثناء التحضير النسيجي. إن الخطوات الأساسية المستخدمة للتحضير النسيجي موضحة في الشكل 1-1.

❖ **التثبيت** Fixation

- يجب تثبيت الأنسجة لتجنب هضم الأنسجة بأنزيمات الخلية (تحلل ذاتي) أو بواسطة الجراثيم و للمحافظة على التركيب الجزيئي والبنيوي للخلايا.
- تُعالج قطع صغيرة من الأعضاء بشكل فوري و لفترة زمنية كافيه قبل أو بعد إزالتها من جسم الحيوان و تدعى هذه المعالجة **التثبيت.**
- تجرى عملية التثبيت بطرق كيميائية أو بدرجة أقل بطرق فيزيائية. تغمس عادة العينات النسيجية في محاليل كيميائية ثابتة أو محاليل ذات إرتباط تصالبي تدعى **المثبات** Fixatives.
- تُقطع الأنسجة عادة إلى أجزاء صغيرة قبل وضعها في المثبت لتسهيل نفوذ المثبت و المحافظة على النسيج لأن المثبت يحتاج إلى بعض الوقت لاختراق النسيج. يمكن الحصول على تثبت أفضل للأنسجة من خلال حقن المثبتات داخل الأوعية الدموية حيث يصل المثبت بسرعة إلى الأنسجة.
- يعد محلول فورما ألدهيد formaldehyde متساوي التوتر ذو التركيز 37% أحد أفضل المثبتات المستخدمة في تحضير العينات النسيجية للمجهر الضوئي.
- . يتفاعل الفورماألدهيد و الغلوتارألدهيد glutaraldehyde، الشائع الاستعمال أيضاً، مع المجموعات الأمنية (NH_2) في بروتينات الأنسجة. يشكل مثبت الغلوتارألدهيد روابط تصالبية مع البروتينات نظراً لكونه ثنائي الألدهيد.
- يجب تثبيت العينات النسيجية بحذر عند استخدام المجهر الالكتروني ذو القدرة التمييزية العالية للمحافظة على البنية التفصيلية الدقيقة للأنسجة. يتم تثبيت العينات بمحلول الغلوتارألدهيد ثم توضع بمحلول رابع أوكسيد الأوسميوم Osmium tetroxide كطريقة نموذجية لدراسة البنية التفصيلية الدقيقة للأنسجة. يتمثل دور رابع أوكسيد الأوسميوم بحفظ و تلوين الشحوم و البروتينات.

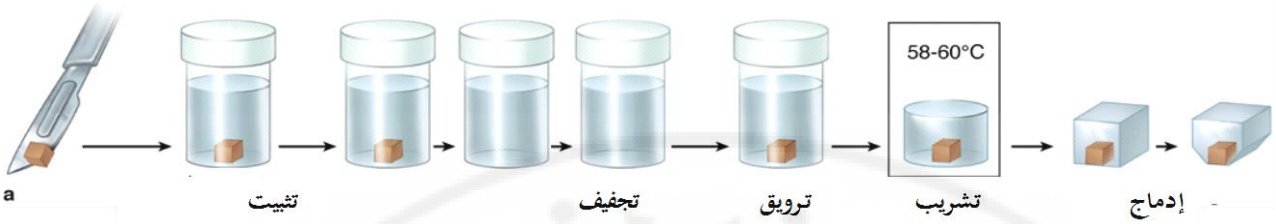
❖ **التجفيف**dehydration

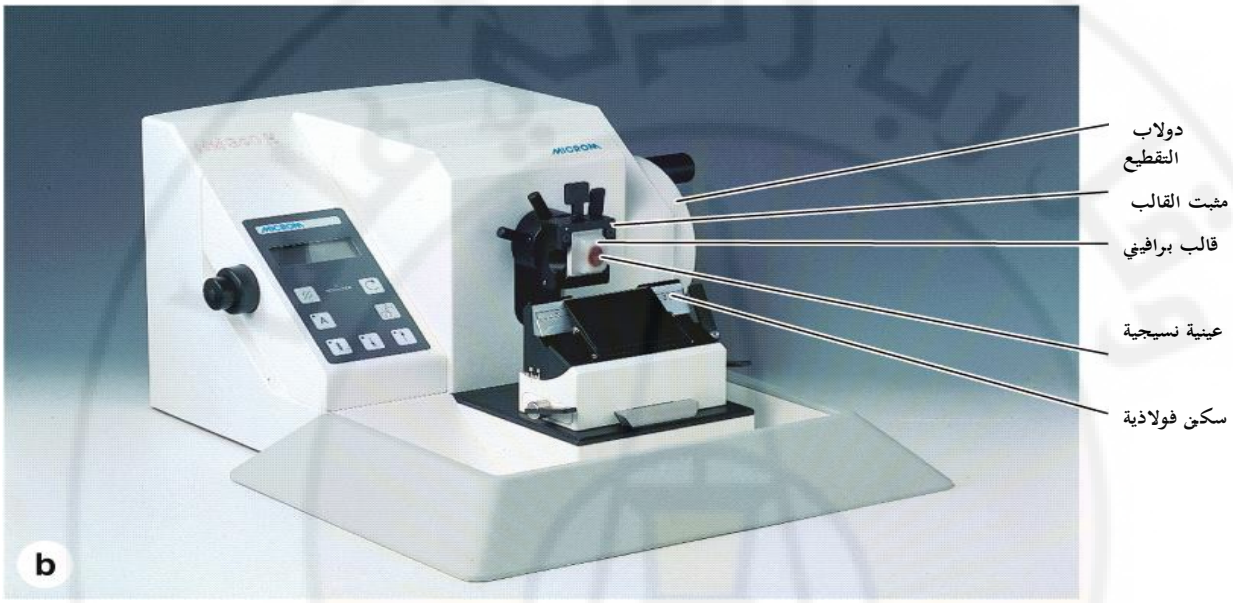
هدفها إستخراج الماء من العينات النسيجية من خلال التمرير المتتالي للعينات في سلسلة متدرجة من خليط الإيثانول و الماء (عادة تبدأ من 70% إلى 100% إيثانول).

❖ **الترويق** clearing يستبدل بعدها الإيثانول بمذيب مثل الزايلول xylene قابل للامتزاج مع وسط الإدماج. تصبح العينات النسيجية شفافة (رائقة) حالما يتم وضعها في المذيب

❖ **الإدماج و التقطيع** Embedding &Sectioning

✓ تدمج عادة العينات النسيجية في وسط صلب ليَسهل تقطيعها لذا تُغمس الأنسجة بمواد الإدماج بعد تثبيتها لتكتسب قوام صلب.





الشكل(1 – 1) **تقطيع الأنسجة المثبتة المدمجة:** تُحضر معظم الأنسجة لدراستها نسيجياً على النحو الآتي: (**a**) توضع قطعة صغيرة من نسيج طازج في محاليل مثبتة تشكل روابط تصالبية مع بروتينات النسيج و تثبط أنزيمات التحلل و تحافظ على البنى الخلوية. تخضع القطع المثبتة بعدها لعملية تجفيف من خلال وضعها في سلسلة محاليل كحولية متزايدة التركيز تنتهي بتركيز 100 %. يعمل الكحول على إزالة الماء بشكل كلي من النسيج. يُزال الكحول بعدها من خلال وضع القطع النسيجية في محلول ترويق قابل للإختلاط مع الكحول و البرافين المذاب. يتشرب النسيج البرافين بشكل كامل عند وضع النسيج في برافين مذاب بدرجة حرارة 58 م°. تجرى جميع الخطوات السابقة إلى هذه النقطة بأجهزة آلية يمكن التحكم بها في مخابر النسج والتشريح المرضي. توضع القطع النسيجية في قوالب صغيرة تحتوي على برافين مذاب و تترك لتتصلب ثم تُشذب قوالب البرافين لإظهار النسيج من أجل التقطيع (عمل شرائح نسيجية). تستخدم نفس الخطوات في التحضير النسيجي في المجهر الالكتروني باستثناء كون العينات أصغر حجماً و تثبت بمثبتات و محاليل تجفيف خاصة مناسبة لعملية الإدماج بالراتنجات الإبوكسية التي تعتبر أقسى من البرافين و تسمح بعمل شرائح دقيقة جداً. (**b**) **المقطاع المجهري:** يستخدم لتقطيع المقاطع النسيجية البرافينية في المجهر الضوئي. يُوضع القالب البرافيني المشذب المحتوي على العينة النسيجية في حامل المقطاع المجهري. يؤدي تدوير دولاب المقطاع إلى تحرك القالب البرافيني إلى الأسفل و الأعلى و بذلك يتقدم حامل العينة النسيجية في كل دورة لدولاب المقطاع بمسافة نظامية و بشكل عام من 1 – 10 ميكرون. يتحرك القالب النسيجي بعد كل دورة على شفرة فولاذية تعمل على قطع مقاطع نسيجية بسماكة تساوي المسافة التي تقدم فيها القالب النسيجي. توضع المقاطع البرافينية بعدها على شرائح زجاجية و يزال البرافين و تلون الشريحة ليتم فحصها بالمجهر الضوئي. لفحص الأنسجة بالمجهر الالكتروني النافذ يُستخدم الراتنج كمادة مدمجة و تقطع القوالب النسيجية بشفرة زجاجية أو ألماسية باستخدام مقطاع مجهري فائق الدقة للحصول على مقاطع بسماكة أقل من 1 ميكرون

- ✓ تشمل مواد الإدماج البرافين و البلاستيكي. يستخدم البرافين بشكل روتيني في التحضيرات النسيجية في المجهر الضوئي بينما تستخدم الراتنجات البلاستيكية في التحضيرات النسيجية للمجهر الإلكتروني و الضوئي.
- ✓ توضع في البرافين المذاب في فرن درجة حرارته 52- 60 مْ. تسبب حرارة الفرن تبخر المذيب و تمتلأ فراغات النسيج بالبرافين.

- ✓ تُخرج العينات النسيجية من الفرن ليتصلب البرافين. تجفف العينات المدمجة بالراتنج بالإيثانول و بناءً على نوع الراتنج المستخدم توضع في مذيبات بلاستيكية. يستبدل الإيثانول أو المذيبات بعدها بمحاليل بلاستيكية تتصلب عن طريق الإرتباط التصالبي للمبلمرات Polymerizers.

- ✓ يمنع الإدماج بالراتنج البلاستيكي انكماش الأنسجة مقارنة مع الإدماج بالبرافين حيث تسبب درجات الحرارة العالية الضرورية لإذابة البرافين إنكماش في الأنسجة. يعطي الإدماج بالراتنج البلاستيكي نتائج أفضل بكثير من الإدماج بالبرافين و لا يسبب تشوهات في الخلايا.

❖ **التقطيع sectioning**

تُقطع القوالب الصلبة المحتوية على الأنسجة بواسطة **مقطاع مجهري** Microtome يحتوي على شفرة زجاجية أو فولاذية للحصول على مقاطع نسيجية بسماكة 1-10 ميكرون. يجب أخذ العلم بأن

1 µ ميكرون = 0.001مم أي 10^{-6} م

1 nm نانوميتر= 0.001 ميكرون = 10^{-6} مم= 10^{-9} م

1 انغستروم A= 0.1 نانوميتر = 10^{-4} ميكرون

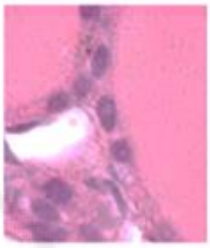
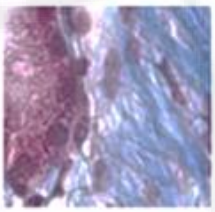
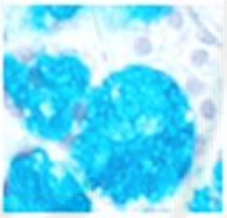
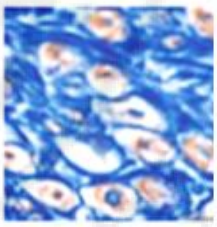
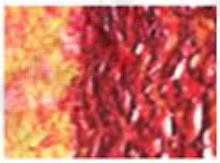
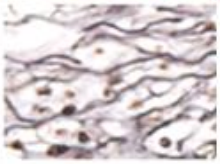
توضع المقاطع النسيجية الرقيقة في حمام ماء لتطفو على سطح الماء و يتم نقلها إلى شرائح زجاجية لتلوينها.

❖ طريقة التثبيت بالتجميد

- ✓ تتمثل بتجميد سريع للعينات النسيجية. بهذه العملية تتثبت الأنسجة فيزيائياً و ليس كيميائياً و تصبح بنفس الوقت صلبة و جاهزة للتقطيع بواسطة مقطاع جليدي يدعى كريوستات Cryostat مصمم لتقطيع الأنسجة المجمدة.
- ✓ عادة ما تُستخدم طريقة تجميد العينات النسيجية في المستشفيات لدراسة العينات أثناء العمليات الجراحية نظراً لكونها تسمح بتحضير سريع للمقاطع النسيجية دون المرور بعملية الإدماج التي ذكرت سابقاً.
- ✓ يعتبر تجميد العينات النسيجية طريقة فعالة في الدراسات الكيميائية النسيجية للأنزيمات الحساسة أو الجزئيات الصغيرة لكون التجميد لا يبطل فعالية معظم الإنزيمات بخلاف التثبيت.
- ✓ أخيراً نظراً لذوبان الشحوم في المذيبات كالزايلين Xylene في المقاطع البرافينية، فإن استخدام المقاطع النسيجية المجمدة أفضل في دراسة البنى النسيجية الحاوية على الشحوم.

التلوين Staining

- ✓ يجب تلوين الشرائح النسيجية لدراستها تحت المجهر لكون معظم الأنسجة عديمة اللون، مع بعض الاستثناءات، لذا فإن مشاهدتها غير ملونة تحت المجهر عديم الجدوى.
- ✓ صممت طرق تلوين الأنسجة ليس فقط لإظهار مكونات الأنسجة المختلفة و لكن لتميز بين هذه المكونات.
- ✓ معظم الصبغات هي مركبات حمضية (ذات شحنة سالبة) أو أساسية (ذات شحنة موجبة) تميل لتشكيل روابط كهربائية ساكنة (أملاح) مع الجذور الكيميائية القابلة للتأين في الأنسجة.
- ✓ تدعى المكونات النسيجية التي تتلون بسهولة بالصبغات الأساسية بالمكونات المحبة للأساس (قعدية التلون) Basophilic إذ تلون الصبغة الأساسية ذات الشحنة الموجبة المكونات الخلوية و النسيجية الحاوية على شحنة سالبة كمجموعة الفوسفور و الكبريت و الكاربوكسيل
- ✓ بينما تدعى المكونات النسيجية التي تتلون بالصبغات الحمضية بالمكونات المحبة للحمض acidophilic (حامضية التلون). إذ تلون الصبغة الحمضية ذات الشحنة السالبة المكونات الخلوية و النسيجية الحاوية على شحنة موجبة كتلك الحاوية على مجموعات أمينية متأنية مثل الكولاجين(الشكل 1-2).
- ✓ **ملون الهيماتولسلين والأيوزين** Hematoxylin and Eosin (H & E) من أكثر الصبغات شيوعاً. يلون الهيماتوكسلين نواة الخلية و البنى الحمضية (مطرق الغضروف و

Name	Stains	Color	Used for staining, e.g.	Photomicrograp example
Hematoxylin	Basophilic material (negatively charged), e.g., RNA and DNA	Blue	Nucleus	
Eosin	Acidophilic material (positively charged), e.g., most cytoplasmic proteins	Red/pink	Cytoplasm	
Periodic acid–Schiff (PAS)	Carbohydrate-rich molecules, e.g., in mucus and the basal lamina	Pink/magenta	Goblet cells	
Masson's trichrome	Nucleus	Blue/black	Dense connective tissue	
	Cytoplasm	Red		
	Collagen	Blue/green		
Alcian blue	Mucin	Blue	Mucous glands	
	Cartilage			
Mallory's trichrome	Nucleus	Red	Dense connective tissue	
	Cytoplasm	Pale red		
	Collagen	Blue		
Weigert's (resorcin-fuchsin)	Elastin	Blue/black	Elastic fibers	
Silver	Reticular fibers and basal lamina	Black/brown	Reticular connective tissue	

الشكل(1 – 2) يوضح أنواع الصبغات المستخدمة و ماهي البني التي تلونها في الأنسجة و الخلايا

- ✓ الأجـزاء الغنيـة بـ RNA) بـاللون الأزرق بالمقابـل يلـون الأيوزين هيولى الخلية و الكولاجين باللون الوردي (الشكل 1-2).
- ✓ ملـون ثلاثي الكـروم (صـبغة مـالوري و صـبغة ماسـون) يسـتخدم في التقنيـات النسـيجية المختلفـة. يلـون ثلاثي الكـروم بالإضـافة إلى تلـوين النـواة و الهيـولي المكونـات خارج الخلوية أفضل من (H&E) و هذا ما يساعد في تمييز الخلايا عن المطرق.
- ✓ **كاشـف حمـض البيروديك شـيف** Periodic Acid Schiff Reagent (PAS). يعتمد كاشف حمض البيروديك شيف علـى تحويـل مجموعـات غليكـول-1 و 2 الموجـودة في جزيئـات السـكر إلى زمـر ألدهيديـة تتفاعـل مـع كاشـف شيف معطية لون وردي أو أرجواني و يستخدم للكشف عن
  - **الغليكوجين** Glycogen و هو عَدِيْدُ سَكَّارِيد حر واسع الانتشار في الخلايا الحيوانية بواسطة PAS في خلايا الكبد و العضلات الهيكلية و الأنسجة الأخرى التي يتراكم فيها.
  - **البروتينات السكرية** Glycoproteins مما يجعل معظم البروتينات السكرية إيجابية لتفاعل الـ PAS^{+}.
- ✓ **صبغة أزرق الألسيان Alcian blue**
  - **بروتيوغليكانـــــــــــــات** Proteoglycans **و الغليكوزأمينوغليكانات** Glycosaminoglycans لا.

تتفاعل الغليكوزأمينوغليكانات و البروتينات السكرية الحمضية مع PAS نظراً لاحتوائها العالي على مجموعات الكاربوكسيل و الكبريت المتأينة لهذا السبب تتفاعل بشدة أزرق الألسيان مع و الملونات القاعدية الأخرى

- ✓ **صبغات قابلة للانحلال بالشحوم**Lipid soluble dyes
  - لتجنب خطوات التحضير النسيجي التي تؤدي إلى إزالة الشحوم كالمعالجة بالحرارة و الزايلين و البرافين. عادة ما تُستخدم مقاطع نسيجية مجمدة تغمر في محاليل كحولية مشبعة بصبغة محبة للشحوم كصبغة السودان الأسود. تنحل الصبغة في قطيرات الشحم الخلوية و البنى الأخرى الغنية بالشحم و تصبح ملونة بالأسود.
  - تتجلى أهمية التقنيات المتخصصةبتحديد أماكن تواجد أو تموضع الكوليسترول و الشحوم الفوسفورية و الشحوم البروتينية و السكرية في تشخيص الأمراض الإستقلابية التي تتميز بتراكم مختلف أنواع الشحوم داخل الخلايا.
- ✓ **تقنيات التشرب بالمعدن** Metal impregnation techniques

تُستخدم أملاح الفضة لرؤية ألياف معينة في المطرق خارج الخلوي و مكونات خلوية نوعية في النسيج العصبي.

أنواع المجاهر

المجهر الضوئي :Light Microscope

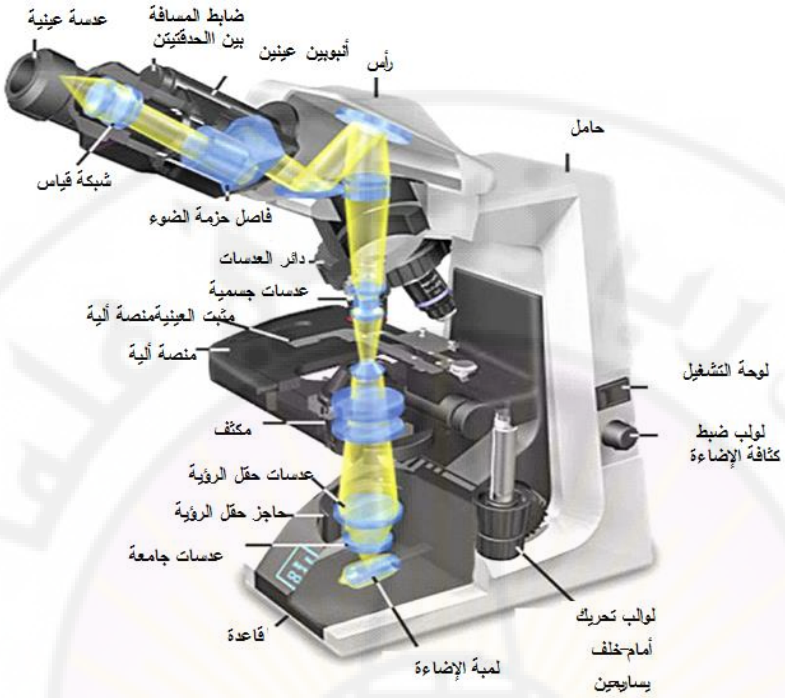
يعتمد المجهر الضوئي على تركيز الضوء على الشيء المراد فحصه و تفاعل حزمة الضوء مع المكونات الخلوية في العينية فيسهل بذلك الكشف عن العينية المراد فحصها. هذا بالإضافة إلى كونه أداة تكبير تعمل على مرحلتين: تقوم العدسة الجسمية بالتكبير الأولي، ثم تقوم العدسة العينية بتكبير الصورة الأولية مرة ثانية. يستخدم لفحص اللطخات و الشرائح الملونة بالملونات التقليدية و الشرائح الملونة بتقنيات

الكيمياء الخلوية و المناعة الكيميائية الخلوية و محضرات التصوير الإشعاعي الذاتي من أجل معرفة أنواع الخلايا و الأنسجة في العينة بأبعادها الثنائية. يتألف المجهر الضوئي من جزئين (الشكل 1-3):

1-ميكانيكي : مكون من قاعدة، حامل، ضوابط صغيرة و كبيرة، لوحة متحركة مخروط حامل للعدسات، أنبوبي العدسات العينية

2-بصري يحتوي على ثلاث مجموعات من العدسات وهي المكثف والعدسة الجسمية والعدسة العينية.

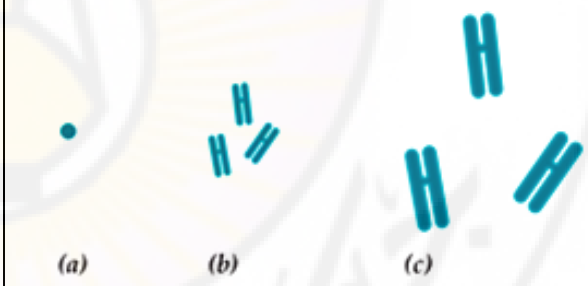
- يجمع المكثف الضوء ويركزه ينتج عنه مخروط من الضوء يضيء الشيء المراد فحصه
- تقوم العدسات الجسمية بتكبير و إظهار الصورة المضيئة للشيء باتجاه العدسة العينية. تكبر العدسة العينية أيضاً هذه



الشكل 1– 3 يوضح مكونات ومسار الضوء في المجهر الضوئي العادي (الأعلى) و المجهر الإلكتروني (الأعلى)

القوة التمييزية لعين الإنسان و أنواع المجاهر المختلفة

Human eye	0.2 mm
Bright-field microscope	0.2 μm
SEM	2.5 nm
TEM	
Theoretical	0.05 nm
Tissue section	1.0 nm
Atomic force microscopy	50.0 pm



الشكل 1-4 الفرق بين التكبير و القوة التمييزية: عند فحص العينة (a) بالتكبير 100 فإنها تبدو على شكل قرص دائري أزرق اللون، إلا أنه عند استخدام تكبير 400 تبين أن القرص الدائري الأزرق ما هو إلا عبارة عن ثلاثة أشكال على شكل حرف H، و هذا يعني أن القوة التمييزية و التكبير زادت (b). عند استخدام العدسة الزيتية ذات التكبير 1000 لوحظ زيادة في تكبير الشكل (b) فقط و لم يترافق ذلك بزيادة في القوة التمييزية كما هو مبين في (c) و أطلق علماء البصريات على هذا "التكبير الفارغ" كونه لا يترافق مع قوة تمييزية

- الصورة و تبرزها إلى شبكية الشخص الفاحص أو على صفيحة تصويرية أو (للحصول على صورة رقمية) على الكشاف.
- يمكن حساب التكبير الإجمالي من خلال حاصل ضرب القوة التكبيرية للعدسة الجسمية مع العدسة العينية.

REMEMBER

1 - الحصول على صورة مفصلة و واضحة بالمجهر يعتمد على عامل حاسم يدعى القوة التمييزية Resolving power يمكن تعريفها

بمايلي: "أصغر مسافة بين جسيمين يمكن رؤيتهما كشيئين منفصلين" الشكل 1-4

2- تبلغ القوة التمييزية في المجهر الضوئي 0.2 ميكرون حيث تسمح هذه القوة بأخذ صورة جيدة مكبرة من 1000-1500 مرة. بعبارة أخرى لا يمكن تميز الأشياء الأصغر من 0.2 ميكرون (مثل غشاء الخلية) بالمجهر الضوئي، يمكن رؤية شيئين، مثل جسيمان حالان، على أنهما شيء واحد إذا كانا مفصولين عن بعضهما بمسافة تقل عن 0.2 ميكرون.

3- تعتمد جودة الصورة و وضوحها وغناها بالتفاصيل على القوة التمييزية للمجهر لذا يكون للتكبير المجهري قيمة إذا ترافق مع قوة تمييزية عالية فقط.

4- تعتمد القوة التمييزية للمجهر على ثلاثة عوامل: a- البعد البؤري للعدسة b- طول موجه الضوء c- خاصية انحراف الضوء. بناءً على ذلك يوجد فرق بين التكبير و بين القوة التمييزية. يوضح الشكل 3-8 الفرق بينهما.

إذا رغبت في شراء مجهر لمخبرك ابحث عن القوة التمييزية للمجهر كما تبحث عن استطاعة المحرك "كم حصان" عند شرائك سيارة.

مجهر القوة الذرية Atomic force microscope

- مجهر غير بصري يعمل بالطريقة نفسها التي تعمل فيها أنامل الأصابع عندما تتحسس جلد الوجه عند عدم وجود مرآة
- يعتبر واحداً من أقوى الأدوات لدراسة السطح الطبوغرافي للعينة على المستوى الجزيئي والذري بقدرة تمييزية عالية.
- مزود بمسبار حاد جداً يصل إلى حجم ذرة واحدة في رأس المسبار يستطيع إجراء مسح للعينة بخطوط متوازية على ثلاثة محاور x و y و z باستخدام حزمة ليزرية و تقنيات النانو (الشكل 1-5) لا تحتاج العينات في هذا النوع من المجاهر إلى تثبيت أو أن توضع في حجرة خالية من الهواء كما هو الحال في المجهر الإلكتروني، فيمكن أن تكون العينة في الماء.

المجهر الإلكتروني Electron Microscope

- يعتمد المجهر الالكتروني النافذ و الماسح على تفاعلات الإلكترونات مع مكونات النسيج، حيث أن طول الموجة في الحزمة الإلكترونية أقصر من الحزم الضوئية لذا تسمح بزيادة القدرة التمييزية بألف ضعف(الشكل 1-7).
- **المجهر الالكتروني النافذ** Transmission Electron Microscope :
- يسمح نظرياً بقوة تمييز عالية جدا تقدر 0.05 نانوميتر، من الناحية العملية يمكن رؤية جميع التفاصيل الدقيقة جداً للعينة بأبعاد ثنائية كالعضيات و المعقدات البنيوية في الخلية بقوة تمييز تقدر بـ 1-10 نانوميتر. تتفاعل بعض الالكترونات مع المكونات الخلوية و تكمل مسارها بينما تعبر الالكترونات الأخرى العينة الخلوية بدون تفاعل حيث تصل
- معظم الالكترونات إلى العدسات الجسمية مشكلة صورة مكبرة و من ثم تعبر إلى عدسات مكبرة أخرى. لا تستطيع عين الإنسان رؤية الالكترونات لذا تعرض الصورة على شاشة متألقة، تبدو الصور رمادية اللون أي بيضاء و داكنة (الشكل 1-6)
- **المجهر الإلكتروني الماسح** Scanning electron Microscope
- يسمح المجهر الإلكتروني الماسح برؤية ثلاثية أبعاد كاذبة لأسطح الخلايا و الأنسجة و الأعضاء (الشكل 1-7). لا تعبر حزمة الإلكترونات من خلال العينة في هذا النوع من المجاهر/حيث تُغلف العينة بطبقة رقيقة من ذرات معدنية يصعب على الإلكترونات اختراقها و بالتالي تنعكس الإلكترونات و تظهر على الشاشة كصورة بيضاء و داكنة (رمادية)

المجهر الإفتراضي \ المجهر الرقمي

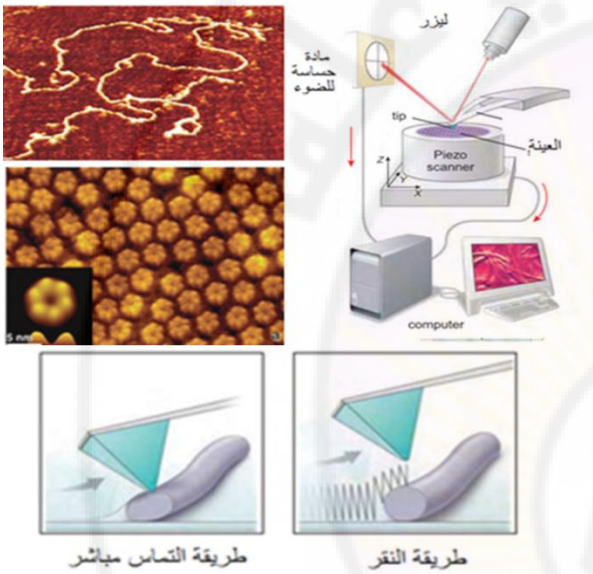
virtual microscope\ digital microscope

- مجهر غير بصري يعمد على مسح الشريحة النسيجية الزجاجية بجهاز ماسح ضوئي يدعى slide scanner موصول بجهاز حاسوب فيه برامج تقوم بإظهار مكونات الشريحة النسيجية من خلايا و مادة خارج خلوية، من ميزات هذه المجاهر الحديثة (الشكل 1-8)
  - دقة الصور تتجاوز 100 ألف نقطة لكل بوصة و هي دقة تتجاوز بكثير الدقة التي يمكن الحصول عليها من ساحة المجهر الضوئي.
  - اعتماد الكثير من الجامعات على تغير أساليب التعليم التقليدية و التخلص من المساحة المادية و المعدات و العينات الى نموذج يعتمد على التقنيات المعلوماتية و يعزز هذا من راحة الوصول الى مجموعة كبيرة من الشرائح الرقمية بدرجة عالية الدقة و الوضوح مقاومة للتلف و الكسر و ذلك من خلال الوصول إلى الإنترنت عبر الحاسوب و هذ يجعل الشرائح النسيجية متاحة إلى قطاع عريض من الأفراد (طلاب – أساتذة). يوجد على صفحات ويب الكثير من المواقع التي تهدف الى تعليم بنية و مكونات النسج من خلال الصور الرقمية بتكبيرات مختلفة مع شرح مفصل و التدرب على كيفية تمييز مكونات الانسجة و الأعضاء و اصبحت البرامج و التطبيقات تستخدم على نطاق واسع بين طلاب الجامعات على الموبايل و الحاسوب .لقد تحولت مخابر النسج في جامعة ميشغن و مينسوتا مخابر فيها مجاهر افتراضية (حواسيب فيها تطبيقات و برامج رقمية)

تقنية الكيمياء النسيجية histochemistry :

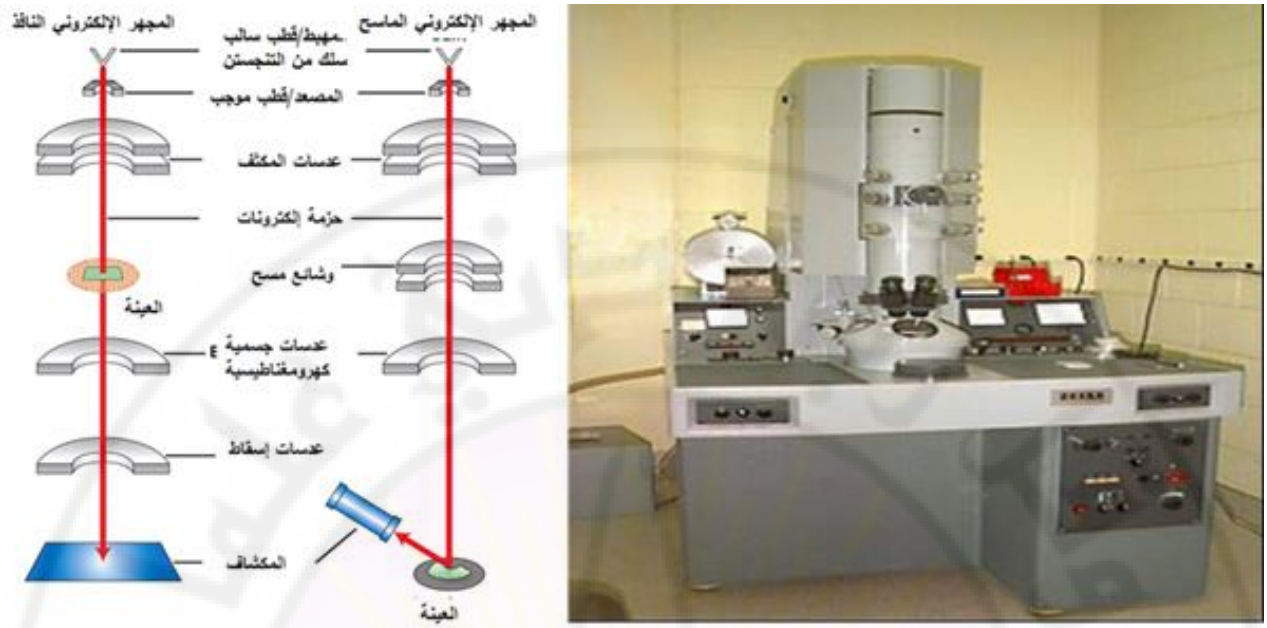
يستخدم مصطلح الكيمياء الخلوية للإشارة إلى طرائق تحديد أو معرفة مكان توضع المواد في الخلايا من خلال تفاعلات كيميائية معينة أو نتيجة تفاعلات الانجذاب الشديدة بين الجزيئات، حيث ينتج عن ذلك مركبات ملونة غير منحلة أو مركبات كثيفة تساعد في تحديد موضع مواد معينة بالمجهر الالكتروني أو الضوئي (الشكل 1-9).

- الشوارد Ions يمكن الكشف أو معرفة توضع العديد من الشوارد (مثل الكالسيوم ، الحديد ، الفوسفات) باستخدام تفاعلات كيميائية تؤدي إلى ظهور مركب داكن غير منحل في الأنسجة.

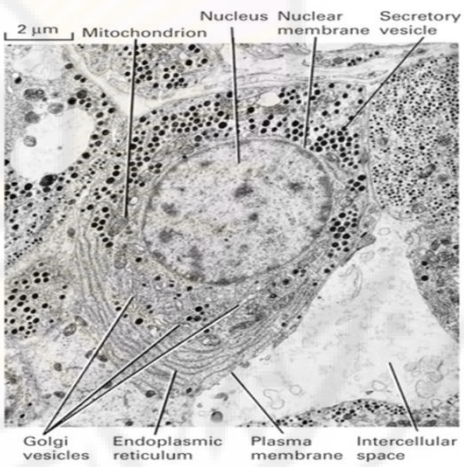


الشكل 1–5 يوضح خيط الدنا (اليسار) وبينة مسام الإرتباط الفضوي (اليمين). الشكل السفلي آلية مسح المسبار للعينية في المجهر القوة الذرية في وضعية تماس مباشر و النقر

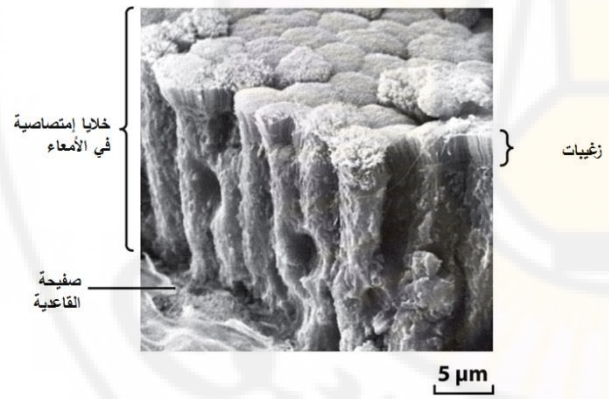
- الأحماض النووية:يتم تحديد موضع و كمية الدنا من خلال استخدام تفاعل فيولجين Feulgen reaction حيث يظهر DNA بلون أحمر
- الأنزيمات تعتمد هذه الطريقة على مقدرة الأنزيمات التفاعل مع المادة الخاضعة لها و ينتج عن ذلك مركب غير منحل يترسب فوق الأماكن التي تحتوي على الأنزيم في العضيات و يمكن رؤيتة ذلك بالمجهر الضوئي أو الالكتروني، فمثلاً، يمكن الكشف عن أنزيم الفوسفاتاز Phosphatase باستخدم فوسفات الرصاص أو كبريتات الرصاص كمادة تتفاعل مع الفوسفاتاز الحمضي في الجسيمات الحالة.



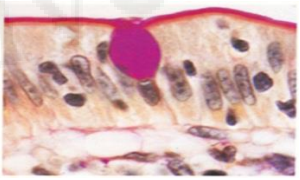
الشكل 1– 6 يوضح مكونات ومسار الضوء في المجهر الضوئي العادي (الأعلى) و المجهر الإلكتروني (الأعلى)

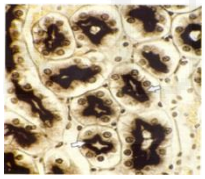


الشكل 1-7 A لخلية واحدة تبدو ثنائية الأبعاد بالمجهر الإلكتروني النافذ



الشكل 1-7 B لخلايا اسطوانية في ظهارة الأمعاء تبدو ثلاثية الأبعاد بالمجهر الإلكتروني الماسح





الشكل1-8 يبين تلون المخاط بصبغة PAS في خلية كأسية و تلون أنزيم الفوسفاتاز في خلايا نبيبات الكلية



الشكل 1-9 يوضح أجزاء المجهر الإفتراضي\الرقمي

تستخدم العديد من الطرائق الكيميائية الخلوية بشكل روتيني لتشخيص الأمراض للكشف عن أمراض إختزان الحديد و الغليكوجين.

- <u>قليل السكاريد و متعدد السكاريد</u>: يستخدم تفاعل حمض البيروديك شيف (PAS) للكشف عن الغليكوجين و البروتينات السكرية كالمخاط في الخلايا
- <u>الشحوم</u> تستخدم محاليل كحولية مشبعة بالملونات، كالسودان الأسود و السودان IV حيث تنحل هذه الصبغات في قطِرات الشحم الخلوية و تصبح ملونة بالأحمر أو الأسود. يمكن معرفة تموضع مكان الكوليسترول و الاستيرات و اللبيدات الفوسفورية و اللبيدات البروتينية في الخلايا لتشخيص الأمراض الاستقلابية حيث تتراكم أنواع مختلفة من الشحوم داخل الخلايا

تقنية المناعة الكيميائية النسيجية

Immunohistochemistry

تعتمد هذه التقنية على التفاعل بين المستضد antigens و الضد antibody و تعد من أكثر التفاعلات النوعية بين الجزيئات، و لهذا السبب أصبحت تقنيات الأضداد الموسومة ذات أهمية بالغة في معرفة أماكن توضع العديد من البروتينات. يجب توفر ضد للبروتين المراد الكشف عنه لإجراء المناعة الكيميائية الخلوية، و لتحقيق ذلك يجب عزل البروتين و تنقيته بتقنيات بيوكيميائية قبل إنتاج الأضداد. تجرى هذه التقنية بطريقتين:

المناعة الكيميائية الخلوية المباشرة : يوسم الضد (وحيد أو متعدد النسيلة) بواسم مناسب و يحضن المقطع النسيجي بالضد الموسوم لبعض الوقت ليتفاعل و يرتبط الضد الموسوم مع بروتين X . يفحص المقطع مجهرياً لمعرفة مكان توضع بروتين X و خواصه (الشكل 1-10)

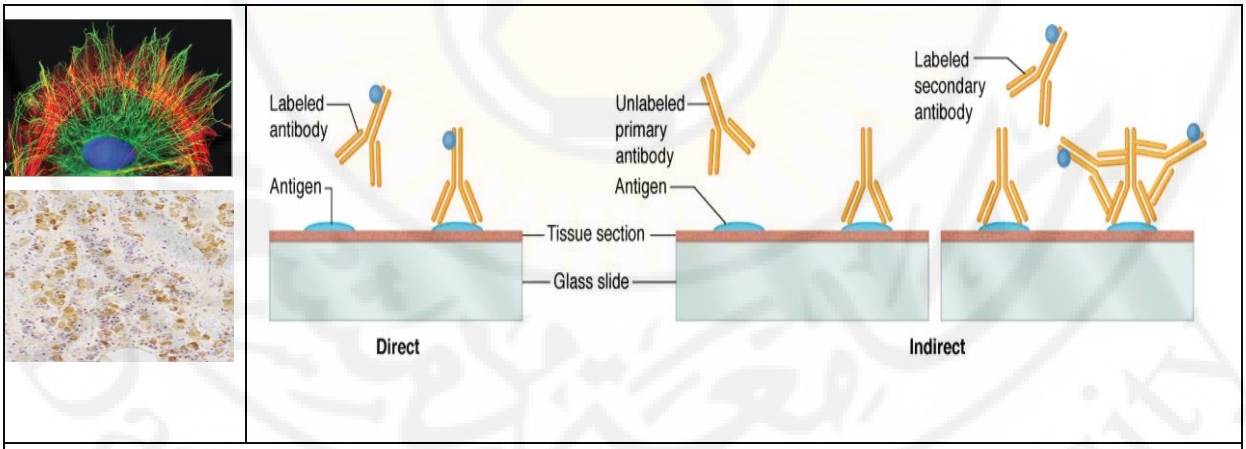
المناعة الكيميائية الخلوية غير المباشرة : أكثر حساسية و تتطلب استخدام ضدين و خطوات أخرى، فبدلاً من وسم الضد (الأولي) النوعي لبروتين X يوسم ضد ثانوي منتج من حيوان مختلف ضد صنف الغلوبولين المناعي الذي ينتمي إليه الضد الأولي (الشكل 1-10). تستخدم المناعة الكيميائية الخلوية في المزارع الخلوية أو شرائح الخلوية بالمجهر الضوئي و المجهر الإلكتروني النافذ.

تتجلى أهمية المناعة الكيميائية الخلوية في بحوث بيولوجيا الخلية و الأنسجة و في التشخيص المخبري للعديد من الأورام والسرطانات و الأمراض.

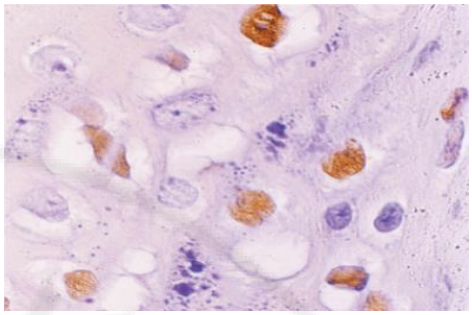
تقنية التهجين Hybridization *techniques*

الضد هو بروتين سكري من عائلة الغلوبولينات المناعية immunoglobulins تنتجه الخلايا البلازمية عند تعرض الجسم لمستضد غريب (بروتين x) و يرتبط به بشكل نوعي. يوجد نوعان من: أضداد متعددة النسيلة Polyclonal antibody ترتبط بمناطق مختلفة من بروتين X و أضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibody ترتبط بمنطقة واحدة من بروتين X. توسم الأضداد عادة بمركبات متألقة أو أنزيم البيروكسيداز أو الفوسفاتاز القلوي الذي يكشف عنه بالكيمياء الخلوية

- التهجين هو عبارة ارتباط بين سلسلتين مفردتين من الحموض النووية (DNA مع DNA أو RNA مع RNA أو DNA مع RNA) التي تتعرف على بعضها إذا كانت سلاسل متممة



الشكل 1-10 يبين كيفية ارتباط الأضداد بالمستضد في الشرائح النسيجية في تقنية المناعة الكيميائية الخلوية المباشرة و غير المباشرة. الصورة اليسارية العلوية: لاحظ تلون الأكتين "لون أحمر" بتقنية المناعة الكيميائية بضد موسوم بمادة متألقة و النبيبات الدقيقة بأضداد موسوم بمادة متألقة . الصورة اليسارية السفلية غدة نخامية تظهر فيها الخلايا المفرزة لهرمون الإباضة LH بإستخدام أضداد موسومة لهرمون الإباضة



الشكل 1-11 خلايا ملونة بالتهجين المكاني. مقطع نسيجي في ثألول تناسلي فيه العديد من الخلايا الظهارية الحاوية على الفيروس الورمي الحليمي البشري (HPV) تم تحضين المقطع النسيجي بمحلول يحتوي مسبار DNA موسوم يشير اللون البني إلى الخلايا الحاوية على الفيروس الورمي الحليمي

- تستخدم هذه التقنية

1. للكشف عن أماكن تموضع تسلسلات معينة من نيكلوتيدات الرنا المرسال و الدنا من خلال استخدام مسابر من نيكلوتيدات موسومة (الشكل 1-11)
2. للكشف عن التسلسلات المتممة لها في الخلايا أو في الأنسجة لدراسة التعبير الجيني من خلال معرفة الخلايا المحتوية على mRNA (التي تم فيها إنتساخ الجين المطابق له)
3. تحديد مكان جين ما في صبغي معين و تحديد فيما إذا كانت الخلية تحتوي على تسلسل نوعي لـ DNA (جين أو جزء من جين)

المستضدات	التشخيص
سيتوكيراتينات نوعية cytokeratins	أورام ذات أصل ظهاري
هرمونات بروتينية و متعددات بيتيد Protein and poly peptide Hormones	للهرمونات البروتينية و متعددات البيتيد المشكلة للأورام الصماوية
مستضد السرطان الجنيني(CEA) carcinoembryonic antigen	الأورام الغدية خاصة في الجهاز الهضمي و الثدي
مستقبلات الهرمونات الإستيروئيدية steroid hormone receptors	أورام خلايا قناة الثدي
مستضدات فيروسية	إصابات فيروسية معينة

4. يمكن إجراء التقنية في محلول من الأحماض النووية (لطخة نورثن و سورثن) أو مباشرة على الخلايا و المقاطع الخلوية و عندئذ يدعى التهجين المكاني In Situ Hybridization.

مشاكل دراسة المقاطع النسيجية Problem in the study of tissue sections

- النقطة الرئيسية التي يجب تذكرها عند دراسة و تحليل المقاطع النسيجية الملونة هي أن الشرائح المجهرية التي تُشاهد بالمجهر هي المنتج النهائي لسلسلة عمليات بدأت بتثبيت العينة و إنتهت بوضع الساترة على الشريحة.
- تسبب العديد من الخطوات في تقنية تحضير المقاطع النسيجية تشوه Distort في النسيج مشكلةً تغيرات أو شذوذات بنيوية تدعى **خدعات** Artifacts. تختلف البنى النسيجية المشاهدة بالمجهر قليلاً عن البنى النسيجية في الجسم الحي. يجب على الطلاب الحذر من و جود هذه الأشياء المصطنعة و لديهم المقدرة للتعرف عليها تتضمن هذه التشوهات

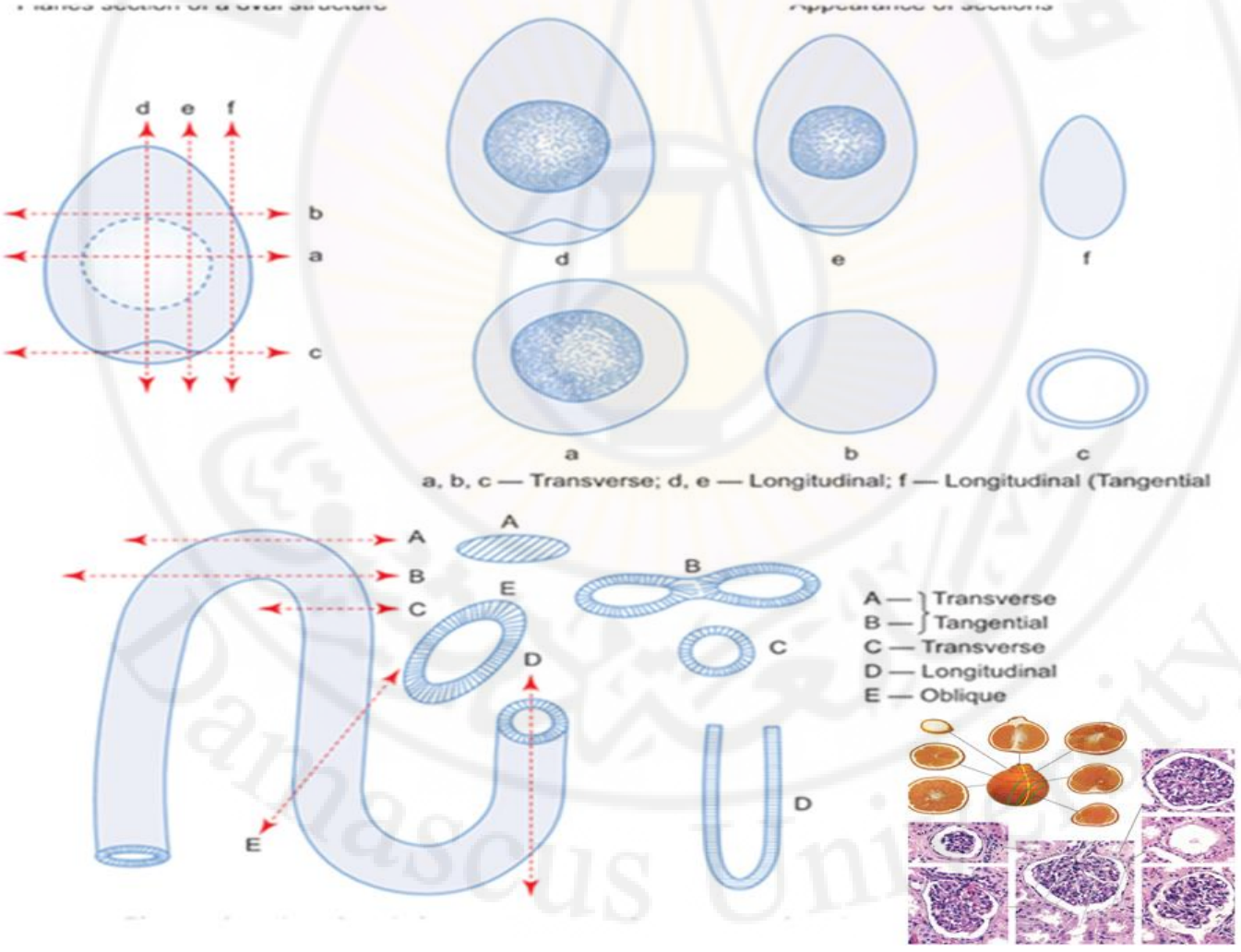
- الإنكماش الجزئي للخلايا أو للمناطق النسيجية الذي ينجم عن التثبيت بالإيثانول أو الحرارة المستخدمة في عملية إدماج البرافين.
- ظهور فراغات مصطنعة (زائفة) بين الخلايا و مكونات النسيج الأخرى بسبب الانكماش
- . يعتبر فقدان الجزيئات كالشحوم و الغليكوجين و المواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض نتيجة التثبيت أو المحاليلالمستخدمة في عمليتي التجفيف و الترويق مصدر آخر لتشكل فراغات مصطنعة.

- التصدعات في المقاطع النسيجية كفراغات كبيرة في الأنسجة.
- التجاعيد سبب إلتباس مع البنى الخيطية كالشعيرات الدموية
- الترسبات اللونية تسبب إلتباس مع البنى الخلوية كالحبيبات الهيولية..

- عدم إمكانية تفريق جميع المكونات النسيجية في شريحة نسيجية واحدة ملونة بطريقة واحدة. من النقاط التي يجب تذكرها في دراسة المقاطع النسيجية بالمجهر الضوئي هي فحص مقاطع نسيجية عديدة ملونة بطرق مختلفة لمعرفة بنية و تركيب النسيج بشكل كامل. بينما يسمح المجهر الإلكتروني النافذ بمشاهدة الخلايا و جميع العضيات و المشتملات محاطة بمكونات المطرق خارج الخلوي.

- **غياب البعد الثالث**

عند تقطيع نسيج ذو حجم ثلاثي إلى مقاطع رقيقة تبدو المقاطع بالمجهر ذات بعدين فقط الطول و العرض. لذا يجب على الشخص عند فحص أي مقطع نسيجي أن يضع نصب عينيه بأن هناك شيءً ما مفقود أمام أو خلف المقطع النسيجي



الشكل 1-12 يوضح كيفية تحول البعد الثالث في الأنسجة إلى أبعاد ثنائية و مستويات القطع

نظراً لأن العديد من البنى النسيجية أسمك من المقطع النسيجي. تبدو البنى الدائرية المرئية كمقاطع عرضية لكرات أو اسطوانات أو أنابيب تظهر بشكل حلقات (الشكل 1-12). كما أن البنى النسيجية تظهر بإتجاهات مختلفة لذا يختلف شكل الأبعاد الثنائية حسب مستوى القطع. يبدو الأنبوب الملفف بالمجهر كعدة بنى دائرية.

- **مستويات القطع**
  - يجب التذكر أيضاً بأن التراكيب النسيجية تقطع بشكل عشوائي لذا لابد من دراسة مقاطع نسيجية في مستويات مختلفة لفهم البنية الهندسية لعضو ما.
  - تسمح دراسة سلسلة من المقاطع النسيجية و إعادة بناءها في صور ثلاثية الأبعاد بفهم بنية العضو المعقدة أو الكائن الحي بشكل أفضل

على الرغم من تعقيدات جسم الإنسان إلا أنه يتألف من **أربعة أنسجة رئيسية** و هي: الظهاري و الضام و العضلي و العصبي. تتواجد هذه الأنسجة مرتبطة مع بعضها بنسب مختلفة و ليس كوحدات معزولة مشكلةً أعضاء و أجهزة مختلفة في الجسم.

تتكون جميع الأنسجة سابقة الذكر من مكونين رئيسيين خلايا و مادة/مطرق خارج خلوي (cells + extracellular matrix/material)، بناءً على ذلك أطلق العلماء على المكون الخلوي و المسؤول عن الوظائف الأساسي: **المتن** Parenchyma و النسيج الداعم الذي يتكون من نسيج ضام (ماعدا الدماغ و الحبل الشوكي الذي يحتوي على نسيج داعم خلوي يتمثل في الدبق العصبي) أطلق عليه مصطلح **سدى** (هيكل) Stroma

معايير تصنيف النسج

1. **البنية Structure**.والناحية الشكلية (المورفولوجي يعتمد هذا المعيار على شكل (مورفولوجية) وترتيب الخلايا (Form and Arrangement of.Cells) يستخدم بشكل خاص في النسيج الظهاري.
2. **تركيب المواد خارج الخلوية** :Composition of Extracellular Substances.يعتمد هذا المعيار على تركيب العناصر خارج الخلوية، كثافتها، ترتيبها، تنظيمها، والعلاقة فيمابينها .يستخدم بشكل خاص في النسيج الضام (الرخو – الكثيف- العظمي - الغضروفي
3. **وظيفة الخلية** . Cell Function:يعتمد هذا التصنيف على وظيفة وعمل خلايا النسيج.. يستخدم في تصنيف كلاً من النسيج العضلي حيث يحوي بروتينات تقلصية أي الميوزين والأكتين والنسيج العصبي الذي يتمتع بقابلية خلاياه لإستقبال ي التنبيهات الداخلية والخارجية ونقل الإشارة

ASSESS YOUR KNOWLEDGE **أختبر معلوماتك**

1. In preparing tissue for routine light microscopic study, which procedure immediately precedes clearing the specimen with an
organic solvent?
a. Dehydration
b. Fixation
c. Staining
d. Clearing
e. Embedding

2. Which of the following staining procedures relies on the cationic and anionic properties of the material to be stained?
a. Enzyme histochemistry
b. PAS reaction
c. H&E staining
d. Immunohistochemistry
e. Metal impregnation techniques

3. . In a light microscope used for histology, resolution and magnification of cells are largely dependent on which component?
a. Condenser
b. Objective lens
c. Eyepieces or ocular lenses
d. Specimen slide
e. The control for illumination intensity

4. Cellular storage deposits of glycogen, a free polysaccharide, could best be detected histologically using what procedure?
a. Autoradiography
b. Electron microscopy
c. Enzyme histochemistry
d. H&E staining
e. PAS reaction

5. Adding heavy metal compounds to the fixative and ultrathin sectioning of the embedded tissue with a glass knife are techniques
used for which histologic procedure?
a. Scanning electron microscopy
b. Fluorescent microscopy
c. Enzyme histochemistry
d. Confocal microscopy
e. TEM

6. Resolution in electron microscopy greatly exceeds that of light microscopy due to which of the following?
a. The wavelength of the electrons in the microscope beam is shorter than that of a beam of light.
b. The lenses of an electron microscope are of greatly improved quality.
c. For electron microscopy the tissue specimen does not require staining.
d. The electron microscope allows much greater magnification of
a projected image than a light microscope provides.
e. An electron microscope can be much more finely controlled
than a light microscope.

7. To identify and localize a specific protein within cells or the ECM one would best use what approach?
a. Autoradiography
b. Enzyme histochemistry
c. Immunohistochemistry
d. TEM
e. Polarizing microscopy

8. In situ hybridization is a histologic technique used to visualize what type of macromolecule?
a. Proteins
b. Carbohydrates
c. Certain enzymes
d. Nucleic acids
e. Lipids

9- Hospital laboratories frequently use unfixed, frozen tissue specimens sectioned with a cryostat for rapid staining, microscopic examination, and diagnosis of pathologic conditions. Besides saving much time by avoiding fixation and procedures required for paraffin embedding, frozen sections retain and allow study of what macromolecules normally lost in the paraffin procedure?
a. Carbohydrates
b. Small mRNA
c. Basic proteins
d. Acidic proteins
e. Lipid

النسيج الظهاري Epithelium Tissue

- الظهارات نسيج متخصص مكون من طبقات تنشأ جنينياً من الوريقات الثلاثة يبطن السطوح الداخلية و يغطى السطوح الخارجية في الجسم، لذا فإن كل شيء يدخل أو يخرج من الجسم يجب أن يعبر من خلال الصفيحة الظهارية
- الأنسجة الظهارية مكونة من خلايا متعددة الوجوه متراصة بشدة مع قليل من مادة خارج خلوية. تلتصق الخلايا الظهارية مع بعضها بشدة و تشكل صفائح خلوية
- **تتجلى الوظائف الرئيسية للأنسجة الظهارية** بمايلي:

1. -تغطية و تبطين و حماية السطوح (كبشرة الجلد و المرئ)
2. - إمتصاص (كالأمعاء) عن طريق الإدخال الخلوي أو الإحتساء
3. - إفراز العديد من البتيدات و الهرمونات و المخاط الخ (كالغدد)
4. - النقل عبر الخلوي transcellular transport من السطح الظهاري القمي الى القاعدي أو بالعكس للعديد من الجزئيات بآلياتa- الانتشار b- بوساطة البروتينات الناقلة c- بوساطة الحويصلات
5. -التقلص (كالخلايا العضلية الظهارية)
6. حاجز انتقائي و ذلك بفضل الالتصاقات السادة بين الخلايا الظهارية التي تمنع مرور المواد بين الخلايا بحرية

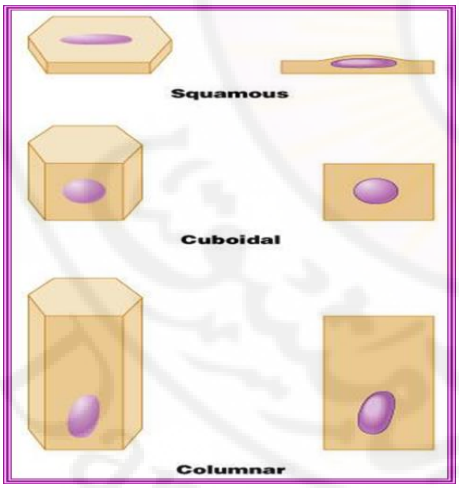
❖ يوجد ظهارات متخصصة في الجسم تحتوي خلايا حسية نوعية شديدة التخصص

- كالخلايا الذوقية في براعم الذوق و هي خلايا ظهارية عصبية
- كالظهارة الشمية التي تحتوي على عصبونات شمية

الصفات المميزة للخلايا الظهارية

1) **الشكل** shape يتراوح شكل و أبعاد الخلايا الظهارية من اسطواني مرتفع إلى مكعب إلى خلايا حرشفية منخفضة. يعزى تعدد سطوح الخلايا الظهارية إلى توضعها بجانب بعضها في طبقات أو كتل تشبه الى حد ما عدد كبير من بالونات مطاطية مسطحة مضغوطة في فراغ محدود.

2) **النواة** nucleus تعد نواة الخلية الملونة المفتاح الأساسي لمعرفة عدد و شكل الخلايا. إن شكل النواة مفيد جداً في تحديد فيما إذا كانت الخلايا تنتظم في طبقات، و معيار بنيوي أساسي في تصنيف الظهارات. نوى لها شكل مميز يتراوح من الكروي إلى المتطاول أو الإهليجي، و غالباً ما ينسجم شكل النواة تقريباً مع شكل الخلية لذا تمتلك الخلايا المكعبة نوى كروية و الحرشفية نوى مسطحة. إن المحور الطولي للنواة دائماً ما يكون موازياً للمحور الأساسي للخلية الشكل 1-2.



الشكل 2–1 يوضح شكل الخلايا الظهارية و انسجام النواة مع شكل الخلية

3) **اللاوعائية** avascularity تخلو الصفائح الظهارية من الأوعية الدموية و تتغذى بواسطة الإنتشار بينما التجمعات الظهارية الغدية غزيرة التروية الدموية، فمعظم الخلايا مجاورة للأوعية الدموية في النسيج الضام. اسفل الظهارات المبطنة لتجاويف الأعضاء الداخلية (الجهاز الهضمي و التنفسي و البولي) يدعى **الصفيحة الخاصة (المخصوصة)**Lamina Propria، التي

تعد مسؤولة عن الدعم للخلايا الظهارية و تزودها بالمواد الغذائية و تربطها مع الأنسجة التحتية (السفلية). تزداد مساحة الاتصال بين الخلايا الظهارية و الصفيحة الخاصة نتيجة عدم إنتظام سطح النسيج الضام الذي يشكل إنغمادات صغيرة تدعى **حليمات** Papillae. تكثر الحليمات في الأنسجة الظهارية و خاصة المعرضة منها للإحتكاك كالظهارة المغطية للجلد و اللسان و اللثة و الحنك الصلب.

4) **نهايات الحسية** sensory ends تحصل معظم الأنسجة الظهارية على نهايات عصبية حسية من الضفائر العصبية المتواجدة في الصفيحة المخصوصة أو قد تحتوي على خلايا حسية لمسية كبشرة الجلد، أما متقرنة العين فهي ظهارة تغطي السطح الأمامي للعين و حساسيتها ناتجة عن الأعداد الكبيرة من النهايات العصبية التي تنتشر بين الخلايا الظهارية المتقرنة

5) **التكاثر & التجدد السريع** rapid renewing تملك معظم الظهارات المقدرة على التجدد كون فترة حياة الخلايا قصيرة جداً من أيام إلى أسابيع، فمعدل تجدد ظهارة المعدة 3 أيام و الأمعاء أسبوع و بشرة الجلد حوالي 30 يوم

6) **القطبية (التقاطب)** Polarity تمتلك الخلايا الظهارية صفة القطبية إذ تتوزع العضيات الخلوية و البروتينات الغشائية بشكل غير متساوي في أجزاء مختلفة من الخلية. تدعى المنطقة المقابلة للصفيحة القاعدية من الخلية القطب القاعدي Basal pole بينما يدعى القطب المعاكس الذي يقابل الفراغ/اللمعة القطب القمي Apical pole. أما الجوانب المتداخلة المقابلة للخلايا المجاورة تدعى السطوح الجانبية Lateral surfaces. من الناحية الوظيفية يعكس توضع العضيات في مناطق مختلفة في الخلية الوظيفة المنوطة بالخلايا الظهارية وهذه أمثلة تبين ذلك:

a) الخلايا الظهارية المفرزة للبروتين تتميز بنواة قريبة من السطح القاعدي و جهاز غولجي فوق النواة، و كثرة الشبكة الخشنة في السطح القاعدي و حبيبات إفرازية قريبة من القطب العلوي

b) الخلايا الظهارية المهدبة تتميز بكثرة المتقدرات في القطب العلوي قريبة من الأجسام القاعدية للأهداب لتأمين الطاقة لحركة الأهداب.

c) الخلايا الظهارية الناقلة للشوارد تتوضع المتقدرات فيها قريبة من السطح القاعدي لتأمين الطاقة لنقل الشوار

d) الخلايا الظهارية الإمتصاصية تتميز بتموضع كميات كبيرة من الشبكة الهيولية الملساء في الجزء القمي من الخلية لمعالجة المواد الممتصة.

7) **الصفائح و الأغشية القاعدية** Basal laminae & basement memebranes عادة ما يستخدم مصطلح الغشاء القاعدي و الصفيحة القاعدية بشكل عشوائي في المراجع مما يسبب إلْتِباساً لدى القارئ لذا في هذا الكتاب، يشير مصطلح الغشاء القاعدي إلى البنى المرئية بالمجهر الضوئي (الشكل 2-2) و الصفيحة القاعدية الى البنى التي ترى بالمجهر الإلكتروني

a) **الغشاء قاعدي** basement memebrane طبقة كثيفة و رقيقة غير خلوية شبيه باللباد ترى بالمجهر الضوئي أسفل الظهارات و إيجابية لصبغة PAS ناتجة إتحاد **صفيحة قاعدية و صفيحة شبكية** (كما في الرغامى و الجلد و الامعاء و الحالب الخ) و في الأماكن التي تخلو من نسيج ضام يبدو الغشاء القاعدي مكون من إلتحام صفائحتين قاعديتين من كل طبقة ظهارية (كظهارة الأسناخ الرئوية و الكبب الكلوية) (الشكل 2-2، 2-2)

b) تختلف سماكته حسب أماكن تواجده و لكن وسطياً من 100- 300 نانومتير و يبدو واضحاً بالصبغات

التقليدية في الرغامى و الجلد و المثانة و الرحم نتيجة سماكة الصفيحة الشبكية

الصفيحة القاعدية basal lamina

تبدو بالمجهر الالكتروني كطبقة كثيفة سماكتها 20-100 نانوميتر. مكونة من شبكة دقيقة من ليفيات رفيعة جداً تدعى **بالصفيحة أو الطبقة الكثيفة** Lamina densa or dense layer. قد تحتوي الصفائح القاعدية على طبقة شفافة أو نيرة على جانب واحد أو على جانبي الصفيحة الكثيفة تدعى **بالصفائح أو الطبقات الشفافة** Laminae Lucidae or clear layer. و هذه الطبقات الشفافة هي خدعة نسيجية كما أظهرت تقنية التجميد بالحرارة البطئية و الضغط العالي بالمجهر الإلكتروني (الشكل 2-3)

تشكل المكونات الجزيئية الكبيرة للصفيحة القاعدية مصفوفات ثلاثية الأبعاد دقيقة و هي مكونة من أكثر من 50 نوع من البروتينات و لكن تم صنيفها الى اربع مجموعات (الشكل 2-3)

A. **لامينينات** Laminin جزيئات كبيرة من بروتينات سكرية مكونة من 3 سلاسل تتجمع بشكل تلقائي لتشكل صفيحة شبيهه بربطة الحذاء تتوضع مباشرة أسفل القطب القاعدي للخلايا لتثبيتها في مكانها بواسطة بروتينات الإنتيغرين. تلعب دورا في تطور و تمايز و تجدد الظهارات

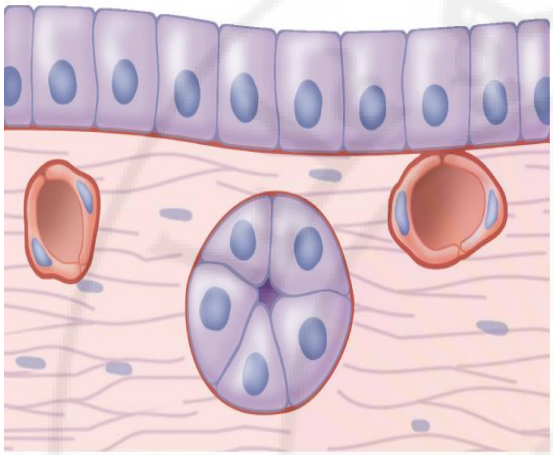
B. **كولاجينات** أكثرها تواجداً هو النمط IV تبلغ نسبته 50% و يشكل دعائم/سقالات في الصفيحة الكثيفة يحتوي على ثلاث سلاسل من ببتيدات متعددة تتجمع بشكل تلقائي لتشكل صفيحة شبيه باللباد مرافقة لطبقة اللامينين.

- يتواجد ايضاً نمط XV و XVIII و نمط VII الذي يعمل على ربط الصفيحة القاعدية بالصفيحة الشبكية

C. **بروتينات سكرية** منها **إنتاكتين** Entactin (**نيدوجين** Nidogen) و هو بروتين سكري مكبرت صغير يعمل كرابط بين الامينين و شبكة كولاجين نمط IV

D. **بروتيوغليكانات** تشغل الحيز الأكبر من بين المكونات السابقة و شره للماء و تحتجز كمية كبيرة من الشوارد و من أنواعها

- **بيرليركان** Perlercan بروتيوغليكان يحتوي على سلاسل جانبية من كبريتات هيباران. تتمثل وظيفته بربط اللامينين بكولاجين نمط IV و يتواجد في معظم الصفائح القاعدية للظهارات



الشكل(2–2) الصفائح القاعدية. تتوضع دائماً خارج الخلايا في الحد الفاصل بين الخلايا الظهارية و النسيج الضام. قد تلتحم الصفائح القاعدية لخليتين ظهارتين متجاورتين أو تبدو ملتحمة في الأماكن التي تخلو من النسيج الضام. تنتشر المواد الغذائية إلى الخلايا الظهارية عبر الصفيحة القاعدية. عادة ما تخترق ألياف عصبية الصفيحة القاعدية و لكن الشعيرات الدموية الصغيرة (الشعيرات مبطنة بخلايا ظهارية) لا تعبر الصفيحة القاعدية. عند مشاهدة مكونات الصفيحة القاعدية تحت المجهر الضوئي غالباً ما تدعى **الغشاء القاعدي**.

- **اغرين** agrin تكثر فيه سلاسل جانبية من كبريتات هيباران و يكثر في الغشاء القاعدي الكبي و له دور اساسي في عملية ترشيح الكلوي تُفرز جميع المكونات السابقة الذكر من الأقطاب السفلية للخلايا الظهارية و تختلف نسبتها الدقيقة في الصفائح القاعدية بين الأنسجة المختلفة و ضمن النسيج نفسه

تُفرز جميع المكونات السابقة الذكر من الأقطاب السفلية للخلايا الظهارية و تختلف نسبتها الدقيقة في الصفائح القاعدية بين الأنسجة المختلفة و ضمن النسيج نفسه

الصفيحة الشبكية Reticular lamina

- طبقة ليفية منتشرة بسماكة 200 نانوميتر تعد جزءاً من النسيج الضام أسفل الصفيحة القاعدية و ليست من انتاج الخلايا الظهارية. مكونة من
- لييفات كولاجين نمط III
- العديد من البنى التي تعمل على ربط الصفيحة القاعدية بالنسيج الضام التحتي:

a- **لييفات تثبيت** Anchoring fibrils و هي **كولاجين نمط** VII تمتد من الصفيحة القاعدية الى النسيج الضام إما تلتحم بلويحات التثبيت أو تلتف مشكلة عروة بداخلها لييفات الكولاجين ثم تعود تلتصق بالصفيحة القاعدية (الشكل. 2-3)

b- لييفات فيبريلين التي تربط الألياف المرنة بالصفيحة القاعدية

- لا يقتصر تواجد الصفائح القاعدية على الأنسجة الظهارية بل تمتلك أنواع أخرى من الخلايا لها إتصال مع النسيج الضام طبقة تشبه الصفيحة القاعدية يطلق عليها الصفيحة الخارجية external lamina، كما هو الحال في الخلايا العضلية و الشحمية و خلايا شوان حيث تفرز هذه الخلايا اللامينين و الكولاجين نمط IV و المكونات الأخرى التي من شأنها تشكيل حاجز يُحدد أو ينظم تبادل الجزيئات الكبيرة بين هذه الخلايا و النسيج الضام
- بروتينات الإنتغرينات و الدستروغليكانات *Integrins and dystroglycans* هي بروتينات عابرة للغشاء و تعمل كمستقبلات لبروتين اللامينين و منظم لتشكيل الصفيحة القاعدية

وظائف الغشاء القاعدي

1- دعم الخلايا الظهارية بنيوياً

2- تعمل كمصفاة لترشيح المواد التي تدخل الى الظهارات

2- القدرة على التأثير على قطبية الخلايا

3-تنظيم تكاثر الخلايا و تمايزها من خلال الإرتباط بعوامل النمو و تركيزها

2- التأثير على إستقلاب الخلايا و بقاءها على قيد الحياة

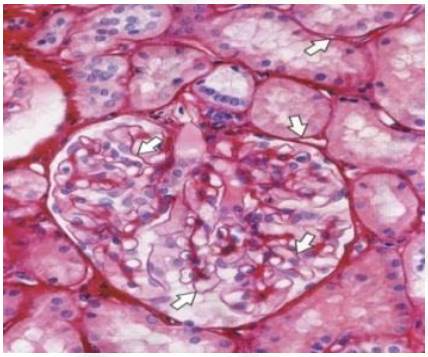
5-تنظيم بروتينات الغشاء الخلوي المجاور (من خلال التأثير على إيصال الإشارة)

6- تعمل كممرات لعبور الخلايا المهاجرة و خاصة النقائل السرطانية

7- التعصيب. تقوم الصفيحة الخارجية حول الخلية العضلية بإعادة بناء إتصالات عصبية عضلية جديدة

التطبيق الطبي

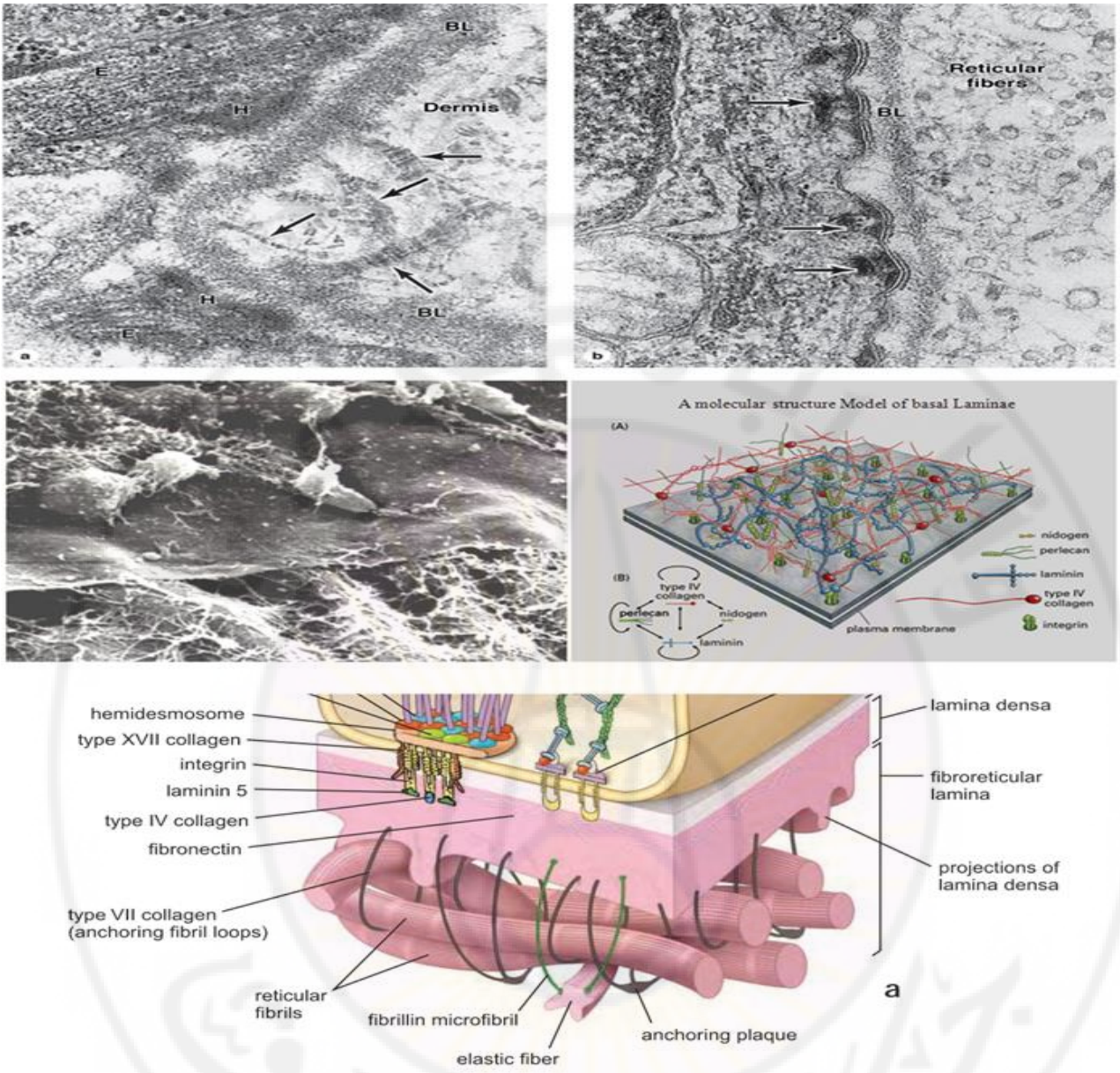
السرطانات التي تنشأ من الخلايا الظهارية و تشكل نقائل سرطانية Metastasis في أنسجة الجسم المختلفة عادة ما يبدأ شلال النقائل metastatic cascade بانفصال الخلايا السرطانية من الصفيحة الظهارية عن طريق تغير في تعبير الكادهيرينات و بعدها تصبح حرة و تشكل بروزات شبه اصبعية تدعى أرجل الإجتياح invadopodia و التي من خلالها تشق طريق في الغشاء القاعدي من خلال أنزيمات مفككة للإنتغرينات و اللامينات و الكولاجين و البروتيوغليكانات تفرزها الخلية الورمية حتى تصل إلى أقرب وعاء لمفاوي و منه تنتشر الى أنسجة الجسم المختلفة



الشكل(2–2) الأغشية القاعدية مقطع في الكلية يُظهر أغشية قاعدية نموذجية (أسهم) في العديد من النبيبات و البنى ضمن الكبيبة. يقوم الغشاء القاعدي في الكبيبة الكلوية بوظيفة الدعم و له دوراً هاماً كمرشح..

خصائص السطوح الجانبية للخلايا الظهارية

- تمتلك المناطق المختلفة في الخلايا المستقطبة وظائف مختلفة، فأغشية السطوح الجانبية تحتوي على العديد من الإنطواءات لزيادة مساحة السطح، مما يؤدي إلى زيادة مقدرتها الوظيفية.
- الخلايا الظهارية شديدة الالتصاق ببعضها لذا فهي بحاجة إلى قوى ميكانيكية عنيفة نسبياً لفصلها عن بعضها.
- تتميز الأنسجة الظهارية بخاصية الالتصاقات بين الخلوية لكونها تتعرض للإحتكاك و الضغط (كما هو



الشكل(2–3) البنية الدقيقة لمكونات الصفيحة القاعدية. صور بالمجهر الالكتروني النافذ توضح تفاصيل الصفيحة القاعدية في جلد الإنسان. (**a**) تحتوي الصفيحة القاعدية (BL) على طبقة كثيفة و طبقة شفافة على كلا الجانبين. تحتوي طبقة الأدمة التحتية على ليفات تثبيت (أسهم) مكونة من كولاجين يساعد في تثبيت الخلايا الظهارية بالنسيج الضام التحتي. لاحظ وجود جسيمات رابطة (واصلة) نصفية (H) في نقطة إتصال الظهارة بالنسيج الضام. تكبير 52.000. (**b**) تشكل الصفيحة القاعدية و الجسيمات الرابطة (الواصلة) النصفية (أسهم) و الألياف الشبكية تحت الصفيحة الشبكية غشاء قاعدي يمكن رؤيته أحيانا بالمجهر الضوئي. (**c**) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح يبين غشاء قاعدي يشبه حصيرة أو طبقة لباد تستند عليها الخلايا الظهارية (c-d) رسم تخطيطي يوضح المكونات الجزيئية للصفيحة القاعدية و الصفيحة الشبكية

- الحال في الجلد). تظهر في الأغشية الجانبية للخلايا الظهارية العديد من **المعقدات الارتباطية** junctional complexes **او موصلات بين الخلوية** intercellular junction و تظهر بالمجهر الضوئي عندما يكون مستوى القطع موازي لهذه الإلتصاقات الخلوية بمسمى الشريط الأنتهائي (الشكل 2- 5)

تم تصنيفها الى 3 أنواع:

1. **ارتباطات/موصلات محكمة او سادة** tight occluding junctions or zonula **تعمل كسدادات تمنع جريان المواد بين الخلايا**
2. **ارتباطات/موصلات التثبيت** anchoring junctions

و هي أماكن إلتصاقية قوية جداً تقاوم الإجهادات الميكانيكية التي تتعرض لها الخلايا الظهارية عن طريق الهيكل الخلوي للخلايا المجاورة ببعضها البعض و هي نوعين

- **النطيقة الملتصقة** zonula adherens وظيفتها ربط خيوط الأكتين في الداخل الخلوي لكلا الخلتين الملتصقتين
- **اللطخة الملتصقة** macula adherensأو جسيمات رابطة desmosomes ترتبط بالخيوط المتوسطة في الداخل الخلوي

3. ارتباطات/موصلات فضوية gap junctions تعمل كقنوات اتصال بين الخلايا المجاورة و ليس لها في االإلتصاقات بين الخلوية.

تتواجد مثل هذه الارتباطات في معظم أنسجة الجسم و لكنها تكثر بوضوح في الظهارات و لهذا السبب تم شرحها في هذا حيث تظهر في ترتيب معين من قمة إلى النهايات القاعدية للخلايا:

الارتباطات/الموصلات المحكمة او السادة tight occluding zonula or junctions

a) تتواجد في قمة الخلايا
b) يشير المصطلح اللاتيني لهذه الارتباطات إلى شكلها الهندسي. فمصطلح Zonula يشير إلى أن الارتباطات تشكل نطاق يحيط بالخلية بشكل كامل بينما يشير مصطلح Occludeus إلى إلتحامات غشائية تغلق المسافة بين الخلايا.
c) تبدو أغشية الخلايا المتجاورة بالمجهر الالكتروني النافذ قريبة جداً أو ملتحمة (الشكل 2-5 و 2-6).

التركيب الجزيئي :

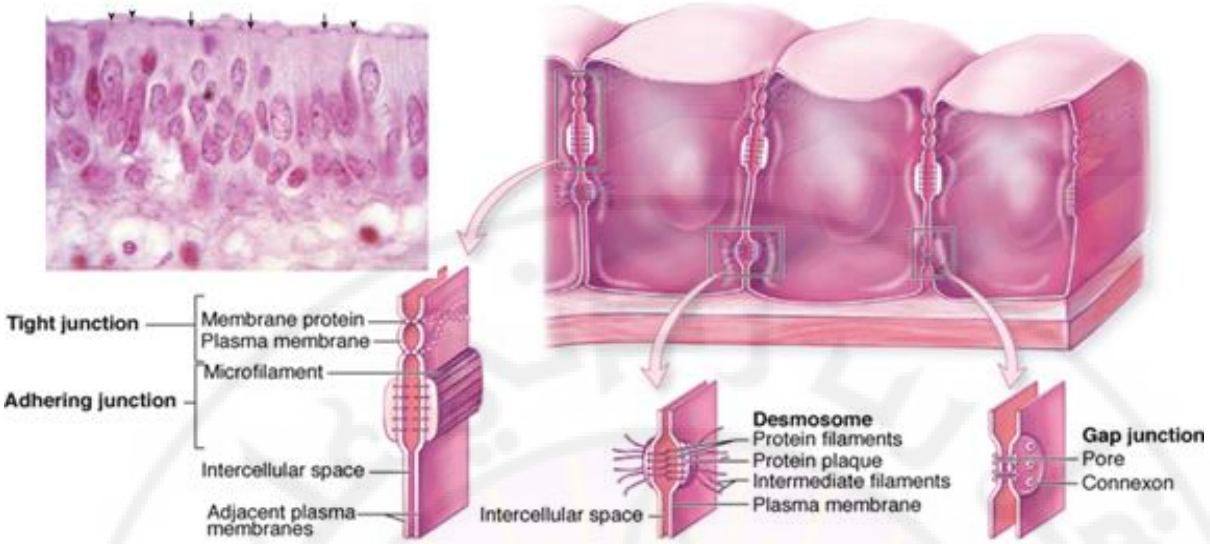
يعزى إلتحام الأغشية إلى تفاعلات مباشرة بين بروتينات **الكلاودين** و **أوكلودين** و **الجزيئات الإلتصاقية الرابطة** occludin, claudin, and adhesion molecule junctional) (*JAM*) العابرة للغشاء على جانبي الخلية. ترتبط هذه البروتينات الغشائية في الداخل الخلوي بالعديد من **البروتينات الرابطة** zonula occludens proteins (ZO-1, ZO-2, and ZO-3) و التي ترتبط بدورها بخيوط الأكتين كما هو موضح في الشكل 2-6).

الكلاودين يوجد في معظم الموصلات السادة و يشكل العمود الفقري لهذه الموصلات و إن الكلاودين نمط 2 و 16 يشكل قنوات مائية تمسح للماء و الشوارد بانتقال بين الخلايا، حيث لوحظ أن طفرة في كلاودين 12 يسبب الصمم بسبب زيادة في نفوذية هذه الموصلات في خلايا عضو كورتي

d) تبدو صور أماكن الإلتحام في تقنية الكسر التجميدي كجدائل شريطية متفرعة حول كل خلية (الشكل 2-6). يرتبط عدد الجدائل السادة أو أماكن الإلتحام عكسياً مع نفوذية الظهارة. إن الظهارات المحتوية على واحد أو عدد قليل من أماكن الإلتحام (كالنبيبات الكلوية الدانية) تكون أكثر نفوذية للماء و المواد المنحلة من الخلايا الظهارية التي تحتوي على العديد من أماكن الإلتحام (كالمثانة البولية).
e) هناك نوع غير مستمر من هذا النوع من الإتصالات على شكل شريط بين الخلايا البطانية في الأوعية الدموية (باستثناء أوعية الدماغ) يدعى **Fascia occludens**

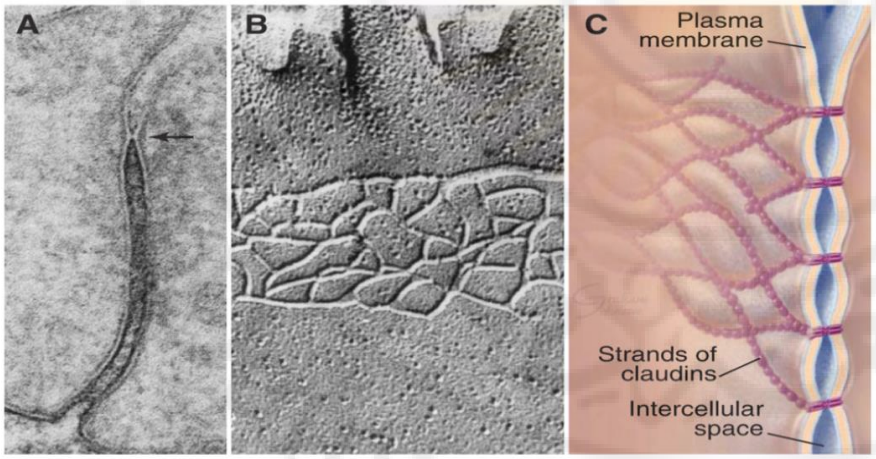
الوظيفة الأساسية للإرتباطات السادة

- منع عبور المواد كما في الظهارة المبطنة للمثانة أو تقييد عبور المواد كما ظهارة الأمعاء و نبيبات الكلية(بمعنى أخر تشكيل طريق نقل بين خلوي paracellular pathway
- تشكيل حاجز يمنع جريان المواد بين الخلايا الظهارية (طريق بين خلوي) في كلا الإتجاهين من القمة إلى القاعدة أو من القاعدة إلى القمة.
- تساهم الارتباطات السادة في تشكيل حيزين (حجرتين) وظيفيتين: حيز قمي يتكون من تجويف العضو (كلمعة الوحدة الإفرازية أو الأمعاء) و حيز قاعدي يبدأ في أماكن الإتصال و يطوق الأنسجة السفلية.

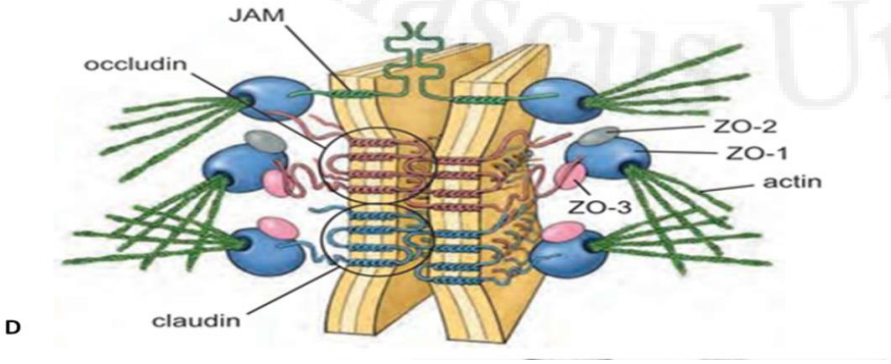


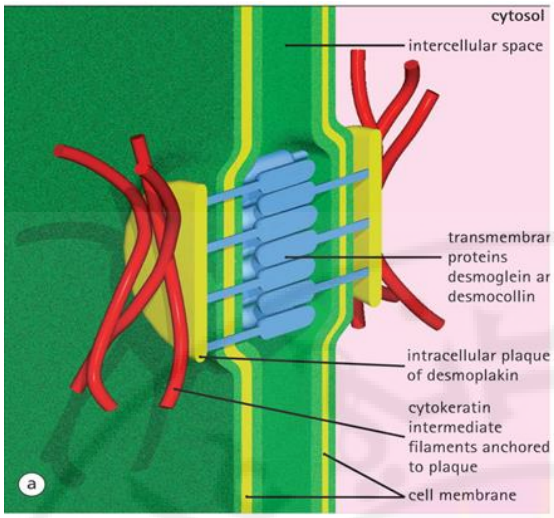
- تقوم بمنع إنتقال البروتينات الغشائية الداخلية من السطح القمي الى السطح الجانبي القاعدي و العكس بالعكس مما يسمح لجانبي الظهارة بالإحتفاظ بمستقبلات مختلفة و تؤدي وظيفتها بطرق مختلفة.

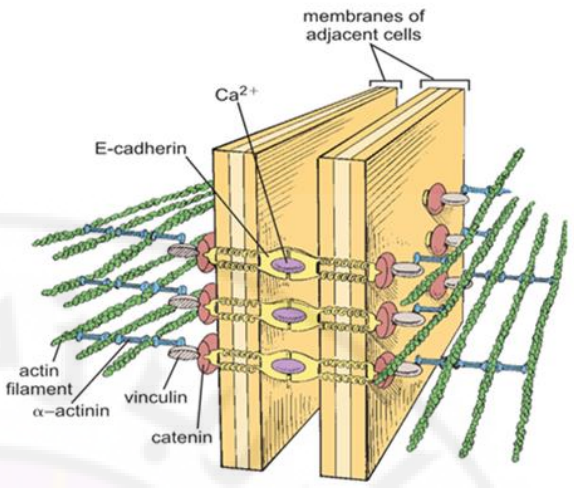
الشكل(2–5) معقدات الاتصال في الخلايا الظهارية. لاحظ ثلاثة خلايا ظهارية مكعبة خالية من محتوياتها تبين الأنواع الرئيسية الأربعة لمعقدات الإتصال بين خلايا:. إن **الارتباط المحكم** (النطيقة السادة) **و الارتباط الملتصق** (النطيقة الملتصقة) قريبة من بعضهما و يشكل كل واحد منهما شريط مستمر حول النهاية القمية للخليةو تعمل على ربط الداخل الخلوي بالخارج الخلوي. تشكل **الجسيمات الرابطة** المرتبطة مع الخيوط المتوسطة داخل الخلايا نقاط إرتكازية قوية جداً تساند الدور الذي تقوم به الارتباطات الالتصاقية. **الارتباطات الفضوية**، تعمل كقنوات بين خلوية لعبور الجزيئات. توضح **الصورة بالمجهر الضوئي المدرجة** في أعلى يسار الشكل الشريط الإنتهائي الذي يمثل معقدات الالتصاقية بين الخلايا (الموصل الساد وجسيم الرابط و النطيقة الإلتصاقية) عندما مستوى القطع عمودي على سطح الظهارة تظهر على نقاط (رأس السهم) و عندما يكون مستوى القطع موازي تظهر على شكل شريط (سهم صغير)



الشكل(2–6) يوضح الارتباط المحكم (النطيقة السادة) a يُظهر المقطع بالمجهر الإلكتروني مناطق قمية لخلتين ظهارتين موضحاً معقد إتصال مكون من نطيقة سادة b بتقنية الكسر التجميدي c التحام غشائي الخلية بوساطة بروتين الكلاودين d المكونات الجزئية البروتينة للإرتباط المحكم







الشكل 2–7 يوضح البنية الجزئية للديسموزمات (على اليسار) و الارتباط الملتصق\ النطيقة الملتصقة (على اليمين) و كيفية ارتباطها بخيوط المتوسطة و الأكتين على التوالي

➢

التطبيق الطبي

العديد من بروتينات الإرتباطات السادة تعد هدفاً لعدد من العوامل الممرضة فمثلاً **1**– cytomegalovirus و ذيفانات/سموم جراثيم الكوليرا تستهدف بروتينات ZO-1 and ZO-2, مما يسبب عبور الكثير من المواد بين الخلايا **2**– تستهدف الذيفانات المعوية لجراثيم Clostridium perfringen بروتين الكلاودين مما يتسبب بفقدان كميات كبيرة من السوائل الخلالية في الأمعاء **3**– تستهدف جراثيم Helicobacter pylor المسببة لقرحة المعدة بروتين ZO-1 مما يؤدي الى تعطيل ايصال الإشارات من الارتباطات السادة . **2**– يعد ZO-1 كابح ورمي و ضعف تعبيره إلى نقائل سرطانية

النطيقة الملتصقة أو الارتباط الملتصق

Zonula adherens or Adherent junction

1) يحيط هذا النوع من الارتباطات بالخلية، يتواجد عادة أسفل الإرتباط الساد و يؤمن إلتصاق متين للخلية مع الخلايا المجاورة (الشكل 2-5 و 2-7).
2) يحصل الالتصاق نتيجة بروتينات **الكادهيرينات** E-Cadherins العابرة للغشاء في كل خلية التي تفقد خواصها الإلتصاقية في غياب شوارد الكالسيوم.
3) ترتبط الكادهيرينات في داخل الخلية بخيوط الأكتين عن طريق بروتين **الكاتينين** Catenin
4) تشكل جميع هذه البروتينات لويحات ضبابية كثيفة إلكترونياً Dense plaques على السطوح الهيولية بالمجهر الإلكتروني.
5) . تشكل خيوط الأكتين المشاركة في هذا الإلتصاق جزءاً من الشبكة الانتهائية Terminal Web و هي جزء من الهيكل الخلوي في القطب العلوي في العديد من الخلايا الظهارية
6) تتمثل وظيفتها الأساسية ليس فقط التصاق الخلايا و لكن أيضاً في قطبية وتكاثر تمايز و هجرة و تجدد الخلايا الظهارية
7) تشير الأدلة الى أن المنطقة الضبابية التي تظهر بالمجهر الإلكتروني لهذا النوع من الإلتصاقات تمثل الشريط النهائي terminal bar الذي يتلون كمادة داكنة في قمم الخلايا الظهارية بالمجهر الضوي عندما يكون مستوى القطع موازي لهذه الإلتصاقات الخلوية، على الرغم أن الشريط النهائي يعرف عنه أنه يمثل الجسيمات الرابطة و النطيقة الالتصاقية و الموصلات السادة

8) تتصل نهايات الألياف العضلية القلبية ببعضها بلفافة ملتصقة fascia adherens شبيه جدً بالنطيقات الملتصقة من حيث البنية الجزيئية و إلا انها لا تكون على

Junction	Tight Junction (Zonula Occludens)	Adherens Junction (Zonula Adherens)	Desmosome (Macula Adherens)	Hemidesmosome	Gap Junction (Nexus)
Major transmembrane link proteins	Occludins, claudins, ZO proteins	E-cadherin, catenin complexes	Cadherin family proteins (desmogleins, desmocollin)	Integrins	Connexin
Cytoskeletal components	Actin filaments	Actin filaments	Intermediate filaments (keratins)	Intermediate filaments	None
Major functions	Seals adjacent cells to one another, controlling passage of molecules between them; separates apical and basolateral membrane domains	Provides points linking the cytoskeletons of adjacent cells; strengthens and stabilizes nearby tight junctions	Provides points of strong intermediate filament coupling between adjacent cells, strengthening the tissue	Anchors cytoskeleton to the basal lamina	Allows direct transfer of small molecules and ions from one cell to another
Medical significance	Defects in occludins may compromise the fetal blood–brain barrier, leading to severe neurologic disorders	Loss of E-cadherin in epithelial cell tumors (carcinomas) promotes tumor invasion and the shift to malignancy	Autoimmunity against desmoglein I leads to dyshesive skin disorders characterized by reduced cohesion of epidermal cells	Mutations in the integrin-β4 gene are linked to some types of epidermolysis bullosa, a skin blistering disorder	Mutations in various connexin genes have been linked to certain types of deafness and peripheral neuropathy

شكل حلقات كما النطيقات الملتصقة بل تكون على شكل واجهة عريضة

الجسيمات الرابطة أو اللطخة الإلتصاقية Desmosomes or Macula adherens

- من أقوى و أمتن المعقدات الإلتصاقية المتخصصة بتثبيت الخلايا الظهارية بشكل مباشر نظراً لارتباطها في الداخل الخلوي بالخيوط المتوسطة السيتوكيراتينية المتينة في الهيكل الخلوي كما تتواجد في خلايا غير الظهارية كما في الألياف العضلية القلبية (الشكل 2-7).

يشير المصطلح اللاتيني لهذا النوع من الإلتصاقات الى التصاق لطخي أو بقعي تشبه سلسلة من بقع اللِحام ليس نطاق حول الخلية.

- تمتلك الجسيمات الرابطة بنية قرصية الشكل على سطح خلية واحدة يقابلها نفس البنية في الخلية المجاورة
- تحتوي عدد كبير من أفراد عائلة الكادهيرينات حيث تعمل desmogleins و desmocollins على ربط غشائي الخليتين المتجاورتين
- ترتبط الأجزاء الهيولية من البروتينات العابرة للغشاء بداخل الخلية ببروتين بلاكوغلوبين Plakoglobin (هو شبيه ببروتين الكاتينين الرابط للأكتين) و الذي بدوره يرتبط ببروتين أكبر يدعى ديسموبلاكين Desmoplakin و كلاهما يشكل بنية كثيفة الكترونياً تشكل لويحة ارتكازية attachment plaque في الوجه الهيولي لغشاء الخلية
- ترتبط اللويحة بدورها مع الخيوط المتوسطة بدلاً من الأكتين. أما في الخلايا العضلية القلبية فترتبط بالديسمين

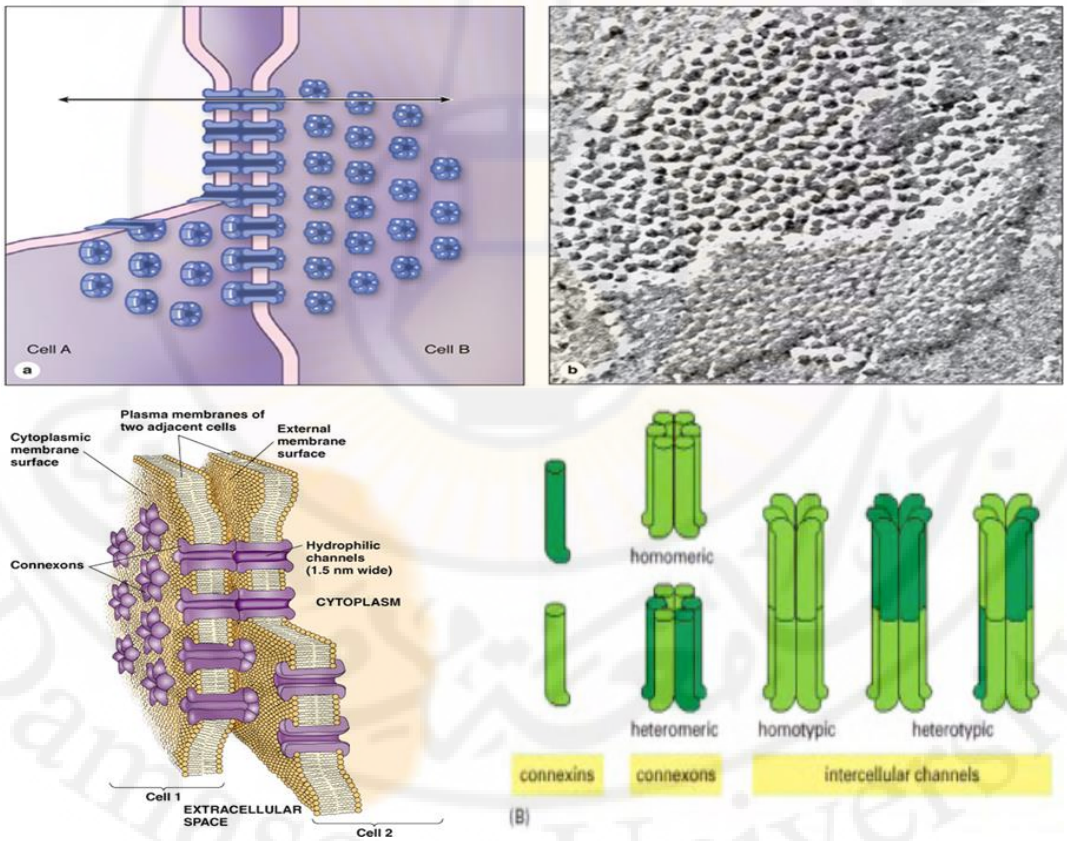
الإرتباطات/الموصلات الفضوية أو موصلات التواصل Gap or communicating junction

- تتواجد في أي مكان على طول الأغشية الجانبية للخلايا الظهارية و في جميع أنسجة الثديات.
- تظهر بالمجهر الالكتروني النافذ كمناطق تكون فيها أغشية الخلايا المتجاورة قريبة من بعضها للغاية (الشكل A8-2). بينما تبدو بالكسر التجميدي كتجمعات بروتينية عابرة للغشاء معقدة تشكل بقع أو لطخات دائرية في الغشاء الهيولي (الشكل 2-8).
- تشكل بروتينات المسماة **كونيكسينات** Connexins الارتباطات الفضوية ويحتاج كل ارتباط الى 12 وحيدة منConnexins (6 من كل خلية) تصطف كل 6 وحيدات لتشكل بنية معقدة بداخلها قناة بقطر 1-2 نانومتير تدعى **الكونيكسونات** Connexons،

- عند التصاق خليتين ببعضها تنتقل الكونيكسينات في أغشية الخلايا المتجاورة إلى جانبي الغشاء و تصطف لتشكل كونيكسونات بين خليتين (الشكل 2-8).
- يحتوي كل إرتباط فضوي على عشرات أو مئات الأزواج من كونيكسونات منتظمة الصفوف.
- تسمح الارتباطات الفضوية بتبادل سريع للجزيئات الأصغر من 1.5 نانوميتر بين الخلايا. تعبر بعض الجزيئات التي تتوسط إيصال الإشارت بسهولة كأُحادِيُّ فُسْفاتِ الغوانُوزين GMP و أُحادِيُّ فُسْفاتِ الأَدينُوزِين الحلقي cAMP و الشوارد من خلال الارتباطات الفضوية.
- تعمل الخلايا في العديد من الأنسجة بانسجام أكثر من عملها بشكل وحدات مستقلة. تعزى ضربات القلب المتناسقة إلى كثرة الارتباطات الفضوية.
- تلعب درجة pH و كمية الكالسيوم دوراً في فتح و غلق القناة الموصلات الفضوية، فارتفاع الكالسيوم و انخفاض pH يؤدي الى اغلاقها و العكس بالعكس

التطبيق الطبي

حدوث طفرات في بروتينات connexins يؤدي الى العديد من العوامل المرضية فمثلاً لوحظ ان الأشخاص الذين يعانون من فقدان السمعي الخلقي لديهم طفرة في connexin-26



- **الشكل(2–8) الارتباطات الفضوية.** (**a**) رسم تخطيطي لموصل فضوي (منظرمائل) يوضح المكونات البنيوية التي تسمح بتبادل المواد الغذائية و الجزيئات الإشارية بين الخلايا دون فقدان المواد في الفراغ بين الخلوي. تتكون قنوات الإتصال من أزواج من جزيئات ملتصقة (كونيكسونات)..(**b**) مقطع مُحضر بالكسر التجميدي يوضح موصل فضوي بين الخلايا الظهارية. يبدو الارتباط كتجمع يشبه اللطخة مكون من جزيئات بروتينية داخل الغشاء تدعى الكونيكسونات. (**c**).الرسم التخطيطي في الأسفل يبين غشائي خليتين متجاورتين بينهما موصل فضوي و أيضا يوضح بنية الكونيكسينات

خصائص السطح القاعدي للخلايا الظهارية

- يستند على غشاء قاعدي (تم شرحه آنفاً)
- تحتوي السطوح القاعدية لهذه الخلايا على طيات يمكن رؤيتها بالمجهر الالكتروني و تحتوي أيضاً على

تشابكات دقيقة في طيات الغشاء بين الخلايا المتجاورة مما يزيد مساحة السطح لحدوث النقل. تتمركز مضخات الصوديوم بين الأغشية القاعدية و الجانبية. يتوضع بين هذه الطيات متقدرات تؤمن الطاقة من أجل طرح شوارد +NA بشكل فاعل من الغشاء القاعدي للخلية يتبعها الكلوريد و الماء بشكل منفعل.

- تتوضع مستقبلات المراسيل الكيميائية (هرمونات و النواقل العصبية) المؤثرة على نشاط الخلايا الظهارية في الأغشية الجانبية القاعدية
- يلتصق السطح القاعدي بالغشاء القاعدي و النسيج الضام التحتي بنوعين من الارتباطات أو الإلتصاقات :

☐ جسيمات رابطة (واصلة) نصفية Hemidesmosome

- توجد في منطقة الإتصال بين بعض الخلايا الظهارية و الصفيحة القاعدية و تعمل على ربط الخلايا الظهارية بالصفيحة القاعدية السفلي (الشكل2-9)
- تكثر في الظهارات التي تتعرض للإحتكاك و الإجهادات الميكانيكة كالجلد و ظهارة التجويف الفموي
- ترتبط بالداخل الخلوي بالخيوط المتوسطة
- تشاهد بالمجهرالإلكتروني و تشبه بنيوياً شكل نصف الجسيم الرابط.
- . المكونات الجزيئية
- لويحات ارتكازية تحتوي بروتينات شبيه بالديسموبلاكين و بروتينات رابطة مثل Plectin و bullous pemphigoid230 و Erbin تعمل على ربط اللويحات بالخيوط المتوسطة
- بروتينات الإنتيغرين Integrins و كولاجين نمط XVII و هي بروتينات عابرة للغشاء حيث ترتبط بالداخل الخلوي باللويحات الإرتكازية و بالخارج الخلوي كالامنينين Laminin و كولاجين نمط IV..



حدوث طفرات أو تشكل أضداد للمكونات البروتينية للجسيمات نصف الرابطية يؤدي الى مرض الفقاع الفقاعي bullous pemphigoid و خصوصاً بروتين BP 230

☐ **الإلتصاقات البؤرية Focal adhesions**

- تتمثل وظيفتها في ربط الدخل الخلوي و خصوصاً خيوط الأكتين (خيوط الإجهاد) بالمادة خارج الخلوية و لا يقتصر تواجدها على الظهارات بل تتواجد في خلايا أخرى كخلايا النسيج الضام
- هذا النوع من الإلتصاقات ديناميكي و يلعب دوراً في هجرة الخلايا الظهارية و يكثر في الأنسجة الظهارية سريعة التجدد و التي لا تتعرض لكثير من الإجهادات
- تلعب دوراً أساسياً في تحسس الإجهادات في المادة خارج الخلوية و تنقلها الى الداخل الخلوي لذا فهي تقوم بدور إيصال الإشارات من خارج الى داخل الداخل الخلايا
- المكونات الجزيئية (الشكل2-9) تتمثل في
  - الداخل الخلوي: خيوط الأكتين و البروتينات الرابطة لها مثل التالين و فينكولين و أكتينين الفا و focal adhesion kinase
  - الجزء العابر للغشاء بروتينات الأنتغرين
  - يرتبط الأنتغرين بالمادة خارج الخلوية بالفيبرونكتين و اللامينين

خواص السطح القمي للخلية

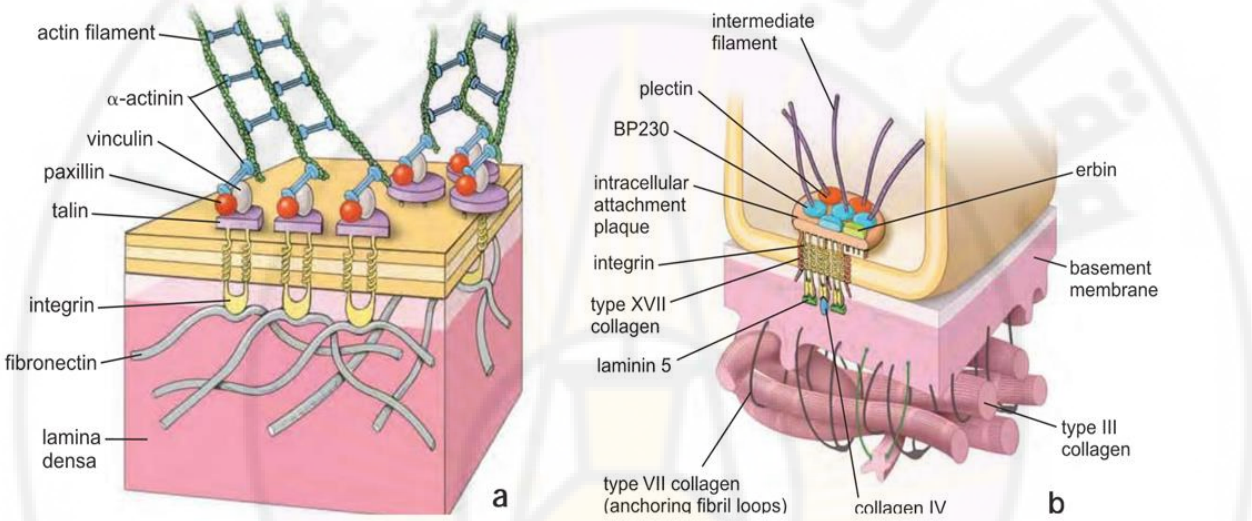
يحتوي السطح القمي أو الحر للعديد من أنواع الخلايا الظهارية على بنى متخصصة تزيد من مساحة سطح الخلية أو تعمل على إزالة المواد و الجزيئات العالقة بالظهارة.

☐ الزغيبات Microvilli

1) بروزات هيولية، تبدو بالمجهر الالكتروني على شكل إمتدادات أصبعية طويلة أو قصيرة أو على شكل طيات لها مسار متعرج يترواح عددها من بضعة زغيبات الى العديد و طولها 1 ميكرون و عرضها 0.08 ميكرون .

2) معظم الزغيبات مؤقتة و تعكس الحركات الهيولية و نشاط خيوط الأكتين (الشكل 2-10)
توجد على السطح القمي للخلايا الإمتصاصية كالخلايا الظهارية المبطنة للأمعاء الدقيقة و الخلايا المبطنة للنبيبات الدانية في الكلية

3) يتواجد ضمن كل زغيبة حزم من خيوط الأكتين الدائمة (الشكل 2-10) و بروتينات مرافقة للأكتين و بروتين مشكلة لحزم الأكتين منها fascinو espin و fimbrinو بروتين الميوزين نمط I الذي يربط الأكتين بالغشاء. كما يتواجد الفيلين Vilin في قمة الزغيبات و هو نوعي جداً للزغيبات و له في نموها ونضوجها حيث وترتبط النهاية الموجبة للاكتين به. لذا فحدوث طفرة في هذا البروتين يؤدي إلى عدم تشكل الزغيبات و فقدان الوظيفية الإمتصاصية للخلايا



الشكل (2–9) يوضح البنية الجزيئية للإلتصاقات البؤرية (a) و الجسيمات الرابطة النصفية (b) و كيف يتم ربط الداخل الخلوي بالخارجي الخلوي بمعقدات بروتينية عابرة للغشاء

4) تنتظم على شكل صفوف من عدة مئات. من **زغبيات** دائمة وجود المئات أو الآلاف منها في كل خلية إمتصاصية يزيد مساحة السطح الكلي بأكثر من 20-30 ضعف (الشكل 2-10)

5) **المعطف الخلوي** أو **الغطاء البروتيني السكري** Glycocalgx (غليكوكالس، الكنان السكري) في الخلايا الامتصاصية سميك مقارنة مع خلايا الجسم الأخرى. يحتوي على أنزيمات المرحلة الأخيرة لتفكيك الجزيئات الكبيرة. يمكن رؤية معقد الزغبيات و الغطاء البروتيني السكري بسهولة بالمجهر الضوئي و يدعى **حافة فرشاتية أو حافة مخططة** brush or striated border.

6) يحتوي الغشاء القمي في الخلايا الظهارية الإمتصاصية على بروتينات داخلية و أنزيمات مفككة للسكاريدات الثنائية و أنزيمات ببتيداز لإستكمال هضم الجزيئات من أجل إمتصاصها.

7) تنتهي خيوط الأكتين الموجودة في لب الزغيبة بخيوط الأكتين في الشبكة الإنتهائية و التي تحيوي بروتينات اخرى مثل spectrin الذي يقوم بتثبيت الشبكة بغشاء السطح القمي للخلية، و بروتين myosin II و tropomyosin مما يفسر حركة الزغيبات نتيجة تقلص الشبكة الانتهائية بشكل خفيف و متقطع مما يساعد على خلق ظروف مثالية لإمتصاص المواد عبر غشائها الهيولي.

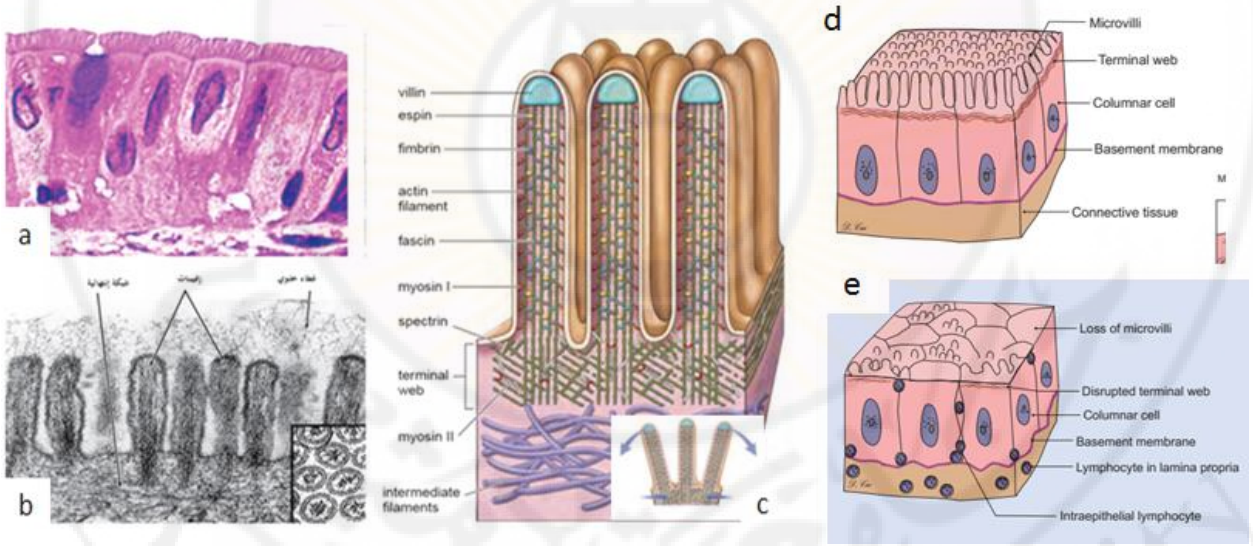
8) آلية زيادة سطح الامتصاص عن طريق تقلص: الشبكة الانتهائية (مكان انغراس قواعد الزغيبات مما يؤدي تتضيّق الشبكة الانتهائية فتتباعد الزغيبات عن بعضها

☐ **الأهداب الساكنة (المجسمة)** Stereocilia

- استطالات طويلة قمية تعمل بوظيفة إمتصاصية كما في الظهارة المبطنة للبربخ و القناة الناقلة للنطاف و و تعمل كمستقبلات مكانيكية حسية في الخلايا المشعرة في الأذن(الشكل 2-11).
- هذه البنى أطول و أقل حركة من الزغيبات و متفرعة و يجب عدم الخلط بينها و بين الأهداب الحقيقية.
- تعمل الأهداب الساكنة على زيادة مساحة سطح الخلية كالزغيبات و تسهيل حركة الجزيئات من و إلى الخلية .
- لا تحتوي بروتين الفيلين و يقوم بروتين الإزرين بربط الأكتين بغشاء الخلية بدلاً من الميوزين (الشكل 2-11) يوضح الفرق بين البنية الجزيئية للزغيبات و الأهداب الساكنة
- تتجدد الأهداب الساكنة باستمرار نتيجة تعرضها الدائم لإجهادات ميكانيكية و أي خلل في تجددها يؤدي إلى خلل في الوظيفية الإمتصاصية أو الوظيفية الحسية الميكانيكية، تتجد عادة بآلية البلمرة و زوال البلمرة و يلعب برويتن الإسبين دور مهم في هذه العملية

☐ **الأهداب** Cilia

1) بنى متحركة اسطوانية الشكل تتواجد على سطح بعض الخلايا الظهارية بطول 5-10 ميكرون و قطر 0.2 ميكرون. (الشكل 2-12).
2) الأهداب أطول و أعرض بمرتين من الزغيبة النموذجية.
3) يحاط كل هدب بغشاء الخلية و يحتوي على زوج مركزي من النبيبات الدقيقة يحاط بتسع أزواج من النبيبات الدقيقة (الشكل 2-11).



الشكل(2–10) : **الزغيبات** تبدو واضحة جداً في الخلايا الامتصاصية المبطنة للأمعاء الدقيقة. (**a**) تبدو الزغيبات في السطح القمي للظهارة قليلة الوضوح بالمجهر الضوئي و تشكل مايسمى **الحافة الفرشاتية** في الخلايا.(**b**) يمكن مشاهدة الزغيبات بشكل أوضح بالمجهر الالكتروني النافذ بالتكبير العالي، تبدو حزم الخيوط الدقيقة العمودية المشكلة للب في كل زغيبة واضحة جداً بالتكبير العالي. لاحظ وجود شبكة إنتهائية أسفل الزغيبات و هي شبكة أفقية من خيوط الأكتين الدقيقة و البروتينات المرافقة بما فيها الميوزين. لاحظ وجود غطاء خارج خلوي (غطاءبروتيني سكري، غليكوغالس) سميك فوق الغشاء الهيولي للزغيبات يحتوي على بروتينات سكرية و أنزيمات لإكمال المراحل الأخيرة من هضم و امتصاص نواتج الهضم عبر غشاء الخلية. تُظهر الصورة المدرجة في هذا الشكل مقطع عرضي للزغيبات موضحة التوضع الداخلي لحزم خيوط الأكتين محاطة بغشاء الخلية و الغطاء البروتيني السكري. تكبير 25.000. . (**c**) رسم تخطيطي يوضح البروتينات الاساسية في الزغيبة. ترتبط **خيوط الأكتين** مع بعضها بروابط تصالبية بواسطة بروتينات مثل **فيمبرين** Fimbrin **و فيللين** Villin و ترتبط بغشاء الهيولي بواسطة بروتينات مثل ميوزين I. تمتلك خيوط الأكتين نفس التوجه و تكون نهاياتها القمية مرتبطة مع مواد عديمة الشكل في قمة الزغيبة. الصورة المدرجة في الشكل c يوضح آلية التقلص الشبكة الإنتهائية و تباعد الزغيبات . (**d**) رسم تخطيطي لظهارة أمعاء دقيقة طبيعية (**e**) رسم تخطيطي لظهارة أمعاء دقيقة من شخص يعاني من سوء امتصاص لاحظ غياب الزغيبات و وجود خلايا التهابية ضمن الظهارة

4) تنغرس الأهداب بأجسام قاعدية (مكونة من 9 ثلاثيات دون زوج مركزي) كثيفة إلكترونياً تحت الغشاء الخلوي القمي مباشرة (الشكل 2-11). تمتلك **الاجسام القاعدية** basal bodies بنية مشابهة لبنية المريكزات.

5) تتحرك الأهداب في الخلايا الحية حركة سريعة من الخلف إلى الأمام متناغمة لدفع جريان السائل أو المادة المعلقة باتجاه واحد فوق سطح الخلية الظهارية.

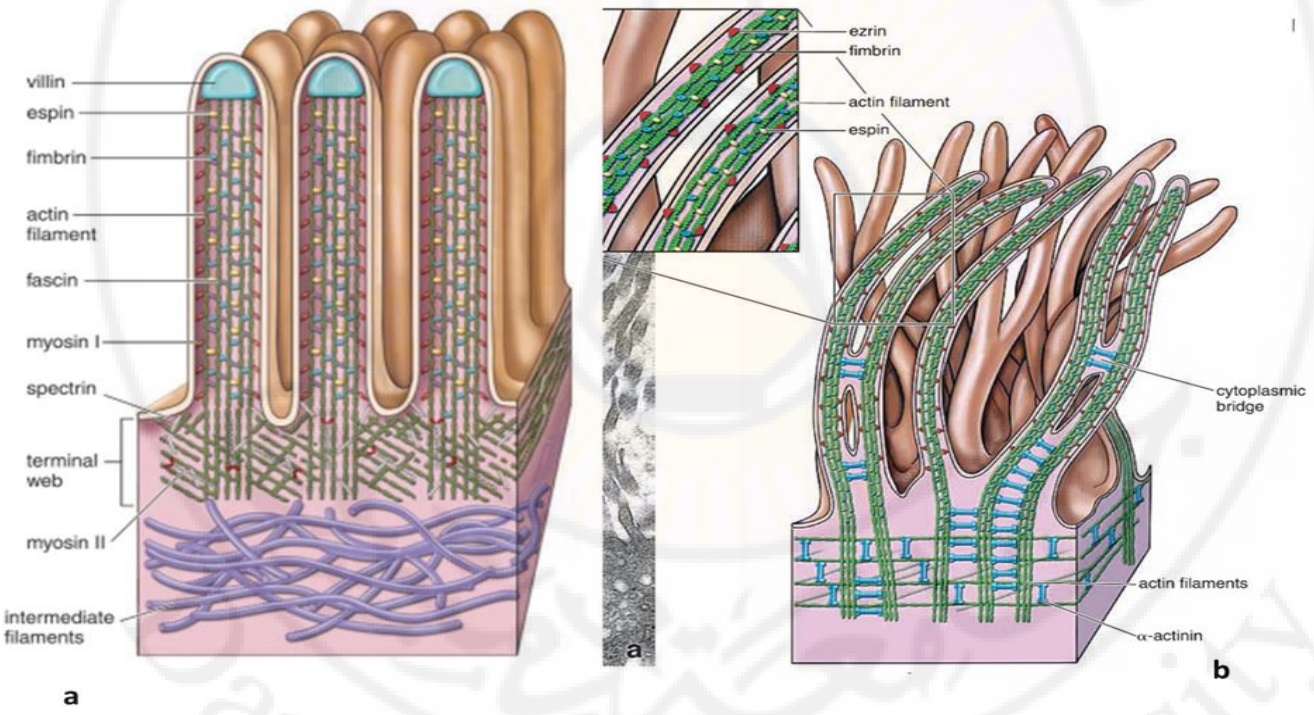
6) تعزى حركة الأهداب إلى نشاط بروتين **الدينين الهدبي** Ciliary Dynein المتواجد في أزواج النبيبات الدقيقة المحيطية في الخيط المحوري و ATP كمصدر الطاقة.

7) متلازمة انعدام حركة الأهداب يلاحظ خلل في بروتين أذرع الدينين الهدبي حيث يسبب عقم عند الرجال و التهابات تنفسية مزمنة عند الذكور و الإناث

8) يقدر عدد الأهداب في خلية مهدبة في الرغامى بحوالي 250.

9) تتواجد **السياط** Flagella في جسم الإنسان في النطاف فقط و تشبه من حيث البنية الأهداب إلا أنها أطول و تقتصر على سوط واحد فقط في كل خلية. يوضح الشكل في الأسفل أنواع الأهداب ومكوناتها

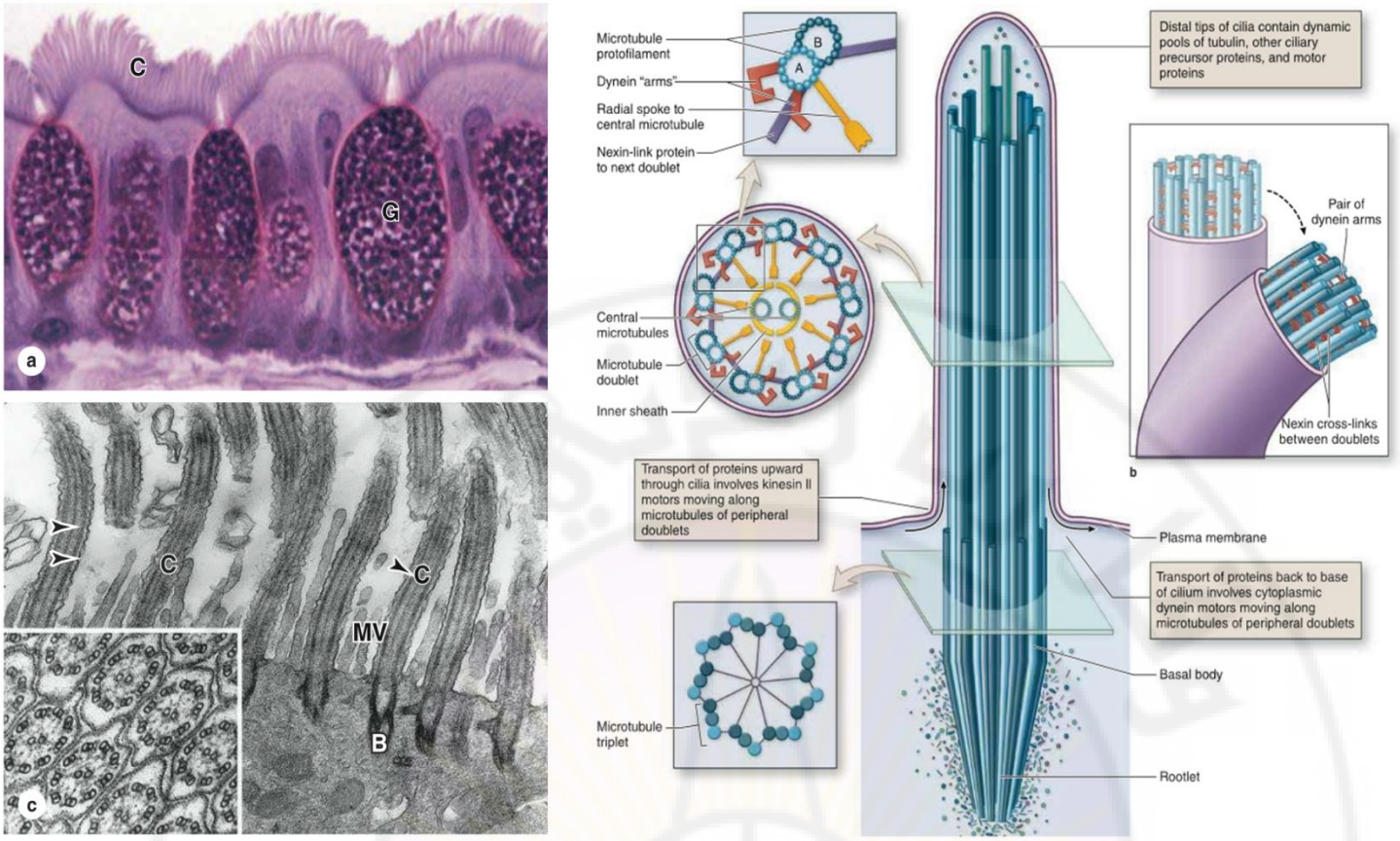
10) يوضح الجدول (2- 2) الإختلافات بين أنواع الأهداب و وظيفتها و بنيتها



الشكل(2–11) يوضح الشكل الفرق بين بنية الزغيبات a و الأهداب الساكنة (المجسمة).b. الهدب الساكن النموذجي أطول بكثير من الزغبية و يظهر بنية متفرعة و يحتوي على حزم من خيوط الأكتين و غطاء خلوي خارجي مشابه للزغيبات، بروتين الإزرين هو الذي يربط الأكتين بغشاء الخلية بينما في الزغيبات بروتين الميوزين و إضافة الى خلو الأهداب المسجمة من بروتين الفلين

التطبيق الطبي

الداء البطني أو **الاعْتِلالُ المِعَوِيُّ الغلوتيني** Celiac disease, also called gluten-sensitive enteropathy هو اضطراب في الأمعاء الدقيقة و أولى العلامات المرضية هو فقدان الزغيبات من السطح القمي للخلايا الإمتصاصية ناجم عن استجابة مناعية ضد بروتين القمح الغلوتين أثناء هضمه مما يؤدي الى التهاب منتشر في الأمعاء يترافق مع اسهال و سوء امتصاص و يمكن أن تعود لوضعها الطبيعي في حال عدم تناول مشتقات القمح



الشكل(2–12) الأهداب.(a) تظهر الأهداب عادة بالجهر الضوئي كبروزات طويلة و أحياناً متشابكة. b. يظهر رسم توضيحي لبنية الهدب و الجسم القاعدي (**c**) مقطع طولي للأهداب بالجهر الالكتروني النافذ يبين الخيط المحوري في كل هدب، تشير رؤوس الأسهم في يسار الشكل إلى النبيبات الدقيقة المحيطية و المركزية. بينما تشير رؤوس الأسهم على اليمين الى الغشاء البلازمي المحيط بالهدب. يوجد في قاعدة كل هدب جسيم قاعدي (**B**) ينشأ منه. لاحظ زغيبات قصيرة بين الأهداب. تبدو المقاطع العرضية للأهداب (في الصورة المدرجة) على شكل منظومة من النبيبات الدقيقة (9+2) في كل هدب.

أنواع الظهارات Types of Epithelia

تقسم الظهارات إلى مجموعتين رئيسيتين حسب شكلها و وظيفتها

1- **ظهارات ساترة او مبطنة**: Covering or Lining epithelia

2- **ظهارات غدية**: Glandular epithelia

هذا التصنيف غير دقيق نظراً لوجود ظهارات كافة خلاياها مفرزة (الظهارة السطحية للمعدة) أو منتشرة ضمن الخلايا المبطنة (كالخلايا الكأسية المخاطية للأمعاء الدقيقة أو الرغامى).

الظهارات الساترة Covering Epithelialتنتظم خلاياها في طبقات تكسو السطح الخارجي للجسم أو تبطن تجاويفه.

تصنف تبعاً 1- عدد طبقات الخلايا 2- <u>الصفات الشكلية</u> لطبقة الخلايا السطحية إلى:

- **ظهارات بسيطة** Simple epithelia تحتوي على طبقة واحدة من الخلايا
- **ظهارات مطبقة** Stratified epithelia تحتوي على أكثر من طبقة.

تقسم الظهارات البسيطة بناء على شكل الخلية إلى عدة أنواع (راجع الأشكال (الشكل 2-13 و 12 و15) لمزيد من المعلومات راجع الأشكال):

- **حرشفية** رصفية\مسطحة Squamous خلايا رقيقة مسطحة نواتها بارزة و حوافها ممسننة لها دور مهم كممر للمواد عن طريق الانتشار Diffusion و

الوظيفة	اتجاه الحركة	مقطع عرضي	مقطع طولي	نوع الهدب
لها وظيفة امتصاصية في البربخ و تعد مستقبلات ميكانيكية في الأذن	حركة منفعلة ناتجة عن جريان السوائل أو الأهتزازات	قطرها 100–150 ميكرون مكونة من لب من خيوط الأكتين ترتبط ببروتينات مشكلة للحزم	طولها 120 ميكرون مكون من لب من حزم الأكتين مثبتة بشبكة انتهائية– له القدرة على التجدد في الأذن	الأهداب الساكنة
1–نقل المفرزات و البروتنات و الأجسام الغريبة و الخلايا (قناة فالوب و الظهارة الشمية و البطانة العصبية) 2– مسؤولة عن الحركة الأمامية للنطاف	حركة فاعلة تحتاج طاقة ، تتحرك نحو الأمام بسرعة و عودة بطئية (على شكل مسار نصف مخروطي)	قطرها 250 نانوميتر لب من الأنبيبات الدقيقة تنتظم في 2+9 مع بروتينات محركة	طولها 5–10 ميكرون بينما في السوط من 50–100 ميكرون. تمتلك خيوط محورية و أجسام قاعدية و البنى المرافقة للأجسام القاعدية و منظومة نقل داخل سوطية	الأهداب المتحركة
1–توجد في جميع خلايا الجسم كما في نبيبات و قنوات الكلية، ظهارة الدرق و العصبونات و الخلايا الغضروفية الخ 2–تعمل كقرون استشعار حسية 3– توليد و نقل الإشارات من خارج الخلية الى داخلها	لا تتحرك بشكل فاعل نتيجة خلوها من أذرع الدنينين و لك قد تنحني بشكل منفعل نتيجة جريان السوائل	قطرها 250 نانوميتر لب من الأنبيبات الدقيقة تنتظم في 0+9	طولها 2–3 ميكرون تمتلك خيوط محورية و أجسام قاعدية، لها غشاء خلوي متخصص يحتوي على قنوات الكالسيوم و أيضاً فيها منظومة نقل داخل سوطية	الأهداب الأولية
توجد في الحياة الجنينية في مرحلة المعيدية بالقرب من العقدة الإبتدائية لها دور تطور الأعضاء الداخلية من اليسار الى اليمين	تتحرك بشكل فاعل بحركة دورانية فاعلة (مسار مخروطي كامل)	قطرها 250 نانوميتر لب من الأنبيبات الدقيقة تنتظم في 0+9 مع بروتينات محركة	طولها 5–6 ميكرون نفس بنية الأهداب الأولية لكن لها القدرة الحركة الفاعلة	الأهداب العقدية

الجدول2–2 يوضح أنواع الأهداب و مكوناتها و أماكن تواجدها

جدول (2-3) يوضح أنواع الظهارات

عدد طبقات الخلايا	شكل الخلية	أماكن تواجد	وظيفة أساسية
بسيطة (واحدة)	حرشفية	تبطن الأوعية الدموية (خلايا بطانية) تبطن التجاويف المصلية: التامور و الجنبة و الصفاق (خلايا متوسطية)	تسهيل الحركة في الأحشاء (خلايا متوسطية)، النقل الفاعل عن طريق الاحتساء الخلوي (خلايا بطانية و متوسطية)، إفراز جزيئات فعالة بيولوجياً (خلايا متوسطية، خلايا بطانية)
	مكعبة	تغطي سطح المبيض و تبطن حويصلات الدرق	وقاية و إفراز
	اسطوانية	تبطن الأمعاء و المرارة	حماية و امتصاص و إفراز و تزليق
مطبقة كاذبة(طبقة من خلايا نواها بمستويات مختلفة. تستند جميع الخلايا على الصفيحة القاعدية و لا تصل جميعها الى السطح		تبطن الرغامى و القصبات و التجويف الأنفي	حماية و إفراز و نقل الجزيئات العالقة في المخاط بواسطة الأهداب خارج الممرات الهوائية
مطبقة (طبقتين أو أكثر)	حرشفية متقرنة (جافة)	بشرة الجلد	حماية و منع فقدان الماء
	حرشفية غير متقرنة (رطبة)	الفم و المري و الحنجرة و المهبل و القناة الشرجية	حماية و إفراز و منع فقدان الماء
	مكعبة	أقنية الغدد العرقية و اللعابية	حماية و إفراز
	اسطوانية	ملتحمة العين	حماية
	انتقالية	المثانة و الحالب و كؤيسات الكلية	حماية و قابلية التمدد و الانتفاخ

التناضح Osmosis و فلترة المواد التي تمر عبره Filtration . من أمثلتها

- الخلايا البطانية المبطنة للأوعية الدموية endothelium و أجواف القلب (سيتم دراستها بالتفصيل بالفصل الدراسي الثاني)
- الخلايا المتوسطية mesothelium (سميت بذلك لكونها تنشأ من الوريقة الوسطى) تبطن التامور و البلورا و البريتوان الشكل 2-13)، تفرز سوائل مصلية تسهل انزلاق الأعضاء، ينشأ عنها سرطان خبيث يدعى Mesothelioma يشكل نقائل سرطانية، الخلايا المتوسطة السرطانية تشكل زغبيات طولية مقوسة على سطحها (الشكل 2-13)

مكعبة Cuboidal طولها تساوي عرضها و غالباً ما تكون خلايا افرازية (الغدد اللعابية و الدرق) أو

- خلايا امتصاصية و ناقلة للشوارد (النبيبات الدانية في الكلية) أو حماية كما في الظهارة الانتاشية في المبيض (الشكل 2-13)

اسطوانية Columnar طولها أكثر من عرضها. تحتوي مثل هذه الخلايا الظهارية على معقدات إتصال سادة و إلتصاقية في نهاياتها القمية. ترتبط الخلايا بشكل رخو في المناطق الجانبية القاعدية مما يسمح بإنتقال سريع للمواد الممتصة إلى الفراغ بين الخلايا أكثر من إنتقال المواد عبر كامل طول الخلايا. نتيجة لوجود كمية كبيرة من الهيولى في الخلايا الإسطوانية فهي تحتوي على متقدرات و عضيات خلوية إضافية من أجل الامتصاص و معالجة المواد الشكل 2-13) أو تكون أفرازية كما في الغدد أو الخلايا الكأسية و لها عدة أنواع

1- نمط غير مهدب يبطن الحويصل الصفراوي حيث تمتلك الخلايا زغيبات و أيضاً يوجد في السبيل الهضمي نمط يمتلك زغيبات كما في الأمعاء الدقيقة و نمط لايمتلك زغيبات كما في خلايا الشرشف الغدي في المعدة

2- نمط مهدب يوجد في بطانة الرحم و قناة فالوب

تصنف الظهارات المطبقة حسب شكل الخلايا في الطبقة السطحية إلى:

☐ **حرشفية** قد تتقرن الخلايا السطحية الرقيقة جداً وتصبح غنية بالخيوط المتوسطة في الظهارات الحرشفية المطبقة أو قد تكون غير متقرنة (تحتوي على كميات متناثرة من الكيراتين) الشكل 2-13).

- **الظهارة الحرشفية المطبقة المتقرنة** Stratifed squamous keratinized epithelium **أو تسمى الظهارة المتقرنة الحقيقة** ortho-keratinized epitheliumتوجد بشكل أساسي في بشرة الجلد و تشكل خلاياها عدة طبقات. عادة ما تكون الخلايا المجاورة للنسيج الضام التحتي مكعبة أو اسطوانية منخفضة تصبح الخلايا ذات شكل غير منتظم و تتسطح كلما تراكم فيها الكيراتين من خلال عملية يطلق عليها **التقرن** Keratinization، و تتحرك باتجاه السطح لتصبح رقيقةً و تشكل حزم معطلة استقلابياً (حراشف) من الكيراتين خالية من النوى. تساهم الطبقة السطحية من الخلايا في منع فقدان الماء عبر هذه الظهارة.
  - مكونة من 5 طبقات في بشرة الجلد السميك مثل راحة اليد (طبقة قاعدية – شائكة- حبيبية- شفافة- متقرنة) أو 2 طبقات في الجلد المشعر الرقيق (طبقة قاعدية – شائكة- حبيبية- متقرنة) يتم شرحها بشكل تفصيلي في بحث الجلد في الفصل القادم

- **الظهارة الحرشفية المطبقة الغير المتقرنة** Stratifed squamous nonkeratinized epithelium **تبطن** التجاويف الرطبة (الفم و المري و المهبل) و لا يسبب فقدان الماء في هذه الأماكن اي مشكلة. تكون الخلايا الحرشفية في الطبقة السطحية من الظهارة اللامتقرنة على قيد الحياة و تحتفظ بنواها و فيها كمية متوسطة من الكيراتين. و هي مكونة من 3 طبقات خلوية و هي القاعدية و الشائكة و الحبيبة و أحياناً من طبقتين في بعض الأماكن القاعدية و الشائكة
- **الظهارة المطبقة شبه\نظيرة المتقرنة** Stratifed squamous parakeratinized epithelium

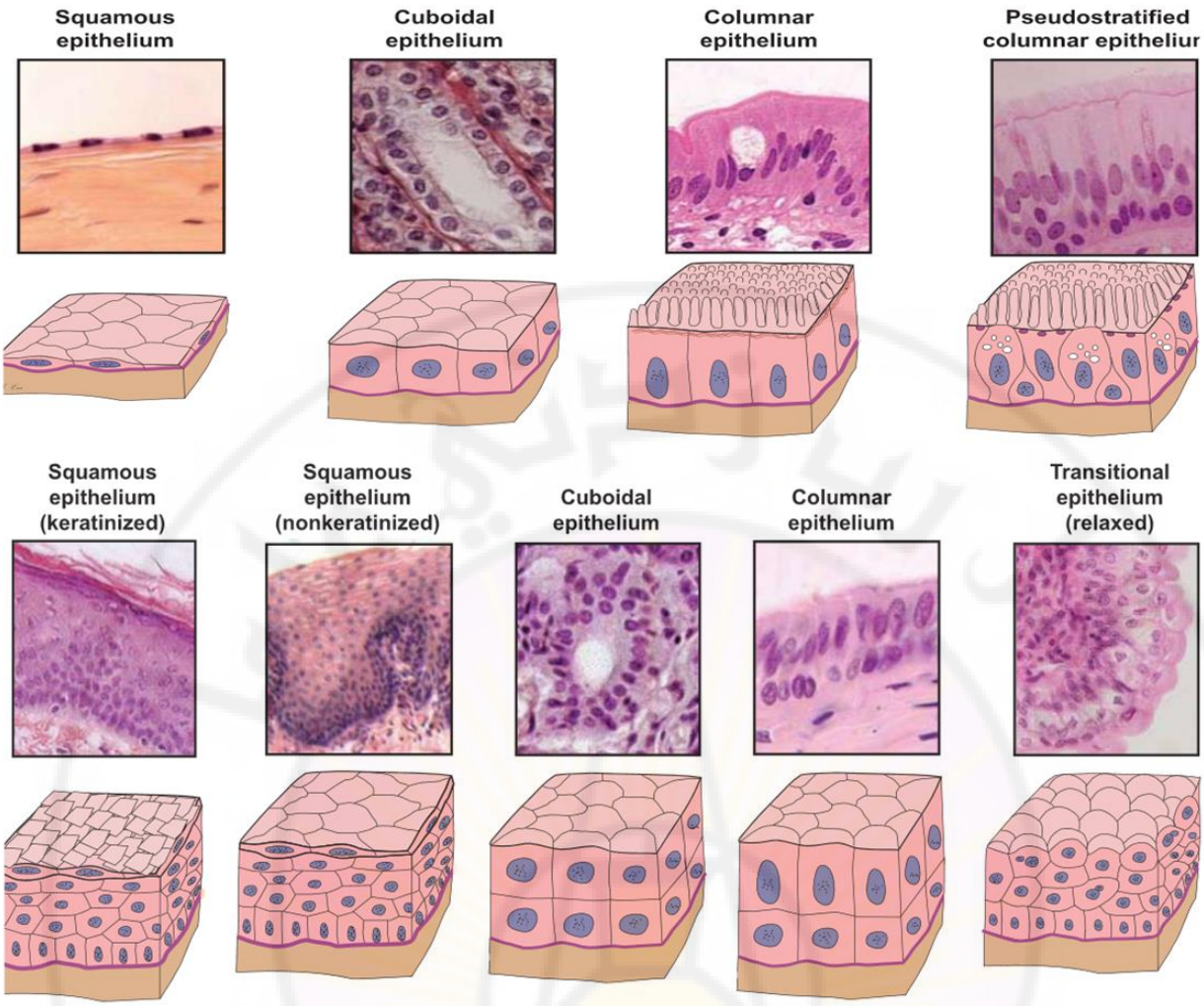
تغطي مثل هذه الظهارة اللثة و الحنك الصلب و الحليمات اللسانية. تتميز بأنها تشبه الظهارة المتقرنة إلا أن الطبقة المتقرنة في بعض الأماكن تحتفظ بأنويتها الشكل 2-14).

☐ **الظهارة المطبقة الإسطوانية و المكعبة** Stratifed and stratifed columnar cuboidal

- نادرة التواجد، توجد الظهارة المطبقة الاسطوانية في ملتحمة العين مبطنة لجفون العين تتمثل وظيفتها بالحماية و إفراز للمخاط
- . يقتصر تواجد الظهارة المطبقة المكعبة على القنوات الإفرازية الكبيرة للغدد العرقية و اللعابية و تؤمن بطانة أكثر تماسكاً من الظهارة البسيطة.

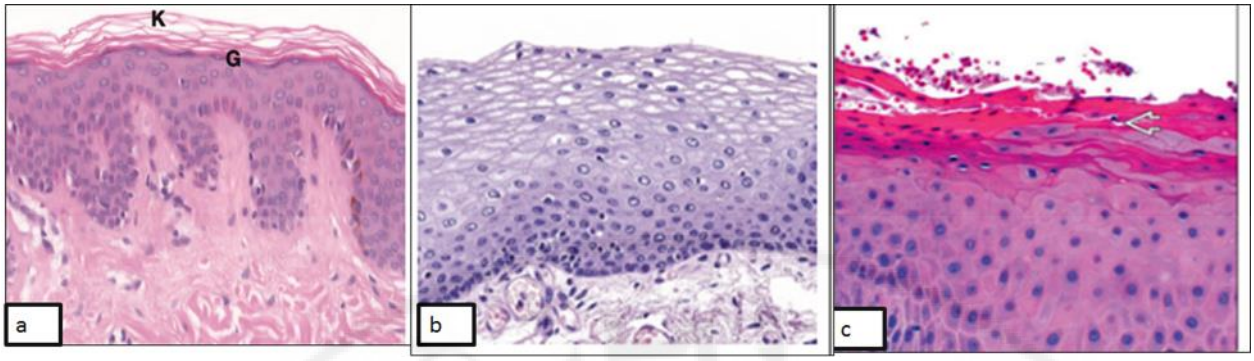
☐ **الظهارة الانتقالية** Transitional Epitheluim أو الظهارة البولية Urothelium

- تبطن هذه الظهارة حويضة الكلية و المثانة البولية و الحالب و الجزء العلوي من الإحليل.



الشكل(2–13) الظهارة الحرشفية البسيطة. تبدو الخلايا في الظهارة الحرشفية البسيطة كطبقة واحدة من خلايا حرشفية رقيقة جداً، تبدو سميكة في مكان تواجد النواة كإنتفاخ يشير إلى الخلية. عادة ما تكون الظهارات الحرشفية البسيطة متخصصة كبطانة الأوعية الدموية و تسمى الخلايا البطانية و التجاويف المصلية و تسمى بالظهارة المتوسطة. **الظهارة المكعبة البسيطة**. تبدو خلايا الظهارة مختلفة في إرتفاعها و لكن طولها يساوي تقريباً عرضها. تعود سماكتها الكبيرة لغزارة هيولاها بالمتقدرات لتأمين الطاقة من أجل الإنتقال الفاعل للمواد عبر الظهارة بمستويات عالية. من أمثلة الظهارة المكعبة البسيطة **الظهارة الإسطوانية البسيطة**. يبدو طول خلايا الظهارة الإسطوانية البسيطة أكبر من عرضها. غالباً ما تكون متخصصة بالإمتصاص و تحتوي على زغيبات كاموجودة في الأمعاء أو خلايا مهدبة..كبطانة قناة المبيض المحتوية على خلايا إفرازية و مهدبة **الظهارة المطبقة الكاذبة**. تبدو الخلايا كأنها عدة طبقات و لكن النهايات القاعدية لجميع الخلايا على إتصال مع الغشاء القاعدي.في القناة التنفسية العليا (عدة مستويات من الأنوية) أما ظهارة البربخ التي تحتوي على مستويين من الأنوية و أهداب ساكنة. **الظهارة الحرشفية المطبقة المتقرنة** الطبقة السطحية للظهارة تحتوي على خلايا متقرنة ميتية لا تحتفظ بأنويتها. **الظهارة الحرشفية المطبقة غير المتقرنة** الطبقة السطحية للظهارة خلايا متمايزة تحتوي على كميات كميات قليلة من الكيراتين لاحظ وجود الأنوية في الخلايا السطحية. الظهارة المكعبة المطبقة طبقتين من خلايا مكعبة توجد في أقنية الغدد اللعابية و العرقية **الظهارة الإسطوانية المطبقة** الطبقة السطحية خلايا اسطوانية توجد في ملتحمة العين الجفنية **الظهارة الانتقالية أو الظهارة البولية**. تحتوي الظهارة المطبقة الإنتقالية المبطنة للمثانة البولية على خلايا سطحية على شكل القبة تشبه المظلة (مثانة فارغة أو خلايا أكثر تسطحاً (مثانة ممتلئة. تتميز خلايا الظهارة الانتقالية بقدرة إرتباطاتها مع بعضها على التكيف عند إمتلاء المثانة و تمدد جدرانها.

..



الشكل (2–14) يوضح الأنواع الثلاثة للظهارة الحرشفية المطبقة a الطبقة الاخيرة المتقرنة لا تحتوي أنوية b الطبقة الأخيرة جميع الخلايا تحتوي أنوية c الطبقة الأخيرة المشار بسهم عريض بعض المناطق تحتوي على أنوية

- تتميز هذه الظهارة بطبقة سطحية من خلايا شبه قُبِّيَّة Dome like Cells و هي خلايا ليست حرشفية أو إسطوانية (الشكل 2-15)، تدعى أحياناً **الخلايا المِظَلِّيّة** Umbrella Cells لها دور في الوقاية ضد فرط توتر البول و ضد التأثيرات السامة للبول. نظراً لأهمية هذه الخلايا السطحية يتغير شكلها حسب درجة تضخم جدران المثانة. اما الطبقة القاعدية فتكون خلاياها مكعبة الى اسطوانية.

☐ **الظهارة إسطوانية مطبقة كاذبة** (موهمة) pseudostratified columnar epithelium

- تدعى بهذا الاسم نظراً لكون جميع الخلايا ملتصقة بالصفيحة القاعدية إلا أن نواها تظهر بمستويات مختلفة في الظهارة و بعضها لا يصل إلى السطح.
- تعد الظهارة المطبقة الكاذبة المهدبة الاسطوانية في المجاري التنفسية مثالاً نموذجياً (الشكل 2-13) على تعدد مستويات الأنوية (3 مستويات). يمكن أن نلاحظ مستوتين من توضع الأنوية كما في ظهارة البربخ

الظهارات الغدية Glandular epithelia

- تتألف من خلايا متخصصة بالإفراز. تُختزن الجزيئات المراد إفرازها في حويصلات صغيرة محاطة بغشاء تدعى **حبيبات إفرازية** Secretory granules. يمكن للخلايا الظهارية الغدية تصنيع و تخزين و إفراز البروتينات (كالبنكرياس) أو الشحوم (كالغدد الزهمية و الكظرية) أو معقد من البروتينات و السكريات (كالغدد اللعابية). تفرز غدة الثدي المواد الثلاثة السابقة. تحتوي بعض الغدد على خلايا ذات نشاط تصنيعي منخفض (كالغدد العرقية) تفرز بشكل أساسي الماء و الشوارد المنقولة الى الغدة من الدم.
- تنشأ الغدد أثناء الحياة الجنينية من ظهارات ساترة من خلال تكاثر و إختراق الخلايا الظهارية النسيج الضام التحتي و من ثم تمايزها إلى ظهارات غدية (الشكل 2-15).
- يمكن تصنيف الظهارات التي تشكل غدداً في الجسم بناءً على عدة معايير، فمثلاً تصنف حسب عدد الخلايا إلى :

1- **غدد وحيدة الخلية** Unicellular gland

تتألف من خلايا مفرزة مفردة كبيرة الحجم كالخلايا الكأسية Goblet Cell المبطنة للأمعاء الدقيقة أو الموجودة في القنوات التنفسية (الشكل 2-16).

2- **غدد متعددة الخلايا**Multicellular gland

- مكونة من تجمعات من الخلايا يطلق عليها بشكل عام مصطلح غدة و يُستخدم لوصف تجمعات كبيرة معقدة من خلايا ظهارية كالغدد اللعابية و البنكرياسية.

<u>تصنيف الغدد حسب طريقة طرح المفرزات إلى</u>

1- **غدد داخلية الإفراز** Endocrine:

فقدت إتصالها مع السطح الذي نشأت منه أثناء تطورها، لذا تخلو الغدد من القنوات و تنتقل مفرزاتها إلى أماكن تأثيرها عبر مجرى الدم و ليس عن طريق الجهاز القنوي.

2- **غدد خارجية الإفراز** Exocrine

a) حافظت على إتصالها مع السطح الظهاري،حيث يأخذ الإتصال شكل قنوات نبيبية مبطنة بخلايا ظهارية يتم من خلالها عبور المفرزات إلى السطح.

b) تحيط محفظة من نسيج ضام في كلا النوعين من الغدد داخلية و خارجية الإفراز. تُقسم الغدة بحواجز ضامة إلى فصوص، و التي تنقسم بدورها إلى فصيصات. يفصل و يربط النسيج الضام المكونات الغدية مع بعضها (الشكل 2-21).

c) تحتوي الغدد خارجية الإفراز على **جزء إفرازي** يحتوي على خلايا متخصصة بالإفراز و **قنوات** تنقل المفرزات الى خارج الغدة.

<u>يسمح الشكل البنيوي للجزء الإفرازي و القنوي بتصنيف الغدد</u> إلى مايلي (الشكل 2-17):

- قنوات بسيطة (غير متفرعة) أو مركبة (متفرعة الى فرعين أو أكثر)
- الأجزاء الإفرازية أنبوبية (قصيرة أو طويلة أو ملتفة) أو عنبية (كروية أو دائرية)
- الجزء المفرز قد يكون متفرعاً
- تحتوي الغدد المركبة على أجزاء إفرازية أنبوبية عنبية أو عنبية أنبوبية

<u>تصنف الغدد خارجية الإفراز وظيفياً حسب طريقة طرح منتجاتها إلى</u> (الشكل 2-18):

- **غدد ذات إفراز فارز (دائم)** Merocrine يطلق عليه أحياناً إفراز ناتج Eccrine. يشمل إخراج خلوي نموذجي للبروتينات و البروتينات السكرية و هو من أكثر الطرق شيوعاً في الإفراز.
- **غدد ذات إفراز منفرز (كلي)** Holocrine يشمل امتلاء الخلية بالمنتج الإفرازي ثم تتمزق الخلية بكاملها و تسقط. يشاهد هذا نوع من الإفراز بوضوح في الغدد الزهمية للجلد (الشكل 2-19).
- **غدد ذات إفراز مفترز (قمي)** Apocrine نوع وسطي بين الفارز و المنفرز. عادة ما يكون المنتج الإفرازي قطيرة شحم كبيرة تُطرح مع بعض الهيولى القمية و الغشاء الهيولي (الشكل 2-20).

<u>تصنف الغدة خارجية الإفراز ذات الإفراز الفارز إلى مصلية أو مخاطية</u> تبعاً لطبيعة البروتينات أو البروتينات السكرية المفرَزة و الخواص التلوينية للخلايا المُفرِزة.

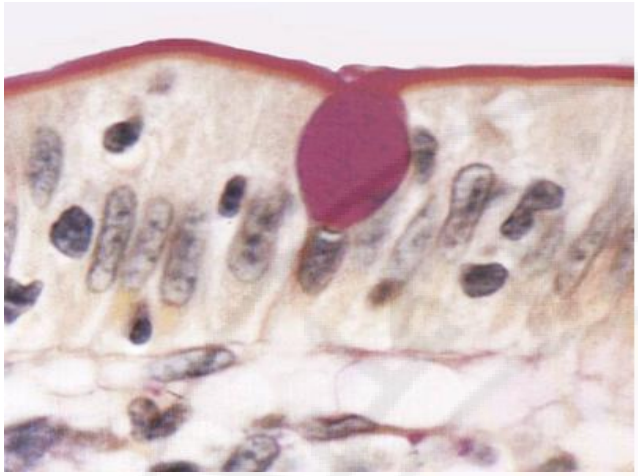
☐ **خلايا مصلية** Serous cells:

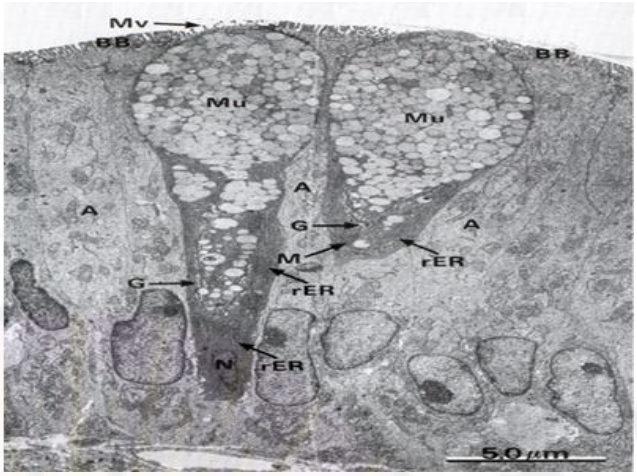
- الخلايا العنبية في البنكرياس و الغدد اللعابية النكفية أمثلة على النموذج المصلي الذي يفرز أنزيمات هاضمة.
- تحتوي الخلايا المصلية في النهايات القاعدية على شبكة هيولية خشنة و أجهزة غولجي متطورة جداً و قممها ممتلئة بحبيبات إفرازية في مراحل مختلفة من نضج (الشكل 2-22) لذا تتلون الخلايا المصلية بكثافة بالملونات الحمضية أو الأساسية.

☐ **خلايا مخاطية** Mucus Cells:

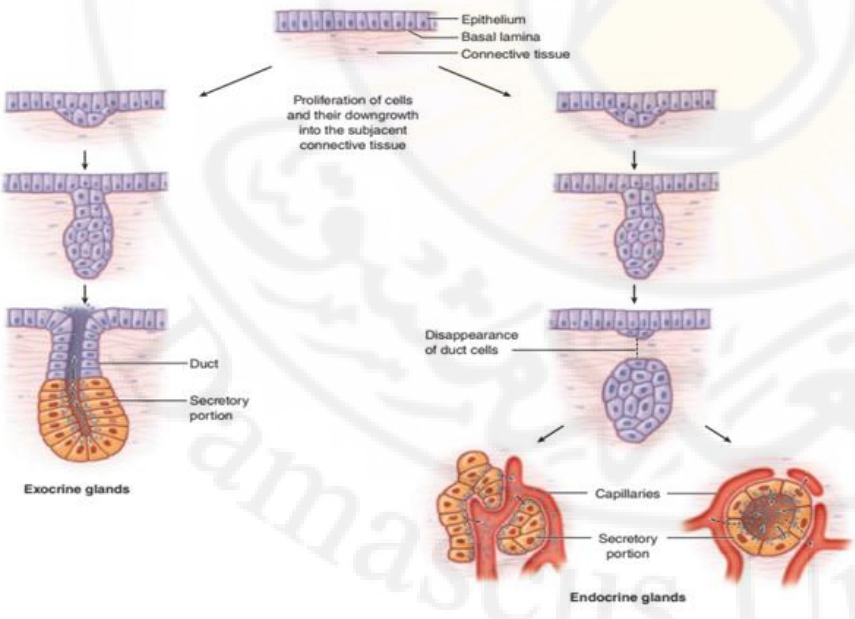
- يمتلئ الجزء القمي بحبيبات إفرازية تحتوي على بروتينات سكرية محبة للماء تدعى **المخاطين** Mucins كالخلايا الكأسية،
- تكثر فيها الشبكة الهيولية الخشنة و أجهزة غولجي متطورة. عندما يتحرر المخاطين من الخلية ينحل بالماء و يشكل **المخاط**، و هو مادة لزجة مرنة واقية مزلقة. تتلون الحبيبات المحتوية على المخاطين بصبغة PAS الملونة للبروتينات السكرية بشكل جيد (الشكل 2-23).
- تنتظم الخلايا المخاطية في الغدد الكبيرة كنبيبات إفرازية بدلاً من عنبات
- تتواجد الخلايا المصلية في الغدد اللعابية المختلطة المصلية المخاطية كأهلة مصلية على شكل تجمعات هلالية في نهايات النبيبات المخاطية (الشكل 2-24) و يعتقد أن التوضع الهلالي للغدد المصلية هو خدعة نسيجية نتيجة انتفاخ الخلايا المخاطية و دفع الخلايا المصلية للمحيط في التحضيرات النسيجية الروتينية. إلا أن تقنية التجميد السريع للمجهر الإلكتروني أظهرت الخلايا المصلية بجانب المخاطية
- تحتوي العديد من الغدد خارجية الإفراز كالعرقية و الدمعية و اللعابية و الثدي على **خلايا عضلية ظهارية** Myoepithelial Cells تتميز بمايلي

- مغزلية أو نجمية الشكل تتوضع بين الصفيحة القاعدية و السطح القاعدي للخلايا الإفرازية أو القنوية (الشكل 2-25).
- تحيط الخلايا بالعنبة الغدية كالأخطبوط المحيط بصخرة دائرية الشكل و تنتظم بشكل طولاني على طول القنوات.

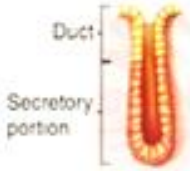




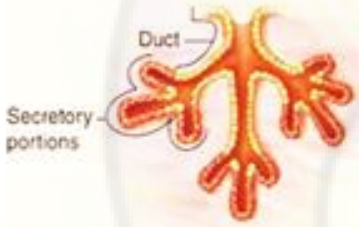
الشكل(2–16) الخلايا الكأسية : غدد وحيدة الخلية. مقطع في الظهارة المبطنة للأمعاء تبين خلايا كأسية مبعثرة تفرز المخاط في الفراغ خارج الخلوي. (**a**) تبدو طليعة المخاط مخزنة في حبيبات هيولية و يبدو المخاط المفرز ملوناً بالأرجواني (**b**) البنية الدقيقة لخلية كأسية، لاحظ النواة القاعدة المحاطة بشبكة هيولية داخلية خشنة (R) و تجمع كثيف لأجهزة غولجي متطورة (G) في الجزء العلوي للنواة,.تمتلئ النهاية القمية بحبيبات إفرازية كبيرة (SG) تحتوي على المخاطين. يُطرح المخاطين عالي اللزوجة عن طريق الإخراج الخلوي و بعدها يتم حلمتهه ليشكل مخاط في اللمعة المبطنة بالزغيبات (M) .تكبير 17.000 .

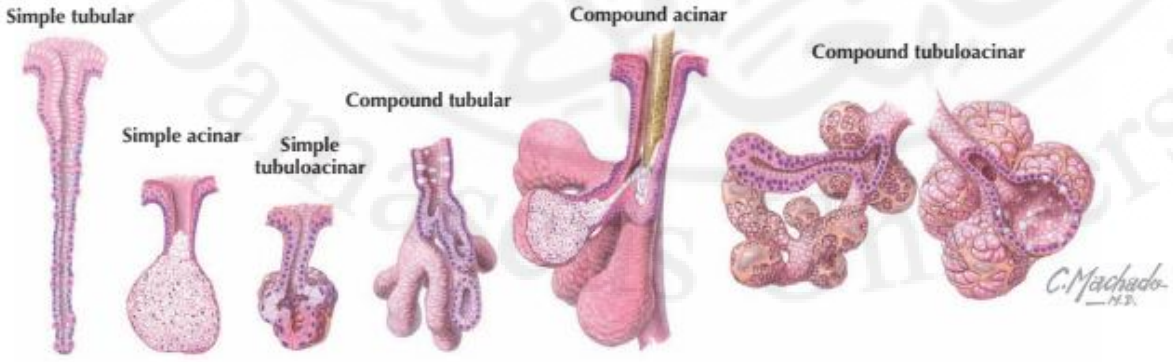


الشكل(2–15) تشكل الغدد من الظهارات الساترة. تتكاثر الخلايا الظهارية أثناء فترة التطور الجنيني و تخترق النسيج الضام التحتي، قد تبقى متصلة أو تفقد إتصالها بالظهارة السطحية. في حالة بقاء الإتصال مع الظهارة السطحية تتشكل غدد خارجية الإفراز و عند فقدان الاتصال تتشكل غدد صماوية..

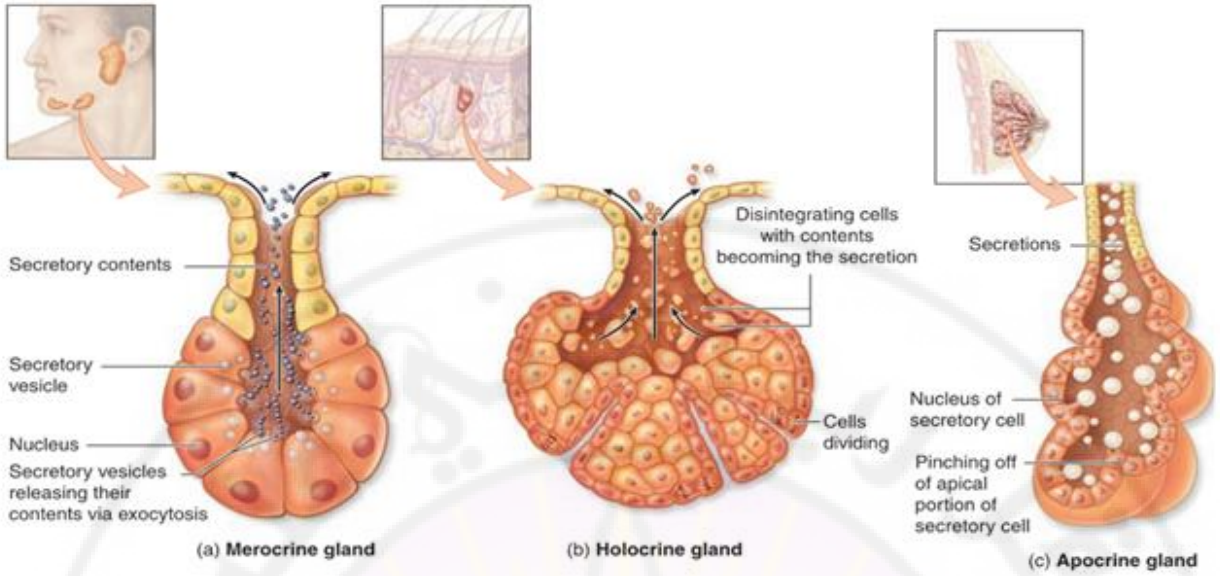
الصنف	نبيبية بسيطة	نبيبية متفرعة	نبيبية ملتفة	عنبية/سنخية	عنبية متفرعة
					
الجزء المفرز طويل و القناة قصيرة و غير موجودة	عدة اجزاء مفرزة تفضي الى قناة واحدة	جزء مفرز طويل و ملتف	جزء مفرز داري يشبه الكيس	أجزاء مفرزة تشبه الكيس جميعها تفضي لقناة	الصفات
الغدد المخاطية في القولون (خبايا ليبركون	غدد المعدة و الرحم	الغدد العرقية	الغدد المخاطية في الإحليل	الغدد الزهمية في الجلد	أمثلة

الغدد المركبة (القنوات من عدة وحدات افرازية تفضي الى قنوات أكبر)

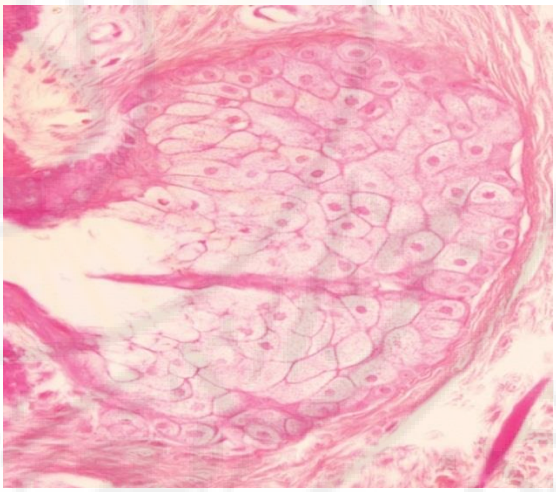
الصنف	نبيبية	عنبية	عنبية نبيبية
			
وحدات افرازية متطاولة و قنواتها تفضي الى قنوات أكبر	عدة وحدات افرازية تشبه الكيس لها قنوات صغيرة تفضي الى قنوات أكبر	قنوات الوحدات الإفرازية النبيبية و العنبية تفضي الى قنوات أكبر	الصفات
الغدد تحت المخاطية في العفج (غدد برونر)	الجزء الإفرازي الخارجي من البنكرياس	الغدد اللعابية (تحت اللسانية و الفكية)	أمثلة



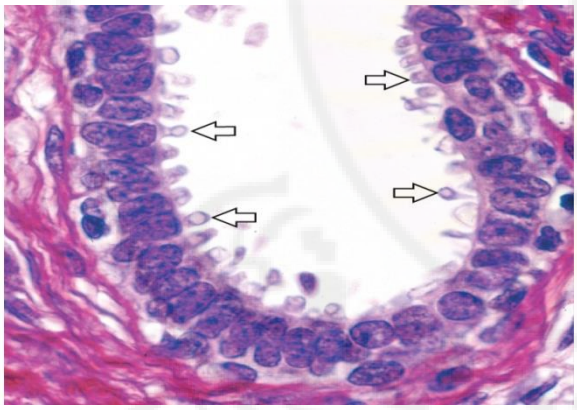
الشكل(2–17) التصنيف الشكلي للغدد خارجية الإفراز.



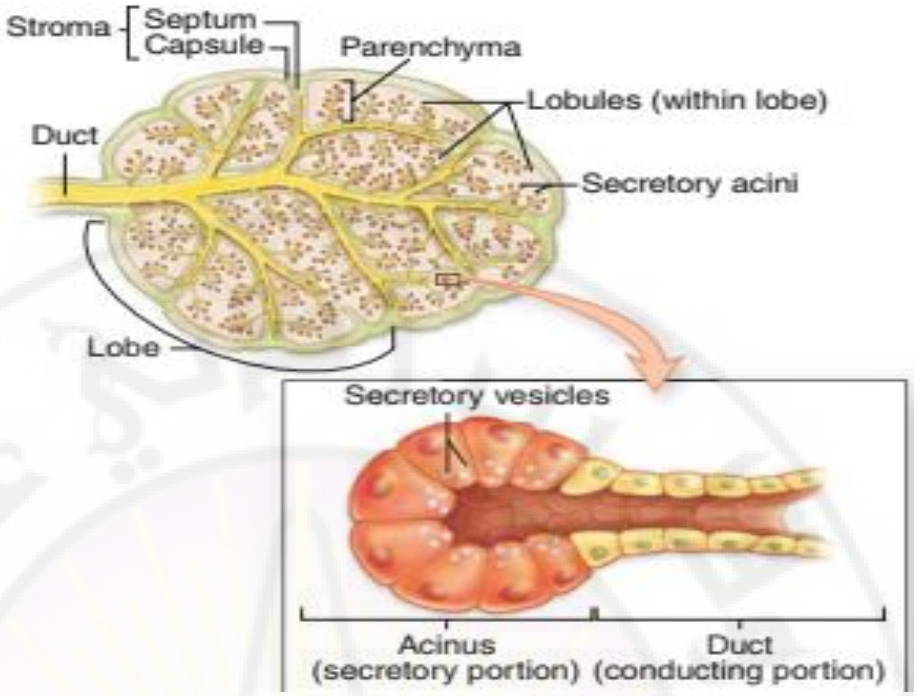
الشكل(2–18) التصنيف الوظيفي للغدد خارجية الإفراز تختلف آليات الإفراز الخلوي في الغدد خارجية الإفراز حسب نوع المادة المفرزة (**a**) غدد دائمة الذورة: تُفرز عادة المنتجات الإفرازية المحتوية على بروتينات بالإخراج الخلوي من النهاية القمية للخلايا المفرزة. (**b**) غدد ذات إفراز كلي: تنتج الغدد مفرزاتها بزوال الخلايا الإفرازية نفسها، فعند إكتمال تمايزالخلايا تمتلأ الغدد بالمنتج الإفرازي. الغدد الزهمية في أجربة الشعر مثالاً نموذجي للغدد المنفرزة. (**c**) يتضمن إفراز الغدد ذات الإفراز القمي فقدان جزء كبير من الهيولى القمية و عادة ما تحتوي على قطيرة أو عدة قطيرات دهنية. ينفصل الجزء القمي من الخلية ليحرر محتوياته أثناء عبوره في القناة. يشاهد الإفراز القمي و الفارز في غدد الثدي



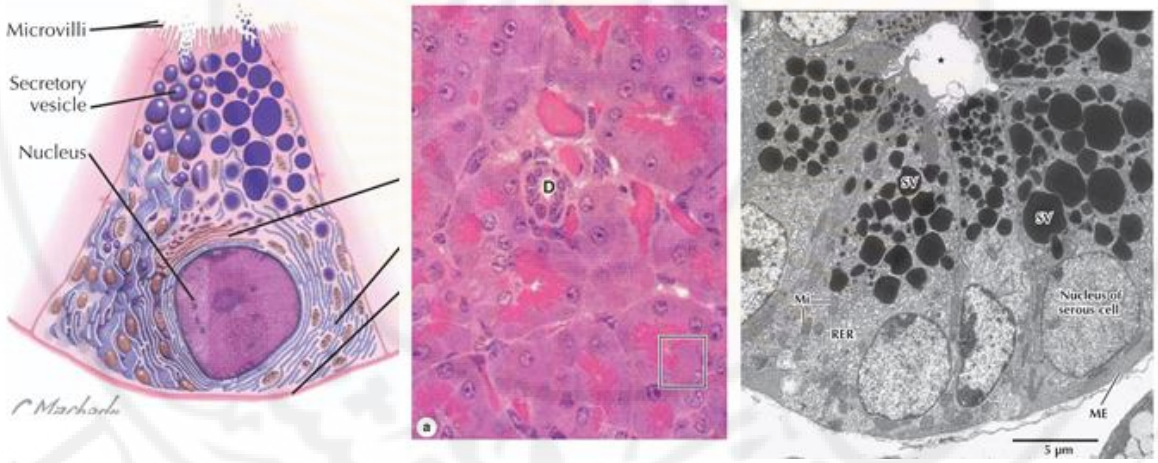
الشكل(2–19) الإفراز الكلي في الغدد الزهمية. يشاهد الإفراز الكلي بوضوح في الغدد الزهمية المجاورة لأجربه الشعر. تخرج كامل الخلية الممتلئة بالمنتجات الإفرازية أثناء الإفراز. تمتلئ الخلايا غير المتمايزة في الأجزاء المحيطية و العميقة من الغدة بحبيبات غنية بالشحم و تصبح استقلابياً غير نشيطة كلما نضجت و تحركت باتجاه الأمام و الأعلى إلى مركز الغدة. عندما تتمايز بشكل نهائي تنفصل الخلايا و تزول بسرعة لتشكل مفرزات تعمل على حماية و تزليق الجلد و الشعر المجاور. تخلو الغدد الزهمية من الخلايا الظهارية العضلية.



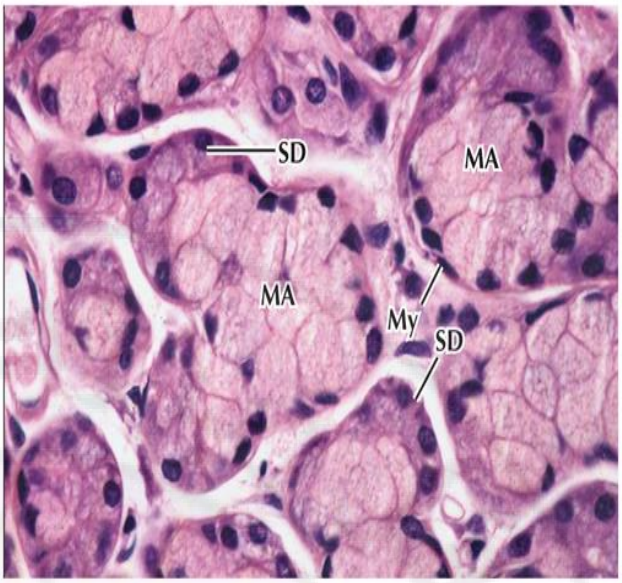
الشكل(2–20) الإفراز بائد الذروة أو القمي في غدة الثدي تبدو الأجزاء الإفرازية في غدة الثدي من النمط القمي . يُطرح المنتج الإفرازي مع أجزاء من الهيولى القمية (أسهم). يحتوي الجزء المحرر من الخلية قطيرات شحمية. يحدث أيضاً إفراز فارز من نفس أو من خلايا أخرى في الوحدات الإفرازية. تكبير 200، صبغة (PSH)

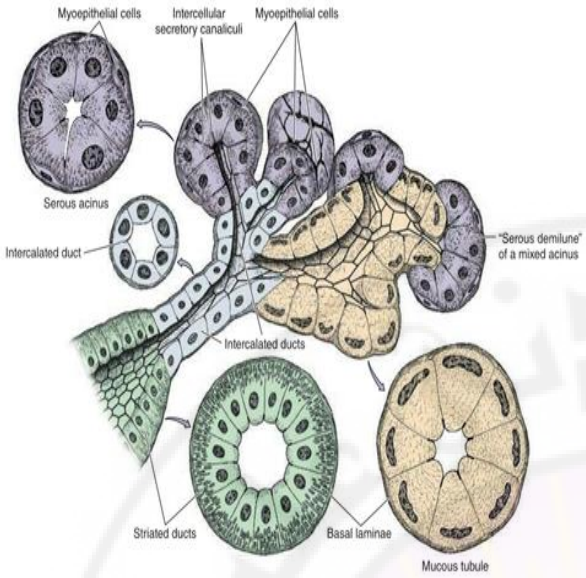


الشكل(2–21) البنية العامة للغدد خارجية الإفراز. تحتوي الغدد خارجية الإفراز على قنوات تفضي إلى عضو ما أو سطح الجسم. تسير القناة في الغدد ضمن الترابيق و تتفرع بشكل متكرر حتى تنتهي تفرعاتها الصغيرة في الأجزاء المفرزة من الغدد.

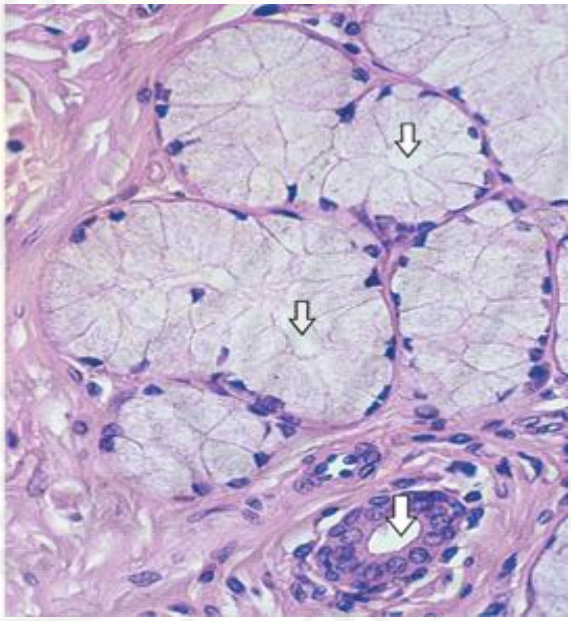


الشكل(2–22) الخلايا المصلية.تنتظم الخلايا العنبية المصلية في الغدد خارجية الإفراز في البنكرياس على شكل عنبات صغيرة تحتوي 5–10 خلية ذات لمعة صغيرة جداً. لهذه الخلايا شكل هرمي قمتها في لمعة الغدة. (**a**) تبدو الخلايا بالمجهر الضوئي ذات نهايات قمية أيوزينة التلون نتيجة لغزارتها بالحبيبات الإفرازية الناضجة بينما تحتوي نهاياتها القاعدية على نواة دائرية كبيرة تكثر فيها الشبكة الهيولية الخشنة، مما يجعل قاعدة الخلايا شديدة التلون القعدي، تكبير 200 صبغة PT. (**b**) صورة إلكترونية لجزء من خلية عنبية مصلية. لاحظ غزارة الشبكة الهيولية الداخلية و الحبيبات الإفرازية و أجهزة غولجي و صغر حجم لمعة العنبة. تكبير 13.000. إن الإفراز في هذه الخلايا هو من النمط الفارز حيث تمتلئ الحبيبات الناضجة المولدة للأنزيمات بالأنزيمات الهاضمة و تبقى في قمة الخلية حتى يتم تحفيز الخلية على الإفراز. تطرح بعض الخلايا حبيبات إفرازية عن طريق الإخراج الخلوي مباشرة بعد أن يكتمل تشكلها في جهاز غولجي.





الشكل(2–23) الغدد المصلية المخاطية و الغدد الأنبوبية العنبية المركبة. تحتوي الغدد اللعابية تحت الفكية على وحدات إفرازية مخاطية و مصلية لها شكل نبيبي و عنبي على التوالي. تبدو تجمعات الخلايا المصلية في نهايات بعض الغدد المخاطية النبيبية على شكل بنى هلالية الشكل تدعى العنبات الهلالية المصلية. لاحظ في الجزء اليساري من الشكل قناة مخططة تحتوي أغشيتها القاعدية على طيات طويلة فيها العديد من المتقدرات. هذا الترتيب للغشاء القاعدي يشير إلى أن خلايا القناة متخصصة بنقل الشوارد عبر الظهارة. تكبير 200، صبغة PT.



الشكل(2–24) الخلايا المخاطية. تبدو الخلايا المخاطية أكبر من الخلايا المصلية و تحتوي على نوى مسطحة قاعدية. يمتلئ الجزء القاعدي و معظم أجزاء الهيولى في كل خلية مخاطية بحبيبات محتوية على المخاطين كالغدد الكأسية. تحتوي المناطق القاعدية من الخلايا المخاطية على نواة و شبكة هيولية خشنة و جهاز غولجي متطور. يحتوي المخاط على العديد من البروتينات السكرية التي تملك خواص ارتباطية مع الماء. تكون لمعات النبيبات المخاطية (أسهم) أكبر حجماً من المصلية. يشير السهم الكبير إلى قناة إفرازية.

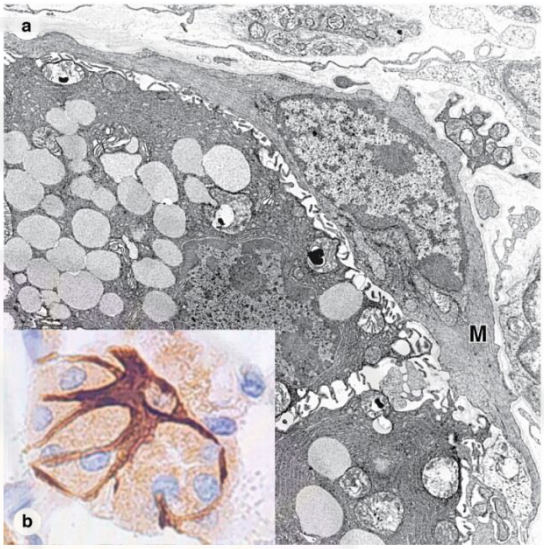
- ترتبط الخلايا العضلية الظهارية مع بعضها و مع الخلايا الظهارية بارتباطات فضوية و جسيمات رابطة.
- متخصصة بالتقلص و تحتوي عدد كبير من خيوط الأكتين و الميوزين. تتمثل الوظيفة الأساسية للخلايا الظهارية العضلية بالتقلص حول الجزء الإفرازي أو على الجزء الناقل للغدة و بهذا تساعد في دفع إفرازات الغدة إلى الخارج. تمتلك هذه الخلايا مستقبلات الأوكسيتوسين إذ يحفزها على التقلص في منعكس ادرار اللبن و بالتالي خروج اللبن من الثدي أثناء الرضاعة الطبيعية

الغدد الصماوية

أماكن إنتاج الهرمونات و هي عبارة عن ببتيدات متعددة أو عوامل ذات منشأ شحمي تُطرح الى السائل النسيجي و بعدها تنتشر الى الدم و من ثم الى الدورة الدموية

- ترتبط الهرمونات بمستقبلات نوعية على سطح الخلايا المستهدفة في مناطق أخرى من الجسم (تأشير صماوي endocrine)، و غالباً على سطح خلايا الغدد الصماوية الأخرى. قد تتواجد المستقبلات على خلايا

قريبة من الخلايا المفرزة للهرمونات (تأشير موضعيparacrine) أو على الخلايا نفسها(تأشير ذاتي autocrine). سيتم شرحها في فصل مستقل



الشكل(2–25) الخلايا العضلية الظهارية. (**a**) جزء من عنبة في غدة لعابية يُظهر خليتين إفرازيتين فيهما حبيبات إفرازية. تُحاط العنبة بإستطالات تقلصية من خلية ظهارية عضلية (M). تكبير 20.000 (**b**) خلية ظهارية عضلية ملونة مناعياً ضد أكتين العضلات الملساء تبين إحاطتها بكامل العنبة. يؤدي تقلص الخلية الظهارية العضلية إلى إنضغاط العنبة و يساعد في قذف المنتجات الإفرازية إلى القناة. تكبير 200، صبغة الهيماتوكسيلين كملون مباين.

تجدد الخلايا الظهارية Renewal of Epithelial Cells

a) الأنسجة الظهارية أنسجة غير ثابتة خلاياها في حالة تجدد مستمر نتيجة الانقسام الفتيلي.

b) إن معدل تجدد الخلايا متباين بين الخلايا الظهارية، قد يكون سريعاً كما في ظهارة الأمعاء التي تُستبدل كل أسبوع أو بطيئاً كما في الغدد الكبرى.

c) يحدث الانقسام الفتيلي في الأنسجة الظهارية المطبقة فقط في الطبقة القاعدية القريبة من الصفيحة القاعدية.

d) يقتصر وجود الخلايا الجذعية في بعض الظهارات ذات الوظائف المعقدة على أعشاش تبعد بعض الشيء عن الخلايا المتمايزة. فعلى سبيل المثال، تنشأ الظهارة المبطنة للأمعاء الدقيقة بشكل كامل من خلايا جذعية تتواجد في الغدد البسيطة بين الزغابات المعوية. كما تتوضع الخلايا الجذعية في بشرة الجلد في موضع مميز على طول أجربة الشعر.

e) تمتلك الظهارات القدرة على الترميم السريع و إستبدال الخلايا الإستماتية أو المتضررة.

f) في الغدد الكبيرة و بشكل ملحوظ في الكبد يندر مشاهدة نشاط إنقسامي في الحالات الطبيعية و لكن تتجدد الخلايا بشكل نشيط بعد حصول ضرر كبير في العضو. عند استئصال جزء من الكبد جراحياً أو فقدان جزء منه نتيجة التأثيرات الحادة للمواد السامة تبدأ خلايا المناطق غير المتضررة بالتكاثر السريع و تتولد كتلة وظيفية طبيعية من النسيج الكبدي.

التطبيق الطبي

ينشأ من الخلايا الظهارية أورام حميدة papilloma و الظهارية الغدية adenoma بينما الخبيثة **فتدعى الكارسينوما** Carcinoma ورم خبيث ذو منشأ ظهاري أما الأورام التي تنشأ من الأنسجة الغدية الظهارية فتدعى **السرطانات الغدية** Adenocarcinoma و هي أكثر الأورام إنتشاراً عند الأشخاص البالغين.

2- السرطان مكون من خلايا متمايزة أو ضعيفة التمايز أو غير متمايزة تُظهر صفات شكلية و وظيفية معينة (كإنتاج كيراتين و مخاطين و هرمونات).

- من الصعوبة بمكان تشخيص السرطانات غير المتمايزة من خلال الفحص الشكلي فقط. و نظراً لكون الخلايا الظهارية تحتوي خيوط متوسطة تدعى الكيراتينات فإن السرطانات ذات المنشأ الظهاري يمكن الكشف عنها باستخدام الطرق المناعية الكيميائية النسيجية للكيراتين للمساعدة في تشخيص و معالجة هذه الأورام.
- من ناحية أخرى عملية تحديد مرحلة و درجة الورم tumor staging and grading مهمة جدا في تشخيص و معالجة الأورام و يقصد staging و معرفة مدى شدة و وخامة السرطان (مكاني – موضعي – منتقل الى العقد أو الرئة)بينما grading يقصد به تحديد شذوذية و درجة تمايز الخلايا ،

فالأورام ذات الدرجة المنخفضة تكون خلاياه قريبة من الطبيعي بينما الأورام عالية الدرجة تكون غير متمايزة و تنتشر بسرعة.

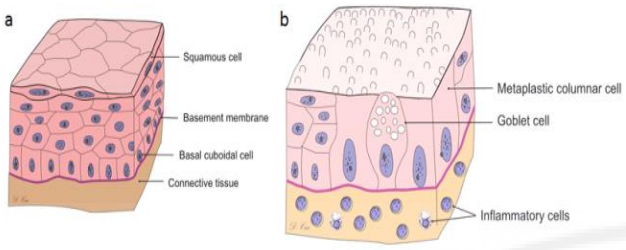
التطبيق الطبي

1-تميل بعض الخلايا الظهارية الى نمو غير طبيعي يدعى **الوَرَم** Neoplasia و قد يؤدي الى حدوث سرطانات،إلا أنه نمو قابل للعودة و لا ينتج عنه دائماً جدوث سرطان.

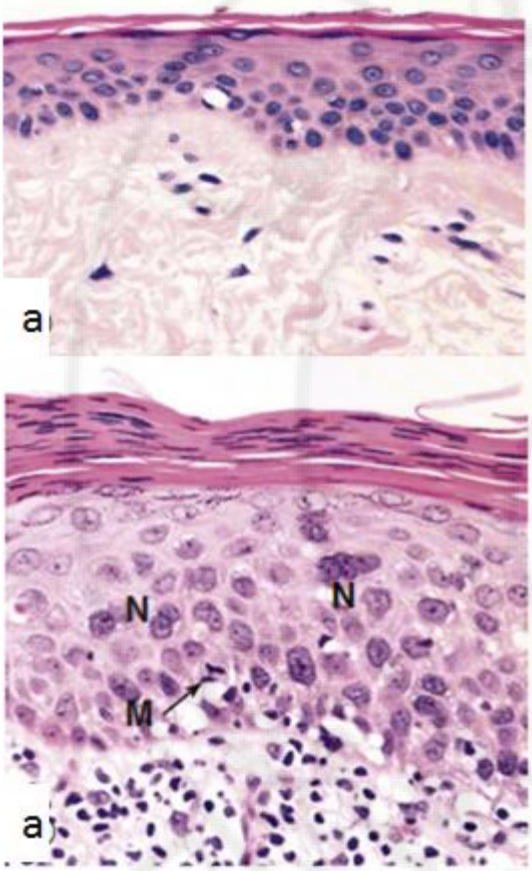
2-تحت ظروف معينة طبيعية أو غير طبيعية قد تحدث **إسْتِحالَة** نوع واحد من النسيج الظهاري إلى نوع آخر و تدعى العملية القابلة للعودة **التنسج (حُؤول)** Metaplasia. توضح الأمثلة التالية هذه العملية :

- التحول الظهاري يشاهد بشكل طبيعي في اتصال المريئ-المعدي و هو تحول حرشفي مطبق - اسطواني أو بالعكس تحول اسطواني- حرشفي كما في الإتصال المستقيمي الشرجي و عنق الرحم و المهبل
- في المدخنين، تتحول الظهارة المهدبة المطبقة الكاذبة المهدبة المبطنة للقصبات إلى ظهارة حرشفية مطبقة.
- في الأشخاص الذين يعانون من عوز مزمن لفيتامين A تستبدل تدريجياً الظهارات الموجودة في المثانة والقصبات التنفسية إلى ظهارة حرشفية مطبقة.
- الأشخاص الذين يعانون من متلازمة مرئ باريت (منعكس المريئي المعدي المزمن\حرقة الفؤاد) تتحول ظهارة المرئ في منقطة الإتصال المرئ بالمعدة إلى ظهارة اسطوانية بسيطة فيها خلايا كأسية لحماية من المرئ من تأثير حمض كلور الماء الناجم عن المنعكس (الشكل 2- 26)، و هذه الحالة تعد مرحلة ماقبل سرطانية إذا لم تعالج
- لا يقتصر وجود التنسج (حُؤول) على النسيج الظهاري و لكن قد يحدث في النسيج الضام

3- **خلل\عسر التنسج الظهاري epithelial dysplasia:**
يلاحظ تغيرات غير طبيعية شاذة في الظهارة و هي مرحلة قد تشير إلى سرطان حيث يلاحظ تغير في نسبة الهيولى إلى النواة ، نوية كبيرة و داكنة ، أنوية ذات أحجام مختلفة ، زيادة في عدد الخلايا المنقسمة ، تكثف و فرط في الكروماتين، هذا بالإضافة إلى تغير في شكل و حجم الخلايا (الشكل 2- 27)



الشكل 2– 28 a ظهارة مرئ سليمة b ظهارة مرئ لشخص يعاني من حرقة فؤاد مزمنة



الشكل 2– 27 a بشرة جلد سليمة b بشرة تظهر خلل في التنسج ، 1– لاحظ احتفاظ الطبقة المتقرنة بالأنوية 2– نوى كبيرة الحجم و ذات أحجام مختلفة يعكس اختلاف في حجم الخلايا 3– النويات واضحة 2– زيادة تصبغ الكروماتين و زيادة في انقسام الخلايا

اختبر معلوماتك

1. Functions of the basement membrane include which of the following?
a. Contractility
b. Molecular filtering
c. Active ion transport
d. Excitability
e. Modification of secreted proteins

2. Using immunohistochemistry a opulation of cells is shown to be positive for the protein connexin. From this we can infer that the cells are connected by what type of junction?
a. Tight (occluding) junctions
b. Zonula adherens
c. Gap junctions
d. Hemidesmosomes
e. Desmosomes (macula adherens)

3. An individual genetically unable to synthesize normal occludin is likely to have epithelia with defective regulation in which of the following?
a. Material crossing the epithelium between the cells (paracellular movement)
b. Communication between the cells
c. Attachment to the basement membrane
d. Strong attachment to neighboring cells
e. Movement of membrane proteins in the apical domains of cells

4 An intermediate filament protein found in cytoplasm of most epithelial cells is which of the following?
a. Actin
b. Vimentin
c. Laminin
d. Myosin
e. Keratin

5-Which of the following cellular features is used in naming types of epithelia?
a. Shape of cells in the basal layer
b. Number of cell layers
c. Presence of a basal lamina
d. Size of the nuclei
e. Nature of the cell junctions that are present

6- The release of lipid droplets from cells is which type of secretion?
a. Merocrine
b. Serous
c. Apocrine
d. Mucous
e. Holocrine

7- .Exocrine glands in which the acini all produce a secretion of heavily glycosylated, hydrophilic proteins are an example of which type of gland?
a. Serous gland
b. Mixed gland
c. Mucous gland
d. Tubuloacinar gland
e. Simple gland

8- With a 5-year history of chronic respiratory infections, a 23-yearold, non-smoking man is referred to an otolaryngologist. A bronchial biopsy indicates altered structures in the epithelial cells. Which of the following, if altered to reduce function, is most likely involved in this patient's condition?
a. Hemidesmosomes
b. Cilia
c. Basolateral cell membrane folds
d. Microvilli
e. Tight junction

9- An 11-month-old girl is referred to a pediatric gastroenterology clinic due to a history of generalized weakness, slow growth, and refractory diarrhea. For the past month she has been hospitalized regularly to receive parenteral nutrition. Examination of the epithelium lining her small intestine confirms that the failure to absorb nutrients is most likely due to a significant decrease in which of the following?
a. Microvilli
b. Gap junctions
c. Cilia
d. Cell layers
e. Basement membrane thickness

النسيج الضامConnective Tissue

النسيج الضام كما يشير اسمه يعمل على ربط/ضم الأنسجة لتشكيل أعضاء الجسم و كذلك ربط الخلايا في الأنسجة المختلفة. و بذلك فإن النسيج الضام. كما يشكل سلسلة تواصل مع النسيج الظهاري و العضلي و العصبي و المكونات الأخرى للنسيج الضام للمحافظة على جسم متكامل وظيفياً. يسمى النسيج الداعم supporting tissue أو النسيج السدوي stromal tissueكونه يعمل على تثبيت الأنسجة مع بعضها و يدعمها.

سمات النسيج الضام

a. يمنح الشكل لأعضاء الجسم و يحافظ عليها.
b. يُزود الخلايا بالدعم الإستقلابي حيث يسمح بإنتشار المواد الغذائية و نواتج الفضلات.
c. يساهم في الدفاع عن الجسم
d. مكان لتخزين الشحم
e. مكان لحدوث الإلتهابات و الوذمة

☐ بنيوياً يتكون النسيج الضام **من ثلاث مكونات أساسية: خلايا** Cells و **ألياف** Fibers و **مادة أساسية** Ground Substance. بخلاف أنواع الأنسجة الأخرى (النسيج الظهاري و النسيج العضلي و النسيج العصبي) التي تتكون بشكل رئيسي من خلايا و كمية قليلة من المطرق، فإن **المطرق/المادة خارج الخلوي** Extracellualr Matrix/Material (ECM) في النسيج الضام هو المكون الأساسي للنسيج الضام و يلعب أدوراً مهمة تتمثل في

1- تؤثر على شكل و وظائف الخلايا
2- تلعب دور في بقاء الخلايا على قيد الحياة (البقيا)
3- تساهم في تطور الخلايا
4- تؤثر على هجرة الخلايا
3- توجه النشاط الانقسامي للخلايا
6- تشكل ارتباطات التصاقية مع الخلايا(الالتصاق البؤري)

و أما مكونات هذه المادة خارج الخلوية فهي مايلي

1- تجمعات مختلفة **لألياف بروتينية** Protein fibers (كولاجينية و شبكية و مرنة)
2- **مادة أساسية** Ground substance. معقد لزج مكون من :

a) **غليكوزأمينوغليكانات** GAGsجزيئات كبيرة سالبة الشحنة (أنيونية) شرهه للماء
b) **بروتيوغليكانات** PGs كالأغريغان
c) **بروتينات سكرية متعددة الالتصاقات** Multiadhesive Glycoproteins. (لامينين و فيبرونكتين ومركبات أخرى) تقوم بتثبيت المطرق خارج الخلوي بسطح الخلايا و بمكونات المطرق الأخرى من خلال الإرتباط بمستقبلات بروتينية (**أنتيغرينات** Integrins).
d) **ماء خلالي tissue/interstial fluid**

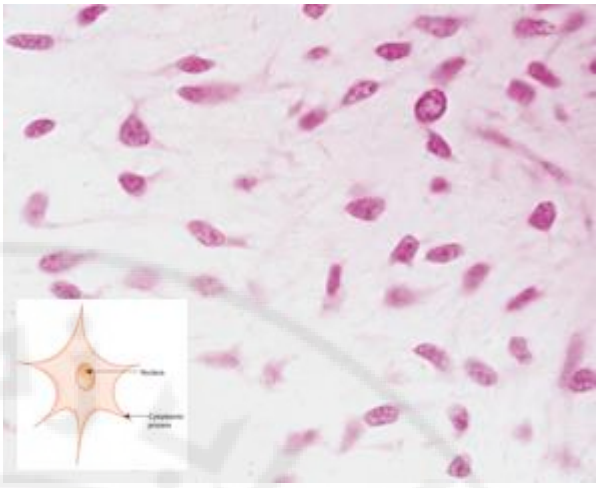
خلايا النسيج الضام Cells of connective Tissue

توجد في النسيج الضام خلايا مختلفة لها وظائف و منشأ مختلف (الشكل 3-2 و الجدول 3-1). فبعضها ينشأ من الخلايا الميزانشمية كالأرومات الليفية و الخلايا الشحمية و بعضها الآخر ينشأ من الخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظم كالخلايا البدينة و البلازمية و البلاعم.

الخلايا المتوسطية\الميزانشمية Mesenchymal cells تمتلك نواة بيضاوية و كروماتين دقيق و نوية واضحة و إستطالات هيولية دقيقة مغموسة في مادة خارج خلوية لزجة تحتوي على القليل من الألياف (الشكل 3-1).

التطبيق الطبي

- *تستخدم الخلايا المتوسطية كمصدر للخلايا متعددة القدرات في الطعوم النسيجية و ترميم الأنسجة*
- *تدعى السرطانات التي تنشأ من النسيج المتوسطي بالساركوما sarcomas. و أكثرها شيوعا الورم الليفي الخبيث*



الشكل (3–1) النسيج المتوسطي الجنيني . يتكون من مجموعة من خلايا غير متمايزة عادة متطاولة و لكن لها العديد من الأشكال، فيها نوى كبيرة تحتوي كروماتين حقيقي و نويات واضحة مما يشير إلى مستويات عالية من النشاط التصنيعي. تدعى هذه الخلايا **بالخلايا المتوسطية** Mesenchymal cells. يحيط بالخلايا المتوسطية مادة خارج خلوية تقوم بإنتاجها غنية بحمض الهيالورونيك.

الخلايا الجذعية المتوسطية في البالغين adult mesenchymal stem cells

هي جزء من أعشاش الخلايا الجذعية في البالغين و توجد في النسيج الضام الرخو حيث تستطيع أن تعطي خلايا متمايزة أثناء ترميم و تشكل أنسجة جديدة كما هو الحال في ترميم الجروح و تطور أوعية دموية جديدة ، حيث تشير الدراسات أن الأرومات الليفية و خلايا الأوعية الدموية المتشكلة أثناء ترميم الجروح تتطور من الخلايا المتوسطية الجذعية المرافقة للطبقة الخارجية للوريدات.

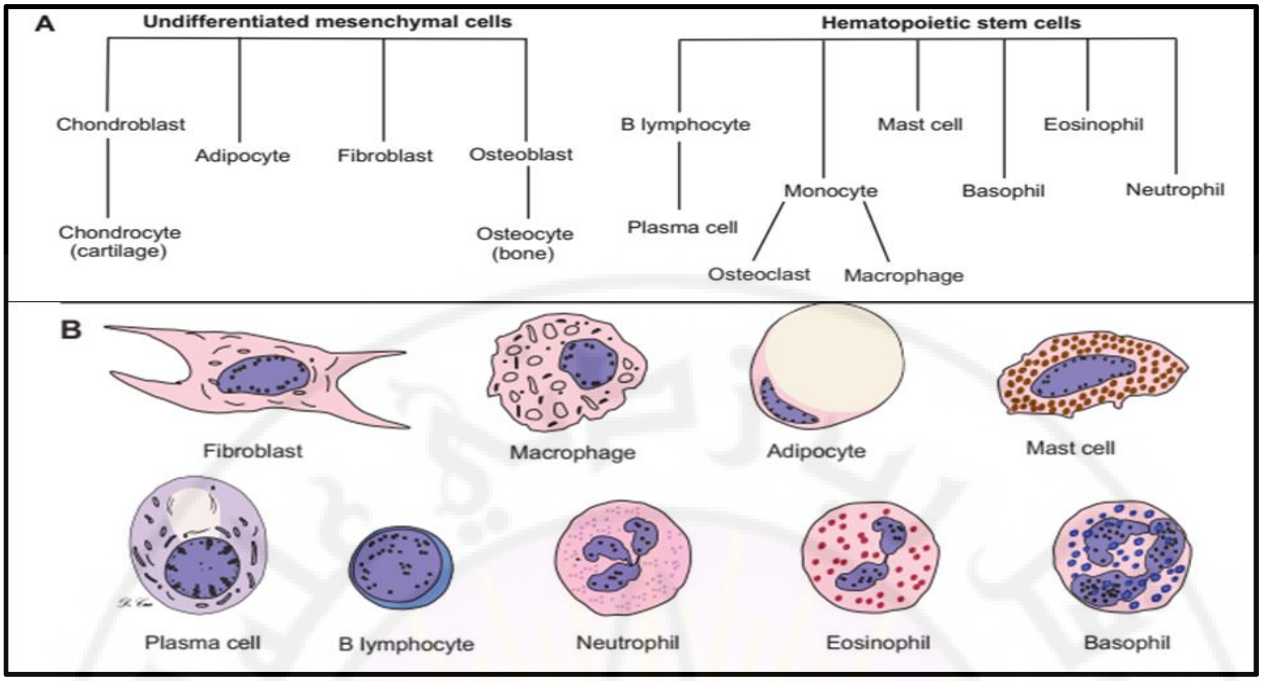
الأرومات الليفية Fibroblasts

- تعد من أكثر الخلايا شيوعاً في النسيج الضام (الشكل 3-3) ، مسؤولة عن تصنيع مكونات المطرق خارج الخلوي. تقوم بتصنيع الكولاجين و الإيلاستين و الغليكوزأمينوغليكانات و البروتيوغليكانات و البروتينات السكرية متعددة الإلتصاقات.
- تمر هذه الخلايا بمرحلتين من النشاط: **خلايا نشيطة** Active و **خلايا ساكنة** (خاملة) Quiscent. الخلايا النشيطة ذات نشاط تصنيعي عالي و لها بنية شكلية مميزة عن الخلايا الخاملة المتناثرة في المطرق الذي أنتجته. أطلق العلماء على الخلايا النشيطة الأرومات الليفية Fibroblasts و الخلايا الخاملة بالخلايا الليفية Fibrocyte(الشكل 3-3)..
- <u>الأرومات الليفية النشيطة</u> تتميز بهيولى غير منتظمة متشعبة و نواة بيضاوية كبيرة شاحبة التلون فيها كروماتين دقيق و نوية واضحة و تغزر فيها شبكة هيولية خشنة و أجهزة غولجي.
- <u>الأرومات الليفية الخاملة أو الخلايا الليفية</u> فهي أصغر حجماً و مغزلية و تحتوي على القليل من الإستطالات و نواة متطاولة صغيرة داكنة اللون و هيولى أيوزينة التلون و القليل من الشبكة الهيولية الخشنة.

تستهدف **عوامل النمو** Growth Factors المختلفة الأرومات الليفية و تؤثر على نموها و تمايزها. يندر إنقسام الأرومات الليفية عند البالغين و لكن تعاود الإنقسام عندما يتطلب الكائن الحي أرومات ليفية إضافية كما في إلتئام الجروح.

الأرومات الليفية العضلية Myofibroblasts

- تُظهر هذه الخلايا صفات الأرومات الليفية و الخلايا العضلية الملساء معاً
- خلايا متطاولة مغزلية الشكل لا يمكن تمييزها عن الأرومات الليفية بالصبغات التقليدية.
- تتميز بوجود حزم من خيوط الأكتين الدقيقة المرتبطة ببروتين الميوزين المحرك تنشأ من أحد جوانب الغشاء الخلوي و تندغم في الجانب المقابل.
- تعمل نقطة اتصال الأكتين بغشاء الخلية كموضع تثبيت للخلية بالمادة خارج الخلوية، و يدعى fibronexus. و تشبه الالتصاق البؤري في الخلايا الظهارية.
- الإنتظام الفريد من نوعه لخيوط الأكتين يعد الأساس في منظومة النقل الميكانيكية حيث تنتقل القوى المتولدة عن التقلص الى المادة خارجة الخلوية.
- ينظم TGF-1 بيتا تعبير أكتين العضلات الملساء SMA-الفا في الأرومات الليفية و تتحول الى أرومات ليفية عضلية..

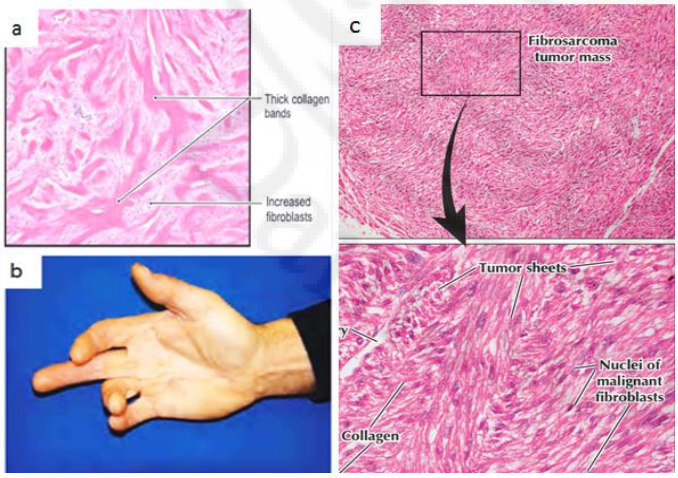


الشكل (3–2) خلايا النسيج الضام . عرض مبسط لخلايا النسيج الضام تتضمن الخلايا الجنينية المتوسطية ذات القدرات متعددة الامكانيات و الخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظم..

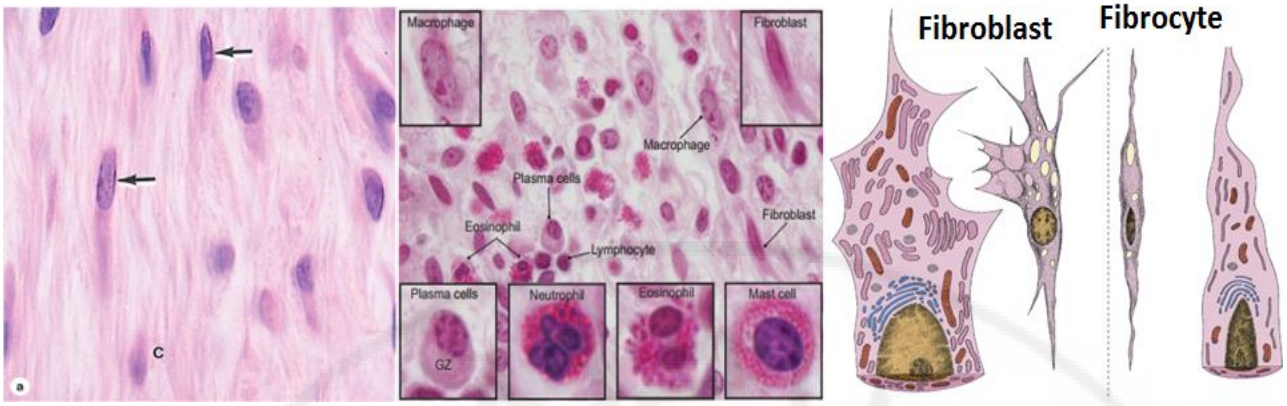
- **تختلف عن العضلات الملساء بخلوها من الصفيحة الخارجية بينما تشبه الأورمات الليفية في كونها مفرزة قادرة على افراز جميع مكونات المادة خارج الخلوية**

التطبيق الطبي

- *ورم الأورمات الليفية الخبيث* Fibrosarcoma (fibroblastic sarcoma) *الذي يظهر في الأنسجة الرخوة العميقة للأطراف و منطقة العنق و العضلات و قد يظهر في التجويف الفموي و العظام و هو ورم ينشأ من تكاثر شاذ للأورمات الليفية تظهر نسيجياً على صفوف أو أعمدة أو زخاف متعرجة من خلايا مغزلية صغيرة متطاولة ذات نوى فيها تكثف في الكروماتين و نويات واضحة بين كميات متفاوتة من الكولاجين (الشكل 3–3)*
- *تظهر المقدرة التجددية للنسيج الضام في حالة تلف الأنسجة الناجم عن إلتهاب أو إصابة رضية. في مثل هذه الحالات، يملأ النسيج الضام الفراغات الناجمة عن إصابة الأنسجة التي لا تستطيع خلاياها الانقسام (كالعضلة القلبية) و يشكل ندبة، حيث تتكاثر الأورمات الليفية و تنتج حزم كولاجين سميكة مؤدية إلى تشكيل نسيج ضام كثيف غير منتظم*
- *يعتمد شفاء الجروح على القدرة الترميمية للنسيج الضام. و تعد الأورمة الليفية الخلية الرئيسية المسؤولة عن عملية الترميم.*
- *تتحول الخلايا الليفية* Fibrocyte *إلى أورمات ليفية في عمليات ترميم الجروح عند التحفيز و تستعيد نشاطها التصنيعي.*
- *في مثل هذه الحالات تستعيد الخلايا شكل و هيئة الأورمات الليفية النشيطة*
- *تشاهد أثناء ترميم الجروح خلايا تدعى الأورمات الليفية العضلية* Myofibroblasts. *تتمثل وظيفتها في اغلاق الجرح بعد إصابة الأنسجة و تدعى هذه العملية بتقلص الجرح* Wound Contraction.
- *يلاحظ أعداد كبيرة من* Myofibroblasts *في أمراض النسيج الضام الإنكماشية كما في مرض* palmar fibromatosis (Dupuytren's disease)



الشكل (3–3) a يوضح مقطع نسيجي في ندبة ناتجة عن تكاثر الأورمات الليفية و تشكيل نسيج ضام كثيف غير منظم فيه حزم كولاجين سميكة . b صورة ليد شخص يعاني من انكماش النسيج الضام في االيد نتيجة فرط في الأورمات الليفية العضلية c ورم ساركوما الأورمات الليفية



الشكل (3–4) . **الأورمات الليفية** . (**a**) تبدو الأورمات الليفية محتوية على نوى نشيطة و هيولى أيوزينية مستدقة الطرفين على طول محور النواة، تبدو النوى (أسهم) واضحة و تمتلك إستطالات هيولية (H&E). (**b**) يمكن تمييز الأورمات الليفية من بين خلايا النسيج الضام بسهولة بأنويتها المتطاولة العصوية النشيطة و الخاملة أحياناً كما هو ظاهر هنا في الأدمة. (**c**) تبدو الأورمات الليفية النشيطة كبيرة و عضايتها متطورة و تمتلك استطالات هيولية بينما تبدو الأورمات الليفية الساكنة (الخلايا الليفية) أصغر حجماً تحتوي على نوى صغيرة متطاولة .

Fibrosarcoma (fibroblastic sarcoma) *أو ورم الأورمات الليفية الخبيث الذي يظهر في الأنسجة الرخوة العميقة للأطراف و منطقة العنق و العضلات و قد يظهر في التجويف الضموي و العظام و هو ورم ينشأ من تكاثر شاذ للأورمات الليفية تظهر نسيجياً على صفوف أو أعمدة أو زخاف متعرجة من خلايا مغزلية صغيرة متطاولة ذات نوى فيها تكثف في الكروماتين و نويات واضحة بين كميات متفاوتة من الكولاجين.*

الخلايا الشحمية Adipose Cell (سيتم شرحها في فصل مستقل).

البلاعم و منظومة الوحيدات البلعمية

Macrophages & the Mononuclear Phagocyte System

- تنشأ البلاعم من خلايا سليفة في نقي العظم تنقسم معطيةً الوحيدات Monocytes التي تتجول في الدم. تعبر الوحيدات جدران الوريدات و الشعيرات الدموية لتخترق الأنسجة الضامة حيث تنضج و تكتسب الصفات الشكلية للبلاعم
- تعد الوحيدات و البلاعم خلية واحدة و لكن بدرجات نضج مختلفة. يطلق على البلاعم أحياناً الخلايا المِنْسِجَة Histocyte.
- تتوزع البلاعم في جميع أنسجة الجسم و توجد في معظم الأعضاء. تشكل البلاعم و الخلايا المشتقة من الوحيدات مجموعة من الخلايا تسمى منظومة الوحيدات البلعمية (جدول 3–2). تعيش البلاعم لفترة طويلة قد تمتد إلى أشهر في الأنسجة.
- تتجلى أهمية البلاعم في بعض المناطق ببلعمة و معالجة و تقديم المستضدات لتنشيط الخلية اللمفاوية. يطلق على الخلايا الشبيهه بالبلاعم أسماء مختلفة في أعضاء مختلفة.
- يوجد نوعين من البلاعم النشيطة في الأنسجة
  - M1 marcrophage مسؤولة عن التهابات المزمنة و تأذي الأنسجة
  - M2 marcrophage مسؤولة عن ترميم الجروح و إزالة الألتهاب

جدول 3–1 أنواع خلايا النسيج الضام

الخلايا		الأنسجة	
خلايا متحركة	خلايا غير متحركة	مستوطنة بشكل دائم في النسيج الضام	زائرة للنسيج الضام
الخلايا المتوسطية و الأورمات الليفية و البلاعم و العدلات و الأيوزينيات و القعدات و البدينة و اللمفاويات	خلايا الشحمية الخلايا البلازمية	الخلايا المتوسطية و الأورمات الليفية و البلاعم و البلازمية و الشحمية و البدينة	الوحيدات و العدلات و اللمفاويات البلاعم و العدلات و الأيوزينيات و القعدات

يوضح جدول (3-2) التوزع و الوظائف الأساسية لمنظومة الوحيدات البلعمية

نوع الخلية	التوضع	الوظيفة الرئيسية
الوحيدات	الدم	سليفة البلاعم
البلاعم	نسيج الضام – أعضاء اللمفاوية — نقي العظم	انتاج سيتوكينات، عوامل الانجذاب الكيميائية و العديد من الجزئيات التي تشارك في الالتهاب والدفاع، معالجة المستضد وتقديم.
خلايا كوبفر	كبد	لها نفس وظيفة البلاعم
دبقيات الصغيرة	النسيج العصبي للجهاز العصبي المركزي	لها نفس وظيفة البلاعم
خلايا لانغرهانس	جلد	معالجة المستضد وتقديمه
الخلايا التغصنية	العقد اللمفاوية و الطحال	معالجة المستضد وتقديمه
البلاعم السنخية	الرئة	لها نفس وظيفة البلاعم
البلاعم الجنبية و الصفاقية	الجنبة و الصفاق	لها نفس وظيفة البلاعم
البلاعم المشتقة من الأورمات الليفية	الصفيحة المخصوصة في الأمعاء و بطانة الرحم	لها نفس وظيفة البلاعم
خلايا ناقضات العظم	العظم (اتحاد للعديد من البلاعم)	هدم العظم (ارتشاف العظم)
خلايا العملاقة متعددة النواة	النسيج الضام (اتحاد للعديد من البلاعم)	فصل الأجسام الغريبة وهضمها
خلايا هوف باور Hofbauer cell	المشيمية الجنينية	خلايا مقدمة للمستضد

- تشمل عملية تحول الوحيدات إلى بلاعم زيادة في الحجم و تصنيع بروتينات نوعية و زيادة في عدد أجهزة غولجي و الجسيمات الحالة. يبلغ قطر الخلية البلعمية النموذجية من 10-30 ميكرون لها نواة كلوية أو بيضاوية غير مركزية (الشكل 3-5)
- تبدو البلاعم في المجهر الالكتروني غير منتظمة السطح لوجود ثنيات و بروزات و تسنينات و هي صفة شكلية تُعبر فيها البلاعم عن نشاطها البلعمي و الإحتسائي. تحتوي هيولى البلاعم على أجهزة غولجي متطورة جداً فيها العديد من الجسيمات الحالة و الشبكة الهيولية الخشنة.

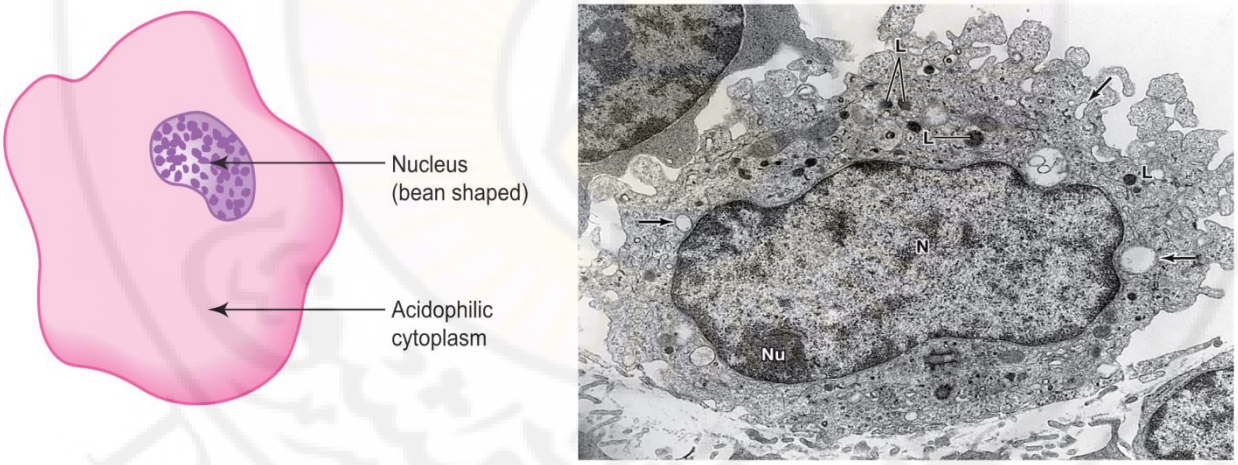
التطبيق الطبي

- ***في الحالات المرضية تندمج عدة بلاعم مع بعضها البعض مشكلة خلايا متعددة النواة*** **عملاقة** *Multinuclear giant cells*
- ***تعمل البلاعم كعناصر دفاع في الجسم تتمثل ببلعمة المخلفات الخلوية و مكونات المطرق الخلوي غير الطبيعية و الخلايا الورمية و الجراثيم و المواد الغريبة التي تخترق الكائن الحي.***
- ***تعمل البلاعم كخلايا مقدمة للمستضدات إذ تشارك في عمليات الهضم الجزيئي و تقديم المستضد إلى الخلايا الأخرى***
- ***تعد كوسيط خلوي مقاوم للعدوى بالجراثيم و الفيروسات و الأوليات و الفطور و الديدان الطفيلية و مقاوم للأورام.***

- *تشارك البلاعم أيضاً في زيادة انتاج الصفراء من الكبد و استقلاب الشحوم و الشوارد المعدنية و تساهم في تحطيم الكريات الحمراء الكهلة.*
- *تلعب البلاعم دوراً في عملية الضمور الوظيفي للأنسجة و إزالة الخلايا المتضررة. على سبيل المثال، أثناء الحمل يزداد حجم الرحم و بعد الولادة مباشرة يخضع الرحم لعملية ضمور طبيعي و تقوم البلاعم بتحطيم بعض أنسجة الرحم و إلتهامها.*
- *تعد البلاعم خلايا مفرزة تنتج مجموعة كبيرة من المواد الفعالة بما فيها الأنزيمات (كالكولاجيناز) و السيتوكينات التي تشارك في الوظائف الدفاعية و الترميمية و تزيد من قدرة البلاعم على قتل الخلايا الورمية.*

الخلايا البَدِيْنَة Mast Cells

- خلايا كبيرة بيضاوية إلى دائرية الشكل، بقطر 10-13 ميكرون، تمتلئ هيولاها بحبيبات افرازية قعدية. تتوضع نواتها الكروية و الصغيرة بمركز الخلية و غالباً ما تحجب الحبيبات الهيولية ظهورها.يبلغ قطر الحبيبات الافرازية 0.3-2 ميكرون محتوياتها ذات مظهر غير متجانس (الشكل 3-6).
- تنشأ الخلايا البدينة من خلايا سليفة في نقي العظم تدعى basophil–mast cell progenitor (BMCP) cell ، إذا عبرت هذه خلايا عن عامل انتساخ C/EBP فإنها الخلايا تلتزم مساراً خلوياً يؤدي في النهاية الى التمايز كخلايا basophil، و إذا لم تعبر عن عامل الإنتساخ فإنها تتحول في النهاية الى خلايا بدينة تجري في الدم و تعبر بعدها الوريدات و الشعيرات الدموية و تدخل الأنسجة لتتكاثر و تتمايز فيها. على الرغم من تشابه الخلايا البدينة و الكريات البيضاء القعدية من جميع الجوانب إلا أنها تختلف عنها كما هو مبين في الأسفل الجدول3-3



الشكل (3–5) بنية البلاعم الدقيقة. صورة بالمجهر الالكتروني لإحدى البلاعم تبين صفاتها المميزة. لاحظ نواة بيضاوية أو على شكل حبة الفاصولياء (N) و النوية (Nu) و وجود العديد من الجسيمات الحالة الثانوية (L). تشير الأسهم إلى فجوات بلعمية قرب بروزات و نتوءات الخلية. تكبير 10.000.

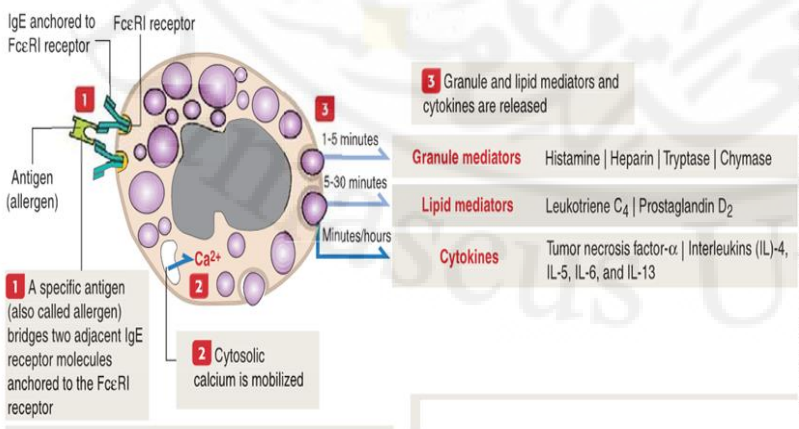
- تفرز الخلايا البدينة العديد من المواد البيولوجية التي تلعب دوراً في الإستجابة الإلتهابية و المناعية الخلقية و ترميم النسيج (الشكل 3-3).
- نظراً لاحتواء الحبيبات على جذور عالية الحموضة من الغليكوزأمينوغليكانات المكبرتة تُظهر الحبيبات **تحول لوني (تبدل لوني)** Metachromasia أي أنها تقوم بتغيير لون بعض الصبغات القاعدية (كصبغة أزرق التولودين) من اللون الأزرق الى الأرجواني . المحمر.
- من الصعوبة بمكان التعرف أو تحديد الخلايا البدينة في الأنسجة نظراً لكون حبيباتها لا تتثبت بشكل جيد بالمثبتات النسيجية العامة
- تنتشر الخلايا البدينة في العديد من الأنسجة الضامة، تكثر بشكل خاص حول الأوعية الدموية

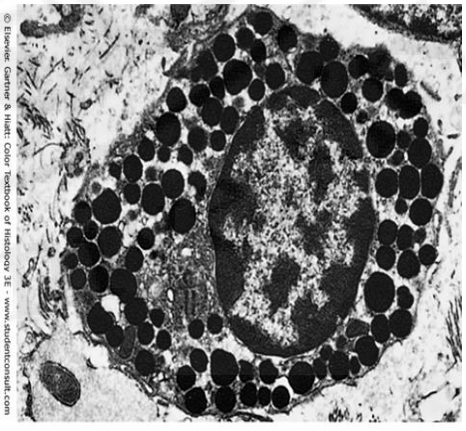
الصغيرة في الجلد و المساريقا و تدعى **الخلايا البدينة حول الوعائية** Perivascular Mast Cell أما الخلايا البدينة المتواجدة في بطانة الجهاز الهضمي و التنفسي فتدعى **الخلايا البدينة المخاطية** Mucosal Mast Cell.

- يختلف متوسط حجم الحبيبات الإفرازية في كلا النوعين الى حد ما يسبب تحرر الوسائط الكيميائية المختزنة في الخلايا البدينة (الجدول) تفاعلات تعرف بـ **تفاعلات فرط الحساسية الفورية (المباشرة)** Immediate Hypersensitivity Reactions كونها تحدث بعد دقائق قليلة من دخول المستضد في شخص كان قد تحسس سابقاً بنفس المستضد أو بمستضد مشابه جداً للسابق (لعسة النحل- غبار الطلع- لعسة الحشرات .....الخ). يوجد العديد من الأمثلة عن تفاعلات فرط الحساسية الفورية إحداها **صدمة فرط الحساسية** و هي حالة مميتة. تشمل عملية فرط الحساسية سلسلة أحداث متعاقبة كما هو مبين في (الشكل 3-7):.

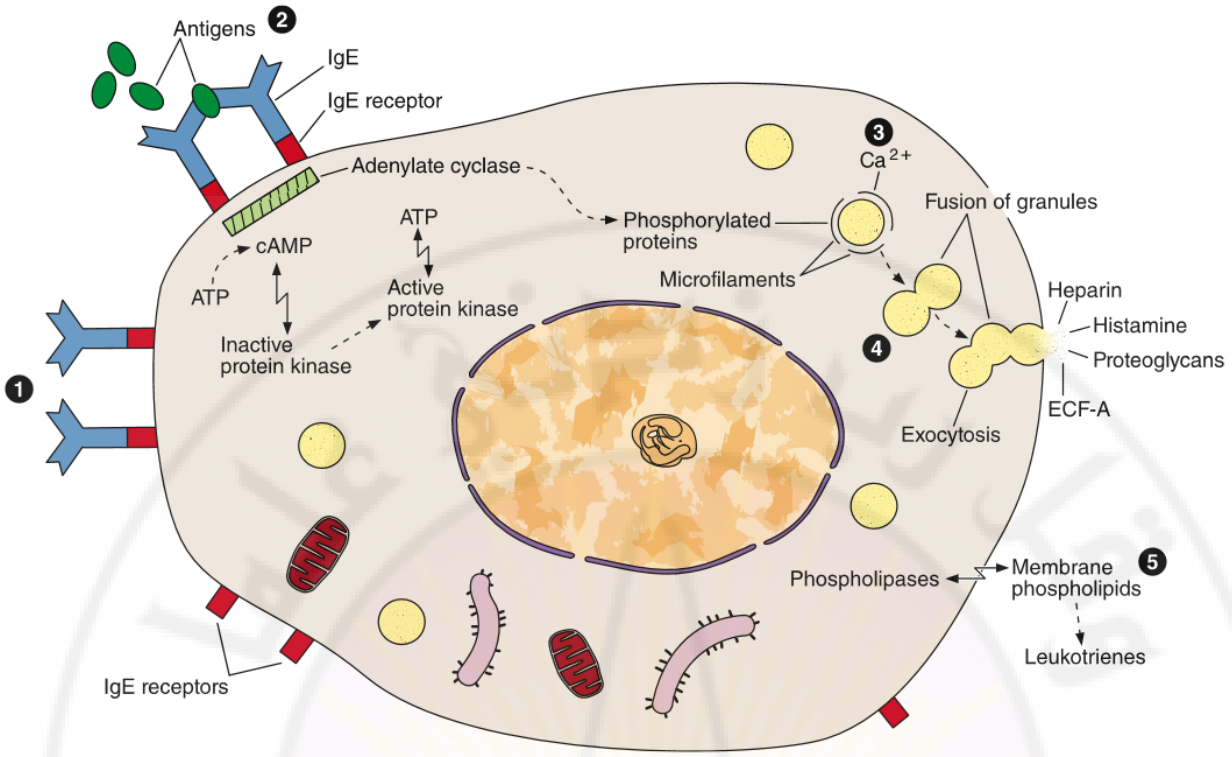
- تزول الحبيبات الإفرازية في الخلايا البدينة نتيجة تأثير الجزيئات المتممة المشاركة في التفاعل المناعي. يسبب الهستامين تقلص في العضلات الملساء (خاصة في القصبات الهوائية) و توسع و زيادة في نفوذية الوريدات التالية للشعيرات الدموية و يفقد مفعوله مباشرة بعد تحرره. أما الهيبارين فهو مضاد لتجلط الدم، يبقى تجلط الدم طبيعياً في الأشخاص الذين يتعرضون لصدمة فرط الحساسية.

Characteristic Features	Mast Cells	Basophils
Origin	Hemopoietic stem cell	Hemopoietic stem cell
Site of differentiation	Connective tissue	Bone marrow
Cell divisions	Yes (occasionally)	No
Cells in circulation	No	Yes
Life span	Weeks to months	Days
Size	20–30 μm	7–10 μm
Shape of nucleus	Round	Segmented (usually bilobar
Granules	Many, large, metachromatic	Few, small, basophilic
High-affinity surface receptors for IgE antibodies (FcεRI)	Present	Present
Marker of cellular activity	Tryptase	Not yet established





الشكل (3–6) . **الخلايا البدينة** من مكونات النسيج الضام الرخو، (**a**) تبدو الخلايا بيضاوية و تحتوي على هيولى مملوءة بحبيبات تتلون بالملونات القاعدية. كما الشكل يظهر التسلسل الزمني لتحرير مفرزاتها بعد تنشطيها بمستضد مثل سم النحل (**b**) بنية دقيقة لخلية بدينة تبين نواة و حبيبات هيولية



الشكل (3–7) تنتشر الخلايا البدينة بشكل واسع في جسم الانسان و لكن تكثر بشكل خاص في أدمة الجلد و الجهاز الهضمي و التنفسي.يتنبه إفراز الخلية البدينة بعد إعادة تعرضها لمستضدات معينة و مستضدات مسببة للحساسية. **1-** ترتبط جزيئات أضداد IgE الناجمة عن الإستجابة الأولى لمستضد كسم النحل أو الطلع بمستقبلاتها السطحية في الخلية البدينة. يوجد ما يقارب 300.000 مستقبل في كل خلية بدينة **2-** عندما يحدث تعرض ثاني للمستضد المسبب للحساسية ترتبط جزيئات IgE بالمستضد و يرتبط القليل من مستقبلات IgE بالـ IgE تصالبياً بسرعة. **3-** يؤدي هذا إلى تنشيط أنزيم أدينيلات سيكليز Adenylate cyclase و فسفرة بروتينات نوعية **4-** تدخل شوارد الكالسيوم و يحدث لبعض الحبيبات إخراج خلوي سريع. **3-** يؤثر أنزيم الفوسفوليباز Phospholipase على الشحوم الفوسفورية الغشائية مؤدياً إلى إنتاج و تحرير الليكوترينات. تَنشط المكونات المحررة من الحبيبات و الليكوترينات مباشرة في البيئة المجهرية الموضعية و تسرع العديد من التفاعلات المنظمة الموضعية التي تشكل جزءاً من عملية التهابية تدعى تفاعل فرط الحساسية الفوري. (ECF-A عامل جذب كيميائي للكريات البيضاء الأيوزينية للحساسية

الخلايا الحوطية أو حول الوعائية أو البرانية Pericytes (adventitial cells; perivascular cells)

- تنشأ جنينياً من الخلايا المتوسطية الجنينية و يعتقد أنها متعددة القدرات.
- تتوضع على طول الشعيرات الدموية و الوريدات و تحاط بصفيحة قاعدية خاصة بها و عادة ما تكون مستمرة مع الصفيحة القاعدية للخلايا البطانية. تشبه الأورمات الليفية إلا انها اصغر حجماً
- لها صفات الخلايا البطانية و العضلات الملساء كونها تحتوي على الأكتين و الميوزين و التروبوميوزين و هذا ما يشير الى وظيفة تقلصية حيث تساهم في تعديل جريان الدم في الشعيرات.
- أثناء تشكل أوعية دموية قد تتمايز هذه الخلايا الى أورمات ليفية و عضلات ملساء و خلايا بطانية في جدار الأوعية الدموية

الخلايا البلازمية Plasma Cells

- خلايا كبيرة بيضاوية تحتوي على هيولى محبه للملونات الأساسية نظراً لغناها بالشبكة الهيولية الخشنة. يشكل جهاز غولجي القريب من النواة و المريكزات منطقة شاحبة اللون في المقاطع النسيجية التقليدية (الشكل 3-8)
- تحتوي الخلية البلازمية على نواة كروية طرفية التوضع. تحتوي العديد من نوى الخلايا على كروماتين مغاير كثيف يتوضع في مناطق محيطية متناوباً مع مناطق شاحبة اللون من كروماتين حقيقي مما يعطي نواة الخلية شكل يشبه وجه الساعة.
- توجد أعداد قليلة من الخلايا البلازمية في معظم الأنسجة الضامة. يبلغ متوسط حياة الخلايا البلازمية فترة قصيرة تتراوح بين 10-20 يوماً.

Substance	Intracellular Source	Action
Primary mediators		
Histamine	Granules	Vasodilator; increases vascular permeability; causes contraction of bronchial smooth muscle; increases mucus production
Heparin	Granules	Anticoagulant; inactivates histamine
Eosinophil chemotactic factor	Granules	Attractant for eosinophils to site of inflammation
Neutrophil chemotactic factor	Granules	Attractant for neutrophils to site of inflammation
Aryl sulfate	Granules	Inactivates leukotriene C_4, limiting inflammatory response
Chondroitin sulfate	Granules	Binds and inactivates histamine
Neutral proteases	Granules	Protein cleavage to activate complement; increases inflammatory response
Secondary mediators		
Prostaglandin D_2	Membrane lipid	Causes contraction of bronchial smooth muscle; increases mucus secretion; vasoconstriction
Leukotrienes C_4, D_4, E_4	Membrane lipid	Vasodilators; increases vascular permeability; contraction of bronchial smooth muscle
Bradykinins	Membrane lipid	Causes vascular permeability; responsible for pain sensation
Thromboxane A_2	Membrane lipid	Causes platelet aggregation; vasoconstriction
Platelet-activating factor	Activated by phospholipase A_2	Attracts neutrophils and eosinophils; causes vascular permeability; contraction of bronchial smooth muscle

التطبيق الطبي

تنشأ الخلايا البلازمية من الخلايا اللمفاوية البائية و هي مسؤولة عن تصنيع الأضداد. تعد الأضداد غلوبينات مناعية تتحرر من الخلايا البلازمية استجابة لدخول المستضدات إلى الجسم. يحفز مستضد واحد إنتاج ضد يتفاعل بشكل نوعي مع الجزيئات التي تملك نفس ***المحددات المستضدية أو الحواتم*** *Epitopes. تختلف نتائج تفاعل الضد مع المستضد في الجسم و تلعب قدرة التفاعل دوراً هاماً في تعديل التأثيرات الضارة التي يسببها المستضد. يفقد المستضد كالسم (مثل الكزاز و الخناق) مقدرته في إحداث ضرر في الجسم عندما يتحد مع أضداد نوعية.*

الكريات البيضاء Leukocytes

- يحتوي النسيج الضام الطبيعي على كريات بيضاء (المحببة و غير المحببة) مهاجرة من الأوعية الدموية عن طريق الإنسلال.
- الكريات البيضاء خلايا متناثرة في النسيج الضام تهاجر من الدم من خلال جدران الشعيرات الدموية و الوريدات التالية للشعيرات و تدخل إلى النسيج الضام عبر عملية تدعى **الإنسلال** Diapedesis.
- في معظم حالات العدوى الجرثومية أو المواد الكيميائية المخرشة يزداد الإنسلال أثناء الالتهاب، و هو رد فعل دفاعي وعائي و خلوي ضد المواد الغريبة. تم وصف العلامات الكلاسيكية للإلتهاب لأول مرة من قبل العالم Celsus في القرن الأول كإحمرار و إنتفاخ مع ألم و حرارة.

يبدأ الإلتهاب بتحرير موضعي لـ **وسائط كيميائية للإلتهاب** Chemical mediators of inflammation، مواد مختلفة المنشأ (بشكل رئيسي من خلايا موضعية و بروتينات بلازمية) تسبب ظهور بعض الحوادث المميزة للإلتهاب: **زيادة جريان الدم و نفوذية الأوعية الدموية و جذب كيميائي و بلعمة**.

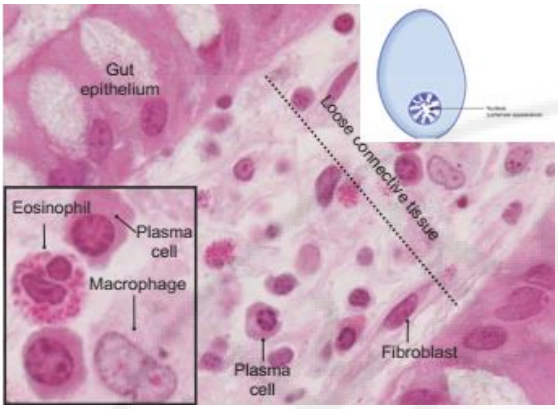
- بعد استقرار الكريات البيضاء في النسيج الضام لا تعود إلى مجرى الدم ما عدا اللمفاويات التي تجول باستمرار في العديد من أماكن الجسم (الدم و اللمف و الأعضاء اللمفاوية و السائل الخلالي في النسيج الضام). تكثر الكريات البيضاء بشكل خاص في النسيج الضام للجهاز الهضمي.

التطبيق الطبي

*تزداد نفوذية الأوعية الدموية نتيجة تأثير **المواد الوعائية الفَعَّالة** Vasoactive Substances كالهستامين المحرر من الخلايا البدينة و الكريات البيضاء القعدية (محبة للأساس). يؤدي زيادة جريان الدم و نفوذية الأوعية الدموية إلى ظهور إنتفاخ موضعي (وذمة) و إحمرار و حرارة أما الألم فينجم عن تأثير الوسائط الكيميائية على النهايات العصبية. **الجذب الكيميائي** chemotaxis ظاهرة تتصف بجذب أنواع معينة من الخلايا نتيجة تحرر بعض الجزيئات، و تلعب دوراً في هجرة أعداد كبيرة من خلايا محددة إلى المناطق الالتهابية. تعبر الكريات البيضاء جدران الوريدات و الشعيرات الدموية نتيجة هذا الجذب الكيميائي إلى المناطق الإلتهابية عن طريق الانسلال.*

الألياف Fibers

تتشكل ألياف النسيج الضام نتيجة بلمرة البروتينات إلى بنى متطاولة. يوجد ثلاثة أنواع رئيسية من ألياف النسيج الضام: **ألياف كولاجينة** Collagen و **مرنة** Elastic و **شبكية** Reticular.تتركب الألياف الكولاجينية و الشبكية من **بروتين الكولاجين** بينما تتركب الألياف المرنة من **بروتين الإيلاستين** (المرنين) فقط. تتوضع هذه الألياف بشكل غير متساوٍ في أنواع النسج الضامة المختلفة، عادة ما يكون نوع و كمية الألياف في النسيج الضام مسؤول عن إعطاء خصائص نوعية للنسيج.



الشكل (3–8) خلايا بلازمية. لاحظ كثرة الخلايا البلازمية في هذه المنطقة الالتهابية في جزء من زغابة معوية. تتميز الخلايا بكثرة هيولاها القعدية المسؤولة عن تصنيع الأجسام المضادة. لاحظ وجود جهاز غولجي كبير شاحب اللون (أسهم) قرب كل النواة و هو المكان النهائي لربط الغليكوزيل بالأضداد (بروتينات سكرية). تهاجر الخلايا البلازمية من أماكن نشأتها في الأنسجة اللمفاوية إلى النسيج الضام و تقوم بانتاج أضداد تتوسط المناعة. تكبر 400 صبغة PT.

الألياف الكولاجينية Collagen Fibers

- تشكل الكولاجينات عائلة من البروتينات تم إنتقاؤها أثناء التطور للقيام بالعديد من الوظائف (بشكل أساسي وظائف بنيوية). أثناء عملية تطور الكائنات الحية متعددة الخلايا تم انتقاء عائلة من بروتينات بنيوية بفعل التأثيرات البيئية و المتطلبات الوظيفية للكائن الحي الحيواني لتكتسب درجات مختلفة من القساوة و المرونة و القوة. تعرف هذه البروتينات إجمالاً بالـ **كولاجين** Collagen، و من الأمثلة الرئيسية على تواجده بانواعه المختلفه الجلد و العظم و الغضروف و العضلات الملساء و الصفيحة القاعدية.
- يعد الكولاجين من أكثر البروتينات تواجداً في جسم الإنسان و يمثل 30% من وزن الجسم الجاف. تنتج العديد من أنواع الخلايا الكولاجينات و يمكن تمييزها من خلال تركيبها الجزيئي و صفاتها الشكلية و توزعها و وظائفها و إمراضيتها.

- تم التعرف على أكثر من 23 نوع من الكولاجين و تم إعطاءها رموز بأعداد رومانية و أكثرها أهمية مبينة في الجدول (3-3). تُصنف الألياف الكولاجينية الى أربعة فئات حسب بنيتها و وظائفها العامة.

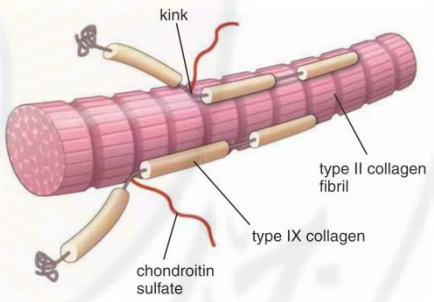
كولاجينات لُييفية Fibrils Collagens

تتجمع الجزيئات المكونة للُييفات و تشكل لُييفات بشرائط عرضية بطول 67 نانوميتر بالمجهر الالكتروني. توجد مثل هذه الكولاجينات في نمط الكولاجين نمط I, II, III, V, and XI.

كولاجينات رابطة أو مثبتة collagens Linking/anchoring

بنى قصيرة تقوم بربط سطوح لُييفات الكولاجين مع بعضها بمكونات المطرق خارج الخلوي الأخرى. تعرف جزيئات هذه المجموعة بكولاجين فاسيت FACIT و تمثل الأنماط التالية IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, and XXII

و لاحظ في (الشكل 3-9) يقوم نمط IX بربط لييفات الكولاجين نمط II في الغضروف



الشكل 3-9 يوضح آلية عمل الكولاجينات الرابطة

أما كولاجين نمط VII يقوم بتثبيت و ربط الصفيحة القاعدية بالألياف الشبكية في النسيج الضام التحتي.

3- **كولاجينات المشكلة للصفائح أو الشبكات** Network or sheet-forming collagens

تمثل كولاجين IV في الصفيحة القاعدية و VIII في غشاء ديسمت في قرنية العين و كولاجين X

4- كولاجينات عابرة للغشاء Transmembrane collagens

تشمل النمط XIII في الالتصاقات البؤرية وXVII في الديسموزومات النصفية و XXIII في نقائل الخلايا السرطانية

3-**الكولاجينات المشكلة للغشاء القاعدي** Basement membrane–forming collagens

تشمل النمط VI الذي يدخل في البنية الدقيقة للغشاء و VI يكون على خيوط السبحة و VII يشكل لييفات تثبيت

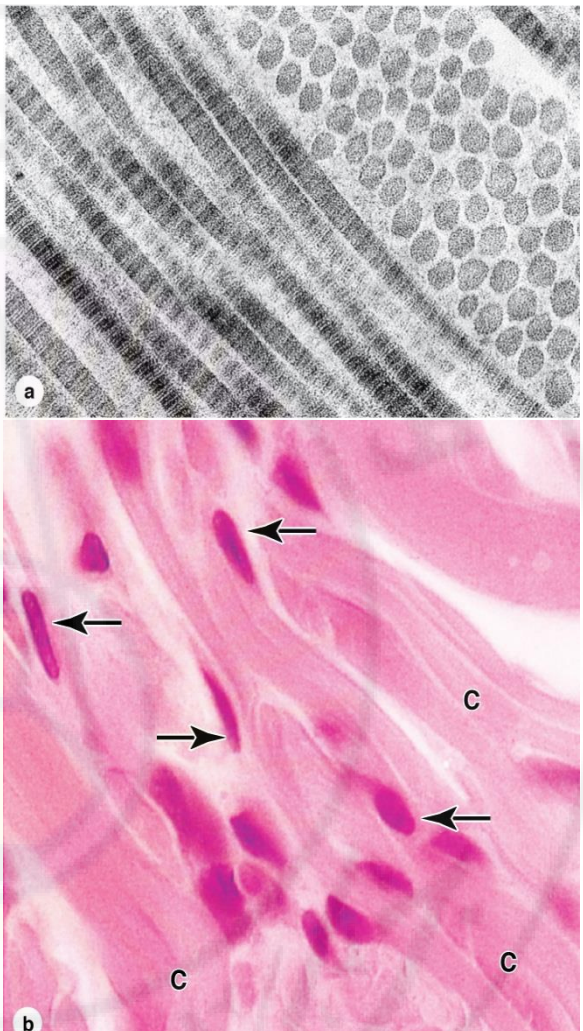
تصنيع الكولاجين Collagen Synthesis

- كان يعتقد سابقاً أن تصنيع الكولاجين يقتصر تصنيعه على الأورمات الليفية و الأورمات الغضروفية و الأورمات العظمية و الأورمات السنية إلا أنه تبين حالياً بأن العديد من الخلايا تقوم بتصنيعه (الشكل 3- 13).
- يدعى متعدد الببتيد الذي يتشكل في الجسيمات الريبية المتواجدة على الشبكة الهيولية الخشنة **بسلاسل طليعة الكولاجين ألفا** procollagen α Chains إذ تتجدل في صهاريج الشبكة الخشنة مشكلة حلزونات ثلاثية.
- يشكل الحمض الأميني غليسين Glycine ثلث الأحماض الأمينية في سلاسل ألفا، يكثر أيضاً في بروتين الكولاجين حمضين أمينين صغيرين يُضاف إليهما جذور الهيدروكسيل بعد ترجمة الشيفرة الجينية هما **هيدروكسي البرولين** و **هيدروكسي اللايسين** Hydroxyproline and Hydroxylysine.
- تم التعرف على العديد من سلاسل ألفا مختلفة مشفرة بجينات تختلف في طولها و تسلسل أحماضها الأمينية. قد تكون جزيئات التروبوكولاجين مركبات ثلاثية متجانسة تكون فيها السلاسل الثلاثية متماثلة أو مركبات ثلاثية غير متجانسة فيها سلسلتسن أو ثلاثة سلاسل مختلفة التسلسل (الشكل 3-11). يعود وجود عدة أنماط من الكولاجين بخواص بنيوية و وظيفية مختلفة إلى الإتحادات المختلفة للعديد من سلاسل طليعة الكولاجين ألفا في طليعة الكولاجين.
- تشكل الحلزونات الثلاثية لسلاسل ألفا جزيئة طليعة كولاجين التي تشبه شكل العصا بطول 300 نانومتر و عرض 1.3 نانومتر في الكولاجين نمط I و II.

جدول (3–3) أنماط الكولاجين

نوع	التركيب الجزيئي	المظهر المجهري	تواجدها في الأنسجة	الوظيفة الأساسية
كولاجينات ليفية				
I	α 1 (I)$_2$ α 2 (I)	ثخينة ، ثنائية الانكسار لصبغة البيكروسريص ألياف غير محبة للفضة	الجلد و الوتر، و العظم و عاج السن	مقاومة للشد
II	α 1 (II) $_3$	تجمعات رخوة من لُييفات، ثنائية الانكسار	الغضروف، الجسم الزجاجي في العين	مقاومة الضغط
III	α 1 (III) $_3$	ألياف دقيقة، ضعيفة الانكسار الثنائي، محبة للفضة	الجلد و العضلات و الأوعية الدموية و غالباً ما تكون مع نمط I	المحافظة على بنية الأعضاء القابلة للتمدد
V	α 1 (V) $_3$	غالباً ما تشكل مع نمط I	الأنسجة الجنينية و الجلد و العظام و المشيمة و معظم النسيج الخلالي	يشارك نمط I في وظائفه
XI	α 1 (XI) α 2 (XI) α 3 (XI)	ألياف صغيرة	الغضروف	يشارك نمط II في وظائفه
كولاجينات رابطة				
IX	α 1 (IX) α 2 (IX) α 3 (IX)	غير مرئي و يكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	الغضروف و الجسم الزجاجي	ربط الغليكوزأمينوغليكانات و يالارتباط بالكولاجين نمط II
XII	α 1 (XII) $_3$	غير مرئي و يكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	الجلد و الوتر في الجنين	يتفاعل مع نمط I
XIV	α 1 (XIV)$_3$	غير مرئي و يكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	الجلد في الجنين و الوتر	
كولاجينات تثبيت				
VII	α 1 (VII)$_3$	غير مرئي و يكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	ظهارات	ربط الصفيحة القاعدية لبشرة الجلد بالنسيج الضام التحتي
كولاجينات تشكل شبكات				
IV	α 1 (IV)$_2$ α 1 (IV)	غير مرئي و يكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	جميع الأغشية القاعدية	دعم البنى الدقيقة و الارتشاح

في النمط I و II و III تتجمع جزيئات الكولاجين و تُحزم مع بعضها لتشكل لُييفات Fibrils. تلعب الروابط الهيدروجينية و التفاعلات غير المحبة للماء دوراً هاماً في تجمع حزم من الوحدات الفرعية المكونة لِلُييفات.



الشكل (3–10) كولاجين نمط I (**a**) يُظهر مقاطع طولانية و عرضية في اللييفات بالمجهر الالكتروني النافذ. تبدو اللييفات في المقاطع الطولانية كشرائط داكنة و نيرة متناوبة مقسمة بتخطيطات عرضية. تحيط المادة الأساسية بشكل كامل باللييفات. (**b**) تبدو اللييفات الكولاجينية نمط I في المقاطع النسيجية الملونة بصبغة H&E على شكل تجمعات كبيرة من حزم كولاجينة (C) فيها ألياف ذات تلون أيوزيني. تنتج الأرومات الليفية (أسهم) وحدات فرعية للكولاجين.

- في خطوة لاحقة، لتقوية بنية اللييفات بشكل أكبر تتشكل روابط تساهمية تصالبية بين الوحدات الفرعية بتحفيز من أنزيم أوكسيداز الليسيل Lysyl Oxidase.

- اللُييفات الكولاجينية بنى دقيقة متطاولة بقطر من 20-30 نانومتر و بطول يصل إلى عدة ميكرونات، تحتوي على تخطيطات عرضية تتناوب كل 64-68 نانومتر (الشكل 3-10). يعود وجود تخطيطات عرضية في اللُييفات الى التراكب المرتب و المنظم للوحدات الفرعية في جزيئة الكولاجين (الشكل 3-11). تحتفظ الأشرطة العرضية الداكنة بالكثير من صبغة الرصاص القاعدية المستخدمة بالمجهر الإلكتروني نظراً لتفاعل مجموعات كيميائية حرة مع محلول الرصاص بينما تحتفظ الأشرطة العرضية النيرة بالقليل من صبغة الرصاص. في بعض أنواع الكولاجين.

- ترتبط اللُييفات بكولاجينات رابطة لتشكل ألياف. و بدورها تُشكل الألياف كولاجينية نمط I حزم ليفية كبيرة و هذا ما نشاهده بالمجهر الضوئي بالصبغات التقليدية (الشكل 3-10) بينما كولاجين نمط II (الموجودة في الغضروف) يبقى على شكل لُييفات و لا تتشكل أليافاً أو حزم.، بالمقابل كولاجين نمط IV الموجود في الأغشية القاعدية يتجمع كشبكة شعرية في الصفيحة القاعدية.

تم دراسة عملية تصنيع كولاجين نمط I بالتفصيل نظراً لكثرة انتشاره في الجسم. تشمل عملية تصنيع بروتين كولاجين العديد من الخطوات يمكن تلخيصها كما يلي:

1- تنتج الجسيمات الريبية المتعددة المرتبطة بالشبكة الهيولية الخشنة متعدد ببتيدي يدعى سلاسل طليعة الكولاجين ألفا تنتقل بعدها إلى صهاريج الشبكة الهيولية الخشنة ليتم قطع (قص) ببتيد الإشارة (ببتيد إشعاري).

2- تضاف جذور الهيدروكسيل OH للحمض الأميني برولين و الليسين بعد بلوغ السلسلة الببتيدية أدنى طول لها و هي ما تزال مرتبطة بالجسيمات ريبية. يشارك أنزيم **برولين هيدروكسيلاز و أنزيم الليسين هيدروكسيلاز** في إضافة جذور الهيدروكسيل. يلزم لحدوث هذه التفاعلات أوكسجين و حديد و فيتامين C كعامل مشارك

3- تحدث عملية ارتباط الغليكوزيل مع بعض زمر هيدروكسي الليسين. تحتوي أنماط الكولاجين

المختلفة على كميات مختلفة من غالاكتوز المرتبط بهيدروكسي الليسين.

4- تتشكل في النهاية الأمينية و الكاربوكسيلية لكل سلسلة من سلاسل ألفا أجزاء غير حلزونية من ببتيدات متعددة تدعى الببتيدات الإضافية تعمل على ضمان تجمع سلاسل ألفا (ألفا1، ألفا2) في المكان الصحيح كحلزون ثلاثي. تلعب الببتيدات المتعددة غير الحلزونية دوراً في جعل **جزيئة طليعة الكولاجين** منحلة و منع تجمعها داخل الخلية و ترسبها على شكل لُييفات كولاجينية. تنتقل طليعة الكولاجين من خلال شبكة جهاز غولجي و تطرح بالإخراج الخلوي إلى الوسط خارج الخلوي.

5- خارج الخلية، تقوم أنزيمات بروتياز نوعية تدعى **ببتيداز طليعة الكولاجين** Procollagen peptidase بإزالة الببتيدات الإضافية و تحول جزيئات طليعة الكولاجين الى جزيئات كولاجين تملك القدرة على التجمع الذاتي على شكل لُييفات كولاجينية تتبلمر في أعشاش خاصة قرب سطح الخلية.

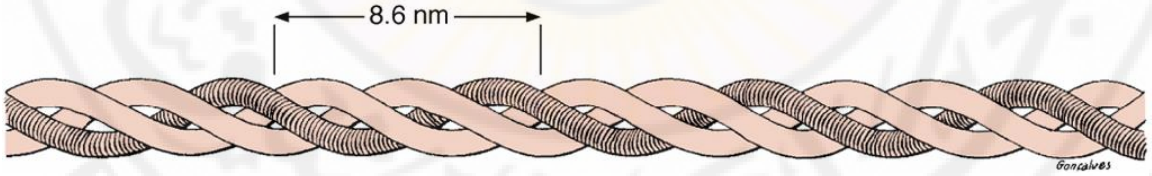
في بعض أنماط الكولاجين، تتجمع اللُييفات لتشكل ألياف. تشارك أنواع معينة من البروتيوغليكانات و كولاجين نمط XI و V في تجميع جزيئات الكولاجين لتشكيل لُييفات و التي بدورها تشكل ألياف. تعمل كولاجينات فاسيت على إستقرار الجزيئات في لُييفات و ألياف الكولاجينة و ربطها بالمكونات الأخرى للمطرق خارج الخلوي.

6- يتم تقوية البنية اللُييفية بشكل أكبر بروابط تساهمية تصالبية بين جزيئات الكولاجين المتجمعة بتحفيز من الأنزيم خارج الخلوي **أوكسيداز الليسيل** Lysyl oxidase.

7- تتشكل الكولاجينات اللُييفية الأخرى بنفس الآليات التي تم شرحها في آلية تشكل الكولاجين نمط I. بالخلاصة، تشمل عملية تصنيع الكولاجين سلسلة مميزة و نوعية من التعديلات بعد ترجمة الشيفرة الجينية للببتيدات المتعددة في

طليعة الكولاجين الأصلية. هذه التعديلات ضرورية جداً لبنية و وظيفة الكولاجين الناضج الطبيعي. نظراً لوجود العديد من المراحل أثناء عملية التصنيع الحيوي للكولاجين، يوجد العديد من النقاط التي يمكن أن تعرقل أو تغير هذه العملية نتيجة خلل في الأنزيمات أو عمليات مرضية.

8- على الرغم من انعدام لون الألياف الكولاجينية إلا أنها تبدو بيضاء اللون عندما توجد بكميات كبيرة كما هو الحال في الأوتار.

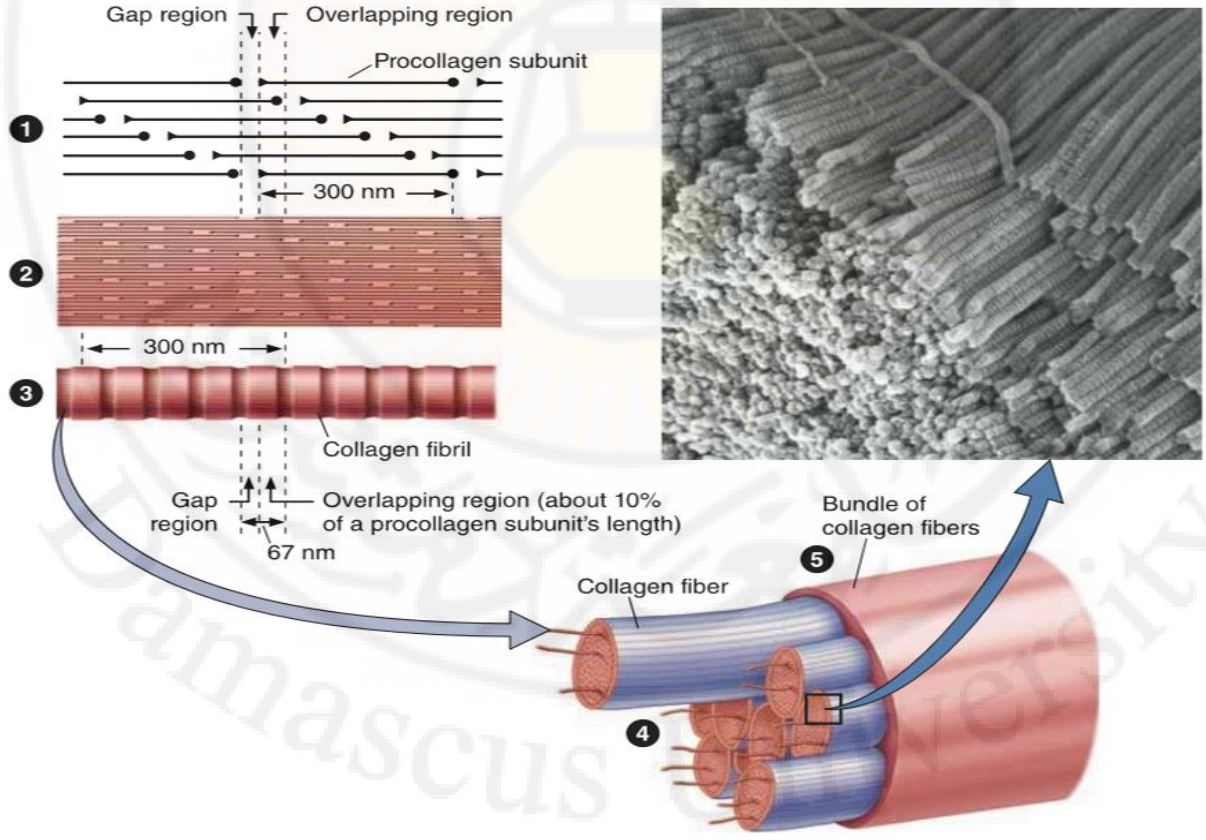


الشكل (3–11) . **طليعة الكولاجين**. تتكون جزيئة طليعة الكولاجين.في الكولاجين نمط I من سلسلتين بيتيديتين 1α وسلسلة 2α كلاهما ذو وزن جزئي 100 كيلودالتون تلتف على شكل حلزوني و تُثبت السلاسل مع بعضها بروابط هيدروجينية و كبريتية. تمتد مسافة كل دورة كاملة في الحلزون بمقدار 8.6 نانومتر. يبلغ طول جزيئة طليعة الكولاجين 300 نانومتر و عرضها 1.3 نانومتر.

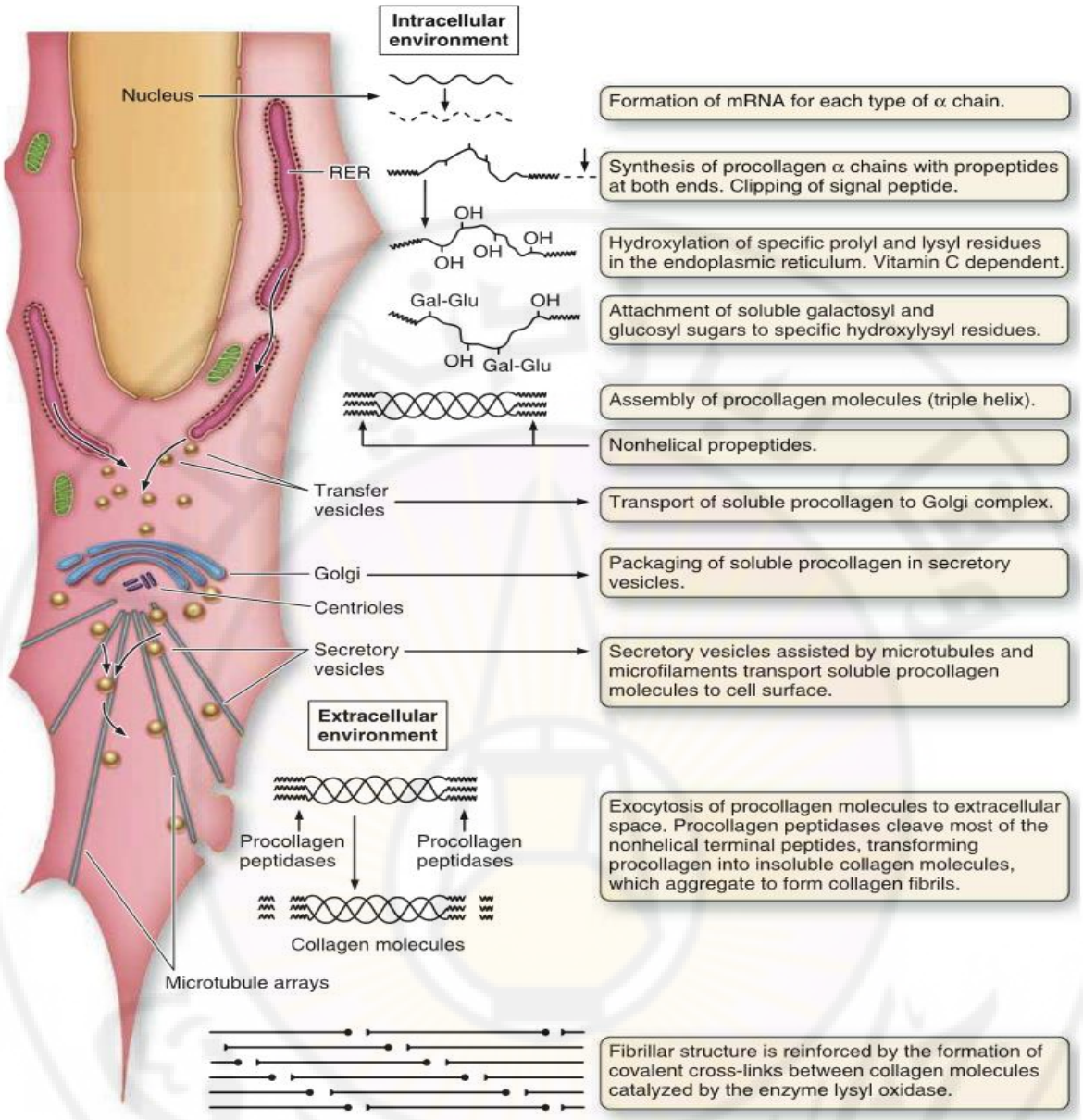
- تعود خاصية ثنائية الانكسار للوحدات الفرعية في الألياف الكولاجينية في المجهر المستقطب لشدة توجهها المنتظم.
- تبدو الألياف الكولاجينية في المجهر الضوئي آيوزينية التلون، تتلون باللون الزهري بالآيوزين (الشكل 3- 9) و باللون الأزرق بصبغة ثلاثي الكروم لمالوري و باللون الأخضر بصبغة ثلاثي الكروم لماسون و باللون الأحمر بصبغة أحمر سريص. يفضل دراسة الألياف الكولاجينية عن طريق نشر الألياف الكولاجينية نظراً لتواجدها على شكل حزم طويلة متعرجة مقارنة مع دراستها بالمقاطع النسيجية التقليدية. لذا تستخدم في الغالب المساريقا لهذا الغرض، فعند نشر المساريقا على الشريحة فإنها تظهر رقيقة جداً تسمح للضوء بالمرور و يمكن تلوينها و فحصها في المجهر. تحتوي المساريقا على

جزء مركزي من نسيج ضام محددة من كلا السطحين بظهارة حرشفية بسيطة تدعى الظهارة المتوسطية. تبدو الألياف الكولاجينية المحضرة بطريقة النشر على شكل بنى متطاولة متعرجة اسطوانية غير محددة الطول و ذات قطر مختلف 1-20 ميكرون.

- عملية تجدد الكولاجين بطيئة جداً. يختلف نصف عمر جزيئات الكولاجين من أيام الى سنين كما في بعض الأعضاء كالأربطة و الأوتار حيث يكون الكولاجين ثابتاً جداً بينما في أعضاء أخرى يكون معدل تجدد الكولاجين مرتفعاً جداً كما في الرباط حول السني
- يجب أن يتفكك الكولاجين لكي يتم تجديده. تبدأ عملية تحلل الكولاجين بالعديد من الأنزيمات بروتينية نذكر بعضها لتسليط الضوء على أهمتها السريرية
  - كولاجينز Collagenases, MMP-1, MMP-8 and MMP-13 التي تفكك كولاجين نمط I, II, and III
  - أنزيمات جلاتينياز Gelatinases MMP-2 and MMP-9 و يفكك كولاجين نمط IV, V and XI
  - Stromelysins و matrilysins و macrophage metalloelastases
  - جميع هذه الأنزيمات تنتمي لعائلة من الأنزيمات تدعى أنزيمات بروتيناز المطرق الفلزية Matrix Metalloproteinase or MMPs و التي تعتمد على عنصر . الزنك في عملية تنشيطها لذا سميت بالفلزية . تفرز هذه الأنزيمات من خلايا متعددة منها أورمات ليفية و الغضروفية و العظمية و كاسرات العظم و الخلايا الظهارية .



الشكل (3–12) . رسم تخطيطي يُظهر تجمع جزيئات الكولاجين على شكل ليفات و ألياف و حزم. 1–يبدو التراكب المنتظم التدريجي لجزيئات الكولاجين على شكل عصا بطول 300 نانومتر. 2–ينتج عن هذا التراكب إنتظام جزيئات الكولاجين بمسافات متناوبة و مناطق متداخلة 3– يؤدي هذا إلى ظهور تخطيطات عرضية و هي صفة مميزة لليفات الكولاجينة و التي تبدو كشرائط داكنة و نيرة متناوبة بطول 67 نانومتر بالمجهر الالكتروني 4– تتجمع الليفات و ترتبط بروابط تساهمية تصالبية لتشكيل ألياف 3–تتجمع الألياف مع بعضها و تشكل حزم، تدعى روتينياً ألياف كولاجينية عند فحصها في المجهر الضوئي.



الشكل (3–13) تصنيع الكولاجين. تحدث إضافة جذر الهيدروكسيل و الارتباط بالغليكوزيل لسلاسل طليعة الكولاجين ألفا و تجمعها على شكل حلزونات ثلاثية في الشبكة الهيولية الخشنة. بعد إفراز طليعة الكولاجين في المطرق خارج الخلوي تتجمع طليعة الكولاجين على شكل ليفات. نظراً لوجود العديد من الجينات المختلفة لسلاسل ألفا في طليعة الكولاجين لذا يعتمد إنتاج الكولاجين على العديد من أحداث ما بعد ترجمة الشيفرة و التي تشمل العديد من الأنزيمات. لقد تم التعرف على العديد من الأمراض التي تعود لخلل في تخلق الكولاجين.

تقوم هذه الأنزيمات بشطر جزيئات الكولاجين بطريقة تكون أكثر قابلية للتفكك بأنزيمات بروتياز غير نوعية. يتم تنشيط هذه الأنزيمات بالسيتوكينات الإلتهابية و الهرمونات و عوامل النمو و الجذور الحرة و التآكل و عوامل ميكانيكية و تتم على مرحلتين تحلل البروتيني خارج الخلايا بالأنزيمات المذكورة سابقا و من ثم يتم ابتلاعها و هضها و تحويلها الى أحماض امينية داخل الخلايا المبتعلة و اعادة تدويرها و استخدامها .

التطبيق الطبي

- *يعتمد تصنيع الكولاجين على تَعَبُّر العديد من الجينات و العديد من أحداث ما بعد ترجمة شيفرة البروتين. لذا فمن غير المفاجئ أن نجد عدداً كبيراً من الحالات المرضية تعزى الى عدم كفاية تصنيع أو تصنيع غير طبيعي للكولاجين.*

- يؤدي حدوث طفرات في كولاجين نمط(I) α1 أو (I) α2 إلى **تكون عظم ناقص** Osteogenesis Imperfacta نتيجة إختفاء كل أو جزء من مورث α1 (I). من ناحية أخرى إن تغير حمض أميني واحد كافي لإحداث أشكال معينة من هذا المرض و خاصة الطفرات المسؤولة عن الحمض الأميني الغليسين. يجب أن يكون ترتيب الغليسين الثالث في كل الموضع ليتشكل حلزون ثلاثي لطليعة كولاجين.
- إضافة إلى هذه الإضطرابات هناك العديد من الأمراض ناجمة عن التراكم المفرط للكولاجين كمرض **تصلب الأنسجة الجهازي المتقدم** Progressive systemic sclerosis الذي يتميز بتراكم مفرط للكولاجين في معظم الأعضاء مؤدياً إلى حالة **تليف** Fibrosis. يحدث هذا بشكل أساسي في الجلد و الجهاز الهضمي و العضلات و الكليتين مسبباً صلابة في الأعضاء و فشل وظيفي في الأعضاء المصابة.
- **الندبة** إنتفاخ موضعي ناتج عن كميات غير طبيعية من الكولاجين مشكلةً ندبات على الجلد. يكثر حدوث **الجدرة** Keloid بشكل خاص في الأشخاص ذو الأصول الأفريقية السوداء. مسببةً مشكلة سريرية يصعب معالجتها و لا تسبب تشوه في الشكل فقط و لكن إستئصالها غير مجدي بسبب عودتها بعد الاستئصال.
- يؤدي نقص فيتامين (C) إلى **داء الحفر(البَغَع)** Scurvy و الذي يتميز بحدوث تنكس في النسيج الضام. ففي حالة نقص هذا الفيتامين تقوم الأرومات الليفية بتصنيع كولاجين مَعيب (فيه خلل) لا يُستبدل مسبب تنكس عام في النسيج الضام. يظهر نقص فيتامين C بوضوح في المناطق التي يتجدد فيها الكولاجين بمعدل سريع. يتميز كولاجين الرباط حول السني الذي يثبت الأسنان في تجاويفها بمعدل تجدد عالي نسبياً لذا يتأثر بشدة بداء الحفر مؤدياً الى فقدان الأسنان. فيتامين C عامل مشارك لأنزيم برولين هيدروكسيلاز الضروري لتصنيع الكولاجين بشكل طبيعي.
- عملية تثبيط نشاط الأنزيمات المفككة للكوجين MMPS يتم من خلايا مثبطات نوعية تدعى inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) مما لفت انتباه العلماء بالتركيز على تصنيع مضادات لمنع تفكك الكولاجين TIMPs للحد من انتشار الخلايا السرطانية المهاجرة و التي تعتمد في هجرتها على MMPS في اختراق الأنسجة و الأعضاء.

- **يوضح الجدول 3-4** أمثلة عن الاضطرابات السريرية الناجمة عن خلل في تصنيع الكولاجين

الاضطراب	الخلل	الأعراض
داء إيلر–دانلوس-Ehlers Danlos نمط IV	خطأ في عملية انْتِساخ أو ترجمة كولاجين نمط III	تمزق الشريان الأبهر أو / و تمزق معوي
داء إيلر–دانلوس-Ehlers Danlos نمط VI	خطأ في إضافة جذر هيدروكسل الليسين	زيادة مرونة الجلد و تمزق كرة العين
داء إيلر–دانلوس-Ehlers Danlos نمط VII	نقص في نشاط أنزيم ببتيداز طليعة الكولاجين	زيادة الحركة المفصلية و غالباً الخلع
داء الحفر (البَغَع) Scurvy	غياب فيتامين C (عامل مشارك لأنزيم برولين هيدروكسيلاز)	تقرح و نزف في اللثة
تكون العظم ناقص Osteogenesis Imperfacta	تغير في نيكليوتيد واحد في جينات كولاجين نمط I	كسور تلقائية و فشل قلبي

الألياف الشبكية Reticular Fibers

- سابقاً كان يعتقد أن الألياف الشبكية تختلف عن الألياف الكولاجينية و لكن تبين أنها تتكون بشكل أساسي من كولاجين نمط III الذي يشكل شبكة واسعة من ألياف دقيقة جداً بقطر 0.3-2 ميكرون و مرتبطة بالغليكوزيل بشدة.
- الألياف غير مرئية بصبغة H&E و لكن يمكن أن تظهر بسهولة باللون الأسود عند تلوينها بأملاح الفضة (الشكل 3-12). نظراً لشدة إرتباط الألياف الشبكية بأملاح الفضة تدعى بالألياف المحبة للفضة Argyrophilic. تتلون الألياف الشبكية أيضاً بتفاعل شيف و حمض البيريوديك (PAS). و يعود سبب تلونها بأملاح الفضة و PAS لإرتباط الألياف

الشبكية بكميات كبيرة من السلاسل السكرية (الشكل 3-13)

- تحتوي الألياف الشبكية على 6-12% من سكر الهيكسوز مقابل 1% في معظم الألياف الكولاجينية.
- تشكل الألياف الشبكية شبكة حول الخلايا في الأعضاء الحشوية (الكبد و الغدد الصماء) و تكثر بشكل خاص في شبكات الأعضاء المكونة للدم (الطحال، العقد اللمفاوية، نقي العظم الأحمر).
- تقوم خلايا شبيهه بالأروميات الليفية تدعى الخلايا الشبكية Reticular Cell بإنتاج الألياف الشبكية في هذه الأعضاء. نظراً لطبيعة الألياف الشبكية الرخوة فإنها تشكل شبكة لينة في الأعضاء التي تبدي تغيرات في الشكل و الحجم كالشرايين و الطحال و الكبد و الرحم و الطبقات العضلية في الأمعاء، حيث تفرزها العضلات الملساء و خلايا شوان و الخلايا الدهنية و الخلايا الكبدية

التطبيق الطبي

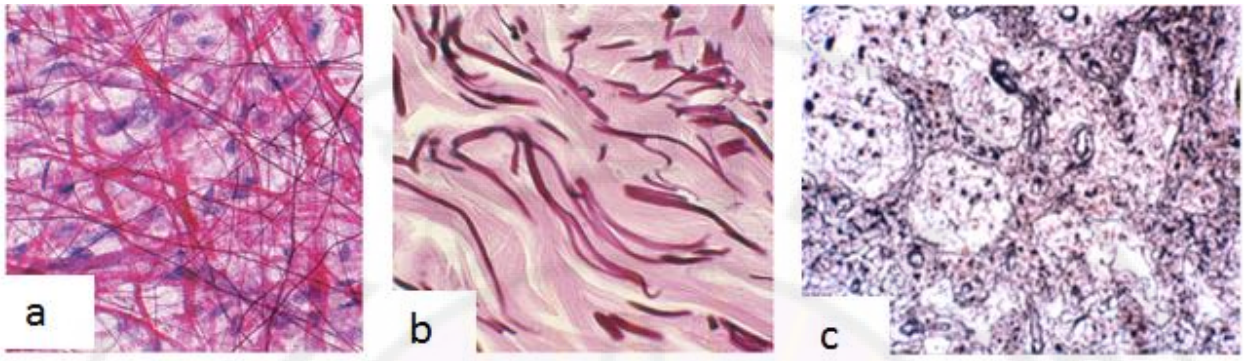
داء Ehlers-Danlos (إيلر–دانلوس) نمط IV هو عوز في الكولاجين نمط III يتميز بتمزق الشرايين و الأمعاء نظراً لاحتواءها على كمية كبيرة من الألياف الشبكية.

الألياف المرنة Elastic Fiber

- الألياف المرنة أدق من الألياف الكولاجينة و متفرعة مشكلة شبكات غير كثيفة منتشرة بين الحزم الكولاجينية في معظم الأعضاء التي تخضع إلى الكثير من الإنثناء و التمدد كجدران الشرايين الكبيرة. يشير اسم هذه الألياف الى خاصتها الوظيفية الرئيسة التي تكسبها المرونة لهذه الأعضاء (الشكل 3-15، 3-14).
- تتكون الألياف المرنة من 3 عناصر
  - الإيلاستين : بروتين غير سكري
  - بروتين الفيبلرين Fibrillin يشكل دعائم من لييفات دقيقة كي يترسب عليها الإيلاستين
  - بروتين Emilin ينظم عملية ترسب الإيلاستين
- يوضح الجدول (3-5) الفرق بين سلسة أحداث تصنيع الكولاجين و الإيلاستين
- تتميز جزيئات الإيلاستين بغناها بالحمض الأميني الغليسين و البرولين. في العديد من الأماكن تكون جزيئات الإيلاستين على هيئة وشائع عشوائية شبيه بالمطاط الطبيعي.التوزع العشوائي للحمض الأميني الغليسين يجعل جزئيات الإيلاستين كاره للماء و يسمح لها بالالتفاف العشوائي حيث تنزلق ألياف الايلاستين فوق بعضها او تتمدد و تعود الى حالاتها الإلتفافية عند زوال المؤثر.
- ترتبط جزيئات الإيلاستين مع بعضها بروابط تساهمية حيث ترتبط كل أربع جزئيات ببعضها بوساطة حمضيين أمينيين فريدين من نوعهما توجد في جزيئات الإيلاستين هما desmosine and isodesmosine و مسؤولان عن الخصائص الشبه مطاطية لبروتين الإيلاستين(الشكل 3-15).
- الإيلاستين مقاوم للهضم بمعظم أنزيمات بروتينيز و لكنه يتفكك بأنزيم إيلاستاز Elastase.
- جزيئات الإيلاستين كروية الشكل ذات وزن جزئي 70 كيلودالتون تنتجها الأروميات الليفية في النسيج الضام و العضلات الملساء في الأوعية الدموية..
- ينضج الإيلاستين خارج الخلوية كالكولاجين و تتبلمر جزيئاته لتشكل ألياف أو بنى تشبه الصفائح صفائح مثقبة تدعى **صفائح مرنة**Elastic lamellae في جدران الأوعية الدموية الكبيرة و كلاهما يمتلك خاصية التمدد إستجابةً للقوى الخارجية.
- توجد اللُييفات الدقيقة للفيبريلين لوحدها في بعض الأعضاء كعدسة العين لتثبيتها في مكانها، هذه اللُييفات غير مرنة و لكن لها مقاومة عالية لقوى السحب
- يمر تطور الألياف المرنة في ثلاث مراحل متتالية:
- **المرحلة الأولى** يتشكل مركز من لُييفات دقيقة Microfibril بقطر 10 نانوميتر من عدة أنواع مختلفة من بروتينات سكرية. يرتبط أكبر بروتين سكري **فيبريلين** Fibrillin مع الإيلاستين و يشكل دعامة ضرورية لترسب الإيلاستين. ينتج عن وجود عيب في بروتين فيبريلين تشكل لُييفات

مرنة متشدفة (مقطعة). في **المرحلة الثانية** من التطور: يترسب بروتين **الإيلاستين** بين لُييفات دقيقة مشكلاً ألياف أكبر (الشكل 3-16).

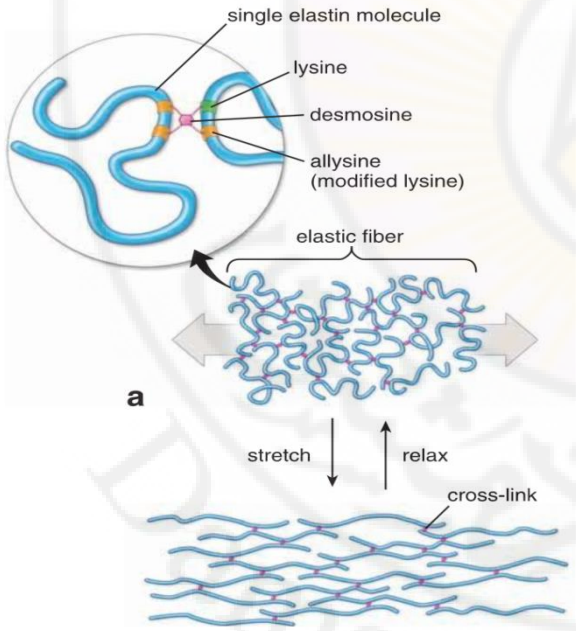
- **المرحلة الثالثة** يترسب الإيلاستين بشكل تدريجي حتى يحتل مركز حزم الألياف و يحاط بعدها بغمد رقيق من لُييفات دقيقة، عندئذ تدعى **بالألياف المرنة الناضجة** Mature elastic fibers..



الشكل (3–14) . **الألياف المرنة**. لا يمكن تمييز الألياف المرنة بصبغة (H&E). غالباً ما تستخدم مركبات فوشين ألدهيد لتلوين الإيلاستين باللون الأرجواني الداكن. (**a**) إن طول و كثافة الألياف المرنة الدقيقة تبدو واضحة في تحضيرات نشر النسيج الضام في المساريقا الرقيقة. تكبير 200 صبغة أوريسين H&E. (**b**). تبدو الألياف المرنة في المقاطع النسيجية بين حزم الألياف الكولاجينة أيوزينية التلون في الأدمة ، تكبير 400، صبغة فوشين ألدهيد و الأيوزين.(**c**). **الالياف الشبكية** . تشكل هذه الألياف هيكلاً لربط الخلايا. تحتوي الألياف الشبكية على كولاجين نمط III مرتبط بالغليكوزيل بشدة و إليه يعزى تلونها بالفضة.

- الجدول (3-5) الفرق بين سلسة أحداث تصنيع الكولاجين و الإيلاستين

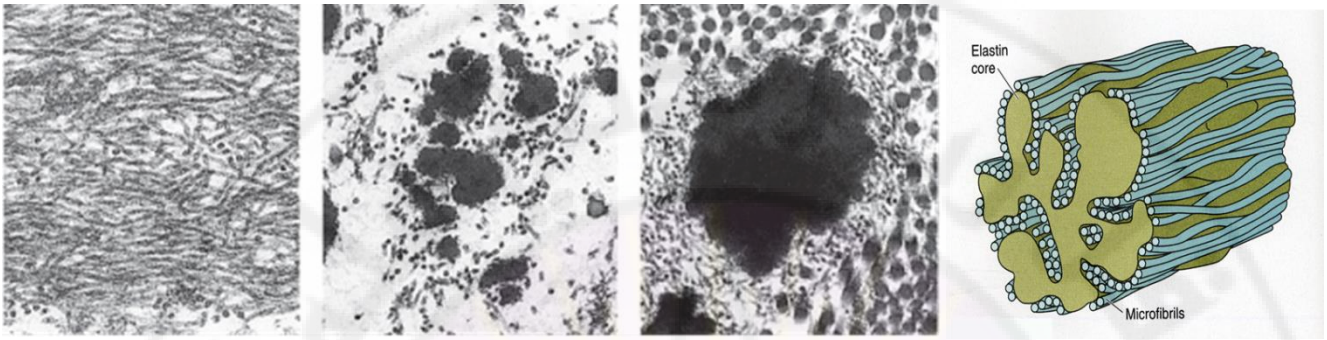
Collagen	Elastin
1. Many different genetic types	One genetic type
2. Triple helix	No triple helix; random coil conformations permitting stretching
3. $(Gly\text{-}X\text{-}Y)_n$ repeating structure	No $(Gly\text{-}X\text{-}Y)_n$ repeating structure
4. Presence of hydroxylysine	No hydroxylysine
5. Carbohydrate-containing	No carbohydrate
6. Intramolecular aldol cross-links	Intramolecular desmosine cross-links
7. Presence of extension peptides during biosynthesis	No extension peptides present during biosynthesis



الشكل (3–15) . **الأساس الجزيئي للمرونة** . تتحد الوحدات الفرعية لبروتين الإيلاستين بروابط تساهمية بين زمر حمض الأميني الليسين في مختلف الوحدات الفرعية بتحفيز من أنزيم ليسيل أوكسيداز. ينتج عن اتحاد الوحدات شبكة كثيفة متينة من الإيلاستين و ذات روابط تصالبية (تعود هذه الروابط إلى وجود حمضين أمينين غير عاديين هما الدسموزين و الدسموزين المتناسق). تمتلك كل جزيئة إيلاستين العديد من مناطق عشوائية ملتفة تتمدد و تتقلص مما يسمح لكامل الشبكة بالتمدد و الإرتداد كشريط مطاطي.

التطبيق الطبي

فيبريلين **Fibrillin** *هو عائلة من البروتينات تشكل دعائم ضرورية لترسيب الإيلاستين. يؤدي حدوث طفرات في جين فيبريلين إلى متلازمة مارفان* **Marfan Syndrome**، *مرض يتميز بإنعدام المقاومة في الأنسجة الغنية بالألياف المرنة. نظراً لغزارة الشرايين الكبيرة بالألياف المرنة و نتيجة الضغط العالي في الأبهر غالباً ما يعاني الأشخاص المصابين بهذه المتلازمة من انتفاخات أبهرية تدعى بأم الدم وهي حالة مهددة للحياة*



الشكل (3–16) تشكل الألياف المرنة. مراحل تشكل الألياف المرنة كما تبدو بالمجهر الالكتروني.(**a**). في البداية، يتكون الليف المتطور من عدة ليفيات دقيقة صغيرة مكونة من بروتين سكري يدعى فيبريلين يُفرز من الأرومات الليفية و خلايا العضلات الملساء أو خلايا أخرى. (**b**) في مرحلة متقدمة، يترسب الإيلاستين إلى جانب الليفيات الدقيقة. يفرز الإيلاستين من خلايا الأرومة الليفية و يتبلمر بسرعة كجزيئات طليعة الكولاجين. (**c**) أخيراً يتجمع الإيلاستين و يحتل مركز الليف المرن و يحتفظ بالليفيات المجهرية الفيبريلينة على سطحه. لاحظ مقاطع عرضية لليفيات كولاجينية، تكبير 30.000.

المادة الأساسية Ground Substance

- مزيج معقد شفاف محب للماء مكون من جزيئات كبيرة. يتكون بشكل أساسي من ثلاث أصناف من المواد:
  1. **غليكوزأمينوغليكانات** Glycoaminoglycans
  2. **بروتيوغليكانات** Proteoglycans
  3. **بروتينات سكرية متعددة الالتصاقات** Multiadhesive Glycoproteins.
- هذا المزيج الجزيئي المعقد للمادة الأساسية شفاف و غني بالماء المرتبط و يملئ المسافة بين خلايا و ألياف النسيج الضام. نظراً لكون المادة الأساسية لزجة فهي تعمل كمادة مزلقة و حاجز مانع لإختراق المواد الغريبة.
- مكونات المادة الأساسية في المقاطع النسيجية الروتينية تبدو فارغة نتيجة زوالها بالمثبات و الكحول و الزيلول و تبدو بالمجهر الالكتروني كخيوط كثيفة إلكترونية أو كحبيبات (الشكل 3-16). اما بالمقاطع المثلجة فتبدو عديمة الشكل بصبغة PAS و H&E لذا ظهور أو عدم ظهور المادة الأساسية بالمجهر لايوفيها أهميتها الوظيفية.

غليكوزأمينوغليكانات:

- عديد سكاريدات خيطية تتشكل عن طريق تتالي وحدات السكاريد الثنائية. تتكون من حمض يورنيك Uronic Acid و **هيكسوزأمين** Hexosamine. قد يكون الهيكسوزامين على شكل غليكوزأمين أو غالاكتوزأمين أما حمض يورنيك فقد يكون على شكل **حمض غلوكورونيك** أو **حمض إيدورونيك**.
- معظم مركبات غليكوزأمينوغليكانات صغيرة ذات أوزان جزيئية 10-40 كيلو دالتون ترتبط بروابط تساهمية مع البروتينات (كأجزاء من البروتيوغليكانات)، تُصنع في أجهزة غولجي و تكون غنية بالكبريت. يوجد أربعة أنواع من الغليكوزأمينوغليكانات في البروتيوغليكانات: **كبريتات ديرماتان** Dermatan Sulfate و **كبريتات كوندروتين** Chondroitin Sulfate و **كبريتات كيراتان** Keratan Sulfate ، **كبريتات هيباران** Heparan Sulfate.

- تختلف هذه الأنواع بإحتواءها على وحدات مختلفة من ثنائي السكاريد و توزعها في أنسجة مختلفة في الجسم (الجدول 3-6). هذه غليكوزأمينوغليكانات الأربعة شرهه للماء و عالية اللزوجة و متعددة أَنْيُونات و ترتبط بالعديد من الهوابط (عادة الصوديوم) بروابط الكتروستاتيَّة.
- **حمض الهيالورونيك**Hyaluronic acid أكبر و أكثر الغليكوزأمينوغليكانات انتشاراً في الجسم، فريد من نوعه يتراوح وزنه الجزيئي بين مئات و آلاف كيلودالتون. يعد حمض الهيالورونيك أطول بوليمير لثنائي السكاريد غليكوزأمين- غلوكورونات، يصنع في غشاء الخلية و يطرح مباشرة إلى المطرق خارج الخلوي بوساطة بروتين عابر للغشاء يدعى **هيالورونات سينثاز** hyaluronate synthase الذي يوجد على أغشية العديد من الخلايا.
- يشكل حمض الهيالورونيك شبكة كثيفة لزجة من بوليميرات ترتبط بكمية كبيرة من الماء و مسؤولة عن دوره الفعال في السماح بإنتشار الجزيئات في النسيج الضام و تزليق الأعضاء و المفاصل.

البروتيوغليكانات Proteoglycan

- تتركب من بروتين لبي (مركزي) ترتبط به أعداد و إتحادات مختلفة من الغليكوزأمينوغليكانات المكبرتة المذكورة سابقاً بروابط تساهمية.
- تُصنع البروتيوغليكانات كالبروتينات السكرية في الشبكة الهيولية الخشنة و تنضج في جهاز غولجي و تفرز من الخلية بالإخراج الخلوي.
- في الغضروف، ترتبط البروتينات اللبية في البروتيوغليكانات المُفرزة بسلسلة من حمض الهيالورونيك بواسطة بروتينات رابطة صغيرة و تشكل بنى أكبر تدعى تكدسات بروتيوغليكانية Proteoglycan aggregates .
- تلعب المجموعات الحمضية للبروتيوغليكانات دوراً في ربط تجمعات البروتيوغليكان مع زمر الحمض الأميني القاعدي في الكولاجين.
- يوجد عائلتين من البروتيوغليكانات (الشكل 3-17\18 و الجدول 3-7) تتضمن : عائلة موجودة على سطح الخلية (Syndecan و glypican)و عائلة في المطرق خارج الخلوي (Aggrecan و decorin و perlecan و serglycin و versican). يمكن أن يحتوي مطرق ما على العديد من الأنواع المختلفة من البروتينات اللبية و كل واحد منها يحتوي على أعداد مختلفة من الغليكوزأمينوغليكانات مختلفة الطول و التركيب.
- **الأغريكان** Aggrecan واحد من أكثر البروتيوغليكانات أهمية في المطرق خارج الخلوي. يكثر في الغضروف و يحمل البروتين اللبي في الأغريكان العديد من سلاسل كبريتات كندروتين أو كبريتات كيراتان التي ترتبط بدورها بحمض الهيالورونيك بواسطة بروتين رابط.
- **السينديكان** Syndecan يكثر البروتيوغليكان المتواجد على سطح الخلية في عدة أنواع من الخلايا و خاصة الخلايا الظهارية، حيث يجتاز البرويتن اللبي للبروتيوغليكانات سطح غشاء الخلية و يبرز على شكل إمتداد هيولي قصير. يلتصق عدد قليل من سلاسل كبريتات هيباران بالإمتداد خارج الخلوي للبروتين اللبي.

وظائف البروتيوغليكانات

1- مكون بنيوي تربط مكونات المطرق ببعضها و بالخلايا
2- جذب الماء إليها و تشكيل هلام و بقاء الخلايا ممهة
3- تشكل وسادة نسيجية لمقاومة الضغط
4- تثبيت الخلايا في المطرق
3- تعمل كحاجز انتقاني في الأغشية القاعدية كمصفاة يتغير قطر مساماتها بغير انتظام الجزيئات و تغير شحنتها
6- ترتبط و تحتجز **بروتينات إشارية** كعامل نمو الأورمات الليفية Fibroblast Growth Factor. تتحرر عوامل النمو المخزنة عند تفكك البروتيوغليكانات و تحفز نمو الخلايا و تصنيع المطرق خارج الخلوي.

التطبيق الطبي

- *يتم التخلص من البروتيوغليكانات المتحللة بواسطة العديد من الخلايا و يعتمد ذلك على تواجد الأنزيمات الحالة. هناك العديد من الاضطرابات التي*

تتميز بعوز الأنزيمات الحالة مسببةً توقف في تحلل الغليكوزأمينوغليكانات مما يؤدي الى تراكم هذه المركبات في الأنسجة. يسبب خلو الجسيمات الحالة من أنزيمات الحلمهة Hydrolases العديد من الاضطرابات في الانسان بما فيها متلازمة Husler و متلازمة Hunter و متلازمة Sanfilippo ومتلازمة Morquio.

- *يما أن البروتيوغليكانات عالية لزوجة فإن المواد بين الخلوية تعمل كحاجز لمنع اختراق الجراثيم و العضيات الميكروبية الأخرى. إن الجراثيم المفرزة لأنزيم هيالورونيداز الذي يُحلمه حمض الهيالورونيك و غليكوزأمينوغليكانات الأخرى لها قدرة إختراقية كبيرة نتيجة لانخفاض لزوجة المادة الأساسية في النسيج الضام.*

البروتينات السكرية متعددة الالتصاقات :

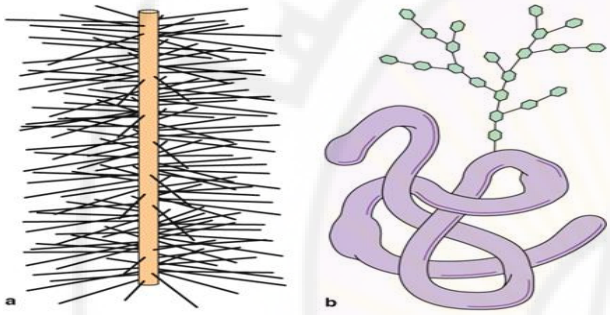
مركبات تحتوي على سكريات ملتصقة بها، و لكن على عكس البروتيوغليكانات، عادة ما يغلب فيها الجزء البروتيني. غالباً ما يكون الجزء السكري في البروتينات السكرية ذو بنية متفرعة. تلعب العديد من البروتينات السكرية دوراً هام في لصق الخلايا بمكونات المادة خارج الخلوية (جدول 3-8)

الفيبرونكتين Fibronectin بروتين سكري تُصنعه الأورمات الليفية و بعض الخلايا الظهارية؛ ثنائي الجزيئة و بوزن جزيئي 222-240 كيلودالتون يمتلك أماكن إرتباط بالكولاجين و أنواع معينة من الغليكوزأمينوغليكانات و أنتيغرينات الأغشية الخلوية، أي انها متعددة الالتصاقات. تلعب هذه الإرتباطات دوراً في إلتصاق و هجرة الخلية بشكل طبيعي و يؤدي إلى توزع الفيبرونكتين على شكل شبكة في الفراغات بين الخلوية في العديد من الأنسجة (الشكل 3-16).

لامينين Laminin بروتين سكري كبير ثلاثي الجزيئة له شكل الصليب يشارك في تثبيت الخلايا الظهارية بالصفيحة القاعدية. يمتلك لامينين أماكن إرتباط مع الكولاجين نمط IV و الغليكوزأمينوغليكانات و الأنتيغرينات. جميع الصفائح القاعدية غنية باللامينين (الشكل 3-16).

انتاكتين (نيدوجين) entactinبروتين سكري من مكونات الصفيحة القاعدية للظهارات و الصفيحة الخارجية للخلايا العضلية يعمل على ربط اللامينين بالكولاجين

تيناسين tenascin يساهم في هجرة الخلايا يقتصر وجوده على أنسجة الجنين و الأنسجة التي يحصل فيها ترميم و الإتصال العضلي-الوتري و الأسرطانات الخبيثة، له أماكن ارتباط بالفيبرنوجن و عوامل النمو و يعمل على ربط الخلايا بالمطرق



الشكل (3-17). الفرق بين بنية البروتيوغليكانات و البروتينات السكرية. (**a**) تحتوي البروتيوغليكانات على بروتين لبي (عصا عمودية في الشكل) ترتبط بجزيئات غليكوزأمينوغليكانات المكبرتة بروابط تساهمية. الغليكوزأمينوغليكان عموماً تشبه البنية ثلاثية الأبعاد للبروتيوغليكانات فرشاة أنبوب الاختبار. (**b**). البروتينات السكرية جزيئات بروتينية كروية ترتبط بها سلاسل متفرعة من سكاريدات أحادية بروابط تساهمية و محتواها من البتيدات المتعددة أكثر من محتواها من عديد السكاريد.

التطبيق الطبي

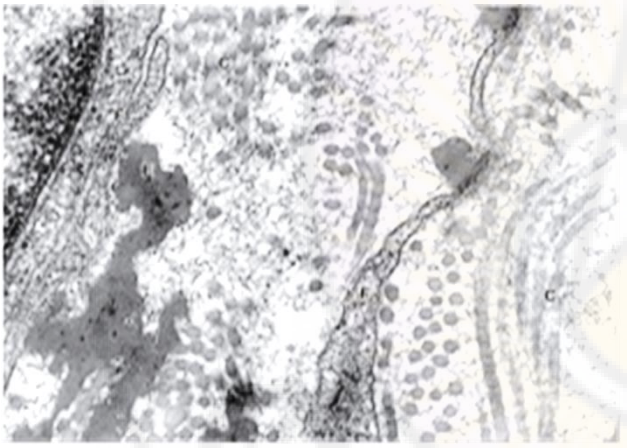
يشارك اللامينين و الفيبرونكتين في التطور الجنيني و زيادة مقدرة الخلايا السرطانية على اختراق (غزو) الأنسجة الأخرى. ظهرت أهمية فيبرونكتين بتعطيل جين الفيبرونكتين في الفئران مما أدى إلى موتها في المراحل المبكرة من التطور الجنيني.

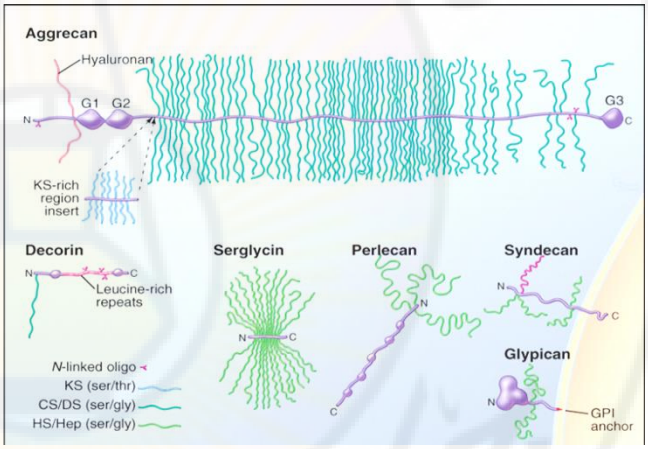
علاقة الإنتيغرينات Integrins **بالمادة خارج الخلوية**

- ترتبط الخلايا مع مكونات المطرق خارج الخلوي بواسطة جزيئات الخلية السطحية و تدعى **المستقبلات**

يوضح الجدول (3–6) تركيب و توزع الغليكوزأمينوغليكانات في النسيج الضام و تفاعلاتها مع ألياف الكولاجين.

Glycosaminoglycan	Repeating Disaccharides: Hexuronic Acid	Repeating Disaccharides: Hexosamine	Distribution	Electrostatic Interaction with Collagen
Hyaluronic acid	D-glucuronic acid	D-glucosamine	Umbilical cord, synovial fluid, vitreous humor, cartilage	
Chondroitin 4-sulfate	D-glucuronic acid	D-galactosamine	Cartilage, bone, cornea, skin, notochord, aorta	High levels of interaction, mainly with collagen type II
Chondroitin 6-sulfate	D-glucuronic acid	D-galactosamine	Cartilage, umbilical cord, skin, aorta (media)	High levels of interaction, mainly with collagen type II
Dermatan sulfate	L-iduronic acid or D-glucuronic acid	D-galactosamine	Skin, tendon, aorta (adventitia)	Low levels of interaction, mainly with collagen type I
Heparan sulfate	D-glucuronic acid or L-iduronic acid	D-galactosamine	Aorta, lung, liver, basal laminae	Intermediate levels of interaction, mainly with collagen types III and IV
Keratan sulfate	D-galactose	D-glucosamine	Cartilage, nucleus pulposus, annulus fibrosus	None





الشكل (3–18) ..تبدو المادة الأساسية في المطرق خارج الخلوي بالمجهر الالكتروني فارغة أو محتوية على مواد حبيبية دقيقة جداً تملأ الفراغات بين الألياف الكولاجينية (C) و الألياف المرنة (E) و حول الأرومات الليفية و استطالاتها (F). إن تحبب (تشكل حبيبات) في المادة الأساسية هو خدعة نسيجية نتيجة تثبيت العينية بالغلوتارألدهيد. حمض العفص. تكبير 100.000. توضح الصورة في اليمين أنواع البروتيوغليكانات الموجودة على سطح الخلية و في المطرق

Glycoprotein	Location	Function
Fibronectin	Most connective tissues	Binds collagen, heparan sulfate, various cell-surface receptors, and CAMs, thus mediating cell adhesion to the ECM.
Laminin	Basal laminae of epithelial cells and external laminae of muscle cells and Schwann cells	Anchors cells to their basal laminae (and external lamina), thus assisting in adhering epithelial cells to the underlying connective tissue.
Entactin	Basal laminae of epithelial cells and external laminae of muscle cells and Schwann cells	Links laminin to type IV collagen of the basal laminae (and external laminae).
Tenascin	Embryonic connective tissue	Facilitates cell–matrix adhesion, thus assisting in cell migration.
Chondronectin	Cartilage	Assists cartilage cells in adhering to their matrix.
Osteonectin	Bone	Assists bone cells in adhering to their matrix. Influences calcification of the bone matrix.

جدول 3-8يوضح أنواع البروتينات السكرية متعددة الإلتصاقات

جدول3-7 وضح أنواع البروتيوغليكانات

Name	Molecular Weight (kDa)	Molecular Composition	Localization	Function
Aggrecan	250	Linear molecule; binds via a link protein to hyaluronan; contains 100 to 150 molecules of keratan sulfate and chondroitin sulfate chains	Cartilage, Chondrocytes	Responsible for hydration o extracellular matrix of cartilage
Decorin	38	Small protein that contains only one chondroitin sulfate or dermatan sulfate chain	Connective tissue, fibroblasts, cartilage, and bone	Functions in collagen fibrillogenesis; by attaching to neighboring collagen molecules, helps to orient fibers. Regulates the thickne of the fibril and interacts with transforming growth factor β (TGF-β)
Versican	260	Associated with a link protein; contains main and 12–15 chains of chondroitin sulfate attached to core protein	Fibroblasts, skin, smooth muscle, brain, and mesangial cells of the kidney	Possesses EGF-like domair on the core protein; participates in cell-to-cell ar cell-to-extracellular matrix interactions; binds to fibulin
Syndecan	33	Family of at least four different types of transmembrane proteoglycans, containing varying amounts of both heparan sulfate and chondroitin sulfate molecules	Embryonic epithelia, mesenchymal cells, developing lymphatic tissue cells, lymphocytes, and plasma cells	The extracellular domain binds collagens, heparin, tenascin, and fibronectin, intracellular domain binds to cytoskeleton via actin

المطرقية Matrix Receptors التي ترتبط بالكولاجين و اللامينين و الفيبرونكتين (الشكل 3-19و 20).

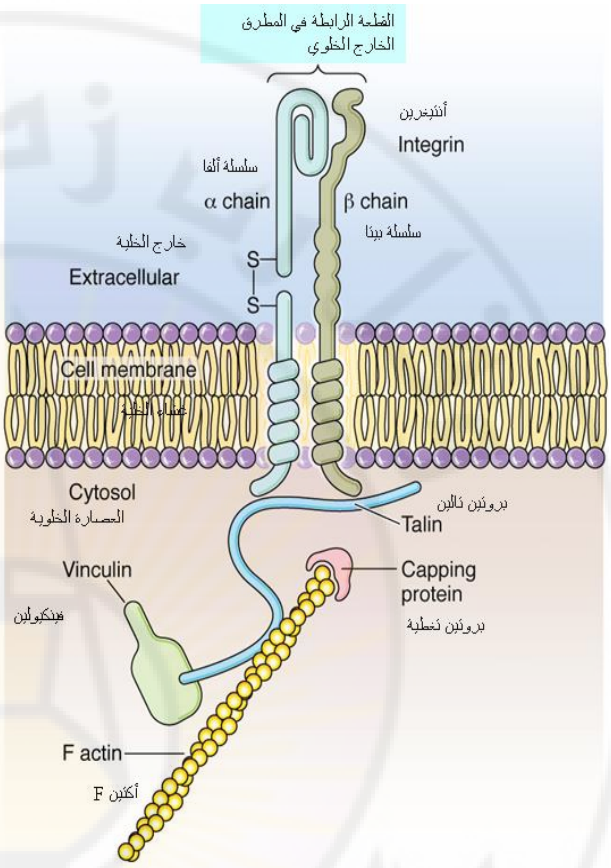
- هذه المستقبلات هي عائلة من البروتينات العابرة للغشاء الرابطة للبروتينات. ترتبط الانتيغرينات بلجائنها (موادها الإرتباطية) في المطرق خارج الخلوي بجاذبية منخفضة نسبياً، مما يسمح للخلايا باستكشاف محيطها دون فقدان الإرتباط بالمطرق أو الإلتصاق به.
- ترتبط الانتيغرينات في داخل الخلية بالهيكل الخلوي و عادة بالخيوط الأكتينية. تتواسط هذا الإرتباط العديد من البروتينات داخل خلوية كال Vinculin و Talin.
- تُمارس الإرتباطات التي تتوسطها الانيغرينات بين المطرق خارج الخلوي و الهيكل الخلوي تاثيرها في كلا الاتجاهين، كما تلعب دور هام في تحديد إتجاه الخلايا و المطرق خارج الخلوي في الأنسجة (الشكل 3-19).

السائل النسيجي (السائل الخلالي) Tissue Fluid

- يوجد في النسيج الضام بالإضافة إلى المادة الأساسية كمية قليلة من سائل حر يدعى **السائل النسيجي أو الخلالي** Interstitial or tissue fluid شبيه بالبلازما الدموية في محتوياته من الشوارد و المواد القابلة للانتشار. يحتوي على بروتينات بلازمية ذات وزن جزيئي منخفض تعبر من الدم من جدر الشعيرات نتيجة الضغط الهيدروستاتيكي.
- على الرغم من إحتواء النسيج الضام على نسبة صغيرة من البروتينات البلازمية و نظراً لحجمها و إنتشارها الواسع فقد قدرت كمية البروتينات البلازمية المخزنة بين الخلايا في النسيج الضام ما يقارب ثلث كميتها في الجسم.
- يشرف على محتوى الشعيرات الدموية من الماء قوتان: 1-**الضغط الهيدروستاتكي** Hydrostatic Pressure للدم و هو ناتج عن عمل مضخة القلب الذي تدفع الدم للعبور خلال جدران الشعيرات الدموية.

2-**الضغط التناضحي الغرواني** Colloid Osmotic Pressure لبلازما الدم الذي يسبب عودة الماء إلى الشعيرات الدموية (الشكل 3-20). يعزى الضغط التناضحي بشكل أساسي إلى البروتينات البلازمية (نظراً لعبور الشوارد و المركبات

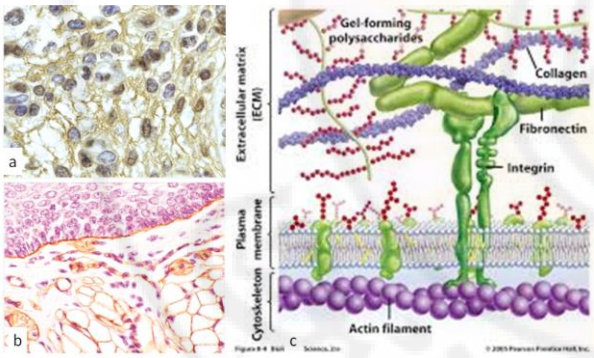
ذات الوزن الجزئي المنخفض بسهولة ضمن جدران الشعيرات الدموية لكونها تمتلك نفس التركيز داخل و خارج الأوعية الدموية لذا فالضغوط التناضحية التي تمارسها



الشكل (3–20) . الإنتيغرين مستقبل سطح الخلية المطرقي. تعمل بروتينات الانتيغرين كروابط عابرة للغشاء من خلال إرتباطها ببروتينات المطرق و الأكتين في الهيكل الخلوي (بواسطة بروتين التالينTalin) و نتيجة لهذا الإرتباط تلتصق الخلايا بمكونات المطرق خارج الخلوي. الانتغرين جزيئة غير متجانسة تحتوي على سلاسل بيتا و ألفا، قد يبرز الجزء الرأسي للانتغيرين ما يقارب 20 نانو ميتر على سطح غشاء الخلية في المطرق خارج الخلوي حيث يرتبط مع الفيبرونكتين و اللامينين أو الكولاجين

التطبيق الطبي

- *تحصل الوذمة نتيجة تراكم الماء في الفراغات خارج الخلوية. إن الماء المتواجد في الحَيِّز خارج الخلوي للنسيج الضام مصدره الدم نتيجة عبوره جدران الشعيرات الدموية إلى الحَيِّز خارج الخلوي في الأنسجة. تسمح جدران الشعيرات قليلة النفوذية للجزيئات الكبيرة بعبور الماء و الجزيئات الصغيرة بما فيها بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض.*
- *تزداد كمية السائل النسيجي بشكل كبير في العديد من الحالات المرضية مسببة وذمة.قد تنجم الوذمة عن إنسداد في الأوعية اللمفاوية أو الوريدية أو نتيجة إنخفاض جريان الدم الوريدي (مثل فشل القلب الاحتقاني) أو نتيجة إنسداد الأوعية اللمفاوية بطفيليات أو خلايا ورمية أو بسبب الجوع المزمن.*
- *يؤدي العوز البروتيني إلى فقدان البروتينات البلازمية و انخفاض في الضغط التناضحي الغرواني لذا يتراكم الماء في النسيج الضام و لا يعود إلى الشعيرات.*
- *زيادة نفوذية بطانة الشعيرات الدموية أو الوريدات التالية للشعيرات سبب آخر محتمل في تشكل الوذمة و عادة ما تكون ناجمة عن أذية أو إصابة كيميائية او ميكانيكة أو نتيجة إفراز بعض مواد نوعية ينتجها الجسم كالهستامين.*



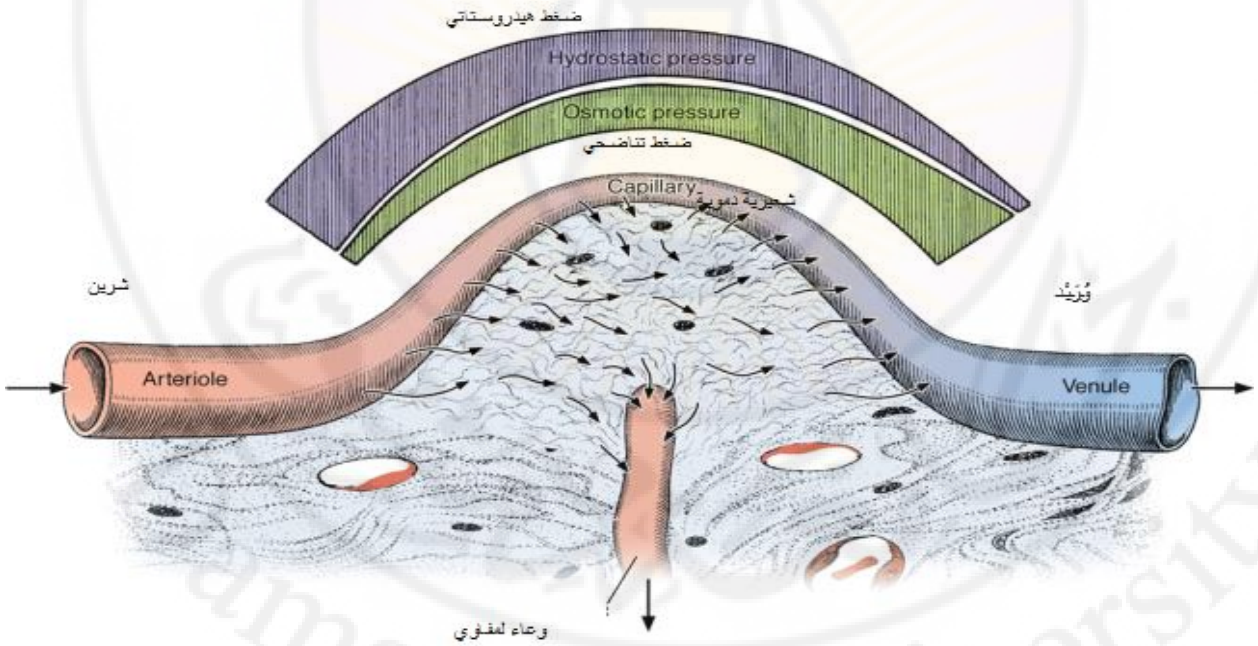
الشكل (3-19) أماكن تواجد الفيبرونكتين واللامينين. مقاطع في النسيج الضام ملونة بالمناعة الكيميائية النسيجية. تبين الانتشار الواسع للفيبرونكتين في المطرق خارج الخلوي (a). يقتصر وجود اللامنينين على الصفيحة القاعدية للظهارة في أعلى الصورة (b) و أيضاً على المقاطع العرضية للألياف العضلية و العصبية و الأوعية الدموية الصغيرة في (النصف السفلي للصورة). الفيبرونكتين و اللامينين كلاهما بروتينات سكرية متعددة الالتصاقات (و العديد من البروتينات السكرية المماثلة الأخرى) لها أماكن ارتباط بالكولاجين و بمكونات المطرق خارج الخلوي و بالإنتغرينات المتواجدة على سطوح الخلايا (c) تلعب هذه البروتينات دوراً في هجرة الخلية أثناء تشكل النسيج الجنيني و المحافظة على بنية النسيج

- يحمل الدم إلى النسيج الضام العديد من المواد الغذائية الضروية لخلاياه و نقل الفضلات الاستقلابية خارج الأنسجة إلى الأعضاء الإطراحية و النازعة للسمية كالكبد و الكليتين.

هذه الشوارد و المركبات متساوية تقريباً على جانبي الشعيرات الدموية لذا تلغي بعضها).

- يؤدي الضغط التناضحي الغرواني الذي تمارسه الجزيئات البروتينية البلازمية الكبيرة و التي لا تستيطع المرور عبر جدران الشعيرات الدموية لإنعدام التوازن في الضغط الخارجي و عودة الماء إلى الأوعية الدموية (الشكل 3-21).
- بما أن كمية الماء المسحوبة من الشعيرات الدموية أكثر من كمية الماء العابرة إلى الشعيرات فإن الماء الفائض في النسيج الضام يذهب بإستمرار الى الشعيرات اللمفاوية و بالنهاية يعود الى الدم.
- تنشأ الشعيرات اللمفاوية أي أصغر الأوعية اللمفاوية في النسيج الضام كأنابيب دقيقة ذات نهايات عمياء مبطنة بخلايا بطانية تتحد لتشكل أوعية لمفاوية أكبر تصب في الأوردة المتواجدة في قاعدة العنق

- **أنواع النسيج الضام** Types of Connective Tissue
- تتكون الأنسجة الضامة من المكونات الأساسية التي سبق ذكرها خلايا و ألياف و مادة أساسية إلا أنها تختلف في البنية النسيجية. نتيجة لذلك تم إستخدام أسماء وصفية أو تصنيفات للأنسجة الضامة المختلفة تشير إما الى المكون الرئيسي أو إلى الصفات البنيوية للنسيج. يوضح الجدول 3-6 أحد التصنيفات الشائعة الإستخدام لأنواع النسيج الضام الأساسية (الجدول 3-9).



الشكل 3–21. حركة السوائل في النسيج الضام. يعبر الماء بشكل طبيعي من جدران الشعيرات إلى المطرق خارج الخلوي في الأنسجة الضامة المحيطية و بشكل أساسي من النهاية الشريانية للشعيرات الدموية لكون الضغط الهيدروستاتكي في الشعيرات أكبر من الضغط التناضحي الغرواني. كما هو موضح في أعلى الشكل ينخفض الضغط الهيدروستاتكي على طول الشعيرات ليصل إلى النهاية الوريدية. عندما ينخفض الضغط الهيدروستاتكي فإن الضغط التناضحي يزداد بسبب زيادة مستمرة في تركيز البروتينات الذي ينجم عن خروج الماء من الشعيرات. نتيجة الزيادة في تركيز البروتينات و إنخفاض الضغط الهيدروستاتكي يصبح الضغط التناضحي أكبر من الضغط الهيدروستاتكي في النهاية الوريدية للشعيرات الدموية، بهذه الطريقة يعود الماء إلى الشعيرات الدموية و تعبر المواد الاستقلابية إلى النسيج الضام و تغذي خلاياه. لا يعود جميع الماء المغادر للشعيرات الدموية بالضغط الهيدروستاتكي لذا فإن الماء الفائض يعود إلى الدم عبر الشعيرات اللمفاوية. تنشأ الشعيرات اللمفاوية في النسيج الضام كأنابيب دقيقة ذات نهايات عمياء تدخل الجهاز اللمفاوي بإتجاه واحد و تحمل سوائل (تدعى اللمف) الى الأوردة.

الجدول 3–9 أنواع النسيج الضام

النسيج الضام الجنيني		النسيج الضام المتوسطي
		النسيج الضام المخاطي
النسيج الضام الأصلي /الحقيقي		نسيج ضام رخو/فجوي (لمفاوي منتشر– خلوي – صباغي)
	نسيج ضام كثيف	منتظم
		غير منتظم
النسيج الضام المتخصص	النسيج الدهني	الدم
	النسيج الغضروفي	النسيج المكون للدم
	النسيج العضمي	النسيج اللمفاوي

النسيج الضام الأصلي (الحقيقي) Connective Tissue Proper يوجد نوعان من النسيج الضام الأصلي: الرخو و الكثيف (الشكل 3-21).

النسيج الضام الرخو Loose C.T

- أكثر أنواع الأنسجة الضامة شيوعاً يقوم بدعم العديد من التراكيب البنيوية التي تخضع عادة لبعض الضغط و احتكاك قليل.
- يتصف النسيج الضام الرخو بتماسكه الدقيق و ليونته و كثرة ترويته الدموية و عدم مقاومته الشديدة للإجهاد.
- يدعم هذا النسيج النسيج الظهاري و يشكل طبقة تغلف الأوعية الدموية و اللمفاوية و يملأ المسافات بين الألياف العضلية و العصبية. يوجد في الطبقة الحليمية في الأدمة و الطبقة تحت الأدمية في الجلد وفي بطانات التجاويف الجنبية و الصفاقية و الغدد و الأغشية المخاطية (الأغشية الرطبة المبطنة للأعضاء المجوفة) لدعم الخلايا الظهارية (الشكل 3-22).
- يطلق عليه أحياناً النسيج الفجوي أو الهالي Areolar Tissue. يحتوي على جميع المكونات الأساسية (خلايا و ألياف و مادة أساسية) بكميات متساوية في بعض الأماكن و أحياناً يحتوي الكثير من المادة الأساسية و الخلايا و القليل من الألياف في أماكن أخرى، أو بالعكس .
- يوجد في النسيج الضام الرخو أعداد كبيرة من الأورمات الليفية و البلاعم و أنواع أخرى من خلايا النسيج الضام إضافة الى ألياف كولاجينية و مرنة و شبكية.
- في بعض أنسجة الجسم قد تكون كمية الخلايا و خاصة ما يدعى بالخلايا السدوية (أورمات ليفية\خلايا ليفية) هي العنصر الغالب لذا يسمى النسيج **الضام الرخو الخلوي** كما في النسيج السدوي في قشرة المبيض و بطانة الرحم أو تكون الخلايا اللمفاوية منتشرة بكثرة لذا يدعى **نسيج ضام رخو لمفاوي منتشر** كما في الصفيحة الخاصة للأمعاء أو قد تكثرة الخلايا الحاملة للصباغ كالخلايا الميلانينية لذا يدعى **بالنسيج الضام الصباغي** كما في قزحية العين

النسيج الضام الكثيف Dense C.T

- نسيج يتكيف لتقديم المقاومة و الحماية و يتكون من نفس المكونات الأساسية الموجودة في النسيج الضام الرخو و لكن يحتوي على القليل من الخلايا و تغلب فيه الألياف الكولاجينية على المادة الأساسية. يعد أقل ليونة و ذو مقاومة كبيرة للإجهاد أكثر من النسيج الرخو.
- **النسيج الضام الكثيف غير المنتظم** Irregular dense connective tissue تنتظم الألياف الكولاجينية على شكل

حزم غير محددة التوجه.تشكل الألياف الكولاجينية شبكة ثلاثية الأبعاد تؤمن مقاومة للإجهاد من جميع الاتجاهات. يوجد هذا النوع من النسيج الضام مرافقاً للنسيج الضام الرخو و غالباً ما يتدرج كلا النوعين مع الأخر و التمييز بينهما غالباً ما يكون إعتباطياً (الشكل 3-22).

- التليف fibrosisاضطراب ناجم عن تجمع كمية كبيرة من الكولاجين نتيجة فرط في تكاثر الأرومات الليفية، يحدث بعد الإصابة بالحروق و الأذى الإشعاعي و جروح الجراحية.
- **النسيج الضام الكثيف المنتظم** Regular dense connective tissue تنتظم حزم الألياف الكولاجينية باتجاه محدد إذ تصطف الألياف الكولاجينية باتجاه خطي موازي لإتجاه الأرومات الليفية إستجابة للإجهادات الطويلة الممارسة عليها بنفس الاتجاه. يمنح هذا الإنتظام مقاومة كبيرة ضد قوى الاحتكاك (الشكل 3-20).
- الأوتار و الأربطة أكثر الأمثلة على النسيج الضام الكثيف المنتظم. تقوم هذه البنى الإسطوانية المتطاولة بتثبيت مكونات الجهاز العضلي مع الهيكلي كما في الأوتار أو العظام مع بعضها كما في الأربطة.
- تبدو الأوتار و الأربطة بيضاء اللون و غير قابلة للتمدد بفضل غزارتها بالألياف الكولاجينية.

الأوتار tendons

- مكونة من حزم من ألياف كولاجينية متراصة جداً موازية لبعضها و مفصولة عن بعضها بكميات قليلة من المادة الأساسية (الشكل 3- 21). يوجد بين هذه الحزم خلايا ذات نوى متطاولة موازية للألياف الكولاجينية تدعى الخلايا الوترية tendocytes و تحاط بالقليل من مادة أساسية تفصلها عن الاجهادات التي تتعرض لها الألياف الكولاجين. (الشكل 3- 23).
- نادراً ما تظهر هيولى هذه الخلايا بصبغة H&E ليس فقط كونها متناثرة و لكن بسبب تلونها بنفس اللون الذي تتلون فيه الألياف. و تبدو في المقاطع الطولانية على شكل صفوف من الخلايا بنواة ذات تلون قاعدي

- يحاط الوتر من الخارج بمحفظة من نسيج ضام كثيف غير منتظم. يدعى الغمد الخارجي epitendineum و عادة ما يكون الوتر من الداخل مقسم الى حزم مختلفة السماكة

بنسيج ضام كثيف غير منتظم يحتوي على أوعية و أعصاب يدعى الغمد الباطن endotendineum أو غمد الحزمة الوترية و هو امتداد للغمد الخارجي داخل الوتر

الأربطة Ligaments

- تشبه بنية الأوتار إذ تتكون من حزم من الألياف الكولاجينية و صفوف من الخلايا الوترية. إلا أنها تختلف عن الأوتار في كون الألياف الكولاجينة أقل انتظاماً و تحتوي على ألياف مرنة
- هناك بعض الأربطة و خصوصاً المرافقة للعمود الفقري و خاصة الأربطة الصفراء تحتوي على حزم غزيرة متوازية من ألياف مرنة أكثر من الكولاجينية و عادة ما تدعى الأربطة المرنة elastic ligaments.

الصفاق Aponeuroses

- تشبه الأوتار العريضة و المسطحة و تنتظم الألياف في مصفوفات متوازية على شكل طبقات متعددة و لكن الليفات الكولاجينية في كل طبقة تكون متعامدة على بعضها بدرجة 90 مع الطبقات المتجاورة و بينما تكون في الطبقة الواحدة موازية لبعضها
- يلاحظ هذا الانتظام العمودي orthogonal arrayلليفات الكولاجين بين الطبقات المتجاورة في سدى قرنية العين و هو المسؤول عن شفافية القرنية

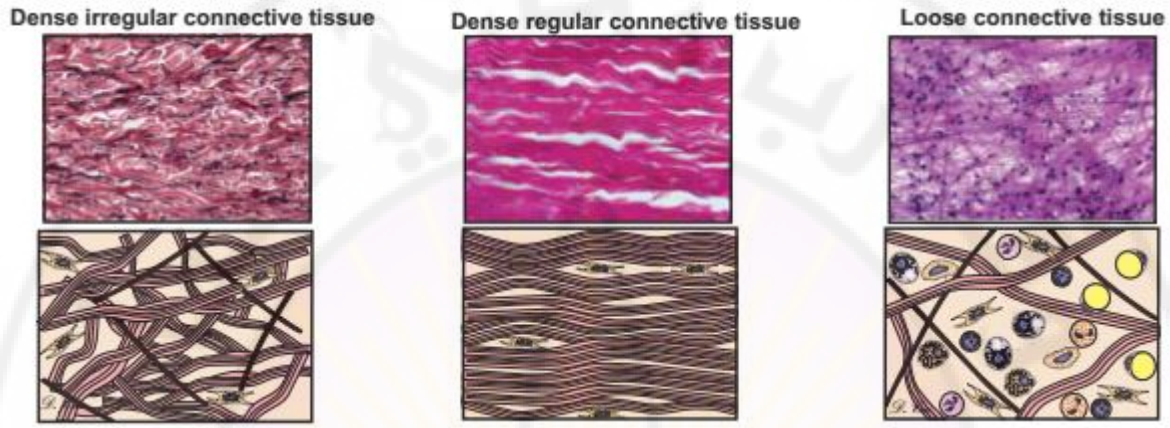
التطبيق الطبي

- عموماً الأوتار فقيرة التروية الدموية و عملية ترميم الأوتار المتضررة بطيئة جداً.
- مع التقدم بالعمر و/أو الإجهاد القاسي و الرضوض الشديدة و فرط استخدام الوحدات الوترية العضلية يؤدي الى اعتلال الأوتار Tendinosis او التهابها

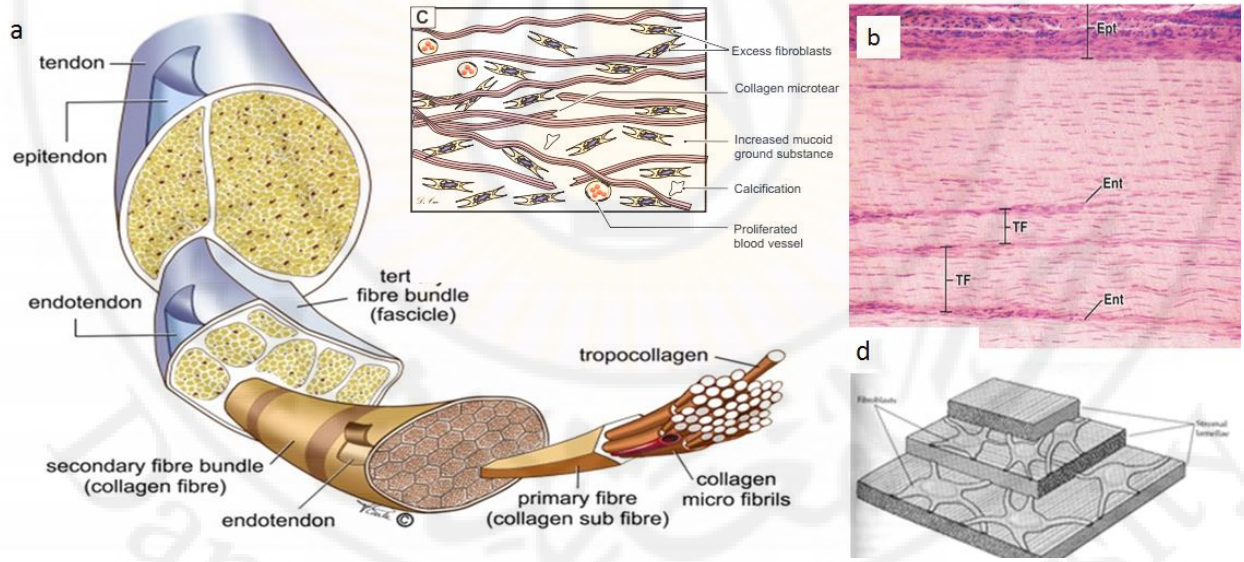
tendonitis و يترافق ذلك مع انعدام انتظام الكولاجين و نقص في سماكة الألياف و زيادة في المواد المخاطية في المادة الأساسية و في حالات الشديدة قد تتمزق الألياف الكولاجين و كثرة البؤر الخلوية

النسيج الشبكي Reticular tissue

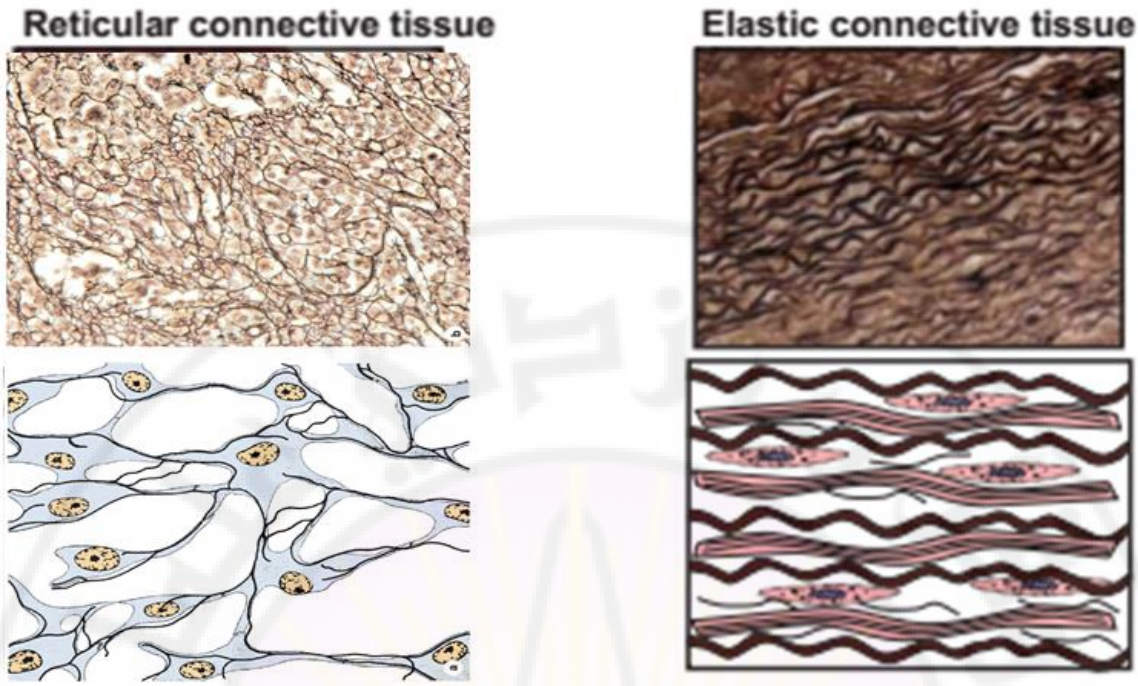
تشكل الألياف الشبكية بمفردها شبكة دقيقة ذات أبعاد ثلاثية تدعم الخلايا في النسيج الشبكي. النسيج الشبكي نسيج ضام متخصص يتكون من ألياف شبكية من كولاجين نمط III



الشكل (3–21) . **النسيج الضام** الكثيف غير المنتظم (يسار).و المنتظم (المنتصف) الرخو (اليمين)



الشكل (3–22) النسيج الضام الكثيف المنتظم . **a** رسم تخطيطي لبنية الوتر **b** صورة لمقطع طولي لنسيج ضام كثيف منتظم في وتر يحاط الوتر من الخارج بغمد خارجيEpt مكون من نسيج ضام كثيف غير منتظم يمتد الى الداخل تحت مسمى الغمد الداخلي Ent مقسماً الوتر الى حزم كولاجينية TF. لاحظ صفوف نوى الخلايا الوترية المتطاولة موازية ألياف كولاجينية طولية متوازيةTF c يوضح رسم تخطيطي لتمزق حزم الكولاجين في اعتلال الوتر و تجمع للمادة الأساسية و فرط تنسج الأورومات الليفية d رسم تخطيطي للنسيج الضام الكثيف المنتظم في سدى القرنية يوضح الانتظام العمودي لليفات الكولاجين في الطبقات المتجاورة بينما تكون متوازية في الطبقة الواحدة



الشكل (3–23) النسيج الشبكي (يسار) و صفائح المرنة (يمين) . عقدة لمفاوية ملونة بالفضة. تبدو الألياف الشبكية بشكل خطوط سوداء غير منتظمة. تبدو الخلايا الشبكية شديدة التلون و داكنة. إن معظم الخلايا الصغيرة شاحبة التلون في هذا المقطع هي خلايا لمفاوية عابرة للعقد اللمفاوية صبغة الفضة ، و رسم تخطيطي يوضح فقط ألياف و خلايا شبكية مرتبطة بها (الخلايا الحرة العابرة غير موضحة في هذا الرسم التخطيطي). الألياف الشبكية هي كولاجين نمط III تنتجها الخلايا الشبكية. تُغلف الألياف الشبكية بالخلايا الشبكية مشكلةً شبكة منتظمة يعبر من خلالها باستمرار السائل الخلالي أو اللمف. الصفائح المرنة تكثر في الطبقة الوسطى للشرايين المرن ويوجد بين الصفائح عضلات ملساء و هي المسؤولة عن انتلج هذه الألياف المرنة

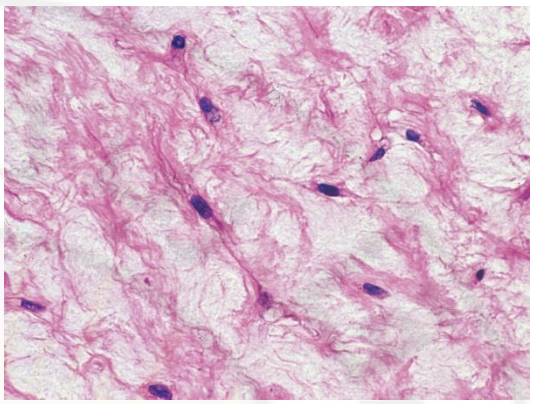
تنتجه أرومات ليفية متخصصة تدعى **الخلايا الشبكية** Reticular Cells (الشكل 3-22). تؤمن الألياف الشبكية المرتبطة بالغليكوزيل بشدة تأمين شبكة معمارية لتشكيل أوساط مجهرية نوعية للأعضاء المكونة للدم و الأعضاء اللمفاوية (نقي العظام، عقيدات لمفاوية و العقد اللمفاوية و الطحال). تنتشر الخلايا الشبكية على طول هيكل الشبكة و تغطي جزئياً باستطالاتها الهيولية الألياف الشبكية و المادة الأساسية. تشكل الشبكة المبطنة بخلايا شبكية بنية شبه اسفنجية (الشكل 3-2) تتحرك ضمنها الخلايا و السوائل بشكل حر. إضافة الى الخلايا الشبكية، تنتشر خلايا منظومة الوحيدات البلعمية بشكل منتظم على طول الترابيق و تراقب هذه الخلايا الجريان البطيء للمواد في فراغات أشباه الجيوب الدموية و تزيلها بالبلعمة

النسيج المخاطي Mucus Tissue

- يوجد بشكل أساسي في الحبل السري و الأنسجة الجنينية،
- يتميز بغزارة المادة الأساسية المكونة بشكل رئيسي من حمض الهيالورونيك الذي يجعل النسيج شبه هلامي
- يحتوي على القليل من الألياف الكولاجينية وخلايا شبيه بالأرومات الليفية لها شكل نجمي متناثرة (يعتقد انها الخلايا المتوسطية أو أرومات ليفية) (الشكل 3-24).
- يعد النسيج المخاطي المكون الأساسي للحبل السري حيث يطلق عليه هلام وارطون Warton's Jelly.
- يوجد نسيج ضام مشابه لهذا النسيج في التجويف اللبي للأسنان الفتية

التطبيق الطبي

تشكل الألياف الشبكية شبكة داعمة للخلايا الكبدية و مسؤولة عن تثبتها مع بعضها على شكل صفائح في الفصيص الكبدي، تتمثل أولى علامات تشمع الكبد ***Cirrhosis*** *بانهيار الألياف الشبكية و بالتالي انهيار الإنتظام الصفائحي للخلايا الكبدية و زيادة انتاج الكولاجين نمط I*



الشكل (3–24) النسيج المخاطي. مقطع في حبل سري يوضح أورومات ليفية/خلايا متوسطية كبيرة محاطة بكمية كبيرة جداً من مطرق خارج خلوي رخو يحتوي بشكل أساسي على مادة أساسية غنية جداً بحمض الهيالورونيك و حزم صغيرة من الكولاجين. يشبه النسيج الضام المخاطي نسيجياً النسيج المتوسطي الجنيني في العديد من الخواص و نادراً ما يوجد في الأعضاء عند البالغين. تكبير 200 صبغة H&E.

1. Which of the following connective tissue components is located in the ECM but not in the ground substance?
a. Collagen bundles
b. Fibronectin
c. GAGs
d. Hyaluronan
e. Proteoglycans
2. What cells numerous in loose connective tissue are flled with secretory granules and stain with metachromasia?
a. Macrophages
b. Mast cells
c. Fibrocytes
d. Active fbroblasts
e. Leukocytes
3. What is the frst step of collagen production that occurs afer the protein undergoes exocytosis?
a. Cross-linking of collagen fbrils with a short-linking collagen
b. Removal of the terminal nonhelical domains by peptidases
c. Hydroxylation of lysine and proline
d. Assembly of subunits to form a larger structure
e. Disulfde bond formation
4. What is an important part of the role played by macrophages during maintenance and renewal of strong extracellular fbers in connective tissue?
a. Storage for a major energy source needed for ECM maintenance
b. Production of specifc collagen subunits
c. A sentinel function against invaders entering the ECM
d. Secretion of MMPs
e. Presentation of antigens important for assembly of collagen bundles
5. Sulfated GAGs are important constituents of what extracellular structures?
a. Hyaluronan
b. Elastic fbers
c. Type I collagen
d. Proteoglycans
e. Multiadhesive glycoproteins
6. Which of the following contains binding sites for integrins and is an important part of the ECM in both loose connective tissue and dense irregular connective tissue?
a. Aggrecan
b. Fibronectin
c. Perlecan
d. Fibrillin
e. Most types of collagen
7. Dense regular connective tissue typically involves which of the following features?
a. Contains mostly synthetically active fbroblasts
b. Contains much ground substance
c. Contains a similar cell population as areolar connective tissue
d. Predominant tissue type in the stroma of most organs
e. Predominantly located in tendons and ligaments
8. Research scientists at a small biotech frm are investigating new methods of controlling the growth and metastasis of malignant cells in patients diagnosed with breast cancer. They have developed a novel peptide-based drug, potentially deliverable therapeutically, that disrupts the tumor cells' ability to adhere to the ECM, which in turn triggers poptosis.

Which of the following is a most likely target of such drugs?
a. Cadherins
b. Adhesins
c. Integrins
d. Glycolipids of the cell membrane
e. Fibrillin

النسيج الغضروفي Cartilage tissue

الغضروف نسيج ضام متخصص يتميز بمطرق خارج خلوي ذو قوام صلب غني جداً بالغليكوزأمينوغليكانات و البروتيوغليكانات التي تتداخل مع الألياف الكولاجينية و المرنة.

سمات النسيج الغضروفي

- يتميز النسيج الغضروفي بأنواعه الثلاثة بخلوه من الأوعية الدموية لذا يحصل على غذائه عن طريق انتشار المواد الغذائية من الشعيرات الدموية في النسيج الضام (سمحاق الغضروف) أو من السائل الزليلي في تجاويف المفصل، حيث ينتقل الماء و المواد الذوابة بواسطة فعل الضخ الناجم عن الإنضغاط المتقطع للغضروف و زواله. نظراً لمحدودية الإنتشار.في بعض الأماكن، تخترق الغضروف أوعية دموية تغذي أنسجة أخرى إلا أنها لا تزود الغضروف بالمواد الغذائية.
- نظراً لخلو الغضروف من الأوعية الدموية فإن الخلايا الغضروفية تتنفس تحت توتر أوكسجيني منخفض. تقوم الخلايا في الغضروف الزجاجي بإستقلاب السكر من خلال التحلل اللاهوائي للسكر لإنتاج حمض اللبن كمنتج نهائي. تنتشر المواد الغذائية من الدم عبر سمحاق الغضروف لتصل إلى الخلايا العميقة.
- تخلو الغضاريف من الأوعية اللمفاوية و الأعصاب

وظائف النسيج الغضروفي

- الصفات البنيوية لمطرق الغضروف تجعله مثالي للقيام بوظائف ميكيانيكة و داعمة لهيكل الجسم عند البالغين، لذا ينتج عن إختلاف تركيب مكونات المطرق ثلاثة أنواع من الغضاريف (جدول 5-1) تتكيف مع الاحتياجات البيوميكانيكة الموضعية و تسمح له بتحمل الإجهادات الميكانيكية دون حدوث تشوه.
- نظراً لمرونة و نعومة سطح الغضروف فإنه يؤمن سطح ماص للصدمات و إنزلاق في المفاصل و يسهل حركة العظم.
- يلعب الغضروف دوراً أساسياً في تطور و نمو العظام الطويلة قبل و بعد الولادة
-

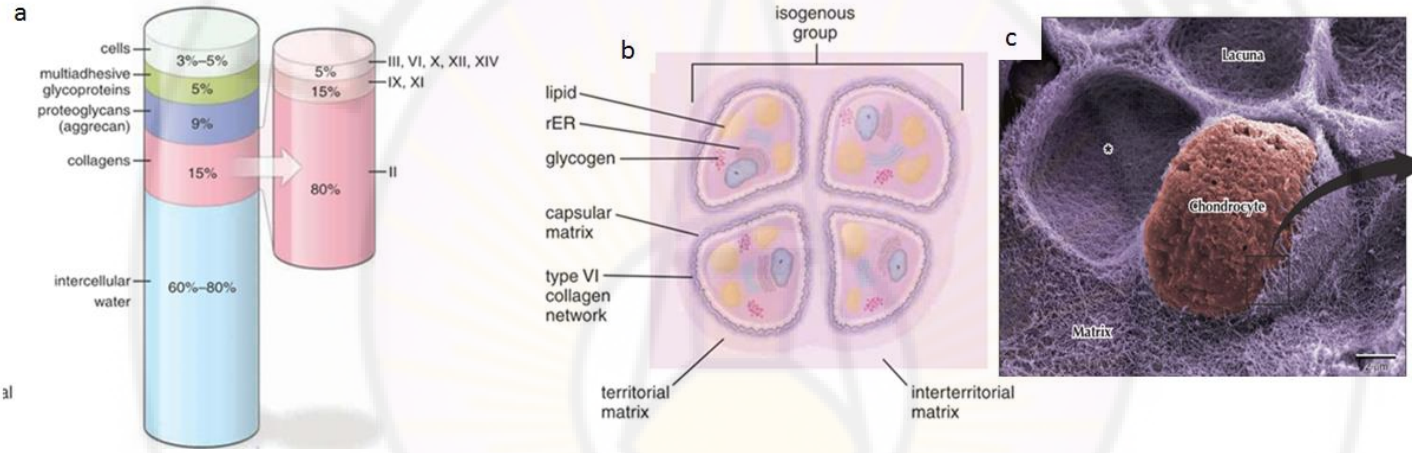
سمحاق الغضروف Perichondrium

- غمد من نسيج ضام كثيف غير منتظم يعتبر بمثابة محفظة و يحيط بكامل الغضروف و يشكل حد فاصل بين الغضروف و النسيج الذي يدعمه الغضروف. يتواجد في سمحاق الغضروف أوعية دموية تؤمن التغذية للخلايا الغضروفية. (الشكل 5-4).
- الغضروف المفصلي لا يحتوي على سمحاق الغضروف. يلعب السمحاق دوراً مهماً في نمو و ترميم الغضروف.
- يتكون السمحاق من **طبقة خارجية** فيها ألياف كولاجينية نمط I و العديد من الأورمات الليفية. و **طبقة داخلية** مولدة فيها خلايا متوسطية جذعية تشبه الأورمات الليفية تدعى الخلايا المولدة للغضروف. تتمايز الى خلايا دائرية الشكل تدعى اورمات غضروفية بعد التعبير عن عامل انتساخ sox9 و الذي يحفز انتاج مكونات المطرق و كولاجين نمطII بدورها تنقسم أورمات الخلايا الغضروفية Chondroblasts و تتمايز إلى خلايا غضروفية(الشكل 5-3)..

مكونات الغضروف

- **خلايا** (خلايا مولدة للغضروف – أورمات غضروفية\بانيات الغضروف- خلايا غضروفية). تقوم الخلايا الغضروفية و الخلايا البانية للغضروف بتصنيع و إفراز المطرق

- **المادة / المطرق خارج الخلوي** extracellular material /matrix يشكل ما يقارب 95% في الغضروف الزجاجي و (الشكل 5-1).و يحتوي على مايلي
  - **GAGs** رابع و سادس كبريتات كيراتان و الكندروتين و حمض الهيارونيك
  - **PGs** يعد الأغريغان Aggrecan الأكثر تواجداً حيث يرتبط رابع و سادس كبريتات كيراتان و الكندروتين بروابط تساهمية بالبروتينات اللبية. و بدورها ترتبط المئات من الأغريكان بروابط غير تساهمية بجزيئات حمض الهيارونيك الطويلة بواسطة بروتينات رابطة مشكلةً تجمعات بروتيوغليكانية Proteoglycan aggregatesكبيرة جداً، و التي تتداخل مع جزئيات الكولاجين (الشكل 5-3). تشبه البروتيوغليكانات بنيوياً الفرشاة المستخدمة في تنظيف الزجاجيات حيث يشكل البروتين اللبي ساق الفرشاة و سلاسل الغليكوزأمينوغليكانات المتشعبة أشواك الفرشاة.
  - **السائل الخلالي\النسيجي** يشكل 60-80 % من مكونات المطرق\المطرس. هذه النسبة العالية من الماء الموجودة في الغضروف ناجمة عن الكثافة العالية للشحنات السالبة في جزيئات



الشكل (5–1) : **a** يوضح المكونات الجزيئية للغضروف الزجاجي في العينات الطازجة. لاحظ الكمية العالية للماء النسيجي/ الخلالي بينما نسبة الخلايا بحدود 5% .**b** رسم تخطيطي يوضح اختلاف تلون مطرق محفظي و حدودي و بين حدودي و هذا يعكس عدم توزع المكونات الجزيئية للمطرق **c** صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح يوضح الجوبات lacunae التي تتوضع فيها الخلايا الغضروفية.

الغليكوزأمينوغليكانات فإنها تشكل عامل جذب كمية كبيرة من الأيونات كالصوديوم و التي بدورها تغير الضغط التناضحي للمطرق و تسحب كميات كبيرة من الماء الى داخل المطرق مما يؤدي الى توذم المطرق

تتمثل وظيفة الماء الخلالي المرتبط بال GAGs بمايلي

1- تشكيل ضغط هيدروستاتيكي داخلي محصور بين لييفات الكولاجين.تعمل قوة الضغط الداخلي الهيدروستاتيكي على مقاومة الإجهادات الميكانيكية و قوى الشد المفروضة على لييفات الكولاجين و هذا يلاحظ جلياً في الغضاريف المفصلية التي تقاوم الإجهادات و ضغوط المفروضة على العظام. و بهذه الطريقة تعمل الغضاريف كماص للصدمة أو كنابض بيوميكانيكي و لهذا أهمية وظيفية كبيرة و خاصة في الغضاريف المفصلية (الشكل 5-3).

2- يمنح القوام شبه الهلامي الصلب للغضروف و ذلك نتيجة إرتباط الماء بسلاسل غليكوزأمينوغليكان سالبة الشحنة التي تمتد من البروتينات اللبية للبروتيوغليكان و التي بدورها تكون محاطة بشبكة لييفات الكولاجين، مما يجعل الغضروف يقوم بدور ماص للصدمات shock absorber

  - **GPsبروتينات سكرية بنيوية متعددة الإلتصاقات** منها **الكوندرونكتين** Chondronectin يشبه بروتين فيبرونكتين في النسيج الضام. يرتبط الكوندرونكتين بشكل نوعي بالغليكوزأمينوغليكانات و كولاجين نمط II و الأنتيغرينات

و يعمل على تثبيت الخلايا الغضروفية في المطرق خارج الخلوي و **الأنكورين** anchorin CII الذي يعد مستقبل للكولاجين على الخلايا الغضروفية

- **الألياف في النسيج الغضروفي**

- الغضروف الزجاجيHyaline Cartilage يحتوي على كولاجين نمط II و هو النمط الكولاجيني الأساسي في الغضروف. يشكل الكولاجين 40 % من وزن الغضروف الزجاجي الجاف، منغمس في هلام مائي صلب من البروتيوغليكانات و البروتينات السكرية البنيوية. لا يمكن رؤية الكولاجين في المحضرات النسيجية التقليدية لسببين:

1- يتواجد الكولاجين على شكل لييفات لها أبعاد تحت مجهرية.

2- معامل انكسار اللييفات هي نفسها معامل إنكسار المواد المحيطة.كما يحتوي الغضروف الزجاجي إضافة للكولاجين نمط II كميات قليلة من النمط VI و X و XI.

- **الغضروف المرن**Elactic Cartilage يتميز بمرونته و قدرته على التمدد و غزارة مطرقه بالألياف المرنة إضافة لإحتواءه على كولاجين نمط II.
- **الغضروف الليفي** Fibrocartilage يتواجد فيه ألياف كولاجينية نمط I و نمط II.

كيف يبدو المطرق الغضروفي بالمجهر الضوئي و الصبغات التقليدية

عموماً، المطرق الغضروفي محب للملونات الأساسية نظراً لإحتواه على تراكيز عالية من الغليكوزأمينوغليكانات المكبرتة. يعود إختلاف تلون المطرق الى إختلافات في التركيب الجزيئي للمطرق. يمكن تمييز 3 مناطق واضحة في المطرق(الشكل 5- 3 و 2).

1. **المطرق المحفظي** تُحاط الخلايا الغضروفية مباشرة بإطار يشكل ما يسمى بالمطرق المحفظي capsular (pericellular) matrix مكون من كميات كبيرة من GAGs و حمض الهيالورنيك و البروتيوغليكانات و البروتينات السكرية متعددة الإلتصاقات و قليل من لييفات الكولاجين بشكل خاص نمط VI الذي يربط الخلايا الغضروفية بالمطرق بوساطة الإنتغرين و نمط IX لذا تتلون بشكل داكن (محب للملونات الأساسية)

2. **المطرق البقعِيّ (الحدودي)** تحاط التجمعات إسوية التكوين من الخلايا الغضروفية بمطرق يدعى المطرق البقعِيّ (الحدودي) Territorial matrix فهو أقل تلوناً من المطرق المحفظي كونه يتميز بفقره بالGAGs المكبرتة و البروتيوغليكانات و لكن يحتوي على البروتينات السكرية متعددة الإلتصاقات و لييفات الكولاجين نمط II عشوائية التوضع و نمط IX.

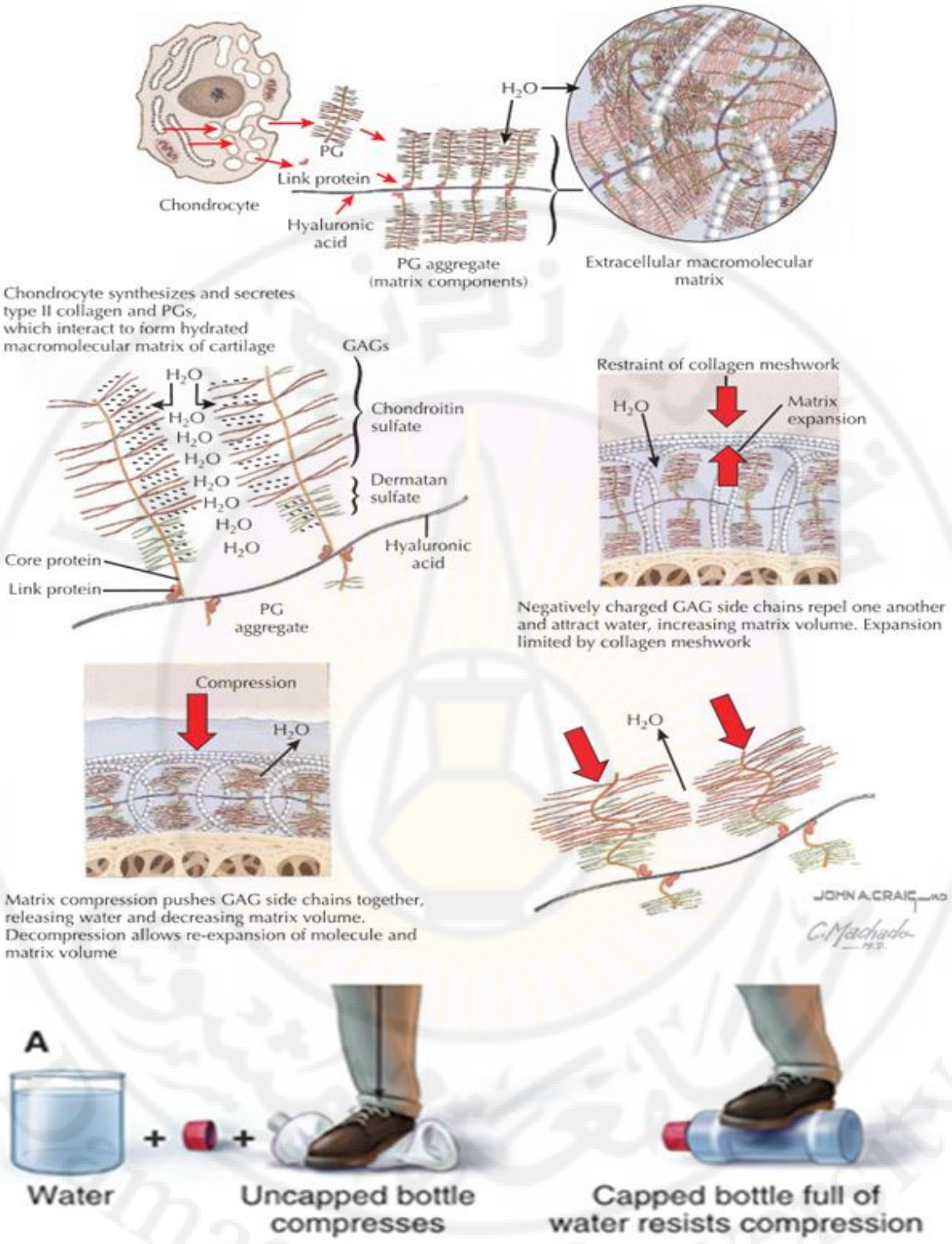
3. **المطرق بين الحدودي** يحيط بالمطرق الحدودي interterritorial matrix و يتلون بلون شاحب مقارنة مع المطرق الحدودي لكثرة لييفات الكوجين نمط II (الشكل 5-2).

خلايا النسيج الغضروفي

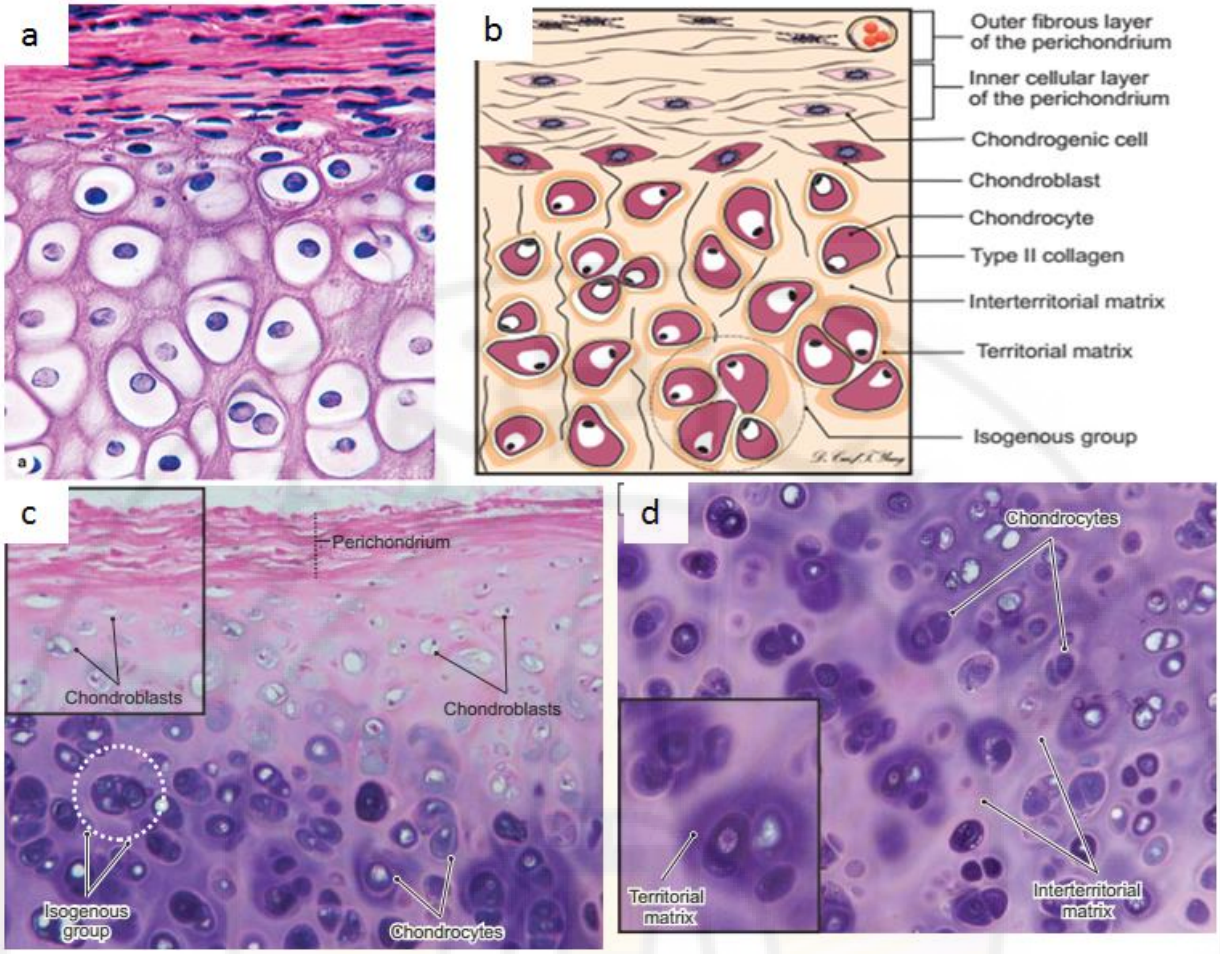
1- خلايا مولدة للغضروف Chondrogenic cells يقتصر تواجدها على الطبقة الداخلية لسمحاق الغضروف و هي خلايا تنشأ من الخلايا الميزانشمية، لها شكل مغزلي لها تمتلك أنوية بيضاوية و هيولية قليلةن تتمايز هذه الخلايا و تعطي خلايا بانيات الغضروف

2- بانيات الغضروف (الأرومات الغضروفية) Chondroblast

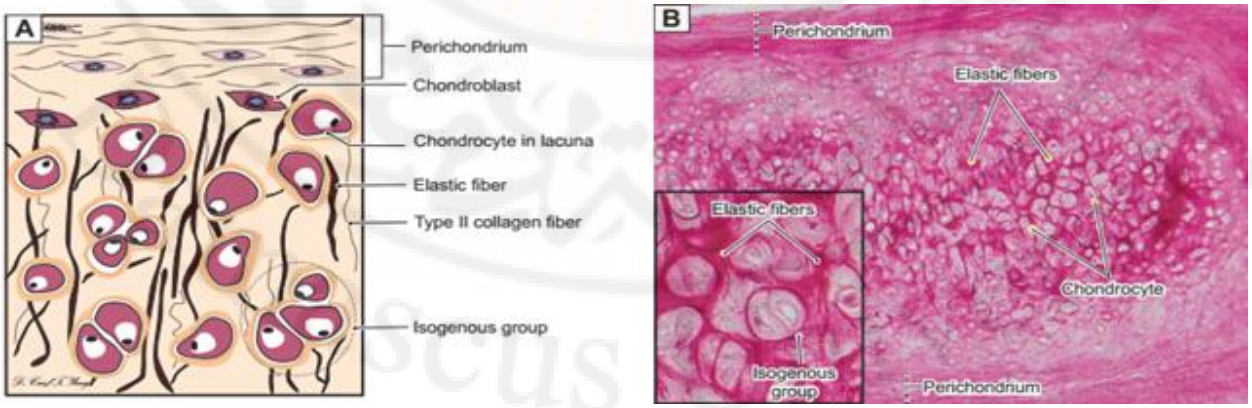
تنتج عن تكاثر و تمايز الخلايا المتوسطية في الجنين و سمحاق الغضروف ذات هيولى محبة للأساس غنية جداً بالشبكة الخشنة و فيها جهاز غولجي متطور. تقوم بتصنيع و افراز مكونات المطرق و تنفصل عن بعضها عن طريق إنتاجها لمكونات المطرق المتنوعة. تتحول إلى خلايا خلايا غضروفية عندما تغمس في المطرق الذي أفرزته.



الشكل (5–3) التنظيم الجزيئي للمطرق خارج الخلوي في الغضروف الزجاجي. رسم تخطيطي يوضح معظم الجزيئات المتواجدة في مطرق الغضروف الزجاجي. لاحظ التفاعل بين ليبفات الكولاجين نمط I و البروتيوغليكانات المرتبطة بحمض الهيالورونيك. تقوم بروتينات رابطة بربط البروتين اللبي في البروتيوغليكانات بالجزيئات الخيطية لحمض الهيالورونيك بروابط غير تساهمية. ترتبط سلاسل كبريتات الكندروتين الجانبية في البروتيوغليكانات بروابط إلكتروستاتية مع ليبفات الكولاجين مشكلةً مطرقاً ذو روابط تصالبية،. ينتج عن الخواص الفيزيائية لجزيئات المطرق مادة مميهه مرنة ذات قوة كبيرة. يشكل الماء حوالي 55 % من الوزن الحي للغضروف الزجاجي.



الشكل (5–3) سمحاق الغضروف و الغضروف الزجاجي (b و **a**) يُوضح الجزء العلوي سمحاق آيوزيني التلون ويمثل نسيج ضام كثيف يحتوي بشكل أساسي على كولاجين نمط I. تتحول الخلايا المولدة للغضروف المتطاولة في السمحاق بشكل تدريجي إلى بانيات الغضروف و التي بدورها تتمايز إلى خلايا غضروفية أكبر حجماً و دائرية الشكل و سطوح غير منتظمة ملامسة للمطرق الذي تفرزه. ، صبغة H&E. (b و c) منطقة إنتقالية بين سمحاق الغضروف و الغضروف الزجاجي. تشغل الخلايا الغضروفية جوباتها بشكل كامل في الغضروف الطازج الحي. يشير وجود مجموعات مكونة من جوبتين أو أربعة إلى مجموعات متماثلة التكوين. (**d**) لاحظ إختلاف تلون المطرق و المنطقة حول الجوبة، تدعى هذه المنطقة بالمطرق البقعي (المطرق الحدودي) الذي يفصل الجوبات عن المطرق بين الحدودي.



الشكل (5–4) غضروف مرن صورة مجهرية في لسان المزمار، تبين سمحاق الغضروف (P) على كلا الجانبين. إن حجم و توزع الخلايا في الغضروف المرن مشابه جداً للغضروف الزجاجي. عند إستخدام صبغة خاصة للألياف المرنة يظهر المطرق الغضروفي ممتلئ بألياف مرنة (أسهم) تمنح الغضروف مرونة كبيرة. تكبير 100، صبغة ويغرت ريزُورْسين فوشين

3- الخلايا الغضروفية Chondrocytes

- ادائرية الشكل و تتوضع في حفر أو جوبات lacunaeعلى شكل مجموعات تصل إلى ثمانية خلايا تنشأ جميعها من الإنقسام الفتيلي لخلية غضروفية واحدة، تدعى تجمعات متماثلة (إسوية) التَّكْوين Isogenous aggregates.
- تبدو الخلايا الفتية في أطراف الغضروف الزجاجي إهليلجية الشكل محورها الطولي موازي لسطح الغضروف بينما في الطبقات العميقة تقوم الخلايا بتصنيع الكولاجين و جزيئات المطرق الأخرى و تنفصل التجمعات إسوية التكون عن بعضها و تتوضع الخلايا في جوبات منفصلة. دائرية/بيضاوية الشكل
- تملأ الخلايا الجوبات بشكل كامل في الأنسجة الغضروفية الطازجة و في المقاطع النسيجية المحضرة بشكل جيد بينما غالباً ما تنكمش الخلايا الغضروفية و المطرق أثناء التحضيرات النسيجية الروتينية مؤدياً إلى عدم إنتظام شكلها و إنكماشها عن المطرق.

- تظهر في هيولى الخلايا الغضروفية العديد من الفجوات الفارغة أو فجوة كبيرة الحجم تمثل قطيرات الشحم و الغليكوجين في التحضيرات النسيجية العادية و في حالة الخلايا النشيطة عادة ما يظهر جهاز غولجي كفجوة شاحبة كونه يتحوي على سكاريدات لا تتلون بالملونات التقليدية
- تعتمد وظيفة الخلايا الغضروفية على الهرمونات، يحفز هرمون النمو و الثيروكسين و التستوستيرون زيادة تصنيع غليكوزأمينوغليكانات المكبرتة بينما يعمل الكروتيزون و الهيدروكروتيزون و الاستراديول على إبطاء تصنيعها. يعتمد نمو الغضروف بشكل أساسي على هرمون النمو النخامي السوماتوتروبين الذي يؤثر بشكل غير مباشر على الخلايا الغضروفية من خلال زيادة إفراز عامل النمو الشبيه بالأنسولين Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) من الكبد ، يدعى أحياناً السوماتوميدين C، و الذي يؤثر بدوره مباشرة على الخلايا الغضروفية مؤدياً الى نموها

3- **الأورومات الليفية** يقتصر تواجدها على على السمحاق فقط

4- ناقضات الغضروف (هادمة الغضروف)

غالباً ما تتواجد في الطبقة العميقة للغضاريف المفصلية في عدد من أمراض المفاصل. تبدو كخلية كبيرة الحجم متعددة النواة في المناطق المتآكلة في التهاب المفاصل الروماتيدي. تشبه هذه الخلية كاسرات العظم من حيث الشكل و الوظيفية الإرتشافية. حيث تعمل على ارتشاف النسيج الغضروفي. لوحظ ارتشاف الغضروف بكاسرات الغضروف في تطور الفك السفلي لغضروف ميكل و لم يتبعه استبدال عظمي.

الغضروف الزجاجي Hyaline Cartilage

- أكثر الغضاريف شيوعاً و دراسة من بين الغضاريف الثلاثة الأخرى (الشكل 5-3).
- يتميز الغضروف الطازج بلون أبيض مزرق و شفاف. يشكل هيكل مؤقت الجنين لحين إستبداله تدريجياً بعظم. يتواجد في الثديات البالغة في سطوح المفاصل المتحركة و جدران المجاري التنفسية الكبيرة (الأنف و الحنجرة و الرغامى و القصبات) و النهايات البطنية للأضلاع في أماكن إرتباط الأضلاع بعظم القص و الصفيحة المشاشية للعظام حيث يكون مسؤولاً عن نموها الطولي
- يحتوي على سمحاق غضروفي
- الخلايا الغضروفية المحيطية تكون مسطحة بينما تكون دائرية أو كروية في العمق
- في الأعمار الفتية تكثر أعشاش الخلايا الغضروفية حيث يلاحظ عدة خلايا ضمن الحفرة الواحدة و تتلاشي هذه الأعشاش مع التقدم بالعمر

الغضروف المرن Elastic Cartilage

- يتواجد الغضروف المرن في صيوان الأذن و جدران مجرى السمع الخارجي و نفير أوستاش و لسان المزمار و الغضروف الإسفيني في الحنجرة. يشبه الغضروف الزجاجي إلا أنه يتميز بكثرة إحتوائه على شبكة دقيقة من ألياف مرنة إضافة لوجود ليفات كولاجينية نمط II.
- يبدو الغضروف المرن أصفر اللون نظراً لوجود الإيلاستين في الألياف المرنة(الشكل 5-5)، كما يحتوي على سمحاق غضروفي.

الغضروف الليفي Fibro Cartilage

- هو خليط من النسيج الضام الكثيف و الغضروف الزجاجي (الشكل 5-4)..
- يتواجد في الأقراص بين الفقرات و مُرْتَكَزات أربطة محددة في الجسم و في الإرتفاق العاني (الشكل 5-5).
- يرافق الغضروف الليفي دائماً نسيج ضام كثيف منتظم لا يوجد حد فاصل واضح بينهما و لكن يشاهد منطقة تحول تدريجي بينهما.
- يحتوي الغضروف على خلايا غضرفية مفردة أو على شكل تجمعات إسوية التكوين تنتظم بشكل محوري على شكل صفوف طويلة تحيط بها مطرق فيه القليل من البروتيوغليكانات و كولاجين نمط II، إلا أنها مفصولة عن بعضها بألياف كولاجينية من النمط I على شكل حزم غير منتظمة أو متوازية و كمية قليلة من البروتيوغليكانات مقارنة مع بقية أنواع الغضاريف الأخرى (الشكل 5-5).
- نظراً لغزارة بالألياف الكولاجينية نمط I فإن مطرقه محب للملونات الحمضية.
- يعتمد التوجه العام للكولاجين في الغضروف الليفي على الضغوط الممارسة إذ تأخذ الحزم الكولاجينية إتجاه موازي لهذه الضغوط وتُشاهد نفس الآلية في الأقراص بين الفقرية. لا يوجد سمحاق غضروفي واضح في الغضروف الليفي.

التطبيق الطبي

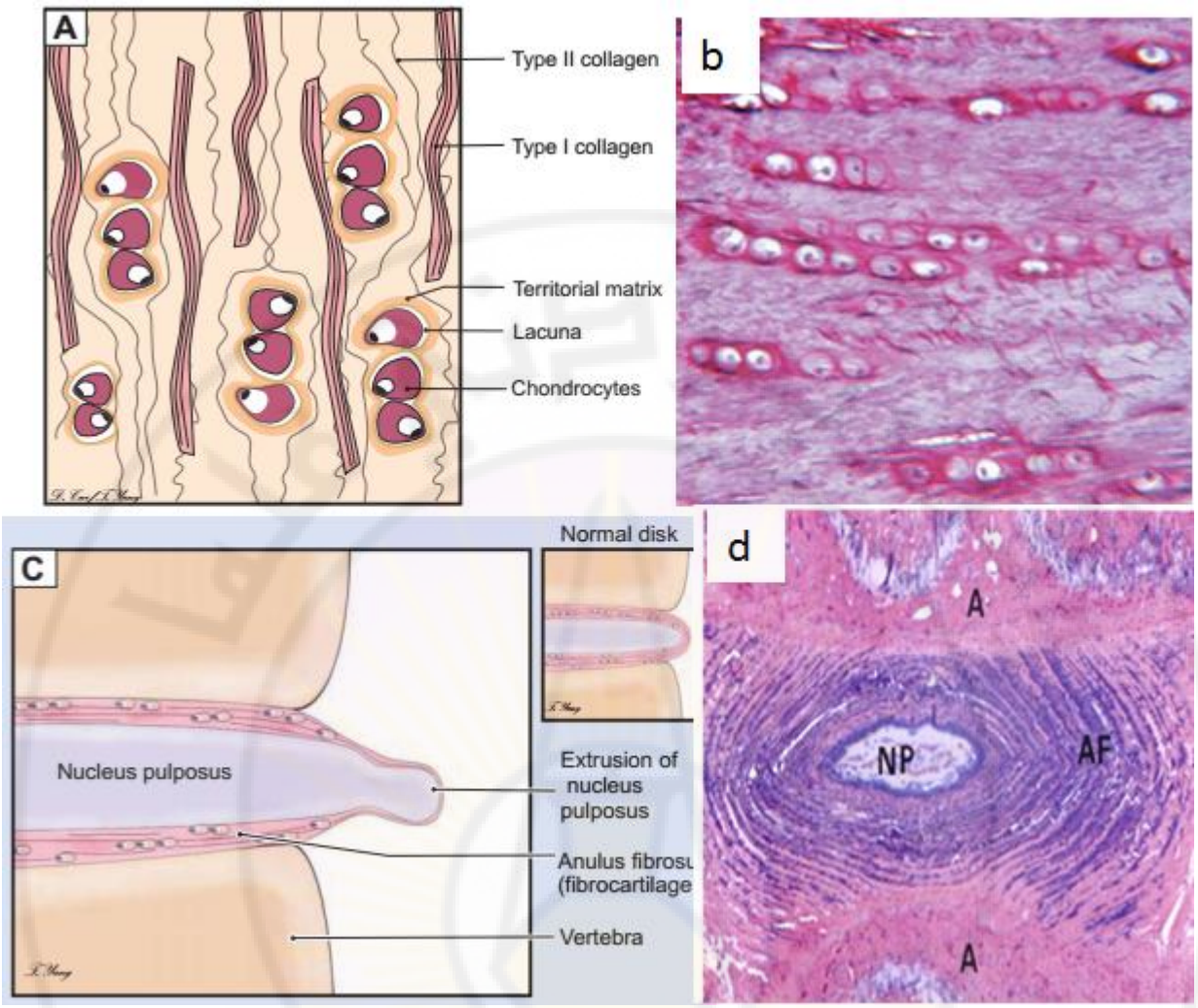
ينشأ عن الخلايا الغضروفية أورام حميدة كالورم الغضروفي Chondroma *أو خبيثة كالورم الغضروفي الخبيث* Chondrosarcoma *(غرن غضروفي). و في كلاهما تفرز الخلايا كميات كبيرة من المطرق*

الأقراص الفقارية Intervertebral Disks

- أقراص سميكة من غضروف ليفي تتوضع بين السطوح المفصلية للفقرات المتتالية مكون من حلقة ليفية و نواة لبية(الشكل 5-5)..
- تعمل الأقراص بين الفقرية كوسائد مزلقة و ماصة للصدمة تمنع أذية الفقرات المتجاورة من قوى السحج أو الإصدام أثناء حركة العمود الشوكي نسيجياً الأقراص بين الفقارية مكونة مما يلي
- **الحلقة الليفية** Annulus fibrosusتتكون من طبقة خارجية من نسيج ضام و صفائح متداخلة (متراكبة) من غضروف ليفي تنتظم فيه الحزم الكولاجينية نمط I بشكل في الطبقات متعامدة على بعضها بدرجة 90. تؤمن صفائح الغضروف الليفي المرونة للقرص بين الفقاري لتمكنه من مقاومة الضغوط التي تتولد عن تصادم الفقرات.
- **النواة اللبية** Nucleus pulposus تتوضع في مركز الحلقة الليفية و تحتوي على خلايا مبعثرة تنشأ من الحبل الظهري الجنيني و بشكل أساسي من مطرق لزج شبه جلاتيني غني بحمض الهيالورنيك و ألياف كولاجين من نمط II. عند الأطفال تكون النواة اللبية كبيرة إلا أنها تصغر مع تقدم العمر و تُستبدل جزئياً بغضروف ليفي. تمتص النواة اللبية الصدمات في العمود الفقاري.

التطبيق

يكثر حدوث فتق النواة اللبية في المنطقة الخلفية من القرص الفقري نظراً لقلة حزم الكولاجين في هذه المنطقة مما يؤدي إلى خروج النواة اللبية و يتزامن هذا مع تسطح القرص. نتيجة.

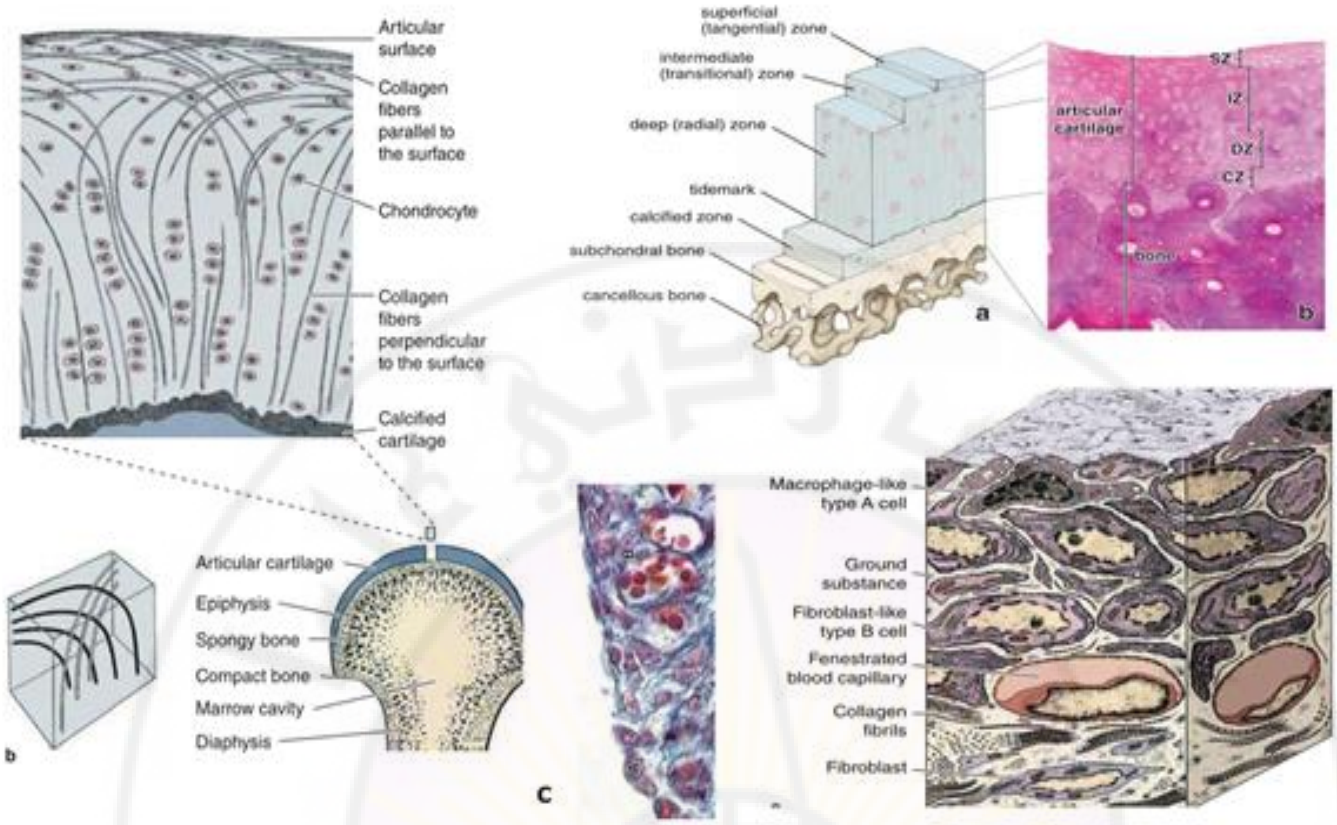


الشكل (5–6) غضروف ليفي تبدو الخلايا الغضروفية في الغضروف الليفي في صفوف موازية لإتجاه الضغط الكبير الممارس و مفصولة عن بعضها بحزم غير منتظمة من ألياف كولاجين نمط I. لاحظ عدم وجود سمحاق في الغضروف الليفي. (**a**) صورة مجهرية في الإرتفاق العاني توضح إختلافات في تلون المطرق نتيجة إختلاف تركيز الكولاجين (C). لاحظ جوبات خلايا غضروفية (أسهم). تكبير 100، صبغة ثلاثي الكروم لماسون. (**b**) مقطع في قرص بين فقاري، يوضح تجمعات محورية لخلايا غضروفية مفصولة عن بعضها البعض بالكولاجين. تكبير 400 صبغة البيكروسريص – هيما توكسلين. غالباً ما يتواجد الغضروف في أماكن إندغام الأوتار في الغضروف الزجاجي المشاشي. (**c**) مقطع في قرص فقاري يوضح النواة البية و الحلقة الليفية التي تحتوي على على ألياف كولاجينية نمط I منتظمة بدرجة 90 و متعامدة على بعضها تحتوي النواة اللبيبة على خلايا متناثرة متبقية من الحبل الظهري الجنيني مغموسة في مطرق غزير شبه جلاتيني

لذلك غالباً ما يتغير مكان القرص أو ينزلق عن مكانه بين الفقرات. إن تحرك النواة اللبية باتجاه الحبل الشوكي يسبب ضغط على الأعصاب مسبباً ألم شديد و اضطرابات عصبية

الغضروف المفصلي articular cartilage

- يخلو الغضروف المفصلي الذي يغطي سطوح العظام في المفاصل المتحركة من سمحاق الغضروف لذا يقوم السائل الزليلي في المفصل بتأمين المواد الغذائية و الأوكسجين للغضروف.
- تتوضع الألياف الكولاجينية في الغضروف المفصلي الزجاجي كأقواس قممها في السطح المكشوف. بخلاف الغضاريف الأخرى لا يحتوي هذا الغضروف على سمحاق الغضروف (الشكل 5-6).



الشكل (5–6) غضروف مفصلي و الغشاء الزليلي. (**a**) تتكون السطوح المفصلية للمفاصل الزليلية من غضروف زجاجي خالي من سمحاق غضروفي.. (**b**) يوضح توضع الألياف الكولاجينية، تكون الحزم في البداية عمودية ثم تنثني تدريجياً مشكلةً قوس عريض موازي لسطح الغضروف. تتوضع في أعماق الغضروف خلايا غضروفية تنتظم في صفوف شاقولية. الخلايا الغضروفية السطحية مسطحة و غير منتظمة التوضع. يظهر الجزء السفلي اليساري من (**b**) رسم ثلاثي الأبعاد للألياف الكولاجينية في الغضروف المفصلي. (**C**) بنية الغشاء الزليلي و أنواع الخلايا الموجودة فيه

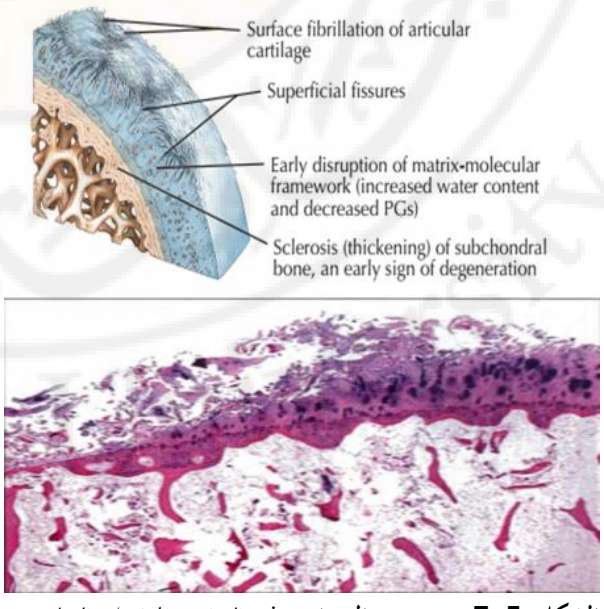
يساعد ترتيب (إنتظام) الألياف الكولاجينية في الغضاريف المفصلية في توزع القوى المتولدة عن الضغط الممارس بشكل متساوٍ على المفاصل. تملأ

- تجمعات من البروتيوغليكانات المرتبطة بحمض الهيالورونيك و الكولاجين الفراغ بين شبكة الألياف الكولاجينية و ترتبط بكمية كبيرة من الماء. يعمل التجمع الكبير للغليكوزأمينوغليكانات كنابض بيوميكانيكي في الغضروف المفصلي. عند ممارسة الضغط يخرج الماء من مطرق الغضروف إلى السائل الزليلي. عند قذف الماء إلى الخارج يحدث تنافر الكتروستاتي لمجموعات الكبريت و الكاربوكسيل سالبة الشحنة في الغليكوزأمينوغليكانات، مما يؤدي إلى انفصال الغليكوزأمينوغليكانات مرة أخرى لذا تتشكل فراغات لعودة الماء. عند تحرر الضغط يعود الماء إلى السائل الخلالي في المطرق المكون من الغليكوزأمينوغليكانات. تلعب حركة الماء المستمرة الناتجة عن إستخدام المفصل بشكل مستمر دوراً أساسياً في تغذية المفصل و تسهل تبادل الأوكسجين و ثاني أوكسيد الكربون و الجزئيات الأخرى بين السائل الزليلي و الغضروف المفصلي
- يُقسم الغضروف نسيجيا لأربعة مناطق
  - منطقة سطحيةsuperficial (tangential) zone : مقاومة للضغط على مع السطح المفصلي تحتوي خلايا غضروفية مسطحة و حزم من ألياف كولاجينة نمط II موازية لسطح الغضروف
  - منطقة متوسطة intermediate (transitional) zone أسفل الطبقة السابقة فيها خلايا غضروفية دائرية و ألياف كولاجينII مائلة أقل انتظاما

- منطقة عميقة deep (radial) zone تتميز بخلايا غضروفية دائرية تنتظم في أعمدة شاقولية تتوضع بينها ألياف الكوجين
- منطقة متكلسة calcified zone فيها خلايا غضروفية ضمن مطرق متكلس مفصولة عن العميقة بخط يدعى حد المد tidemark تتوضع فوقه خلايا غضروفية متكاثرة تؤمن خلايا جديدة للنمو الخلالي

لتطبيق طبي

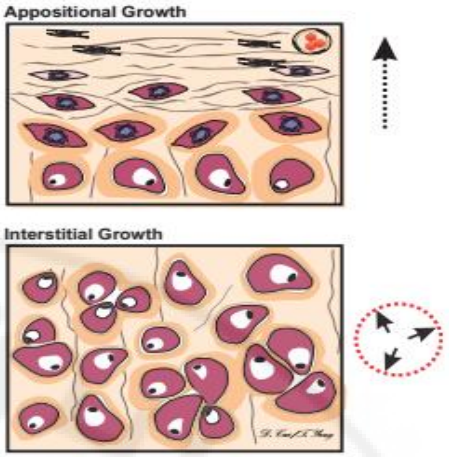
التهاب المفاصل العظمي ***osteoarthritis*** *أغلب الأحيان ناجم عن "الاستهلاك والاهتراء* ***wear and tear*** *الذي يؤدي إلى فشل في وظيفة الخلايا الغضروفية و بالتالي تنخفض كمية الأغريكان و حمض الهيالورينك. نتيجة لذلك تفرز الخلايا العضروفية المتضررة انترلوكين* ***1*** *و العامل الورمي النخري حيث يحفزان على افراز أنزيمات مفككة للكولاجين و* ***GAGs*** *حيث تتاكل الطبقة السطحية و ثم تمتد للطبقات العميقة حتى تصل إلى العظم . حيث يلاحظ .* ***1****تمزق الغضروف المبطِن للسطح المفصلي حيث تطفو قطع من الغضروف في الحيزالمفصلي تدعى "فئران المفصل* ***joint mice"*** *2- استعاجة (تحول العظم إلى عاج)* ***Eburnation*** *للعظم تحت الغضروف (الشكل 5-7)*



الشكل 5-7 يوضح التغيرات في *التهاب المفاصل العظمي* ***osteoarthritis***

نمو و ترميم الغضروف Cartilage Growth and Repair

- يعزى نمو الغضروف الى توسع و امتداد المطرق بوساطة عمليتين
  - **النمو الخلالي أو البيني** Interstitial Growth الناجم عن الإنقسام الفتيلي للخلايا الغضروفية الموجودة سابقاً في النسيج الغضروفي
  - **النمو المصاقب (التراكمي أو المحيطي)** Appositional Growth و الناجم عن انقسام و تمايز خلايا الطبقة الداخلية لسمحاق غضروف. في كلا العمليتين يتم تصنيع كميات كبيرة من المطرق و يساهم توسعه بشكل كبير في نمو الغضروف.
- النمو الخلالي أقل العمليتين أهمية بعد الولادة و يحدث خلال االمراحل المبكرة من تشكل الغضروف و يؤدي إلى زيادة الكتلة النسيجية للغضروف عن طريق توسع مطرق الغضروف من الداخل. يحدث النمو الخلالي ايضاً في الصفائح المشاشية للعظام الطويلة و الغضروف المفصلي و تتجلى أهميته في الصفائح المشاشية في زيادة طول العظام الطويلة.
- في الغضروف المفصلي، تتخرب الخلايا الغضروفية و المطرق تدريجياً قرب السطح المفصلي يُستبدل الغضروف بالنمو الخلالي نظراً لكون الغضاريف المفصلية لا تحتوي على سمحاق لإضافة خلايا جديدة عن طريق النمو المصاقب.
- في مناطق أخرى من الجسم، النمو الخلالي أقل وضوحاً نتيجة زيادة صلابة المطرق الناجمة عن الروابط التصالبية بين جزيئات المطرق لذا يزداد نمو الغضروف في الحجم فقط بواسطة النمو المصاقب (التراكمي أو المحيطي). حيث تتكاثر الأرومات الغضروفية المتمايزة في الطبقات الداخلية لسمحاق الغضروف و تصبح خلايا غضروفية عندما تحيط نفسها بمطرق غضروفي و تندمج في الغضروف المتواجد (الشكل 5-8).



الشكل (5- 8) يوضح آليات نمو الغضروف طولانياً (النمو الخلالي) و النمو العرضي (النمو المصاقبي\التراكمي)

تجدد الغضروف

- **في الأطفال اليافعين وحتى سن البلوغ** ، يتجدد الغضروف و تتولد خلايا جديدة و تقوم الخلايا بإفراز مطرق جديد
- **في البالغين** يتجّدد الغضروف المتضرر ببطئ و بشكل غير كامل عن طريق نشاط خلايا سمحاق الغضروف التي تغزو المنطقة المتضررة و تقوم بتوليد غضروف جديد.
- في حالات الإصابة الشديدة و أحياناً في المناطق الصغيرة يشكل سمحاق الغضروف ندبة من نسيج ضام كثيف بدلاً من تشكل غضروف جديد.
- تعزى صعوبة المقدرة التجددية للغضروف جزئياً الى خلو الغضروف من الأوعية الدموية و عدم انقسام الخلايا و عدم قدرتها على الحركة

التطبيق الطبي

الغضروف الزجاجي أكثر عرضة للعمليات التنكسية في سن الشيخوخة مقارنة مع الأنسجة الأخرى. يسبق تكلس مطرق الغضروف، حالة شائعة في بعض الغضاريف، زيادة في حجم و شكل الخلايا الغضروفية ثم موتها. يكثر التنكس الإسبستي Asbestiform degeneration في الغضاريف المسنة و يعزى الى تشكل تجمعات موضعية سميكة و غير طبيعية لليفات الكولاجين.

الغشاء الزليلي Synovial memebrane

يبطن محافظ المفاصل الزليلية و على تماس بالسائل الزليلي المزلق و مسؤول بشكل أساسي عن المحافظة عن المفصل يُحاط من الخارج بمحفظة ليفية

- لا يبطن التجويف المفصلي بظهارة و لكن بنسيج متخصص ضام غني بالتروية الدموية فيه شعيرات دموية مثقبة يدعى **الغشاء الزليلي** Synovial memebrane يمتد منه طيات و زغابات داخل التجويف و يفرز سائل زليلي لزج. الغشاء الزليلي و نوعين من خلايا زليلية متخصصة ذات وظائف و منشأ مختلف:

1-*خلايا زليلية شبيه بالبلاعم* synovial Macrophage-like cells, (type A) تنشأ من الوحيدات دائرية الشكل على إتصال مع التجويف الزليلي تشكل 25% من خلايا الغشاء تقوم ببلعمة و إزالة الأنقاض البالية (المتآكلة) من السائل الزليلي و تنظيم الآليات التهابية في المفصل

2- **خلايا زليلية شبيه بالأرومات الليفية** Fibroblast-like synovial cells (type B) توجد بين الشعيرات الدموية و متخصصة بإنتاج حمض الهيالورونيك و إفراز مكونات المادة الأساسية الأخرى (الشكل 5-6). ترتشح الغليكوزأمينوغليكانات و بلازما الدم عبر الغشاء الزليلي الى السائل الزليلي و هو سائل شبه جلاتيني لزج يعمل على تزليق المفصل و يقلل إحتكاك السطوح الداخلية و يزود الغضروف المفصلي الخالي من الأوعية الدموية بالمواد الغذائية و الأوكسجين.

التطبيق الطبي

التهاب المفاصل الروماتيدي مرض مناعي ذاتي يتميز بالتهاب مزمن للغشاء الزليلي مسبباً سماكة بالغشاء و يحفز البلاعم لإفراز الكولاجيناز و أنزيمات محللمهة أخرى مؤدية الى تخرب و تآكل الغضروف لدرجة تلامس العظام بعضها مباشرة مسببة ألم شديداً

جدول 5-1 يوضح الفرق بين أنواع الغضاريف

	الغضروف الزجاجي	الغضروف المرن	الغضروف الليفي
التوزع في الجسم	عظام الجنين و الصفائح المشاشية و الأنف و الرغامى و الحنجرة و القصبات	صيوان الأذن و لسان المزمار و بعض غضاريف الحنجرة	الأقراص الفقاريةو الإرتفاق العاني و مكان ارتكاز الأوتار في العظام
الوظيفة	يقاوم الضغط و الدعم البنيوي	يؤمن المرونة و الدعم للأنسجة	يقاوم التشوه تحت الإجهادات الميكيانيكية
السمحاق	موجود	موجود	خالي
الخضوع للتكلس	يخضع للتكلس مع تقدم العمر في حالة التعظم داخل الغضروفي	لا يخضع للتكلس	يتكلس و خصوصا في أثناء ترميم العظم المكسور
الخلايا	بانيات الغضروف و الغضروفية	بانيات الغضروف و الغضروفية	الأرومات اليفية و الغضروفية
الصفات المميزة للمطرق	كولاجين نمط II و بروتيوغليكان (الأغريكان)	ألياف مرنة و كولاجين نمط II و بروتيوغليكان (الأغريكان)	كولاجين نمط Iو II و (الأغريكان يفرز من الخلايا الغضروفية و الفيرسيكان من الأورمات الليفية)
النمو	نمو خلالي و مصاقبي محدود في البالغين		
الترميم	ذو مقدرة محدودة و عادة ماتتشكل ندبة مؤدية لتشكل غضروف ليفي		

b. No identifable perichondrium
c. Found in intervertebral discs
d. Most widely distributed cartilage type in the body

e. Collagen is mainly type II

4. Which area in cartilage is relatively collagen-poor and proteoglycan-rich?
a. Fibrocartilage
b. Territorial matrix
c. Epiphyseal plate
d. Interterritorial matrix
e. Perichondrium

5. What is the source of the mesenchymal progenitor cells activated for the repair of hyaline cartilage of accident-damaged costal cartilages?
a. Perichondrium
b. Adjacent loose connective tissue
c. Bone of the adjacent rib(s) and sternum
d. Chondrocytes of the injured cartilage
e. Stem cells circulating with blood

1. The molecular basis for the shock absorbing properties of cartilage involves which of the following?
a. Electrostatic interaction of proteoglycans with type IV collagen
b. Ability of glycosaminoglycans to bind anions
c. Noncovalent binding of glycosaminoglycans to protein cores
d. Sialic acid residues in the glycoproteins
e. Hydration of glycosaminoglycans

2. What distinguishes cartilage from most other connective tissues?
a. Its extracellular matrix is rich in collagen.
b. Its predominant cell type is a mesenchymal derivative.
c. Its predominant cell type secretes both fbers and proteoglycans.
d. It lacks blood vessels.
e. It functions in mechanical support.

3. Which feature is typical of elastic cartilage?
a. Primary skeletal tissue in the fetus

النسيج الشحمي (الدهني)Adipose Tissue

- النسيج الشحمي هو نسيج ضام متخصص تغلب فيه **الخلايا الشحمية** Adipocytes. توجد الخلايا الشحمية بشكل مفرد ضمن النسيج الضام الرخو أو الضام الكثيف غير المنتظم أو على شكل تجمعات كبيرة تشكل المكون الرئيسي للنسيج الشحمي الذي يتواجد في العديد من مناطق الجسم، و يشكل 15 – 20 % من وزن الرجل و 20 – 25 % من وزن المرأة

سمات النسيج الشحمي

- . أكبر مخزن للطاقة في الجسم يختزنها على شكل غليسيريدات ثلاثية. تختزن أعضاء آخرى في الجسم كالكبد و العضلات الطاقة على شكل غليكوجين، لكن الغليسيريدات الثلاثية ذو مردود عالي (9.3 كيلو كالوري / غ مقابل 4.1 كيلو كالوري / غ للغليكوجين). تمتلك الغليسيريدات الثلاثية خاصتين تجعلها الشكل المفضل لتخزين الطاقة أولها لا تنحل بالماء و ثانياً ليس لها تأثيرات تناضحية/أوسموزية عكسية في الجسم عند تخزينها بشكل مركز
- أحد أهم المنظمات الأساسية لإستقلاب الطاقة في الجسم نظراً لدوره في زيادة وباء السمنة و المشاكل المرافقة لها بما فيها السكري و أمراض القلب لذا فهو ليس كتلة خاملة
- نسيج ديناميكي أي أنه في حالة تبدل مستمرة
- يمتلك حساسية شديدة للمنبهات العصبية و الهرمونية.
- عضو صماوي و إشاري نظراً لكون خلاياه تفرز هرمونات و عدد من العوامل صماوية و نظيرة صماوية
- يساهم بخواصه الفيزيائية
  - بعزل الجسم حرارياً نظراً لكونه ناقل ردئ للحرارة
  - يحافظ على توضع الأعضاء في أماكنها لكونه يملأ الفراغات بين أنسجة الجسم.
  - تمنح طبقات النسيج الشحمي تحت الجلد شكل محدد لسطح الجسم
- يعمل كوسائد ماصة للصدمات كالترسبات الشحمية في راحة اليد و أحمض القدم.
- يحل محل النسج الوظيفية المتراجعة كالتيموس و نقي العظام.

يوجد نوعين مختلفين من النسيج الشحمي بناءً على التوضع و البنية و اللون و الصفات الإمراضية.

النسيج الشحمي الأبيض: White adipose tissue

- يعتمد لون النسيج الشحمي الأبيض الطازج على نوعية الغذاء المتناول و يتراوح بين اللون الأبيض الى الأصفر. تحتوي قطيرات الشحم بشكل أساسي على أشباه كاروتينية منحلة.
- متخصص بتخزين الطاقة لفترات طويلة، يحتوي على خلايا شحمية لها شكل كروي عندما تكون مفردة و متعددة السطوح عندما تكون متراصة بشدة.
- النسيج الشحمي الأبيض مقسم إلى فصوص غير كاملة بواسطة حواجز من نسيج ضام غني بشبكة من الأوعية الدموية و الأعصاب.
- الخلايا الشحمية البيضاء كبيرة الحجم يتراوح قطرها 50 – 150 ميكرون. تحتوي على قطرة شحمية ضخمة تشغل 85% من وزن الخلية.
- تدعى الخلايا الشحمية **خلايا وحيدة المسكن** Unilocular cells نظراً لتوضع الغليسيريدات الثلاثية في مكان واحد. تظهر الهيولى كحلقة رقيقة تحيط بفجوة فارغة نتيجة ذوبان الشحم أثناء التحضير النسيجي الروتيني بالكحول و الزايلول و تسمى أحياناً **الخلية الختمية** signet–ring cell.

- القطيرات الشحمية في الخلايا الدهنية غير محاطة بغشاء لذا تعد من المكتنفات أو المشتملات الخوية و ليس من العضيات. إلا أنه في الخلايا الإمتصاصية للأمعاء الدقيقة تظهر قطيرات صغيرة محاطة بغشاء مكون من طبقة واحدة من الفوسفوليبيدات و الأبوليبوبروتينات و تمثل جزيئات الكليوميكرونات
- نوى الخلايا الشحمية مسطحة و محيطية التوضع بسبب وجود قطيرة دهن كبيرة (الشكل 4-1). قد يتمزق و يترهل الإطارالهيولى مؤدياً إلى تشوه البنية النسيجية بعد زوال أو ذوبان الغليسيريدات المختزنة.
- تحاط النوى بجزء هيولي سميك يحتوي جهاز غولجي و متقدرات و شبكة هيولية خشنة قليلة التطور و جسيمات ريبية حرة. يحتوي إطار الهيولى المحيط بقطيرة الشحم على صهاريج من الشبكة الهيولية الملساء و العديد من الحويصلات الاحتسائية.
- بالمجهر الالكتروني تظهر قطيرات شحمية صغيرة جداً بالإضافة إلى قطيرة الدهن الكبيرة ؛ تبدو هذه قطيرات غير محاطة بغشاء ، كما تظهر في محيط قطيرة الشحم الكبيرة خيوط الفيمنتين vimentin المتوسطة.
- تحتلف الخلايا الدهنية عن باقي خلايا النسيج الضام في كونها محاطة بصفيحة خارجية أو قاعدية رقيقة تفرز مكوناتها ، كما انها تفرز كولاجين نمط III و تُشكل الألياف الشبكية شبكة دقيقة محبوكة لدعم الخلايا الشحمية و ربطها مع بعضها
- تشغل البلاعم و الأرومات الليفية و البدنية و الخلايا الأخرى ما يقارب نصف عدد الخلايا الموجودة في النسيج الشحمي.. على الرغم من عدم ظهور الأوعية الدموية بشكل دائماً في المقاطع النسجية إلا أن النسيج الشحمي غني جداً بالأوعية الدموية.
- في البالغين معظم النسيج الشحمي من النوع الأبيض الذي ينتشر في جميع أرجاء الجسم و يختلف توزعه و كثافته حسب العمر و الجنس. في حديثي الولادة، سماكة النسيج الشحمي منتظمة في كل أنحاء الجسم و مع نضوج الطفل يختفي في بعض المناطق و يزداد في مناطق أخرى. تشرف الهرمونات الجنسية جزئياُ على توزع النسيج الشحمي في الجسم و على الترسب الشحمي في الصدر و الأفخاذ.

تخزين و تحرير الدهون Storage and of lipids Mobilization

تُختزن الشحوم في الخلايا الشحمية على شكل غليسيريدات ثلاثية كأسترات الأحماض الدهينة و الغليسرول. يعود مصدرها إلى:

1- الغذاء المتناول حيث تصل الغليسيريدات الثلاثية الى الخلايا الشحمية عبر الدورة الدموية ككيلومكرونات

2- الكبد الذي يقوم بتصنيع الغليسريدات الثلاثية التي تنتقل بعدها إلى النسيج الشحمي على شكل **بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً** (Very Low Density Lipoproteins VLDL)

3- التصنيع الموضعي (المحلي) في الخلايا الشحمية للأحماض الدهنية الحرة و الغليسرول من السكر لتشكيل غليسيريدات ثلاثية بتحفيز من الأنسولين حيث يعمل الأنسولين على

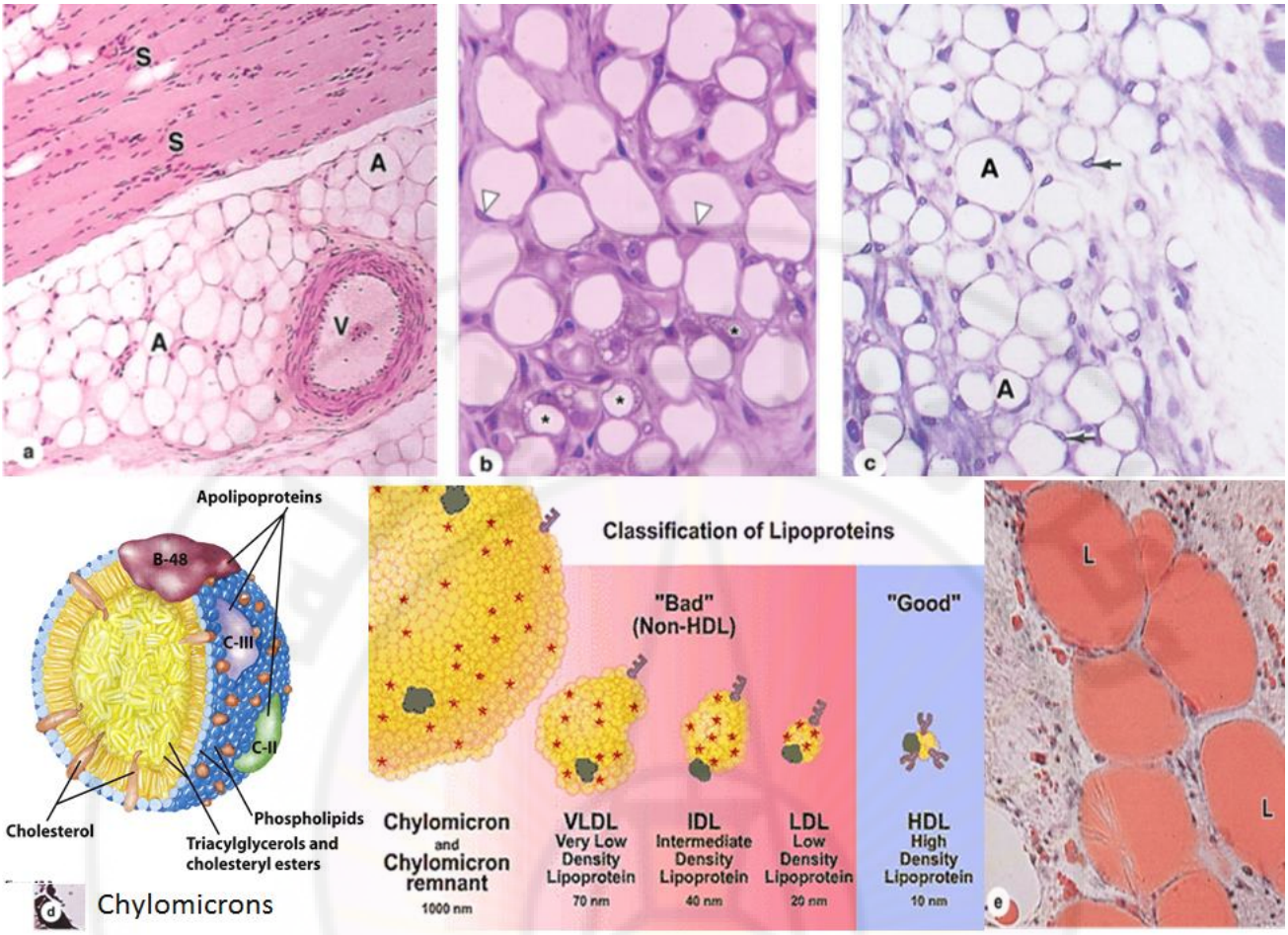
1- تحفيز دخول الغلوكوز غلى الخلية الشحمية

2- يحفز الخلية الشمية على تصنيع انزيم Lipoprotein Lipase

3- تسريع تحول الغلوكوز الى غليسيريدات ثلاثية

الكيلومكرونات Chylomicrons:

- جزيئات بقطر 1.2 ميكرون تتشكل في الخلايا الظهارية للأمعاء و تنقل إلى اللمف المساريقي و الدم.
- الكيلومكرونات مكونة من لب مركزي يحتوي بشكل أساسي على غليسريدات ثلاثية و كميات قليلة من استيرات الكوليسترول محاطة بطبقة
- نسبياً على شحوم أكثر. .



الشكل 4–1 النسيج الشحمي الأبيض..(a) صورة مجهرية لخلايا شحمية (A) في النسيج الضام المرافق لوعاء دموي (V) في عضلة مخططة (S). تبدو الخلايا الدهنية كبيرة جداً و العديد منها دون نوى و فارغة نظراً لانحلال الشحم في التحضير النسيجي تكبير 100، صبغة (H& E) **(b)** عينة من حيوان ثدي يافع، إن الخلايا الدهنية المشار إليها (*) ليست وحيدة المسكن، تحتوي هيولها على العديد من القطيرات الدهنية الصغيرة مما يدل على أن تمايزها لم يكتمل بعد. لاحظ نوى خلايا وحيدة المسكن (رؤوس الأسهم) تكبير 200، صبغة PT. **(c)** لاحظ الهيولى في الخلية الشحمية (A) على شكل إطار أو حلقة و نادراً ما تشاهد القطيرات الدهنية. تشير الأسهم إلى نوى الخلايا الدهنية. تكبير 200 ، صبغة الآزورين. **(d)**. تبين جزيئة كليوميكرون و مكوناتها و ايضاً أنواع و حجم البروتينات الشحمية الأخرى و التي تتحلمه في بطانة الشعيرات الدموية و تختزن على شكل غليسيرات ثلاثية في الخلايا الشحمية **(e)**طريقة أخرى لدراسة خلايا دهنية سليمة في نسيج شحمي أبيض من خلال تحضير مقاطع مجمدة و إستخدام المقطاع الثلجي و تلوينها بصبغات منحلة بالشحم مثل زيت الأحمر O، لاحظ إمتلاء الخلايا بالشحم (L). تكبير 350 ، صبغة زيت الأحمر

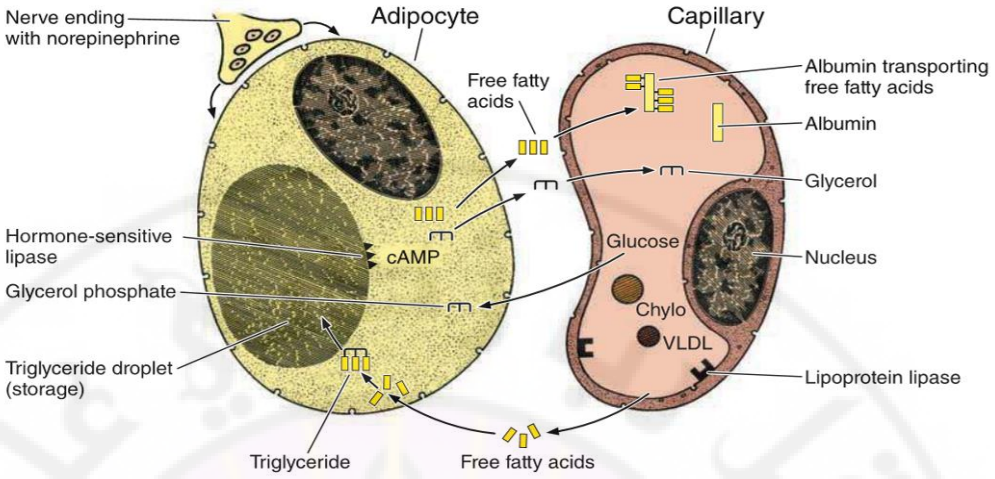
- ثابتة من أبوليبوبروتين Apolipoprotein و كوليسترول و شحوم فوسفورية (الشكل 4-1).

جزيئات VLDL

أصغر من جزيئات الكيلومكرونات (مساحة أكبر إلى معدل الحجم) و تحتوي في طبقتها السطحية تحتوي على أنواع مختلفة من أبوليبوبروتين في السطح و نسبة عالية من إسترات الكوليسترول أكثر من الغليسريدات الثلاثية مقارنةً مع الكيلومكرونات

آلية دخول الكيلومكرونات و VLDL الى الخلية الشحمية من الدم

1-تتحلمه الكيلومكرونات و VLDL في السطوح اللمعية للشعيرات الدموية في النسيج الشحمي بأنزيم **ليباز البروتينات الشحمية** Lipoprotein Lipase، الذي



الشكل (2 – 4) تخزين و تحرير الدسم من الخلايا الشحمية. تنتقل الغليسيريدات الثلاثية عن طريق اللمف و الدم من الأمعاء الدقيقة و الكبد على شكل معقدات بروتينية شحمية تعرف بالكيلومكرونات و بروتينات شحمية منخفضة الكثافة (VLDL). تتفكك هذه المعقدات في الخلايا البطانية للشعيرات الدموية الموجودة في النسيج الشحمي جزئياً بواسطة ليباز البروتينات الشحمية إلى أحماض دهنية حرة و غليسيرول. تنتشر الأحماض الدهنية الحرة من الشعيرات الدموية إلى الخلية الدهنية ليعاد أسترتها إلى غليسرول فوسفات تشكل غليسيريدات ثلاثية. تخزن الغليسيريدات الثلاثية الناتجة في قطيرات عند الضرورة. ينبه النورأدرنالين المحرر من النهايات العصبية مجموعة أحادي فوسفات الأدينوزين الدوري (cAMP) الذي بدوره ينشط أنزيم الليباز الحساس للهرمونات لحلمهة الغليسيريدات الثلاثية المختزنة إلى أحماض دهنية و غليسيرول. تنتشر هذه المواد في الشعيرات الدموية حيث ترتبط بالألبومين و تنقل إلى أماكن بعيدة لإستخدامها كمصدر للطاقة.

يُصنع في الخلايا الشحمية و ينتقل بعدها إلى غشاء الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية

2-. تدخل الأحماض الدهنية الحرة إلى الخلية الشحمية من خلال النقل الفاعل و الإنتشار (الشكل 4-2).

3-تندمج الأحماض الشحمية في قطيرات الشحم في الخلية الشحمية مع فوسفات الغليسرول الناتج عن إستقلاب السكر مشكلةً جزيئات حرة من الغليسريدات الثلاثية مرة أخرى و تُختزن على شكل قطيرات، تشارك المتقدرات و الشبكة الهيولية الملساء بفعالية في هذه العملية.

آلية تحرير الغليسيريدات الثلاثية من الخلية الشحمية الى الدم

- التنبيه العصبي نورأدرينالييني أو الهرموني كالغلوكاغون يؤدي الى تحرير الأحماض الشحمية و الغليسرول من الخلايا الشحمية إلى الدم.
- يعمل النورأدرينالين المحرر من نهايات الأعصاب الودية ما بعد العقدية الموجودة في النسيج الشحمي على تنشيط أنزيم **الليباز الحساس للهرمونات** Hormone sensitive lipase الذي يفكك جزيئات الغليسريدات الثلاثية في القطيرات الشحمية المختزنة.
- تنتشر الأحماض الشحمية الحرة عبر الخلايا الشحمية و الخلايا البطانية للشعيرات الدموية و تتحد مع بروتين الألبومين لنقلها الى أنسجة الجسم، يبقى الغليسرول المنحل بشكل حر و يُمتص بعدها في الكبد.

تلعب العديد من الهرمونات دوراً في تنظيم تصنيع الدهن و تحريره من الخلايا الشحمية. فعلى سبيل المثال، يثبط الأنسولين أنزيم الليباز الحساس للهرمونات و يخفض تحرر الأحماض الشحمية المحررة و يحفز الأنزيمات المصنعة للشحم. يساهم

هرمون النمو و الغلوكاغون و النورادرنالين في تفكيك الشحوم الثلاثية و تحرير الأحماض الشحمية

تنظيم النسيج الدهني

- تشكل الإشارات العصبية و الهرمونة المفرزة من النسيج الدهني و الجهاز الهضمي و الدماغ محور brain–gut–adipose axis الذي ينظم الشهية و الجوع و الشبع و الإستتباب الطاقي في الجسم بآليتين منظمتين:

1- **تنظيم قصيرة الأجل:عن طريق**

- الغرلنGhrelin : هرمون او عامل الجوع أو محفز الشهية يفرز من السبيل الهضمي (المعدة) و يؤثر على الوطاء. الأشخاص المصابين بطفرة في الصبغي 15 يعانون من فرط في افراز الغرلن و سمنة مفرطة تؤدي للموت نتيجة تناول الطعام بشراهة طول الوقت

- peptide YY : عامل مثبط للشهية يفرز من الأمعاء الدقيقة و له مستقبلات على الوطاء، حقنه في الإنسان يؤدي الى خفض تناول الطعام بنسبة 33%

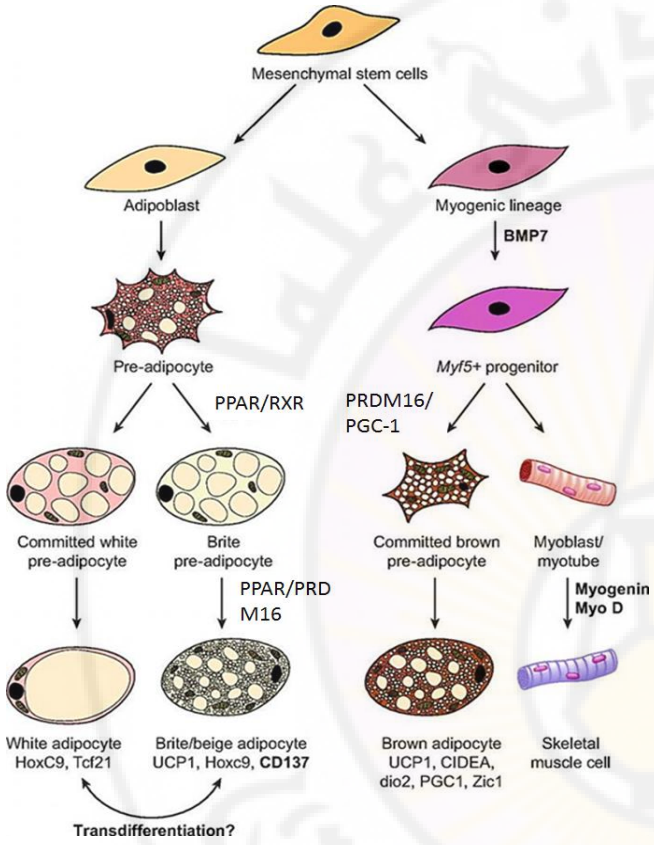
2- **تنظيم طويل الأجل:عن طريق**

- Insulin يساهم بشكل مباشر في تحويل الغلوكوز الى شحم في الخلايا الشحمية و يعد منظم لوزن الجسم كونه يعمل مع هرمون اللبتين على مراكز في الدماغ في منطقة الوطاء. و الأبحاث الحالية التي تعمل على مضادات السمنة تستهدف الإشارات خلوية للأنسولين و اللبتين في الوطاء

- Leptin . يفرز بشكل أساسي من الخلايا الشحمية البيضاء

  - عامل الشبع في الجسم يستهدف خلايا الوطاء و خلايا أخرى في الجسم و ينظم الشهية في الظروف الطبيعية و يشارك في تنظيم كمية النسيج الدهني في الجسم.

  - الدراسات الحديثة لوظيفة اللبتين في الإنسان مغايرة تماماً عما تم اكتشافه في الفئران و التي أثبتت أن الفئران المعدلة وراثياً و الخالية من جين البتين أصبحت سمينة جدا و تم خفض شهيتها و وزنها بلبتين مأشوب.



الشكل (4 – 3) تطور خلايا النسيج الدهني الأبيض و البني. تتمايز الخلايا المتوسطية غير المتمايزة إلى طليعة خلايا شحمية و التي تتحول إلى خلايا لها القدرة على تخزين الدهون و تعطي فيما بعد خلايا شحمية ناضجة ذات حجم كبير مقارنة مع الخلايا الأخرى.

  - في الإنسان تشير المعلومات الى أن معظم الأسخاص الذين يعانون من البدانة (بغض النظر إن كانت السمنة نتيجة خلل وراثي او إصابة الوطاء أو أمراض استقلابية) و لديهم مستويات عالية من اللبتين و فإن حقنهم باللبتين لم يؤدي الى خفض كمية النسيج الدهني أو الوزن و يعزى ذلك 1- لمقاومة الخلايا للبتين أو 2- وجود خلل بمستقبلات اللبتين أو 3- .خلل في توصيل الإشارة داخل الخلايا

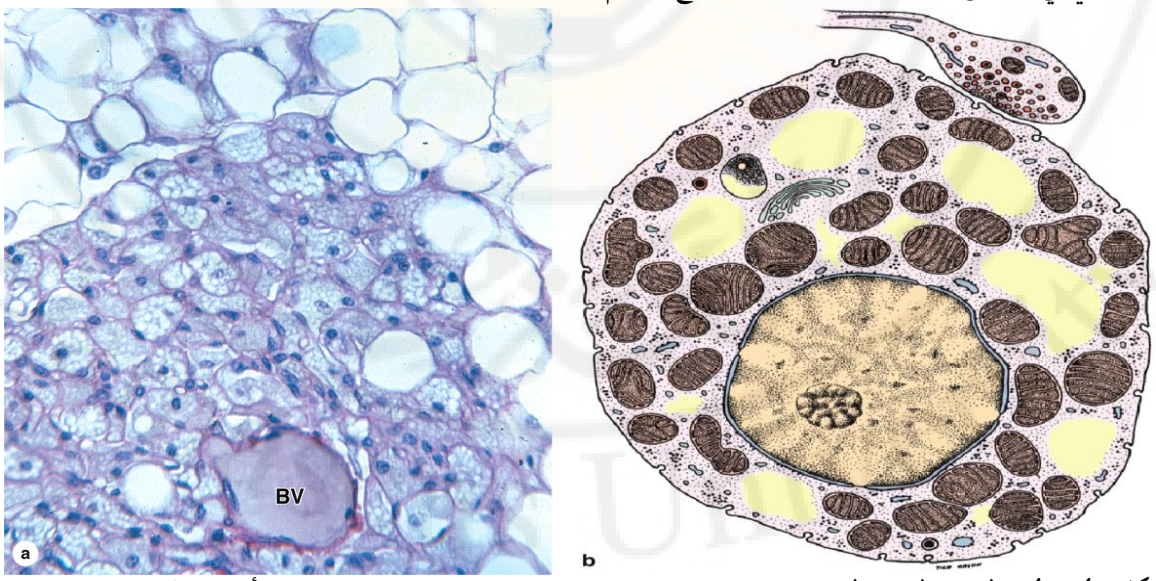
- على النقيض من ذلك الأشخاص المصابين بانعدام الشهية anorexia nervosa لديهم مستويات منخفضة من اللبتين. لذا تشير آخر الدراسات أن اللبتين يعمل على حماية الجسم من فقدان الوزن في أوقات الحرمان من الطعام (الجوع)

- على الرغم من تشابه بنية و وظيفية جميع الأنسجة الشحمية البيضاء في الجسم إلا أنها تختلف في تعبير الجينات بين ترسبات الشحوم الحشوية (في البطن) و ترسباته الموجودة تحت الجلد، لهذه الإختلافات أهمية في معرفة الأخطار الطبية للسمنة Obesity. لقد بات معروفاً أن النسيج الشحمي الحشوي يزيد خطر الإصابة بالسكري و الإصابات القلبية الوعائية بينما لا توجد مثل هذه الأخطار عند زيادة النسيج الشحمي تحت الجلدي. إن تحرر منتجات الشحم الحشوي مباشرة الى الدورة البوابية و الكبد يؤثر على العواقب الصحية لهذا النوع من السمنة.
  - تتحرر الدهون في كل أجزاء الجسم بآلية منظمة إستجابةً لمتطلبات الجسم من الطاقة إلا أن النسيج الشحمي في اليدين و القدمين و خلف الحجاج مقاوم لفترات الصوم الطويلة. يفقد النسيج الشحمي الأبيض كل الدهون المختزنة فيه تقريباً بعد فترات صوم طويلة و تصبح الخلايا متعددة السطوح أو مغزلية فيها قطيرات شحمية قليلة جداً.

التَكَـوُّنُ النسـيجي للنسـيج الشـحمي الأبـيض

Histogenesis of white adipose tissue :

تنشأ الخلايا الشحمية من الخلايا المتوسطية الجنينية كالأورمات الليفية. في البداية يظهر التمايز في البنية الشكلية **لطليعة الخلايا الشحمية** preadipocytes بعد التعبير عن عوامل انتساخ PPAR/RXR. تشبه هذه الخلايا الأورمات الليفية في المراحل الأولية إلا أن لها القدرة على تجميع الشحوم في هيولاها. في البداية، تكون التجمعات الشحمية مفصولة عن بعضها البعض و لكن تلتحم لتشكل قطرة دهنية مفردة و هي صفة خلايا النسيج أحادي المسكن (الشكل 4-3). تتطور مع الخلايا الشحمية البيضاء مجموعة صغيرة من الخلايا تدعى beige adipocytes لها صفات شكلية و إستقلابية وسطية بين الخلايا ابيضاء و البنية (الشكل 4-3).



الشكل (4 – 4) النسيج الدهني البني . (**a**) صورة مجهرية تظهر نسيج شحمي بني متاخم لنسيج شحمي أبيض حول وعاء دموي صغير (BV). لاحظ صغر حجم الخلايا و وجود قطيرات دهنية صغيرة و نواة كروية الشكل. عند ذوبان الشحم في الخلايا كما هو مبين هنا تُشاهد العديد من المتقدرات بين فراغات الشحم المتبقية بشكل واضح. تكبير 200، صبغة PT. (**b**) رسم تخطيطي لخلية دهنية متعددة المساكن يوضح العلاقة بين قطيرات شحم متعددة و متقدرات. يتحرر من النهاية العصبية الودية النورأدرينالين الذي يحفز المتقدرات على انتاج الحرارة عن طريق نشاط بروتين الثيرموجينين

جدول 4-1يوضح الفرق بين النسيج الشحمي الأبيض و البني		
	النسيج الشحمي الأبيض	النسيج الشحمي البني
التوزع في الجسم	طبقة تحت الجلد، غدة الثدي، الثرب الكبير، المساريقا، الفراغ خلف الصفاق ، الطبقة الحشوية للتامور ،الحجاج و تجويف نقي العظم	في حديثي الولادة كميته كبيرة و يشكل حوالي 10-15% من وزنه، في البالغين يبقى بكمية قليلة في الفراغ خلف الصفاق و في منطقة العنق و أعلى الترقوة و بين الكتفين و المنصف و و المناطق المجاورة للفقرات في الظهر
الوظيفة	مخزن للطاقة و انتاج الهرمونات و انتاج ماء استقلابي	انتاج الحرارة وتسخين الجسم
الصفات الشكلية للخلايا	وحيدة المسكن- كروية الشكل أو متعددة السطوح – نواة محيطية مسطحة – اطار رقيق من الهيولى- قطرها كبير يتراوح بين 15-150	متعددة المساكن- كروية الشكل- نواة كروية قريبة من المركز– قطرها صغير من 10-25 ميكرون
الخلايا السليفة	الخلايا المتوسطية الجذعية حول الوريدات	الخلايا العامة المولدة للعضلات الهيكلية
عوامل النسخ (المفتاح الرئيسي) المسؤولة عن تمايزها	PPAR/RXR	PRDM14/PGC-1
التعبير الجيني عن UCP-1 (ثيرموجينين)	غياب	موجود و يحفز بشكل كبير بالتأثير الودي
الميتوكوندريا	قليلة- متطاولة خيطية مع القليل من الأعراف	كثيرة العدد- كبيرة الحجم- كروية الشكل و أعراف متطورة
التعصيب	القليل من الألياف العصبية الودية	كثافة عالية من الألياف العصبية النورأدرنالنية
التروية الدموية	القليل من الأوعية الدموية	نسيج ذو تروية دموية غزيرة جدا
التعرض للبرد القارس	التحول التمايزي الى نسيج شحمي بني	زيادة انتاج الحرارة
النمو و التمايز	طوال فترة الحياة تنشأ خلايا شحمية جديدة من الخلايا الجذعية المتوسطية حول الوريدات التحول التمايزي لخلايا شحمية بنية	تنمو و تنشأ خلايا أثناء الحياة الجنينية تنخفض عددها في البالغين ماعدا الأشخاص الذين يتعرضون لبرودة مزمنة أو لديهم ورم في لب الكظر او ورم الخلايا البنية

جدول 4-2 يوضح بعض مفرزات النسيج الشحمي الأبيض	
Leptin	عامل أو هرمون الشبع ينظم الشهية
Adiponectin	ينظم استقلاب الطاقة -يزيد من أكسدة الشحوم و السكر في العضلات و الكبد
Resistin	يزيد من مقاومة الخلايا للأنسولين و مرتبط بمرض السكري نمط 2
Retinol-binding protein4	يفرز من الخلايا الشحمية الحشوية -يخفض من حساسية الخلايا للأنسولين
Visfatin	يفرز من الخلايا الشحمية الحشوية و كميته تتناسب مع كمية النسيج الشحمي الحشوي و ينظم
	معامل كتلة الجسم BMI BMI = weight(kg)/height(m)2

أما الخلايا الشحمية البنية فتنشأ من الخلايا المتوسطية و لكن من خط خلوي أخر ، من خلايا سليفة مولدة للخلايا العضلية الهيكيلية و بعد تعبيرها عن عوامل انتساخ PRDM14/PGC-1 كما هو مبين في (الشكل 4-4)

الإنسان هو أحد الثديات القليلة الذي يُولد و فيه مخازن دهنية تبدأ بالتجمع في الأسبوع 30 من الحمل و تتطور عند الولادة في الأحشاء و النسيج تحت الجلدي و بعد الولادة، تتطور خلايا شحمية جديدة حول الأوعية الدموية حيث تكثر الخلايا المتوسطية في هذه الأماكن.

الضخامة النسيجية و فرط التنسج

- يحدث فرط في تشكل النسيج الشحمي أو السمنة عندما تكون الطاقة الداخلة أكثر من المستهلكة. على الرغم من تمايز الخلايا الشحمية من الخلايا الجذعية المتوسطية طول فترة الحياة إلا أنه يعتقد بأن السمنة في البالغين تشمل زيادة حجم أو تضخم الخلايا الشحمية (**سمنة ضخامية** Hypertrophic obesity).
- تشمل السمنة في فترة الطفولة عملتين زيادة حجم الخلايا و تشكل خلايا شحمية جديدة نتيجة تمايز و فرط تنسج سليفة الخلايا الشحمية من الخلايا المتوسطية. في مراحل متأخرة من الحياة قد تؤدي الزيادة المبكرة لعدد الخلايا الشحمية إلى **سمنة فرط تنسج** Hyperplasia obesity. (الشكل 4-5)

التطبيق الطبي

- *كان يعتقد أن اللبتين هو العلاج لداء السمنة ألا انه تبين أن الأشخاص الذين يعانون من السمنة تفرز خلاياهم الشحمية البيضاء كميات كافية من اللبتين أو كميات مفرطة إلا أن الخلايا المستهدفة لا تستجيب نتيجة عوز أو خلل في مستقبلاته أو خلل في توصيل الإشارة بعد المستقبلات*
- *تتميز السمنة بزيادة كمية النسيج الشحمي الأبيض و حالة من الإلتهاب المعتدل المزمن. حيث تموت الخلايا بعض الخليا بالموت المبرمج أو النخر*
- *هناك العديد من الدراسات في الوقت الحاضر عن دور السيتوكينات و العوامل الأخرى المفرزة من الشحم الحشوي و علاقتها بالإضطرابات الإلتهابية المرافقة للسمنة كمرض السكري و القلب.*

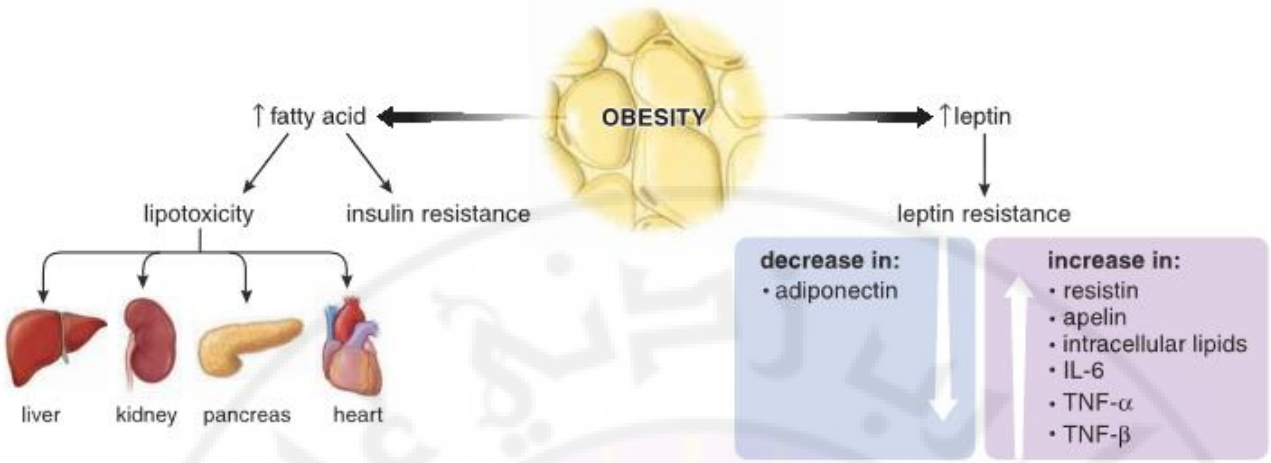
النسيج الشحمي البني Brown adipose tissue

- يعود لونه إلى غزارة المتقدرات المنتشرة في هيولى خلاياه بالـ cytochrome oxidase و كثرة ترويته الدموية مقارنة مع النسيج الأبيض .
- تحتوي الخلايا في النسيج الشحمي البني على مشتملات شحمية صغيرة و لهذا السبب تدعى **الخلايا متعدد المساكن** Multilocular
- تساهم القطيرات الشحمية الصغيرة و كثرة المتقدرات و غزارة الأوعية الدموية في النسيج الشحمي البني في **إنتاج الحرارة** Thermogensis و هي الوظيفة الرئيسية لهذا النسيج. يكثر النسيج الشحمي البني في مناطق محددة من الجسم مقارنة مع النسيج الشحمي الأبيض المنتشر في كل أجزاء الجسم.
- تبدو خلايا النسيج الشحمي البني مضلعة و حجمها أصغر مقارنة مع النسيج الشحمي الأبيض و تحتوي هيولاها أعداد كبيرة من قطيرات شحمية مختلفة أحجام و نواة كروية الشكل قريبة من المركز و العديد من المتقدرات الكثيرة ذات الأعراف الطويلة (الشكل 4 -4).
- يشبه النسيج الشحمي البني بنية الغدد الصماء لكون خلاياه تشبه شكلياً إنتظام الخلايا الظهارية و يرافقها شعيرات دموية. يقسم النسيج الشحمي البني إلى فصوص بواسطة حواجز من نسيج ضام أكثر وضوحاً مما هو عليه الحال في النسيج الشحمي الأبيض و تتعصب خلاياه بشكل مباشر بألياف عصبية ودية .

- تتمثل الوظيفة الأساسية للنسيج الشحمي متعدد المساكن بإنتاج الحرارة عن طريق توليد الحرارة بدون إرتعاد (بدون رِعْدَة) Nonshivering Thermogenesis. تظهر وظيفة النسيج الشحمي البني واضحة في الحيوانات ذات السبات الشتوي لكثرة انتشاره فيها. سابقاً كان يُطلق على النسيج الشحمي البني غدة سباتية Hibernating gland.
- بعد إنتهاء فترة السبات الشتوي في الحيوانات ذات السبات الشتوي أو في حديثي الولادة عند الثديات (بما فيها الإنسان) المعرضين لوسط أبرد من رحم الأم يتحرر النورأدرينالين من النهايات العصبية الودية في النسيج الشحمي البني و يُنشط أنزيم الليباز الحساس للهرمونات في الخلايا الشحمية مؤدياً إلى تفعيل حلمهة الغليسريدات الثلاثية إلى أحماض دهنية و غليسيرول. تُستقلب الحموض الدسمة الحرة في الخلايا الشحمية متعددة المساكن بسرعة و يترافق ذلك بإستهلاك الأوكسجين و إرتفاع حرارة النسيج و تسخين الدم الجاري من خلاله.
- يتم إنتاج الحرارة في الخلايا كون الغشاء الداخلي للمتقدرات يحتوي على بروتين غشائي يدعى **الثيرموجينين** Thermogenin **أو** يدعى Uncoupled protein-1 و يعد واسم Marker فريد من نوعه للنسيج الشحمي البني. يسمح هذا البروتين بجريان البروتونات المهاجرة الى الفراغ بين الغشائي في المتقدرات بشكل عكسي دون مرورها من خلال منظومة أنزيم ATP سينثيتاز في الوحدة الكروية في المتقدرات. لا تُستخدم الطاقة المتولدة عن جريان البروتونات لإنتاج ATP و لكن تتبدد كحرارة. يجري الدم الساخن في جسم الحيوانات السباتية و يقوم بتوزيع الحرارة و حمل الحموض الدسمة غير المستقلبة لإستخدامها في أعضاء الجسم الأخرى.
- ترتبط كمية النسيج الشحمي البني في الإنسان بشكل كبير بوزن الجسم عند الولادة عندما يكون الجسم بحاجة ماسة لتوليد حرارة دون إرتعاد Non-Shivering Thermogenesis. يختفي النسيج الشحمي البني (بالضمور) و يستبدل بنسيج شحمي أبيض أثناء فترة الطفولة.
- يقتصر تواجد النسيج الشحمي البني في البالغين في مناطق متناثرة خاصة حول الكلية و الغدد الكظرية و الأبهر و المنصف. يمكن رؤية توزعه في الجسم بالمسح الطبقي بواسطة انبعاث البوزيترونات
- قد يتحول النسيج الشحمي الأبيض الى بني أو البني إلى أبيض بعملية يطلق عليها التحول التمايزي transdifferentiation استجابة للمتطلبات الإستقلابية في الكائن الحي. يزداد عدد الخلايا الشحمية البنية أثناء التكيف مع الوسط البارد حيث تظهر خلايا متعددة المساكن على شكل عناقيد في النسيج الشحمي الأبيض. حيث تتحول الخلايا الشحمية البيضاء الى بنية و تعبر فيها عن جين الثيرموجينين

التطبيق الطبي

- *تركز الدراسات الحديثة على زيادة تمايز الخلايا الشحمية البيضاء الى بنية و هو ما يدعى بظاهرة* browning phenomenon *كون الخلايا الشحمية البنية مقاومة للسمنة و مرض السكري نمط 2 و تعد علاج واعد للسمنة المكتسبة وراثياً أو السمنة الناتجة عن الحمية*
- *يتولد عن خلايا النسيج الشحمي وحيدة المسكن أورام حميدية شائعة جداً تدعى بالأورام الشحمية* Lipomas *أما الأورام الخبيثة فهي نادرة الحدوث عند الإنسان و تسمى الساركوما الشحمية* Liposarcomas



الشكل 4–5 رسم تخطيطي يوضح التغيرات الإستقلابية في الخلايا الشحمية في الأشخاص الذين يعانون من السمنة : الكميات الكبيرة من اللبتين المفرزة من الخلايا الشحمية تسبب مقاومة الخلايا غير الشحمية في الجسم و منها خلايا الوطاء و يتبعه ايضاً تحرر كميات من الأحماض الدهنية و البيتيدات الأخرى التي تساهم أيضاً في مقاومة الخلايا للأنسولين . مما يتسبب في تغيرات مرضية و ترسب الشحوم في أعضاء مثل القلب و الكبد و الكلية و الشرايين مما يؤدي الى مضاعفات خطيرة ناتجة عن السمنة

e. Triglycerides

5. Important target cells of leptin are found in which organ?
a. Small intestine
b. White adipose tissue
c. Large intestine
d. Hypothalamus
e. Brown adipose tissue

6. The hormone-sensitive lipase in the cells of adipose tissue acts primarily on what substrate?
a. Glucose
b. Free fatty acids
c. Glycerol
d. Triglycerides
e. Very-low-density lipoproteins

7. Applied to adipocytes, the term "multilocular" refers to which of the following?
a. The large number of small cytoplasmic lipid droplets
b. The proliferation of the cells in an obese individual
c. The large number of mitochondria in the cells
d. The high density of nerves supplying the tissue
e. The type of mesenchymal cells also present

1. White adipocytes are derived developmentally from what precursor cells?
a. Monocytes
b. Fibroblasts
c. Mesenchymal cells
d. Brown adipocytes
e. Mast cells

2. What are the relatively large particles formed in the intestinal epithelial cells and rich in ingested lipids?
a. Fatty acids
b. Chylomicrons
c. Glycerols
d. Very low-density lipoproteins
e. Adipocytes

3. What substance, released from the adrenal gland and some autonomic neurons, increases lipolytic activity in white adipocytes?
a. Leptin
b. Insulin
c. Norepinephrine
d. Glycogen
e. Triglyceride

4. What is the most important form of lipid storage in both white and brown adipocytes?
a. Free fatty acids
b. Cholesterol
c. Chylomicrons
d. Glycerol

الدم Blood

- الدم نسيج ضام متخصص تسبح خلاياه في سائل خارج خلوي يدعى البلازما Plasma. أما وظيفياً فيعد عربة توزيع في الجسم ينقل الأوكسجين و غاز ثاني أوكسيد الكربون و مواد إستقلابية و هرمونات و مواد أخرى الى الخلايا لجميع أرجاء الجسم.
- يبلغ متوسط حجم الدم في الإنسان البالغ 5 ليتر. تشكل **كريات الدم الحمراء** (خلايا الدم الحمراء Red blood cells) Erythrocytes و **الكريات البيضاء** (خلايا الدم البيضاء White blood cells) Leukocytes و **الصفيحات الدموية** Platelets ما يدعى **عَناصِرُ الدَّمِ المُتَشَكِّلَة**Blood Formed Elements
- يحتوي الدم **خلايا و مادة خارج خلوية**. تتكون المادة الخارج الخلوية من **الياف** و **مادة أساسية** ، فعادة ما تكون الألياف متخفية كمادة سليفة منحلة تدعى طليعة الفيبرين (ألياف الفيبرين في الخثرة)
- أما المادة الأساسية فتتمثل في البلازما التي تحتوي مكونات عضوية (بروتينات، بروتينات الشحمية، أحماض أمينية ، عوامل نمو و هرمونات) و اللاعضوية (ماء و شوارد)
- يُفصل الدم المضاف إليه مضادات التخثر كالهيبارين و السيترات بالتثفيل إلى عدة طبقات تعكس عدم تجانسه (الشكل 7-1). تشكل الكريات الحمراء الطبقة السفلى و يقدر حجمها الطبيعي بحوالي 45% من إجمالي حجم الدم في الأشخاص البالغين السليمين و يسمى **الهيماتوكريت** Hematocrit
- يشكل السائل المصفر الشفاف ذو اللزوجة الخفيفة في النصف العلوي من أنبوب التثفيل ما يقارب 55% من حجم الدم و يطلق عليه البلازما.(المصل هو البلازما- الفيبرينوجين)
- تشكل الطبقة الرقيقة البيضاء أو الرمادية المتواجدة بين البلازما و الهيماتوكريت 1% و تمثل الكريات البيضاء و الصفيحات و كلاهما أقل كثافة من الكريات الحمراء.

خلايا الدم Blood cells (الشكل 7-1)

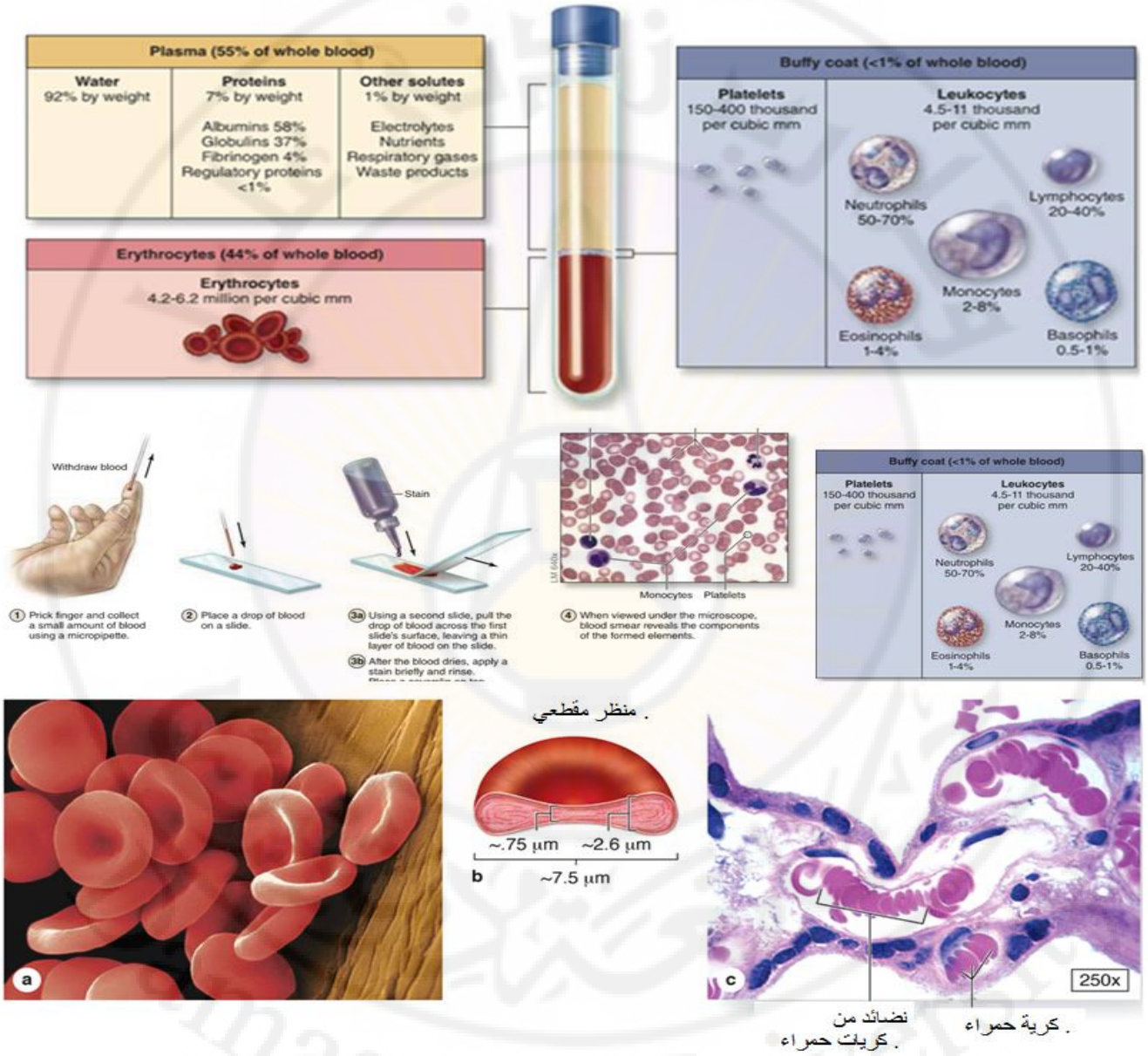
- تُدرس عادة خلايا الدم عن طريق تحضير مسحات أو لطخات دموية من خلال نشر قطرة من الدم إلى طبقة رقيقة على الشريحة الزجاجية، بهذه الطريقة تُشاهد الخلايا بوضوح و تميز عن بعضها من خلال نواها و صفاتها الهيولية.
- تُلون اللطخات الدموية روتينياً بمزيج من صبغات حامضية (أيوزينية) و قعدية (أزرق المثيلين). تحتوي هذه الصبغات على مواد **لازوردية** Azures (ذات لون نيلي أزرق) تلون الحبيبات الهيولية المحتوية على بروتينات مشحونة و بروتيوغليكانات.

☐ **الكريات الحمراء** Erythrocyte

- بنى ذات تمايز نهائي خالية من النوى، خلوها من النواة يساهم في تخفيف الحمل على القلب بما يقارب 1طن يومياً و يجعل الكرية أكثر مرونة في مجرى الدم
- تحتوي على بروتين الهيموغلوبين الحامل للأوكسجين يقدر عدد جزيئات الهيموغلوبين في الكرية الواحدة 250 مليون و هي جزيئات شره للملونات الحمضية. لا تغادر الكريات جهاز الدوران في الظروف الطبيعة.

- الكريات الحمراء في الإنسان، أقراص مرنة مقعرة الوجهين معلقة في وسط متساوي التوتر (الشكل 7-4). يبلغ قطرها 7.5 ميكرون تقريباً و سماكتها في الحواف 2.6 ميكرون و 0.7 ميكرون في الوسط.

يعطي الشكل المقعر الوجهين لكرية الحمراء معدل مساحة كبيرة جداً مقارنة مع حجمها، فالشكل المقعر يعطيها مساحة اكثر بـ 25 مرة فيما لوكانت كروية الشكل. يتوضع الهيموغلوبين على



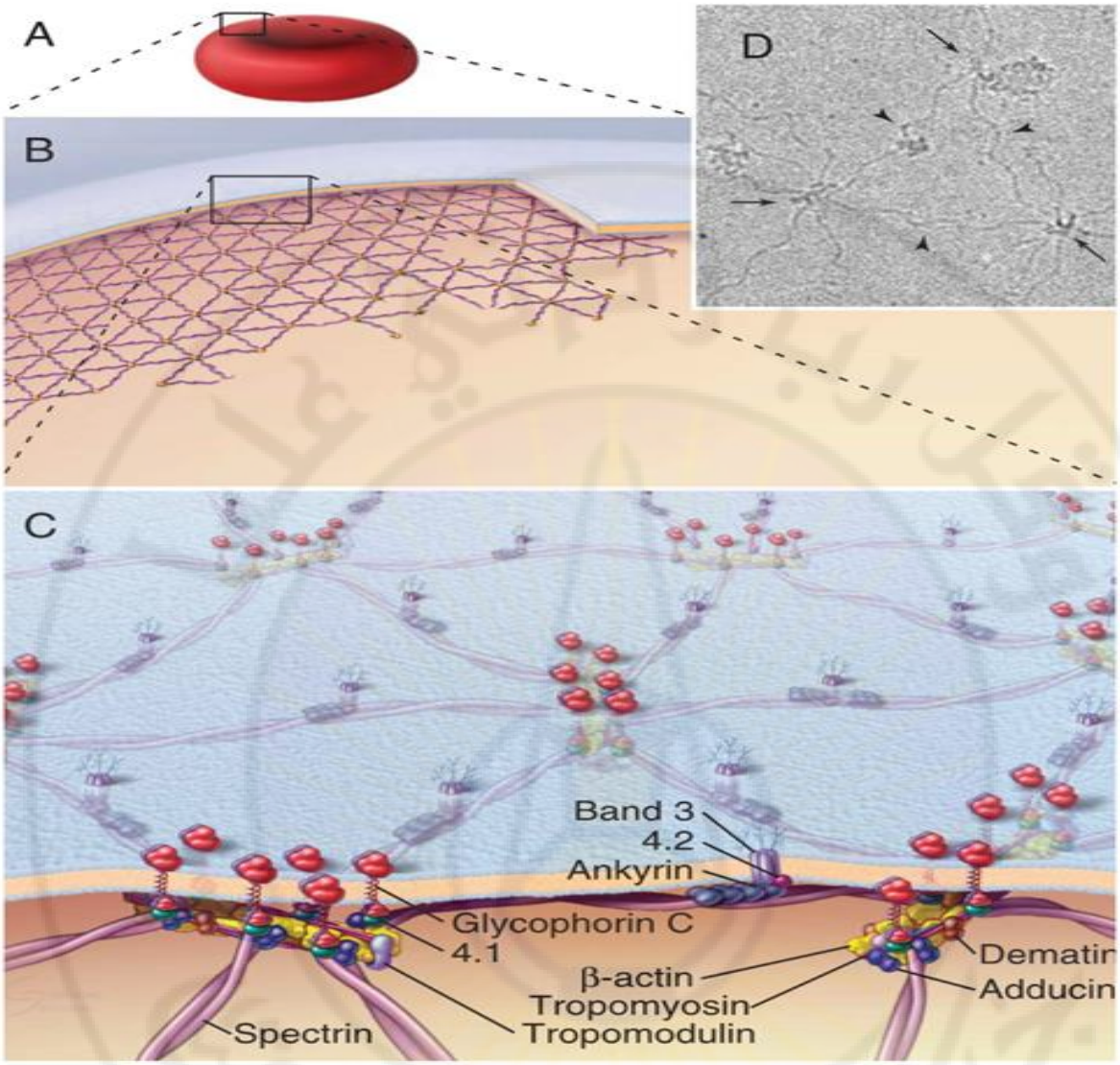
الشكل (7 – 1) الشكل العلوي :تركيب الدم .يحتوي أنبوب الدم بعد التثفيل حوالي 44 % من حجمه كريات حمراء في النصف السفلي من الأنبوب يمثل الهيماتوكريت. يوجد بين الكريات الحمراء المترسبة و السائل البلازمي المعلق (نسبته 55%) طبقة رقيقة من الكريات البيضاء و الصفيحات الدموية تدعى الغلالة الشهباء تشكل 1%. **الشكل في الوسط : كيفية تحضير المسحة الدموية. الشكل السفلي: الكريات الحمر الطبيعية عند الإنسان** .(**a**) كريات حمر طبيعية ملونة بالمجهر الالكتروني الماسح مقعرة الوجهين. تكبير 3000. (**b**) رسم تخطيطي لكرية حمراء تبين أبعاد الخلية. تتصف الكريات الحمراء بالمرونة و لذا تستطيع الانحناء أو الانطواء للعبور من الشعيرات الصغيرة.(**c**) تتوضع الكريات الحمر في الأوعية الدموية الصغيرة على شكل تجمعات تدعى النَضائِد (أعمدة قطع معدنية). تكبير 250، صيغة (H&E).

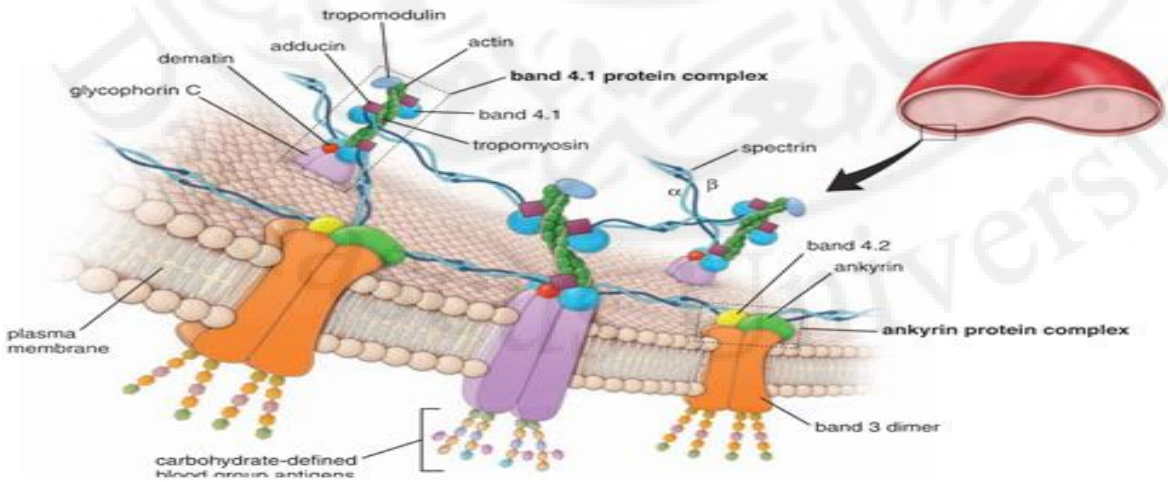
مسافة قصيرة من سطح الخلية و كلا هاتين الميزتين تعملان على تأمين أقصى درجة فعالية لنقل الأوكسجين.

- تسمح مرونة الكريات الحمراء بالتكيف مع الأشكال غير المنتظمة و الأقطار الصغيرة للشعيرات الدموية. تشير الملاحظات في الجسم الحي بتغير شكل الكريات الحمراء المحتوية على هيموغلوبين ناضج إلى شكل الفنجان عند عبورها في زوايا الشعيرات المتشعبة.
- تظهر الكريات في المقاطع النسيجية الملونة بال H&E ذات قطر ثابت حوالي 7-7 ميكرون و لهذا تستخدم كمسطرة نسيجية histologic ruler لتقدير قطر الخلايا المجاورة بشكل تقريبي
- تبدو الكريات بلون متجانس أيوزيني في المقاطع النسيجية كون معظم حجمها يشغله الهيوغلوبين بينما بالمجهر الإلكتروني فتبدو هيولى الكرية محببة
- يتضمن تمايز الكريات الحمر فقدان نواها و جميع عضياتها قبل تحررها من نقي العظم الى الدم بفترة قصيرة، لذا تكون هيولاها ممتلئة بكثافة **بالهيموغلوبين** Hemoglobin، و هو بروتين رباعي حامل للأوكسجين، مسؤول عن شره الكريات الحمر للملونات الحمضية
- تعتمد الكريات الحمراء الناضجة على تحلل السكر لاهوائياً لسد متطلابتها المنخفضة من الطاقة نظراً لخلوها من المتقدرات. إضافة لذلك لا تستطيع الكريات الحمر استبدال بروتيناتها المصابة بخلل نظراً لخلوها من النواة
- تتراوح فترة حياة الكريات الحمر في الدم الجاري عند الإنسان حوالي 70 يوم. عند حدوث خلل في الشبكة الهيكلية الغشائية أو في أنظمة نقل الشوارد تنتفخ الكريات الحمر أو تظهر شذوذات شكلية غير طبيعية و تغيرات في معقدات قليل السكاريد الموجودة على سطح الخلية. تُزال الكريات الحمراء الكهلة أو البالية التي تظهر مثل هذه التغيرات من مجرى الدم بالبلاعم في نقي العظام و الكبد و الطحال.

الغشاء الخلوي و الهيكل الخلوي في الكريات الحمر

- تحاط الكريات الحمراء بغشاء خلوي و أسفل الغشاء مباشرة تتوضع شبكة من عناصر الهيكل الخلوي.
- . يحتوي الغشاء الخلوي على: 40% شحوم فوسفورية و كوليسترول و سكريات شحمية و 10 % كاربوهيدرات و 50 % بروتينات.
- يحتوي الغشاء على مجموعتين من البروتينات الغشائية وهي الشكل(7-2):
- **بروتينات غشائية داخلية** proteins integral: تمثل معظم البروتينات في الطبقة الليبيدية المضاعفة في الغشاء، يوجد عائلتين من البروتينات و هما
  - **الغليكوفورين** Glycophorin بروتين عابر للغشاء و يلعب دور مهماً في ربط شبكة الهيكل الخلوي الموجود أسفل الغشاء مع غشاء الخلية، تشكل الأجزاء السكرية من هذه البروتينات أماكن مستضدية تشكل أساس تنميط الدم (زمر الدموية)
  - **بروتين 3 الشريطي**Band 3 protein بروتين عابر للغشاء و يعد الأكثر غزارة مقارنة بالسابق ويعمل على ربط الهيموغلوبين بالغشاء و كذلك كموضع تثبيت لبروتينات الهيكل الخلوي و يمثل قناة مسامية عكسية antiport للكلور و البيركربونات
- **بروتينات غشائية محيطية:** تتوضع بالقرب من الوريقة الداخلية للغشاء و تنتظم في شبكة سداسية ثنائية الأبعاد موازية للغشاء الخلية و بذلك فإنها تشكل ما يشبه الصفيحة موازية للسطح الداخلي للغشاء و تشمل البروتينات التالية
  - **سبكترين**spectrin الفا و بيتا و الذي يتجمع على شكل خيوط طويلة مرنة مكونة من



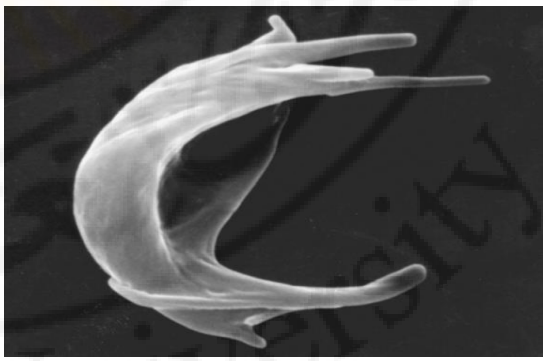


الشكل 7-2 يوضح رسم تخطيطي لبروتينات الغشاء و مكونات الهيكل الخلوي لكرية حمراء

رباعيات تتثبت بالغشاء الخلوي بمجموعتين من المعقدات

- المعقد الأول مكون من band 4.1, actin, tropomyosin, tropomodulin, adducin, and dematin و الذي يرتبط بدوره بالغليكوفرين
- المعقد الثاني مكون من بروتين ankyrin and band 4.2 protein و الذي يرتبط بدوره بالبروتين 3 الشريطي (الشكل 7-2)

- تحافظ الكريات الحمر على شكلها بوساطة هيكل خلوي متخصص يؤمن الثبات الميكانيكي لها في مجرى الدم و مقارنة مع بقية خلايا الجسم فإن هيكلها الخلوي لا يحتوي على الأنبيبات الدقيقة، و نتيجة لهذا الهيكل الخلوي تستطيع الكريات مقاومة قوى الإجهادات و التمزق أثناء عبور من خلال الشعيرات الدموية
- يساهم الإنتظام الفريد للهيكل الخلوي في منح الكريات الحمر شكلها المقعر و يمنحها خاصية المرونة و الثبات التي تتمتع بها. فالهيكل الخلوي ليس ثابتاً، فجزيئات السبكرتين يمكنها أن تتفكك و تتجمع أثناء عبورها الشعيرات حيث يتغير شكلها الى شكل الفنجان استجابة للعديد من العوامل الفيزيائية



الشكل (7 – 3) كرية حمراء منجلية . يؤدي حدوث تبدل أو تغير في نيوكليوتيد واحد في مورث الهيموغلوبين إنتاج نسخة من برويتن يتبلمر ليشكل تجمعات قاسية و بالتالي يحدث تغير كبير في شكل الكرية الحمراء مع إنخفاض المرونة. يعاني الأشخاص المصابين بمورث طافر في الهيموغلوبين من لزوجة دم عالية و قلة الجريان في الأوعية الدموية الصغيرة و كلاهما صفتين لمرض فقر الدم المنجلي. تكبير 6500

التطبيق الطبي

1-ينتج عن التغيرات الوراثية في جزيئات الهيماغلوبين العديد من الحالات المرضية ***كفقر الدم المنجلي*** *Sickle cell Disease، وهي حالة تسببها طفرة في نيكلوتيد وحيد* ***(طفرة نقطية)*** *في جين سلسلة بيتا للهيموغلوبين. تتغير الثلاثية* **GAA** *(لحمض الغلوتاميك) إلى* **GUA** *الخاصة بالفالين* **Valine***. و هذا التغيير الأحادي لحمض أميني وحيد عواقبه خطيرة. عندما يُنزع الأوكسجين من الهيماغلوبين المتبدل المسمى بال* **Altered Hemoglobin(HBS)** *في الشعيرات الوريدية فإنه يتبلمر و يشكل تجمعات قاسية تعطي الكرية الحمراء شكل منجلي (الشكل 7-3).*

2- تشاهد كريات حمر بأشكال بنيوية مختلفة في بعض الأمراض نذكر منها كريات حمراء فموية (أمراض الكبد و تشمع الكبد)، كريات حمراء مجزأة (قصور صمامات القلب) ، كريات حمراء منواة (النزف الشديد)، كريات حماء حديدية (استئصال الطحال)، كريات حمر دمعية (تليف النقي

3- أي خلل أو طفرة في البروتينات المكونة للهيكل الخلوي يؤدي إلى تكور الكريات الحمر و التي من عواقبها تضخم الطحال

- تموت الكريات بعدم 120 يوم تقريباً في الطحال و هناك آليتين تتعرف من خلالهما البلاعم على الكريات الهرمة
  - **آلية لانوعية** :مع تقدم العمر تحدث تغيرات شكلية و كيميائية في غشاء الخلية يجعلها قاسية و تعلق/تحتجز في شعيرات الطحال و لا تستطيع المغادرة
  - **آلية نوعية** :تتشكل أضداد مضادة لبروتين band-3 و تتغير الأجزاء السكرية في بروتيناتها العابرة للغشاء

الكريات البيضاء Leukocytes

- عند هجرة الكريات البيضاء إلى الأنسجة تصبح وظيفية و تقوم بنشاطات متعددة (الشكل 7-6).
- تصنف الكريات البيضاء تبعاً لنوع الحبيبات الهيولية و شكل النوى إلى مجموعتين: كريات بيضاء مفصصة النواة و ذات هيولى محببة (**خلايا محببة** Granulocytes) و كريات بيضاء غير محببة (**خلايا غير محببة** Agranulocytes).

- كلا النوعين كروي الشكل عندما تكون معلقة في الدم و لكن تصبح أميبية و متحركة عندما تخرج من الأوعية الدموية و تغزو الأنسجة.

الخلايا المحببة Granulocytes:

- تحتوي هذه الخلايا على نوعين من الحبيبات :
  - **حبيبات أولية أو حبيبات لازوردية** Azurophilic granules تمثل جسيمات حالة متخصصة تتلون بشكل داكن و تتواجد بكميات مختلفة في جميع الكريات البيضاء بما فيها الوحيدات و اللمفاويات
  - **حبيبات ثانوية أو حبيبات نوعية** Specific granules ترتبط بالملونات المعتدلة أو الحامضية أو القعدية و لها وظائف نوعية و تحتوي على العديد من الأنزيمات النوعية
  - تحتوي الخلايا المحببة على نوى متعددة الأشكال ذات فصين أو أكثر و تشمل **العدلات** Neutrophils و **القعدات** Basophils (خلايا محبة للأساس) و **الأيوزينيات** Eosinophils (خلايا محبة للحمض) (الشكل 7-1 و 7-5).
  - جميع الخلايا المحببة ذات تمايز نهائي (غير قادرة على الانقسام) ذات دورة حياة قصيرة من ساعات الى أيام قليلة.
  - تحتوي على جهاز غولجي و شبكة خشنة قليلة التطور و عدد قليل من المتقدرات؛ و تعتمد الخلايا كثيراً على تحلل الغلوكوز لسد إحتياجاتها من الطاقة المنخفضة. تحتوي الخلايا المحببة على الغليكوجين الذي يسمح للخلايا بالعمل في الأنسجة بكمية قليلة من الأوكسجين كالمناطق الالتهابية.
  - تموت الخلايا عموماً بالموت المبرمج في النسيج الضام، و يقدر عدد العدلات التي تموت يومياً بالبلايين بالموت المبرمج في الإنسان البالغ. يتم التخلص من المخلفات الخلوية بالبلاعم مثل جميع الخلايا التي تموت بالموت المبرمج دون ظهور إستجابة التهابية.
  - الكريات البيضاء عناصر رئيسية في الدفاع ضد الميكروبات الغريبة و ترميم الأنسجة المتضررة حيث تهاجر الى أماكن الإلتهاب و الأنسجة المتضررة من بين الخلايا البطانية في الوريدات التالية للشعيرات الدموية فيما يلي مراحل هجرتها (الشكل 7-4):

1- **مرحلة التحفيز**: تتحرر العديد من المواد تدعى **سيتوكينات** Cytokines (IL-1 & TNF)من البلاعم في مناطق العدوى أو الأنسجة المتضررة و التي تحفز بدورها الإخراج الخلوي لبروتينات **السليكتين** (P and E-selectin) من أجسام فايبل- بالادي Weibel Palade الموجودة في السطوح اللمعية للخلايا البطانية و بعدها تظهر هذه البروتينات على سطح الخلايا البطانية في الوريدات التالية للشعيرات الدموية

2- **مرحلة الارتباط** تحتوي العدلات و الكريات البيضاء الأخرى في سطوحها على أعداد كبيرة من لجائن بروتينات السيليكتين (مثل Sialyl Lewisx carbohydrates)

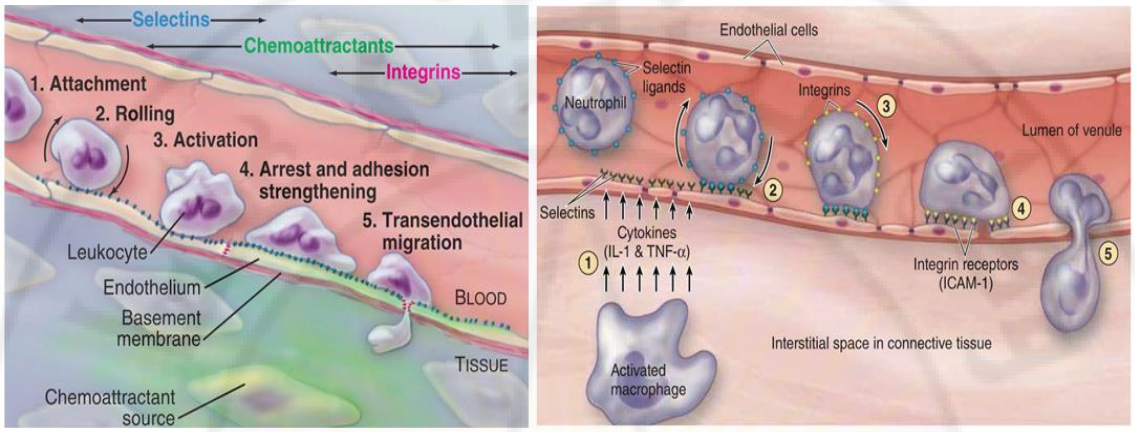
3- **مرحلة الدحرجة**: يؤدي تفاعل لجائن السيليكتين و بروتينات السيليكتين الموجودة على الخلايا البطانية الى بطء إِنْسِيَاب الكريات في الوريدات (مثل تدحرج كرات التنس في ملعب التنس).

4-**مرحلة التنشيط** تحفز سيتوكينات أخرى الكريات البيضاء المتدحرجة لإظهار بروتينات الأنتيغرين و عوامل إلتصاقية أخرى (مستقبل انترلوكين IL-7) على سطح الكريات البيضاء بالمقابل تعبر الخلايا البطانية عن لجائن لبروتين الأنتغرين (ICAM-1 intercellular adhesion molecule-1)

5- **توقف الدحرجة و تقوية الالتصاق** بين الخلايا البطانية و الكريات البيض بحيث تلتصق الكريات بقوة مع البطانة الوعائية (الشكل 7-4).

6-**الهجرة** نتيجة الإلتصاق القوي السابق تفقد الخلايا البطانية الإتصالات فيما بينها و تتفكك و تشكل

الكريات البيض ارجل كاذبة تعبر بين الخلايا البطانية و تخرج خارج مجرى الدم الى الفراغات النسيجية المحيطة و تتوجه مباشرة إلى الخلية الجرثومية. تشارك في عملية إنجذاب العدلات الى الجراثيم وسائط كيميائية يطلق على هذه العملية **الانجذاب الكيميائي** Chemotaxis و التي تؤدي إلى تمركز الكريات البيضاء بشكل سريعاً في الأماكن التي تتطلب عمل دفاعي تدعى هذه العملية **الإنسلال** Diapedesis أو extravasation



الشكل (7 – 4) عملية انسلال الكريات البيض عبر الوريدات التالية للشعيرات الدموية

العدلات أو الخلايا مفصصة النواة Neutrophils:

- تشكل العدلات 60 – 70 % من الكريات البيضاء الجارية في الدم. يبلغ قطرها 7 – 15 ميكرون في المسحات الدموية. تحتوي العدلات على نواة مكونة من 2 – 5 فصوص تتصل مع بعضها البعض بإمتدادت نووية دقيقة (الشكل 7-5).
- يظهر في الإناث صبغي X خامل على شكل عصا الطبل ملحق بأحد فصوص النواة (الشكل 7-5) و هي غير واضحة في جميع العدلات.
- العدلات في الدم الجاري كروية الشكل و غير نشيطة و لكنها تصبح أميبية الشكل و نشيطة أثناء عملية الإنسلال و أثناء إلتصاقها بمواد صلبة كالكولاجين في المطرق خارج الخلوي.

a) تحتوي العدلات في المرحلة الأخيرة من تمايزها على جهاز غولجي مركزي صغير وقليل من المتقدرات و الشبكة الخشنة كون هذه الخلايا تفكك غليكوجين إلى غلوكوز لإنتاج الطاقة من خلال التحلل السكري. و نظراً لندرة المتقدرات تعد حلقة حمض الليمون قليلة الأهمية في العدلات. تستطيع العدلات العيش في ظروف(أوساط) لاهوائية و لهذه الخاصية أهمية بالغة في قتل الجراثيم و إزالة الفضلات في المناطق الفقيرة بالأوكسجين كمناطق الالتهاب و مناطق النخر النسيجي.

- تحتوي على 2 انواع من الحبيبات
- **حبيبات أولية أو حبيبات لازوردية** Azurophilic granules كبيرة الحجم و قليلة العدد تحتوي على

a) **ميلوبيروكسيداز** Myeloperoxidase الذي يولد الهيبوكلورايت و عوامل أخرى مضادة للجراثيم.

b) **أنزيمات حلمهة حمضية** acid hydrolases

C) **دفنسينات** Defensins ببتيدات متعددة كاتونية (موجبة الشحنة) ترتبط و تنتج ثقوب في أغشية الميكروبات.

d) **الليزوزيم** Lysozyme يعمل على تفكيك مكونات جدار الخلية الجرثومية.

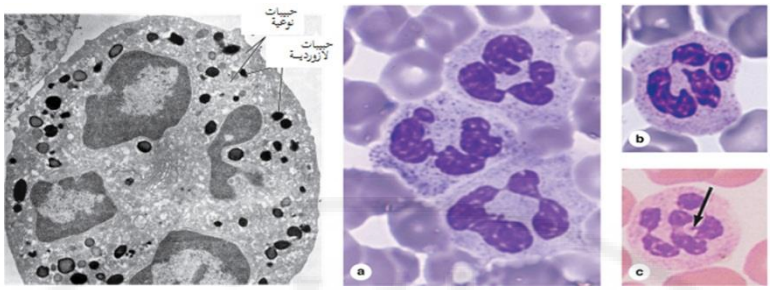
- **حبيبات ثانوية أو حبيبات نوعية** Specific granules صغيرة الحجم و كثيرة العدد تتلون بلون وردي شاحب تحتوي على العديد من الأنزيمات النوعية تفكك مكونات المطرق مثل collagenases و gelatinase و phospholipase
- العدلات خلايا بلعمية صغيرة أو غير نوعية (عند مقارنتها بالـ macrophage البلاعم الكبيرة و المتخصصة و المحترفة) ، لها القدرة على بلعمة عدد كبير من العوامل الممرضة في مكان الإلتهابات و ذلك بفضل وجود عدد من المستقبلات التي تستطيع من خلالها تمييز و بلعمة الجراثيم و العوامل الممرضة و الأجسام الغريبة و في مايلي أنواع المستقبلات (الشكل 7-6)

a) Fc receptors ترتبط هذه المستقبلات بالأضداد IgG المرتبطة و المغلفة للجراثيم المراد ابتلاعها
b) مستقبلات المتممة Complement receptors ترتبط هذه المستقبلات بالمتتم c3 الذي كان قد ارتبط بالعوامل الممرضة
c) مستقبلات الكانسة/الكاسحة Scavenger receptors و هذه المستقبلات متخصصة بالارتباط ببعض الجزيئات المعدلة التي خضعت لأكسدة أو أستلة كما في الأشكال المعدلة لجزيئات LDL و الجزيئات متعددة الأيونات الموجودة على سطح الجراثيم.
d) مستقبلات شبيه ببروتين التول (مستقبلات التمييز النمطية Toll-like receptors or pattern recognition receptors التي ترتبط بجزئيات محددة في العوامل الممرضة كالـ endotoxins lipopolysaccharides, peptidoglycans

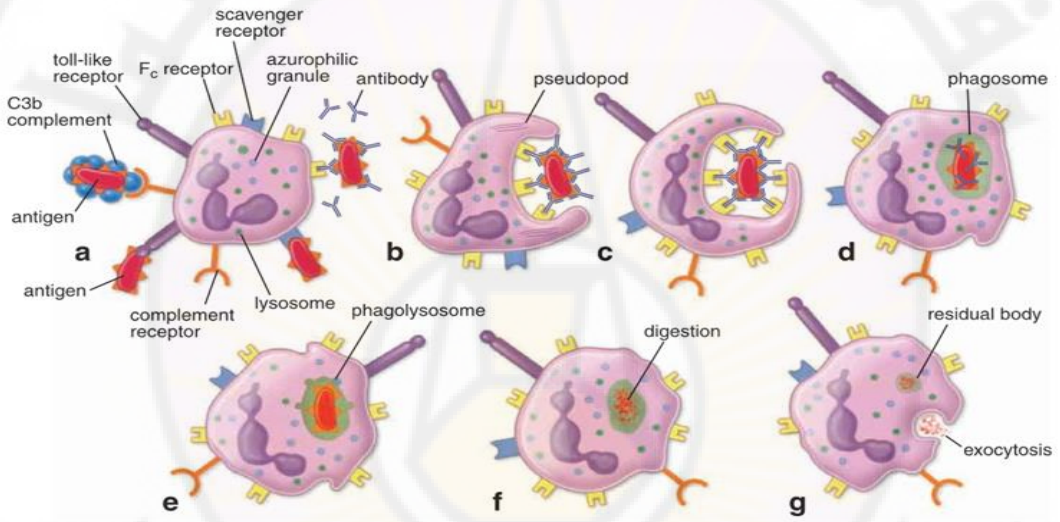
آلية حدوث البلعمة

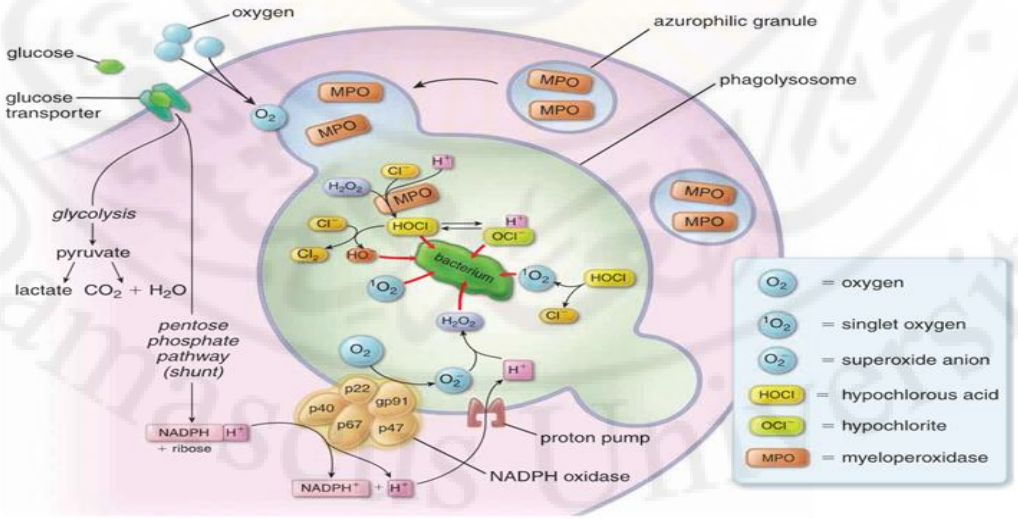
1) تبحث العدلات عن الجراثيم لإبتلاعها بأرجلها الكاذبة و إدخالها في فجوات تدعى الجسيمات البلعمية.
2) تلتحم الجسيمات البلعمية مباشرة بعد ذلك بالحبيبات النوعية مباشرة و تفرغ محتوياتها فيها.
3) تنخفض درجة pH إلى حوالي 5 في الفجوات المبتلعة بفضل المضخات البروتونية في غشاء الجسيم البلعمي و هو الوسط المفضل لنشاط الأنزيمات الحالة.
4) تقوم الجسيمات اللازوردية بتحرير أنزيماتها في الجسيم البلعمي داخل الوسط الحمضي مما يؤدي إلى قتل و هضم الميكروبات. و في مايلي سلسلة من الآليات التي تحدث في العدلات.و نتيجة لتآزر هذه الآليات تموت معظم الميكروبات و بعدها تقوم الأنزيمات الحالة بهضم الميكروبات

a) يؤدي الإستهلاك المفاجئ للأوكسجين أثناء البلعمة إلى تشكل أيونات O^{-2} و بيروكسيدُ الهِيدْروجين H $_2O_2$. O^{-2} جذر حر ذو فترة حياة قصيرة يتشكل بإكتساب الكترون واحد من الأوكسجين. يمتلك H_2O_2قدرة عالية في قتل الميكروبات التي تبتلعها العدلات.
b) يشكل بَيروكسيدُ الهِيدْروجين مع أنزيم ميلوبيروكسيداز و شوارد الهاليدات Halide منظومة قاتلة قوية. كما تستطيع عوامل أكسدة قوية أخرى (مثل الهيبوكلورايت Hypochlorite) تثبيط نشاط البروتينات الجرثومية
c) تتمثل وظيفة الليزوزيم بشطر نوعي لرابطة الببتيدوغليكان المكونة لجدار لبعض الجراثيم موجبة الغرام مما يؤدي إلى موتها.
d) أنزيم اللاكتوفيرين lactoferrin يرتبط بشدة بالحديد و نظراً لكون الحديد عنصر أساسي في تغذية الجراثيم فإن عدم توفر الحديد يؤدي أيضاً إلى موت الجراثيم.
e) يسبب الوسط الحمضي للفجوات البلعمية أيضاً موت ميكروبات معينة



الشكل (7 – 5) العدلات .(**b** و **a**) يمكن تمييز العدلات في المسحات الدموية بنواها المفصصة و احتواء هيولاها على حبيبات متناثرة و غير متجانسة شاحبة التلون 1500، صبغة جيمسا. (**c**) تبين خلية عدلة من أنثى، يبدو الكروماتين X الكثيف على شكل عصا الطبلة كزائدة لفص نووي (سهم). تكبير 15000، **بنية العدلات بالمجهر الالكتروني النافذ** تظهر نوعين من الحبيبات الهيولية. حبيبات صغيرة شاحبة سالبة لأنزيم البيروكسيداز تدعى حبيبات نوعية و حبيبات إيجابية لأنزيم البيروكسيداز تدعى حبيبات لازوردية.





الشكل (7–6) يوضح عملية بلعمة بالعدلات **a** تبدأ البلعمة بتمييز الجراثيم و العوامل الممرضة بمستقبلات على سطح العدلات **b** تشكل أرجل كاذبة **c** التحام الأرجل الكاذبة **d** تشكل جسيم بلعمي **e** التحام الحبيبات بالجسيم البلعمي **f** تحرير الأنزيمات وهضم الجسم الغريب **g** تشكل جسيم متبقي أو تحرير نواتج الهضم خارج الخلية . **الشكل السفلي** يوضح السبل التي تؤدي الى تصنيع الجذور الحرة و الهيبوكلوريدات أثناء أحداث عملية التنفس في الأماكن الإلتهابية

f) . تشكل العدلات الميتة و الجراثيم و المواد المهضومة جزئياً و السائل النسيجي تجمع سائلي لزج أصفر اللون يدعى القيح Pus.

التطبيق الطبي

1. *تمتلك العدلات غير الناضجة الداخلة حديثاً في مجرى الدم على نواة غير مفصصة ذات شكل شريطي تشبه حذوة الحصان. يشير زيادة عدد العدلات ذات النوى الشريطية في الدم الى إنتاج عالِ ربما استجابةً لعدوى جرثومية.*
2. *يوجد العديد من حالات الخلل الوظيفي الوراثي للعدلات منها: عدم تبلمر الآكتين طبيعياً مما يؤدي لكسل sluggish العدلات.*
3. *يسبب فشل إنتاج بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 و هيبوكلوريت إلى إنخفاض المقدرة على قتل الجراثيم. هذا الخلل الوظيفي ناجم عن عوز أنزيم NADPH Oxidase (أكسيداز ثنائي نوكليوتيد نيكوتين أدنين فوسفات) مسبباً نقص الإحتراق التنفسي. يخضع الأطفال المصابون بهذه العيوب الى استمرار الإصابات الجرثومية..*
4. *فرط العدلات يشاهد في العدوى الجرثومية و الفيروسية و الإنتان الدموي و لوكيميا النقوية بينما قلة العدلات تلاحظ أثناء فرط نشاط الطحال و المعالجة بالأدوية*

الأيوزينيات (خلايا حامضة) : Eosinophilis

- توجد الأيوزينيات (خلايا حامضة) بأعداد قليلة نسبتها 2 – 4 % من مجموع خلايا الدم الطبيعية.
- تبدو الخلايا في المسحات الدموية بحجم العدلات و نواة بفصين و تكثر فيها الحبيبات النوعية الكبيرة (200 حبيبة في الخلية) التي تتلون بالأيوزين باللون الأحمر(الشكل 7- 7). كما تتواجد أيضاً حبيبات لازوردية تحتوي ليزوزوم و أنزيمات حلمهة حمضية
- تبدو الحبيبات النوعية بالمجهر الإلكتروني بيضية و في الكثير منها يحتوي لب بللوري مسطح (الشكل 7-7) فيه **بروتين قاعدي كبير** Basic protein major و هو غني بالأرجينين مسؤول عن شره الحبيبات للملونات الحمضية. يشكل هذا البروتين 50 % من إجمالي بروتين الحبيبة، يوجد أيضاً أنزيم البيروكسيداز المحب للملونات الأيوزينية و نيوروتوكسين و التي تمتلك تأثير سام على الطفيليات كالديدان و الأوليات. هذا بالإضافة الى احتواءها على histaminase, arylsulfatase, collagenase
- تقوم الأيوزينيات أيضاً ببلعمة معقدات ضد-مستضد و تتواسط الإستجابات الإلتهابية بطرق متعددة. تعد الأيوزينيات مصدر هام للعوامل التي تتوسط تفاعلات الحساسية و الربو.

التطبيق الطبي

- *يترافق زيادة عدد الأيوزينيات في الدم مع تفاعلات الحساسية (الأرجية) و الإصابات بالديدان الطفيلية.*
- *توجد الأيوزينيات في الأنسجة الضامة تحت الظهارية للقصبات و الأنبوب المعدي المعوي و الرحم و المهبل و تحيط أيضاً بالديدان الطفيلية في هذه الأنسجة.*
- *تفرز الأيوزينيات مواد تتواسط عمليات الإلتهاب عن طريق تثبيط الليكوترينات و الهستامين المفرز من خلايا أخرى. تسبب الكورتيكو ستيروئيدات (هرمونات تفرزها قشرة الكظر) إنخفاض سريع في أعداد الأيوزينيات ربما عن طريق تدخلها في تحرر الخلايا من نقي العظم إلى مجرى الدم.*

القعدات (خلايا محبة للأساس) Basophils

- يبلغ قطرها 7 – 15 ميكرون و تشكل حوالي 1 % من مجموع الكريات البيضاء لذا يصعب مشاهدتها في المسحات الدموية الطبيعية بالمجهر الشكل 7-7.
- تنقسم النواة إلى فصين أو أكثر من الفصوص غير المنتظمة و لكن توضع الحبيبات النوعية يحجب تفصص النواة.
- الحبيبات النوعية في القعدات بقطر 0.5 ميكرون قليلة العدد و غير منتظمة الشكل و الحجم مقارنةً مع حبيبات الكريات البيضاء الأخرى. تتلون الحبيبات باللون الأزرق القاتم

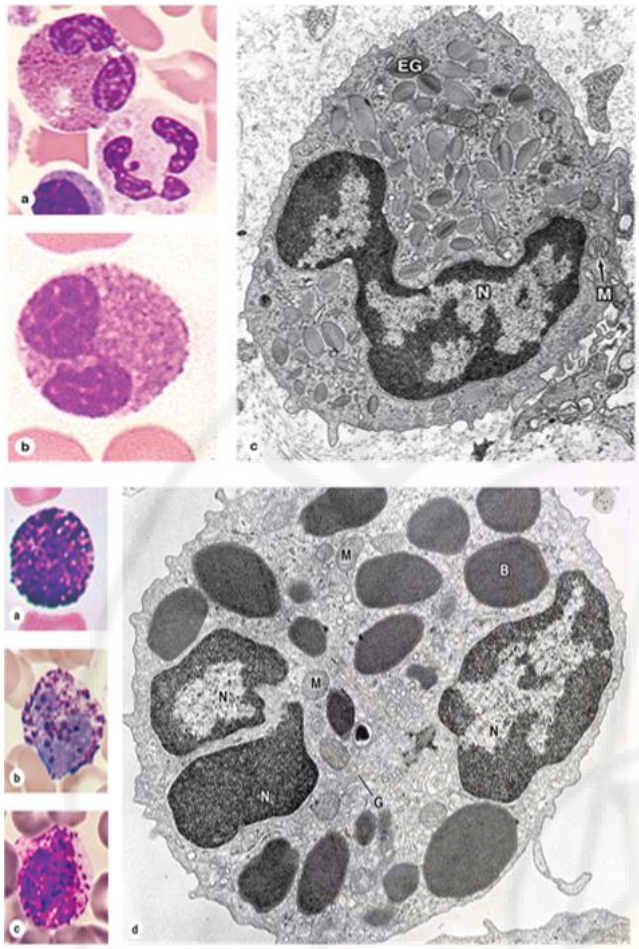
- تحتوي حبيبات القعدات ايضاً على الهستامين و العديد من الوسائط الإلتهابية تتضمن العامل المنشط للصفيحات و عامل الإنجذاب الكيميائي و أنزيم الفوسفو ليبياز A و تنتج عوامل ذات وزن جزيئي منخفض تدعى **الليكوترينات** Leukotrienes.
- عند هجرتها إلى النسيج الضام تكمل القعدات وظائف الخلايا البدينة و كلاهما يتشاركان بأصل واحد من خلية سليفة واحدة، لكن تعبيرها عن عامل انتساخ C/EBP فإنها الخلايا تلتزم مساراً خلوياً يؤدي في النهاية الى التمايز كخلاياbasophil ، و إذا لم نعبر عن عامل الإنتساخ فإنها تتحول في النهاية الى خلايا بدينة. تحتوي الحبيبات النوعية في القعدات و الخلايا البدينة على الهيبارين و الهستامين و مستقبلات للاضداد IgE و تفرز الحبيبات محتواها إستجابة لمستضدات معينة.

التطبيق الطبي

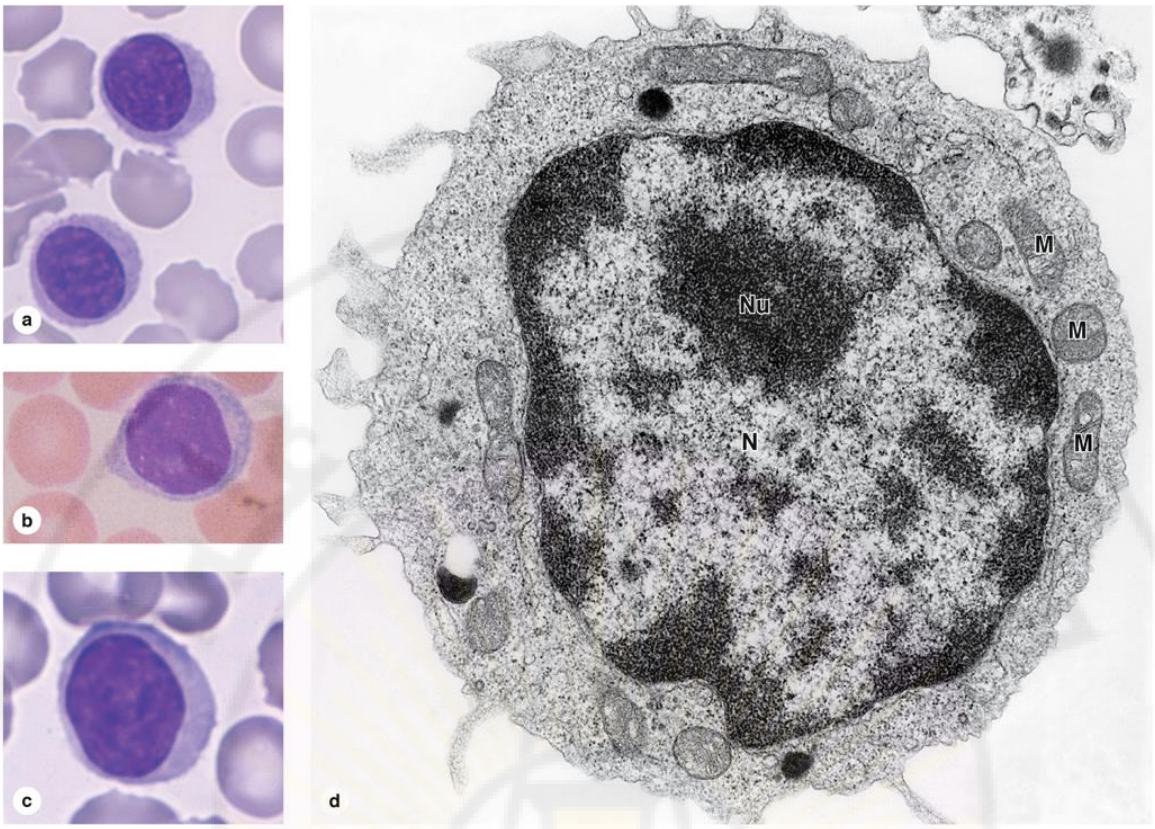
- *يؤدي التعرض لمرة ثانية في بعض الأشخاص لحساسية شديدة مثل لسعة نحل استجابة جهازية معاكسة شديدة. يسبب تحرير الحبيبات لمفرزاتها Degranulation في القعدات و الخلايا البدينة إلى توسع الأوعية الدموية في العديد من الأعضاء و إنخفاض مفاجئ في ضغط الدم و تأثيرات أخرى مميتة و مهددة للحياة تدعى **صدمة فرط** الحساسية Anaphylactic shock.*
- *تعد القعدات أكثر الخلايا انتشاراً في أماكن الإلتهاب في الأمراض الجلدية المسماة بأمراض فرط الحساسية القعدي الجلدي Hypersensitivity Cutaneous basophile*

الخلايا غير المحببة Agranulocytes

لا تمتلك هذه الخلايا حبيبات نوعية و لكنها تحتوي على جسيمات حالة أي حبيبات لازوردية. النواة دائرية أو مسننة. تشمل هذه المجموعة **الوَحيدات** Monocytes و **اللمفاويات** Lymphocytes



الشكل (7 – 7) الشكل العلوي:الآيوزينيات لها تقريباً نفس حجم العدلات إلا أنها تحتوي نوى ذات فصين و تكثر فيها الحبيبات الهيولية الخشنة. تمتلئ هيولى الخلايا بحبيبات نوعية ذات تلون آيوزيني لامع و حبيبات لازوردية.(**a**) خلية آيوزينية مجاورة لخلية عدلة للمقارنة بين نواها و حبيباتها. (**b**) تحتوي نواة الخلية الآيوزينية على فصين نوويين واضحيين على الرغم من إمتلاء الهيولى بالحبيبات (**c**) خلية آيوزينية بالمجهر الالكتروني يبين حبيبات نوعية مميزة، بيضاوية لها شكل قرصي تحتوي على لب كرستالي كثيف (EG). تحتوي الهيولى أيضاً على جسيمات حالة و متقدرات و نواة ذو فصين (N). **الشكل السفلي** .**القعدات**: لها نفس حجم العدلات و الآيوزينيات تقريباً ولكنها تحتوي على حبيبات نوعية كبيرة شديدة التلون تحجب النواة المكونة من فصين أو ثلاثة فصوص نووية غير المنتظمة. (**d**)الخلية قعدية بالمجهر الالكتروني يوضح نواة (N) مفصصة كثلاث أجزاء مفصولة عن بعضها. الهيولى فيها حبيبات قعدية نوعية كبيرة (B) و متقدرات (M) و غولجي (G). يتجلى نشاط الخلايا بتعديل الإستجابة المناعية و الإلتهابات كما تشارك في العديد من النشاطات الخلايا البدينة التي تستوطن النسيج الضام طبيعياً و لفترة طويلة.



الشكل (7 – 11) اللمفاويات. خلايا غير محببة تخلو من الحبيبات النوعية المميزة للخلايا المحببة. تجول اللمفاويات مع الدم و يبلغ قطرها 6 – 15 ميكرون و تُصنف أحياناً بشكل اعتباطي إلى لمفاويات صغيرة و متوسطة و كبيرة. (**a**) تبدو الخلايا اللمفاوية الصغيرة أكبر بقليل من الكريات الحمراء المجاورة لها و غالباً ما تحتوي على حلقة هيولية رقيقة جداً تحيط بنواة كروية. تكبير 1500، صبغة جيمسا.(**b**) اللمفاويات متوسطة الحجم أكبر من الكريات الحمراء. تكبير 1500، صبغة رايت. (**c**) اللمفاويات الكبيرة أكبر حجماً بكثير من الكريات الحمر و تمثل خلايا نشيطة عادت من الدم. تكبير 1500، صبغة جيمسا. (**d**) صورة بالمجهر الإلكتروني لخلية لمفاوية متوسطة الحجم تحتوي على نواة ذات كروماتين حقيقي (N) و نوية (Nu) تحيط بها هيولى تحتوي على متقدرات (M) و جسيمات متعددة حرة و القليل من الجسيمات الحالة (حبيبات لازوردية). تكبير 22,000.

اللمفاويات Lymphocytes

- تشكل اللمفاويات عائلة من الكريات البيضاء ذات نوى كروية (الشكل 7-1 و 7-7) تمتلك العديد من الوظائف المتعلقة بتفاعلات مناعية ضد الميكروبات المهاجمة و المستضدات الغريبة أو غير الطبيعية و الخلايا السرطانية.
- يوجد في الأنسجة المرافقة للجهاز المناعي 3 انواع من اللمفاويات تبعاً لحجمها هي لمفاويات صغيرة يبلغ قطرها 6 – 7 ميكرون و متوسطة و كبيرة يتراوح قطرها من 9 إلى 17 ميكرون. يعتقد أن اللمفاويات الكبيرة هي خلايا تم تنشيطها بمستضدات نوعية. بينما في الدم معظم الخلايا اللمفاوية هي خلايا صغيرة الحجم
- تتصف بنواة كروية و أحياناً مسننة كثيفة ذات كروماتين قعدي شديد، مما يسهل تميزها في المسحات الدموية عن الخلايا المحببة. تحتوي اللمفاويات الصغيرة على هيولى قليلة تظهر في المسحات الدموية على شكل حلقة محيطية حول النواة و ذات تلون قعدي خفيف و تحتوي على القليل اللازوردية و القليل من المتقدرات و جهاز غولجي صغير و جسيمات ريبية متعددة حرة.
- اللمفاويات خلايا ليست ذات تمايز انتهائي مقارنة مع الكريات البيض المحببة لذا فهي تنقسم و

تتكاثر عند تحفيزها و تتحول الى خلايا فعالة effector cells فتختلف فترة حياتها تبعاً لوظائفها النوعية فبعضها يعيش فقط لعدة أيام و بعضها الآخر لعدة سنوات في مجرى الدم أو الأنسجة

- تعد اللمفاويات النوع الوحيد من الكريات البيضاء التي تستطيع بعد الإنسلال من مجرى الدم الى الأنسجة العودة إلى مجرى الدم.
- على الرغم من الحقيقة أن اللمفاويات تنشأ من الخلايا الجذعية السليفة (خط اللمفاوي) في نقي العظم إلا أن هناك أدلة تشير أنها تتطور في أنسجة لمفاوية أخرى خارج نقي العظم (النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية)
- تصنف اللمفاويات إلى **تائية** (T) و **بائية** (B) و **خلايا قاتلة طبيعية** Nature killer cells (NK).
- الخلايا T و B هي الوحيدة القادرة على التعرف بشكل انتقائي على محدد مستضدي معين من بين أعداد كبيرة من محددات مستضدية يصل عددها على ما يقارب (10^{17}).
- تختلف الخلايا T و B عن بعضها بناءً على تاريخ حياة كل منها و مستقبلاتها السطحية و سلوكها أثناء الاستجابة المناعية. لا يمكن التفريق بين الخلايا التائية و البائية من خلال صفاتها الشكلية بالمجهر الالكتروني أو الضوئي بالصبغات التقليدية و لكن بتقنيات المناعة الكيميائية النسيجية نظراً لاحتوائها على بروتينات سطحية مختلفة تدعى **الواسمات (الواصمات)** Markers
- **الخلايا اللمفاوية البائية** : تمتلك على سطحها MHC II ومستقبل خاص يدعى BCR يتمثل في (IgM and IgD) و يقدر عدد IgM التي تغطي سطح خلية بائية واحدة 150.000. و يمكن تمميزها بأحد الواسمات التالية CD9, CD19, CD20, and CD24 تتحول الى خلايا بلازمية منتجة للأضداد عند تحفيزها.
- **الخلايا اللمفاوية التائية:** تشكل ما يقارب 65 – 75% من الخلايا اللمفاوية في الدم. يتواجد على سطح جميع الخلايا التائية جزيئة تدعى **مستقبل الخلية التائية** T cell receptor (TCR). بالمقارنة مع الخلايا البائية التي تتعرف على المستضدات الذوابة (المنحلة) أو المستضدات السطحية عن طريق البنية الفراغية لإحدى المحددات المستضدية بينما تتعرف الخلايا التائية على محددات مستضدية عن طريق تسلسل الأحماض الأمينية (معظمها ببتيدات صغيرة) . يوجد ثلاثة مجموعات مهمة من الخلايا التائية هي:

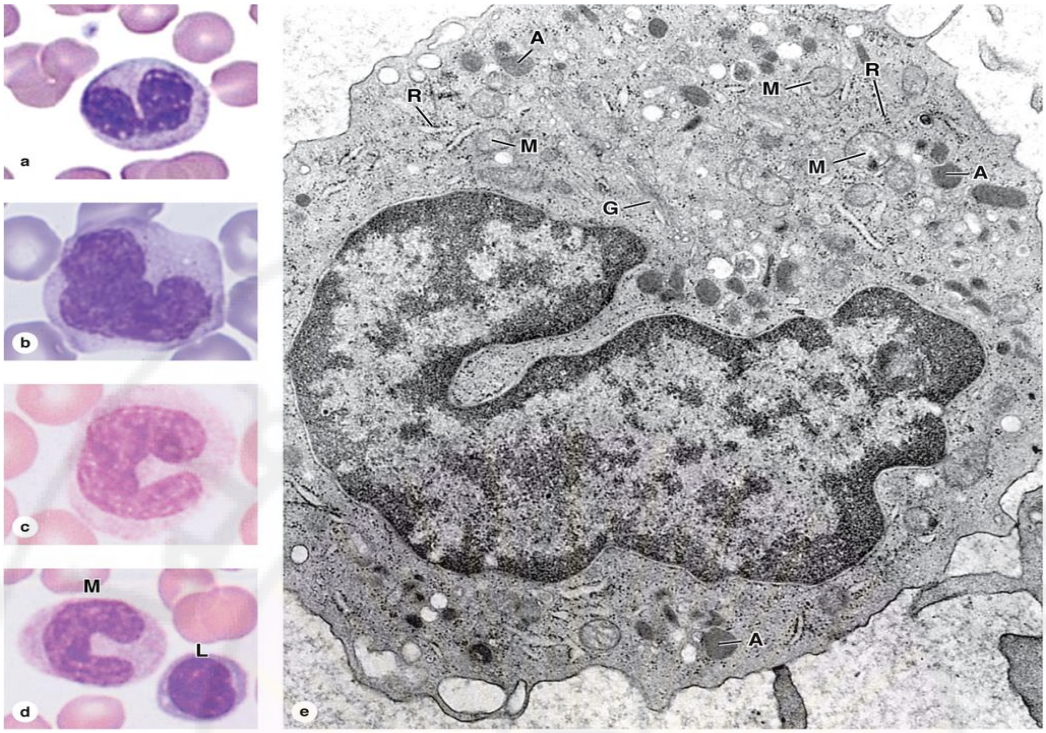
1- **الخلايا التائية المساعدة** T helper cell **الخلايا التائية** $CD4^+$.

2 - **الخلايا التائية السامة\المسممة للخلايا** Cytotoxic lymphocytes يوجد على سطحها واصمة $CD7^+$.

3- **الخلايا التائية المنظمة** regulatory T cells: يطلق عليها **الخلايا التائية** $CD4^+$ $CD25^+$ لوجود هذه الواسمات السطحية.

الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cell

- تشكل حوالي 10 – 15% من نسبة اللمفاويات في مجرى الدم. تم إشتقاق تسميتها كونها مبرمجة أثناء تطورها لقتل الخلايا المصابة بفيروس و خلايا الطعوم المزروعة و الخلايا السرطانية بدون أي تنبيه أو تحريض مسبق ولذا فهي تشارك في **الاستجابة المناعية الخلقية (الفطرية)** Innate immune response.
- تمتلك نواة كلوية الشكل و في هيولاها حبيبات لازوردية كبيرة يمكن رويتها بالمجهر الضوئي لذا يطلق عليها large granular lymphocytes (LGLs) و يمكن تميزها بالمناعة النسيجية بالكشف عن CD16, CD56, and CD94



الشكل (7 – 9) الوَحيدات .خلايا غير محببة كبيرة الحجم بقطر 7 – 20 ميكرون تجول في الدم كخلايا سليفة للبلاعم و خلايا أخرى لمنظومة الوَحيدات البلعمية.(**a و b و c و d**) صور مجهرية ت للوَحيدات، تبدو نواها غير مركزية مسننة بشكل الكلية أو حرف U. a تكبير 1500 صبغة جيمسا، d و b تكبير 1500 صبغة رايت. (**e**) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لهيولى خلية وحيدة يبين وجود جهاز غولجي (G) و متقدرات (M) و جسيمات حالة أو حبيبات لازوردية (A) و بعض من جسيمات ريبية حرة (R) و شبكة هيولية خشنة غير متطورة. تكبير 22.000.

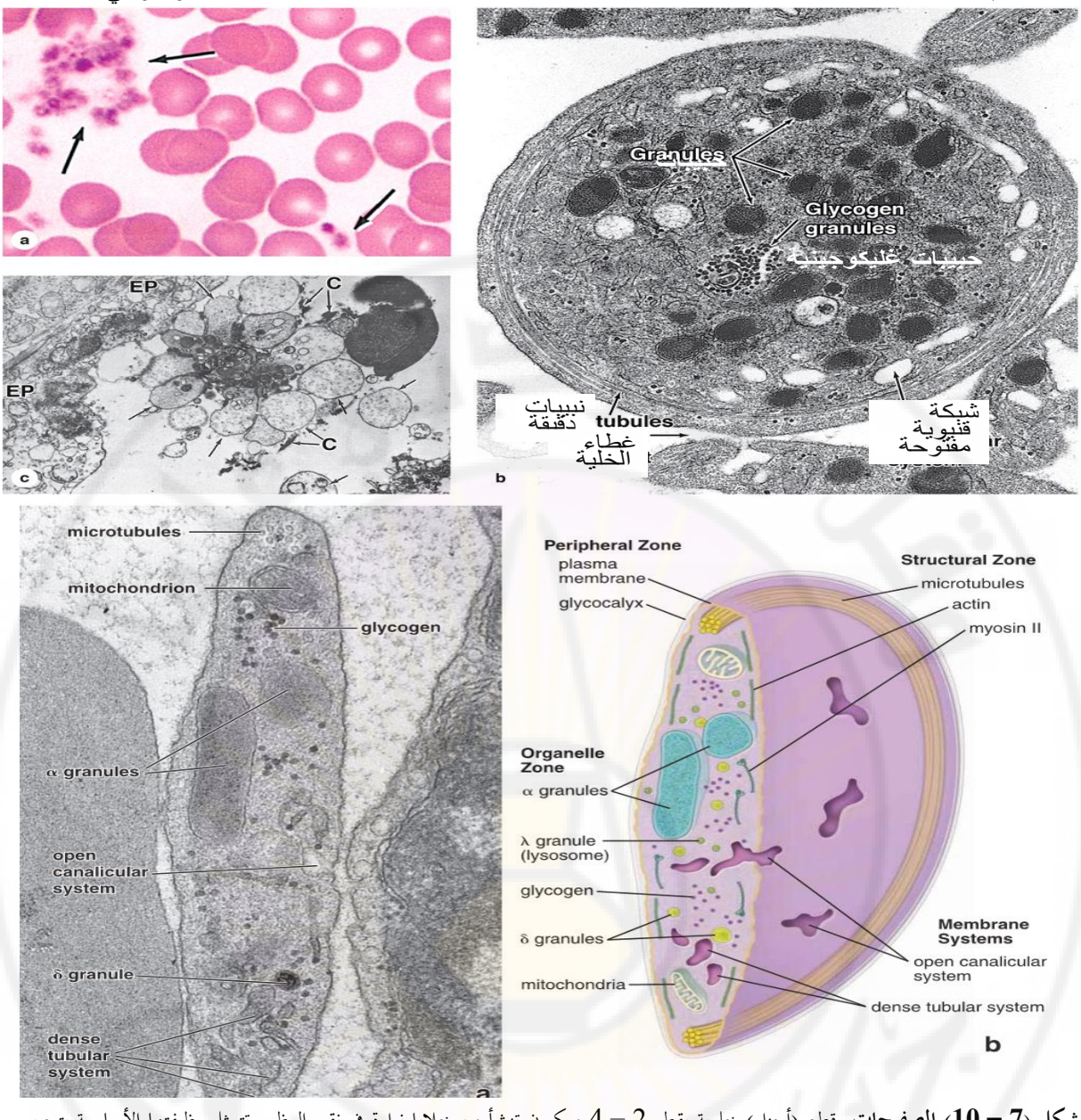
الوَحيدات Monocyte

- هي خلايا غير محببة تنشأ من نقي العظام يتراوح قطرها 7 – 20 ميكرون و ذات نوى محيطية كبيرة لها شكل بيضاوي أو حرف U أو شكل الكلية (الشكل 7-9) فيها كروماتين قليل الكثافة مقارنة مع اللمفاويات لذا تتلون بشكل أخف مقارنة مع اللمفاويات الكبيرة.
- تحتوي هيولى الوَحيدات على حبيبات لازوردية صغيرة جداً (جسيمات حالة) بعضها يكون عند الحدود القصوى للقوة التمييزية للمجهر الضوئي. تتوزع هذه الحبيبات في أرجاء الهيولى معطية الخلايا لون رمادي مزرق في المسحات الملونة.
- بالمجهر الالكتروني تظهر في النواة نويات و عدد قليل من الشبكة الخشنة و جسيمات ريبية متعدد حرة و العديد من المتقدرات الصغيرة و حويصلات احتسائية. إن جهاز غولجي المسؤول عن تشكيل الجسيمات الحالة مع العديد من الزغيبات و على سطح الخلية (الشكل 7-10).

بعد خروجها من نقي العظم تدخل الى الدم و تبقى من ساعات الى 3 ايام ثم تهاجر الى الأنسجة المحيطية و تتمايز و تصبح خلايا بلعمية لذا تعد الوَحيدات الموجودة في الدم خلايا سليفة لمنظومة الوَحيدات البلعمية (راجع الفصل 5). تتمايز هذه الخلايا بعد عبورها الوريدات التالية للشعيرات إلى بلاعم في الأنسجة الضامة و الى خلايا دبقية صغيرة في الجهاز العصبي المركزي و الى كاسرات العظم في العظام...الخ.

الصفيحات الدموية (Platelets) Thromboeytes

- أجزاء خلوية خالية من النواة شبه قصرية قطرها 2 – 4 ميكرون. تنشأ من تشدف (تقطع) نهايات



الشكل (7 – 10) الصفيحات. قطع (أجزاء) خلوية بقطر 2 – 4 ميكرون تنشأ من خلايا نواءة في نقي العظم. تتمثل وظيفتها الأساسية بتحرير سريع لمحتويات حبيباتها عند التصاقها بالكولاجين (أو المكونات الأخرى خارج بطانة الأوعية الدموية لبدء عملية تشكل الخثرة و خفض فقدان الدم من الجملة الوعائية. (**a**) تبدو الصفيحات الدموية (أسهم) في مسحات الدم غالباً على شكل تكدسات (تجمعات). تُبدي الصفيحات المفردة منطقة من قسيم شفاف خفيف التلون يحيط بقسيم حبيبي داكن مركزي يحتوي حبيبات غشائية. صبغة رايت، تكبير 1500. (**b**) صورة بالمجهر الإلكتروني لصفيحة دموية نموذجية تبين جهاز من نبيبات دقيقة و خيوط الأكتين قرب الجزء المحيطي للحفاظ على الشكل إضافة إلى وجود جهاز قنيوي من حويصلات متواصلة مع الغشاء . يحتوي القسيم الحبيبي المركزي على غليكوجين و حبيبات إفرازية من أنواع مختلفة. (**c**) مقطع بالمجهر الالكتروني النافذ يبين صفيحات دموية ملتصقة بالكولاجين (C)، عند التصاقها بالكولاجين تحرر حبيباتها بالإخراج الخلوي إلى شبكة قنيوية تسمح بإفراز سريع جداً للعوامل المشاركة في تجلط الدم. الصفيحات المنزوعة الحبيبات (أسهم) تبقى مجتمعة حتى يتم طرح محتوياتها. تشارك بروتينات أخرى في تجلط الدم قادمة من بلازما الدم و من الاستطالات الهيولية للخلايا البطانية المجاورة (EP). البنية الداكنة في الجزء اليميني من الشكل كرية حمراء. تكبير 7,500.

- الإستطالات الهيولية الممتدة من خلايا عملاقة متعددة الصيغة الصبغية تدعى **خلايا النواء** Megakaryocytes **في نقي العظم** (الفصل 7-10). عن
- تساعد الصفيحات الدموية في تجلط الدم و ترمبم الشقوق أو التسرب من جدران الأوعية الدموية مما يمنع فقدان الدم.

- يتراوح عدد الصفيحات الدموية 200 – 400 ألف /صفيحة/ ميكروليتر و تتميز بفترة حياة قصيرة تبلغ 10 أيام.تظهر الصفيحات الدموية في المسحات الدموية الملونة على شكل تجمعات.
- في المسحات الدموية الملونة تبدو الصفيحات في تجمعات تحتوي كل صفيحة على نطاق محيطي شفاف ذو لون أزرق خفيف يعرف **بالقسيم الشفاف** Hyalomere و جزء مركزي يحتوي على حبيبات داكنة اللون تعرف **بالقسيم الحبيبي** Granulomere.
- بالمجهر الإلكتروني (الشكل 7-10) يمكن تمييز 4 مناطق

1. **منطقة محيطية**: peripheral zone مكونة من غشاء الخلية مغطى بمعطف خلوي سميك حوالي 15-20 نانومير و مكون من بروتينات سكرية و غليكوزأمنيوغليكانات و العديد من عوامل التجلط التي يتم التقاطها من البلازما غشاء الصفيحات ، هذه المنطقة مسؤولة عن إلتصاق الصفيحات
2. **منطقة بنيوية** : structural zone تتواجد بالقرب من المنطقة المحيطية و تتكون الأكتين و الميوزين و البروتينات المرافقة للأكتين و التي تشكل شبكة تدعم غشاء الخلية. توجد تحت شبكة خيوط الأكتين مباشرة حزمة هامشية مكون من 7-24 من النبيبات الدقيقة الملتفة. هذه الوشائع المتعددة من النبيبات الدقيقة تنتظم محيطياً و مسؤولة عن الشكل شبه القرصي للصفيحات الدموية.
3. **منطقة العضيات** organelle zone تشغل مركز الصفيحات و يوجد فيها متقدرات و جسيمات بيروكسيدية و و حبيبات غليكوجين و على ألأقل 3 انواع من الحبيبات

- **حبيبات ألفا** أكبر حجماً (قطرها 300 – 500 نانومتر) و تحتوي **عامل نمو ذو المنشأ الصفيحي (عامل مشتق من الصفيحات)** Platelet-derived factor growth و coagulation factors, plasminogen و , inhibitor plasminogen activator. **معظم الحبيبات الملونة التي تشاهد بالمجهر الضوئي في الصفيحات الدموية هي حبيبات ألفا و لها دور في طور البدأ بالتخثر**
- **حبيبات دلتا** أقل عدداً و أصغر من السابقة و تبدو كثيفة الكترونياً بقطر 250 – 350 نانومتر تحتوي على ADP، ATP و السيروتونين (5-هيدروكسي تربتامين) التي تم أخذها من البلازما. تساهم في تسهيل التصاق الصفحات و تضيق الأوعية الدموية
- **حبيبات لمدا** Lambda granules.توجد كحويصلات صغيرة ذات قطر 170 – 250 نانومير تحتوي على أنزيمات و لها دور في ارتشاف الخثرة الدموية

4. **المنطقة الغشائية** membrane zone مكونة من نوعين من القنوات الغشائية

منظومة قُنيوَّية مفتوحة Open canalicular system تمثل بقايا أقنية التأريف التي تتشكل اثناء تشدف الصفيحات من خلايا النواء الأم و هي حويصلات تتصل مع إنغمادات الغشاء الخلوي تعمل على تسهيل التقاط العديد من العوامل كالفيبرينوجين و السيروتينين من البلازما

2- **منظومة نبيبية كثيفة** Dense tubular system مكونة من نبيبات حويصلية غير منتظمة تنشأ من الشبكة الهيولية و تختزن الكالسيوم.

تعمل المنظومتين الغشائيتين معاً في تسهيل الإخراج الخلوي السريع للغاية للبروتينات من الصفائح (زوال الحبيبات) عند إلتصاقها مع الكولاجين و المواد الأخرى خارج خلايا البطانة الوعائية.(الشكل 7-10).

c. Eosinophils
d. T lymphocytes
e. Megakaryocytes

7. Examination of a normal peripheral blood smear reveals a cell more than twice the diameter of an erythrocyte with a kidneyshaped nucleus. There cells are less than 10% of the total leukocytes. Which of the following cell types is being described?
a. Monocyte
b. Basophil
c. Eosinophil
d. Neutrophil
e. Lymphocyte

7. A 43-year-old anatomy professor is working in her garden, pruning rose bushes without gloves, when a thorn deeply penetrates her forefnger. The next day the area has become infected. She removes the tip of the thorn, but there is still pus remaining at the wound site. Which of the following cells function in the formation of pus?
a. Cells with spherical nuclei and scant cytoplasm
b. Biconcave cells with no nuclei
c. Cells with bilobed nuclei and many acidophilic cytoplasmic granules
d. Very small, cell-like elements with no nuclei but many granules
e. Cells with polymorphic, multiply lobed nuclei

9. Examination of a normal peripheral blood smear reveals a cell more than twice the diameter of an erythrocyte with a kidneyshaped nucleus. There cells are less than 10% of the total leukocytes. Which of the following cell types is being described?
a. Monocyte
b. Basophil
c. Eosinophil
d. Neutrophil
e. Lymphocyte

1. Which biochemical component of the erythrocyte cell surface is primarily responsible for determining blood type (eg, the A-B-Osystem).
a. Fatty acid
b. Carbohydrate
c. Nucleic acid
d. Protein
e. Cholesterol

2. What cell in circulating blood is the precursor to microglia and most antigen-presenting cells?
a. Eosinophil
b. Basophil
c. Lymphocyte
d. Monocyte
e. Mast cell

3. What is the approximate life span of a circulating erythrocyte?
a. 7 days
b. 20 days
c. 5 weeks
d. 4 months
e. 1 year

4. Which cell type has cytoplasmic granules that contain heparin and histamine?
a. Eosinophils
b. Basophils
c. Lymphocytes
d. Monocytes
e. Neutrophils

5. A differential cell count of a blood smear from a patient with a parasitic infection is likely to reveal an increase in the circulating numbers of which cell type?
a. Neutrophils
b. Lymphocytes
c. Monocytes
d. Basophils
e. Eosinophils

6. Which of the following blood cells differentiate outside of the bone marrow?
a. Neutrophils
b. Basophils

تكَوُّنُ الدم Hemopoiesis

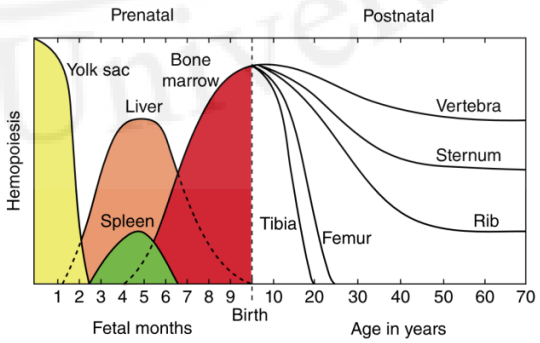
تمتلك خلايا الدم الناضجة دورة حياة قصيرة نسبياً لذا يجب أن تُستبدل بإستمرار بأنسال تطورت من خلايا جذعية في الأعضاء المكونة للدم.

- **منشأ خلايا الدم في الجنين** (الشكل 13-1)
  - تنشأ خلايا الدم في مراحل التكون الجنيني المبكر من الأديم المتوسط في كيس المح.
  - يقوم الكبد المتطور بتكوين خلايا الدم في الثلث الثاني من الحمل بينما يلعب الطحال دوراً ثانوياً.
  - يتطور نقي العظم في التجاويف اللبية لمكونات الهيكل العظمي التي بدأت بالتعظم و يصبح النقي عضو رئيسي في تكوين النسيج الدموي في الثلث الثالث من الحمل.
  - الكريات الحمر في الجنين منواة و لا تتكشل الكريات البيض الا بعد 8 اسابيع في الحياة الجنينية

- **منشأ خلايا الدم في بعد الولادة**

يقتصر تكون الدم بعد الولادة على نقي العظم في أماكن متعددة في الجسم في البالغين و لكن مع تقدم العمر يقتصر على فقرات في العمود الفقري.

- هناك أدلة قوية تشير الى تكون الصفيحات في الرئة عند الفئران.
- يحدث تكون اللمفاويات في نقي العظم كموضع أساسي أيضاً هناك إشارات لتكونها في النسيج اللمفاوي المرافقة للمخاطية في الأمعاء و خاصة البائية منها



الشكل 13-1 يوضح عملية تكون الدم في الجنين و بعد الولادة

- تنشأ الكريات الحمر و البيضاء المحببة و الوَحيدات و الصفيحات الدموية من خلايا جذعية موجودة في نقي العظام بعد الولادة و في مرحلة الطفولة. يدعى نشؤء و نضج هذه الخلايا على التوالي

a) تَكَوُّنُ الحمر Erythropoiesis
b) تَكَوُّنُ البيضاء المحببة Granulopoiesis
c) تَكَوُّنُ الوَحيدات Monocytopoiesis
d) تَكَوُّنُ الصفيحات الدموية Thrombrocytopoiesis.
e) تَكَوُّنُ اللمفاويات Lymphopoisis يحدث في نقي العظم و الأعضاء اللمفاوية التي تهاجر اليها الخلايا الطليعية (نسيلة) لتوليد أنواع اللمفاويات الرئيسية.

- قبل وصول الخلايا إلى مرحلة النضج و خروجها إلى الدورة الدموية فإنها تمر بمراحل خاصة من التمايز و النضج. نظراً لإستمرار تمايز و نضج خلايا الدم فعادة ما يشاهد في المسحات الدموية خلايا في مراحل النضج و التمايز.

الخلايا الجذعية و عوامل النمو و التمايز Stem cells and Differentiation and Growth factors

- الخلايا الجذعية هي خلايا كثيرة الطاقات (الإمكانيات) Pluripotential cells تستطيع الإنقسام بشكل غير متناظر و تجدد نفسها.
- تبقى بعض الخلايا الوليدة الناتجة كخلايا جذعية بينما تشكل بعضها الخلايا الوليدة أنماط من خلايا نوعية متمايزة غير عكوسة.
- يتواجد عدد ثابت من الخلايا الجذعية كثيرة الطاقات مخزنة في بركة Pool النقي. تُستبدل الخلايا التي خضعت لعملية تمايز بخلايا وليدة من بركة النقي.
- يمكن عزل الخلايا الجذعية باستخدام أضداد موسمة بمادة متألقة من خلال تحديد مستضدات نوعية على سطح الخلية بإستخدام جهاز فرز الخلايا المُفعلة بمادة متألقة Fluoresceuce–activated

cell–sorting (FACS) يطلق ايضاً عليه جهاز Flow cytometry

- تسمح دراسة الخلايا الجذعية بتقنيات تجريبية بتحليل عملية تكون خلايا الدم في الجسم الحي و أنابيب الاختبار.
- **في الجسم الحي** *In vivo* يُحقن نقي عظم فئران تخربت خلاياها المكونة للدم نتيجة التعرض لإشعاعات مميتة بنقي عظم من فئران طبيعية متبرعة. تبدأ خلايا نقي العظم المزروعة في الحيوانات المحقونة بتطوير مستعمرات من خلايا مكونة للدم في تجاويف نقي العظم و الطحال. أدى نجاح هذه التجارب الى تطوير زراعة نقي العظم و الذي يستخدم حالياً لمعالجة إضطرابات تكون الدم الخطيرة.
- **في أنابيب الاختبار** *In vitro* يتم إستزراع طبقة خلايا مشتقة من سدى نقي العظم في وسط مغذي شبه صلب أو بعوامل نمو بروتينية تنتجها خلايا نقوية من السدى. تؤمن هذه الطرق ظروف بيئية مجهرية ملائمة مشابه للظروف الطبيعية في الجسم الحي لتحفيز نمو و تمايز الخلايا الجذعية المكونة للدم.
- نقي العظم مستودع فريد من نوعه للخلايا الجذعية بالإضافة الى كونه يحتوي على الخلايا الجذعية كثيرة القدرات/الطاقات المكونة الدم HSCs فإنه ايضاً يحتوي
- على مجموعتين أخرتين من الخلايا الجذعية
  - الخلايا السليفة المولدة متعددة القدرات في البالغين multipotent adult progenitor cells (MAPCs) و التي تمتلك قدرات تطورية واسعة، و تعد نظيرة للخلايا الجذعية الجنينية في البالغين تحت مسمى adult mesenchymal stem cells
  - 2- خلايا نقي العظم السدودية bone marrow stromal cells (BMSCs) و التي يتولد عنها الخلايا الشحمية و الخلايا الغضروفية و بانيات العظم و الخلايا العضلية

الخلايا الجذعية كثيرة القدرات/الطاقات المكونة للدم

Puripotential hematopoietic stem cells (HSCs)

- يعتقد بأن جميع خلايا الدم تنشأ من نوع واحد من خلية جذعية في نقي العظم و تدعى **الخلية الجذعية كثيرة الطاقات** Puripotential of stem cell لكونها تستطيع إنتاج جميع خلايا الدم (الشكل 13-2).
- تتكاثر هذه الخلايا و تشكل نوعين رئيسيين من سلاسل خلوية Cell lineages: **سلسلة خلايا لمفاوية** Lymphoid و **سلسلة خلايا نقوية** Myeloid cells تتطور في النقي إلى كريات بيضاء محببة و وحيدات و خلايا النواء، بينما تهاجر الخلايا اللمفاوية في المراحل التطورية المبكرة من نقي العظم إلى التوتة أو إلى العقد اللمفاوية و الطحال و البنى اللمفاوية الأخرى حيث تتكاثر و تتمايز فيها (راجع الفصل 14).

☐ **الخلايا السليفة** Progenitor cells

- ذات قدرات ضعيفة و ملتزمة بخط خلوي واحد
- تمتلك نشاط انقسامي عالي وتتمايز الى خلايا طليعية بوجود عوامل نمو محفزة
- تستطيع الخلايا السليفة التكاثر بشكل غير متناظر
- من الناحية الشكلية لايمكن التمييز مورفولوجياً عن الخلايا الجذعية الأم و كلاهما يشبه الخلايا اللمفاوية الصغيرة
- تدعى خلايا سليفة أو وحدات مشكلة للمستعمرات Colony-forming units (CFUs) لكونها تعطي مستعمرات لنوع واحد من الخلايا عندما تزرع أو تحقن في الطحال. يوجد أربعة أنواع من السلائف/ المستعمرات:
  - سلسلة الكريات الحُمْر من الوحدة المشكلة لمستعمرة الكريات الحمر CFU-E
  - سلسلة الصفيحات الدموية من الوحدة المشكلة لمستعمرة خلايا النواء CFU-Meg
  - سلسلة الوَحيدات و الخلايا المحببة من الوحدة المشكلة لمستعمرة الوَحيدات و الخلايا المحببة CFU-GM

- سلسلة لمفاوية من الوحدة المشكلة لمستعمرة اللمفاويات CFU-L

☐ **الخلايا الطليعية (نسيلة)** Precursor cell :

- جميع السلائف تنتج **خلايا طليعية (نسيلة)** precursor cell تتمايز و تعطي خلايا ذات صفات شكلية بحيث تصبح خلايا ناضجة فيما بعد (الشكل 13-2).
- تنقسم و لكن لا تستطيع تجديد ذاتها
- تُطور صفات مورفولوجياً مميزة تظهر في الخلايا الناضجة
- تنتج الخلايا الطليعية ما يقدر بحوالي 3×10^9 كرية حمراء و 0.85×10^9 كرية بيضاء محببة لكل 1 كغ من وزن نقي العظم يومياً عند الانسان).

عومل النمو و الخلايا السليفة و الطليعية

- يعتمد تكَوُّنُ الدم على الظروف البيئية المجهرية الملائمة (الخلايا السدودية (الداعمة) و المطرق خارج الخلوي) و على عوامل نمو صماوية و عوامل نمو ذات تأشير موضعي.
- يتناقص مقدرة الخلايا على التجدد الذاتي تدريجياً أثناء تكَوُّنُ الدم بالمقابل يزداد الانقسام الفتيلي لهذه الخلايا تدريجياً استجابةً للعوامل النمو و تصل إلى ذروتها في منتصف عملية تكَوُّنُ الدم
  - عندما تصل الى مرحلة الخلايا الطليعية ، تنقسم و لكن لا تجدد ذاتها و تتطور الصفات الشكلية و النشاط الوظيفي و تصبح الخلايا التي تشكلت ناضجة (جدول 13 – 1).
  - تؤثر عوامل النمو على انقسام الخلايا السليفة و الطليعية و تساعد في تمايز الخلايا الناضجة و تعزز من وظائف الخلايا الناضجة.
  - قد يقوم عامل نمو واحد بهذه الوظائف الثلاثة أو قد تكون بمستويات مختلفة من الشدة لعوامل نمو مختلفة. يوضح الجدول (13 – 2) صفات عوامل النمو المميزة.

1- تستخدم عوامل النمو سريرياً لزيادة الخلوية في نقي العظم و تعداد خلايا الدم. تشمل التطبيقات العلاجية لعوامل النمو: 1- زيادة عدد خلايا الدم في الحالات المرضية أو في ظروف معينة كالمعالجة الكيميائية و التعرض للإشعاعات التي تسبب نقص في عدد خلايا الدم

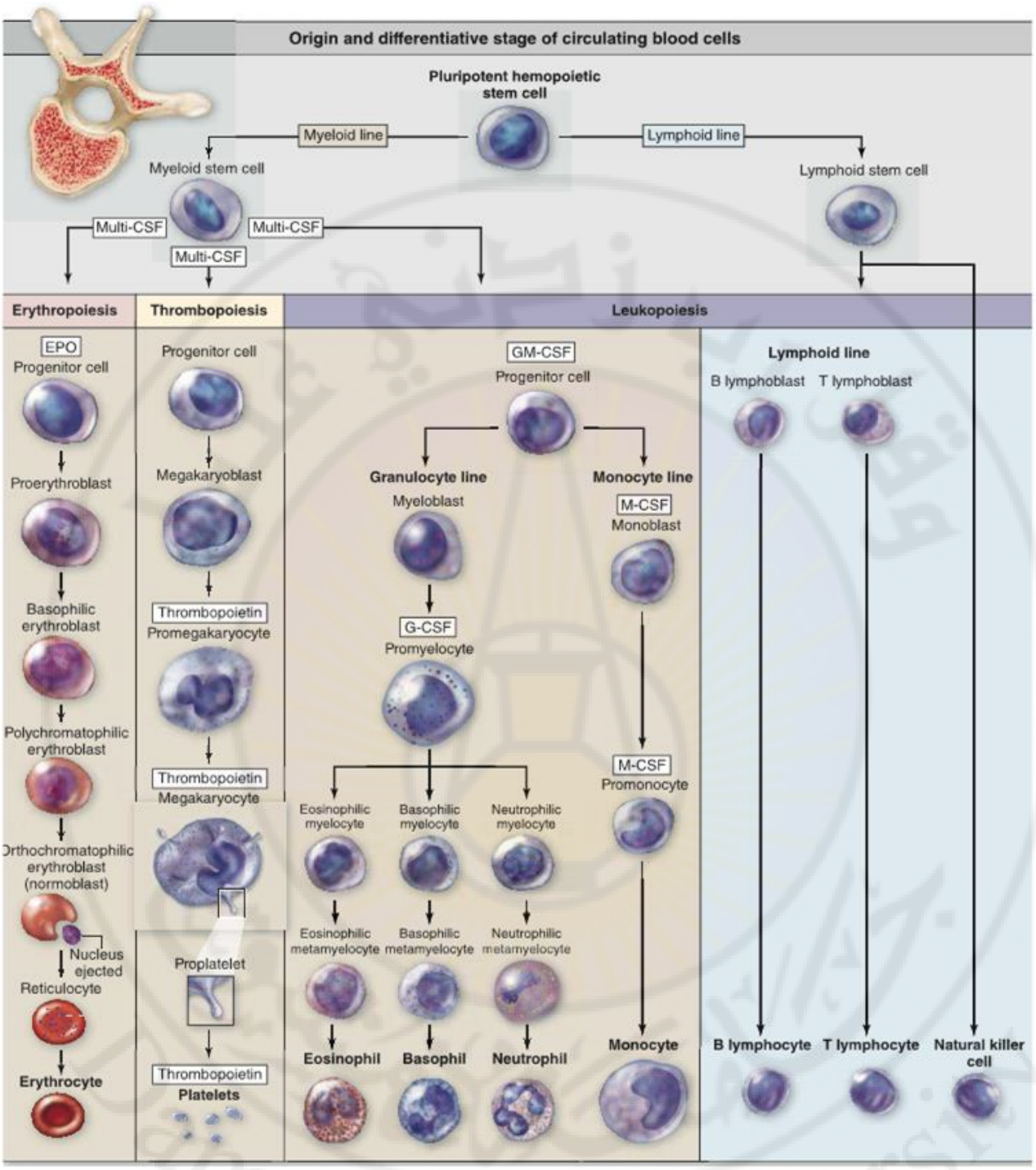
2-زيادة استزراع نقي العظم بكفاءة من خلال تعزيز التكاثر الخلوي

3- تعزيز مناعة المرضى الذين يعانون من الأمراض السرطانية و المعدية و أمراض نقص المناعة

4- العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية Platelet Rich Plasmaأو PRP تقنية حديثة تقوم على فصل عينة من دم المريض ثم تثفيل هذه العينة للحصول على بلازمادموية غنية بالصفائح الدموية (مصدر مركز من الصفائح الدموية الذاتية)،يتم تنشيط الصفائح الدموية التي تم جمعها في PRPبإضافة الثرومبين والكالسيوم كلوريد، الذي يحث على تحرير العوامل النمو من حبيبات ألفا و من ثم حقنها في الشخص ذاته لمعالجة العديد من الأضرار العصبية والتهاب الأوتار، والإلتهابالعظمي المفصلي وأضرار عضلة القلب وإصلاح وإعادة بناء العظام والجراحة التجميلية وجراحة الفم، استزراع الخلايا الجذعية ،

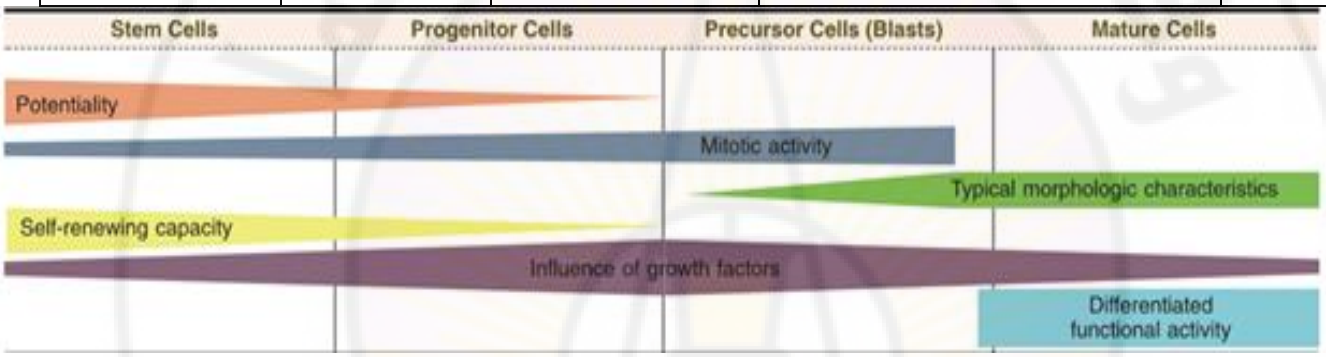
Table 1: Growth factors released by platelets

Growth factors	Function
Platelet-derived growth factor	Proliferation and chemotaxis of fibroblasts
	Mitogenesis of mesenchymal stem cells and endothelial cells
	Synthesis of extracellular matrix and hyaluronan production
Transforming growth factors α and β	Promotes cell mytosis
	Collagen production
	Stimulates DNA synthesis
	Expression of antimicrobial peptides
	Keratinocyte stimulation
	Angiogenesis
Vascular endothelial growth factor	Angiogenesis
	Cell proliferation
Epidermal growth factor	Cell growth
	Proliferation and differentiation of epidermic cells
	Promotes granulation tissue formation
	Co-stimulates angiogenesis
Fibroblast growth factor	Fibroblast chemotaxis
	Angiogenesis
	Matrix (collagen fibre) deposition
	Wound contraction



الشكل (13 – 2) منشأ الخلايا الدموية و مراحل تمايزها. تنقسم الخلايا كثيرة القدرات بشكل غير متناظر للمحافظة على مجموعاتها الخلوية (عددها) و تعطي سلسلتين أساسيتين من الخلايا السليفة و هي **الخلايا الجذعية اللمفاوية** و **الخلايا الجذعية النِقَوِيَّة** . يوضح الشكل سليفة الخلية النِقَوِيَّة و خلايا طليعية (نسيلة) (أو أورمات) مكونة للكريات الحمر و للصفيحات الدموية و للخلايا المحببة و للوحيدات. تشكل السلسلة اللمفاوية خلايا مكونة للمفاويات و جزءاً منها في نقي العظم و الجزء الأخر في الأعضاء اللمفاوية.

طور	خلايا جذعية stem cells	خلايا سليفة progenitor cells	خلايا طليعية(نسيلية) precursor cells	خلايا ناضجة mature cells	
المورفولوجيا		لا يمكن التمييز مورفولوجياً بين الخلايا الجذعية و السليفة ، لها الصفات الشكلية للمفاويات	بدء التمايز الشكلي (الموفولوجية)	التمايز الشكلي (الموفولوجية) واضح جدا	
النشاط الإنقسامي		-نشاط انقسامي منخفض - تجدد ذاتي - قليلة العدد وأعشاش مبعثرة في نقي العظم - كثيرة القدرات	-نشاط انقسامي عالي - تجدد ذاتي - تتواجد في العظم في الأعضاء اللمفاوية - ثنائية أو أحادية القدرات	-نشاط انقسامي عالي - لا تتجدد ذاتي - تتواجد في العظم في الأعضاء اللمفاوية - أحادية القدرات فقط	- لايوجد نشاط انقسامي - لا تتجدد ذاتي - ذات تمايز انتهائي - تتواجد في الدم و الأعضاء المكونة للدم



الجدول 13–1 التغيرات في خواص الخلايا المكونة للدم أثناء التمايز

Cytokine	Major Activities and Target Cells*	Important Sources
Stem cell factor (SCF)	Mitogen for all hemopoietic progenitor cells	Stromal cells of bone marrow
Erythropoietin (EPO)	Mitogen for all erythroid progenitor and precursor cells, also promoting their differentiation	Peritubular endothelial cells of the kidney; hepatocytes
Thrombopoietin (TPO)	Mitogen for megakaryoblasts and their progenitor cells	Kidney and liver
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	Mitogen for all myeloid progenitor cells	Endothelial cells of bone marrow and T lymphocytes
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF or filgrastim)	Mitogen for neutrophil precursor cells	Endothelial cells of bone marrow and macrophages
Monocyte colony-stimulating factor (M-CSF)	Mitogen for monocyte precursor cells	Endothelial cells of marrow and macrophages
Interleukin-1 (IL-1)	Regulates activities and cytokine secretion of many leukocytes and other cells	Macrophages and T helper cells
Interleukin-2 (IL-2)	Mitogen for activated T and B cells; promotes differentiation of NK cells	T helper cells
Interleukin-3 (IL-3)	Mitogen for all granulocyte and megakaryocyte progenitor cells	T helper cells
Interleukin-4 (IL-4)	Promotes development of basophils and mast cells and B-lymphocyte activation	T helper cells
Interleukin-5 (IL-5) or eosinophil differentiation factor (EDF)	Promotes development and activation of eosinophils	T helper cells
Interleukin-6 (IL-6)	Mitogen for many leukocytes; promotes activation of B cells and regulatory T cells	Macrophages, neutrophils, local endothelial cells
Interleukin-7 (IL-7)	Major mitogen for all lymphoid stem cells	Stromal cells of bone marrow

جدول 13 – 2 عوامل النمو المحفزة على عملية تَكَوُّنُ الدم (عوامل تنبيه المستعمرة).

نقي العظم Bon marrow

- يتواجد في القنوات اللبية للعظام الطويلة و تجاويف العظم القنوي (الإسفنجي)
- يوجد نوعين من نقي العظم بناءاً على الشكل في الفحص العياني:
  - **نقي عظم أحمر** Red bone marrow مكون للدم يعزى لونه الأحمر إلى كثرة الدم و الخلايا المكونة للدم
  - **نقي عظم أصفر** Yellow bone marrow يعزى لونه الأصفر إلى إمتلاءه بالخلايا الشحمية و قلة أو غياب الخلايا المكونة للدم.
- في حديثي الولادة نقي العظم ذو لون أحمر و نشيط في إنتاج خلايا الدم و لكن مع نمو الطفل يتحول تدريجياً إلى الأصفر. يُستبدل نقي العظم الأصفر بنقي عظم أحمر تحت ظروف معينة كحالات النزف الشديد و حالات عوز الأكسجين.
- يتألف نقي العظم الأحمر من

1-نسيج سدوي (داعم)

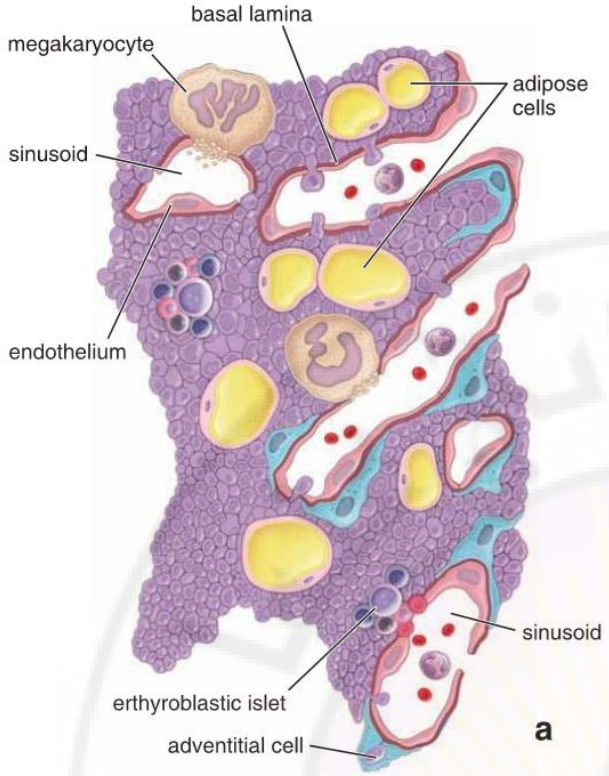
يتكون النسيج السدوي من شبكة من أورومات ليفية متخصصة تدعى خلايا شبكية أو خلايا برانية adventitial cell, also called a reticular cell) لها داعم و كما تلعب دور في تمايز الخلايا المكونة للدم عن افراز العديد من عوامل النمو و السيتوكينات) و شبكة دقيقة من ألياف شبكية. يحتوي مطرق نقي العظم على كولاجين نمط I و بروتيوغليكانات و فيبرونكتين و لامينين. يتفاعل البروتين السكري الأخير (لامينين) مع الأنتغرينات لربط الخلايا بالمطرق

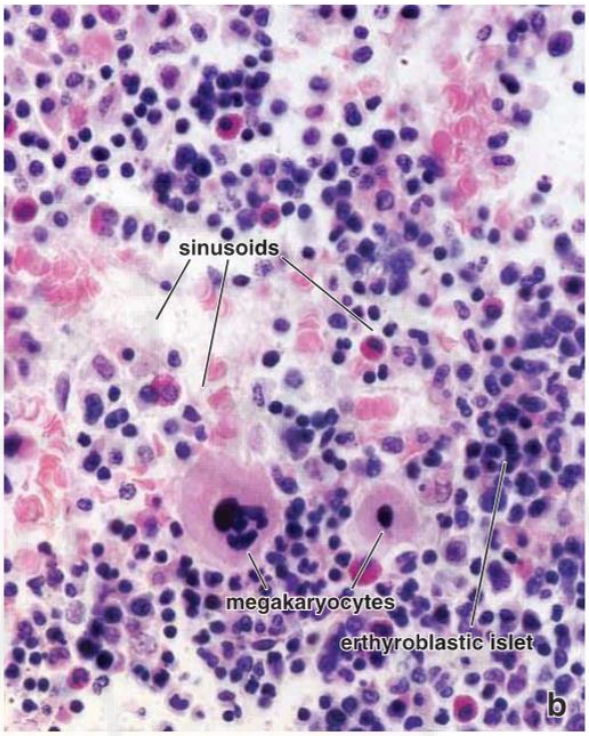
2- **حبال من خلايا أو جزر مكونة للدم** تنتظم في حبال بين أشباه الجيوب الدموية و تحتوي هذه الحبال الخلوية على أعشاش مكونة من أنماط متنوعة من مراحل تمايزية مختلفة لخلايا مكونة للدم و خلايا النواء و بلاعم و الخلايا البدينة و خلايا شحمية. تزداد الخلايا الشحمية مع التقدم بالعمر و تصبح هي الغالبة. يوجد بين هذه الخلايا شبكة من الألياف الشبكية. تدخل الخلايا الدموية المتمايزة من الحبال المكونة لخلايا الدم الى مجرى الدم عبر ثقوب خلايا البطانية (الشكل 13-4).

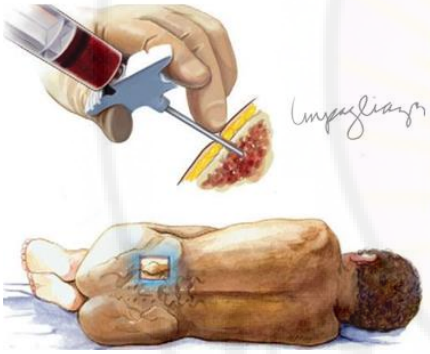
3- أشباه جيوب دموية (شعيرات دموية غير مستمرة الجيبانات) sinusoids .. تتكون أشباه الجيوب من طبقة غير مستمرة من خلايا بطانية و صفيحة قاعدية متقطعة . تتوضع بين الشرينات و الوريدات و يعتقد انها تنشأ من الاوعية القشرية في العظم و تشكل جملة دوران مغلقة يعد نقي العظم الأحمر مكان لبلعمة الخلايا الدموية البالية بواسطة البلاعم و أيضاً مخزن للحديد الناتج عن تحطيم الهيموغلوبين.

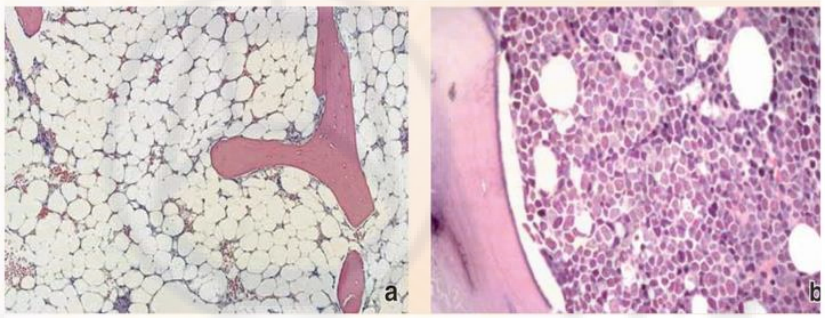
التطبيق الطبي

- ***النقي و الخلايا الجذعية*** *يحتوي على خلايا جذعية تستطيع إنتاج أنسجة أخرى بالإضافة الى خلايا الدم. و نظراً لكونها تتميز بقدرة عالية على التمايز فإن لهذه الخلايا إمكانية توليد خلايا متخصصة لا يمكن للجسم رفضها لأنها ناتجة عن خلايا جذعية من الشخص ذاته. لإجراء ذلك يتم جمع خلايا جذعية من النقي الأحمر و تزرع في أوساط مغذية مناسبة لتخفيز تكاثرها و تمايزها إلى النوع الخلايا المطلوب زراعته. تستخدم بعد ذلك الخلايا الناتجة عن الإستزراع لإستبدال خلايا محددة مصابة بخلل و في هذه الحالة فإن الشخص المتبرع و المستقبل نفسه و بذلك يكون التوافق النسيجي كاملاً مع إنعدام احتمالية الرفض. على الرغم من أن هذه الدراسات ما تزال في البداية في حيوانات التجريبية إلا أن لها إنطلاقة واعدة في المعالجات السريرية.*









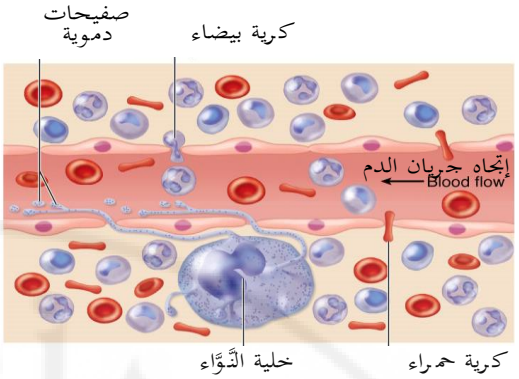
الشكل (13 – 3) الشكل العلوي : نقي العظم الأحمر (مرحلة النشاط في تكون الدم). يحتوي النقي الأحمر على خلايا دهنية و العديد من السلائف الخلوية. يتكون النقي من أشباه جيوب دموية تتواجد بين النسيج السدوي الذي يحتوي خلايا أورمية ليفية شبكية متخصصة و شبكة مطرق خارج خلوي. تفرز الخلايا الشبكية العديد من العوامل المحفزة لتشكل المستعمرات. يشكل النسيج الداعم (سدوي) البيئة المجهرية للمحافظة على الخلايا الجذعية المكونة للدم و على تكاثرها و تمايزها. يظهر المقطع مكونات النقي الأحمر. إن أشباه الجيوب الدموية المحتوية على كريات حمر محاطة بنسيج سدودي فيه خلايا شحمية و خلايا برانية و جزر أو حبال من خلايا مكونة للدم.. **الشكل العلوي : يوضح نسبة خلوية نقي العظم في خزعة من نقي العظم -a** لاحظ نقي لشخص يعاني من فقر دم غير متنسج aplastic anemia تغز فيه الخلايا الدهنية و تكاد تكون الخلوية لنقي العظم معدومة – **b** لاحظ الزيادة خلوية نقي العظم لشخص يعاني من سرطان ذو منشأ النقوي

- ***خزعة نقي العظم و معرفة خلوية نقي العظم***

تستخدم الخزعة من نقي العظم لتشخيص العديد من أمراض الدم (فقر الدم و سرطان الدم ... الخ). تؤخذ خزعة بإبرة خاصة يتم إدخالها في العرف الخلفي لعظم الحرقفة و تستخرج عينة من نقي العظم لفحصها. عادة ما تفحص خلوية نقي حسب العمر و تطبق المعادلة التالية: خلوية نقي العظم لشخص بعمر 30 = 100- عمر الشخص (30) ± 10 = (70± 10) تنقص الخلوي كلما تقدمنا في العمر أو في حالات فقر الدم المزمنة و تزداد الخلوية في حالات الأورام كالأورام النقوية و غيرها من أورام الخلايا المكونة للدم

☐ **تَكَوُّنُ الحمر Erythropoiesis**

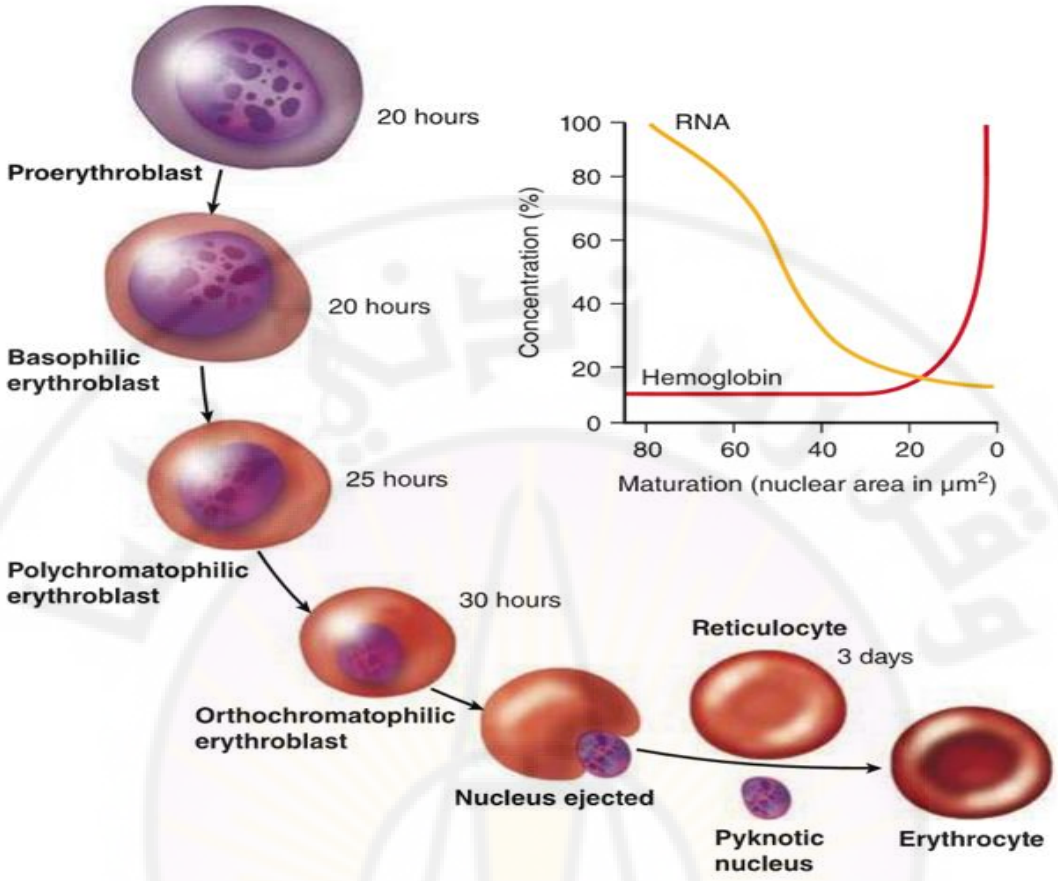
- تتضمن عملية نضج الكريات الحمر تصنيع الهيموغلوبين و تشكل جسيمات صغيرة قرصية مقعرة الوجهين عديمة النواة.



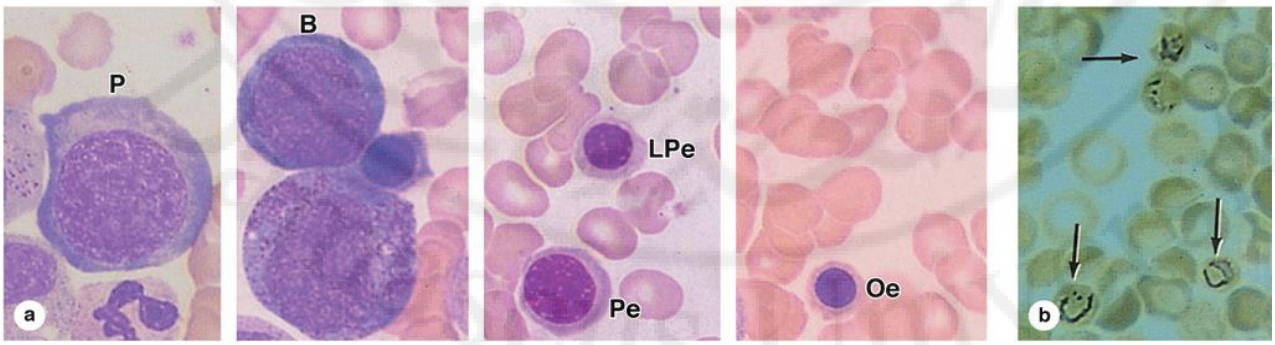
الشكل (13 – 4) الجيبانات البطانية في النقي النشيط. رسم تخطيطي يوضح كريات حمراء و بيضاء و صفيحات دموية ناضجة حديثة التشكل في النقي تدخل إلى مجرى الدم من خلال شعيرية جيبانية بطانية. نظراً لعدم قدرة الكريات الحمر على الهجرة عبر جدران الشعيرات الجيبانية بشكل فعال بخلاف الكريات البيضاء، لذا يعتقد دخولها بالتدرج الضغطي عبر الجيبانات. تعبر الكريات البيضاء جدار الجيبانات من خلال نشاطها الذاتي و على ما يبدو تعبر جميع خلايا الدم من خلال الثقوب المتواجدة بين الخلايا البطانية. تشكل خلايا النواء إستطالات رقيقة تخترق الثقوب بين الخلايا البطانية لتتحرر الصفائح من نهاياتها.

- تخضع الكرية أثناء نضجها إلى العديد من التغيرات الكبيرة (الشكل 13-5) تتمثل في إنخفاض حجم الخلية و النواة و زوال النوية و تكثف الكروماتين حتى تبدو النواة نقطية المظهر و بعدها تخرج من الخلية.
- يلاحظ نقص تدريجي في عدد الجسيمات الريبية (إنخفاض تلونها القاعدي الخلايا) مع زيادة تلقائية في كمية الهيموغلوبين (بروتين محب للملونات الحامضية) في الهيولى، بالإضافة الى إختفاء المتقدرات و العضيات الهيولية الأخرى.
- تستغرق عملية تطور الكرية الحمراء من أول خلية يمكن تمييزها الى تحرر **الخلايا الشبكية** Reticulocytes في الدم ما يقارب الأسبوع
- الكرية الحمراء خلية ناضجة تمايزت الى مرحلة تمتلك فيها القدرة على القيام بوظائفها النوعية.
- يحفز البروتين السكري الإريثرويتين Erythropoietin، عامل نمو مفرز من الكلية إنتاج RNA الرسول لبروتين الغلوبين Globin، أي الجزء البروتيني في الهيموغلوبين، الضروري لتشكل الكريات الحمر.
- تمر الكريات الحمر بالمراحل التالية (الشكل 13-5):
- **طليعية (نسيلة) الأرومة الحمراء** Proerythroblast أولى الخلايا التي يمكن تمييزها في سلسلة تشكل الكريات الحمر (الشكل 13-6)، و هي خلايا كبيرة تحتوي على كروماتين شريطي مفكك و نوية و هيولى اساسية التلون.
- **الأرومات الحمراء المحبة للملونات الأساسية** Basophilic erythroblasts هيولاها شديدة التلون بالملونات الأساسية و ذات نواة كثيفة و نوية غير مرئية. يعود التلون الاساسي لهذين النوعيين من الخلايا الى وجود أعداد كبيرة من الجسيمات الريبية المتعددة المسؤولة عن تصنيع الهموغلوبين.
- **الأرومات الحمراء متعددة الألوان** Polychromatophilic erythroblasts. خلال هذه المرحلة ينقص حجم الخلية و تقل الجسيمات الريبية و تمتلئ بعض مناطق من الهيولى بالهيموغلوبين لذا تبدو المناطق ذات تلون حامضي و قعدي مما يعطيها شكل متعدد الألوان
- **الأرومات الحمراء السوية أو متماثلة اللون** Orthochromatophilic erythroblastsيستمر في هذه المرحلة حجم الخلية بالتناقص و النواة بالتكثف و تبدو الهيولى متجانسة حامضية التلون
- . **خلايا شبكية** Reticulocytes يتم في مرحلة متأخرة طرح النواة من الخلية و ابتلاعها عن طريق البلاعم. تبقى أعداد صغيرة من الجسيمات الريبية المتعددة في الخلية و تظهر بصبغة أزرق الكريزيل اللامع كشبكة. تعبر الخلايا الشبكية الى مجرى الدم و تشكل 1% من الكريات الحمراء و تفقد الجسيمات الريبية و تصبح كريات حمراء ناضجة.

☐ **نضج الخلايا المحببة (المحببات)** Maturation of granulocytes



الشكل (13 – 5) ملخص نضج الكريات الحمر. يبين التغير اللوني المستمر في الهيولى استمرار انخفاض التلون القعدي و زيادة تركيز الهيموغلوبين من مرحلة طليعية (نسيلة) الكرية الحمراء إلى مرحلة تشكل الكرية الحمراء الناضجة. لاحظ انخفاض تدريجي في حجم النواة و زيادة تكثف الكروماتين يتبعه خروج النواة النقطية (المتغلظة). تشير الأوقات إلى متوسط فترة كل مرحلة من مراحل نضج الكرية الحمراء. يمثل الشكل البياني إلى تركيز 100 % و هي أعلى تركيز للهيموغلوبين و RNA .



الشكل (13 – 6) تكوّن الكريات الحمر. السلائف الأساسية للكريات الحمر . (**a**) صورة مجهرية تبين طليعية (نسيلة) أورومات الحمراء كبيرة جداً (A) و أورومة كريات حمر محبة الأساس صغيرة الحجم (B) فيها هيولى محبة للأساس جداً و أورومات حمراء متعددة الألوان نموذجية و أورومات حمراء متعددة الألوان متأخرة (PE و LPE) فيها مناطق هيولية اساسية وحمضية و أورمات حمراء سوية أو متماثلة اللون صغيرة الحجم (OE) ذات هيولى شبيه بهيولى الكريات الحمر الناضجة. تكبير 400، صبغة رايت.(**b**) صورة مجهرية تحتوي على خلايا شبكية (أسهم) لم تفقد الجسيمات الريبية الحرة بشكل كامل تُستخدم لتصنيع بروتين الغلوبين. ملون RNA. تكبير 1400، صبغة كريسيل الأزرق اللامع.

- تتميز عملية نضج الخلايا المحببة بتغيرات هيولية تتمثل بتصنيع عدد من البروتينات تتراكم في **الحبيبات اللازوردية و الحبيبات النوعية** Azurophilic and Specific Granules.
- يتم تصنيع البروتينات في الشبكة الخشنة و جهاز غولجي على مرحلتين متتاليتين (الشكل 13-7): 1- مرحلة أولى: تتشكل الحبيبات اللازوردية التي تحتوي أنزيمات حالة و تتلون بصبغات قاعدية و هي متشابهه الى حد ما في جميع الكريات البيضاء المحببة الثلاثة.2-مرحلة ثانية: يحدث تغير في نشاط جهاز غولجي لتركيب بروتينات الحبيبات النوعية و التي تختلف محتوياتها و خواصها في كل نوع من أنواع الخلايا المحببة الثلاثة (الشكل 13-8).

تمر الكريات البيض المحببة بالمراحل التالية (الشكل

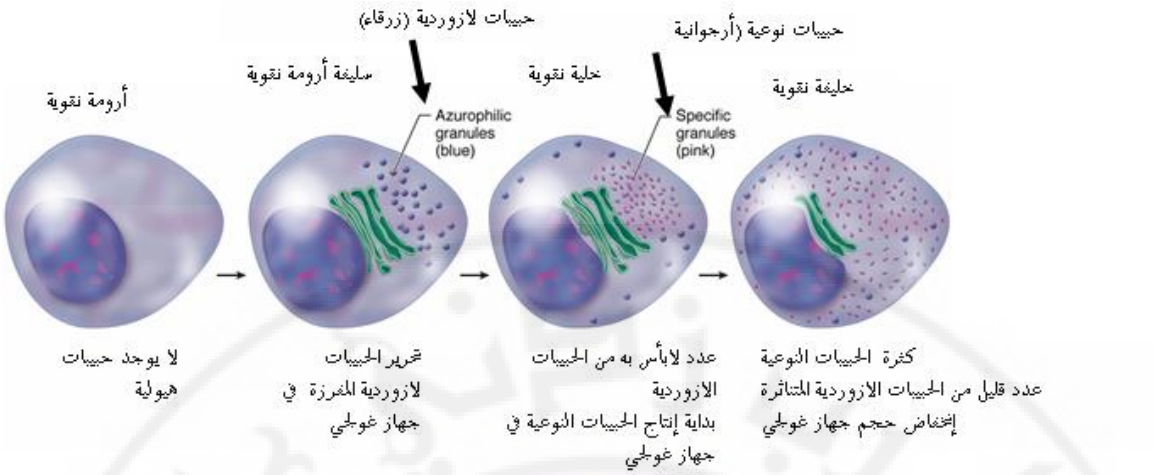
I. **الأرومات النقوية** Myeloblasts أكثر الخلايا غير الناضجة قابلية للتميز في السلاسل النسيج النقوية (الشكل 13-9). تحتوي على كروماتين متناثر دقيق و نوية شاحبة.
II. **الخلايا الطليعية (النسيلية) النقوية** Promyelocytes تتميز بوجود هيولى محب للأساس و حبيبات لازوردية تحتوي على أنزيمات حالة و بيروكسيداز نقياني. تعطى خلايا طليعية (نسيلة) النقوية نتيجة تفعيل مجموعات مختلفة من الجينات ثلاثة سلاسل مختلفة من الخلايا المحببة.
III. **خلايا خَليفَةُ النِقَويَّة** Metamyelocytes تتمثل أول علامة تمايز في الخلايا النقوية بزيادة تدريجية في العدد الحبيبات النوعية و إحتلالها معظم الهيولى تنضج **الخلايا النقوية العدلة و الأيوزينية و المحبة للأساس** بتكثف نواها. قبل النضج الكامل (الشكل 13-10)
  - تمر الخلايا العدلة بمرحلة وسيطة تتميز بتشكل **خلية شريطية أو مأطورة** Stab or Band cell ذات نواة متطاولة و لكنها غير مفصصة.
  - تمثل العدلات معظم الخلايا المحببة و تستغرق الأورمات النقوية 11 يوماً لتعطي خلايا عدلة ناضجة تجري في الدم.

التطبيق الطبي

يدعى ظهور أعداد كبيرة من العدلات غير الناضجة (خلايا شريطية) في الدم زيحان لليسار (إنزياح لليسار) Shift to left و لهذا أهمية سريرية، و عادة ما يشير إلى عدوى جرثومية.

  - تحت الظروف الطبيعية تحدث خمسة إنقسامات خيطية في مراحل تطور الأورمات النقوية و طليعية (نسيلة) الأورمة النقوية و الخلايا النقوية العدلة.
  - تمر العدلات في تطورها و نضجها ضمن أحياز أربعة وظيفية و تشريحية معينة في الجسم:
    1. **حيز تكون الخلايا المحببة في النقي**
    2. **حيز التخزين** تُختزن الخلايا الناضجة في نقي العظم حتى تحرر
    3. **حيز مجرى الدم**
    4. **حيز هامشي (جداري)** تلتصق مجموعة من العدلات بالخلايا البطانية في الوريدات التالية للشعيرات الدموية و الأوردة الصغيرة (الشكل 13-11). قد تبقى العدلات في بعض الأعضاء في الحيز الهامشي لعدة ساعات و دون هجرة مباشرة للخلايا من الجملة الوعائية المجهرية.

5- يشكل النسيج الضام الحيز الخامس للعدلات تهاجر الخلايا الى النسيج الضام، حيث تبقى العدلات في النسيج الضام على قيد الحياة لعدة أيام ثم تموت بالموت المبرمج (الاستماتة) بغض النظر فيما أنجزت وظيفتها البلعمية الرئيسية أم لا.تدخل العدلات و الخلايا المحببة الأخرى النسيج الضام من خلال الهجرة عبر الإرتباطات بين الخلوية الموجودة بين الخلايا البطانية للشعيرات الدموية و الوريدات التالية للشعيرات الدموية بالانسلال.

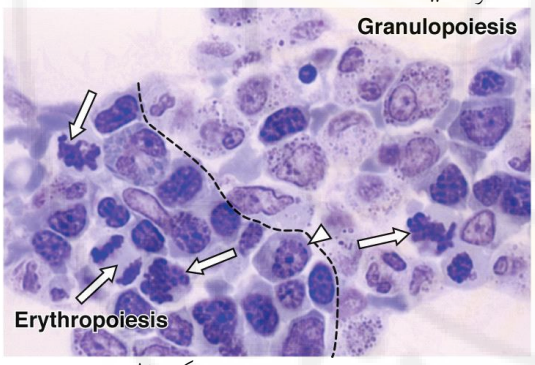


الشكل (13 – 7) تكون الخلايا المحببة: تشكل الحبيبات. رسم تخطيطي يوضح سلسلة التغيرات الهيولية أثناء نضج الكريات المحببة من الأرومات النِّقَوِيَّة. تتشكل الجسيمات الحالة أو الحبيبات اللازوردية ذات اللون الأزرق في مرحلة طليعية (نسيلة) الأَرومَةِ النِّقْوِيَّة بينما تتشكل الحبيبات النوعية ذات اللون الأرجواني لكل نوع من الكريات المحببة في مرحلة الخلايا النِّقَوِيَّة. يكتمل تشكل جميع الحبيبات في مرحلة خَلِيفَةُ النِّقَوِيَّة عندما يبدأ تجعد النواة .

التطبيق الطبي

- *... جميع محتوى الأحياز من العدلات لمعرفة التغيرات في عدد العدلات في الدم.لذا فإن كثرة العدلات Neutrophilia أي زيادة عددها في مجرى الدم، ليس من الضروري أن يكون ناتجاً عن زيادة في إنتاجها . يسبب النشاط العضلي الشديد أو حقن الأدرينالين زيادة عدد العدلات في الحيز الهامشي و التي تتحرك إلى حيز الدورة الدموية حيث يلاحظ كثرة للعدلات دون زيادة في إنتاجها . تسبب الستيروئيدات القشرية (هرمونات غدة الكظر) زيادة في النشاط الانقسامي لطليعية (نسيلة) العدلات في نقي العظم مما يؤدي إلى زيادة عدد العدلات في الدم.*
- *تكثر العدلات أيضاً نتيجة لتحرير عدد كبير من العدلات من حيز التخزين النخاعيني. هذا النوع من كثرة العدلات هو مؤقت يتبعه فترة نقاهة لا يحصل فيها تحرير العدلات.*
- *كثرة العدلات الناجم عن الإصابات الجرثومية هو نتيجة زيادة في إنتاج العدلات و بقائها قليلاً في حيز التخزين النخاعيني. تظهر في مثل هذه الحالات أشكال غير ناضجة من العدلات الشريطية و العدلات السوية و أيضاً خلايا نقيانية في مجرى الدم. إن فترة بقاء العدلات أثناء الإصابة بالعدوى أطول من فترة بقاءها الناتجة عن النشاط العضلي الشديد.*

تكون المحببات



تكون الحمر

الشكل (13 – 8) تطور الكريات الحمراء و الخلايا المحببة في نقي العظم .تتطور الخلايا الطليعية (نسيلة) لمختلف نسائل الخلايا المكونة للدم بجانب بعضها و تختلط خلاياها في جزر أو حبال خلوية في نقي العظم. مقطع بلاستيكي لنقي العظم الأحمر يبين أشكال انقسامية (أسهم) و خلية بلازمية (رأس السهم) و مناطق مميزة لتكون الخلايا الحمر و المحببة. معظم الخلايا المحببة غير الناضجة في مرحلة الخلايا النِّقَوِيَّة و تحتوي هيولها على حبيبات لازوردية كبيرة داكنة التلون و حبيبات نوعية صغيرة أقل تلون. تكبير 400، صبغة جيمسا.

نضج الخلايا غير المحببة Maturation of Agranulocytes

هناك صعوبة في دراسة خلايا طليعية (نسيلة) الوَحيدات و اللمفاويات نظراً لعدم إحتواء الخلايا على حبيبات هيولية نوعية أو تفصص نووي و كلاهما صفتين تسهل

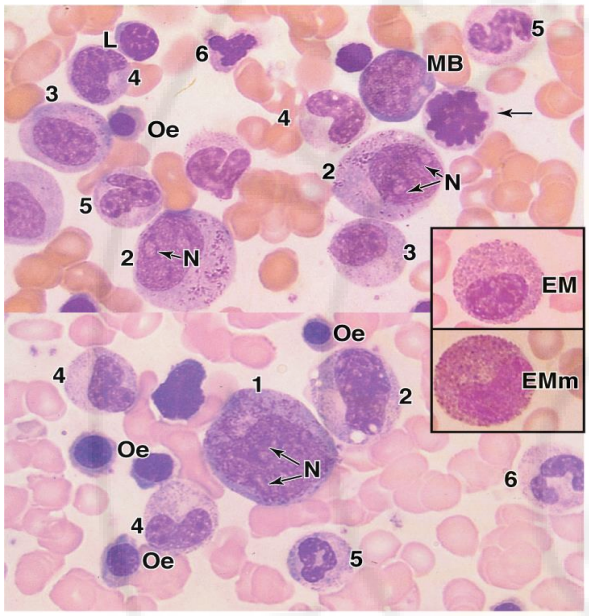
التمييز بين الخلايا الفتية و الخلايا الناضجة المحببة. يتم تمييز اللمفاويات و الوَحيدات في المسحات الدموية بناءاً على حجمها و بنية الكروماتين و وجود النوية.

الوَحيدات Monocyte

- أرومة الوَحيدات Monoblast خلية سليفة مسؤولة عن تكوين الوحيدات التي تشبه إلى حد كبير الأرومة النقوية في صفاتها الشكلية.
- تعطي أرومة الوحيدة بعد تمايزها **خلايا طليعية (نسيلة) الوَحيدات** Promonocytes، خلايا كبيرة يبلغ قطرها أكثر من 18 ميكرون و هيولاها محبة للأساس و ذات نواة كبيرة مسننة قليلاً و فيها كروماتين شريطي و نوية واضحة.
- تنقسم طليعية (نسيلة) أرومات الوحيدة مرتين أثناء تطورها إلى الوَحيدات. تحتوي على كمية كبيرة من شبكة خشنة و جهاز غولجي متطور يحدث فيه تكثف الحبيبات. هذه الحبيبات هي جسيمات حالة أولية تظهر كحبيبات لازوردية صغيرة في الوَحيدات الدموية.
- تدخل الوَحيدات و تجول في مجرى الدم لفترة 8 ساعات تدخل بعدها في الأنسجة الضامة حيث تنضج و تتحول إلى بلاعم (خلايا بلعمية اخرى) و تؤدي وظيفتها لعدة أشهر.

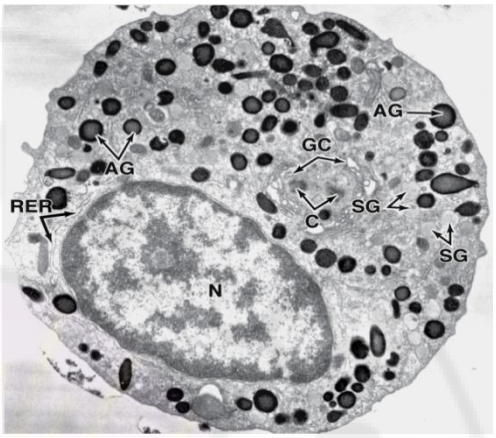
اللمفاويات Lymphocytes

- تنشأ اللمفاويات الجارية في الدم من التوتة و الأعضاء اللمفاوية المحيطية (طحال – عقد لمفاوية – اللوزات ...الخ) إلا أن جميع نسائل اللمفاويات مصدرها النقي.
- يهاجر بعضها إلى التوتة لإكتساب الصفات الكاملة للخلايا التائية و بعدها تتوزع في مناطق معينة في الأعضاء اللمفاوية المحيطية. تتمايز الخلايا السليفة الأخرى في نقي العظم أو في النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية إلى خلايا لمفاوية بائية تهاجر بعدها إلى أعضاء لمفاوية محيطية تستوطن فيها و تتضاعف في أحياز خاصة في هذه الأعضاء.
- تكتسب المجموعات الفرعية لسلسلة اللمفاويات أثناء تمايزها مستقبلات نوعية على سطحها و يكشف عنها بتقنيات المناعة الكيميائية النسيجية.
- تلعب عوامل انتساخ من عائلة Ikaros في تحويل HSCs الى خلايا سليفة تدعى المستعمرات المكونة للسلسلة اللمفاويات و هذه الخلايا قادرة على الإنقسام 2 – 3 مرة لتشكيل الأرومات اللمفاويات Lymphoblast



الشكل (13 – 9) تكون الخلايا المحببة. تظهر الخلايا الطليعية (نسيلة) النموذجية معلمة حسب التالي:. الأرومة النِّقَوِيَّة (MB) و طليعية (نسيلة) الخلايا النِّقَوِيَّة (1) و الخلايا النِّقَوِيَّة و الخلايا النِّقَوِيَّة المتأخرة (3) و الخلايا خليفة النِّقَوِيَّة (4) و الخلايا الشريطية (5) و الخلايا العدلة الناضجة المفصصة (6) . تبدو بعض المراحل المبكرة ذات نويات شاحبة (N). تبين الصورة المدرجة خلية نِّقَوِيَّة آيوزينية (EM) و خلية خليفة نِّقَوِيَّة (EMm) تتلون حبيباتها النوعية بشكل مختلف. تتشابه مراحل تطور هذه الخلايا و الخلايا الحبة للأساس مع العدلات ماعدا تلون حبيباتها النوعية و غياب المرحلة الشريطية. يُشاهد بين الكريات الحمر بعض أورمات حمراء سوية (OE) و خلايا لمفاوية صغيرة (L) و خلية انقسامية (أسهم). تكبير 400، صبغة رايت

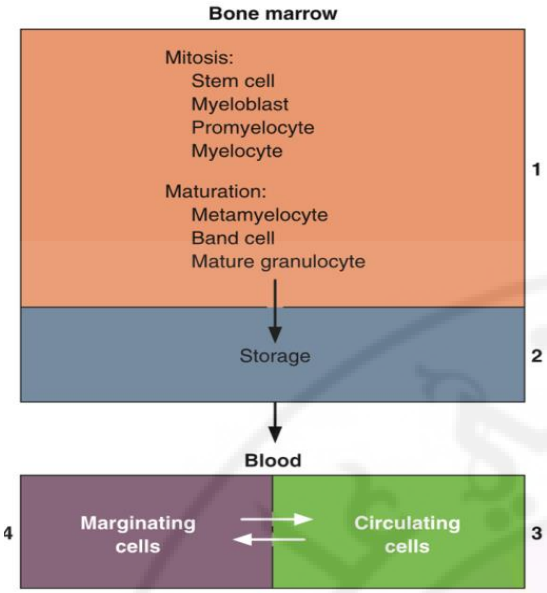
- تعبر بعض أورمات اللمفاويات عن عامل انتساخ GATA-3 و تغادر نقي العظم كي تصبح سلسلة لمفايات تائية بينما يعبر بعضها الأخر عن عامل



الشكل (13 – 10) الخلية النِّقَويَّة العدلة . تتشكل جسيمات حالة (حبيبات لازوردية) و حبيبات إفرازية نوعية في مرحلة تشكل الخلايا النِّقَويَّة. تظهر الصورة المجهرية البنية الدقيقة في خلية نِّقَويَّة عدلة ملونة بالبيروكسيداز، هيولاها تحتوي على حبيبات كبيرة لازوردية إيجابية للبيروكسيداز(AG) و حبيبات نوعية أصغر حجماً سلبية للبيروكسيداز (SG). يظهر تفاعل البيروكسيداز فقط في الخلايا العدلة الحاوية على حبيبات لازوردية ناضجة فقط و سلبي في الشبكة الخشنة (RER) و صهاريج جهاز غولجي (GC) المتوضعة حول المريكز (C) قرب النواة (N). تكبير 15,000.

- انتساخ Pax5 و تبقى في نقي العظم كي تتمايز و تتطور الى سلسلة لمفاويات بائية
- **طلائع** اللمفاوياتProlymphocytes البائية و التائية خلايا أصغرحجماً و تحتوي نسبياً على كمية أكبر من الكروماتين الكثيف و لكنها لا تمتلك مستقبلات سطحية لتمييزها على أنها **خلايا بائية أو تائية**.

- يتم في نقي العظم و التوتة تصنيع المستقبلات السطحية الخاصة بنسائل الخلايا اللمفاوية البائية و التائية
- لا يمكن تمييزها في التحضيرات النسيجية الروتينية لذا تستخدم تقنيات المناعة الكيميائية النسيجية بإستخدام واسمات نوعية للمفاويات و التي من شأنها التفريق بينهما.



الشكل (13 – 11) أحياز العدلات الوظيفية.تتواجد العدلات في الجسم ضمن أربع أحياز وظيفية و تشريحية مميزة. يتناسب حجم الأحياز مع عدد الخلايا.**1**) حيز تَكَوّن الخلايا المحببة. يقسم إلى جزء انقسامي و جزء نضجي .**2**) حيز التخزين (الاحتياطي) يتواجد في نقي العظم و يعمل كحاجز تخزين للعدلات و له القدرة على تحرير أعداد كبيرة من العدلات الناضجة حسب الطلب.**3**) حيز مجرى الدم (حيز الدوران) .**4**) حيز هامشي يتكون من العدلات غير الجارية و لكنها تلتصق بالخلايا البطانية بواسطة بروتينات السيلكتين للوريدات التالية للشعيرات الدموية و بالأخص في الرئة. يتساوى حجم حيز الدوران و الحيز الهامشي و يوجد تبادل دائم بين الحيزين.

سرطان الدم *Leukemias نسائل خبيثة من سلائف الكريات البيضاء. يحدث سرطان الدم في الأنسجة اللمفاوية و يدعى* ***سرطان الدم اللمفاوي*** *أو في نقي العظام و يدعى* ***سرطان الدم النقياني*** *أو* ***سرطان الدم الوحيدي****.تتميز بوجود خلايا* ***blasts*** *في الدم المحيطي في الحالات الحادة و وجود* ***myelocytes*** *في الحالات المزمنة*

- ***اللمفوما*** *هو تكاثر ورمي للخلايا اللمفاوية حيث يشكل كتلة ورمية ينشأ في العقد اللمفاوية أو خارج النسيج العقدي*
- ***الورم النقوي المتعدد*** *هو تكاثر خبيث للخلايا البلازمية*

- *تتميز هذه الأمراض بتحرير أعداد كبيرة من الخلايا غير الناضجة الى الدم. تظهر بعض أعراض سرطان الدم نتيجة*

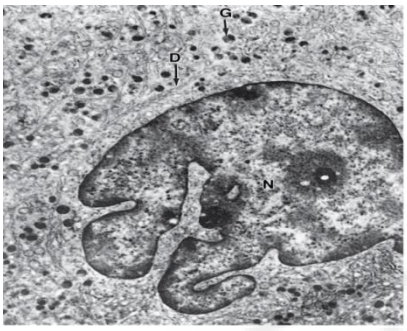
تبدل في تكاثر الخلايا و فقدان بعض أنواع الخلايا و إنتاج مفرط لبعضها الآخر. يعاني المريض من فقر الدم و أكثر عرضة للعدوى.

- *أخذ خزعة من نقي العظم طريقة سريرية مساعدة لدراسة سرطان الدم و إضطرابات نقي العظم الأخرى. تُدخل إبرة ضمن العظم الكثيف و تسحب عينة من نقي العظم. عادة ما تستخدم أضداد وحيدة نسلية موسومة نوعية لبروتينات محددة موجودة على أغشية سلائف الخلايا الدموية للمساعدة في تحديد (معرفة هوية) أنواع الخلايا التي تنشأ من الخلايا الجذعية و تساهم هذه التقنية في التشخيص الدقيق لنوع السرطان الدموي.*

منشأ الصفيحات الدموية Origin of platelet

- تمر الصفيحات أثناء تشكلها بالمراحل التالية
- تنقسم الخلايا السليفة التي تدعى الخلايا السليفة المكونة للصفيحات Megakaryocyte forming cellsو تعطي طلائع تدعى **أرومات النواء** Megakaryoblasts
- أرومات النواء خلايا كبيرة بقطر حوالي 30-50 ميكرون و ذات نوى غير مفصصة بيضاوية أو كلوية فيها العديد من النويات.
- تنقسم و ينتج عن ذلك دورات تضاعفية متكررة لل DNA و عدم انفصال الخلايا المنقسمة (الانقسامات الداخلية endomitosis :غياب الانفصال النووي و غياب الانفصال الهيولي) بحيث تصبح 8n to 64n بعدها يتوقف الدنا عن التضاعف و تصبح خلية عديدة الصيغة الصبغية بتأثير من عامل النمو thrombopoietin الذي يفرز من الكبد و الكلية. تبدو هيولى الخلايا متجانسة و و محبة للأساس (الشكل 13-13)
- تتحول أرومات النواء الى خلايا النواء Megakaryocytes (الشكل 13-12)
  - خلايا عملاقة يبلغ قطرها 35 – 150 ميكرون فيها نواة مفصصة غير منتظمة و نوية غير مرئية و كروماتين مغاير.
  - تحتوي هيولى الخلايا على العديد من المتقدرات و شبكة خشنة متطورة جداً و جهاز غولجي متسع تنشأ منه حبيبات نوعية في الصفيحات. تتواجد متناثرة في نقي العظم خاصة قرب الشعيرات الجيبانية.
  - تمتد من خلايا النواء عدة إستطالات هيولية متفرعة يبلغ طولها أكثر من 100 ميكرون و عرضها 2-4 ميكرون. تدعى **طليعية (نسيلة) الصفيحات الدموية** Proplatelets.
- تخترق طليعية (نسيلة) الصفيحات الشعيرات الجيبانية من خلال الخلايا البطانية و تبدو كإستطالات طويلة تتوضع بشكل طولي في الأوعية الدموية موازية لجريان الدم (الشكل 13-4).
  - يحتوي هيكل طليعية (نسيلة) الصفيحات الدموية على خيوط الأكتين و حزم رخوة من نبيبات قطبية دقيقة يتم من خلالها نقل العضيات الهيولية و الحويصلات الغشائية و الحبيبات النوعية.
  - تشكل عروة من النبيبات الدقيقة توسع بشكل الدمعة في النهاية القاصية لطليعية (نسيلة) الصفيحات الدموية.
  - تنفصل الهيولى في هذه العرى لتشكل صفيحات دموية فيها حزم هامشية (جدارية) من النبيبات الدقيقة و الحويصلات و الحبيبات (الشكل 13-12b).
- تتبلمر النبيبات الدقيقة أثناء نمو طليعية (نسيلة) الصفيحات الدموية في كلا الإتجاهين. لا يعتمد زيادة طول طليعية (نسيلة) الصفيحات الدموية على التبلمر و لكن على آلية انزلاق بروتين الدينين التي تشبه تمدد السلالم.
- تحتوي خلايا النواء الناضجة على إنغمادات في الغشاء الهيولي تتفرع داخل الهيولى مشكلة ما يسمى **أغشية الحدود الفاصلة أو أغشية التأريف** Demarcation membrane (الشكل 13-12) مشكلة خطوط كسر أو شقوق لتحرير الصفيحاتالدموية. يعتقد حالياً بأنها تمثل مخزن غشائي يسمح بزيادة طول طليعية (نسيلة) الصفيحات الدموية بشكل مستمر و سريع.

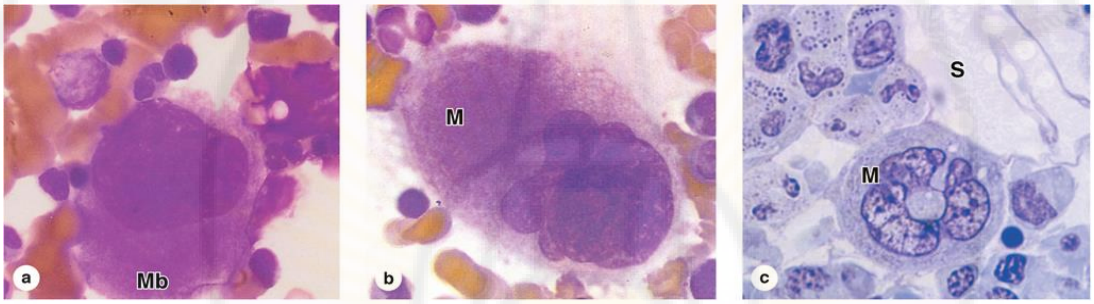
- تنتج كل خلية نواء عدة آلاف من الصفيحات الدموية و بعدها تظهر علامات الموت المبرمج على بقايا خلية النواء و تزول عن طريق البلعمة.



الشكل (13 – 12) البنية الدقيقة لخلايا النواء. لاحظ تفصص النواة (N) و العديد من الحبيبات الهيولية (G) و شبكة كثيفة من الأغشية التأريف (الحدود الفاصلة) (D) ضمن الهيولى. كان يُعتقد فيما مضى بأن أغشية التأريف ثقوب يتم من خلالها إنفصال الصفيحات الدموية إلا أنها تعتبر حالياً مخزن غشائي تُستخدم لإطالة سلائف الصفيحات الدموية العديدة التي تمتد من سطح خلايا النواء.

التطبيق الطبي

تتميز بعض أشكال مرض فرفرية قليل الصفيحات Thrombocytopenia purpura بإنخفاض عدد الصفيحات في الدم و تبدو الصفيحات الدموية مرتبطة بهيولى خلايا النواء مما يشير لوجود عيب أو خلل في آلية تحرير الصفيحات الدموية. تبلغ فترة حياة الصفيحات الدموية تقريباً 10 أيام.



الشكل (13 – 13) أرومة النواء و خلايا النواء .(a) تبدو أورمات النواء (MB) كبيرة الحجم ، يندر تواجدها في نقي العظم و ذات هيولى محب للأساس. تكبير 1400، صبغة رايت .**(b)** تخضع أورمات النواء إلى انقسام داخلي (تضاعف DNA دون انقسام الخلية) و تصبح متعددة الصيغة الصبغية، تتمايز بعدها إلى خلايا النواء (M). تبدو خلايا النواء أكبر حجماً و تحتوي على هيولى أقل تلوناً يالأساس.**(c)** صورة مجهرية لمقطع في نقي عظم يبين خلية نواء (M) قرب الجيبانات (S).

1. In which of the following cells involved in erythropoiesis does hemoglobin synthesis begin?
a. Orthochromatic erythroblast
b. Polychromatophilic erythroblast
c. Reticulocyte
d. Basophilic erythroblast
e. Proerythroblast

2. Which of the following can be used to describe megakaryocytes?
a. Multinucleated
b. Formed by fusion of haploid cells
c. Precursors to bone marrow macrophages
d. A minor but normal formed element found in the circulation
e. Possess dynamic cell projections from which one type of
formed element is released

3. Which cytoplasmic components are the main constituents of the dark precipitate that forms in reticulocytes upon staining with the dye cresyl blue?
a. Golgi complexes
b. Hemoglobin
c. Nucleoli
d. Nuclear fragments
e. Polyribosomes

4. Which process occurs during granulopoiesis but not during erythropoiesis?
a. Cells lose their capacity for mitosis
b. Euchromatin content increases
c. Nucleus becomes increasingly lobulated
d. Overall cell diameter decreases
e. Overall nuclear diameter decreases

5. What fate often awaits granulocytes that have entered the marginating compartment?
a. Undergo mitosis
b. Crossing the wall of a venule to enter connective tissue
c. Cannot reenter the circulation
d. Differentiate into functional macrophages
e. Begin to release platelets

النسيج العضليMuscle Tissue

سمات النسيج العضلي

- مكون من خلايا متمايزة تعمل على توليد القوى اللازمة للتقلص الخلوي من أجل تحريك الأعضاء أو الجسم بالكامل.
- تنشأ جميع الخلايا العضلية من الأديم المتوسط من الأورومات العضلية حيث تعبر عن عامل انتساخ myo D و الذي بدوره ينشط تعبير العديد من الجينات الخاصة بالخلايا العضلية على سبيل المثال تعبير جين الأكتين و الميوزين .... الخ و بالتالي تتمايز ويزداد طول الخلية مترافقاً مع تصنيع المزيد من الليفات العضلية و بروتينات المرافقة لها. و لتحقيق التوازن في تطور العضلات تعبر الخلايا العضلية عن myostatin الذي يمارس دوراً مثبطاً لتطور و تمايز الخلايا العضلية في الحياة الجنينية و بعد الولادة و في البالغين كما يلعب دوراً اساسياً في تحديد حجم كل ليف عضلي و يمنع الخلايا من أن تصبح طويلة جداً او عريضة جداً
- أنواع النسيج العضلي في الثدييات، يمكن تمييزها بالاعتماد على صفاتها الشكلية و الوظيفية (الشكل 9-1). يمتلك كل نوع من النسيج العضلي بنية خاصة به تتكيف مع دوره الوظيفي.
- يحيط نسيج ضام بالأنواع الثلاثة من الخلايا العضلية حيث تنظم توضع و عمل الألياف العضلية. يبدو النسيج الضام واضحاً جداً في العضلات الهيكلية حيث يشبه انتظام النسيج الضام في الأعصاب المحيطية الكبيرة
- تمتلك بعض العضيات الخلوية في الخلية العضلية أسماء تختلف عن نظيرتها في خلايا الجسم. يطلق على هيولى الخلية العضلية باستثناء الليفات بالساركوبلازم أي الهيولى العضلية sarcoplasm أما الشبكة الهيولية الداخلية الملساء فتدعى **الشبكة الساركوبلازمية أي الشبكة العضلية الهيولية** Sarcoplasmic reticulum

وكذلك يدعى غشاء الخلية العضلية و الصفيحة الخارجية و طبقة الألياف الشبكية **بالساركوليما أي غمد الليف العضلي** Sarcolemma.

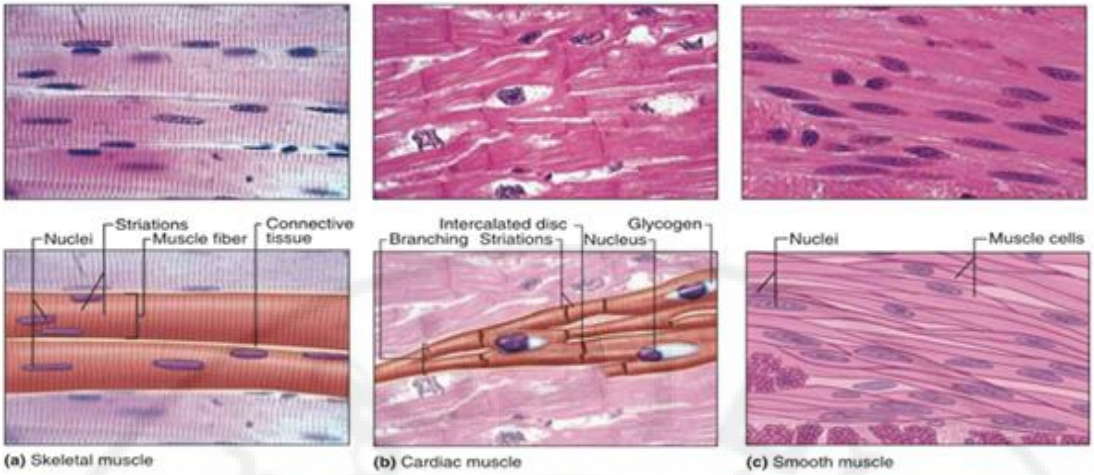
- يطلق على الخلية العضلية اسم الليف العضلي كون شكلها ليفي.

الألياف (الخلايا) العضلية الهيكلية Skeletal muscle

- توجد في جميع العضلات الهيكلية و في الأعضاء الداخلية في الجسم تحت مسمى العضلات الهيكلية الحشوية (كاللسان، الحنجرة، القسم العلوي من المرئ، و القسم القطني من الحجاب الحاجز)
- خلايا إسطوانية الشكل طويلة جداً متعددة النوى بقطر 9- 90 ميكرون. يعزى تعدد النوى لإلتحام الأورومات العضلية الجنينية (**طليعة الخلية العضلية** Myoblast) مع بعضها وتشكيل ألياف عضلية طويلة، قد تصل إلى 90 سم تقريباً كالعضلة الخياطية (الشكل 9-2).
- تمتلك نوى بيضاوية طويلة في محيط الخلية تحت الغشاء، تساعد هذه الصفة في تمييز العضلات الهيكلية عن القلبية و الملساء التي تحتوي على نوى مركزية التوضع. يتراوح عدد النوى في الخلايا من 90الى ما يقارب 900 نواة في الخلية الواحدة

التطبيق الطبي

- *يعود اختلاف قطر الألياف العضلية الهيكلية إلى العديد من العوامل كنوع العضلة و العمر و الجنس و الحالة الغذائية و النشاط الرياضي للشخص.*
  - *عند إجراء تمارين رياضية يلاحظ تضخم النسيج العضلي (زيادة في حجمhypertrophy) و انخفاض في الترسبات الدهنية نتيجة تشكل ليفات عضلية جديدة و زيادة واضحة في قطر كل ليف عضلي. تتميز هذه العملية بزيادة حجم الخلية و تدعى **ضخامة نسيجية**.*



الشكل (9 – 1) أنواع العضلات الثلاثة . صور مجهرية لأنواع النسيج العضلي مع رسومات توضيحية مرافقة لها. (**a**) تتكون العضلات الهيكلية من ألياف كبيرة متطاولة متعددة النوى وذات تقلصات إرادية قوية و سريعة.(**b**) تتكون العضلة القلبية من خلايا متفرعة غير منتظمة ترتبط مع بعضها بشكل طولاني بأقراص مقحمة (سلمية) و ذات تقلصات غير إرادية قوية و إيقاعية.(**c**) تتكون العضلات الملساء من خلايا مغزلية ذات تقلصات غير إرادية ضعيفة. يُعزى تراص الخلايا العضلية إلى وجود كمية قليلة من النسيج الضام خارج الخلوي في النسيج العضلي.

عدد الخلايا ***فرط التنسج*** *Hyperplasia الذي يحدث بسهولة في العضلات الملساء التي تحتفظ بقدرتها على الانقسام الفتيلي.*

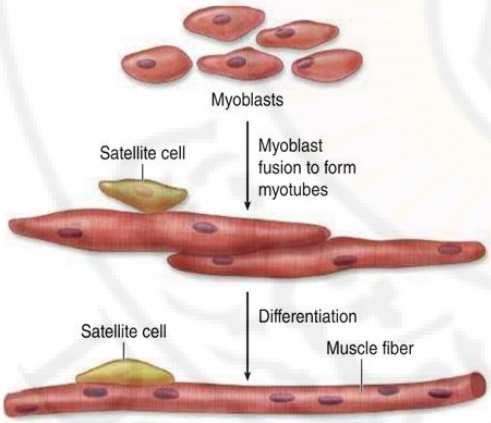
- *يؤدي حقن أو تناول حبوب* Anabolic steroid *من قبل المراهقين و الرياضيين الى زيادة الكتلية العضلية من خلال زيادة تصنيع الليبيفات العضلية و لكن هذا له عواقب وخيمة و آثار جانبية تتمثل في تضرر الكبد و انعدام النطاف و صغر في حجم الخصية و زيادة في حجم الثدي و ظهور حب الشباب و صلع و خلل بالدورة الطمثية و زيادة في الرغبة الجنسية*

البنية العامة

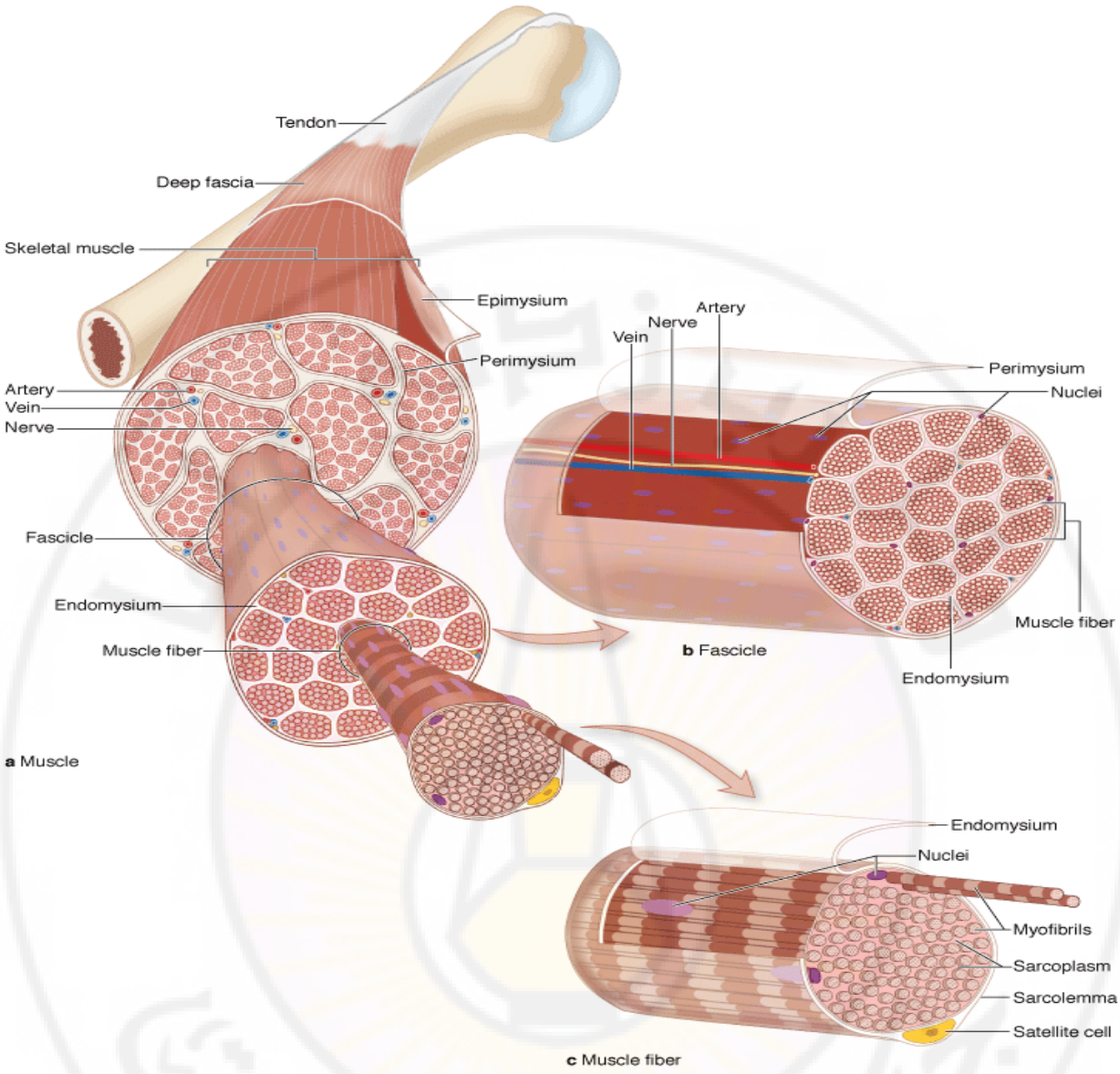
- **غمد العضلة** Epimysium غمد خارجي من نسيج ضام كثيف غير منتظم يحيط بكامل العضلة (الشكل 9-3)، يحتوي على أوعية دموية و لمفاوية و أعصاب.

غمد الحزمة العضلية Perimysium حواجز رقيقة من النسيج الضام تمتد من غمد العضلة إلى داخل العضلة تحيط بكل حزمة الألياف العضلية. كل حزمة عضلية تشكل وحدة وظيفية حيث تعمل الألياف العضلية فيها تخترق أوعية دموية و اللمفاوية و أعصاب غمد الحزمة لتزود كل حزمة.

- **غمد الليف العضلي** Endomysium حزمة رقيقة من طبقات من ألياف شبكية يوجد فيها أرومات ليفية متناثرة يحيط بالصفيحة الخارجية الموجودة حول كل ليف عضلي. يشبه تركيب الصفيحة الخارجية تركيب الصفيحة القاعدية. **معاً**



الشكل (9 – 2) تبدأ العضلات الهيكلية بالتمايز عندما تصطف و تندمج الخلايا المتوسطية المسماة الأرومات عضلية مع بعضها مشكلة أنابيب متعددة النوى طويلة تدعى أنابيب عضلية. تقوم الأنابيب العضلية بتصنيع بروتينات ليفية و تبدأ تدريجياً بإظهار تخطيطات عرضية يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي. تستمر الأنابيب العضلية بالتمايز لتشكل ألياف عضلية وظيفية و نوى محيطية تتوضع مقابل غمد الليف العضلي. لا تتحد بعض سلائف الخلايا العضلية مع بعضها و لا تتمايز و لكن تبقى كخلايا متوسطية تدعى الخلايا الساتلة أو التابعة تتوضع على السطح الخارجي للألياف العضلية داخل الصفيحة الخارجية المتطورة. تتكاثر الخلايا التابعة و تنتج خلايا عضلية جديدة بعد حصول أذية أو ضرر عضلي.

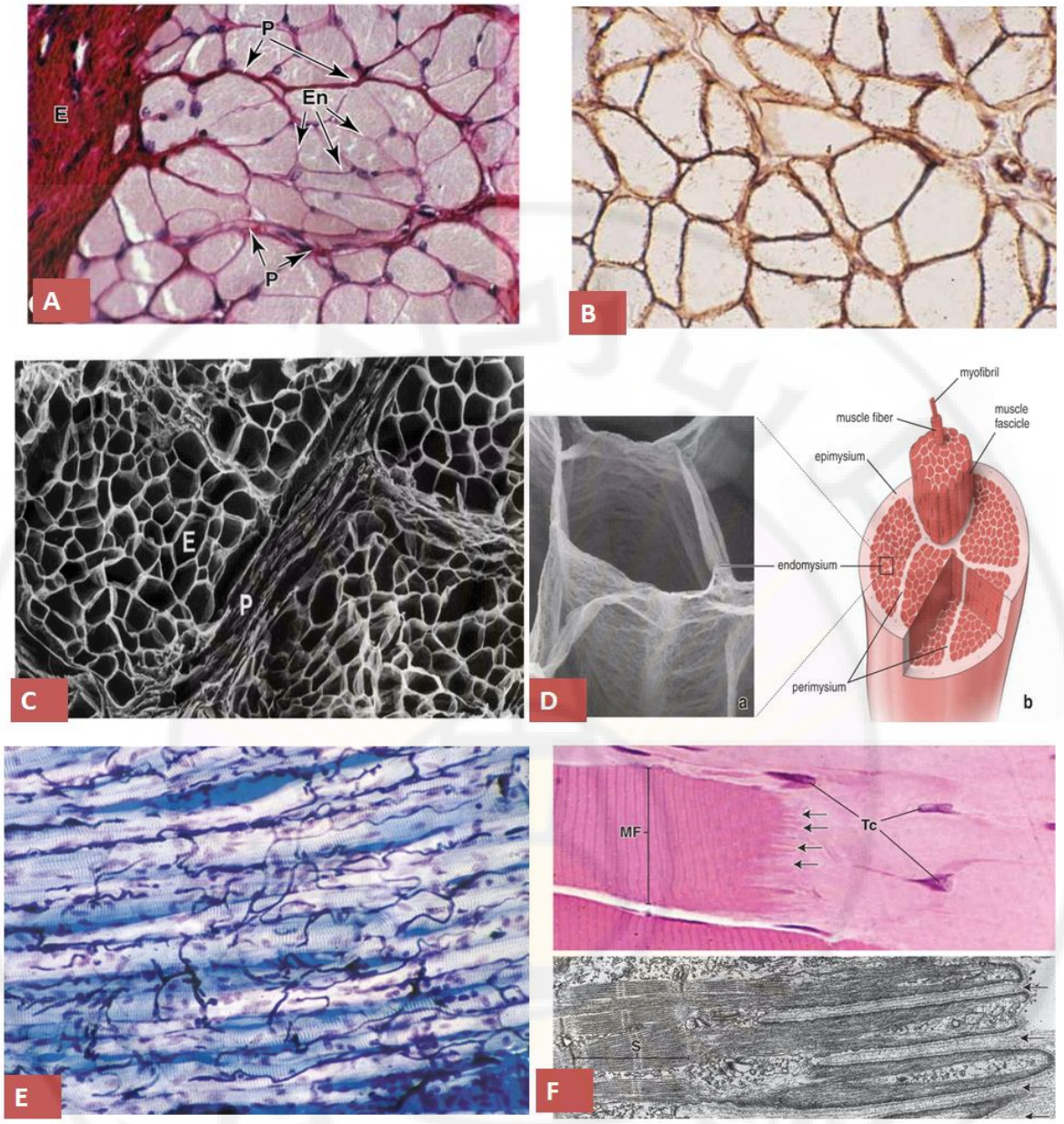


الشكل (9 – 3) بنية العضلات الهيكلية .(**a**) تُغلف كامل العضلة بطبقة من نسيج ضام كثيف يدعى **غمد العضلة** الذي يتواصل مع الوتر يربطه بالعظم. (**b**) تُغلف كل حزمة من الألياف العضلية بطبقة أخرى من نسيج ضام يدعى **غمد الحزمة العضلية**.(**c**) تحاط الألياف العضلية المفردة (خلايا متعددة النواة متطاولة) بطبقة رقيقة جداً تدعى **غمد الليف العضلي** يتكون من صفيحة خارجية تنتجها الخلية العضلية (تغلف الخلايا التابعة) و مطرق خارج خلوي تنتجه الأرومات الليفية

كما تغرز في غمد الليف العضلي شبكة من الشعيرات الدموية و نهايات العصبية

- يلعب النسيج الضام المتواجد في العضلة (غمد العضلة و غمد الحزمة و غمد الليف العضلي) دوراً ميكانيكياً هاماً يتمثل بنقل القوى المتولدة عن تقلص الخلايا العضلية نظراً لندرة إمتداد الليف العضلي من نهاية العضلة إلى النهاية الأخرى. الشكل 9-4)
- جميع هذه الطبقات الثلاثة (غمد العضلة و غمد الحزمة و غمد الليف العضلي) بالإضافة الى طبقة الصفاق العميق الذي يغطي غمدة العضلة تكون متواصلة مع النسيج الضام للوتر في منطقة تدعى **الإلتصاقات/الإرتباطات العضلية الوترية** Myotendinous junctions التي تربط العضلة بالعظم أو بالجلد أو بعضلة أخرى

.



الشكل (9 – 4) العضلات الهيكلية .(A) صورة مجهرية لمقطع عرضي في عضلة مخططة يبين نسيج ضام و نوى الخلايا العضلية. تشير رؤوس الأسهم إلى غمد الليف العضلي (En) الذي يحيط بكامل الليف. لاحظ في الجانب الأيسر من الشكل جزء من غمد العضلة(EP)، تشير الأسهم إلى غمد الحزمة العضلية(P). H&E. **(B)** مقطع عرضي مجاور للسابق ملون مناعياً كيميائياً نسيجياً لبروتين لامينين الذي يلون الصفيحة الخارجية بشكل نوعي و التي تعتبر جزءاً من غمد الليف العضلي.(**C** و **D**) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح يظهر غمد الليف العضلي و غمد الحزمة العضلية بعد إزالة الليفات التقلصية بأنزيم التربسين حيث يبدو أغماد الألياف كالأكياس الفارغة و التي تلعب دوراً في توحيد القوى الناتجة عن التقلص القسيمات العضلية. **(E)** يوضح الشكل أوعية دموية حُقنت بوليمير بلاستيكي (مادة لدنة) قبل جمع عينة النسيج العضلي و قطعها طولياً. لاحظ وجود شبكة من شعيرات دموية في غمد الليف العضلي حول الألياف العضلية.. **(F)** يظهر الإرتباط/الإلتصاق العضلي الوتري بالمجهر الضوئي و الإلكتروني، حيث تتداخل الألياف الكولاجينية للوتر مع البروزات الهيولية شبه الإصبعية التي تنشأ من الخلايا العضلية و ترتبط بها بشدة مشكلة وحدة قوية تسمح للتقلصات العضلية بتحريك الهيكل العظمي. يُظهر المقطع الارتباط القوي بين ألياف الكولاجين في الوتر و البروزات الإصبعية للخلية العضلية.

- **بالمجهر الضوئي تبدو ألياف كولاجين للوتر منغرسة بالخلايا العضلية**
- **بالمجهر الالكتروني النافذ تبدو نهاية الخلايا العضلية في المنطقة الإنتقالية على شكل بروزات هيولية شبه**

اصبعية لزيادة مساحة الاتصال بين الوتر و الألياف العضلية، حيث ترتبط الألياف الكولاجينية للوتر بالبروزات شبه الإصبعية للخلية العضلية و صفيحتها الخارجية

- القسيمات العضلية الأخيرة في الخلية العضلية تنتهي حيث يبدأ البروز شبه الإصبعي و تكون خالية من خطوط z حيث تستمر خيوط الأكتين في البروزات شبه الإصبعية و تنتهي بغمد الليف العضلي (الشكل9-4)

الألياف العضلية Muscle fibers و **الليفات العضلية** Myofibrils و **الخيوط العضلية** myofilaments

- تبدي الألياف العضلية الهيكلية في المقاطع الطولانية بالمجهر الضوئي تخطيطات عريضة متناوبة لأشرطة عاتمة و نيرة، تحتوي على العديد من نوى متطاولة محيطية (الشكل 9-5).
- تحتوي الهيولى العضلية على القليل من الشبكة الهيولية الخشنة و الناعمة و جسيمات ريبية حرة و متقدرات و حبيبات غليكوجين
- تمتلئ الهيولى بحزم خيطية اسطوانية طويلة تدعى **الليفات العضلية** Myofibrils يبلغ عددها 3-20 ليف تمتد على كامل الليف من بدايته الى نهايته وتتوضع بشكل موازي لمحور الليف العضلي، قطرها بين 1-2 ميكرون (الشكل 9-5). و هذا التسلسل لليفات العضلية المتجاورة مسؤول عن صفة التخطيطات العرضية النموذجية في كامل الليف العضلي.
- تدعى الأشرطة العاتمة A Band (A تعود إلى الحرف الاول من كلمة Anisotropic متباينة الخواص أي أنها تملك خاصية انكسار ثنائي للضوء المستقطب) بينما تدعى الأشرطة النيرة I Band (I تعود إلى الحرف الاول من كلمة Isotropic متماثلة الخواص أي أنها لا تتغير بالضوء المستقطب).
- تبدو الأشرطة النيرة I Band بالمجهر الالكتروني منقسمة بخط عرضي عاتم يدعى **خط z** (بين الأقراص).
- تدعى أصغر وحدة تقلصية وظيفية متتالية بين خطي z **القسيم العضلي** Sarcomere (الشكل 9-5) بطول 2.5 ميكرون في حالة ارتخاء العضلة.
- يعود إنتظام أشرطة A و I في القسيم العضلي بشكل أساسي إلى وجود نمطين من الخيوط العضلية : ثخينة thick myofilaments و رفيعة thin myofilaments موازية للمحور الطولي لليفات العضلية بشكل منسق.
- **الخيوط الثخينة thick myofilaments** يبلغ طولها 1.6 ميكرون و عرضها 15 نانوميتر و تشغل الأشرطة العاتمة A Band و الجزء المركزي من القسيم العضلي. تتكون بشكل أساسي من ميوزين
  - **الخيوط الرفيعة thin myofilaments** يبلغ طولها 1ميكرون و عرضها 8 نانوميتر، حيث تجري بين الخيوط الثخينة و موازية لها و ترتبط إحدى نهايتها بالخط z (الشكل 9-6).
- نتيجة لهذا الترتيب فإن الأشرطة النيرة I Band تتألف من أجزاء الخيوط الرفيعة التي لا تتراكب (تتداخل) مع الخيوط الثخينة بينما تتألف الأشرطة العاتمة من خيوط ثخينة بشكل أساسي إضافة إلى أجزاء الخيوط الرفيعة المتداخلة مع الخيوط الثخينة.
- يمثل الميوزين و الآكتين حوالي 55% من إجمالي كمية البروتين في العضلات المخططة.
- يُظهر الفحص الدقيق للأشرطة العاتمة وجود منطقة نيرة في مركزها تدعى منطقة H تمثل منطقة مكونة من الأجزاء شبه العصوية من جزيئة الميوزين فقط و تخلو من الخيوط الرفيعة.
- تقسم المنطقة H بدورها **بخط M** يمثل منطقة اتصال جانبية بين الخيوط الثخينة المتجاورة (الشكل 9-5).
- تتداخل الخيوط الثخينة و الرفيعة لمسافة معينة في الأشرطة العاتمة. نتيجة لذلك يُظهر المقطع العرضي لمنطقة تداخل الخيوط أن كل خيط سميك محاط بستة خيوط رفيعة على شكل مضلع سداسي (الشكل 9-6).

- **<u>مكونات الخيوط الرفيعة</u>** :بوليميرات الأكتين مقترنة ببروتينات منظمة و بروتينات مرافقة للأكتين

1. **أكتين كروي** Globular- actin: جزيئات غير متناطرة تتبلمر منتجةً خيط مستقطب، و يحتوي كل مونومير من أكتين كروي على مكان رابط للميوزين. تتثبت خيوط الآكتين عمودياً على الخط Z بواسطة ألفا الأكتينين actinin-⍰ (الشكل 10-7).
2. **أكتين خيطي**: Filament-Actin يتكون من بوليميرات خيطية طويلة تحتوي على سلسلتين من مونوميرات كروية تدعى **أكتين** كروي قطرها 0.6 نانوميتر ملتفة حول بعضها مشكلة حلزون مزدوج (الشكل 10-7).
3. **التربوميوزين** Tropomyosinيتواجد على سلسلتين ببتيدتين تتجمع لتشكل بوليمير تتوضع في الميزاب المتواجد بين سلسلتي الآكتين الملتفة (الشكل 10-7). و تتمثل وظيفته في تغطية أمكان الارتباط الفعال للأكتين بالميوزين و التي لا تكشف إلا بوجود الكالسيوم
4. **التروبونين** Troponin يدعى البروتين المنظم لتروبوميوزينمعقد مكون من ثلاثة وحدات صغيرة
   a. TnT ترتبط بشدة بالتربوميوزين
   b. .TnC ترتبط بشوارد الكالسيوم
   .TnI تثبط تداخل الآكتين و الميوزين

ترتبط معقدات التروبونين بأماكن خاصة و على مسافات منتظمة على طول جزيئة التربوميوزين (الشكل 10-7).

5-تروبو موديلين Tropomodulin بروتين رابط للأكتين و يتواجد في النهاية الحرة للأكتين و يشكل قلنسوة في النهاية السالبة و يمنع إضافة جزيئات من الأكتين الكروي و يحدد طول خيوط الأكتين في القسيم العضلي

6- نيوبيولين Nebulin بروتين مكون من سلسلتين تلتف حول حلزون الأكتين حيث يرتبط بخط Z ببروتين الأكتينين و يمتد على كامل خيوط الأكتين ما عدا نهاية الحرة و يعد مسطرة جزيئية حيث توجد علاقة بين وزنه الجزيئي و طول الأكتين، إضافة لذلك يعمل النيوبيولين على زيادة استقرار الأكتين .

<u>مكونات الخيوط الثخينة</u> : الميوزين نمط II و بروتينات مرافقة .myomesin, titin, and C protein and creatine kinase

1. **الميوزين** Myosin IIمعقد كبير الحجم. مكون من سلسلتين ثقيلتين متماثلتين و زوجين من سلسلتين خفيفتين و يشبه بذلك مضربين غولف ملتفين
   a. السلاسل الثقيلة جزيئات عصوية رفيعة (بطول 150 نانوميتر و قطر 2-3 نانوميتر) مكونة من ذيل و رأس يرتبطان ببعضها بذراع رافعة lever arm
   b. يمتلك كل رأس ميوزين موضعي ارتباط خاصة أحدهما للأكتين و الثاني موضع للإرتباط بالATP
   c. تتواجد سلسلتين خفيفتين في كل مونومير من الميوزين تلتف حول الذراع الرافعة تحت الرأس الميوزين مباشرة سلسلة خفيفة منظمة regulatory light chain تعمل على تثبيت الذراع الرافعة و سلسلة خفيفة أساسية essential light chain. تأثر السلاسل الخفيفة و الثقيلة ببعضها يحدد قوة و سرعة التقلصات العضلية (الشكل 10-7).
   d. تلعب ذيول الميوزين دوراً في التجمع الذاتي لجزيئات الميوزين على شكل خيوط ثنائية قطب. حيث تنتظم عدة مئات من جزيئات الميوزين في كل خيط ثخين بحيث تنتظم ذيولها شبه العصويةعلى شكل حلزون أما رؤوسها الكروية فتتجه إلى إحدى النهايتين (الشكل 10-7).
   e. تتواجد جسور عرضية بين الخيوط الثخينة و الرفيعة، مكونة من رأس جزيئة الميوزين إضافة إلى جزء قصير من بروزها العصوي. تلعب الجسور دوراً في تحويل الطاقة الكيميائية إلى طاقة ميكانيكية.
2. **البروتين الرابط للميوزين c** (protein C Myosin-binding) يشكل تشريطات عرضية على جانبي خط M يساهم في استقرار و تجمع الخيوط الثخينة
3. **بروتينات خط M**

a) **الميوميزين** Myomesin بروتين رابط للميوزين يعمل على تثبيت الخيوط الثخينة في أماكنها

b) **بروتين كرياتين كيناز** creatine kinase الذي يحفز على نقل مجموعة الفوسفور من فوسفات الكرياتين (مخزن مجموعة الفوسفور عالية الطاقة) إلى الادينوزين ثنائي الفوسفور (ADP) مما يؤدي إلى تزويد العضلات بالATP من أجل التقلص العضلي.

c) **Obscurin و M-protein**

4. بروتين تيتن Titin (connectin)له جزء خيطي و جزء يشبه النابض و يمتد من خط/قرص Z الى منتصف القسيم العضلي حيث يقوم خيطين من بروتين تيتن بتثبيت كل خيط ثخين بخط/قرص Z و بذلك يساهم التيتن بالمحافظة على البنية الهندسية للخيط الثخين و جعله في منتصف خطي Z بعنى آخر يعمل كـ template لجمع الخيوط الثخينة، و يمنح المرونة للقسيم العضلي بفضل جزئه الشبيه بالنابض الذي يشكل صلة وصل بين نهاية الخيط الثخين و القرص z. أيضاً يساهم في منع تبدل مكان القسيم العضلي أو التمدد المفرط أثناء الشد

مكونات خط/قرص Z : تحتوي أقراص Z على بروتين ألفا أكتينين الذي يعمل على تشكيل حزم من الخيوط الرفيعة على شكل مصفوفات متوازية و يعمل مع بروتين capZ لربط الخيوط الرفيعة و تثبيتها بأقراص Z

البروتينات البنيوية و البروتينات الأخرى

I- الديسمين desmin : بروتين ينتمي للخيوط المتوسطة و بمساعدة من بروتين plectin يشكل شبكة ربط أقراص z ببعضها و بذلك فإن الديسمين

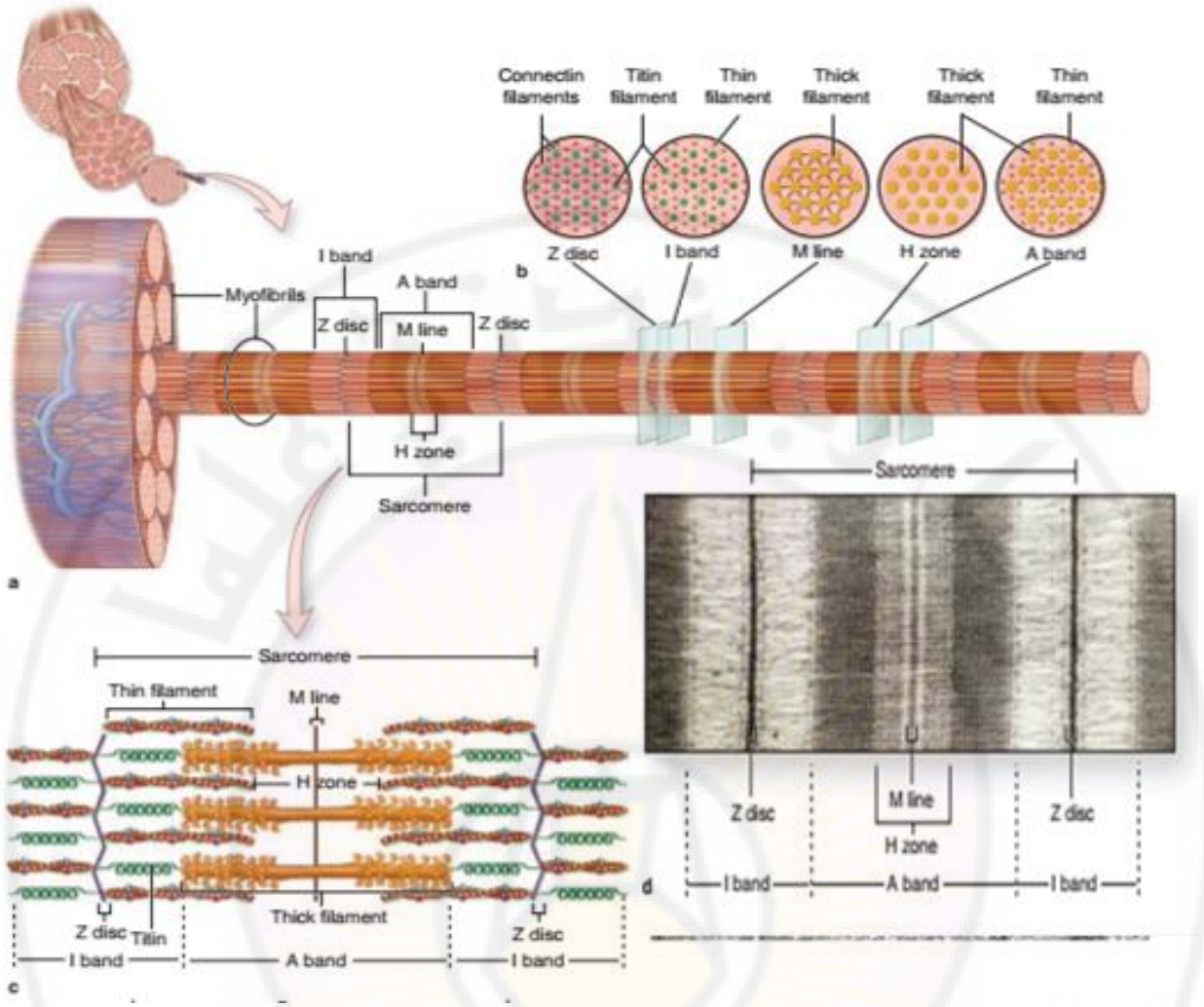
a. يربط الليفيفات العضلية المتجاورة ببعضها و بغشاء الخلية
b. يحافظ على سلامة بنية جهاز التقلص ي العضلات القلبية و الهيكيلة و الملساء
c. يربط الليفيفات العضلية و القسيمات العضلية بغشاء الخلية حيث تنغمس خيوط الديسمين بغشاء الخلية بلويحات خاصة تدعى القسيمات العضلية costamere (الشكل 10-7)
d. تثبيت النواة و يساهم في تنظيم توزع الميتوكوندريا في الخلايا العضلية و في حال غياب الديسمين فإن توزع و وظائف الميتوكوندريا يختل و يؤدي الى موت الخلايا

2- الديستروفين Dystrophin بروتين يقوم بربط خيوط الأكتين باللامينين الذي يتوضع في الصفيحة الخارجية . وبذلك يلعب دور اساسياً في زيادة قوة غمد الليف العضلي و المحافظة على بنيته أثناء التقلص. ينتج عن غيابه مرض وراثي يدعى الحثل العضلي الدوشيني Duchenne muscular dystrophy (DMD) حيث تستبدل الألياف العضلية بنسيج ليفي او دهني و قد يؤثر هذا عضلات القلب

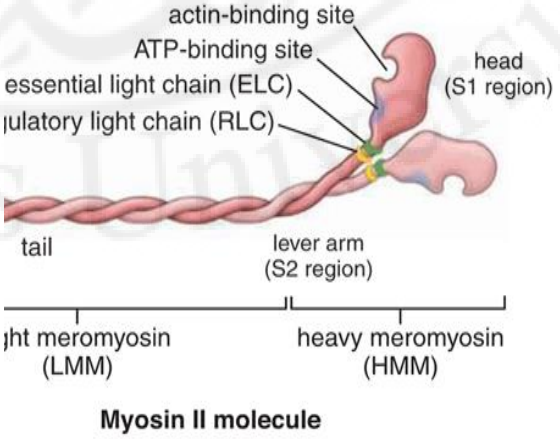
معقدات بروتينية protein complexes

تتثبت أقراص Z بمناطق خاصة مكونة من معقدات بروتينية في غشاء الخلية، و تتمثل وظيفتها في المحافظة على بنية و اتجاه و ترتيب أقراص Z في الليفيفات العضلية المتجاورة في كامل الخلية العضلية (الشكل 10-7)

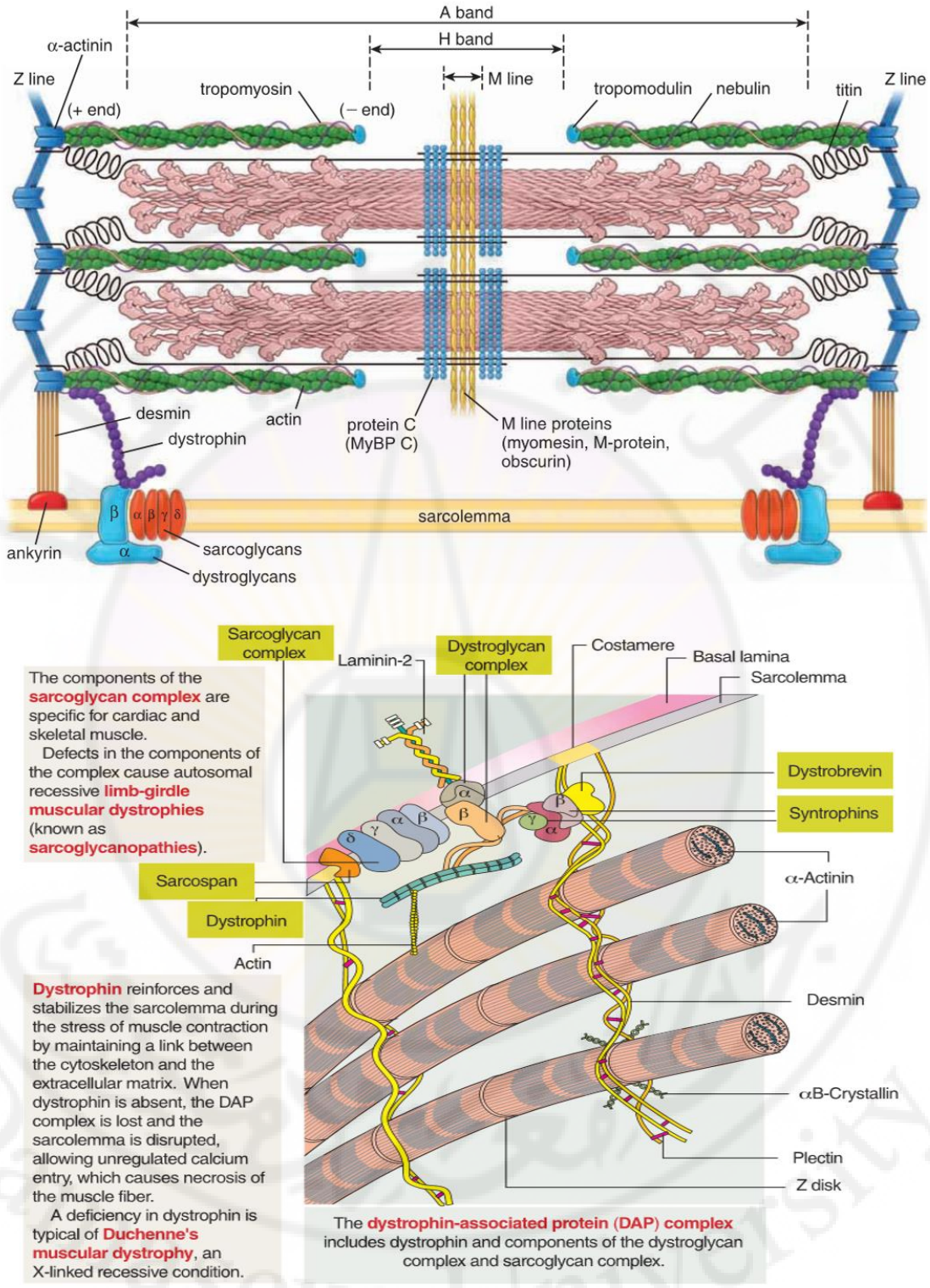
- **القسيمات الضلعية** costamere: مناطق خاصة في غشاء الخلية العضلية تتوضع في الغشاء بمناطق مقابلة لأقراص Z مكونة من معقدات بروتينة عابرة للغشاء و بروتينات محيطية. تنغرس فيها بروتينات الديسمين
- **معقدات بروتينية سكرية مرتبطة بالديستروفين** Dystrophin-associated glycoprotein complexes
  - **معقد ساركوغليكان** Sarcoglycan complex مكون من عدة بروتينات عابرة للغشاء يتوضع في القيسمات الضلعية يعمل على ربط و تقوية معقد الديستروغليكان
  - **معقد ديستروغليكان** Dystroglycan complex مكون من بروتينين عابربين للغشاء تعمل على ربط اللامينين في الصفيحة الخارجية بالديستروفين في داخل الخلية (الشكل 10-6)



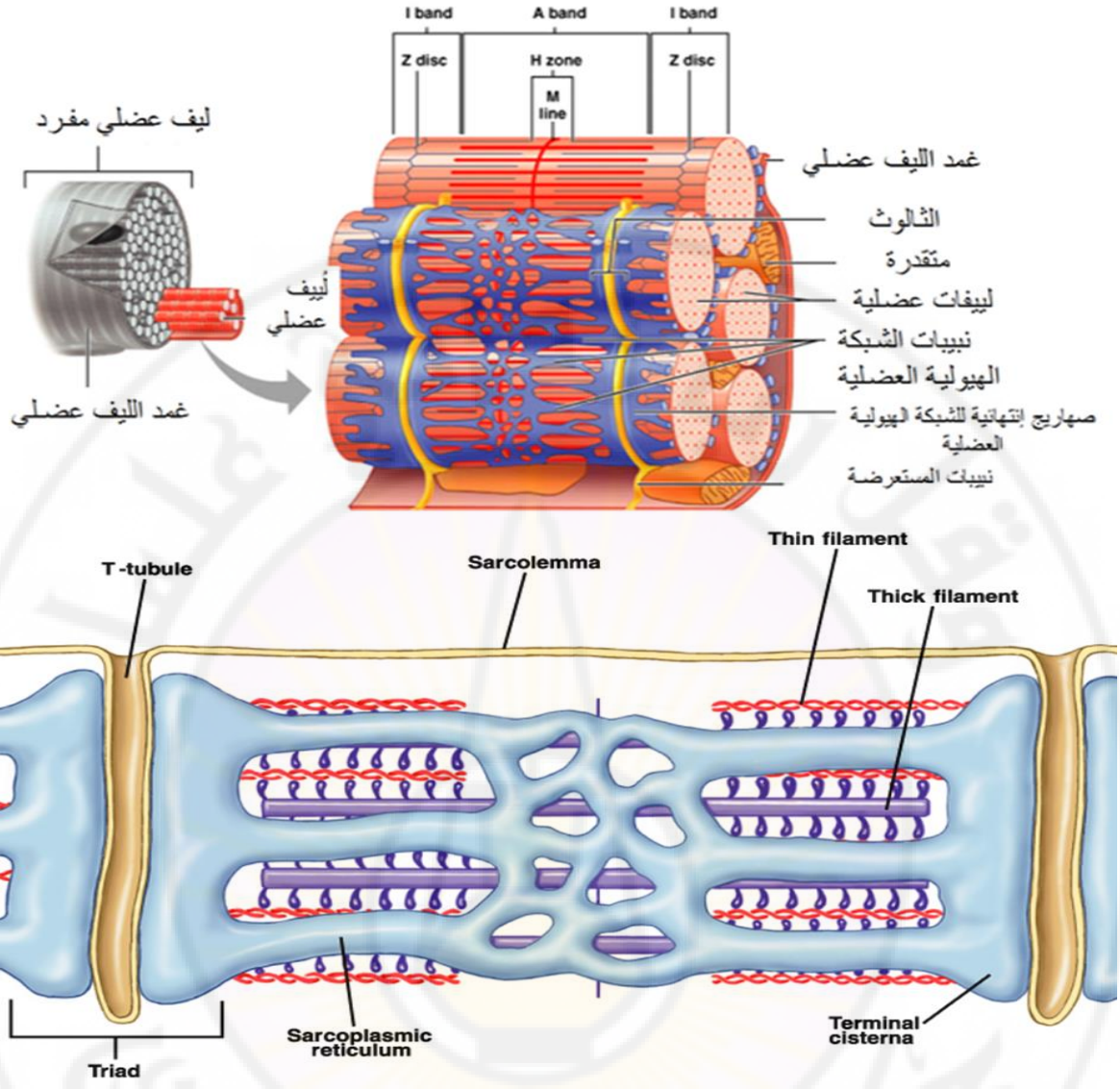
الشكل (9 – 5) بنية الليف العضلي. سلسلة القسيمات العضلية.(a) يشير الرسم التخطيطي إلى احتواء كل ليف عضلي عدة حزم متوازية من الليفات.**(b)** يتكون كل ليف من سلسلة طويلة من القسيمات العضلية التي تحتوي على خيوط ثخينة و رفيعة مفصولة عن بعضها بواسطة أقراص Z .**(c)** إن الخيوط الرفيعة هي خيوط الأكتين التي ترتبط إحدى نهايتها مع ألفا الأكتينين البروتين الرئيسي في قرص Z. تتكون الخيوط الثخينة من حزم الميوزين التي تمتد على كامل الشريط A و ترتبط مع بروتينات الخط M و مع القرص Z عبر الأشرطة I بواسطة بروتين كبير الحجم يدعى التيتن (Titin) و الذي يحتوي على قطع شبيه بالنابض. **d**) يشمل الترتيب الجزيئي للقسيمات العضلية أشرطة بروتينية كثيفة و قليلة الكثافة يعزى إليها الاختلاف في التلون، و تبدو على شكل أشرطة عاتمة و نيرة بالمجهر الضوئي و الالكتروني



الشكل (9-7) بنية جزيئة الميوزين



الشكل (9 – 6) الجزيئات المكونة للخيوط الرفيعة و الثخينة . البروتينات التقلصية هي الخيوط الثخينة و الرفيعة في الليفات العضلية. يتركب كل خيط رفيع من الأكتين الخيطي و التروبوميوزين و الترويونين و النيوبيولين. يتكون كل خيط ثخين من العديد من جزيئات سلسلة الميوزين الثقيلة ضمن حزم مع بعضها على طول ذيولها شبه العصوية بينما تكون رؤوسها (مقدمتها) مكشوفة و متجهة باتجاه الخيوط الرفيعة المجاورة. كما يظهر الشكل مكونات خط Z و M و كيفيفة انتظام الليفات و ارتباطها بغشاء الخلية بالقسيمات الضلعية و أيضاً يوضح دور الديستروفين و ارتباطه باللامينين



الشكل

(**9 – 8**) **النبيبات المستعرضة** إنخماصات في غمد الليف العضلي تخترق عمق الليف العضلي حول جميع الليفات. نبيبات T مقطوعة بشكل عرضي قرب الحد الفاصل بين الشريط I و A أكثر الأماكن التي تتواجد فيها نبيبات T. يوجد بين الليفات العضلية في هيولى الليف العضلي متقدرات و شبكة هيولية عضلية. تتوضع صهاريج الشبكة الهيولية العضلية على كلا جانبي النبيبات المستعرضة مشكلة بنى ثالوثية مسؤولة عن التحرير الدوري لشوارد الكالسيوم من الصهاريج و تحتجز الشوارد مرة ثانية أثناء تقلص و إسترخاء العضلة.

الشبكة الهيولية العضلية و مجموعة النبيبات المستعرضة

Transverse tubule system& Sacroplamic reticulum

- الشبكة الهيولية العضلية (الشبكة الهيولية الملساء) في العضلات متخصصة بإحتجاز شوارد الكالسيوم.
- بخلاف الخلايا الأخرى. الشبكة الهيولية العضلية مكونة من شبكة متفرعة من صهاريج صغيرة تلتف و تحيط بشكل دائري و كامل بكل ليف عضلي حيث تمتد كل شبكة من نقطة اتصال القرص A-I الى نقطة آخرى على طول الليف العضلي.

- تحتوي العضلات الهيكلية على مجموعة من النبيبات المستعرضة تدعى **نبيبات T** T Tubules (الشكل 9-8) لتأمين تقلص منتظم للعضلات.
- تشكل الإنغمادات شبه الأصبعية لغشاء الخلية العضلية شبكة معقدة من النبيبات تغلف (تطوق) كل ليُيف. عضلي بالقرب من حدود الأشرطة العاتمة و النيرة في كل قيسم العضلي (الشكل 9-8)

يتواجد بالقرب من الجوانب المتقابلة لكل نبيب T **صهاريج نهائية** Terminal cisternae متسعة من الشبكة

الهيولية العضلية.يدعى المعقد الخاص المكون من نبيب T و صهريجين صغيرين من الشبكة العضلية **الثالوث** Triad (الشكل 9-8). تحتوي الصهاريج المتسعة من الشبكة العضلية على أعداد كبيرة من القنوات المبوبة المحررة للكالسيوم gated Ca2-release channels و التي تحرر الكالسيوم الى الهيولى العضلية عند تغير شكل البروتينات الحساسة للكهرباء voltage-sensor proteins الموجودة في النبيبات المستعرضة، تمتلك هذه الحساسات الخواص الشكلية و الوظيفية لقنوات كالسيوم إلا أنها كمية الكالسيوم المحررة منها غير كافية كي يتم التقلص العضلي. لذا يؤدي تنشيط هذه الحساسات الى فتح القنوات المبوبة المحررة للكالسيوم في الشبكة الهيولية و تحرير الكالسيوم

- تقوم الشبكة الهيولية العضلية بشكل خاص بتنظيم جريان شوارد الكالسيوم اللازمة لدورات التقلص و الإسترخاء السريع، حيث تمتلك مضخة Ca2-activated ATPase pump التي تعمل على عودة الى الكالسيوم الى لمعة الشكبة الهيولية حيث يتم احتجاره في اللمعة عن طريق ارتباطه ببروتين يدعى calsequestrin له القدره على الإرتباط ب 50% من الكالسيوم في لمعة الشبكة (الشكل 9-8)

بدء و تنظيم التقلص العضلي Initiation and regulation of contraction

أحداث ماقبل التقلص العضلي

- يبدأ التقلص العضلي بوصول دفعات عصبية على طوال المحوار الى منطقة منطقة الإتصال العضلي العصبي المتواجد بين الليف العضلي و نهاية المحوار المحرك (الشكل 9-9)
- تحفز الدفعات العصبية تحرير الأستيل كولين من الحويصلات الموجودة في الأزرار/البصلات الانتهائية في المحوار إلى الشق المشبكي
- يرتبط الأستيل كولين المحرر بمستقبلاته النيكوتينية و التي تتمثل في قنوات الصوديوم المبوبة بالأستيل كولينACh-gated Na channels مما يؤدي الى عبور الصوديوم عبر هذه القناة الى داخل الخلية العضلية
- ينتج عن دخول الصوديوم زوال الإستقطاب موضعي في غشاء الخلية العضلية
- يحفز زوال الإستقطاب الموضعي فتح قنوات الصوديوم كهربائياً Voltage-gated Na channelsفي غشاء الخلية العضلية

و بالتالي ينتشر زوال استقطاب عام في كامل غشاء الخلية بما فيها جميع نبيبات T

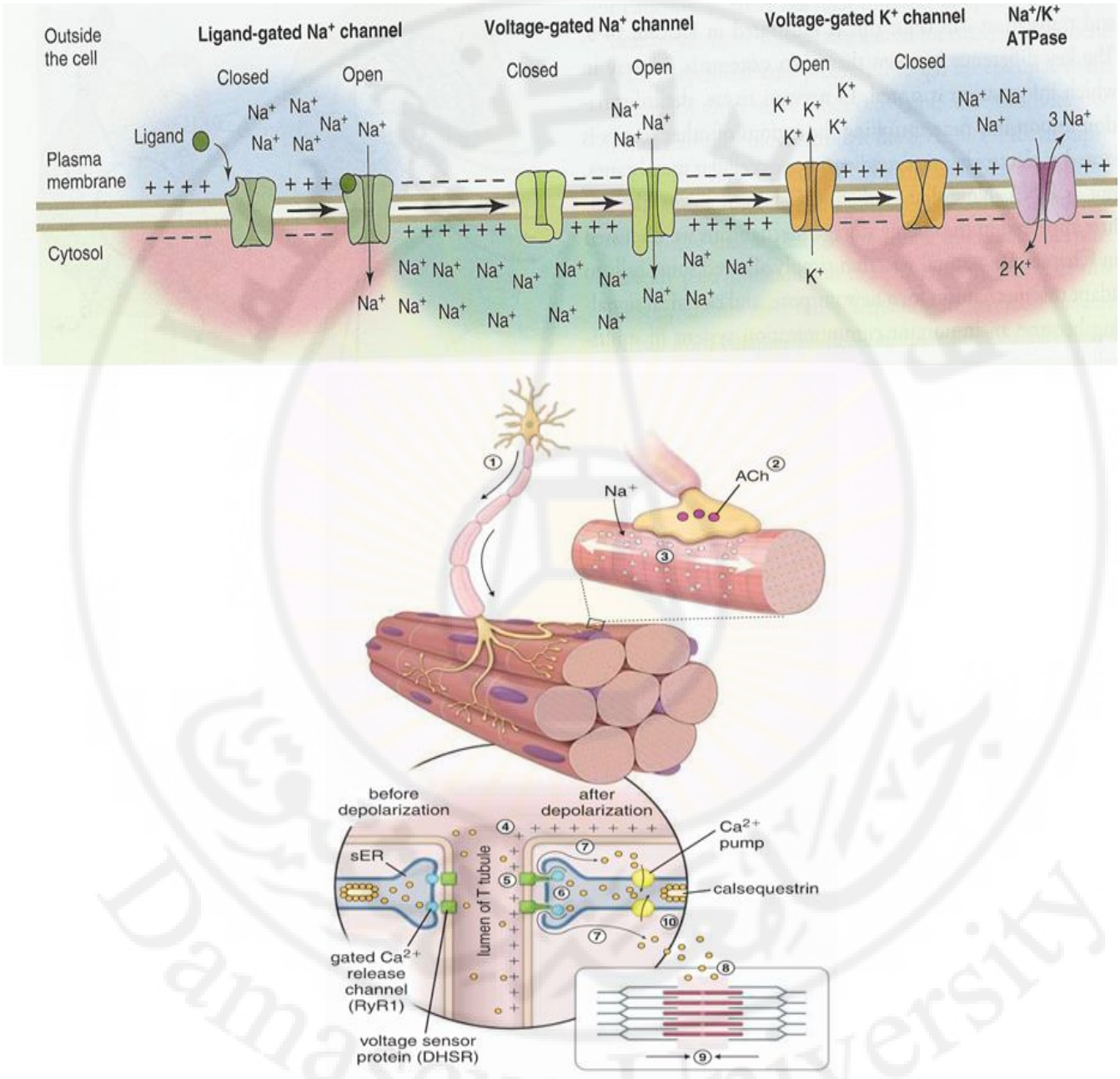
- يؤدي زوال الإستقطاب في نبيبات T الى تنشيط البروتينات الحساسة للكهرباء Voltage sensor proteins مما يؤدي الى تغير شكلها
- في منطقة الثالوث، نبيبات T على تماس مباشر مع الصهاريج الانتهائية المتسعة و التي تحتجر الكالسيوم في لمعتها فعند تغير شكل البروتينات الحساسة للكهرباء تفتح قنوات الكالسيوم الموجودة في غشاء الشبكة الهيولية القنوات المبوبة المحررة للكالسيوم gated Ca2-release channels و التي تحرر الكلسيوم الى الهيولى العضلية(الشكل 9-9)
- ينتشر الكالسيوم المحرر بين القسيمات العضلية و يرتبط بمعقد التروبونين troponin complex مما يؤدي الى إزاحة التروبوميوزين عن مواضع ارتباط الأكتين بالميوزين
- الكشف عن مواضع الارتباط الفعالة في جزيئات الأكتين يؤدي الى تشكل جسور عرضية بين الأكتين و الميوزين

الدورة التقلصية Contraction cycle **(الشكل 9-10)**

1. في حالة الراحة ، لا تستطيع رؤوس الميوزين الإرتباط بالمواضع الفعالة في الأكتين كون التروبوميوزين يغطيها و لا يتم كشفها إلا بتحرر الكالسيوم و توفر الطاقة كي تنتصب رؤوس الميوزين
2. عند توفر الكالسيوم و الطاقة، تُكشف مواضع الإرتباط الفعالة في جزيئات الأكتين بارتباط الكالسيوم بمعقد التروبيونين و الذي بدوره يسحب التروبوميزين جانباً و تصبح مواضع الإرتباط جاهزة للإرتباط برأس الميوزين و يترافق ذلك مع انتصاب رأس الميوزين بعد أن كان قد ارتبط بال ATP و تحلمهه الى ADP+Pi حيث يرتبط

رأس الميوزين بشكل ضعيف بالأكتين نتيجة حلمهة ATP

3. عندما يتحرر الفوسفور اللاعضوي من رأس الميوزين و يبقى ADP مرتبطاً برأس الميوزين المنتصب، يتغير شكل رأس الميوزين مما يؤدي الى ارتباطه بقوة بالأكتين و يتشكل جسر عرضي بين الأكتين و الميوزين actomyosin cross-bridge cycle



الشكل (**9–9**) يوضح المكونات الجزيئية للأحداث التي تحصل قبل التقلص العضلي

4. يؤدي تحرر ADP من رأس الميوزين الى دوران رأس الميوزين وانحناءه حيث يسحب جزيئة الأكتين بمقدار 5 نانومتير باتجاه الخط M و هذا مايسمى بـ شوط القوة power stroke

5. يؤدي ارتباط جزيئة ATP جديدة الى تحرر رأس الميوزين و إعادة تجهيزه لدورة تقلصية عضلية أخرى. إذا لم تتوفر ATP يبقى معقد الآكتين-الميوزين ثابت و هذا ما يسبب قساوة عضلية شديدة (**التيبس الرمي**

Rigor mortis) الذي يحدث بعد الموت، لذا تنفصل جسور الإرتباط بين الأكتين و الميوزين القديمة بعد اتحاد رؤوس الميوزين بجزيئات ATP جديدة

6. يحتاج القسيم العضلي الى 200 دورة تقلصية حتى يتم سحب أو انزلاق جميع خيوط الأكتين في خيوط الميوزين في قسيم عضلي واحد

الاسترخاء Relaxation يحدث الإسترخاء نتيجة قلة الكالسيوم في هيولى الخلية العضلية حيث يعود الكالسيوم بعد انتهاء الاستقطاب في نبيبات T من هيولى الخلية العضلية الى الشبكة الهيولية عن طريق مضخات الكالسيوم Ca2-activated ATPase pump الموجودة في غشاء الشبكة الهيولية و يتم احتجازه ببروتين رابط يدعى calsequestrin

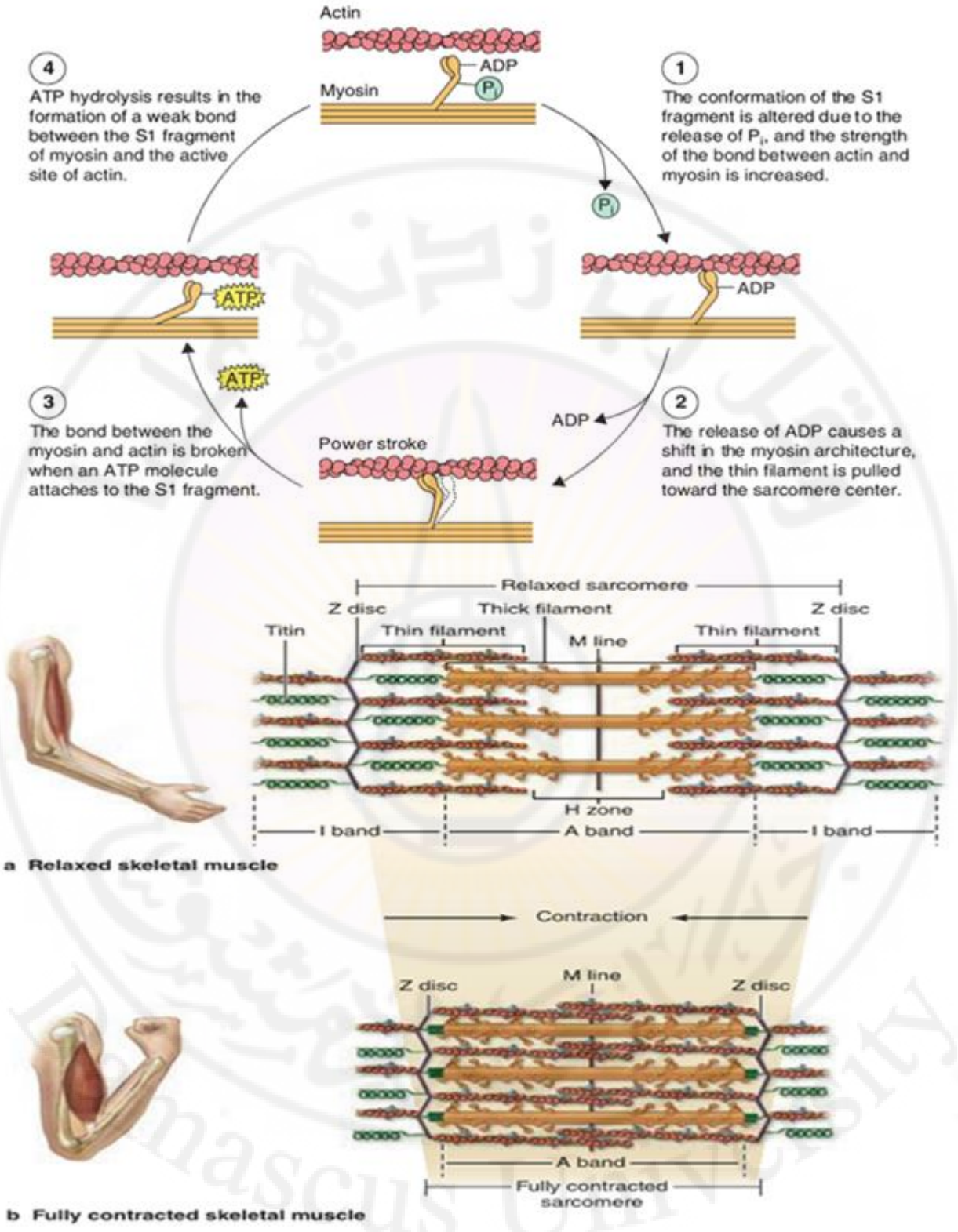
حصيلة التقلص العضلي

- في الخلايا العضلية الكبيرة، يؤدي انتشار إشارة زوال الاستقطاب إلى حدوث موجة تقلصات في الليفات المحيطية قبل حدوثه في الليفات المركزية و نتيجة لذلك تحدث مليارات من دورات تشكل و تفكك الجسور.العرضية(**الشكل 9-10**).
- لا تحدث تغيرات في طول الخيوط الرفيعة أو الثخينة و إنما يحدث زيادة تداخل خيوط الآكتين مع الميوزين الناجم عن إنزلاق الخيوط الرفيعة حتى تصل لخط M
- ينقص حجم الأشرطة النيرةI Band عندما تنزلق الخيوط الرفيعة في الأشرطة العاتمةA Band. تختفي منطقة H . جزء من A Band في الخيوط الثخينة فقط . عرضياً تتداخل الخيوط الرفيعة في الخيوط الثخينة بشكل كامل. حصيلة التقلص العضلي هي تناقص حجم القسيم العضلي بمقدار 1-0.5 ميكرون و بالتالي يتناقص حجم الليف العضلي بشكل كبير.

التعصيب Innervation

- تتوزع الأعصاب الحركية الميالينية في النسيج الضام في غمد الحزمة العضلية. يتفرع كل عصب إلى العديد من النهايات التغضية و يفقد غمده الميالييني في مكان التعصب
- يشكل المحوار نهاية متسعة تتوضع ضمن ميزاب في سطح الخلية العضلية. تدعى هذه البنية **الإتصال العضلي العصبي** Myoneural junction أو **اللوحة الانتهائية المحركة** Motor end-plate (الشكل 9-11).
- يُغطى المحوار المعصب بتمدد هيولي من خلية شوان في في الإتصال العضلي العصبي
- تحتوي نهاية المحوار العديد من المتقدرات و الحويصلات المشبكية تحتوي ناقل عصبي يدعى **الإستيل كولين** Acetylcholine.
- توجد مسافة بين العضلة و المحوار يدعى **الشق المشبكي** Synaptic cleft. يبرز من غمد الليف العضلي في نقطة الاتصال العديد من **الثنيات أو الطيات الإتصالية** Junctional folds. يتوضع أسفل هذه الطيات في هيولى الخلايا العضلية العديد من المتقدرات و النوى و الجسيمات الريبية و حبيبات الغليكوجين.
- يستطيع ليف عصبي واحد **(محوار واحد)** تعصيب ليف عضلي واحد أو يمكن أن يتفرع و يكون مسؤول عن تعصيب 160 أو أكثر من ليف عضلي. في حالة التعصيب المتعدد، يدعى الليف العصبي و جميع الألياف العضلية التي يعصبها **الوحدة المحركة** Motor unit.
- لا تتقلص الألياف العضلية الهيكلية بشكل مفردة بل تتقلص جميعاً أو لا تتقلص "all or none"law. الشكل 9-11)
- عدد الوحدات المحركة و اختلاف حجم كل وحدة محركة مسؤولة عن تنظيم شدة التقلص العضلي.

تعتمد مقدرة عضلة ما على إنجاز حركات دقيقة على عدد وحداتها المحركة فعلى سبيل المثال، تتطلب عضلات العين تنظيم دقيق جداً لذا فإن كل ليف عضلي معصب بليف عصبي مختلف عن الآخر، أم



الشكل (9 – 10) يوضح آلية حدوث التقلص العضلي (يسار) و عملية انزلاق الخيوط و قصر طول القسيمات العضلية في الاسترخاء (يمين) رسم تخطيطي تظهر التغيرات التي تحدث في الألياف العضلية الهيكلية المخططة أثناء عملية انزلاق الخيوط. في حالة الاسترخاء يحافظ القسيم العضلي و شريط I و منطقة H على كامل طولها. تعمل جزيئات التيتن (Titin) التي تشبه النابض على تدوير شريط I مما يؤدي إلى سحب الخيوط الرفيعة و الثخينة باتجاه بعضها في في حالة الاسترخاء. تقترب أقراص Z في حواف القسيم العضلي من بعضها أثناء التقلص عندما تتحرك إلى نهايات الخيوط الثخينة في الشريط A، و تنضغط جزيئات التيتين

- العضلات ذات الحركات البطيئة كعضلات الأطراف يُعصب محوار واحد متفرع جداً وحدة محركة مؤلفة من أكثر من 90 ليف عضلي.

التطبيق الطبي

1–الوهن العضلي *Myasthenia gravis مرض مناعي ذاتي واسع الانتشار يتميز بضعف عضلي ينجم عن إنخفاض في عدد المستقبلات الوظيفية للأستيل كولين في غمد الليف العضلي في منطقة الاتصال العضلي العصبي. يعود سبب انخفاض مستقبلات الاستيل كولين إلى إرتباط أضداد موجودة في مجرى الدم بالمستقبلات المتوضعة في طيات الاتصال مما يؤدي إلى تثبيط الاتصال العضلي العصبي الطبيعي. كجزء من مقاومة الجسم لتصحيح الوضع تُبتلع و تهضم مستقبلات الاستيل كولين المتأثرة بمرض الوهن العضلي بالجسيمات الحالة و تُستبدل المستقبلات المتأثرة بمستقبلات جديدة. من ناحية أخرى تعود هذه المستقبلات و تصبح غير قادرة للإستجابة للأستيل كولين نظراً لإرتباطها بالأجسام المضادة و هكذا يتابع المرض مساره المتقدم في الجسم.*

2– التيبس الرمي *Rigor moris ظاهرة مؤقتة تبدو العضلات متخشبة و قاسية تحدث بعد الموت نتيجة عدم قدرة الخلية على تصنيع ATP لفك إرتباط رؤوس الميوزين بالأكتين و بالتالي يبقى الميوزين مرتبط بالأكتين*

3– تأثير سموم و ذيفانات بعض الجراثيم أ, سموم النباتات

- *ذيفان botulinum toxin يؤدي الى تثبيط تحرير الأستيل كولين من الحويصلات في منطقة ماقبل المشبكية و بالتالي تعاني العضلات من الإرتخاء و الشلل*
- *سم كورار النباتي الذي يستخدم في سهام الصيد في أفريقيا يرتبط بمستقبلات الأستيل كولين مابعد المشبكية و يمنع تقلص العضلات و بالتالي ترتخي العضلات و يصاب الشخص أو الحيوان بالشلل*

4– الورم العضلي المخطط الخبيث

rhabdomyosarcomaورم خبيث في الهيكل العضلي هو أشيع أورام النسج الرخوة الخبيثة عند الأطفال تُميّزه خلية الأرومة العضلية المخططة rhabdomyoblast و بروتين الديسمين إيجابي و يكثر في العنق والرأس؛ في حين يُعتبر المهبل الموقع الكلاسيكي له عند الفتيات أما الورم العضلي المخطط الحميد rhabdomyoma

5– الحثل العضلي لدوشن *Duchenne muscular dystrophy نتج عن حذف جين الديستروفين يتميز بضعف العضلات الدانية في السنة الأولى من العمر؛ يتطور المرض حتى يشمل العضلات القاصية و ارتفاع كيناز الكرياتين المصلي، تنتج الوفاة عن الفشل القلبي أو الرئوي؛ حيث تُعتبر إصابة العضلة القلبية شائعة*

6– متلازمة لامبرت إيتون *lambert-eaton syndrome . أضداد موجهة نحو قنوات الكالسيوم في الغشاء قبل المشبكي للموصل العصبي العضلي. يظهر كشكل من أشكال المتلازمات نظيرة الورمية Paraneoplastic Syndrome، الأشيع أن يكون ناجم عن السرطانة الرئوية صغيرة الخلايا. يؤدي إلى تحرير مضطرب للأسيتيل كولين*

7– تأثُّر العَضَلي أو ماتونيا Myotoniaحالة تخص الموصل العضلي العصبي حيث يتميز ببطئ أو تأخر الإسترخاء بعد التقلص الإرادي، يحدث نتيجة التعرض بشكل مفاجئ للبرد في أي عضلة في الجسم أو قد يكون خلقي Myotonia congenita نتيجة طفرة في الجين CLCN1 و يظهر بشكل مبكر عند الأطفال

8– اعتلال العضلي الخيطي Nemaline (rod) myopathy مجموعة من الإضطرابات في العضلات الهيكلية نتيجة خلل في البروتينات التالية (nebulin, α–actin-, -tropomyosin, , troponin T1) و يتميز بضعف عضلي نتيجة ظهور مشتملات خيطية في الخلايا العضلية أثناء فحصها

دور كرياتين فوسفات Creatine phosphate في التقلص العضلي (الشكل 9-11)

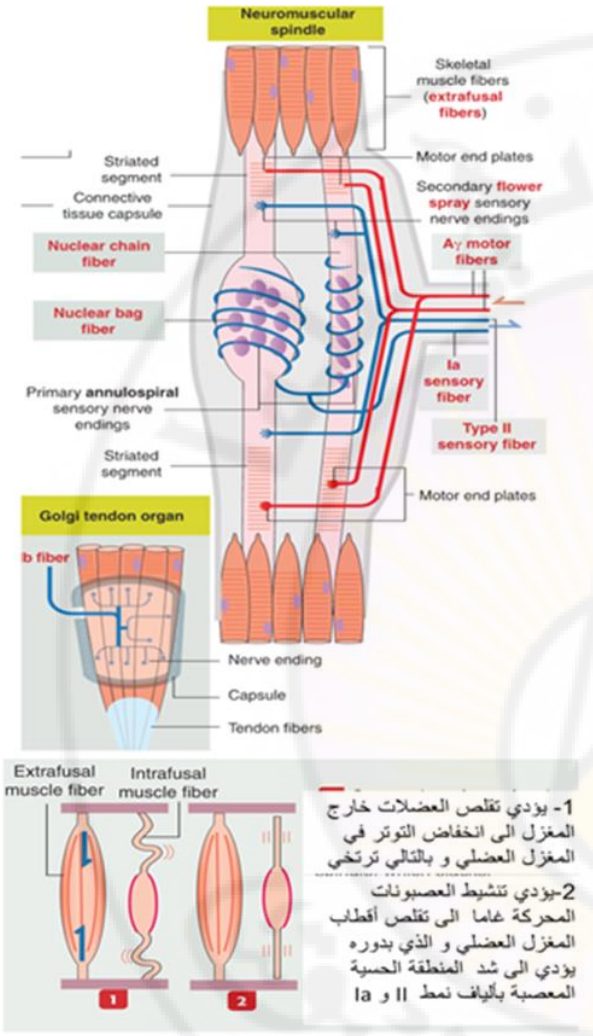
- تحتوي الألياف العضلية على مستودعات احتياطية للطاقة لتتغلب على موجات النشاط. إن الATP المنتج من الأكسدة التنفسية و فوسفور الكرياتين من أكثر أشكال الطاقة التي تستعمل في التقلص العضلي.
- يلعب Creatine kinase دوراً في نقل مجموعات الفوسفات بين المتيوكوندريا و الليفات العضلية حيث يساهم في تحفيز توليد الطاقة من حلمهةCreatine phosphate كما هو مبين في الشكل

المغازل العضلية و الأعضاء الوترية Muscle spindles& tendon organs

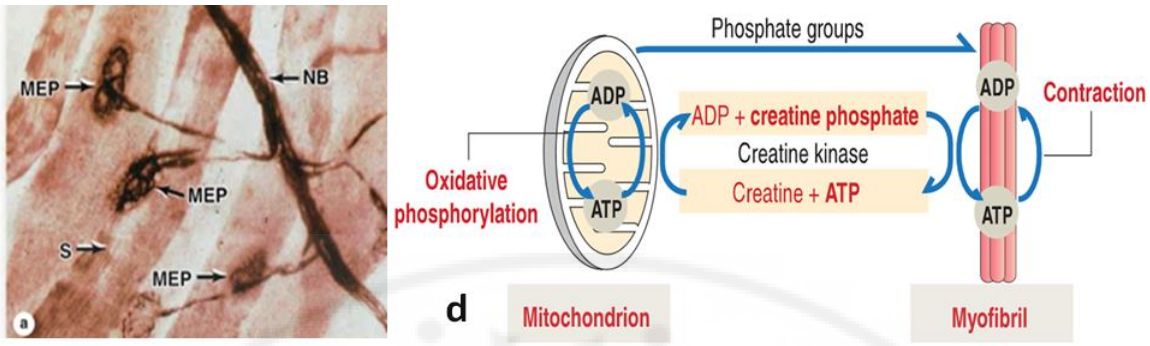
- تحتوي جميع العضلات المخططة و مناطق إتصال العضلات بالأوتار على مستقبلات حسية تمثل مُسْتَقْبِلات حِسّ عَميقة مغلفة و محاطة بمحفظة.

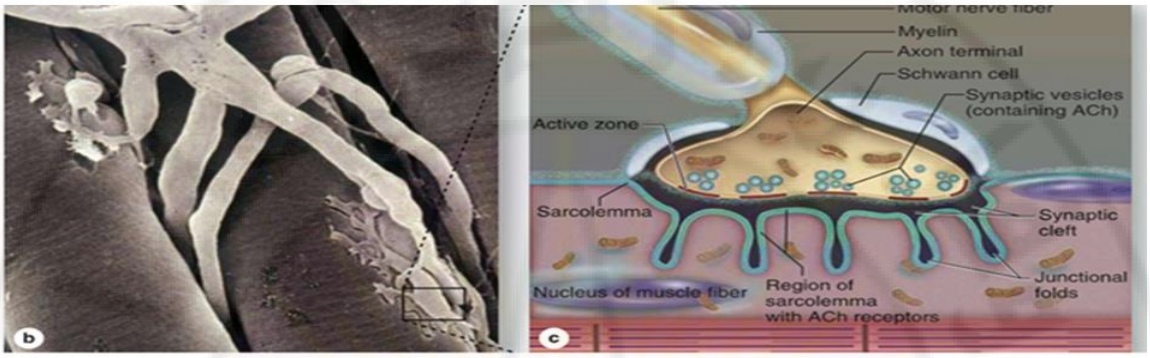
- يوجد بين الحزم العضلية كواشف تتحسس درجة تمدد العضلات تدعى **المغازل العضلية** Muscle spindles (الشكل 9-12).
- تتكون المغازل العضلية من محفظة من نسيج ضام تحيط بفراغ مملوء بسائل يحتوي على القليل من ألياف عضلية رقيقة غير مخططة مملوءة بالنوى الكثيفة تدعى **الألياف داخل المغزلية** Intrafusal fibers. تتميز الألياف داخل المغزلية عن الألياف العضلية العادية بخلوها من الليفيفات العضلية و اصطفاف نواها الكثيرة بجانب بعضها بكثافة (ألياف مسلسلة النوى **nuclear chain fiber**) أو مكومة في إنتفاخ مركزي (ألياف كيسية النوى **Nuclear bag fiber**).
- تخترق عدة ألياف عصبية حسية واردة المغزل العضلي و تلتف حول الألياف داخل المغزلية المفردة (نمط Iα) بينما تنتهي الألياف الحسية نمط IIعلى شكل وردة في نهاية المغزل. الألياف المحركة غاما تعصب الألياف داخل المغزل و الألياف المحركة الفا تعصب الالألياف خارج المغزل)
- التغيرات في طول (كدرجة التمدد) الألياف العضلية المخططة خارج المغزلية التي تسببها حركات الجسم يؤدي الى ارتخاء في المغزل العضلي و يتوقف نقل المعلومات النخاع الشوكي، حيث تتنشط العصبونات المحركة غاما مؤدية الى تقلص أقطاب المغزل العضلي و الذي بدوره يؤدي الى شد المنطقة الحسية المعصبة بألياف نمط II و Ia
- في الأوتار، بالقرب من أماكن دخول الألياف العضلية يحيط غمد من نسيج ضام حزم كولاجينية كبيرة في نقطة الإتصال العضلي الوتري، حيث تخترق أعصاب حسية محفظة النسيج الضام و تشكل مستقبل حسي يعرف **بأعضاء غولجي الوترية** Golgi tendon organs (الشكل 9-12).
- تكشف أعضاء غولجي الوترية تغيرات الشد و التوتر في الأوتار الناجمة عن التقلص العضلي و تعمل على تثبيط نشاط العصب المحرك إذا أصبح الشد مفرطاً.

بما أن كلا هذين المستقبلات الحسية تكشف زيادة الشد لذا فهي تساعد في تنظيم كمية الجهد اللازمة لانجاز الحركات الضرورية لمختلف القوى العضلية.

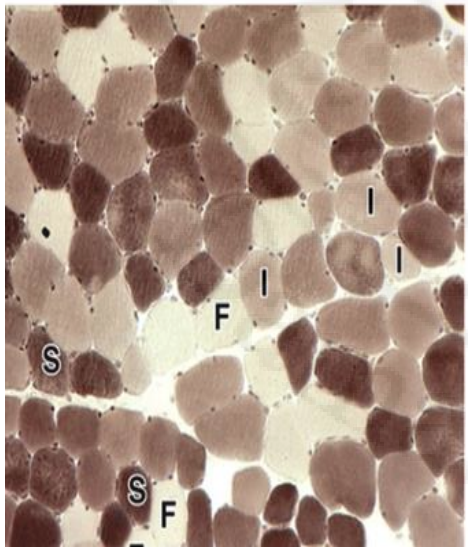


الشكل (9 – 12) المستقبلات الحسية المرتبطة بالعضلات الهيكلية. (**a**) رسم تخطيطي يبين مغزل عضلي و عضو غولجي وتري. تحتوي المغازل العضلية على ألياف عصبية حسية واردة لنخاع الشوكي و ألياف حركية صادرة من النخاع الشوكي مرتبطة بألياف داخل مغزلية تمثل ألياف عضلية متحورة. إن حجم الألياف داخل المغزلية كبير مقارنة مع الألياف خارج المغزلية حيث تبدو نواها واضحة جداً. تتحسس المغازل العضلية التقلصات العضلية في الألياف العضلية خارج المغزل أثناء حركة الجسم و تساهم الجسم و تنسيق عمل العضلات المقابلة. يجمع العضو الوتري المعلومات حول درجة الشد في الأوتار و يرسلها إلى الجهاز العصبي المركزي ليتم معالجتها (تحليلها) مع المعلومات المرسلة من المغازل العضلية لحماية الإتصالات العضلية الوترية و المساهمة في تنسيق التقلصات العضلية بشكل دقيق.





الشكل (9 – 11) الإتصال العضلي العصبي (MMJ) ..(**a**) حزمة عصبية ملونة بالفضة (NB) و تفرعات محورية إنتهائية و لوحات محركة إنتهائية (MEP) في الألياف المخططة الهيكلية (S). (**b**) صورة بالمجهر الالكتروني الماسح تبين النهايات المتفرعة لمحور محرك. ينتهي كل فرع نهائي مغطى بامتداد خلية شوان الأخيرة بلويحة انتهائية محركة مغموسة في ميزاب الصفيحة الخارجية لليف العضلي.(**c**) بنية الإتصال العضلي العصبي و حويصلات الأستيل كولين المشبكية و الشق المشبكي و غشاء ما بعد المشبكي. تحتوي الصفيحة أو الغشاء العضلي على العديد من الطيات لزيادة عدد مستقبلات الأستيل كولين في الإتصال العضلي العصبي. يؤدي ارتباط الأستيل كولين بمستقبلاته إلى بدء زوال استقطاب الذي ينتشر في أعماق الليفات العضلية بواسطة نبيبات T. (**d**) رسم تخطيطي يظهر كيفية تشكل ATP من Creatine phosphate بتحفيز من Creatine kinase



	Slow, Oxidative Fibers (Type I)	Fast, Oxidative-Glycolytic Fibers (Type IIa)	Fast, Glycolytic Fibers (Type IIb)
Mitochondria	Numerous	Numerous	Sparse
Capillaries	Numerous	Numerous	Sparse
Fiber diameter	Small	Intermediate	Large
Size of motor unit	Small	Intermediate	Large
Myoglobin content	High (red fibers)	High (red fibers)	Low (white fibers)
Glycogen content	Low	Intermediate	High
Major source of ATP	Oxidative phosphorylation	Oxidative phosphorylation	Anaerobic glycolysis
Glycolytic enzyme activity	Low	Intermediate	High
Rate of fatigue	Slow	Intermediate	Fast
Myosin-ATPase activity	Low	High	High
Speed of contraction	Slow	Fast	Fast
Typical major locations	Postural muscles of back	Major muscles of legs	Extraocular muscles

الشكل (9 – 13) أنماط الألياف العضلية الهيكلية .مقطع عرضي في عضلة مخططة هيكلية ملوناً كيميائياً نسيجياً للكشف عن كثافة أنزيم الميوزين ـ ATPase في الليفات العضلية. يستخدم هذا الأنزيم لمعرفة توزع الألياف البطيئة نمط I (S) و الألياف المتوسطة (I) نمط II a و الألياف السريعة نمط II b (F).

أنماط الألياف العضلية Muscle fiber types تصنيف الألياف العضلية في الإنسان إلى ثلاثة أصناف بناءً على خواصها الفيزيولوجية و الكيميائية النسيجية و البيوكيميائية (الشكل 9-13). هذه الأصناف الثلاثة من الألياف عادة متواجدة في معظم العضلات:

1- **ألياف نمط (I) أو البطيئة أو الألياف التأكسدية الحمراء**: Red oxidative fibers تحتوي على العديد من المتقدرات و غنية **بالميوغلوبين** Myoglobin، بروتين يحتوي مجموعات من الحديد ترتبط بالأوكسجين و مسؤول عن إعطاء اللون الاحمر العاتم. تحصل الألياف العضلية الحمراء على الطاقة بشكل أساسي من الأكسدة الهوائية الفوسفورية للأحماض الدهنية و تتكيف مع التقلص العضلي المستمر و البطيء لفترات طويلة من الزمن حسب الحاجة كما في العضلات السفلية للظهر. و تكثر هذه الألياف في الأشخاص الذين يركضون بالماراثونات (الشكل 9-13).

2- **ألياف نمط (IIa) أو السريعة أو ألياف متوسطة تحلل السكر بالتأكسد** intermediate oxidative glycolytic fibers تحتوي على العديد من المتقدرات و غنية بالميوغلوبين و كمية لا بأس بها من الغليكوجين. تستخدم معاً الإستقلاب التأكسدي و تحلل السكر اللاهوائي، و هي ألياف متوسطة من حيث اللون و إستقلاب الطاقة مقارنة مع الألياف العضلية الأخرى. تتكيف مع التقلص السريع و النشاطات المفاجئة و القصيرة كتلك المطلوبة من العدائين 400- 800 متر و في لاعبين الهوكي.

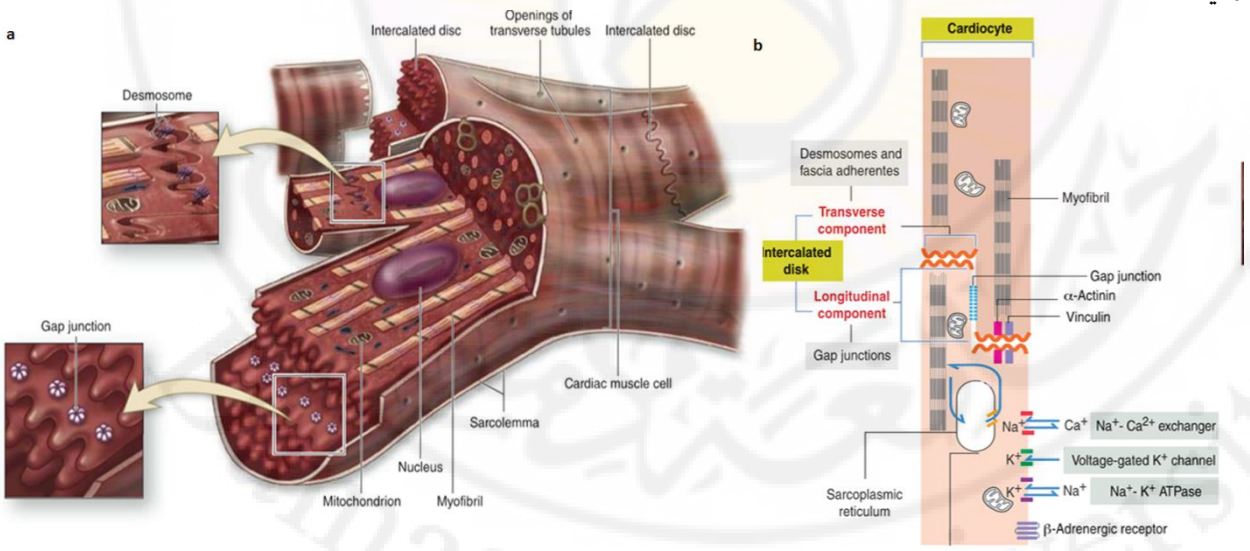
3- **ألياف نمط (IIb) أو السريعة أو ألياف بيضاء محللة للسكر** White glycolytic fibers: تحتوي على القليل من المتقدرات و القليل من الميوغلوبين و لكنها غنية جداً بالغليكوجين مما يجعل لونها باهتة اللون. تعتمد بشكل أساسي على تحلل السكر كمصدر للطاقةو تتكيف مع التقلصات السريعة و لكن تتعب بسرعة. تكثر هذه الألياف في العدائين لمسافة 90 و رافعي الأثقال.

- يشرف على تمايز العضلة إلى ألياف عضلية حمراء و بيضاء و متوسطة تَكَرُّر الدفعات العصبية من أعصابها المحركة. تحتوي ألياف الوحدة المحركة الواحدة على نفس النوع من الألياف. إذا تم تبديل أعصاب الألياف الحمراء بأعصاب الألياف البيضاء تجريبياً تتغير الصفات الشكلية و الوظيفية لهذه الألياف لتتوافق مع العصب المعصب. يؤدي الزوال البسيط للتعصيب إلى ضمور و شلل الليف العضلي.
- عند تعرض العضلات الهيكلية لتمرين قصير (عدو سريع) فإنها تستخدم الإستقلاب اللاهوائي للغلوكوز (بشكل أساسي مصدره من الغليكوجين المختزن في العضلات) منتجةً حمض لبن و مسببةً نقص في الأوكسجين الذي يُعوض لاحقاً خلال فترة الراحة. يسبب حمض اللبن المتشكل خلال هذا التمرين ألم و ارتجاف في العضلات الهيكلية.
- تصنيف الألياف العضلية الثلاثة في الخزعات النسيجية له أهمية سريرية كبيرة في تشخيص أمراض العضلات أو ما يسمى الإعتلالات العضلية Myopathies.

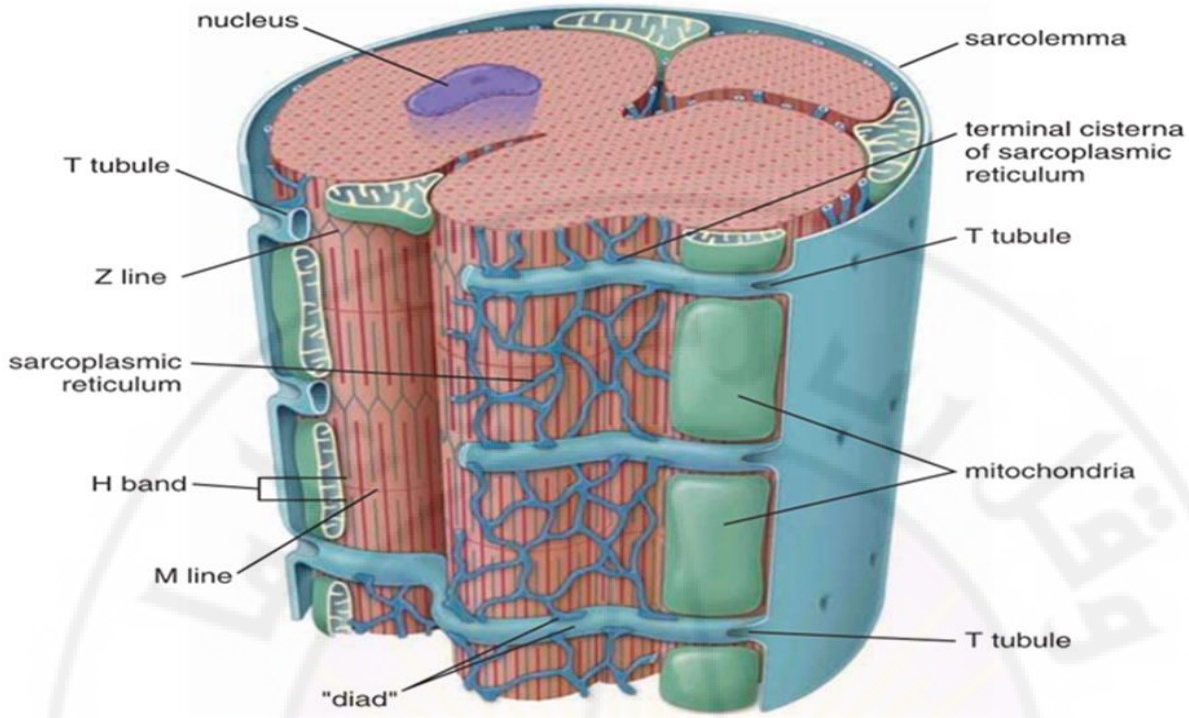
العضلة القلبية Cardiac muscle

- تتألف من خلايا مفردة متفرعة تحتوي تخطيطات عرضية و موازية لبعضها. تتقلص العضلة القلبية تحت سيطرة غير إرادية و بقوة و بشكل إيقاعي منتظم.
- تصطف خلايا الأديم المتوسط للأنبوب القلبي الابتدائي أثناء التطور الجنيني في مجموعات تشبه السلاسل، بدل من أن تنصهر (تندمج) ككتلة من خلايا متعددة النواة. كالعضلات الهيكلية
- الليف العضلي متفرع مكون من عدة خلايا عضلية الليف حيث ترتبط مع خلايا الألياف المجاورة.
- يتكون القلب من حزم من خلايا عضلية ترتبط بشدة مع بع ضها، محبوكة بأسلوب يكسب تقلص العضلة ميزة التموج مؤديةً إلى إنضغاط بطينات القلب لإفراغ محتوياتها.
- يتراوح طول الخلايا القلبية 85- 90 ميكرون و قطرها حوالي 15 ميكرون و تبدو مخططة بأشرطة عرضية كالعضلات الهيكلية.

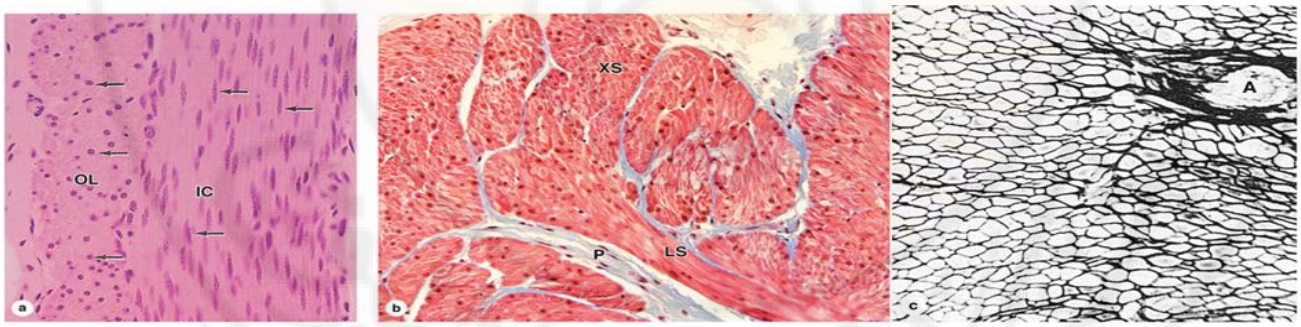
- تحتوي الخلايا على نواة أو نواتين مركزية التوضع شاحبة التلون بخلاف العضلات الهيكلية متعددة النوى.
- يحيط بالخلية غمد رقيق يحتوي على نسيج ضام غني بشبكة من الشعيرات الدموية.
- تتميز العضلة القلبية بصفة مميزة تتمثل بوجود خطوط عريضة داكنة اللون تخترق سلاسل من الخلايا العضلية بمسافات غير منتظمة تسمى **أقراص مقحمة (سلمية)** Intercalated disks (الشكل 9-14)
- تحتوي المقاطع العرضية للأقراص المقحمة التي تشبه الدرج على العديد من **الجسيمات الرابطة و اللفافات الالتصاقية** fascia adherens (تشبه النطيقات الالتصاقية في الخلايا الظهارية) تتمثل وظيفتها بربط الخلايا القلبية بشدة مع بعضها لمنع تراجعها عن بعضها أثناء التقلص العضلي المستمر.
  - تتواجد في المقاطع الطولية لكل قرص مقحم إرتباطات فضوية تساهم في إستمرار التبادل الشاردي بين الخلايا العضلية المتجاورة. تعمل **الإرتباطات الفضوية** gap junctionكمشابك كهربائية تسمح لخلايا العضلة القلبية بالعمل كمجموعة مخلوية (التحام عدة خلايا مع بعضها) و عبور الإشارة التقلصية على شكل موجة من خلية إلى أخرى.
- تتوزع النبيبات T و الشبكة الهيولية العضلية بشكل غير منتظم في خلايا العضلة القلبية، نبيبات T أكثر عدداً و حجماً في خلايا البطين مقارنةً مع العضلات الهيكلية(الشكل 9-15).
- الشبكة الهيولية العضلية غير متطورة في الخلايا القلبية (الشكل 9-15) مقارنة مع العضلات الهيكلية
  - تحتوي خلايا العضلة القلبية على أعداد كبيرة من المتقدرات تشغل 40% أو أكثر من حجم الهيولى العضلية مما يعكس الحاجة المستمرة للاستقلاب الهوائي في العضلة القلبية بينما تحتل المتقدرات 2% من هيولى الخلايا العضلية الهيكلية



الشكل (9 – 14) العضلة القلبية . رسم تخطيطي يوضح الصفات المميزة لخلايا العضلة القلبية. تتألف الألياف العضلية القلبية من خلايا منفصلة تتصل مع بعضها باستطالات متشابكة. تدعى أماكن الإتصال أقراص سلمية تعبر كامل الليف العضلي بين الخليتين. تحتوي المناطق العرضية للقرص السلمي الذي يشبه الدرج على العديد من الجسيمات الرابطة و إرتباطات إلتصاقية أخرى تعمل على تماسك الخلايا مع بعضها بشدة. تحتوي المناطق الطولية للأقراص على الكثير من الإرتباطات الفضوية التي تشكل مشابك كهربائية تسمح لإشارات التقلص بالعبور من خلية إلى أخرى كموجة واحدة.



الشكل (9 – 15) البنية الدقيقة للخلايا العضلية القلبية رسم تخطيطي لعضلة قلبية لاحظ كثرة المتقدرات و تناثر الشبكة الهيولية العضلية بين الليفات العضلية و قلة انتظام نبيبات T و إرتباطها بإحدى نهاية صهاريج الشبكة الهيولية العضلية الممتدة مشكلةً ثنائية



الشكل (9 – 16) العضلات الملساء. إن الألياف أو الخلايا العضلية الملساء بنى طويلة مستدقة الطرفين فيها نوى متطاولة مركزية تتوضع في الجزء العريض من الخلية. (**a**) مقطع عرضي في عضلات ملساء في جدار الأمعاء الدقيقة يظهر خلايا داخلية دائرية (LC) مقطوعة بشكل طولاني و خلايا خارجية طولانية(OL) مقطوعة بشكل عرضي. تبدو العديد من الخلايا خالية من النوى و لكن تظهر بعض النوى بمستوى القطع فقط. تكبير 140. ملون H&E. (**b**) مقطع في عضلات المثانة يظهر ألياف ذات مقطع عرضي (XS) و ألياف ذات مقطع طولي (LS) في نفس الحزمة. يوجد كمية كبيرة من الكولاجين في غمد الحزمة العضلية (P) و كمية قليلة من الكولاجين في غمد الليف العضلي. تكبير 140. ملون ثلاثي الكروم لمارلوي.(**c**) مقطع ملون بصبغة خاصة لبروتين ريتيكولين، يُظهر غمد رقيق حول الليف عضلي و كثافة في النسيج الضام حول الأوعية الدموية الصغيرة (**a**). تساعد ألياف الريتكولين (الألياف الشبكية) في الصفيحة القاعدية لخلايا العضلات الملساء في تثبيت الخلايا مع بعضها كوحدة وظيفية أثناء التقلصات التمعجية البطيئة للعضلات الملساء.

- الشبكة الهيولية تتواجد على شبكات مفردة تتفرع على طول الليفات العضلية و تشكل مع النبيبات T مثنويات أو اشفاع dyad في مستوى قرص Z
- تنتقل الأحماض الدسمة إلى الخلايا العضلية عن طريق البروتينات الدهنية التي تعتبر وقود القلب الرئيسي و تخُتزن على شكل غليسيريدات ثلاثية في

قطيرات الشحم التي يمكن رؤيتها في العديد من خلايا العضلة القلبية.

- تتواجد في هيولى الخلايا أيضاً جزيئات الغليكوجين و حبيبات صباغية تدعى الليبوفوشين بالقرب من نوى خلايا
- العضلة القلبية و التي تكثر مع التقدم بالعمر و تعطي القلب ظاهرة القلب البني .
- هناك بعض الإختلافات في بنية الخلايا العضلية الموجودة في البطين و الأذنية،
  - ترتيب الخيوط العضلية في كلا النوعين من العضلة القلبية متشابهاً، إلا أن الخلايا الأذينية تحتوي على القليل من نبيبات T و تبدو أصغر حجماً بعض الشيء.
  - تقوم الخلايا التقلصية في أذنية القلب بوظيفة صماوية، حيث تتواجد في أقطاب نوى الخلايا العضلية في الاذينة حبيبات غشائية مرتبطة بجهاز غولجي بقطر 0.2 -0.3 ميكرون (الشكل 9-16). تحرر **هرمون/عامل ببتيدي أذيني مدر للصوديوم** Atrial natriuretic factor و حبيبات تحرر B-type natriuretic factor يستهدف خلايا في الكلية و حيث يتم طرح طرح الصوديوم و الماء و بالتالي ينخفض ضغط الدم، هذان العاملان يثبطان افراز الرنين من الكلية و الالديسترون من الكظر.

العضلات الملساء Smooth muscles

- تتكون من تجمعات لخلايا مغزلية لا تحتوي على تخطيطات عرضية و تتقلص ببطيء و تحت سيطرة غير إرادية المجاورة
- تتوضع النهايات المستدقة للخلايا مع الأجزاء العريضة للخلايا العضلية الأخرى و تبدو أقطار الخلايا في المقاطع العرضية متباينة و تظهر النوى فقط في المقاطع العريضة ذات الأقطار الكبيرة (الشكل 9- 16).
- تبدو الخلايا مسننة الحواف و نواتها مشوهة عند تقلص الخلايا الملساء. تتوضع المتقدرات و الجسيمات الريبية المتعددة و صهاريج الشبكة الهيولية الخشنة و جهاز غولجي بكثافة قرب نواة الخلية
- تُشاهد حويصلات إحتسائية بالقرب من سطح الخلية،

و توجد في خلايا العضلات الملساء بقايا من الشبكة الهيولية العضلية و لكن تخلو من نبيباتT.

- تحتوي العضلات الملساء على مجموعة من خيوط متوسطة بقطر 9 نانوميتر و يعد **الديسمين** Desmin من الخيوط المتوسطة الرئيسية في جميع العضلات الملساء، و يوجد **الفيمينتين** Vimentin أيضاً في خلايا العضلات الملساء في الأوعية الدموية.
- يلتحم الديسمين و الفيمينتين و الأكتين الخيطي **بأجسام كثيفة** Dense bodies (الشكل 9-17) مرتبطة بالغشاء أو بالهيولى. تحتوي الأجسام الكثيفة على الأكتينين ألفا و تعمل هذه الأجسام كأقراص Z في العضلات المخططة. تساهم عملية إرتباط الخيوط الرفيعة و المتوسطة بالأجسام الكثيفة بنقل القوى التقلصية إلى الخلايا العضلية الملساء المجاورة و الألياف الشبكية المحيطة بها (الشكل 9-17)
- يوجدفي غشاء الخلية العديد من الإنخماصات التي تشبه الفجوات caveolae و التي تحتوي على قنوات شاردية الأساسية التي تنظم تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية و التي تعد مسؤولة عن بدء التقلص العضلي
- بخلاف الخلايا العضلية المخططة، تتقاطع حزم خيوط الآكتين و الميوزين بشكل مائل مع هيولى الخليةحيث تكون خيوط الميوزين أقل انتظاماً بين الخيوط الأكتين و بالتالي تتشكل جسور عرضية أقل

الخيوط الرفيعة تتكون من الأكتين و التروبوميوزين (ليس مسؤول عن تغطية أماكن الأكتين الفعالة في و يعتقد ان توضعه على خيط الأكتين يتم ضبطه بفسفرة رؤوس الميوزين) و الكالديسمون Caldesmon

و الكالبونين calponin (بمثابة TnT and Tni في العضلات المخططة) هي بروتينات رابطة للأكتين تقوم بتغطية أماكن الأكتين الفعالة و عملها يعتمد على الكالسيوم لكشف الأماكن الفعالة في الأكتين

- الخيوط الثخينة تتكون من جزيئات الميوزين II و تنتظم بشكل مختلف عما هو الحال في العضلات الهيكيلة حيث تنتظم رؤوس الميوزين باتجاه واحد و لا تتواجد منطقة عارية من رؤوس الميوزين و بذلك تشكل جزيئات الميوزين خيوط ذات قطبية جانبية كما هو مبين في (الشكل 9-17)
- بروتينات أخرى مرافقة لجهاز التقلص العضلي في الخلايا العضلية الملساء
  - Myosin light chain kinase (MLCK) أنزيم يلعب دوراً أساسياً في بدء الدورة التقلصية و بعد أن يتم تنشيطه بمعقد Ca2–calmodulin حيث يعمل على فسفرة السلاسل الخفيفة المنظمة من رؤوس الميوزين و بالتالي تتشكل جسور عرضية بين الأكتين و الميوزين
  - **Actinin–الفا من المكونات البنيوية للجسم الكثيف**
  - Calmodulin بروتين رابط للكالسيوم (بمثابة TnC في العضلات المخططة) له دور في تنظيم مستويات الكالسيوم داخل الخلية و يرتبط معقد كالموديلين-كالسيوم بال MLCK لتنشيطه و تنشيط الكالديسمون حيث ينظم فسفرته و يحرر خيوط الأكتين

آلية تقلص العضلات الملساء

تعمل العضلات الملساء بنشاط ذاتي دون منبهات عصبية و يكون للمدد العصبي وظيفة معدلة لنشاط العضلات أكثر من كونها سبباً في بدء عمل العضلات. تحتوي العضلات الملساء على نهايات عصبية أدرينية و كولينية تعمل بشكل معاكس، فإما أن تكون محرضة أو مثبطة للتقلص العضلي. تنشط النهايات العصبية الكولينية في بعض الأعضاء التقلص العضلي و الأدرينية تثبطه بينما يحدث العكس في أعضاء أخرى. (الشكل 9-17)

نظراً لغياب اللوحات المحركة في العضلات الملساء فإن آلية التقلص و انتشار موجة التقلص يتم إثارتها بمايلي

- ☐ دفعات الميكانيكية كما هو الحال في التمدد المنفعل للعضلات الملساء في الأوعية الدموية و تنشيط قنوات الشاردية الحساسة ميكانيكياً (منعكس العضلي)
- ☐ زوال الإستقطاب كهربائي يحدث نتيجة تنبيه عصبي للعضلات الملساء. تحرر الأستيل كولين و النورأدرينالين من المشابك و تحفز مستقبلات موجودة على الغشاء العصبي مما يؤدي الى توكيد كمون غشائي يؤدي الى فتح قنوات الكالسيوم الحساسة كهربائياً
- ☐ تنبيه كيميائي تعمل العديد من الهرمونات مثل الفازوبرسين و أنجيوتسنين و أوكسيتوسين على مستقبلات نوعية على سطح الخلية و التي بدورها تؤدي الى تنشيط مسار اشاري ثانوي
- ☐ قنوات كالسيوم مبوبة بمادة ارتباطية كالأوكسيتوسين و العوامل الصماوية المعدية و التي تنشط بدورها مراسيل ثانوية في العضلات الملساء

كجميع العضلات، يعد تدفق (جريان) الكالسيوم مسؤول عن بدأ عملية التقلص في خلايا العضلات الملساء. جميع المحفزات السابقة و التي تعمل بآليات مختلفة تؤدي الى توفيركميات من الكالسيوم إما من الشبكة الهيولية أو من خارج الخلية و الذي بدوره يرتبط بالكالمودين و يؤدي الى فسفرة MLCK و تغير شكل الميوزين من الشكل المطوي و الى الشكل غيرمطوي بحيث يتجمع على شكل خيوط قطبية الجانب حيث يرتبط بالأكتين و ينتج تقلص ثم ينحي راس الميوزين بوجود ATP .

- بخلاف ،يتميز التقلص العضلي في العضلات الملساء بالبطئ و يستغرق فترات طويلة تتمثل في latch state و يستهلك 9% من ATP
- تتواجد العضلات الملساء **كوحدات عضلية ملساء متعددة** Multiunit smooth muscle بحيث تُعصب كل خلية على حده و تتقلص بشكل مستقل أو **كوحدة عضلية ملساء متكاملة** Unitary smooth

muscle تعصب عدد قليل من الخلايا و تتصل جميع الخلايا فيما بينها بإرتباطات فضوية. تسمح هذه الإرتباطات بنشر منبه التقلص كموجة متزامنة بين الخلايا المجاورة.

- إضافة إلى الوظيفة التقلصية للعضلات الملساء فإنها تقوم أيضاً بتصنيع الكولاجين و الإيلاستين و البروتيوغلكانات التي عادة ما تُصنع بواسطة الأورمات الليفية.

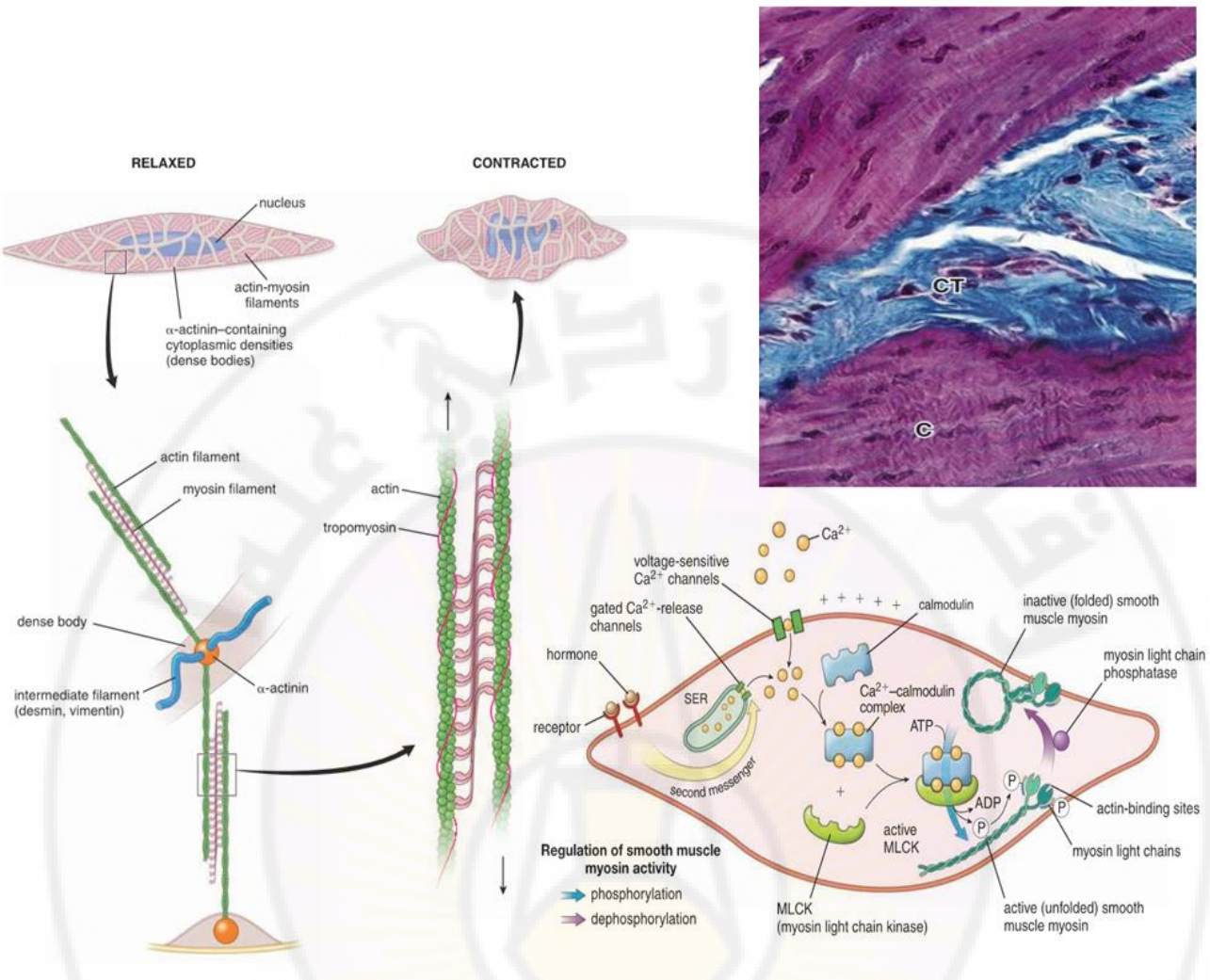
تجدد النسيج العضلي: Muscle tissue regeneration

يمتلك النسيج العضلي بانواعه الثلاثة قدرات (إمكانيات) مختلفة للتجدد بعد الإصابة بأذية.

العضلات الهيكلية : على الرغم من أن نوى العضلات الهيكلية غير قادرة على الانقسام الخيطي Mitosis إلا أن النسيج يمكن أن يتجدد و لكن بشكل محدود. تعد **الخلايا التابعة (الساتلة)** Satellite cell مصدر الخلايا المتجددة التي تتوضع ضمن الصفيحة الخارجية في كل ليف عضلي ناضج. الخلايا التابعة خلايا خاملة تحتفظ بصفات سليفة الخلايا العضلية التي تبقى بعد تمايز العضلات. عند تعرض العضلة لأذية أو لمنبهات أخرى تصبح الخلايا الساتلة الساكنة نشيطة حيث تتكاثر و تلتحم مع بعضها لتشكل ألياف عضلية هيكلية جديدة.

تبدي الخلايا التابعة نشاط مماثل في النمو العضلي أثناء التمارين الرياضية الشاقة إذ تلتحم الخلايا المتكاثرة مع الألياف العضلية الأصلية و تؤدي إلى زيادة الكتلة العضلية أكثر مما تسببه الضخامة الخلوية. إن عملية تجدد العضلات الهيكلية محدود و يقتصر على الرض العضلي الشديد أو التنكس.

العضلة القلبية : تخلو العضلة القلبية من الخلايا التابعة Satellite cell و لا تمتلك أي قدرة على التجديد بعد مرحلة الطفولة. يتم استبدال الضرر و الخلل الحاصل (كالاحتشاء) في العضلة القلبية بتكاثر النسيج الضام و نموه مؤدياً إلى تشكل ندبات في العضلة القلبية. تشير الأبحاث الجديدة الى انقسام الخلايا العضلية في الأشخاص الذين يمتلكون طعوم قلبية و بنسة لا تتجاوز عن 1-2%**العضلات الملساء :** خلايا بسيطة ذات نواة وحيدة لها القدرة على الاستجابة للتجدد، فبعد الأذية تتكاثر الخلايا العضلية الملساء السليمة و تستبدل النسيج المتضرر. تساهم الخلايا الحوطية (خلايا حول وعائية) (راجع الفصل 11) المتواجدة في جدران الأوعية الدموية من خلال إنقسامها في ترميم العضلات الملساء في الجملة الوعائية



الشكل (9 – 17) تقلص العضلات الملساء.جميع الجزيئات التي تساهم في عملية التقلص متشابهة في الأنواع العضلية الثلاثة، إلا أن الخيوط في العضلات الملساء ذات ترتيب مختلف و أقل انتظاماً مقارنة مع العضلات الأخرى. يبين الشكل التخطيطي ارتباط الخيوط الرفيعة بالأجسام الكثيفة المتوضعة في غشاء الخلية و في أعماق الهيولى. تحتوي الأجسام الكثيفة على ألفا أكتينين الذي يترتبط بالخيوط الرفيعة. تعمل الأجسام الكثيفة في غشاء الخلية كأماكن ارتكاز للخيوط المتوسطة و للمناطق الإلتصاقية بين الخلايا. يساهم إنتظام خيوط الهيكل الخلوي و خيوط جهاز التقلص في تقلص النسيج متعدد الخلايا كوحدة واحدة مؤدياً تقلص فعال و قوي. يؤدي تقلص الخلايا العضلية الملساء إلى قصر طول الخلايا و تشوه في النواة و تقلص كامل الخلايا العضلية. يبين الشكل صورة مجهرية لمنطقة متقلصة في جدار المثانة. تشبه النوى المتطاولة في الألياف العضلية الملساء المتقلصة نازعة السدادات الفلينية مما يعكس قصر طول الخلية أثناء التقلص.

الصفات	العضلات الهيكلية	العضلة القلبية	العضلات الملساء
التواجد	العضلات المرتبطة بالهيكل العظمي و في الأعضاء الحشوية كاللسان و القسم العلوي من المرئ و القسم القطني من الحجاب الحاجز	القلب و بعض الاوعية المرتبطة به (الوريد الأجوف العلوي و السفلي و الرئوي)	في الأوعية والأعضاء والأحشاء و تكون عادة في طبقات
تتوزع النسيج الضام	غمد العضلة الخارجية، غمد الحزم العضلية غمد الليف العضلي	غمد الليف العضلي و طبقات النسيج الضام في الطبقة تحت الشغافية و التامور	غمد الليف العضلي تكثر فيه الألياف الشبكية ، و في الحزم و لكن اقل انتظاماً
الخلايا	خلايا كبيرة و متطاولة بقطر 10-100 ميكرون و قد يصل طولها الى 100 سم كما هو الحال	خلايا قصيرة بقطر 10-100 ميكرون و	خلايا قصيرة و متطاولة بقطر 2-0.2

	في العضلة الخياطية	بطول 80 -100 ميكرون	ميكرون و بطول 20 -200 ميكرون
الليف	خلية عضلية مفردة	متفرع مكون من عدة خلايا خلايا عضلية	خلية مفردة
التخطيطات	تظهر تخطيطات عرضية	تظهر تخطيطات عرضية	لا تظهر تخطيطات عرضية
النواة	متعددة في الخلية الواحدة ومحيطية التوضع	1-2 في كل خلية و مركزية التوضع	واحدة فقط مركزية التوضع
نبيبات T	تتواجد عند نقطة التقاء أشرطة A و I (تشكل ثالوث مع صهريجين انتهائين من مع صهريجين انتهائين من ER) يوجد نبيبين T في كل قسيم عضلي	تتواجد في خطوط Z، اوسع و أكثر عددا و حجماً في خلايا البطين (تشكل مثنوي مع صهريج من ER) يوجد نبيب T واحد في كل قسيم عضلي. خلايا بوركنج تحتوي عدد قليل منها	غير موجودة(نجد بدلا منها فجوات) و شبكة SER متطورة[i]
الموصلات الخلوية	غير موجودة	فضوية و جسيمات رابطة و لفافات التصاقية	موصلات فضوية (nexus)
صفات بنيوية مميزة	شبكة هيولية عضلية كبيرة جدا، نهايات عصبية واردة في مغازل العضلية، كمية الميوغلوبين و المتقدرات في الالياف الحمراء اكثر من الالياف البيضاء	أقراص مقحمة تحتل المتقدرات 40 % من حجم الهيولى و القليل من الشبكة الهيولية	تنتج المرنين و مواد خارج خلوية أخرى مثل الكولاجين و المرنين
صفات وظيفية	ارادية	لا ارادية	لا ارادية
نمط التقلص	تقلص كامل الألياف أو غيابها، التقلص أبطأ في الألياف الحمراء منه في الألياف البيضاء	نظمي و ذاتي، يحتاج الى كالسيوم خارجي؟	بطيئ نسبيا و تعتمد التقلصات المستمرة على حالة التقلص الجزئي في كل ليف، يمكن ان يكون التقلص ذاتيا في العضلات الملساء الحشوية ، يمكن للتقلصات المتواترة ان تحدث موجات تمعجية،
التعصيب الصادر	جسمي : صادرة عبر اللوحة الإنتهائية المحركة	ذاتية صادرة (في العقدة الجيبية الاذينية و الاذينية البطينية)	ذاتية صادرة، في العضلات الملساء الحشوية قد تحتوي كل خلية على مدد عصبي خاص بها
الانقسام الخلوي	لا يوجد	لا يوجد	يوجد
الاستجابة للطلب العالي	من خلال تضخم الألياف العضلية	من خلال تضخم الألياف العضلية	من خلال التضخم و التكاثر
القدرة على التجدد تحت ظروف خاصة	محدودة عن طريق تكاثر الخلايا التابعة	عدم القدرة	تملك مقدرة كبيرة: من خلال تكاثر العضلات الملساء و تمايز الخلايا الحولية

1. The basal lamina of a muscle fber is part of which structure?
a. Perimysium
b. Epimysium
c. Fascia
d. Endomysium
e. Sarcoplasmic reticulum

2. With the transmission electron microscope skeletal muscle fbers can be seen to contain structures called triads. What do the two lateral components of a triad represent?
a. Attachment sites for thick myoflaments
b. Sites for calcium sequestration and release
c. Sites for impulse conduction into the fber
d. Sites for ATP production
e. Sites for synthesis of proteins to be secreted outside the cell

3. Which characteristic is unique to cardiac muscle?
a. Contain centrally located nuclei
b. Striated
c. Ofen branched
d. Multinucleated
e. Lack T-tubules

4. In smooth muscle calcium released by the smooth ER initiates contraction by binding to what protein?
a. Actin
b. Calmodulin
c. Desmin
d. Myosin light chain kinase
e. Tropomyosin

5. Which feature typifes T-tubules?
a. Evaginations of the sarcoplasmic reticulum
b. Sequester calcium during muscle relaxation, releasing it during contraction
c. Carry depolarization to the muscle fber interior
d. Overlie the A-I junction in cardiac muscle cells
e. Rich supply of acetylcholine receptors

6. Which characteristic is unique to smooth muscle?
a. T-tubules lie across Z lines
b. Each thick flament is surrounded by six thin flaments
c. Tin flaments attach to dense bodies
d. Cells are multinucleated
e. Cells have centrally located nuclei

7. In one type of muscle, numerous gap junctions, desmosomes, and adherens junctions are specifcally localized in which structures?
a. Myoflaments
b. Dense bodies
c. Sarcomeres
d. Neuromuscular spindles
e. Intercalated discs

8. A 66-year-old man who lives alone has a severe myocardial infarction and dies during the night. Te medical examiner's ofce is called the following morning and describes the man's body as being in *rigor mortis*. Tis state of *rigor mortis* is due to which one of the following?
a. Inhibition of Ca2+ leakage from the extracellular fluid and sarcoplasmic reticulum
b. Enhanced retrieval of Ca2+ by the sarcoplasmic reticulum
c. Failure to disengage tropomyosin and troponin from the myosin active sites
d. Absence of ATP preventing detachment of the myosin heads from actin
e. Increased lactic acid production

النسيج العصبي و الجهاز العصبيNerve tissue and the nervous system

يعد الجهاز العصبي أكثر الأجهزة تعقيداً من الناحية النسيجية و الوظيفية في الجسم. يتكون من شبكة فيها عدة مليارات من الخلايا العصبية (العصبونات) التي تساندها العديد من الخلايا الداعمة الدبقية. يمتلك كل عصبون مئات الإتصالات مع العصبونات الأخرى لتشكيل جهازاً معقداً لمعالجة المعلومات و توليد الاستجابات. يتوزع النسيج العصبي ضمن الجسم كشبكة إتصالات متكاملة. قسّم علماء التشريح الجهاز العصبي إلى مايلي:

- **جهاز عصبي مركزي** يتكون من الدماغ و الحبل الشوكي
- **جهاز عصبي محيطي** يتكون من الأعصاب القحفية و الشوكية و المحيطية التي تعمل على نقل الدفعات العصبية من و إلى الجهاز العصبي المركزي (الأعصاب الحركية و الحسية على التوالي) و **عقد عصبية**، التي هي تجمعات صغيرة من الخلايا العصبية خارج الجهاز العصبي المركزي (الشكل 10-1).

- يتكون الجهاز العصبي المحيطي و المركزي من نوعين من الخلايا:

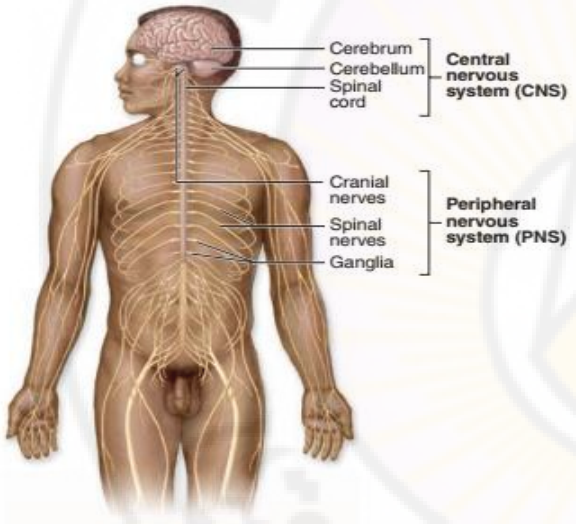
1- عصبونات Neurons أو خلايا عصبية Nerve cells تحوي عادة العديد من الإستطالات الطويلة.

2- **خلايا دبقية** Glial cells مختلفة ذات استطالات صغيرة، و تلعب دوراً في حماية و دعم الخلايا العصبية و تشارك في النشاط و التغذية العصبية و الدفاع في الجهاز العصبي المركزي. **ملاحظة هامة** تعد خلايا الدبق العصبي مجازاً المادة خارج الخلوية التي تدعم العصبونات نظراً لندرة المادة الأساسية و الألياف في النسيج العصبي حيث يقتصر تواجد المادة خارج الخلوية حول الأوعية الدموية فقط و تشكل حوالي 5-10 من الدماغ .

☐ تستجيب العصبونات للتغيرات البيئية (المنبهاتStimuli) بتبدل التدرج الشاردي بين السطوح الداخلية و الخارجية في أغشيتها.

☐ تحافظ جميع الخلايا على تدرج شاردي يدعى بالكمون الكهربائي، و يطلق على الخلايا التي تستطيع تغير هذا الكمون بسرعة استجابةً للمنبهات **خلايا قابلة للتهيج أو خلايا قابلة للإستثارة** Excitable or irritable cells (كالعصبونات و الخلايا العضلية و بعض خلايا الغدد).

☐ تستجيب العصبونات للمنبهات مباشرةً بعكس التدرج الشاردي (**زوال إستقطاب الغشاء**) الذي ينتشر عادة من المكان الذي يتلقى التنبيه و يسري عبر كامل الغشاء الهيولي للعصبون. يدعى هذا الإنتشار **كمون العمل**



الشكل (10 – 1) البنية العامة للجهاز العصبي.يشمل التقسيم التشريحي الرئيسي للنسيج العصبي مكونات الجهاز العصبي المركزي و المحيطي. يحتوي الجهاز العصبي المركزي على جميع أجزاء الدماغ بما فيها المخ و المخيخ و الحبل الشوكي المحمية بعظام القحف و عظام العمود الفقري على التوالي. يتضمن الجهاز العصبي المحيطي أعصاب تحتوي على إستطالات عصبية طويلة (ألياف) تنشأ من العصبونات المحركة التي تتوضع أجسام خلاياها في الحبل الشوكي و إستطالات العصبونات الحسية التي تتجمع على شكل سلسلة من العقد العصبية خارج الحبل الشوكي. الأعصاب المحركة أعصاب صادرة تحمل الدفعات العصبية من الجهاز العصبي المركزي أما الأعصاب الحسية فهي أعصاب واردة تحمل الدفعات العصبية إلى الجهاز العصبي المركزي. تشكل مجموعة محيطية أخرى من العصبونات و الألياف العصبية و العقد العصبية جهازاً عصبياً ذاتياً أكثر انتشاراً في الجسم غير موضح هنا.

Action potential أو **موجة زوال الاستقطاب** Depolarization wave أو **التَدَفُّعُ العصبي** Nerve impulse (سابقاً أطلق عليه **سيالة عصبية**) هو قادر على الانتقال إلى مسافات بعيدة على طول الإستطالات العصبية لنقل مثل هذه الإشارات إلى الخلايا العصبية الأخرى و العضلات و الغدد.

- يقوم الجهاز العصبي من خلال إنتاج و تحليل و تحديد أو إتمام معلومات مثل هذه الإشارات العصبية بمايلي:

1-المحافظة على استقرار الأوضاع الداخلية للجسم: ضمن الدم، مستوى O_2 و CO_2 و pH و مستويات الغلوكوز و الهرمونات في الدم)

2-المحافظة على الأنماط السلوكية (الأكل و التناسل و الدفاع و التفاعل مع الكائنات الحية الأخرى).

العصبونات Neurons

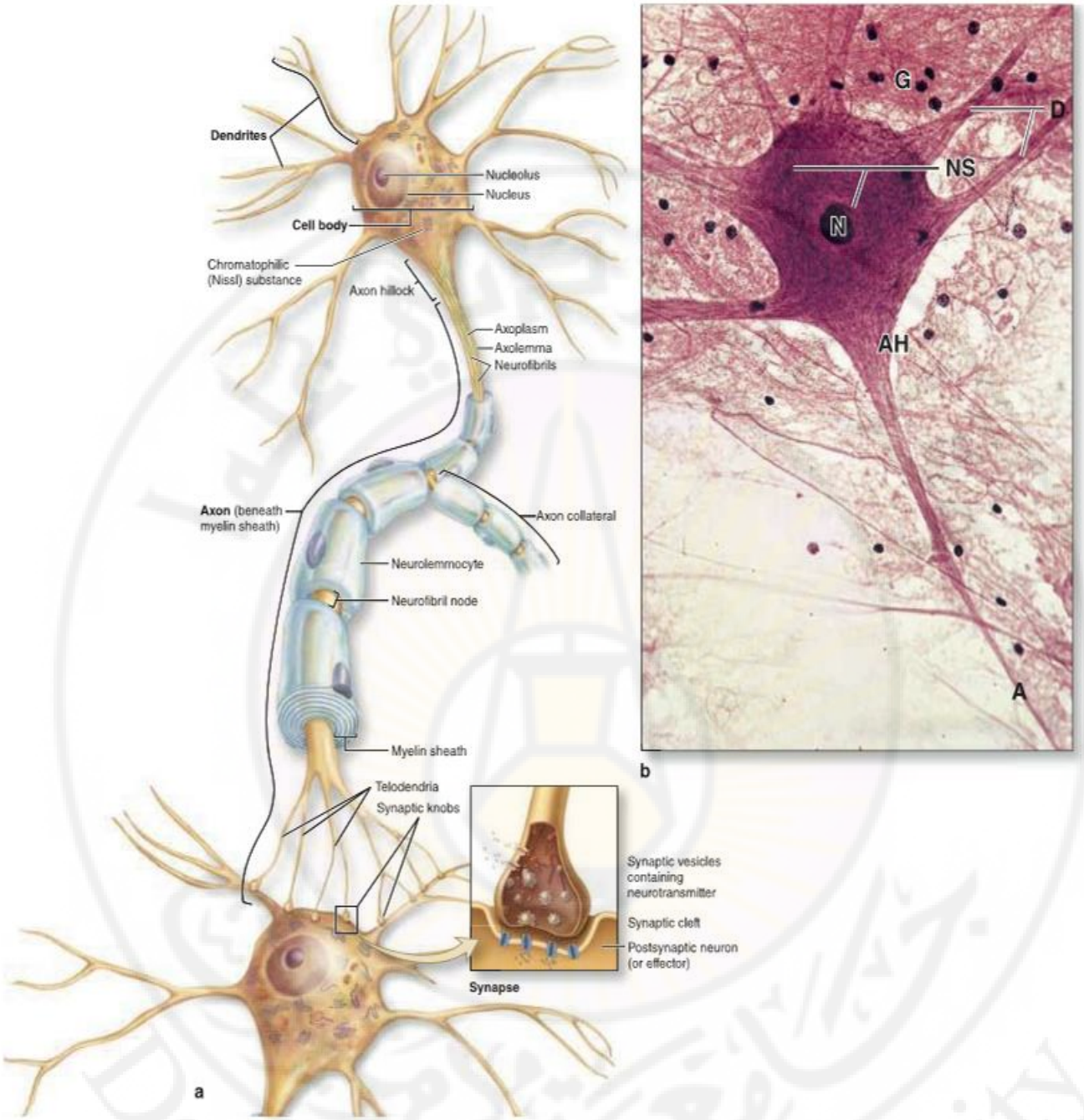
تُعد العصبونات أو الخلايا العصبية الوحدة الوظيفية في الجهاز العصبي المركزي و المحيطي. تتكون الخلايا العصبية من ثلاثة أجزاء (الشكل 10-2):

جسم الخلية العصبية Cell body

- مركز تصنيعي أو تغذوي لكامل العصبون و أيضاً مستقبل للمنبهات.:
- يسمى جسم الخلية بالـ Perikaryon حيث يشمل جزء من العصبون فيه نواة و هيولى محيطية ما عدا الاستطالات (الشكل 10-3). للعصبون.
- معظم أجسام العصبونات تستقبل أيضاً عدداً كبيراً من النهايات العصبية التي تنقل المنبهات المثبطة أو المهيجة المتولدة في العصبونات الأخرى.
- تحتوي معظم العصبونات على نواة كروية كبيرة الحجم فيها كروماتين حقيقي (شاحب اللون) و نوية واضحة. يشاهد نويتين في العصبونات المتواجدة في العقد العصبية الحسية و الودية. الكروماتين منتشر بشكل دقيق (ناعم) في النواة مما يعكس النشاط التصنيعي الكثيف.
- يحتوي جسم الخلية على شبكة هيولية خشنة متطورة جداً تنتظم في تجمعات من صهاريج متوازية. كما يتواجد العديد من الجسيمات الريبية المتعددة بين صهاريج الشبكة الهيولية الداخلية الخشنة مما يشير إلى أن هذه الخلايا تقوم بتصنيع بروتينات بنيوية و بروتينات ناقلة و إفرازية. تظهر الشبكة الهيولية الخشنة و الجسيمات الريبية الحرة بالمجهر الضوئي عند إستخدام ملونات مناسبة كمناطق حبيبية قعدية التلوين تدعى **مادة أليفة اللون** chromatophilic substance أو **أجسام نيسل** Nissel bodies (الشكل 10-2). تختلف كمية المادة أليفة اللون حسب نوع العصبون و حالته الوظيفية و تكثر بشكل خاص في العصبونات الكبيرة كالعصبونات المحركة (الشكل 10-2).
- يتوضع جهاز غولجي فقط في جسم الخلية بينما تتواجد المتقدرات في أرجاء الخلية و تكثر في النهايات المحورية.
- تكثر الخيوط المتوسطة في جسم الخلية و إستطالاتها و تدعى **خيوط عصبية** Neurofilament. بالمجهر الضوئي، تشكل الخيوط العصبية روابط تصالبية مع مثبتات نسيجية محددة و تشكل لييفات عصبية عند تشربها بملونات الفضة.
- تحتوي العصبونات على نبيبات دقيقة مشابهة للنبيبات الدقيقة في الكثير من الخلايا الأخرى.
- معدل استبدال الداخل الخلوي (تجدد العضيات) عالي في العصبونات جدا ساعات أو ايام و لهذا لا تنقسم تحتوي العصبونات في بعض الأحيان على مشتملات صباغية كالليبوفوشين تمثل أجسام متبقية ناتجة عن هضم الجسيمات الحالة.

التغصنات Dentrites استطالات متعددة متطاولة متخصصة بإستقبال المنبهات من الوسط المحيط أو من الخلايا الظهارية الحسية أو العصبونات الأخرى

- عادة ما تكون قصيرة و تتفرع إلى فروع شبيهة بفروع الشجرة (الشكل 10-3). تُغطى بالعديد من المشابك التي تُعد قواعد إستقبال و أماكن تحليل الإشارة العصبية في العصبونات.



الشكل (10 – 2) المكونات البنيوية للعصبون.(**a**) بنية نموذجية لعصبون له صفات العصبون المحرك يبين الأجزاء الرئيسية الثلاثة بوضوح. **–جسم الخلية.** كبير الحجم يحتوي نواة كبيرة فيها كروماتين حقيقي و نوية متطورة جداً. يحتوي جسم الخلية على مادة أليفة اللون أو أجسام نيسل تمثل كتل كبيرة من جسيمات ريبية متعددة حرة و شبكة هيولية خشنة تشير إلى معدل تصنيع البروتينات في العصبون. **–تغصنات.** تمتد العديد من التغصنات الصغيرة من جسم الخلية العصبية و تحمل معلومات من عصبونات أخرى. **–المحوار.** يحمل الدفعات العصبية من جسم الخلية و يُغطى بغمد ميالييني مكون من خلايا أخرى. تشير الأسهم إلى إتجاه الدفعات العصبية. يوجد في نهايات المحاوير عادةً العديد من الفروع الصغيرة تدعى تفرعات إنتهائية و ينتهي كل تفرع إنتهائي بانتفاخ نهائي يدعى زر أو بصلة إنتهائية تشكل اتصال وظيفي (مشبك) مع عصبون آخر. قد تتفرع المحاوير إلى فروع صغيرة قريبة من أجسام الخلايا تدعى بالفروع الجانبية و التي تشكل إتصال مع مجموعة أخرى من الخلايا.(**b**) صورة مجهرية لعصبون محرك كبير يُظهر جسم كبير لخلية عصبية و محوار طويل و العديد من التغصنات المنبثقة منها. يمكن مشاهدة مادة أليفة اللون منتشرة بشكل منتظم في كامل جسم الخلية بوضوح إضافة الى عناصر الهيكل الخلوي في الاستطالات.

- تمتلك معظم العصبونات العديد من التغصنات التي تزيد المساحة الإستقبالية بشكل كبير في الخلية العصبية. تسمح التفرعات التغصنية في عصبون واحد أن تتلقي و ترتبط بعدد كبير من النهايات المحورية لخلايا عصبية أخرى و قد قُدر عدد

- النهايات المحورية التي تؤمن إتصال وظيفي مع تغصنات خلية بوركنج واحدة في المخيخ بأكثر من 200.000 نهاية محورية.

- بخلاف المحاوير التي تحافظ على قطر ثابت يتناقص قطر التغصنات كلما تفرعت إلى فروع أصغر. يشبه المحتوى الهيولي للتغصنات محتوى جسم الخلية و لكنها تخلو من أجهزة غولجي.

- معظم المشابك الملامسة للعصبونات تتوضع في **أشواك (نتوءات) تغصنية** Dendritic spines، و هي بنى غير حادة يبلغ ارتفاعها 1-3 ميكرون يمكن رؤيتها بطرق التلوين بالفضة (الشكل 10-3). تتواجد الأشواك التغصنية بأعداد كبيرة تقدر 10^{14} في قشرة الدماغ عند الإنسان تعمل كأماكن أولية لمعالجة (لتحليل) الإشارات المشبكية القادمة إلى العصبون.

- يعتمد شكل الأشواك التغصنية على خيوط الأكتين و يمكن أن تكون شديدة التكيف.

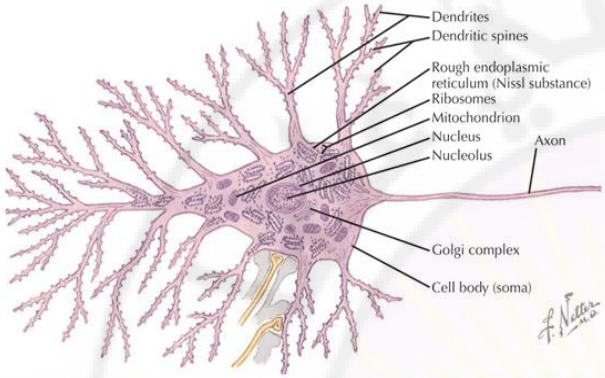
- تشارك الأشواك التغصنية بشكل واسع في التغيرات المستمرة التي تمثل **التَكَيُّف العصبي (المرونة العصبية)** Neuronal plasticity الذي يشكل أساس عملية التأقلم و التعلم و الذاكرة. و تشير الدراسات الحديثة أن الأشخاص الذين يمتلكون IQ عالي لديهم معدل عالي من الأشواك التغصنية

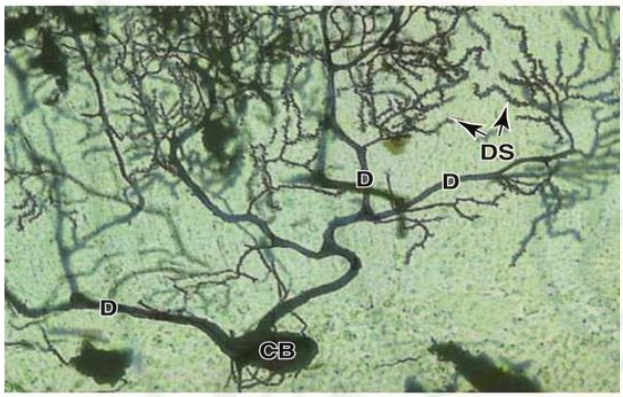
المحوار Axon

- تمتلك معظم العصبونات محوار واحد فقط و هو استطالة وحيدة متخصصة بتوليد أو توصيل الدفعات العصبية إلى خلايا أخرى (عصبية، عضلية، غدية).

- المحوار استطالة إسطوانية مختلفة الطول و القطر تبعاً لنوع العصبون. عادة ما تكون المحاوير إستطالات طويلة جداً. قد يصل طول محاوير العصبونات المحركة في الحبل الشوكي المعصبة لعضلات القدم إلى 100سم (40 انشاً).

- تنشأ المحاوير من منطقة ذات شكل هرمي صادرة جسم الخلية يدعى **بروز أو مخروط المحوار** Axon hillock





الشكل (10 – 3) التغصنات و الأشواك التغصنية. هذا التحضير لخلايا من المخيخ ملون بالفضة. لاحظ إنبثاق العديد من التغصنات من عصبون نجمي واحد. يحتوي كل تغصن على العديد من الأشواك التغصنية (DS) على طول سطحها. تمثل الأشواك التغصنية أماكن لمشابك مع العصبونات الاخرى. إن شكل و طول التغصنات يعتمد على خيوط الأكتين و هي شديدة التكيف. الأسهم تشير إلى محوار الخلية.

- يطلق على الغشاء الهيولي للمحوار **غمد أو غشاء المحوار** Axolemma بينما تدعى محتويات المحوار **هيولى المحوار** Axoplasm.

- يوجد بعد بروز المحوار منطقة تدعى **القطعة الأولية** Initial segment و هو مكان تتلقى المنبهات المثبطة و المهيجة في العصبون منتجةً قرار بنشر أو عدم نشر

الدفعات العصبية. تتواجد في القطعة الأولية العديد من أنواع القنوات الشاردية، لهذه القنوات أهمية في توليد كمون العمل.

- بخلاف التغصنات يمتلك المحوار قطر ثابت و لا يتفرع بشدة. يتفرع المحوار أحياناً بعد مغادرته جسم الخلية بقليل و يعطي فرع يعود إلى جسم الخلية. تعرف جميع الفروع **بالفروع الجانبية** Collateral branches.
- تحتوي هيولى المحوار على متقدرات و نبيبات دقيقة و خيوط عصبية و بعض صهاريج الشبكة الهيولية الملساء. يعتمد المحوار على جسم الخلية لتأمين بقائه نظراً لخلوه من الشبكة الهيولية الخشنة و الجسيمات الريبية المتعددة لذا تتنكس الأجزاء المحيطية من المحوار و تموت إذا قُطع المحوار عن جسم الخلية.
- يتفرع عموماً الجزء البعيد من المحوار و يشكل تفرعات إنتهائية Terminal arborization. ينتهي كل فرع منها بالخلية المجاورة بإنتفاخات تدعى **بصلات انتهائية أو أزرار انتهائية** End bulbs (boutons) (الشكل 10-2)
- هناك إنتقال حيوي ثنائي الاتجاه للجزئيات الكبيرة و الصغيرة على طول المحوار حيث تنتقل الجزيئات الكبيرة و العضيات الهيولية التي تم تصنيعها في جسم الخلية بإستمرار عن طريق **النقل التقدمي** Anterograde transport (باتجاه التشابك) من جسم الخلية إلى النهايات المشبكية. تنتقل العديد من الجزيئات الكبيرة بالاتجاه المعاكس بواسطة **النقل الرجعي أو العكسي** Reterograde transport (باتجاه جسم العصبون) بما فيها المواد المبتلعة بعملية الإدخال الخلوي (الفيروسات و السموم) من الأجزاء المحيطية إلى جسم الخلية. يُستخدم النقل الرجعي أو العكسي عادة لدراسة مسارات أو ممرات العصبونات.. يتم النقل العصبي في كلا الاتجاهين باستخدام **بروتينات محركة** Motor proteins مرتبطة بالنبيبات الدقيقة. **الكانيسن** Kinesin يسمح بنقل الحويصلات على طول النبيبات الدقيقة من أجسام الخلايا الى المحاوير، أما **الدينين** Dynein فهو يشرف على النقل العكسي من المحاوير الى أجسام الخلايا.
- يحدث كلا النقل الرجعي و التقدمي بسرعة بمعدلات تتراوح بين 50-400 مم/باليوم. هناك جريان أكثر بطئاً يتمثل بحركة عناصر الهيكل الخلوي المحورية لعدة ميليمترات في اليوم. يعزى هذا البطئ في الجهاز النقل في المحوار إلى معدل نمو المحوار.

☐ **تصنف العصبونات**

- تتواجد أجسام الخلايا العصبية في المادة الرمادية بينما تحتوي المادة البيضاء على إستطالات عصبية بدون الأجسام في الجهاز العصبي المركزي. تعود تسمية المادة الرمادية و البيضاء إلى شكلها في المقاطع النسيجية غير الملونة. تتواجد أجسام الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المحيطي في العقد العصبية و بعض المناطق الحسية كالمخاطية الشمية.
- يختلف حجم و شكل العصبونات و إستطالاتها بشكل كبير. قد تكون أجسام الخلايا العصبية كبيرة و يصل قطرها إلى 150 ميكرون و بعضها من أصغر خلايا الجسم كأجسام الخلايا الحبيبية في المخيخ بقطر 4-5 ميكرون.

☐ **تصنف شكلياً حسب عدد الاستطالات الممتدة من جسم الخلية العصبية إلى مايلي:**

- **عصبونات متعددة الأقطاب** Multipolar Neurons: تمتلك محوار واحد و تغصنين أو العديد من التغصنات. إن معظم العصبونات في الجسم من النوع متعدد الأقطاب (الشكل 10-5)
- **عصبونات ثنائية القطب** Bipolar Neurons: تمتلك محوار واحد و تغضن واحد. . تتواجد العصبونات ثنائية القطب في العقد العصبية الدهليزية و الحلزونية للأذن الداخلية و في شبكية العين و المخاطية الشمية

☐ **عصبونات وحيدة القطب أو وحيدة القطب كاذبة** Unipolar or Pseudounipolar Neurons: تمتلك استطالة واحدة تتفرع إلى فرعين بالقرب من جسم الخلية يمتد

الفرع الطويل إلى النهاية المحيطية بينما ينتهي الفرع الأخر في الجهاز العصبي المركزي. تتواجد العصبونات وحيدة القطب الكاذبة في العقد الشوكية (العقد الحسية المتواجدة في الأعصاب الشوكية) و أيضاً في معظم العقد العصبية القحفية.

لا يمكن تصنيف العصبونات بالفحص العياني نظراً لندرة مشاهدة إنبثاق الإستطالات من أجسام العصبونات في مقاطع الأنسجة العصبية و لكن من السهولة تذكر الأماكن الرئيسية لهذه الأنواع البنيوية.

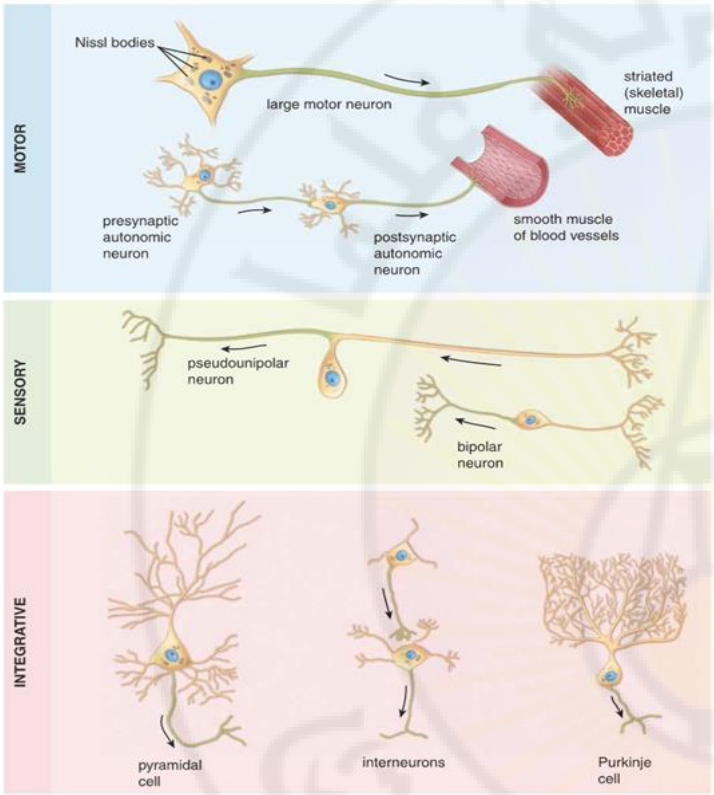
☐ **تقسم العصبونات حسب دورها الوظيفي**

- **عصبونات حركية (صادرة)** Motor (efferent) neurons تسيطر على الأعضاء المُسْتَفْعِلَة كألالياف العضلية و الغدد داخلية و خارجية الإفراز
- **عصبونات حسية (واردة)** Sensory (afferent) Neurons: مسؤولة عن إستقبال المنبهات الحسية من الوسط المحيط و داخل الجسم. (الشكل 10-4)
- **عصبونات بينية (واصلة)** Interneurons: تشكل هذه العصبونات إتصالات مع العصبونات الأخرى و شبكات وظيفية معقدة أو دارات عصبية (كما في شبكية العين). يزداد عدد و تعقيدات العصبونات المتوسطة أثناء مرحلة تطور الثديات بشكل كبير. لا تعزى الوظائف المتطورة في الجهاز العصبي المركزي إلى دارات بسيطة لعصبونين أو ثلاثة و إنما تعتمد على تفاعلات معقدة ناجمة عن تكامل وظائف العديد من العصبونات.

☐ **تصنيف الخلايا حسب حجم الخلية : حسب حجمها و طول محوارها إلى:**

1. **خلايا غولجي** I (Golgi type I): هي العصبونات التي يكون جسمها في CNS و لكن محوارها يكون طويلاً و يخرج من ال CNS و هي غالباً خلايا محركة مثل: الخلايا المحركة في القرن الأمامي للنخاع الشوكي Motor cells. بوركنج في قشر المخيخ والهرمية للقشرة المخية Pyramidal cells

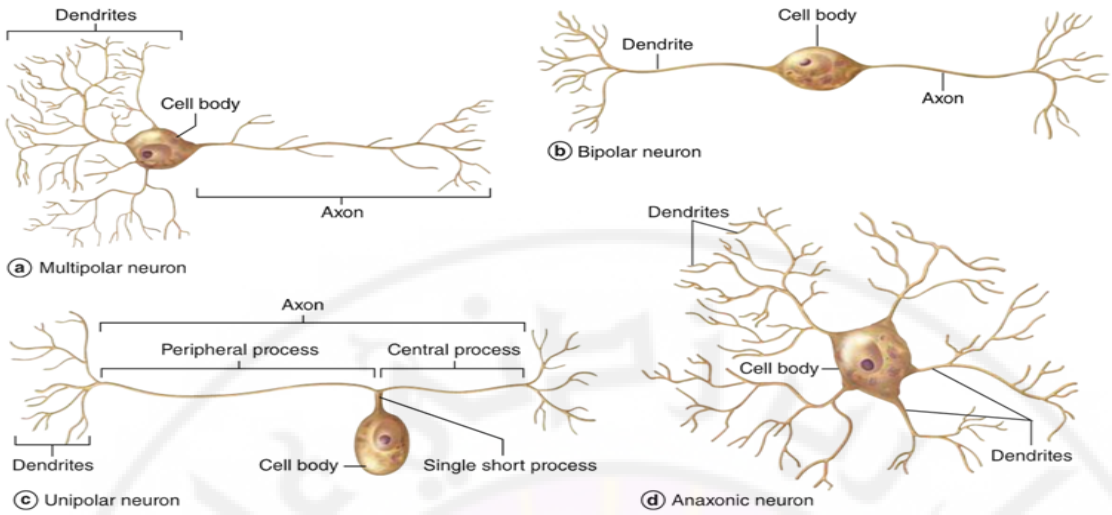
2. **خلايا غولجي** II (Golgi type II): يكون المحوار فيها قصيراً أو معدوماً.في هذا النوع يتواجد جسم العصبون و المحوار سويةً في ال CNS يشكل هذا النوع القسم الأعظم من العصبونات الموجودة في الجملة العصبية المركزية. هي عصبونات بينية واصلة. توجد في القشرتين المخية و المخيخية.



الشكل 10-4 يوضح تصنيف العصبونات حسب الوظيفة إلى عصبونات حسية و حركية و عصبونات بينية أو واصلة

☐ **تصنف العصبونات حسب الناقل العصبي الذي تفرزه في المشابك إلى:**

1. عصبونات كولينرجية Cholinergic Neurons : تستعمل الأستل كولين كناقل عصبي.
2. العصبونات الكاتيكولامينية Catecholaminergic Neurons: تستعمل الكاتيكولامينات كناقل عصبي مثل العصبونات الأدرينالجية Adrenergic Neurons أو الدوبامينية Dopaminergic Neurons.



نوع العصبون Type of neuron		مكان توضع جسم الخلية
أحادية القطب الكاذبة Pseudopolar		في الجذور الخلفية للأعصاب الشوكية أو عقد الأعصاب القحفية.
ثنائية القطب Bipolar		الشبكية, الظهارة الشمية, العقدة الدهليزية بالأذن Vestibular ganglia و العقدة السمعية Auditory ganglion.
متعددة الأقطاب Multipolar	نجمية Stellate	مناطق عديدة من CNS.
	مغزلية Fusiform	مناطق عديدة من CNS.
	كمثرية Pyriform	مناطق عديدة من CNS.
	هرمية Pyramidal	الحصين و الطبقات 2-3-5-6 من القشرة المخية.
	بوركنج Purkinje	القشرة المخيخية.
	تاجية Mitral	البصلة الشمية
	شكلها يشبه الثريا Chandelier	مناطق الرؤية في القشرة المخية.
	حبيبية Granule	القشرتين المخية و المخيخية.
	عديمة الاستطالات Amacrine (Axonless)	شبكية العين

الشكل (10 – 5) التصنيف البنيوي للعصبونات. أشكال مبسطة لأربعة أنواع من العصبونات حسب عدد الاستطالات. (**a**) عصبونات متعددة الأقطاب تحتوي على محوار واحد و أعداد كبيرة من تغصنات متفرعة.(**b**) عصبونات ثنائية الأقطاب لها محوار واحد و تغصن واحد ينشأ من جسم الخلية. (**c**) تمتلك العصبونات وحيدة القطب و وحيدة القطب الكاذبة استطالة قصيرة واحدة تنشأ من جسم الخلية و تتفرع مباشرة بعد خروجها من جسم الخلية إلى استطالتين، تمتد الإستطالة الطويلة إلى الجهاز العصبي المحيطي و القصيرة إلى الجهاز العصبي المركزي و كلا الاستطالتين تحتوي تفرعات إنتهائية (فروع). تعمل التفرعات الإنتهائية في الاستطالة المحيطية كتغصنات تستقبل المنبهات التي تنتقل مباشرة إلى فروع إنتهائية في الطرف الآخر من المحوار دون المرور بجسم الخلية. العصبونات الكاذبة تتشكل عندما تتحدد إستطالتين بدائيتين و تغادران معاً لتصبح ليف مفرد. في هذه العصبونات يعتقد عدم مشاركة جسم الخلية في إيصال الدفعات العصبية و لكنه يبقى كمركز تصنيعي لكامل العصبون.(**d**) عصبونات عديمة المحوار

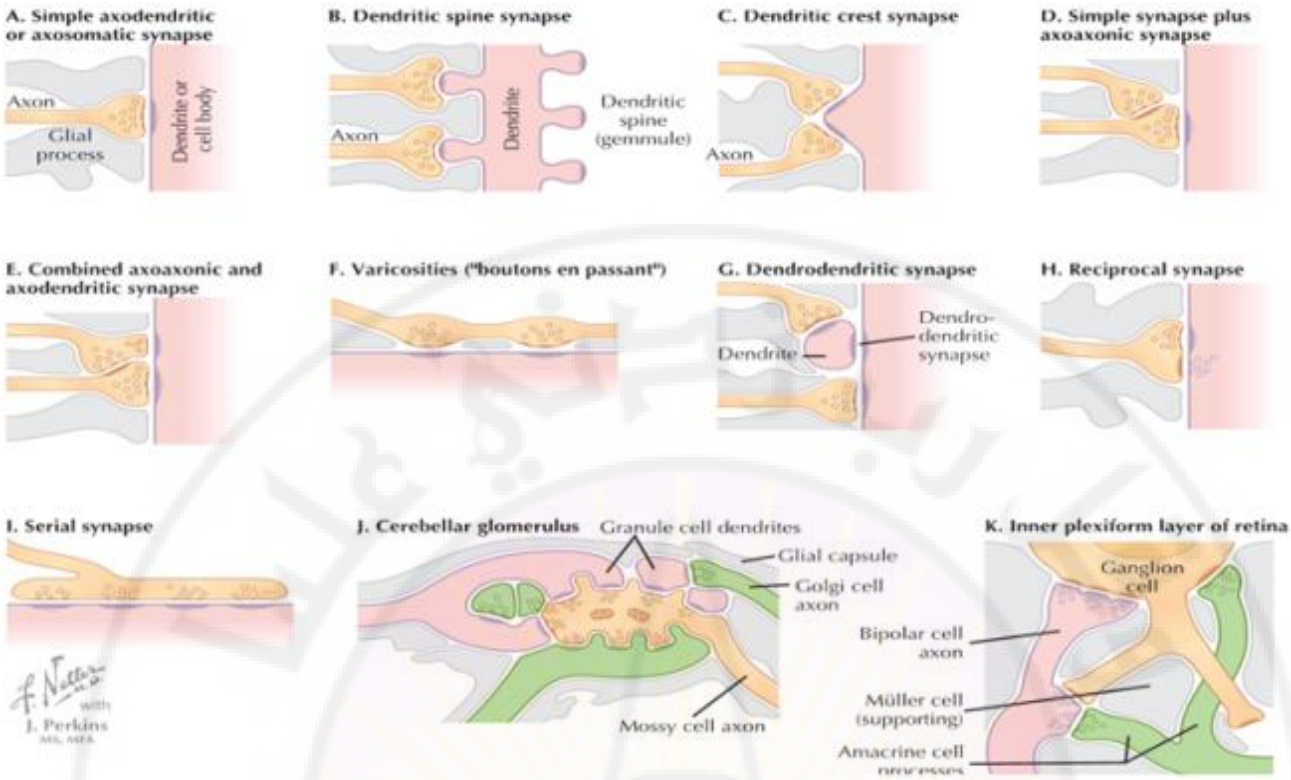
3. العصبونات الببتيدية Peptidergic Neurons: تستعمل الببتيدات الصغيرة كناقل عصبي. (مثل المادة P Substance، حاثات الإطلاق الخاصة بالوطاء

4. العصبونات الأمينية Aminergic Neurons: تستعمل الحموض الأمينية كناقل عصبي.مثل ال GABA (GABAergic Neurons)) و الغلوتاميت (Glutamate (GLU و الأسبارتات (Aspartate (Asp و الغليسين Glycine ((GLY

5. العصبونات السيروتونينية Serotonergic Neurons: تستعمل السيروتونين كناقل عصبي.

المشابك Synapses

بنى تتواصل الخلايا العصبية مع بعضها أو مع غير العصبية. تقوم المشابك بنقل الدفعات العصبية إلى الخلايا المجاورة في الدارة العصبية. يوضح الشكل أنواع المشابك العصبية (الشكل10-6)



الشكل 10–6 يوضح أنماط المشابك الشائعة: بين– **A** المحور والتغصن أو بين المحور وجسم العصبون.**B**– المحور وأشواك التغصنات. **D** – مشبك محواري محواري بالاضافة إلى مشبك محواري مع التغصنات على شكل هلال crest حيث يكون لدينا محورين اسطوانيين ينتهيان بمشبكين إلى مستوى الهلال. . **E**–المحواران يتشبكان بين بعضهما بالإضافة إلى التشابك مع التغصنات. F–المشبك العابر passant: حيث يشكل المحور مشبكين مع التغصنات **G**–محور مع تغصن وتغصن مع تغصن آخر.حيث يشكل المحور مشبكاً مع التغصن والتغصن يشكل مشبكاً مع المحور **f** مشبك متبادل Reciprocal أي مرةً يكون المحور عبارة عن الpresynapse ومرة يكون التغصن هو عبارة عن الpresynapse.**I**–أيضاً من النمط العابر ولكن يكون على شكل سلسلة **J**– حالة موجودة في المخيخ (بالمنطقة الحبيبية) تدعى الكبة المخيخية : والتي هي عبارة عن نهايات محاور اسطوانية تأتي صاعدة من النخاع الشوكي كما هو الحال في الألياف العصبية المحيطية وهنالك استطالات لعصبونات حيث يلاحظ غزارة المشابك الموجودة هنا. الألياف الطحلبية Mossy fibers تنتهي في مستوى مشابك تعود إلى تغصنات للخلايا الحبيبية , وخلايا غولجي 2 تنتهي في مشابك في مستوى التغصنات للخلايا الحبيبية أيضاً في المخيخ.**K**–في شبكية العين : لدينا خلايا حسية وخلايا ثنائية القطب تنقل المعلومات من الخلايا الحسية باتجاه الخلايا العقدية (متعددة الأقطاب) , فالخلايا ثنائية القطب تشكل محاورها مباشرة مشابك مع الخلايا العقدية في الطبقة الداخلية فيتشكل لدينا ما يسمى الضفيرة Plexus (محاور عصبية واستطالات تشكل مشابك فيما بينها) ولدينا أيضاً تغصنات للخلايا العقدية تشكل من جديد مشبكاً مع المحور الاسطواني العائد للخلايا ثنائية القطب , وإن خلايا مولر (عديمة المحور Axonless)تنتهي باستطالات والتي يمكن لها أن تنتهي في مستوي الخلايا ثنائية القطب أو العقدية

مشابك كيميائية على الرغم من أن معظم المشابك هي Chemical synapses و تتميز بوجود ناقل عصبي كيميائي سيفرز في الفالق المشبكي. ومن ثم سيلتقي بمستقبل يوجد على الغشاء بعد المشبكي تستخدم نواقل عصبية تؤمن تدفق بطيء للمعلومات في اتجاه واحد.

مشابك كهربائية Electrical synapses . تنقل الإشارات الشاردية من خلال الارتباطات الفضوية بين الأغشية ما قبل و ما بعد المشبكية، و بالتالي إيصال الإشارات العصبية بشكل مباشر قليل المقاومة للكهرباء. يؤمن نقل سريع ومتزامن وبالاتجاهين تكثر في العضلات القلبية و الملساء.

الإتصال المشبكي Synaptic communication

- المشبك العصبي مسؤول عن إنتقال الدفعات العصبية باتجاه أحادي من عصبون إلى آخر.

- **تعد المشابك أماكن إتصال وظيفي بين العصبونات أو بين العصبونات و الخلايا المستفعلة الأخرى.** إن الوظيفة الأساسية للمشبك هي تحويل الإشارة الكهربائية (الدفعة العصبية) من خلية **ما قبل المشبك** إلى إشارة كيميائية تؤثر على خلية ما **بعد المشبك.** تنقل معظم المشابك المعلومات عن طريق تحرير **النواقل العصبية** Neurotransmitters أثناء عملية توصيل الإشارة. النواقل العصبية هي مركبات كيميائية ترتبط بمستقبلات بروتينية نوعية لفتح أو إغلاق قنوات شاردية أو البدأ بسلاسل من المراسيل الثانية (**جدول** يوضح أنواع النواقل العصبية و طبيعتها)
- يتضمن المشبك البنية التالية (الشكل 10-7) :

- نهاية محوار ما قبل المشبك (بصلة إنتهائية): يحتوي عدد من المتقدرات الصغيرة و neurofilaments وmicrotubules وأجزاءً من الشبكة الهيولية الملساء وعدد كبير من الحويصلات الافرازية التي تحتوى على النواقل العصبية. يحتوي أيضاً على بروتينات مهمة ك Rab-GTPase docking complexes و T-SNAREs و synaptotagmin binding proteins

- غشاء خلية ما بعد المشبك مع مستقبلات النواقل العصبية و القنوات الشاردية و آليات أخرى لبدأ دفعات جديدة.

- شق مشبكي Synaptic cleft بعرض 20-30 نانومتر تفصل أغشية ما قبل المشبك عن أغشية ما بعد المشبك. يحتوي على الناقل العصبي وبعض البروتينات الناقلة له التي ستنقله إلى عصبون قبل المشبك إي إلى الطريق العكسي

النقل ضمن المشبك Synaptic Transmission

1- كمون العمل Action potential : والذي يصل إلى نهاية المحوار synaptic end bulb

2- زوال الاستقطاب Depolarization : نتيجة وصول الدفعة العصبية(كمون العمل) إلى منطقة التشابك، يحدث فرق الكمون عبر الغشاء مما يؤدي لحدوث زوال استقطاب الغشاء قبل المشبك مسببا فتح قنوات الكالسيوم المبوبة كهربائياً

3- زيادة تركيز شوارد الكالسيوم : يساعد كل من SNARE complex و synaptotagmin binding proteins في ربط الحويصل المشبكية مع الغشاء قبل المشبكي (معقد SNARE complex له جزء عابر لغشاء الحويصل وجزء آخر عابر للغشاء قبل المشبك وأن synaptotagmin binding protein) يلعب دوراً في تشكيل المسام الخلوي. يسمح هذا الإرتباط بتشكل مسام خلوي _ Porocytosis (بقطر 1nm تقريباً) بين الحويصلات و الغشاء ما قبل المشبكي حيث تصبح لمعة الحويصلات المشبكية على تواصل مع الشبق المشبكي من أجل إفراغ الناقل العصبي. تستند نظرية تشكل مسام خلوي على العديد من التجارب الفيزيولوجية التي أثبت انتقال الناقل العصبي بهذه الطريقة في كثير من الحالات هذا بالإضافة نظرية التحام غشائي الحويصلات المشبكية و ما قبل المشبك مع بعضه الشكل 10-7).

4- ارتباط الناقل العصبي بالمستقبلات على الغشاء ما بعد المشبكي : يوجد نوعين من المستقبلات

- **مستقبلات موجه للأيونات** Ionotropic receptors يتمثل بفتح القنوات الأيونية العابرة للغشاء سواء كانت أقنية شوارد الصوديوم أو البوتاسيوم أو الكلور...إذا دخلت شوارد الصوديوم إلى الخلية المستجيبة Effector cellيحدث زوال استقطاب بالتالي تنبيه Excitation. أما إذا دخلت شوارد الكلور فسيحدث لدينا فرط استقطاب hyperpolarization بالتالي تثبيط inhibition.

- **مستقبلات** Metabotropic receptors يرتبط الناقل العصبي بمستقبل يرتبط بدوره داخل الغشاء الهيولي ببروتين G لذلك يدعى أيضاً Protein G receptor .تفعيل هذا النمط من المستقبلات غالباً معني بتعديل فعالية العصبونات.

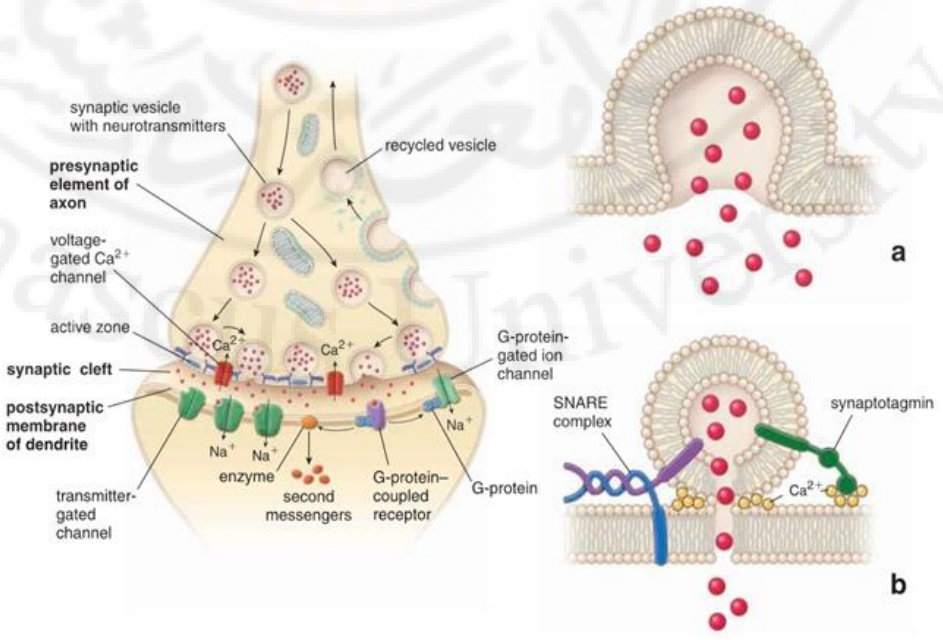
5- إن الطبيعة الكيميائية للناقل العصبي تحدد نمط الاستجابة في المشبك في توليده للدفعات العصبية: فعندما يحدث زوال استقطاب نتيجة فتح أقنية شوارد الصوديوم (تدخل هذه الشوارد إلى الخلية)هذا يؤدي إلى تنبيه. وعندما يحدث فرط استقطاب نتيجة فتح أقنية شوارد البوتاسيوم (تخرج هذه الشوارد من الخلية) هذا يؤدي إلى تثبيط. وعندما يحدث فرط استقطاب نتيجة فتح أقنية شوارد الكلور (تدخل هذه الشوارد إلى الخلية) هذا يؤدي إلى تثبيط.(كما هو الحال في النواقل العصبية GABA) or glycine غاما)

6- تفكك الناقل العصبي Degradation

- 20% من الناقل العصبي يتفكك بانزيمات مرتبطة بالغشاء بعد المشبكي وتتخلص منه ويصبح جزء من مكونات السائل النسيجي tissue fluid من هذه الانزيمات :كاتيكول –O ميتيل ترانسفيراز (يقوم بتخريب الكاتيكولامين)وأوكسيداز مونوامين(MAO) monoamine oxidase) يوجد بالغشاء الخارجي المتقدري وله علاقة ايضاً بالكاتيكولامين ويقوم بتخريب الفائض منه
- اعادة الالتقاط reuptake : 80% من الناقل العصبي يحدث له إعادة التقاط وعودة الى العصبون الذي افرزه وإعادة تدوير له هناك حيث يتم نقله بطريقة Retrograde (النقل الرجعي) والبروتين الحامل له هنا هو الداينين وإن فعالية اعادة الالتقاط يمكن التحكم بها بواسطة العديد من الادوية كالامفيتامين والكوكائين والتي تمنع اعادة التقاط الكاتيكولامين وتطيل فعل الناقل العصبي في الغشاء بعد المشبكي.
- الانتشار Diffusion : وهو يحدث لجزء قليل جداً من الناقل العصبي فلا يجوز أن يبقى شيء منه فبقاؤه يعني تنبيه

النواقل العصبية neurotransmiter

- معظم النواقل العصبية أمينات و أحماض أمينية أو ببتيدات صغيرة (ببتيدات عصبية)، مواد غير عضوية كأوكسيد الأزوت Nitric Oxide. تلعب الببتيدات العصبية دوراً هام في تنظيم المشاعر و الشهوات كالألم والسعادة و الجوع و العطش و الجنس. الجدول 10-1).



الشكل 10–7 يوضح a آلية التحام الحويصلات المشبكية و الغشاء ماقبل المشبكي ثم تحرير الناقل العصبي (نظرية القديمة) b –آلية تشكل مسام خلوي (نظرية الجديدة) مؤقت بين الحويصلات المشبكية و الغشاء ما قبل المشبكي و دور بروتين السينابتوفيسين Synaptophysin و SANRE و الكالسيوم في عملية تحرير الناقل العصبي

نمط الجزيئة	الناقل العصبي	نمط المستقبل		الدور الفيزيولوجي
		Ionotropic	metabotropic	
إستر Ester	استيل كولين ACh	-Nicotinic ACh receptors (nAChR) -يفعل قنوات الصوديوم - نجده في مستوى العضلات المخططة (لوحة محركة)	-Muscarinic ACh receptor (mAChR) - نجده في الجملة الودية وشبه الودية - في مستوى عضلة القلب يؤدي بالنهاية إلى فتح قنوات البوتاسيوم وتخفيض معدل ضربات القلب (ليس إيقاف ! لأن الجملة الودية وشبه الودية تنظم المعدل)	- إثارة سريعة في اللوحة محركة(وصل عصبي عضلي nAChR) - في الجهاز العصبي المحيطي PNS (العقد الودية ولب الكظر) - في الجهاز العصبي المركزي CNS عمل تنبيه وتثبيط (mAChR) مثل :إرخاءالعضلات الملساء بمستوى جهاز الهضم وإبطاء معدل ضربات القلب
وحيدة الأمين Monoamine	أدرينالين من التيروزين نور أدرينالين	غير موجود	مستقبلات أدرينالينية ألفا وبيتا	إبطاء النقل المشبكي في CNS والعضلات الملساء
	دوبامين من التيروزين	غير موجود	مستقبلات دوبامين D1و D2	إبطاء النقل المشبكي في CNS
	سيروتونين التريبتامين الميلاتونين	5-HT3 ligand-gate channel K+/Na+	5-HT1,2,4,7 receptor	-جيد لتحسين المزاج ولكن فرطه يؤدي إلى الهيستيريا -نقل مشبكي مثير سريع (تعمل على 5-HT3) - كلا التنبيه والتثبيط يعتمد على المستقبل يعمل في CNS و PNS (الجهاز المعوي)
الجذور الحرة Free radical	أكسيد النتريك NO	لا يعمل أكسيد النتريك على مستقبلات بل يفعل غوانيليل سايكليز ثم عبر ارسالات ال GMP الحلقي يزيد من تصنيع بروتين G		-يؤثر على اطلاق النواقل العصبية في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي -يعمل كموسع وعائي فعال ويرخي العضلات الملساء
حموض أمينية Amino acids	غلوتاميت	مستقبلات NMDA ومستقبلات ال Kainite ومستقبلات الAMPA تفعل أقنية	مستقبل mGluR	نقل مشبكي مثير سريع
	غابا (غاما أمينو حمض الزبدة)	مستقبلات GABAA تفعل أقنية الكلور	مستقبلات GABAB	-نقل مشبكي مثبط سريع وبطيء في CNS -مثبط يعمل على فتح أقنية الكلور مما يؤدي إلى فرط استقطاب (بحدود 100- mv
	غلايسين	مستقبلات الغلايسين تفعل أقنية الكلور	لا يوجد	نقل مشبكي مثبط سريع في CNS
ببتيدات صغيرة	المادة P	لا يوجد	مستقبلات نيوروكاينين 1 (NK1)	إثارة بطيئة للعضلات الملساء والعصبونات الحسية في الجهاز العصبي المركزي خصيصاً عند نقل حس الألم
	الإنكيفالينات	لا يوجد	مستقبلات أفيونية opioid (DOP) و μ (MOP)	-خفض الاستثارة المشبكية(تبطئ الارسال المشبكي) -ترخي العضلات الملساء المصران -تفقد القدرة على الشعور بالألم
	بيتا اندورفين	لا يوجد	مستقبل KOP	تبطئ الارسال المشبكي في الدماغ والنخاع الشوكي وتسبب فقدان القدرة على الشعور بالألم

التطبيق الطبي

تعد المخدرات الموضعية جزيئات غير محبة للماء ترتبط بقنوات 1-الصوديوم مثبطةً نقل شوارد الصوديوم و بالتالي تثبيط كمون العمل المسؤول عن الدفع العصبي.

2- العديد من الأدوية العلاجية و المروحة للنفس و التي لها *تأثيرات سيكولوجية على الجهاز العصبي تمتلك تأثيرات مختلفة على المشابك. بعضها تلقد عمل الناقل العصبي أو تقوم بتثبيط المستقبلات الغشائية بعد المشبكية أو قبل المشبكية أو نثبيط القنوات الشاردية أو تؤثر على على عملية إعادة التقاط الناقل العصبي أو تفكيكه. فمثلاً المورفين يؤثر على المشابك من خلال تقليد الناقل العصبي ذو المصدر الداخلي الإندورفين و الذي يرتبط بالمستقبلات الأفيونية*opioid . *أما الكحول فيزيد من التأثيرات المثبطة للناقل العصبي (GABA) عن طريق فرط استقطاب الأغشية بعد المشبكية و تثبيط مستقبلات(GABA) .*

3- مضادات الإكتئاب و التي تعرف بمثبطات *Monoamine oxidase (MAO)* (يعمل *MAO* تخريب الناقل العصبي السيروتين) *تعمل على زيادة كمية السيروتين لتحريرها في الشق المشبكي.*

4- بينما مضادات الإكتئاب الأخرى و التي تعرف ب *بمثبطات اعادة التقاط السيروتين الإنتقائية selective serotonin reuptakeinhibitors (SSRIs)* يثبط اعادة التقاط *التقاط السيروتين في النهايات ماقبل المشبكية و بالتالي تزداد كميته للإرتباط بالمستقبلات بعد المشبكية .*

5- مرض الخرف Alzheimer disease *ناجم عن فقدان المشابك العصبية و العصبونات حيث تتشكل لويحات أميلودية amyloid plaques مكان العصبونات المفقودة و حبيكات ليفية عصبية neurofibrillary tangles*

6- Parkinson disease ناجم عن فقدان العصبونات المفرزة للدوبامين

الوسائط العصبية (الملطفات العصبية) Neuromodulators مراسيل كيميائية لا تؤثر مباشرة على المشابك و لكنها تقوم بتعديل (تلطيف) حساسية العصبون للتنبيه أو لتثبيط المشبكي. بعض الوسائط العصبية بيتيدات عصبية أو ستيروئيدات تفرز من النسيج العصبي و بعضها الآخرالستيروئيدات جوالة.

الخلايا الدبقية و النشاط العصبي Glial Cells & Neural activity:

- الخلايا الدبقية أكثر بعشرة المرات من الخلايا العصبية في أدمغة الثدييات
- تحيط بأجسام الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي التي عادة ما تكون أكبر حجماً من الخلايا الدبقية و تحيط بإستطالات المحاوير و التغصنات التي تملئ الفراغات بين العصبونات. ما عدا حول الأوعية الدموية الكبيرة فإن الجهاز العصبي المركزي يحتوي على كمية قليلة جداً من النسيج الضام أو المطرق خارج الخلوي.
- تؤمن الخلايا الدبقية (الشكل 10-2) بيئة مجهرية ملائمة للنشاط العصبي. تملأ شبكة ليفية كثيفة من إستطالات الخلايا العصبية و الدبقية الفراغ بين العصبي في الجهاز العصبي المركزي و تدعى **اللِّبْدُ العَصَبِيّ** Neuropil (الشكل 10-8).
- يوجد ستة أنواع من الخلايا الدبقية (الجدول 10-2)

☐ **الخلايا قليلة التغصنات** Oligodentrocytes

- تنتج هذه الخلايا غمد الميالين الذي يؤمن العزل الكهربائي للعصبونات في الجهاز العصبي المركزي.
- تمتلك الخلايا قليلة التغصنات إستطالات تلتف حول أجزاء العديد من المحاوير مشكلةً غمد الميالين
- تكثر في المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي. لا تشاهد الإستطالات هذه الخلايا بالملونات الروتينية بالمجهر الضوئي، و تبدو فيها الخلايا صغيرة ذات نوى دائرية كثيفة و هيولى غير ملونة (الشكل 10-10).

☐ **الخلايا النجمية (الكوكبية)**Astrocytes

- تمتلك عدد كبير من الإستطالات الشعاعية المميزة في الجهاز العصبي المركزي لها نوعان(الشكل 10-10).:

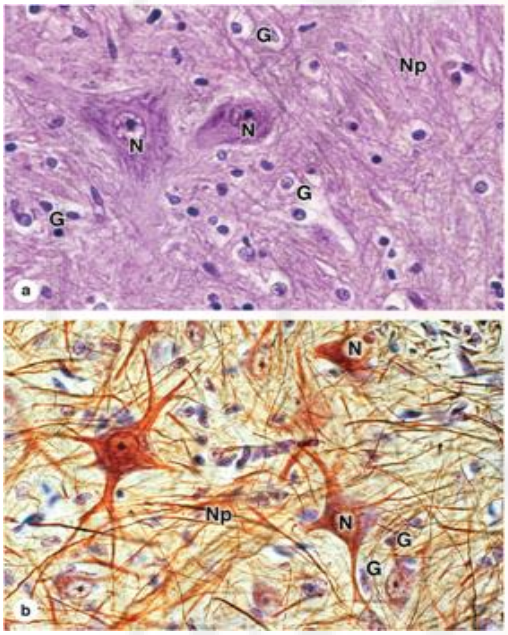
-**خلايا نجمية ليفية** Fibrous Astrocyte: ذات استطالات طويلة قليلة نسبياً تتواجد في المادة البيضاء.

-**خَلايا نَجْمِيَّةٌ هيولية** Protoplasmic Astrocyte تمتلك استطالات متعددة قصيرة متفرعة و تتواجد في المادة الرمادية.

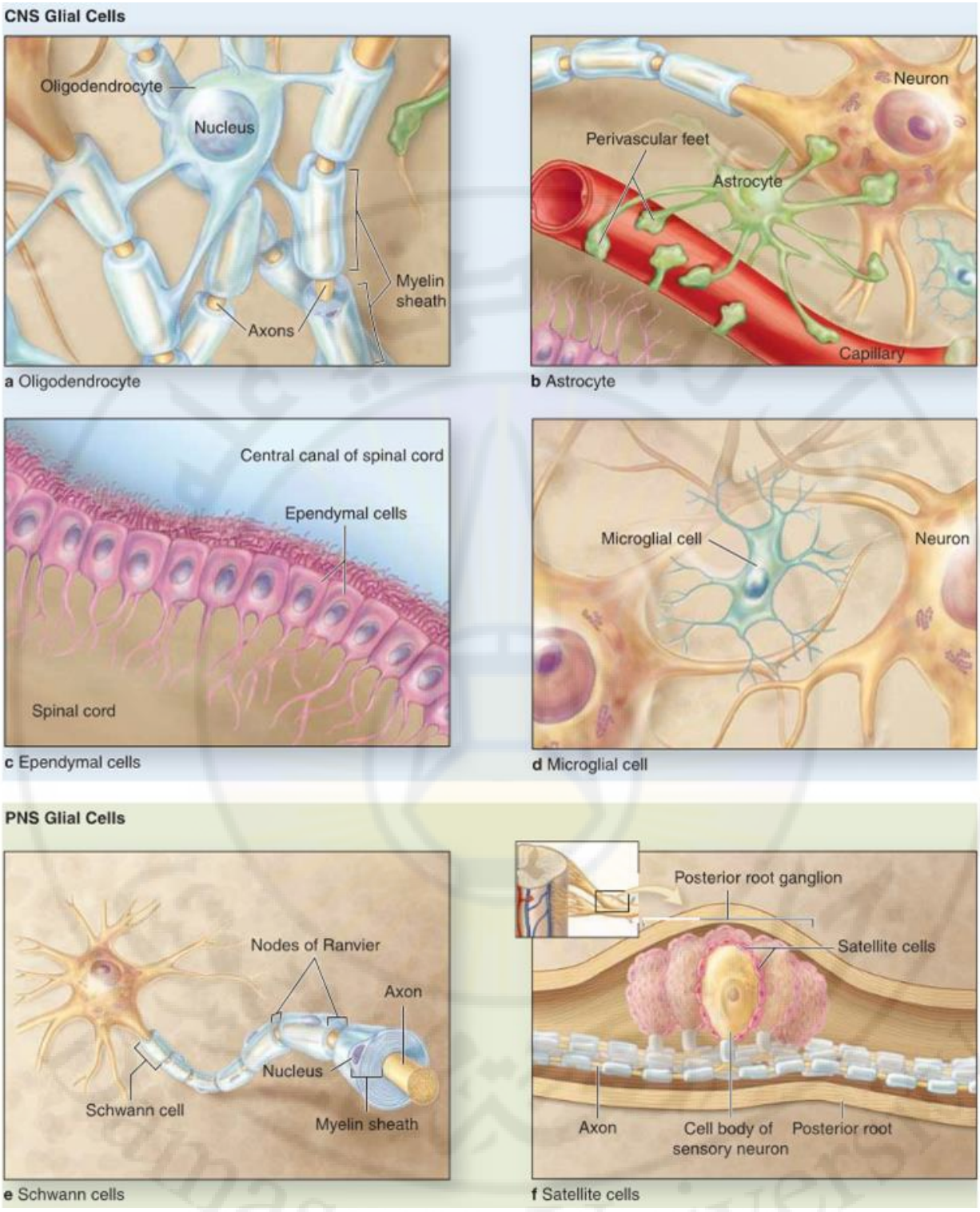
- تلعب الخلايا النجمية دوراً داعماً للعصبونات و دوراً هاماً في تشكيل الجهاز العصبي المركزي أثناء التطور المضغي و الجنيني.
- الخلايا النجمية المتوضعة في المادة الرمادية هي من أكثر الخلايا الدبقية عدداً و تُظهر تنوعاً شكلياً و وظيفياً كبيراً.
- إضافة إلى وظيفتها الداعمة فإنها تلعب دوراً أساسياً في مراقبة الوسط الشاردي للعصبونات.
- تنشأ من بعض الخلايا النجمية إستطالات تشكل **أقدام حول وعائية** Perivascular feet متسعة تغطي الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية و تساهم في تشكيل الحاجز الدموي الدماغي-Blood (BBB) Brain Barrier (الشكل 10-10):
- تقوم الخلايا النجمية من خلال هذه الأقدام بتنظيم التوسع الوعائي و إنتقال الأوكسجين و الشوارد و الجزيئات من الدم إلى العصبونات.
- تشكل الإستطالات الأخرى الممتدة من الخلايا النجمية الطبقة السطحية تمثل **الغشاء المحدد الدبقي**membrane Glial limiting الذي يحد الأم الحنون و الطبقة الداخلية **للسحايا** Meningial layer على السطح الخارجي للجهاز العصبي المركزي.
- عند حدوث أذية أو ضرر في الجهاز العصبي تتكاثر الخلايا النجمية لتشكل ندبة خلوية نسيجية (التي غالباً ما تعرقل التجدد العصبي).
- إن الخلايا النجمية ضرورية جداً لبقاء النسيج العصبي حياً من خلال قدرتها على تنظيم مكونات الوسط خارج الخلوي و قدرتها على إمتصاص النواقل العصبية الموضعية الفائضة و تحرير الجزيئات الاستقلابية و العوامل المنظمة للنشاط العصبي.
- تتصل الخلايا النجمية مع بعضها بإرتباطات الفضوية مشكلة شبكة تسمح للمعلومات بالعبور من نقطة إلى أخرى لتصل إلى أماكن بعيدة.
- إن كافة إستطالات الخلايا النجمية مدعومة بحزم من خيوط متوسطة مكونة من بروتين ليفي حمضي دبقي Glial fibrillary acid protein (GFAP) وهو واسم Marker) خاص للخلايا النجمية التي تعد أكثر مصادر أورام الدماغ.

☐ **خلايا البطانة العصبية (السيسائية)** Ependymal Cells:

- خلايا إسطوانية منخفضة أو مكعبة تبطن بطينات الدماغ و قناة الحبل الشوكي المركزية (الشكل 10-c10 و 10-12).



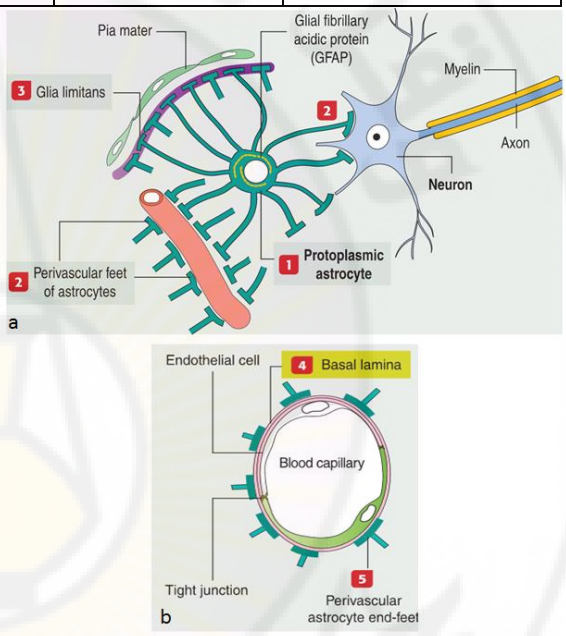
الشكل (10 – 8) العصبونات و اللبد العصبي و الخلايا الدبقية الشائعة.(a) تبدو معظم أجسام العصبونات (N) أكبر حجماً من الخلايا الدبقية العصبية (G) الغزيرة و التي تحيط بالعصبونات. من الصعوبة تمييز أنواع خلايا الدبق العصبي المختلفة بالمجهر الضوئي في معظم التحضيرات النسيجية الروتينية. إلا إن الخلايا الدبقية العصبية قليلة التغصنات تحتوي على نوى دائرية كثيفة هيولاها غير ملونة نظراً لإحتوائها على كميات كبيرة جداً من أجهزة غولجي الفقيرة باللون. تمثل الخلايا الدبقية الأخرى و التي لها نفس الحجم و التي تحتوي على كميات قليلة جداً من الهيولى و نوى متطاولة أو بيضاوية خلايا نجمية. لا يمكن مشاهدة مكونات اللبد العصبي (NP) **(b)** تبدو الليفات العصبية و مكونات اللبد العصبي واضحة جداً بإستخدام ملون الذهب. تكبير 200 ، الذهب و الهيماتوكسلين.



الشكل (10 – 10) خلايا الدبق في الجهاز العصبي المركزي و المحيطي..(a) خلايا دبقية قليلة التغصنات، تقوم بإنتاج الميالين لأجزاء عديدة من المحاوير. **(b)** خلايا نجمية لها العديد من الاستطالات و تشكل أرجل حول وعائية تُغلف بشكل كامل جميع الشعيرات الدموية (يُظهر الشكل القليل من الأرجل حول الوعائية لإظهارها بوضوح). **(c)** خلايا البطانة العصبية خلايا شبه ظهارية تبطن بطينات الدماغ و القناة المركزية للحبل الشوكي.**(d)** خلايا دبقية صغيرة (دبيقات) تقوم بوظيفة بلعمية و مناعية و حماية.**(e)** خلايا غمدية عصبية (خلايا شوان) تشكل سلاسل مُغلفة للمحاوير. **(f)** خلايا تابعة تتواجد حصرياً في العقد العصبية حيث تقوم بتغطية و دعم أجسام الخلايا العصبية الكبيرة

جدول(10–2) المنشأ و الوظائف الأساسية للخلايا الدبقية العصبية

نوع الخلية	المنشأ	التوضع	الوظائف الأساسية
قليلة التغصنات	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المركزي	تشكيل الميالين و العزل الكهربائي
الغمدية العصبية (شوان)	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المحيطي	تشكيل الميالين و العزل الكهربائي
النجمية	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المركزي	الدعم البنيوي، ترميم الاستطالات الحاجز الدماغي الدموي ، التبادلات الاستقلابية
البطانة العصبية	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المركزي	تبطين تجاويف الجهاز العصبي المركزي
الدبقية الصغيرة (الدبيقات)	نقي العظم	الجهاز العصبي المركزي	نشاط مرتبط بالمناعة



الشكل 10– 10 يوضح a الغشاء المحدد الدبقي و b الحاجز الدموي الدماغي

- تحتوي نهايتها القمية في بعض الأماكن من الجهاز العصبي المركزي على أهداب لتسهيل حركة السائل الدماغي الشوكي أو زغيبات طويلة مسؤولة عن الإمتصاص.
- ترتبط الخلايا في القطب القمي بإرتباطات معقدة تشبه مثيلاتها في الخلايا الظهارية لكن بخلاف الظهارات الحقيقية لا تحتوي هذه الخلايا على صفيحة قاعدية. بدلاً من ذلك، تشكل النهايات القاعدية لهذه خلايا استطالات متطاولة متفرعة تمتد إلى اللبد العصبي المجاور.

☐ **الخلايا الدبقية الصغيرة (الدُبَيْقِات)** Microglia

- أقل عدداً من الخلايا النجمية و قليلة التغصنات و لكنها تتوزع بشكل منتظم في أرجاء المادة البيضاء و الرمادية.
- الدبيقات خلايا صغيرة متطاولة ذات إستطالات صغيرة غير منتظمة (الشكل 10-11).
- بخلاف الخلايا الدبقية الأخرى، تعبر الدبيقات إلى النسيج العصبي من خلال اللبد العصبي و تبحث عن الخلايا المتضررة و الميكروبات في النسيج العصبي.
- تفرز الدبيقات عدد من السيتوكينات المناعية المنظمة و تشكل آلية الدفاع المناعي الرئيسية في النسيج العصبي. لا تنشأ الدبيقات من الأنبوب العصبي الجنيني و لكن من الوَحيدات المتجولة في الدم التي تنتمي إلى نفس عائلة البلاعم و الخلايا المقدمة للمستضدات الأخرى.
- يمكن تمييز الدبيقات في المقاطع النسيجية المصبوغة بالهمياتوكسلين آيوزين من خلال بنية نواها المتطاولة و الكثيفة بخلاف النوى الكروية و شاحبة اللون لخلايا الدبق الأخرى.

- تظهر بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية استطالات الدبيقات بأضداد مضادة للمستضدات السطحية للخلايا المناعية.
- في حالة نشاط الدبيقات، تنكمش استطالاتها و تأخذ الصفات الشكلية للبلاعم و تصبح بلعمية و تقوم بدور الخلايا المقدمة للمستضدات .

التطبيق الطبي

1-في التصلب المتعدد، يتخرب غمد الميالين بآلية مناعية ذاتية مع مضاعفات عصبية مختلفة. تقوم الدبيقات في هذا المرض بإبتلاع و تخريب مخلفات غمد الميالين عن طريق مستقبل وسيط للبلعمة و نشاط الأنزيمات الحالة.

2- يسبب مرض الإيدز AIDS اختلال عقلي معقد نتيجة إصابة الجهاز العصبي المركزي بفيروس نقص المناعة البشري (HIV-1) إذ تشير العديد من الدراسات التجريبية إلى إصابة الدبيقات بهذا الفيروس. العديد من السيتوكينات كالانترلوكين- 1 و العامل النخري الورمي-ألفا تُعزز و تُنشط تضاعف الفيروس في الدبيقات.

3- ينشأ عن خلايا البطانة العصبية ورم يدعى Ependymomas *يظهر في سقف البطين الرابع في الأطفال و في النخاع الشوكي في البالغين و يعزى إلى طفرات جينية*

4- الورم الشفاني schwannoma . ورم حميد لخلايا شوان يصيب الأعصاب القحفية والشوكية؛ أكثر مايصيب ضمن القحف العصب القحفي الثامن VIII في الزاوية المخيخية الجسرية (يتظاهر بفقدان السمع وطنين

5- ورم الخلايا الدبقية قليلة التغصّنات .oligodendroglioma ورم خبيث للخلايا الدبقية قليلة التغصّنات يُظهر التصوير ورم متكلّس ضمن المادة البيضاء، وعادةً يصيب الفص الجبهي؛ من الممكن أن يترافق مع حدوث نوبة seizure.C تظهر الخلايا عند أخذ الخزعة بمظهر البيضة المقلية

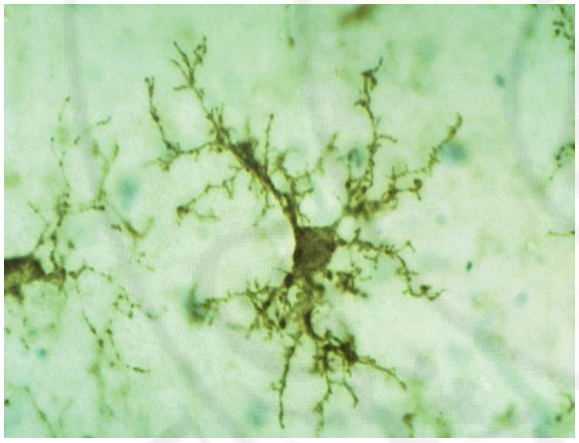
6- الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال glioblastima multiforme خبيث، ورم خلايا نجمية في الجهاز العصبي المركزي عند البالغين. يحصل في نصف الكرة المخية، يتميّز بعبوره للجسم

☐ **خلايا شوان** Schwann Cells:

- تدعى أيضاً **الخلايا الغمدية العصبية** Neurolemmocytes و تتواجد فقط في الجهاز العصبي المحيطي
- لها تبادلات غذائية مع المحاوير و مسؤولة عن تشكل الميالين كالخلايا الدبقية قليلة التغصنات المفرزة للميالين في الجهاز العصبي المركزي.
- تشكل خلية شوان واحدة غمد ميالييني حول قطعة من محوار واحد فقط مقارنةً مع الخلايا قليلة التغصنات التي لها القدرة على التفرع و الإحاطة بأكثر من محوار. يوضح الشكل 10-10e كيفية تغطية سلسلة من خلايا شوان لمحوار واحد بالكامل.

☐ **كيفية تشكل غمد الميالين**

- يتشكل في البداية انخماص ضمن خلية شوان يتوضع ضمنه المحوار.



الشكل (10 – 11) الدبيقات. تنشأ من الوحيدات في نقي العظم و هي خلايا مناعية مقدمة للمستضدات في الجهاز العصبي المركزي موزعة بشكل متساوٍ في المادة البيضاء و الرمادية. بالمناعة الكيميائية النسيجية تظهر الإستطالات المتفرعة للدبيقات. خلايا مناعية تراقب بإستمرار أنسجة الجهاز العصبي المركزي.عندما تتنشط هذه الخلايا بمنتجات مفرزة من الخلايا المتضررة أو الميكروبات تنكمش استطالاتها عند إبتلاع المواد الضارة أو الخطرة و يشبه سلوكها سلوك الخلايا المقدمة للمستضدات.

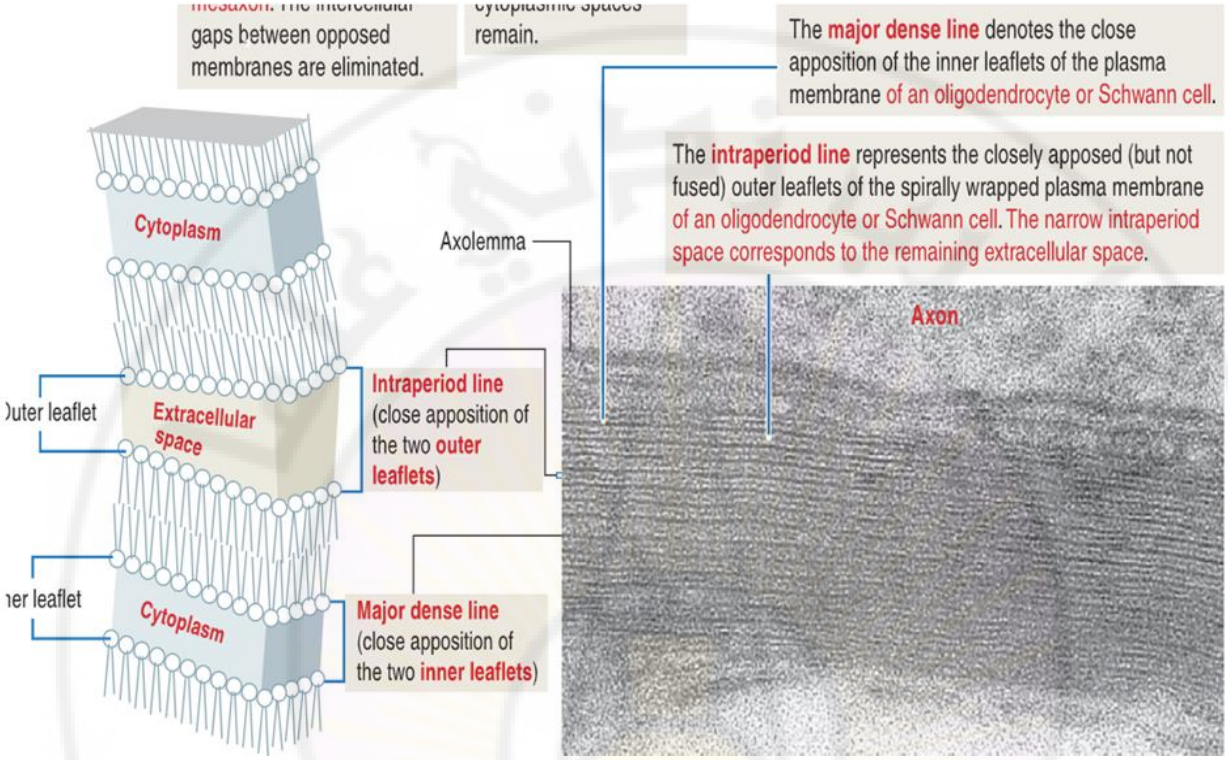
- تتقارب نهايتي الانخماص لتحيط بالمحوار بشكل كامل مشكلةً ما يعرف بال Mesaxon أو مُتَوَسِّطَةُ المِحْوار.

- تبدأ شفتا متوسطة المحور Mesaxon lips بالتمدد، ثم تدور بشكل لولبي حول المحور مشكلتين العديد من الصفائح.
- كل صفيحة من هذه الصفائح تكون مكونة من طبقتين من الغشاء الخلوي لخلية شوان أي زوج من الطبقات الفوسفوليبيدية المضاعفة تحصر بينها بعض الهيولى
- مع زيادة الالتفاف تتراص الصفائح على بعضها البعض مما يعصر الهيولى الشوانية في الطبقات المركزية الداخلية المتراصة ليذهب معظمها إلى اللفة الأولية الموجودة في الخارج, إذ ينجم عن هذا الرص تطابق الأوجه الهيولية (الداخلية) لأغشية هذه الصفائح (الشكل 10-12)
- يشكل تطابق الأوجه الداخلية)السيتوبلازمية لأغشية الصفائح ما يسمى بالخط الكثيف الرئيسي Major Dense Line، بينما يعطينا تقارب الوجوه الخارجية ما يعرف بالخط الفاصل الداخلي Intraperiod line و هو يمثل فراغ خارج خلوي و عدم التحام الوريقات الخارجية لغشاء الخلية
- يظهر ال Major dense line في المجهر الإلكتروني بشكل خط داكن بينما يظهر الIntraperiod line خط فاتح مما يمنح الغمد الميالين مظهراً متتالى بين الداكن و الفاتح).
- تشكل كل خلية من خلايا شوان قطعة واحدة من غمد النخاعين حول جزء من المحوار, حيث تكون منطقة اتصال خليتي شوان عارية من الميالين ، مما يمنح الغمد شكلاً متقطعاً تدعى فيه أماكن الاتصال العارية بين خلايا شوان بعقد رانفييه Nodes of Ranvier.
- عقد رانفييه تكون غنية بقنوات الصوديوم المبوبة كهربائياً
- ترتبط نهايتي خلتي شوان بارتباطات سادة ومع غشاء المحوار بارتباطات سادة أيضا و بينما تتواصل اغشية غمد الميالين بموصلات فضوية
- سرعة النقل في الليف المغمد كبيرة مقارنة بالليف غير المغمد لأن السيالة العصبية تنتقل بشكل قفزي من عقدة رانفييه إلى أخرى (لغنى هذه العقد بالقنوات الشاردية).
- تدعى المنطقة المحاطة بميالين بين عقدتي رانفييه بالقطعة بين العقدية Internodal segment.
- تساهم البروتينات التالية في جعل غمد الميالين متراصا myelin basic protein 0 (P0) و peripheral myelin protein (PMP22) و . (MBP) protein (الشكل 10-13)
- MBP هدف رئيسي للجهاز المناعي، حيث يتم تشكيل أضداد له مما يؤدي لتخريب غمد النخاعين في مرض التصلب اللويحي
- Neuregulin 1 (Ngr1). بروتين عابر للغشاء في المحوار يلعب دورا في تحديد عدد طبقات غمد النحاعين المتشكل، وذلك من خلال تفاعله مع خلايا شوان، إذ توجد مستقبلات له على غشاء خلية شوان و بالتالي يحدد الثخانة النهائية لغمد النخاعين.
- **شقوق شميدت لانترمان** : تقطعات (عدم استمرارية) ذات شكل يشبه المخروط في غمد الميالين تتوضع فيه عضيات خلية شوان (جسيمات حالة و نبيبات دقيقة و مشتمات هيولية و متقدرات و شبكة الملساء و الخشنة) يتناسب عددها مع قطر المحوار تزداد بزيادة قطر المحوار وظيفتها تتمثل بالسماح بعملية تجديد الأغشية و صيانة

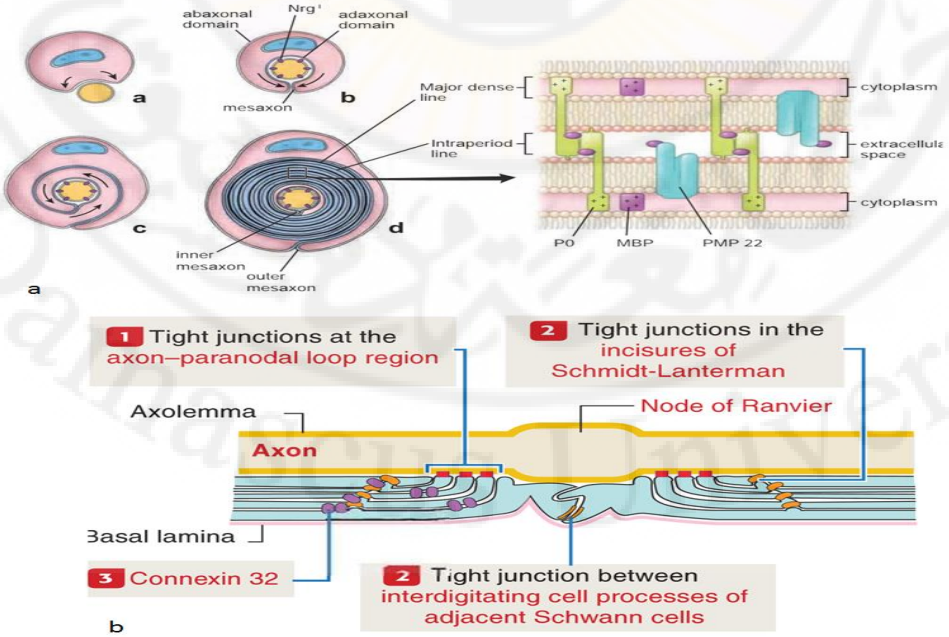
☐ **الخلايا الساتلة (التابعة) للعقد العصبية** Satellite cells of ganglia

- تنشأ من العرف العصبي الجنيني كالخلايا الغمدية العصبية. تشكل الخلايا الساتلة الصغيرة طبقة مغطية لأجسام الخلايا العصبية في العقد العصبية الكبيرة للجهاز العصبي المحيطي (الشكل 10-10).
- نظراً لكون هذه الخلايا مرتبطة بشدة بالعصبونات فإن لها دور داعم و تغذوي و ما تزال الآلية الجزيئية لدورها الداعم غير مفهومة تماماً.
- يوجد خلايا بطانة عصبية متخصصة **تدعى الخلايا الممتدة Tanycytes(الشكل 10-14)**:

- تتواجد في البطين الثالث و على الجانبين و لها نوعان (ألفا و بيتا).
- - تتميز هذه الخلايا بامتلاكها لاستطالات محورية على الوجه القاعدي منها التي تمتد عميقاً بالوطاء لتنتهي في مستوى الشعريات الدموية المثقبة و تشكل ما يعرف بالمشبك العصبي الدموي..

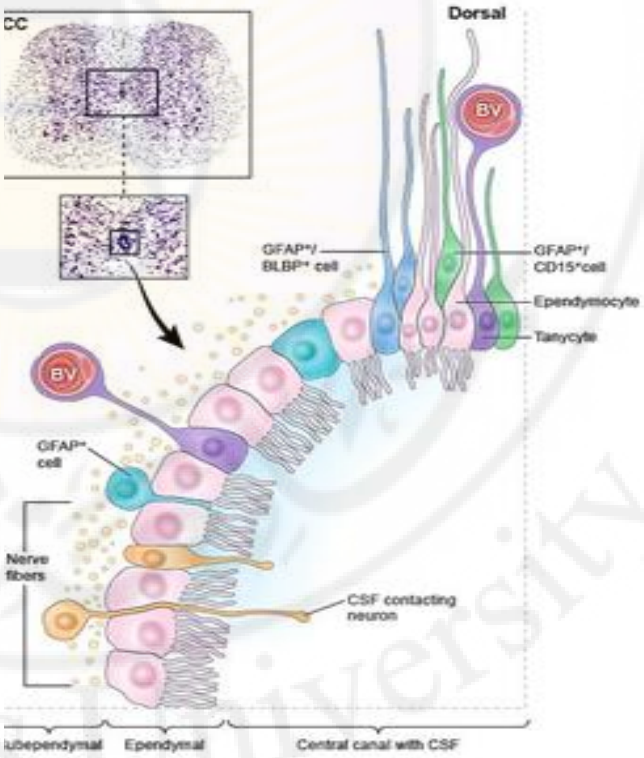


الشكل 10–12 يوضح غمد الميالين و كيفية تشكل الخط الكثيف الرئيسي و الخط الفاصل الداخلي



الشكل 10–13 يوضح a انواع البروتينات التي غمد الميالين متراصا b يوضح انواع الارتباطات في منطقة عقد رافينر

الخلايا قليلة التغصنات	خلايا شوان
ترسل استطالات تقوم بتغليف المحاوير	تلتصق بنفسها إلى المحوار
يمكن لأكثر من استطالة لخلية واحدة أن تشكل أكثر من قطعة نخاعينية على أكثر من محوار واحد	كل خلية تشكل قطعة نخاعينية واحدة على محوار واحد
لا تحاط بصفيحة خارجية ولا تشكل Neurilemma	تحاط بصفيحة خارجية و تشكل Neurilemma
لا يمكن اصلاح أضرار ألياف التي تغمدها لغياب الـ Neurilemma	قادرة على اصلاح أضرار الألياف التي تغمدها لوجود Neurilemma
بروتينات النخاعين :-PLP-MOG OMgp	بروتينات النخاعين:-PMP22 P0-MBP
تشكل غمد النخاعين حول الألياف بالCNS	تشكل غمد النخاعين حول الألياف بالPNS



الشكل 10- 14يوضح الخلايا الممتدة

- تلعب هذه الخلايا دوراً مهماً في نقل الببتيدات العصبية (كحاثات الإطلاق) من الCSF إلى الدوران البابي

تقوم بامتصاص هذه الببتيدات من الCSF و تنقلها عبر استطالاتها المحورية إلى مستوى الشعريات الدموية و خاصةً في مستوى الجملة البابية تحت المهادية النخامية

- تلعب دوراً في عمليتي الاستقلاب و نقل المواد من و إلى السائل الدماغي الشوكي.
- تعمل كخلايا جذعية مولدة عصبية تعوض خلايا الوطاء بعصبونات جديدة بعد الولادة و البلوغ.

السحايا Meninges

تحمي الجمجمة و العمود الفقري الجهاز العصبي المركزي. يوجد بين العظم و النسيج العصبي أغشية من نسيج ضام تدعى السحايا (الشكل 10- 15و 16). تتكون السحايا من ثلاث طبقات:

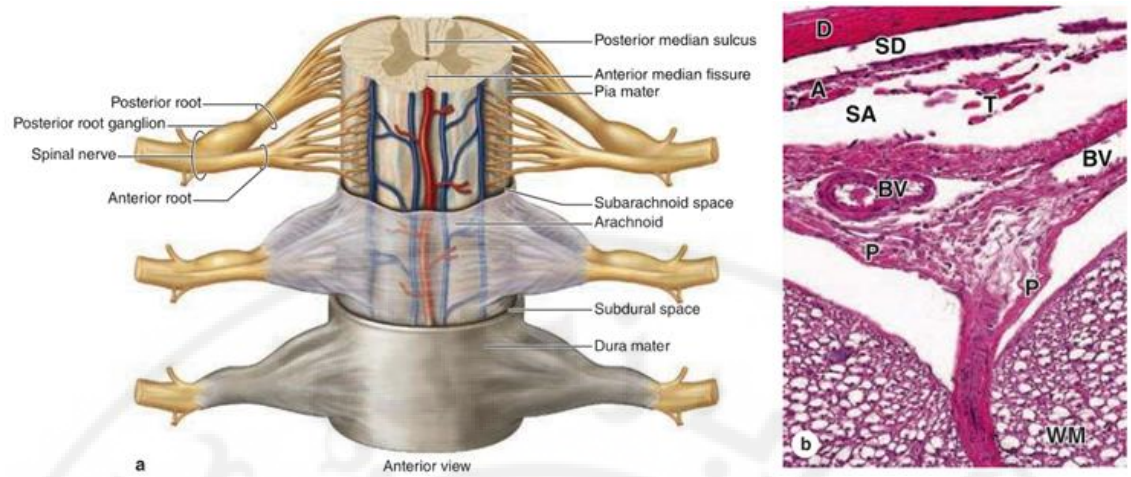
☐ **أم الجافية** (L. *dura mater,* tough mother)

- طبقة خارجية تدعى سمحاقية سميكة مكونة من نسيج ضام كثيف متواصل مع سمحاق عظام الجمجمة.
- طبقة داخلية تدعى السحائية
- عادة ما تكون كلا الطبقتين ملتحمة مع بعضها إلا أن في أماكن خاصة و و على طول السطح السهمي العلوي للدماغ تنفصل الطبقتين عن بعضها و يمتلأ الفراغ بينهما بالجيوب الوريدية dural venous sinuses
- تنفصل الأم الجافية المغلفة للنخاع الشوكي عن سمحاق الفقرات **بفراغ فوق جافي** Epidural space يحتوي على أوردة رقيقة الجدران و نسيج ضام رخو.
- تنفصل الأم الجافية بشكل دائم عن الغشاء العنكبوتي بفراغ ضيق **تحت جافي**Subdural space (يعتقد انه خدعة نسيجية)

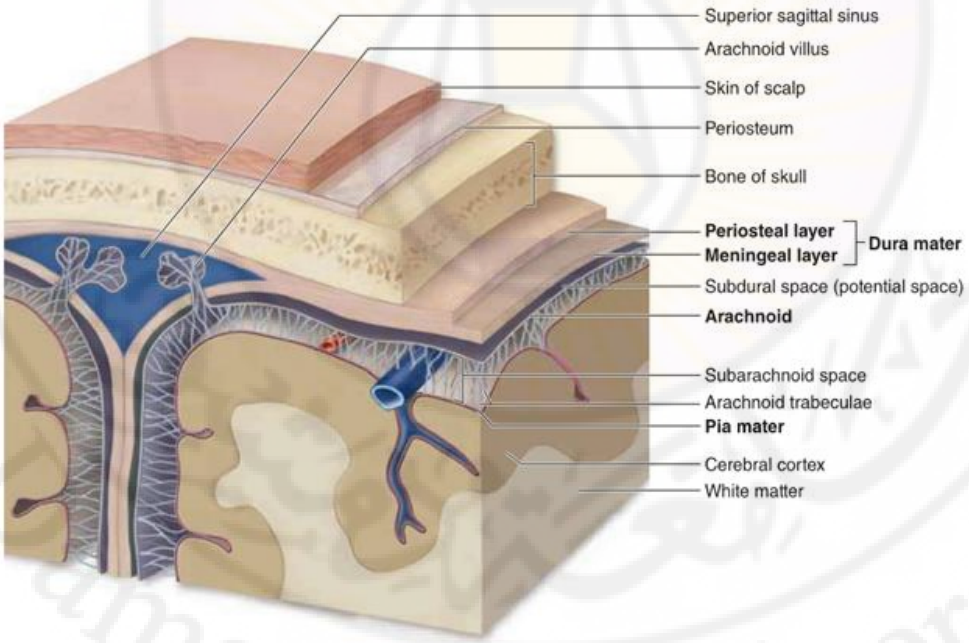
☐ **الغشاء العنكبوتي** Arachroid:

يتكون الغشاء العنكبوتي من جزئين هما

- طبقة من نسيج ضام متواصلة مع الأم الجافية
- شبكة من ترابيق رخوة منتظمة تحتوي على كولاجين و أرومات ليفية متواصلة مع الأم الحنون العميقة.



الشكل (10 – 15) الحبل الشوكي و السحايا.(a) رسم تخطيطي للحبل الشوكي يوضح طبقات السحايا الثلاثة المكونة من نسيج ضام: الأم الحنون و العنكبوتية و الأم الجافية..**(b)** مقطع قريب من الشق الأمامي الوسطاني لطبقة الأم الجافية (D) و الفراغ تحت الجافي (SD) المبطن بخلايا شبه ظهارية مسطحة. تبدو الطبقة السحائية الثانية كمادة عنكبوتية سميكة تشبه الشبكة (A) تحتوي على فراغ تحت عنكبوتي كبير (SA) و حواجز من نسيج ضام (T). يملئ السائل الدماغي الشوكي الفراغ تحت العنكبوتي. تعمل الطبقة العنكبوتية كوسادة ماصة للصدمات بين الدماغ و الجمجمة. لاحظ مسار الأوعية الدموية في الغشاء العنكبوتي. تبدو الطبقة الداخلية لأم الحنون (P) رقيقة و غير مفصولة تماماً عن الغشاء العنكبوتي، يطلق عليهما أحياناً الغشاء العنكبوتي الحنوني أو السحايا الرقيقة. يوجد بين المادة البيضاء (WM) و أم الحنون (P) فراغ في الحبل الشوكي ناجم عن خدعة نسيجية أثناء عملية التقطيع، في الحالة الطبيعية ترتبط أم الحنون بشدة بطبقة من إستطالات الخلايا الدبقية النجمية على سطح النسيج الجهاز العصبي المركزي. تكبير 100، ملون H&E.



الشكل (10 – 16) السحايا حول الدماغ. تغطي الأم الجافية و الطبقة العنكبوتية و الأم الحنون كامل سطح الدماغ إلا أنه غالباً ما تلتصق الأم الجافية بسمحاق القحف عند إزالة الدماغ. يشبه ترتيب السحايا القحفية نظيرتها في النخاع الشوكي. يظهر الرسم التخطيطي زغابات الغشاء العنكبوتي التي تشكل جيوب عنكبوتية بعيدة عن نسيج الدماغ و تخترق الأم الجافية و تدخل الجيوب الوريدية المملوءة بالدم المتواجدة في الجملة الوعائية لسمحاق العظم. تقوم الزغابات العنكبوتية بالتخلص من الكمية الفائضة من السائل الدماغي الشوكي إلى الدم. تتفرع الأوعية الدموية في الطبقة العنكبوتية إلى شرايين و أوردة صغيرة تدخل نسيج الدماغ حاملة الأوكسجين و المواد الغذائية. تُغطى هذه الأوعية الدموية الصغيرة بالأم الحنون في البداية بينما تُغطى الشعيرات الدموية بالأرجل حول الوعائية للخلايا النجمية فقط.

- يتواجد حول الترابيق تجويف ذو بنية إسفنجية يدعى **الفراغ تحت العنكبوتي** Subarachnoid space مملوء بسائل دماغي نخاعي.
- يشكل الفراغ وسادة هيدروليكِيّة تحمي الجهاز العصبي المركزي من الرضوض و يتواصل مع بطنيات الدماغ.
- يعتقد بأن النسيج الضام في الغشاء العنكبوتي خال من الأوعية الدموية نظراً لخلوه من الشعيرات المغذية و لكن تَعبر من خلاله أوعية دموية كبيرة (الشكل 10-18).
- نظراً لاحتواء الغشاء العنكبوتي على القليل من الترابيق في الحبل الشوكي لذا من السهولة تمييزه بوضوح عن الأم الحنون في هذه المنطقة.
- نظراً لإرتباط الغشاء العنكبوتي و الأم الحنون غالباً ما يعتبر غشاء واحد يدعى الغشاء العنكبوتي-الحنوني Pia-arachnoid membrane.
- في بعض المناطق يخترق الغشاء العنكبوتي الأم الجافية مشكلاً بروزات تنتهي في الجيوب الوريدية في الأم الجافية. تُغطي هذه البروزات المملوءة بالسائل الدماغي الشوكي بخلايا بطانية المبطنة للجيوب الوريدية لأم الجافية و تشكل ما يدعى الزغابات العنكبوتية Arachnoid villi التي تتمثل وظيفتها إعادة امتصاص السائل الدماغي الشوكي إلى الجيوب الوريدية.

☐ **الأم الحنون** Pia Mater

- نسيج ضام رخو رقيق جداً يبطن من الداخل بخلايا مسطحة تنشأ من خلايا الميزانشمية ملاصقة لسطح النسيج العصبي المركزي،
- لا تشكل إتصال مع الخلايا العصبية أو الألياف العصبية.
- يتوضع بين الأم الحنون و المكونات العصبية طبقة رقيقة من إستطالات الخلايا النجمية الدبقية التي تلتصق بشدة بالأم الحنون و تشكل حاجز فيزيائي (الغشاء المحدد الدبقي)في محيط الجهاز العصبي المركزي.
- يفصل هذا الحاجز نسيج الجهاز العصبي المركزي عن السائل الدماغي الشوكي في الفراغ تحت العنكبوتي (الشكل 10-16).
- تخترق الأوعية الدموية الجهاز العصبي المركزي من خلال قنوات مغطاة بالأم الحنون تدعى **فراغات حول وعائية** Perivascular spaces . تختفي طبقة الأم الحنون عند
- تفرع الأوعية الدموية إلى أوعية صغيرة جداً. من ناحية أخرى تبقى الشعيرات الدموية مغطاة كاملاً بإستطالات الخلايا النجمية الممتدة

☐ **الحاجز الدموي الدماغي** Blood-Brain Barrier (BBB):

- حاجز وظيفي يقوم بتنظيم عبور المواد من الدم إلى نسيج الجهاز العصبي المركزي بشكل محكم أكثر من معظم الحواجز الوظيفية في الأنسجة الأخرى لذا فهو يحمي مكونات البيئة المجهرية العصبية(الشكل 10-10).
- تمثل الخلايا البطانية للشعيرات الدموية المكون البنيوي الرئيسي للحاجز الدموي الدماغي حيث ترتبط مع بعضها بإحكام شديد بإرتباطات سادة متطورة جداً لا تسمح بالعبور الخلوي أو تسمح بعبور قليل جداً.
- تتمثل وظيفة الحاجز الدموي الدماغي

✓ المحافظة على تركيب ثابت و متوازن للشوارد في السائل الخلالي المحيط بالعصبونات و الخلايا الدبقية العصبية الضرورية لوظائفها

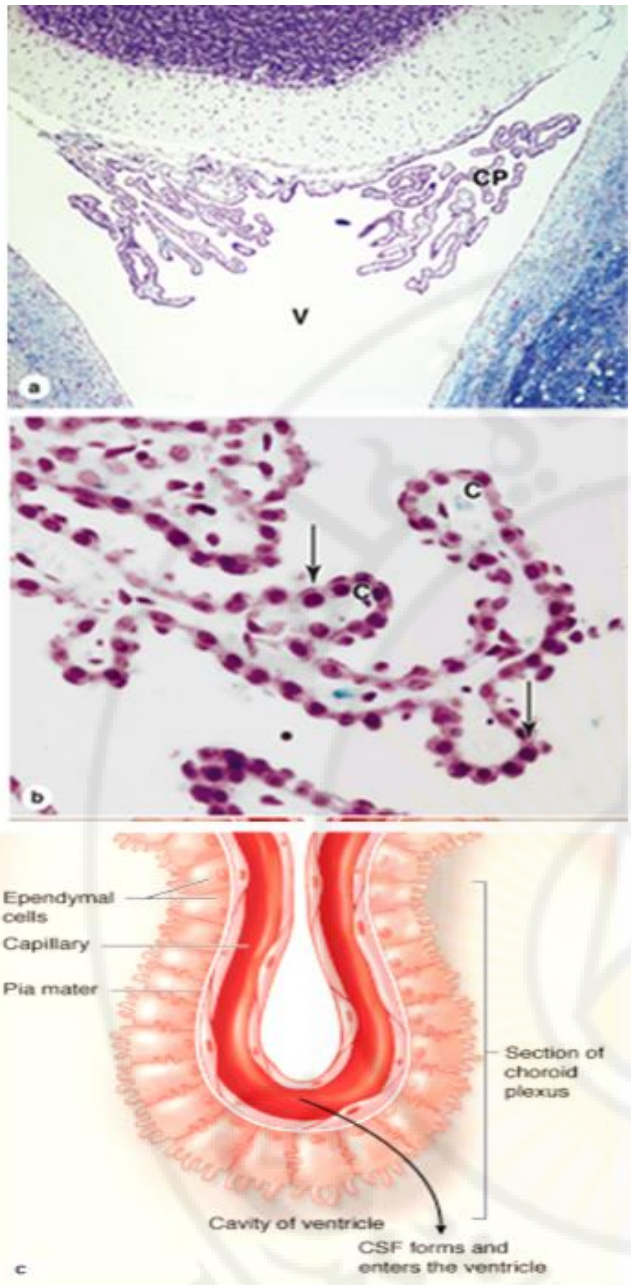
✓ حماية الخلايا من العوامل المعدية و السامة الخطيرة. لا تتواجد مكونات الحاجز الدموي الدماغي في الضفيرة المشيمية حيث تفرز السائل الدماغي الشوكي و أيضاً في الفص الخلفي للغدة النخامية التي تحرر الهرمونات و كذلك في مناطق الوطاء حيث يتم مراقبة مكونات البلازما.

- يتكون الحاجز من

- الخلايا البطانية والإرتباطات السادة بينها
- الصفيحة القاعدية التي تستند عليها
- أقدام الخلايا النجمية

☐ **الضفيرة المشيمية** Choroid plexus

- تتواجد في سقف البطين الرابع و الثالث و جزئياً في الجدران الجانبية للبطينات الجانبية..
- نسيج شديد التخصص يبرز كطيات دقيقة فيها العديد من الزغابات في بطينات الدماغ الأربعة الكبيرة.
- تحتوي كل زغابة في الضفيرة المشيمية على طبقة رقيقة وعائية من الأم الحنون مغطاة بخلايا البطانة العصبية المكعبة الشكل 10-17).
- تتمثل الوظيفة الأساسية للضفيرة المشيمية
  - بإمتصاص الماء من الدم و تحريره كسائل دماغي شوكي يملأ بطينات الدماغ بشكل كامل و القناة المركزية في الحبل الشوكي و الفراغ تحت العنكبوتي و الفراغ حول الوعائي.
  - السائل الدماغي الشوكي مهم في إستقلاب الجهاز العصبي المركزي و يعمل على إمتصاص الصدمات الميكانيكية.



الشكل (10 – 17) الضفيرة المشيمية. تتكون من مناطق شديدة التخصص في النسيج العصبي تحتوي على خلايا البطانة العصبية و طبقة الأم الحنون الغزيرة بالأوعية الدموية و تبرز من جدران خاصة في بطينات الدماغ. (**a**) مقطع في جانبي الضفيرة العصبية (CP) تبرز في البطين الرابع (V) قرب المخ و المخيخ. لاحظ طيات دقيقة تحتوي على زغابات شبه أصبعية. تكبير 12 ، صبغة H&E. (**b**) بالتكبير العالي تبدو الزغابة غنية بالشعيرات دموية (C) و مغطاة بطبقة مستمرة من خلايا البطانة العصبية (أسهم) ، تكبير 100، ملون H&E.(**c**) ضفيرة عصبية متخصصة بنقل الشوارد و الماء عبر الخلايا البطانية الوعائية و خلايا البطانة العصبية و تحريرها كسائل دماغي شوكي.

التطبيق الطبي

1- يستخدم البزل القطني (*spinal tap*) **Lumbar puncture** لسحب عينات من السائل الدماغي الشوكي حيث يتم إدخال إبرة إلى الفراغ تحت العنكبوتي بين القفقرة القطنية 4 و 5 ، كما يستخدم من أجل التخدير الشوكي و المعالجات الكيميائية

2- التهاب السحايا Meningitis, or inflammation of the meninges

تشكّل الأم الحنون والعنكبوتية معاً السحايا الرقيقة و التي يحدث فيها الإلتهاب. تُعتبر العوامل الحمجية أكثر العوامل المسبّبة لالتهاب السحايا . المكوّرات العقديّة الإشريكية القولونية، النيسرية السحائية (الأطفال والمراهقين)، المكوّرات العقديّةالرئوية (البالغين والمسنين)، والمستدمية النزلية (الأطفال غير الملقّحين ن صداع، صلابة نقرة، وحمّى؛ وكمايمكن أن يوجد هنالك رهاب ضوء، إقياء، وحالة نفسيّة متغيّرة *Haemophilus influenzaetype b* و يلاحظ من نتائج بزل ارتفاع العدلات أو اللمفاويات مع الغلوكوز حسب العامل المسبب

الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System

- يتكون بشكل أساسي من **المخ** Cerebrum و **المخيخ** Cerebellum و **الحبل الشوكي** **الشوكي)** Spinal Cord

يتميز CNS بخلوه من النسيج الضام و لذا فهو عضو رخو نسبياً و يشبه الهلام.

- في مقاطع الـ CNS تظهر منطقة بيضاء تسمى **المادة البيضاء** White Matter و آخرى رمادية اللون تدعى **المادة الرمادية** Gray Matter. يعود ظهور منطقتين رمادية و بيضاء لإختلاف توزع الميالين في CNS.

المادة البيضاء تعد المحاور الميالينية المكون الرئيسي للمادة البيضاء (الشكل 10-18) إضافة إلى الخلايا الدبقية قليلة التغصنات المنتجة للميالين و النجمية الليفية

و الدبق الصغيرة. لا تحتوي المادة البيضاء على أجسام الخلايا العصبية و لكن على خلايا دبقية صغيرة.

- **المادة الرمادية**

- يوجد فيها أجسام الخلايا العصبية و التغصنات و الأجزاء الأولية من المحاور غير المغمدة بالميالين إضافة إلى الخلايا النجمية البروتوبلازمية و الخلايا الدبقية الصغيرة. تكثر المشابك العصبية في المادة الرمادية (الشكل 10-18).
- تتوضع المادة الرمادية في سطح أو قشرة المخ و المخيخ بينما تتواجد المادة البيضاء في المناطق المركزية.
- تدعى تجمعات أجسام الخلايا العصبية التي تشكل جزر من المادة الرمادية مغموسة في المادة البيضاء **نوى عصبية** Neural Nuclei .

☐ **قشرة المخ** Cerebral cortex

- تعد مقر العقل الواعي و تبلغ مساحة سطح قشرة المخ حوالي 2200 سنتمتر مربع ثخانة قشر المخ 1.5mm في المناطق الحسية و 4.5 mm في المناطق الحركية
- يقدر عدد العصبونات فيها بحوالي (10-15) مليار خلية مقابل حوالي 50 مليار خلية دبق عصبي.
- تتمثل وظيفة الخلايا العصبية في قشرة المخ بإتمام المعلومات الحسية و بدأ الإستجابات الحركية الإرادية.
- أنواع العصبونات في قشرة المخ
- الخلايا الهرمية Pyramidal Cells (الصغيرة والمتوسطة والكبيرة) وهي عصبونات خروج Output neurons.(خلايا بيتز الهرمية العملاقة Giant pyramidal cells of Betz.)
- الخلايا المغزلية Fusiform cells: و هي خلايا هرمية معدّلة.
- الخلايا الحبيبية Granular (Stellate) Cells.انواعها (خلايا سليّة Basket cells و خلايا مضاعفة الباقة Double bouquet cells و Neurogliform cells و خلايا الثرايا Chandelier cells
- خلايا كاجال الأفقية Horizontal Cells of Cajal

☐ **طبقات القشرة المخية Layers of cerebral cortex**

- تنتظم هذه الخلايا في ست طبقات تتوضع معظم العصبونات فيها بشكل شاقولي. تعد **العصبونات الهرمية** الصادرة أكثر العصبونات تواجداً في المخ (الشكل 10-110).

- لا يوجد فصل واضح بين طبقات قشرة المخ.يمكن التفريق بين خلايا الدبق العصبي و الخلايا العصبية أثناء دراسة قشر المخ تحت المجهر الضوئي، حيث أن نوى الخلايا العصبية تكون اكثف نسبياً من نوى الخلايا الدبقية المرافقة لها.
- تسمية طبقات القشرة المخية لا يرتبط بشكل كامل بأنواع الخلايا المشاهدة في تلك الطبقات، فعلى سبيل المثال، تحوي الطبقة الثانية (الحبيبية الخارجية) في القشرة الحسية على خلايا حبيبية عديدة و عدد قليل من الخلايا الهرمية، و تحوي الطبقة ذاتها في القشرة الحركية على الكثير من الخلايا الهرمية و القليل من الحبيبية، إلا أنه في كلتا القشرتين يبقى اسم هذه الطبقة "الطبقة الحبيبية الخارجية".

1- الطبقة الجزيئية و تسمى أيضاً بالطبقة الضفائرية Plexiform Layer. تصعد إليها الاستطالات و المحاوير من الخلايا العصبية الموجودة في الطبقات أسفلها، و تشكل فيها مشابك، ولذلك سميت بالضفائرية. أجسام الخلايا العصبية الوظيفية في هذه الطبقة قليلة العدد مقارنة مع الألياف و الاستطالات.نميز فيها خلايا كاجال الأفقية Horizontal Cells و خلايا كولجي 2 Golgi type 2.و تنتهي فيها معظم استطالات الخلايا الهرمية Pyramidal Cells و خلايا مارتينوتي Martinotti Cells و الخلايا المغزلية.

2- الطبقة الحبيبة الخارجية Outer Granular Layer هذه الطبقة مكونة من نوعين من الخلايا: خلايا هرمية صغيرة Pyramidal Cells و خلايا حبيبية Stellate Cells، بالإضافة الى استطالاتهما.تنتهي استطالاتهما الهيولية في الطبقة الأولى. تشكل محاويرها أليافاً تشاركية Association fibers.

3- الطبقة الهرمية الخارجية Outer Pyramidal Layer تعد أكبر أقسام القشرة.يغلب عليها الخلايا الهرمية (المتوسطة و الكبيرة)، لكن يوجد فيها القليل من الخلايا الحبيبة.و يوجد فيها استطالات هيولية بالإضافة لكل المحاوير الصاعدة نحو الطبقات العليا.تشكل محاويرها أليافاً تشاركية و التقائية (صوارية) Association and commissural fibers

4-الطبقة الحبيبية الداخلية Internal Granular Layer تتلقى معظم تعليماتها من المهاد Thalamus.يوجد فيها خلايا حبيبية مرزومة Packed stellate cells. بالإضافة إلى ألياف عصبية أفقية تشكل الحزمة الخارجية لما يعرف بـ "حزمة بيارجيه" Band of Baillarger.

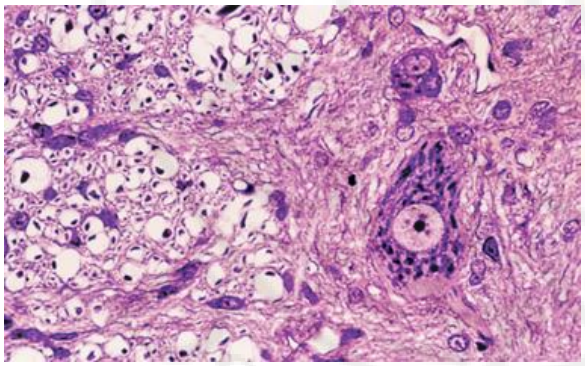
● 5-الطبقة الهرمية الداخلية Internal Pyramidal Layer و تسمى أيضاً الطبقة العقدية Ganglionic Layer. تحوي هذه الطبقة خلايا هرمية كبيرة (كخلايا بيتز Betz Cells أكبر الخلايا الهرمية)، و بعض الخلايا الحبيبية. بالإضافة الى استطالات هيولية و كل المحاوير العصبية الصاعدة نحو الأعلى.تتابع محاويرها كألياف إسقاطية Projection fibers. الألياف الأفقية تشكل الحزمة الداخلية لحزمة بيارجيهBand of Baillarger.

6) الطبقة متعددة الأشكال Multi form Layer نشاهد فيها أكثر من نمط من الخلايا العصبية كالخلايا الهرمية و الخلايا الحبيبية و الخلايا المغزلية Fusiform Cell و خلايا مارتينوتي.و كغيرها من الطبقات تحوي استطالات هيولية و محاوير صاعدة و أخرى هابطة.

● نقسم قشرة المخ إلى نمطين :

1) القشرة الحبيبية Granular Cortex تعد قشرةحسية. تسود فيها الخلايا الحبيبية بشكل كبير جداً.و تغيب فيها الطبقات الأولى و الثالثة و الخامسة (الجزيئية و الهرمية الخارجية و الهرمية الداخلية) من طبقات قشر المخ.و تسيطر الطبقات الثانية و الرابعة (الحبيبية الخارجية و الحبيبية الداخلية).

2) القشرة اللاحبيبية Agranular Cortex و يعتبر قشراً حركيا.تسود فيه الخلايا الهرمية، و تغيب الطبقات الثانية و الرابعة و تغيب الطبقات الأولى و الثالثة عندما نشاهد الكثير من الخلايا الهرمية و القليل من الخلايا الحبيبية نقول أن هذه القشرة حركية عندما نشاهد الكثير من الخلايا الحبيبية و القليل من الخلايا الهرمية نقول أن هذه قشرة حسية



الشكل (10 – 18) المادة البيضاء والرمادية. مقطع عرضي في الحبل الشوكي. لاحظ منطقة التحول بين المادة البيضاء (اليسار) و الرمادية (اليمين). تتكون المادة البيضاء بشكل أساسي من ألياف عصبية تنحل أغمادها الميالينية في التحضيرات النسيجية الروتينية تاركةً فراغات حول المحاوير. يحيط كل فراغ ببقعة داكنة التلوين تمثل المحوار. تكثر في المادة الرمادية أجسام العصبونات و الخلايا النجمية و إستطالاتها. تكبير 400 ، صبغة PT.

☐ **قشرة المخيخ** Cerebellar cortex

- تحتوي المنظمة لحركة النشاط العضلي في كامل الجسم و فيها العصبونات التالية الخلايا الحبيبية وخلايا بوركنج و خلايا غولجي وخلايا سلية وخلايا نجمية تنتظم على ثلاث طبقات (الشكل 10-20):
- تتكون من ثلاث طبقات مميزة مرتبة من السطح للعمق كالتالي:

1- الطبقة الجزيئية الخارجية Outer Molecular (Plexiform) Layer فقيرة بأجسام الخلايا العصبية و غنية بالتغصنات الهيولية. محاوير مرزومة تسير موازيةً للسطح. تحوي هذه الطبقة خلايا نجمية سطحية Superficially stellate cell، ثم طبقة أعمق من الخلايا النجمية التي تعرف بالخلايا السلية Basket Cell. (الشكل 10-20)

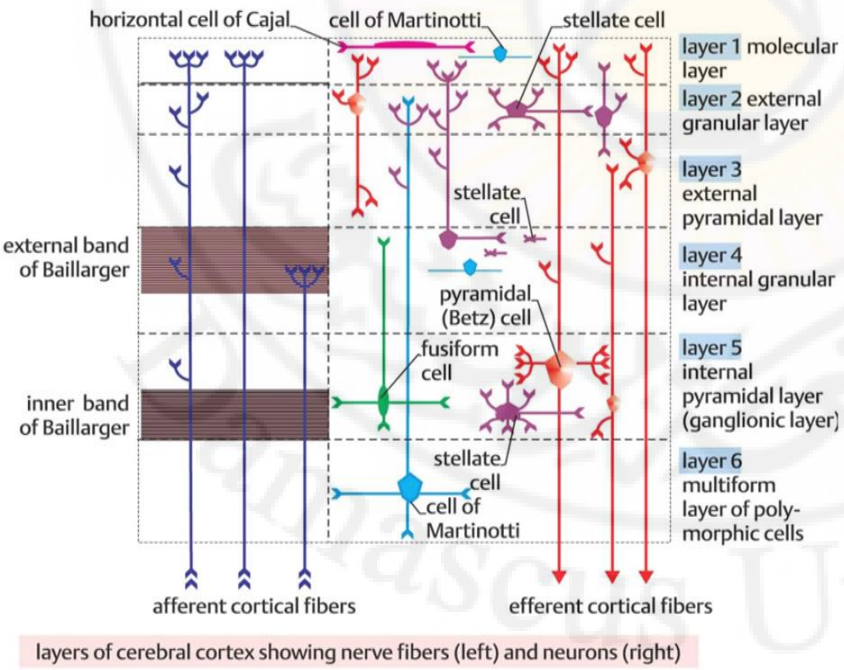
2- طبقة خلايا بوركنج Purkinje تحوي صفاً واحداً من خلايا بوركنج إجاصية الشكل.تكون هذه الخلايا كبيرة و ذات تغصنات عديدة مما يمكنها من أن تتلقى حوالي 200 ألف مشبك(الشكل 10-20).

3- الطبقة الحبيبية Granular Layer غنية بالخلايا الحبيبية و خلايا غولجي 2، كما تحوي الكبيبات المخيخية Cerebellar glomerulus.

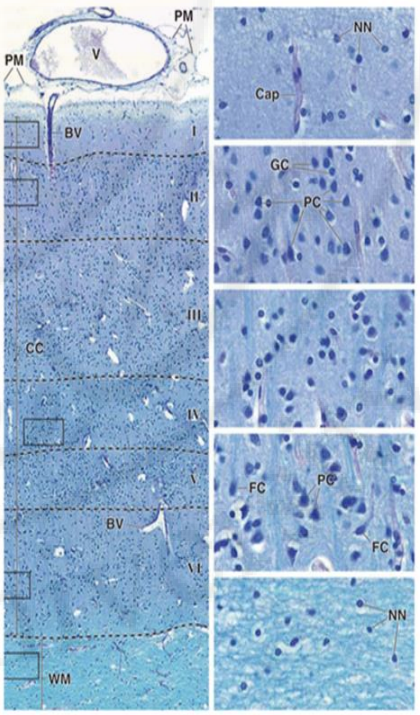
- كبيبات المخيخ Cerebellum Glomerulus هي تراكيب أيوزينية التلون، تشاهد ضمن الطبقة الحبيبية. تتكون من التغصنات قبل المشبكية للخلايا الحبيبية ، إضافة إلى ألياف موسي Mossy Fibers و محاوير الانتهائية و استطالات خلايا كولجي 2 بعد المشبكية .تكون هذه المنطقة خالية من العصبونات الوظيفية. تعد محطات معالجة للالياف القادمة للمخيخ

الحبل الشوكي Spinal cord

- يظهر في المقاطع العرضية في مادة بيضاء محيطية و مادة رمادية مركزية على شكل حرف H (الشكل 10-20).
- يتواجد في مركز المادة الرمادية ثقب يدعى **القناة المركزية** Central canal مبطنة بخلايا البطانة العصبية.
- تشكل المادة الرمادية **قرون أمامية** Anterior horns تحتوي على عصبونات محركة و تشكل محاويرها



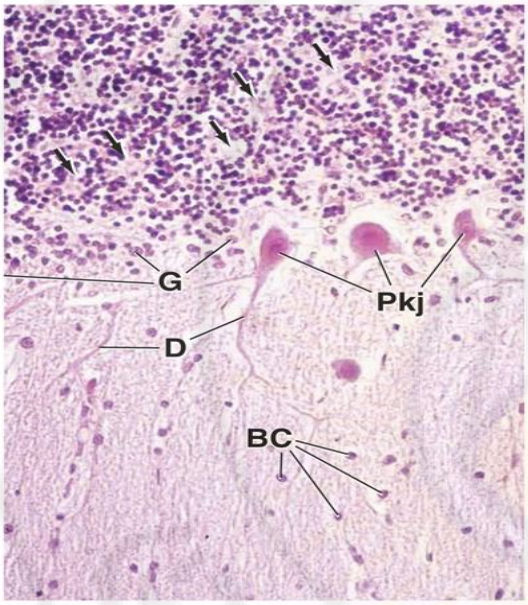
layers of cerebral cortex showing nerve fibers (left) and neurons (right)

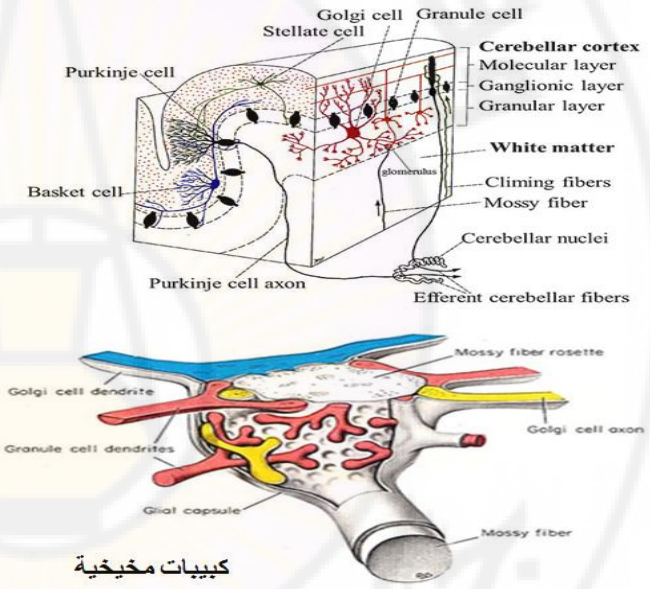


الشكل (10 – 110) قشرة المخ توضح طبقات قشرة المخ الستة و انواع العصبونات فيها. أهم عصبونات قشرة المخ (PC) العصبونات الهرمية ،و الحبيبية GCالتي تنتظم بشكل شاقولي و يتخللها العديد من الخلايا الدبقية في اللبد العصبي آ.(**b**) تمتد من النهايات القمية للعصبونات الهرمية تغصنات طويلة بإتجاه قشرة المخ لاحظ بينها خلايا دبقية نجمية ذات هيولى قليلة.

الجذور البطنية للأعصاب الشوكية و قرون خلفية posterior horns تستقبل الألياف الحسية من عصبونات العقد الشوكية (الجذور الظهرية).

- عصبونات الحبل الشوكي متعددة الأقطاب كبيرة الحجم و خاصة في القرون الأمام
- ية حيث تتواجد العصبونات المحركة (الشكل 10-21). و لها 3 أنواع عصبونات محركة ألفا (تعصب الألياف خارج المغزل العضلي) و بيتا (تصعب الألياف العضلية داخل المغزل) و غاما (تعصب الأجزاء الطرفية من ألياف المغزل العضلي)
- في القرون الخلفية فيتواجد عصبونات بينية و عصبونات حسية من الدرجة الثانية تعمل على ترحيل المعلومات الحسية كالألم و الحرارة للأعلى و تساهم في منعكسات النخاع الشوكي
- في القرون الجانبية و التي توجد في المنطقة الصدرية و القطنية العلوية تحتوي على عصبونات صادرة لجهاز العصبي الودي
- المادة الرمادية تشغل حيز كبير من النخاع الشوكي في المنطقة الرقبية و القطنية و هذا يعكس التعصيب الأطرف العلوية و السفلية





الشكل (10 – 20) المخيخ.(a) يوجد في الحد الفاصل بين الطبقة الحبيبية و الطبقة الذرية طبقة واحدة من أجسام خلايا عصبية كبيرة جداً تدعى خلايا بوركنج (KPJ) تعبر محاويرها خلايا الطبقة الحبيبية لتتحد مع ألياف لب المخيخ و تتفرع تغصناتها D في أرجاء الطبقة الذرية التي تحتوي على عصبونات سلية BC . يوجد إلى جانب خلايا بوركنج في الطبقة الحبيبية عصبونات غولجي . تشير الأسهم إلى كبيبات المخيخية. .(**b**) رسم تخطيطي يوضح أنواع الخلايا و الألياف في قشرة المخيخ هذا بالإضافة إلى رسم تخطيطي يوضح موناتت كبيبات المخيخية 40. صبغة الفضة.

الجهاز العصبي المحيطي Peripheral Nervous System

تعد الأعصاب و العقد العصبية و النهايات العصبية المكونات الرئيسية للجهاز العصبي المحيطي. الأعصاب هي حزم من ألياف عصبية (محاوير) محاطة بخلايا دبقية و نسيج ضام.

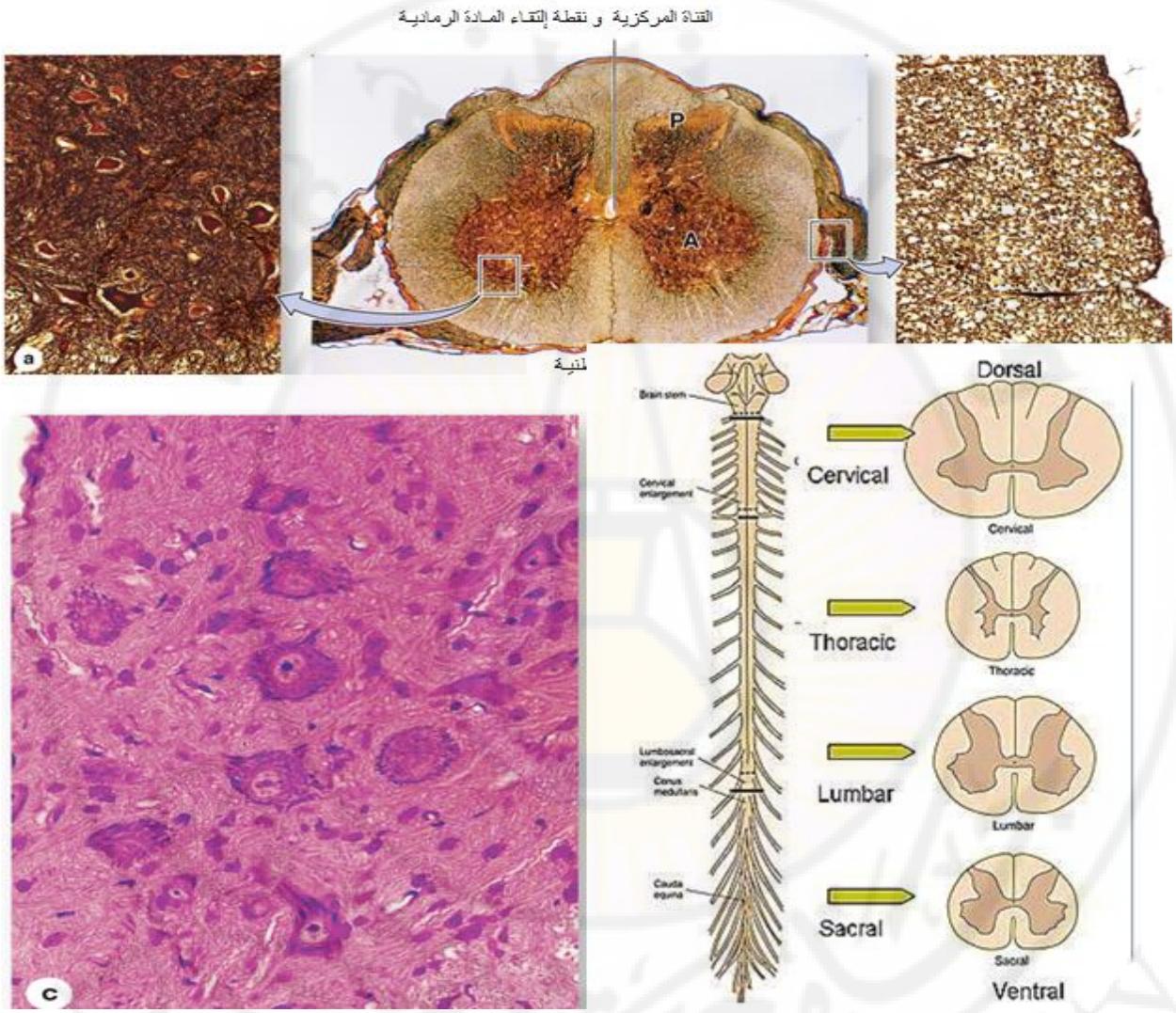
☐ **الألياف العصبية** Nerve fiber

- تتكون الألياف العصبية المركزية و المحيطية من محاوير مُغلفة بغمد خاص يدعى غمد الميالين
- الأعصاب المحيطية كأعصاب الجهاز العصبي المركزي تحتوي على مجموعات من ألياف عصبية تُغلف محاويرها بخلايا شوان و تسمى خلايا غمدية عصبية neurolammocyte(الشكل 10-e10).
- قد تشكل أو لا تشكل الخلايا الغمدية العصبية غمد ميالين حول المحاوير تبعاً لقطره. عادة ما تكون

المحاوير الصغيرة القطر ألياف عصبية غير مغمدة (الشكل 10-22 و 10-25) ، و بزيادة قطر المحاوير تُغمد بعدة أغمدة متحدة المركز من الخلية المغلفة مشكلة ألياف عصبية مغمدة بالميالين (الشكل 10-22).

الألياف المغمدة بالميالين Myelinated Fibers:

- بينما تنمو المحاوير ذات الأقطار الكبيرة في الجهاز العصبي المحيطي تُغلف المحاوير على كامل طولها



الشكل (10 – 21). الحبل الشوكي.يختلف قطره بعض الشيء على كامل طوله و يبدو في المقطع العرضي متناظر حول قناة مركزية صغيرة مملوءة بالسائل الدماغي الشوكي. بخلاف المخ و المخيخ، تتوضع المادة الرمادية في الحبل الشوكي داخلياً مشكلة تقريباً بنية على شكل حرف H مكونة من قرنين. قرنين حسيين خلفيين (P) و قرنين حركيين أماميين (**A**) يتحدان بزاوية من مادة رمادية حول قناة مركزية.(**a**) يكثر في المادة الرمادية خلايا نجمية دبقية و عصبونات كالعصبونات المحركة في القرون البطنية.(**b**) تحيط المادة البيضاء بالمادة الرمادية و تحتوي بشكل أساسي على خلايا قليلة التغصنات و حزم من ألياف عصبية مغمدة بالميالين على كامل طول الحبل الشوكي. (**c**) صورة مجهرية لعصبونات محركة كبيرة في القرون البطنية تحتوي على نوى كبيرة فيها نويات واضحة و هيولى غنية بمادة أليفة اللون (جسيمات نيسل) مما يشير مجموعها إلى تصنيع بروتيني كثيف للمحافظة على محاوير العصبونات التي تمتد لمسافات كبيرة. (**d**) لاحظ لإختلاف حجم المادة الرمادية في المناطق العرقبية و القطنية

- **بالعديد من الخلايا الغمدية العصبية غير المتمايزة و تصبح ألياف عصبية مغمدة.**

- يحيط غشاء الخلية الغمدية العصبية (شوان) حول المحوار و يلتف حوله عدة مرات عند دوران جسم الخلية الغمدية العصبية (الشكل 10-22).
- تتحد أغشية الخلية الغمدية العصبية كطبقة **ميالين**، و هو معقد بروتيني شحمي أبيض اللون يزول جزءه الشحمي جزئياً في التحضيرات النسيجية الروتينية كجميع أغشية الخلايا
- بالمجهر الإلكتروني النافذ يبدو غمد الميالين بوضوح كغطاء سميك كثيف إلكترونياً تُظهر طبقات غشائية بشكل مستقل (الشكل 10-22).
- تحتوي أغشية الخلية الغمدية العصبية على نسبة عالية من الشحوم 80% أكثر من أغشية الخلايا الأخرى.
- يعمل غمد الميالين على حماية المحاوير و المحافظة على وسط شاردي ثابت من أجل كمونات العمل.

تظهر بين الخلايا الغمدية العصبية المتجاورة **ثغرات عقدية** صغيرة على طول الغمد الميالين تدعى **عقد رانفير** Nodes of Ranvier الشكل 10-23

- تغطي إستطالات الخلايا الغمدية العصبية المتشابكة عقد رانفير بشكل جزئي (الشكل 10-23). تدعى المسافة المحورية المغطاة بخلية غمدية عصبية واحدة **القطعة بين العقدية** Internode قد يصل طولها أكثر من 1مم.
- بخلاف الخلايا الدبقية قليلة التغصنات في الجهاز العصبي المركزي تشكل خلايا شوان غمد ميالييني حول جزء من محوار واحد.

الألياف غير المغمدة بالميالين Unmyelinated fibers

- الجهاز العصبي المركزي غني بالمحاوير غير المغمدة بالميالين اطلاقاً، المتواجدة بشكل حر بين استطالات الخلايا الدبقية و العصبية.
- من ناحية أخرى في الجهاز العصبي المحيطي جميع المحاوير غير المغمدة مغلفة بطيات بسيطة من خلايا شوان (الشكل 10-24) إلا أن خلايا شوان لا تلتف حول نفسها لتشكل طبقات من الميالين.
- تغلف خلية شوان واحدة العديد من المحاوير الصغيرة القطر بخلاف خلايا شوان المغلفة للمحاوير الميالينية، لا تشكل خلايا شوان المتجاورة عقد رانفير على طول الألياف العصبية غير المغمدة.

☐ **الأعصاب** Nerves

- تتجمع الألياف العصبية في الجهاز العصبي المحيطي في حزم لتشكل أعصاب.
- الأعصاب لونها أبيض و شكلها براق، نظراً لإحتواءها على الميالين و الكولاجين.باستثناء الأعصاب الرقيقة جداً التي تحتوي على ألياف غير مغمدة
- **غمد العصب** Epineurium غطاء ليفي خارجي غير منتظم يستمر عميقاً في العصب و يملأ الفراغ بين حزم الألياف العصبية. (الشكل 10-25)
- **غمد الحزمة العصبية** Perineurium تحاط كل حزمة بغمد يدعى و هو غطاء من نسيج ضام متخصص مكون من خلايا شبه ظهارية مسطحة. تتحد خلايا كل طبقة من طبقات غمد الحزمة العصبية بحوافها بإرتباطات سادة، مما يجعل غمد الحزمة العصبية حاجز يمنع عبور الجزيئات الكبيرة يدعى **الحاجز العصبي الدموي** nerve blood barrier. يؤدي غمد الحزمة وظيفة مهمة تتمثل في حماية الألياف العصبية و المحافظة على وسط مجهري داخلي.
- **غمد الليف العصبي** Endoneurium يوجد داخل غمد الحزمة العصبية محاوير مغمدة بخلايا شوان و مغلفة بنسيج ضام يدعى غمد الليف العصبي.
  - يتكون غمد الليف العصبي من طبقة رقيقة من نسيج ضام رخو يلتحم مع صفيحة خارجية مكونة من كولاجين نمط IV و لامينين و بروتينات أخرى تنتجها خلايا شوان.
- تتكون الأعصاب الصغيرة جداً من حزمة واحدة من الألياف العصبية تتواجد في مقاطع العديد من الأعضاء و غالباً ما تبدو ملتفة و متعرجة في النسيج الضام

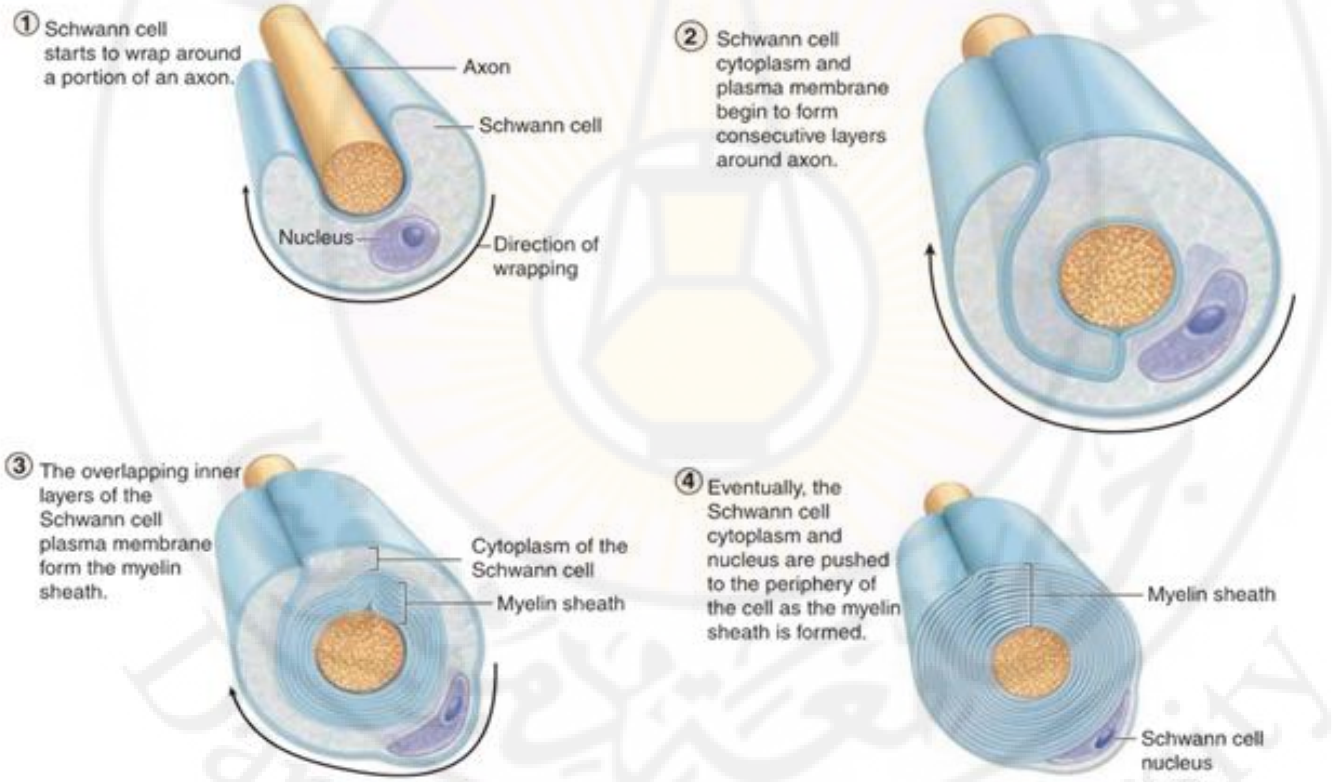
- تؤمن الأعصاب إتصالاً بين الدماغ و الحبل الشوكي و الأعضاء الحسية و الأعضاء المستفعلة (عضلات ، غدد ..... إلخ).

تحتوي الأعصاب على ألياف عصبية صادرة و واردة. تحمل الألياف العصبية الواردة المعلومات التي تحصل عليها من داخل الجسم و الوسط المحيط بالجهاز العصبي المركزي بينما تحمل الألياف العصبية الصادرة دفعات عصبية من الجهاز العصبي المركزي إلى الأعضاء المستفعلة تحت إشراف المراكز العصبية.

- تدعى الأعصاب الحاوية فقط على ألياف حسية Sensory nerve **أعصاب حسية** بينما تدعى الأعصاب التي تحمل الدفعات العصبية إلى أعضاء المستفعلة **أعصاب حركية** Motor nerve. تحتوي معظم الأعصاب على كلا نوعين من الألياف حسية و حركية و تدعى **أعصاب مختلطة** Mixed nerve و عادة ما تحتوي الأعصاب المختلطة على محاوير مغمدة و غير مغمدة بالميالين

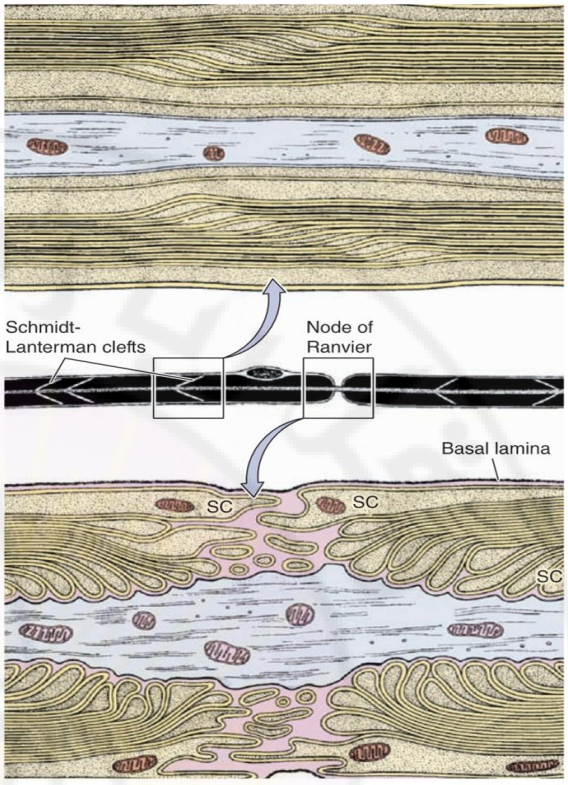
☐ **العقد العصبية** Ganglia

- بنى بيضاوية تحتوي على أجسام خلايا عصبية و خلايا دبقية مدعومة بنسيج ضام. نظراً لكونها تعمل كمحطة إستقبال و إرسال الدفعات العصبية حيث يدخل عصب و يخرج أخر من كل عقدة عصبية.

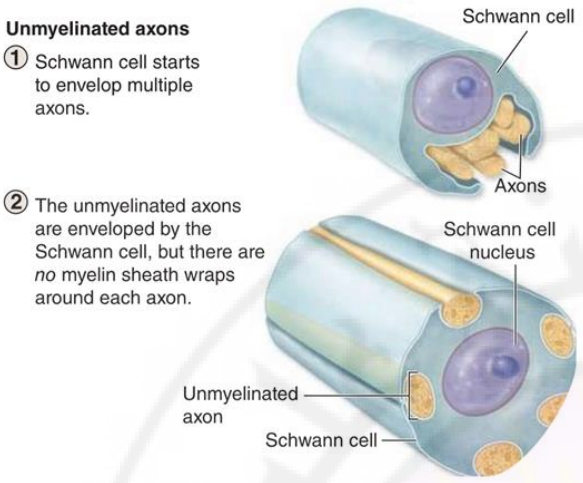


الشكل (10 – 22) عملية تشكل غمد الميالين في المحاوير ذات الأقطار الكبيرة في الجهاز العصبي المحيطي. تُغلف خلية شوان أو خلية غمدية عصبية واحدة جزء من طول المحوار. يلتحم غشاء خلية شوان بالمحوار و يتطاول عندما يلتف حول المحوار، في الوقت نفسه يدور جسم خلية شوان حول المحوار

لعدة مرات. تشكل لفات أو طيات غشاء خلية شوان غمد الميالين و يبقى جسم الخلية خارج سطح المحوار. تؤمن طبقات الميالين الغنية جداً بالشحم العزل و تسهل تشكل كمونات العمل على طول غمد المحور.



الشكل (10 –23) غمد الميالين و ثغرات رانفير. يظهر **الرسم التخطيطي في وسط الشكل** ليف عصبي محيطي مغمد بالميالين. يُغلف المحوار بغمد ميالييني يحتوي بالإضافة إلى غشاء خلية شوان على شقوق ميالينية (شقوق شميت لانترمان) تمثل مسافات بين أغشية خلية شوان فيها بعض هيولى خلية شوان. يبين **الرسم التخطيطي العلوي** يظهر البنية الدقيقة لمجموعة واحدة من شقوق شميت لانترمان. تحتوي هذه الشقوق على هيولى خلايا شوان التي لا تحل محل جسم الخلية أثناء تشكل غمد الميالين. تتحرك هيولى خلايا شوان ببطء على طول غمد الميالين و تشكل فراغات (شقوق) بين الطبقات الغشائية تسمح بتجديد بعض مكونات الغشاء حسب الحاجة و المحافظة غمد الميالين. يظهر **الرسم التخطيطي السفلي** يظهر البنية الدقيقة لعقد رانفير. الإستطالات المتشابكة الممتدة من الطبقات الخارجية لخلايا شوان (SC) تغطي بشكل جزئي غمد المحوار و تتصل به في عقد رانفير. يعمل هذا الاتصال كحاجز جزيئي يمنع حركة المواد من و إلى الفراغ حول المحواري بين غمد المحوار و خلية شوان. تستمر الصفيحة القاعدية أو الخارجية المحيطة بخلية شوان في منطقة عقدة رانفير. يُغطى الليف العصبي بطبقة رقيقة من نسيج ضام من غمد الليف العصبي في الألياف العصبية المحيطة.



الشكل (10 –24) الأعصاب غير المغمدة بالميالين أثناء تطور أجزاء العديد من المحاوير ذات الأقطار الصغيرة تُغلف بخلية غمدية عصبية واحدة. بعدها تُغلف المحاوير بشكل منفصل و يصبح كل محوار مغلف بطيته أو بجيب في سطح خلية شوان و لا يتشكل غمد الميالين. لا يعتمد تشكل كمونات عمل و المحافظة عليها في المحاوير ذات الأقطار الصغيرة على العزل الذي يؤمنه غمد الميالين في المحاوير ذات الأقطار الكبيرة.

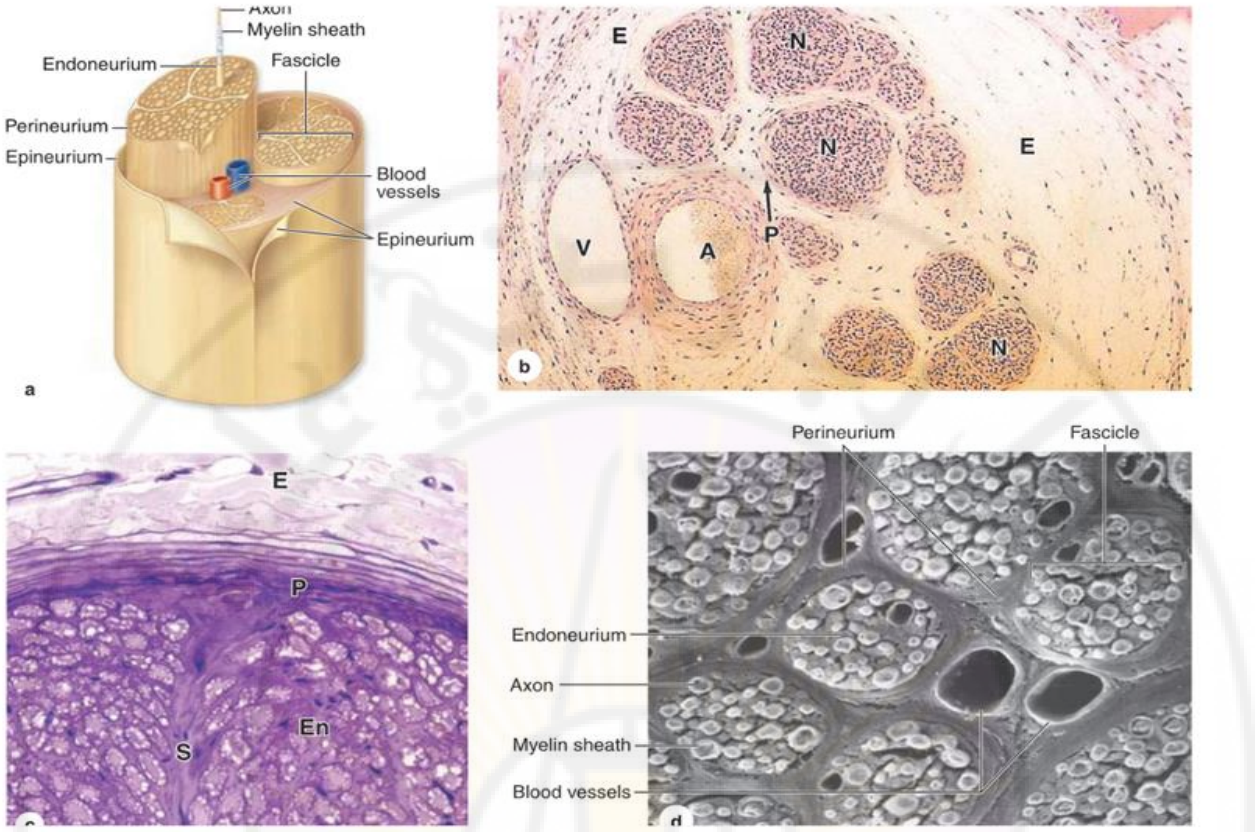
يمكن تحديد فيما إذا كانت العقد العصبية حسية أم حركية من خلال اتجاه الدفعات العصبية.

عقد حسية Sensory ganglia:

- **تتلقى العقد الحسية الدفعات العصبية الواردة إلى الجهاز العصبي المركزي. يوجد نوعين من العقد الحسية: عقد قحفية** Cranial **مرافقة الأعصاب القحفية و عقد شوكية** Spinal **مرافقة للجذر الظهري للأعصاب الشوكية الشكل 10-210).**
- **تحاط أجسام الخلايا العصبية وحيدة القطب الكاذبة الكبيرة في هذه العقد بنطاق يشبه صفيحة رقيقة من خلايا دبقية صغيرة تدعى الخلايا الساتلة أو التابعة حيث تشكل وسط مجهري من أجسام الخلايا العصبية يسمح بانتاج كمونات عمل غشائية و ينظم التبادل الإستقلابي.**

العقد العصبية الحسية فيها محاوير مغمدة و مدعومة بمحفظة من نسيج ضام مميز و شبكة مستمرة مع

طبقات النسيج الضام في الأعصاب. تحتوي هذه العقد على عصبونات وحيدة القطب

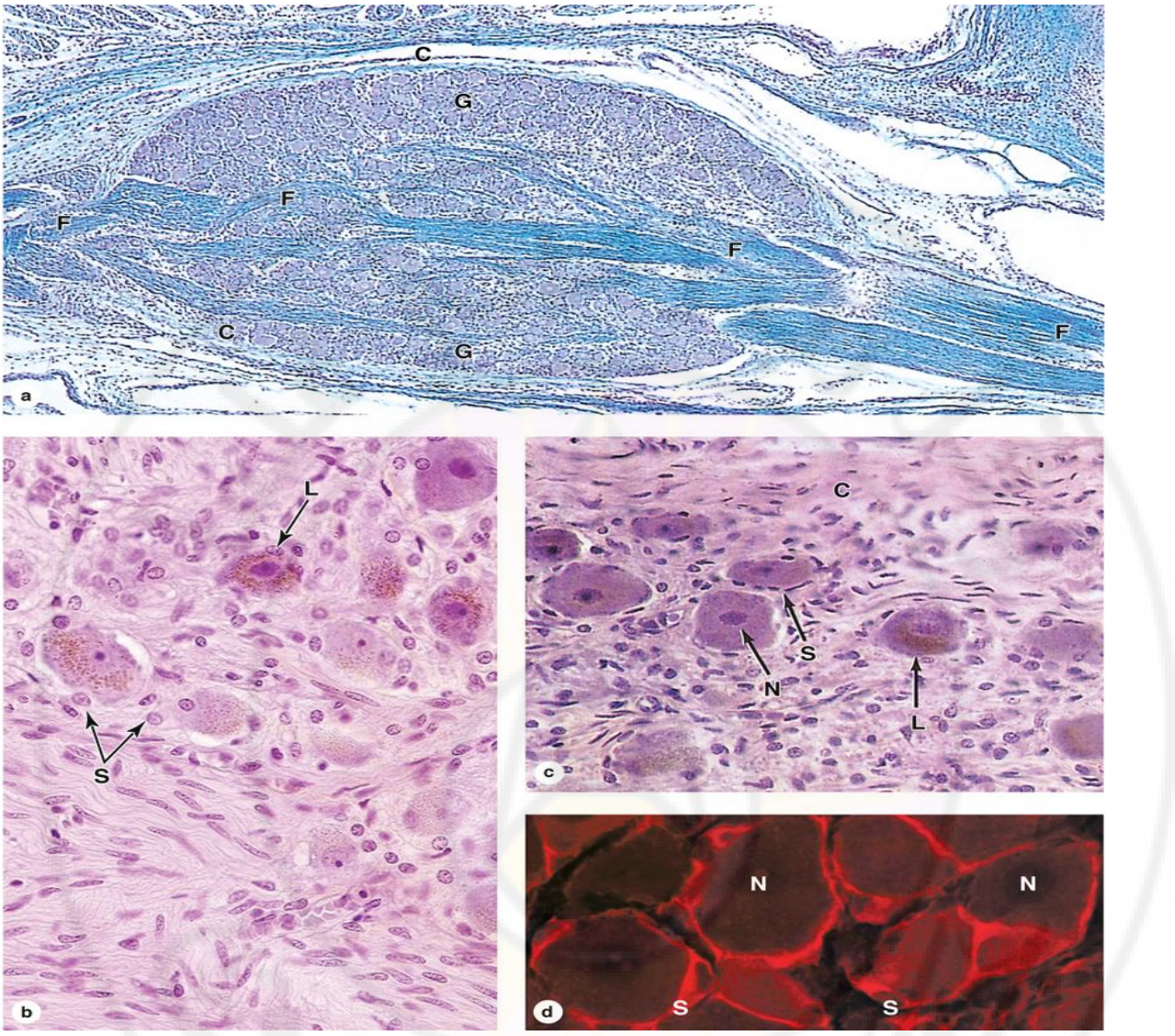


الشكل (10 – 26) النسيج الضام في الأعصاب المحيطية.(a) تحاط الأعصاب المحيطية بثلاثة طبقات من نسيج ضام موضحة برسم تخطيطي. **(b)** يتكون غمد العصب الخارجي من منطقة سطحية كثيفة و منطقة عميقة تحتوي على أوعية دموية كبيرة (V و A) و حزم من ألياف عصبية (N). تحاط كل حزمة بغمد الحزمة (P) الذي يتكون من طبقات قليلة من الأرومات الليفية غير عادية شبيهه بالخلايا الظهارية و التي تتحد مع بعضها بإرتباطات سادة في الأجزاء المحيطية مشكلةً حاجز وعائي عصبي يساعد في تنظيم الوسط المجهري داخل الحزمة. تحاط المحاوير و خلايا شوان بدورها بطبقة رقيقة تدعى غمد الليف العصبي.. **(c)** يمتد غمد الحزمة العصبية كحاجز (S) في الحزم الكبيرة PT. **(d)** مقطع عرضي لعصب كبير بالمجهر الالكتروني الماسح يُظهر عدة حزم عصبية، تحاط كل حزمة بغمد و تحتوي على ألياف عصبية متراصة محاطة بأغماد ميالينية. تحتوي كل حزمة على شعرية دموية واحدة. ترتبط الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية بشدة مع بعضها و تشكل جزءاً من الحاجز العصبي الدموي الذي ينظم عبور المواد المختلفة من بلازما الدم إلى غمد الليف العصبي. تجري الأوعية الدموية الكبيرة في أعماق غمد العصب و تملئ الفراغ حول الحزم و أغمادها..

كاذبة تنقل المعلومات من النهايات العصبية العقدية إلى المادة الرمادية في الحبل الشوكي عن طريق مشابك العصبونات الموضعية

العقد الذاتية (المستقلة اللارادية) Autonomic ganglia

- تؤثر الأعصاب الذاتية على نشاط العضلات الملساء و إفراز بعض الغدد و تلطيف نظم القلب و النشاطات اللاإرادية الأخرى التي تحافظ على وسط داخلي ثابت (الاسْتِتْباب Homeostasis).
- العقد الذاتية هي توسعات بصلية في الأعصاب الذاتية، تتواجد بعضها في أعضاء معينة و خاصة جدار الجهاز الهضمي حيث تشكل **عقد داخل جدارية** Intramular ganglia.
- محافظ هذه العقد غير محددة المعالم بشكل واضح. و تحتوي العقد على محاوير غير مغمدة
- تُغلف العصبونات متعددة الأقطاب بالخلايا التابعة أو الساتلة (الشكل 10-25) حيث يحاط كل عصبون بالقليل من الخلايا التابعة.



الشكل (10 – 25) العقد العصبية.(a) العقدة العصبية الحسية (G) تحتوي على محفظة من نسيج ضام (C) و هيكل داخلي مستمر مع غمد العصب و المكونات الأخرى للأعصاب المحيطية، ما عدا عدم وجود غمد حزمة عصبية و عدم وجود حاجز عصبي دموي وظيفي. في هذه العقد العصبية تدخل و تغادر حزم من الألياف العصبية (F). تكبير 56، ملون اللوكسول الأزرق السريع.(**b**) بالتكبير العالي تظهر نوى دائرية صغيرة لخلايا دبقية عصبية تدعى الخلايا التابعة (S) التي تشكل صفيحة رقيقة من إمتدات هيولية تُغلف أجسام العصبونات بشكل كامل، تحتوي بعض هذه الخلايا على الليبوفوشين (L). تكبير 400، صبغة H&E. (**c**) تبدو العقد العصبية الودية أصغر من معظم العقد الحسية و لكنها مشابهة لها إذ تحتوي على أجسام عصبونات كبيرة (N) يحتوي بعضها على الليبوفوشين (L). تحيط صفائح من الخلايا التابعة (S) بأجسام الخلايا العصبية (N) و لكن بشكل مختلف عن العقد الحسية و عادة ما تحتوي العقد الذاتية على محفظة غير متطورة من نسيج ضام (**C**) مقارنة مع العقد الحسية، تكبير 400، صبغة (H&E).(**d**) تشكل الخلايا التابعة(S) الملونة مناعياً صفائح تحيط بأجسام الخلايا العصبية (N). تقوم الخلايا الدبقية التابعة بوظيفة مشابهة لوظيفة خلايا شوان المحيطة بالمحاوير تتمثل بعزل و تغذية وتنظيم البيئة المجهرية لأجسام الخلايا العصبية. تكبير 100 ، جسم مضاد موسوم بالرودامين ضد الأنزيم المخلق للغلوتامين.

- **المرونة (التكيفية) العصبية و تجدد النسيج العصبي**
  Neural plasticity and regeneration

على الرغم من ثبات (استقرار) الجهاز العصبي إلا أنه يُظهر تكيفاً (مرونة) حتى في الأشخاص البالغين.

- عموماً يظهر التكيف العصبي بوضوح شديد أثناء التطور الجنيني عند حدوث فرط في تشكل الخلايا العصبية و كذلك في الخلايا غير قادرة على تشكيل مشابك عصبية سليمة مع العصبونات الأخرى و يتم التخلص منها بالموت المبرمج.

- يلاحظ بعد حصول أذية في أدمغة الثديات البالغة حدوث دارات عصبية من خلال نمو إستطالات عصبية و تشكيل مشابك جديدة لاستبدال المشابك المتضررة في الإصابة إذ تتشكل اتصالات جديدة تؤدي إلى إستعادة الوظيفة إلى حد ما.

☐ **خلايا جذعية عصبية** Neural stem cells

- توجد في الجهاز العصبي المركزي عند البالغين و تتوضع جزئياً بين خلايا البطانة العصبية و تعطي عصبونات و خلايا نجمية و خلايا دبقية قليلة التغصنات جديدة.
- بينت الدراسات أن هنالك بعض المناطق في الدماغ تحتوي على خلايا جذعية مثل الفص الشمي ومنطقة التلفيف المسنن Dentate gyrus من الحصين Hippocampus وأن هذه الخلايا تستطيع أن تهاجر إلى مكان الأذية وتستعيض عن الخلايا التالفة فربما الخلايا الموجودة في الحصين والفص الشمي يكون عملها محصور في منطقة تواجدها لأنها لا تهاجر.
- يوجد في البطينات أعشاش من خلايا جذعية تسمى subependymal cell معظمها يعطي خلايا دبقية نجمية ولا يعطي خلايا عصبية.
- أعطت دراسات الباحثين نتائج مذهلة جداً على المستوى الحيواني حول استخدام خلايا جذعية المأخوذة من أماكن مختلفة وتوجيهها لتعطينا كل الأنماط الأخرى من العصبونات بحيث يضاف عامل نمو نوعي لتنمو باتجاه محدد ولكن للأسف هنالك مشكلة كبيرة في التجربة على الانسان كونها تتحول إلى ورم مسخي Teratoma.

- تحتوي الخلايا الجذعية العصبية دوماً على ألياف متوسطة Intermediate filaments تحوي بروتين النيستين Nestin (حصري لها)

☐ **ترميم الألياف العصبية**

- تمتلك الألياف العصبية في الأعصاب المحيطية القدرة على التجدد و إستعادة وظيفتها بينما تتشكل ندبة من خلايا دبقية في CNS نتيجة وجود BBB
- عند إصابة ليف عصبي بجرح من المهم التفريق بين التغيرات التي تحدث في الجزء القريب و التغيرات التي تحدث في الجزء البعيد للعصب المجروح. يحافظ الجزء القريب على استمرار بالمركز التغذوي (جسم الخلية) و بقدرته على التجدد.
- **جسم الخلية** يصاحب بداية التجدد تغيرات في جسم الخلية العصبية:

- يؤدي انحلال جسيمات نيسل أو انحلال الشبكة الهيولية الخشنة إلى انخفاض التلون القاعدي للهيولى الخلايا العصبية.
- زيادة حجم جسم الخلية العصبية.
- هجرة النواة إلى الجزء المحيطي من جسم الخلية.

- **الجزء البعيد من جسم الخلية العصبية** (التنكس التقدمي- تنكس واليريان) (الشكل 10- 26)

ينفصل الجزء البعيد عن جسم الخلية و لذا فهو يتنكس. يتنكس المحوار (المفصول عن المركز التغذوي) و غمد الميالين في الجزء البعيد بشكل كامل في الطرف المتبور من العصب. تقوم البلاعم بإزالة مخلفات الأنسجة ما عدا النسيج الضام و أغماد الحزم العصبية

- **الجزء القريب من جسم الخلية العصبية** (التنكس التراجعي) يتنكس الجزء القريب من الجرح لمسافة قصيرة و يبدأ بالنمو عندما تلتهم و تزيل البلاعم مخلفات الأنسجة المتضررة (الشكل 10-27).
- بالتزامن مع عملية تنظيف المنطقة المصابة بالبلاعم تفرز البلاعم سيتوكينات تحفز خلايا شوان على التعبير عن جين c-jun الذي يؤدي إلى زيادة عامل

النمو الدبقي و يتم تثبيط جينات بروتينات الميالين النوعية myelin specific proteins ، هذا يؤدي الى تراجع خلايا عن تمايزها فتنقسم و تشكل اعمدة أو أشرطة بِنر bunger تحيط بالمحوار و التي تشكل غمد الليف العصبي endoneurial tubes.

2- عند تشكل أغمدة الألياف العصبية تخرج من الجزء القريب من المحوار براعم تحتوي على في نهايتها على مخروط نمو يعمل على توجيه نمو المحوار باتجاه الخلايا الهدف . يحتوي مخروط النمو على خيوط عصبية و نبيبات دقيقة و مستقبلات على سطحه تستقبل الإشارات و التي تحفز بلمرة الأنبيبات الدقيقة و تشكل 8 رباعيات من الخيوط المتوسطة

☐ تشكل الأعصاب الذاتية الجهاز العصبي الذاتي المكون من قسمين **الجهاز الودي** Sympathetic و **نظير الودي** Parasympathetic. يوضح الجدول 10-4 توزعها و طول الألياف و مسارها

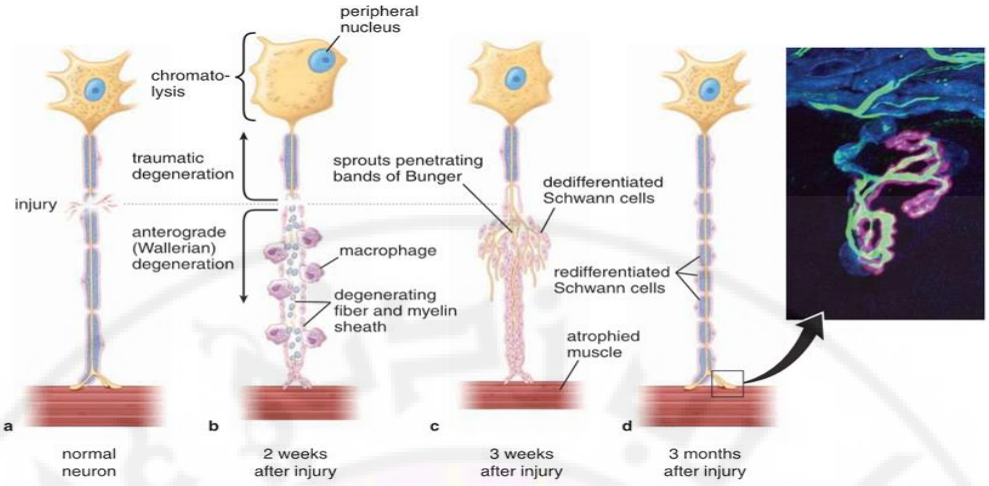
جدول 10-4	القسم الودي	القسم شبيه الودي
المراكز العصبية	الأجزاء الصدرية و القطنية العليا من النخاع الشوكي.	جذع الدماغ و القسم العجزي من النخاع الشوكي.
مكان العقد	جانب الفقار (سلسلة على جانبي العمود الفقري) و أمام الفقار (البطنية و المساريقيتين)	جدر أعضاء البطن و الحوض أو قريبة منها و في العقد الحشوية المحركة للأعصاب القحفية.
طول الألياف قبل العقدة	قصيرة	طويلة
طول الألياف بعد العقدة	طويلة	قصيرة
الناقل الكيميائي بعد العقدة	نور إبينفرين (NEعدا الغدد العرقية فيكون ACH)	أستيل كولين Acetylcholine ACH
مسار الألياف قبل العقدية	تخرج مع الجذور البطنية للأعصاب الشوكية	محمولة على الأعصاب القحفية 3,10،10،7و على S2-S3-S4

التطبيق الطبي

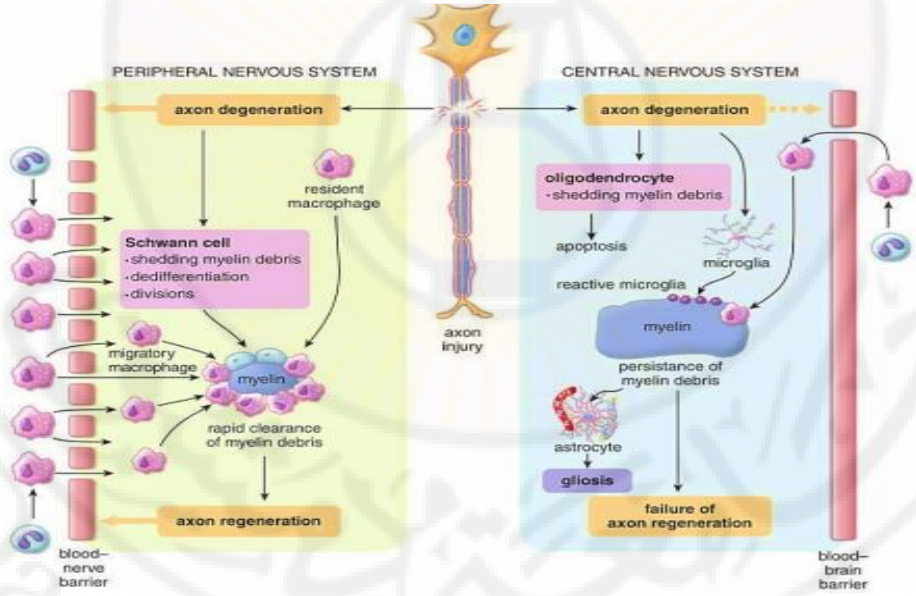
عندما يكون هناك فراغ أو ثغرة كبيرة بين القطعة القريبة و القطعة البعيدة في الأعصاب المقطوعة أو المتضررة أو عندما يختفي الجزء البعيد كلياً كما في بتر الساق تشكل المحاوير النامية انتفاخ أو ورم عصبي قد يكون مصدر ألم عفوي. التجدد يكون فعال وظيفياً عندما تتوجه الألياف و أعمدة خلايا شوان إلى المكان الصحيح فقط. في حال إصابة عصب مختلط و نمو الألياف الحسية المتجددة في أعمدة متصلة بلوحات انتهائية محركة في الألياف العصبية الحركية بدلاً من الأعمدة الحسية فإن العضلة لن تستعيد وظيفتها

الجهاز العصبي المركزي	الجهاز العصبي المحيطي
وجود BBB يحد من هجرة خلايا Macrophages التي تبلعم بقايا الغمد المتحطم + بلعمة الخلايا الدبقية الصغيرة Microglial لبقايا الغمد تكون غير كافية (بطيئة).	تحطم الحاجز الدموي العصبي على طول العصبون المتضرر مما يسمح بهجرة البلاعم بكميات كبيرة
انفصال الخلايا الدبقية قليلة التغصنات Oligodendrocytes عن المحوار يفعل الموت الخلوي المبرمج Apoptosis عند هذه الخلايا.	انفصال خلايا شوان عن المحوار يؤدي إلى فقدانها لتمايزها و تكاثرها لتشكيل Endoneurial Tube.
ترسب الخلايا الدبقية النجمية Astrocytes يؤدي لتشكيل ندبة Scar.	-----

جدول 10-5 التجدد و الترميم في الجهاز العصبي المركزي و المحيطي



الشكل (10 – 26) التجدد في الأعصاب المحيطية. يفقد الجزء البعيد من المحاوير في الأعصاب المتضررة أو المقطوعة الدعم من أجسام الخلايا العصبية و تتنكس بشكل كامل بينما تتجدد نهايات المقطوعة في الأجزء الدانية بعد فترة من الزمن. تتضمن التغيرات في الليف العصبي المتضرر ما يلي.(**a**) ليف عصبي طبيعي مع جسم العصبون و خلية مستفعلة (عضلة هيكلية) لاحظ وجود شبكة هيولية‌خشنة متطورة.(**b**) تتحرك النواة العصبية عند إصابة الليف العصبي بأذى إلى محيط جسم الخلية و تتناقص أعداد الشبكة الهيولية الخشنة. يتنكس الجزء البعيد من الليف العصبي على طول غمد الميالين و تُلتهم المخلفات الخلوية بالبلاعم.(**c**) يبدأ الليف العضلي بالتنكس او تتكاثر خلايا شوان و تشكل حبل كثيف يخترقه المحوار المتجدد. ينمو المحوار بمعدل 0.5 – 3 مم / يوم.(**d**) يتجدد الليف العصبي بشكل كامل و يتجدد أيضاً الليف العضلي بعد أن يتلقى تنبهات عصبية من الليف العصبي المتجدد.



الشكل (10 – 27) يوضح الفرق بين التجدد في الأعصاب المحيطية. و الجهاز العصبي المركزي

1. Which of the following is characteristic of the chromatophilicmaterial called Nissl substance in neural tissue?
a. Found throughout neurons
b. Site of mRNA translation for proteins of the axolemma
c. Most abundant in unipolar neurons
d. Becomes more abundant as an individual gets older
e. An example of intermediate flament proteins

2. Which of the following events occurs immediately afer an action potential reaches a synapse at an axon terminal?
a. Vesicle fusion with the presynaptic terminal membrane
b. Calcium ion influx at the presynaptic terminal
c. Neurotransmitter binding to receptors on the postsynaptic membrane
d. Neurotransmitter release into the synaptic clef
e. Binding of the neurotransmitter at the presynaptic terminal

3. A report from a hospital pathology laboratory indicates that a microscope slide with a small specimen of neural tissue contains “numerous GFAP-positive” cells. What is the most likely source of this specimen?
a. A region of white matter
b. A sensory ganglion
c. An autonomic ganglion
d. A region of gray matter
e. Pia mater

4. In the choroid plexus water from capillaries is transported directly into the cerebrospinal fluid by what structure(s)?
a. Ependyma
b. Astrocytes
c. Cells of the arachnoid mater
d. Lining of the central canal
e. Microglial cells

5. What term applies to collections of neuronal cell bodies (somata) in the central nervous system?
a. Ganglia
b. Neuroglia
c. Nodes
d. White matter
e. Nuclei

6. Which structure contains trabeculae around which cerebrospinal fluid (CSF) flows?
a. Arachnoid mater
b. Ependyma
c. Dura mater
d. Pia mater
e. Gray matter

الغدد الصماء Endocrine glands

- الجهاز الصماوي أحد جهازين كبيرين متكاملين (متميين لبعضهما البعض) يدعى الجهاز العصبي الصماوي neuroendocrine system
- يتشارك الجهاز العصبي والجهاز الغدي الصماوي في تأمين وظائف جسم الكائن الحي، حيث كل منهما يؤثر في الآخر (يتآثران Interaction) بحيث تتم هذه الوظائف على الشكل السليم عن طريق المراقبة Monitoring والتنسيق Coordination والتحكم Controlling، مما يؤدي في النهاية إلى ما يسمى استتباب Homeostasis الوظيفة ضمن العضوية الحية في كل نواحي الحياة.

الجهاز العصبي Nervous System	الجهاز الغدي الصماوي Endocrine System
تأثيره يدوم لمدة قصيرة (قصير الأمد Short Term) (عدة أجزاء من الثانية).	تأثيره يدوم لمدة طويلة (طويل الأمد Long Term) (عدة دقائق أو ساعات أو حتى أيام).
الإشارة عبارة عن الناقل العصبي Neorutransmitter.	الإشارة عبارة عن الهرمونات Hormons.
تؤثر الإشارة في الخلايا بعد المشبكية في العضلات أو في النسج الغدية.	تؤثر الإشارة في الخلايا الهدف Target Cells في الجسم.
الإشارة تقطع مسافة قصيرة عبر الشق المشبكي العصبي	الإشارة تقطع مسافة طويلة عبر جهاز الدوران (الدم Blood) في الجسم.

- ☐ يعد الجهاز العصبي الرئيس\المدير Boss (Hypothalamus+brain centres + Pineal gland بينما الغدة النخامية فهي الغدة السيدة master gland أما الغدد الصماوية الأخرى فتعد غدد خادمة servant glands
- ☐ **<u>توحد الخلايا الصماوية في 3 أشكال تشريحية مميزة</u>**
  - تتجمع الخلايا الصماوية في عضو متخصص يشكل غدة صماوية كالغدة الكظرية أو جارات الدرق و النخامية و الصنوبرية ، حيث تشكل الخلايا الصماوية حبال أو جريبات
  - تشكل عناقيد أو تجمعات واضحة المعالم في أعضاء أخرى متخصصة كالبنكرياس و الخصية و المبيض
  - خلايا صماوية متناثرة بين الأنسجة الظهارية في السبيل الهضمي و التنفسي حيث مايسمى بالجهاز العصبي الصماوي المنتشر diffuse neuroendocrine system

أنماط التأشير للخلايا الصماوية

1-تحرر الخلايا المفرزة في الغدد الصماوية منتجاتها من جزيئات إشارية تدعى هرمونات Hormones، في الحيز المجاور للأوعية ليتم التقاطها عن طريق الشعيرات الدموية و توزيعها إلى أرجاء الجسم بعكس الخلايا ذات الإفراز الخارجي التي تحرر إفرازاتها في قناة ظهارية. يسمح إنتشار الهرمونات بالدورة الدموية بالعمل بعيداً عن مكان إفرازها على خلايا مستهدفة تملك مستقبلات نوعية لهذه الهرمونات و يسمى عندئذ **الإفراز الصماوي** endocrine secretion.

2- تفرز الخلايا الصماوية هرمونات تؤثر بسرعة كبيرة و لمسافة قصيرة و عندئذ يسمى **الإفراز نظير الصماوي أو الموضعي** Paracrine secretion الذي يحدث بالإنتشار الموضعي في السائل الخلالي أو من خلال عرى الأوعية الدموية موضعية كتأثير هرمون الغاسترين المفرز من خلايا G البوابية على الخلايا المستهدفة في غدد قعر المعدة.

- في **الإفراز الذاتي** Autocrine فقد تفرز الخلايا جزئيات تؤثر على نفسها أو على خلايا من نفس النوع. يُفرز العامل الشبيه بالأنسولين (IGF) من نماذج خلوية مختلفة يؤثر على الخلايا نفسها التي أفرزته.
- بينما في **الإفراز مجاور الصماوي** Juxtacrine تبقى الجزيئة الإشارية على سطح الخلية المُفرزة منها أو في المطرق خارج الخلوي المجاور و يؤثر على الخلايا المستهدفة عند التصاقه. تتجلى أهمية الإفراز مجاور الصماوي أثناء التطور النسيجي خاصة في الجنين
- غالباً ما تستهدف الغدد الصماء أعضاء تُحفزها على إفراز هرمونات أخرى و هذا يسمح للجسم بتنظيم

الإفراز الهرموني من خلال آلية التلقيم لالرجعية (آلية راجعة) للمحافظة على مستويات هرمونية ضمن الحدود النظامية.

☐ **يمكن تصنيف الهرمونات تبعاً لتركيبها إلى :**

1) **هرمونات أمينة و حمض الأراشيدونيك ومشتقاته** Amino acid & Arachidonic acid Analogs:

- هرمونات لب الكظر: الكاتيكولامينات (الأدرينالين/الإبنفرين والنورادرينالين/النورإبنفرين) تشتق من الحمض الأميني التيروزين أو من الحمض الأميني الفينيل آلانين
- هرمونات الغدة الصنوبريه Pineal Gland: الميلاتونين Melatonin يشتق من الحمض الأميني Tryptophan.
- هرمونات الغدة الدرقية: تشتق من الحمض الأميني Tyrosine
- بعض السايتوكينات Cytokines:تشتق من حمض الآراشيدونيك (الآراكيدونيك) Arachldonic Acid وهو حمض دسم. مثل البروستاغلاندينات Prostaglandins و البروستاسيكلينات Prostacyclins. و الليكوترينات Leukotrines. و الترومبوكسانات Thromboxanes.

2) **هرمونات متعددة الأحماض الأمينية (ببتيد صغيرة)** Polypeptides: يكون الهرمون عبارة عن سلسلة ببتيدية قصيرة (عديد ببتيد صغير) إذا كان يحوي أكثر من 4 أحماض أمينية في سلسلته: الأوكستوسين Oxytocin: يحوي 9 حموض أمينية في سلسلته و الهرمون المضاد للإدرار "الفازوبرسين" ADH. و الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH: يحوي 39 حمض أميني في سلسلته.

3) **هرمونات بروتينية** Proteins: يكون الهرمون عبارة عن سلسلة ببتيدية طويلة ويحوي على أكثر من 100 حمض أميني في سلسلته: هرمون النمو Growth Hormones الذي يحوي 911 حمض أميني و هرمون البرولاكتين Prolactin الذي يحوي 198 حمض أميني.

4. **هرمونات بروتينية سكرية** Glycoproteins: يكون الهرمون عبارة عن سلسله ببتيديه طويله مرتبطه بالسكريات مثل FSH/LH.

5. الهرمونات الستيروئيدية Steroids: تشتق من الكوليسترول Cholesterol مثل الهرمونات الجنسية (والتستوستيرون والأستروجين) التي تفرز من المبيضان Ovaries والخصى Testes، إضافه إلى هرمونات قشر الكظر (الدوستيرون) كلها عبارة عن هرمونات ستيروئيدية.

معظم الهرمونات تملك بروتينات ناقلة نوعية Specific Carrier Proteins حيث تقوم بالحد من التأثير المرتفع الضار للهرمون وحمايته من التفكك Degradation أثناء انتقاله إلى الخلايا الهدف Target Cells، حيث يتحرر الهرمون من هذا البروتين عند الحاجة إليه ليصبح فعالاً Active. مثل Insulin Growth Factor Binding Protein

مستقبلات الهرمونات

مستقبلات سطحية surface receptors

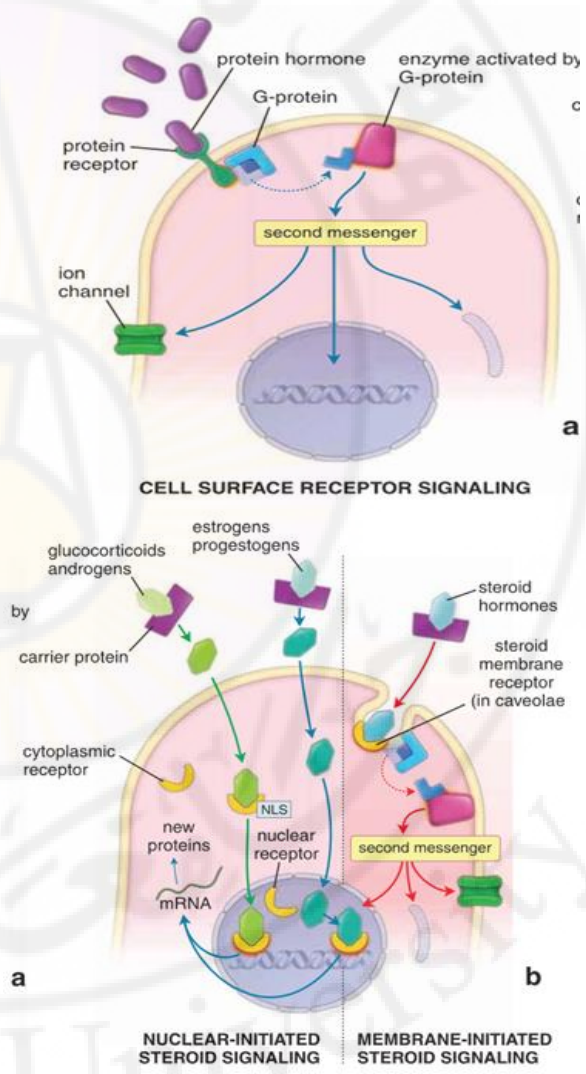
تعد الهرمونات، كالنواقل العصبية، جزيئات محبة للماء كالبروتينات أو البروتينات السكرية أو ببتيدات أو أحماض أمينية متحورة تتوضع مستقبلاتها البروتينية على سطح الخلايا المستهدفة (الشكل 11-1).

مستقبلات الهرمونات الإستيروئيدية

الستيروئيدات مواد غير المحبة للماء (e.g., glucocorticoids, androgens)و هرمونات الدرق تنتقل على بروتينات ناقلة و تستطيع الإنتشار من خلال أغشية الخلايا لتنشيط **مستقبلات سيتوبلازمية\هيولية** في الخلايا المستهدفة و التي تنتقل إلى النواة عن طريق NLS و ترتبط بالدنا و تشرف على انتساخ بعض الجينات و تدعى عندئذ **مستقبلات استروئيدية نووية البدء** nuclear-intaited steroid receptors. أما estrogens, progestogens فترتبط بعد دخولها الخلية بمستقبلات خاصة في النواة. هناك طريق أخرى تم اكتشافة حديثاً تسلكة الهرمونات الإستروئيدية **يدعى مستقبلات استروئيدية غشائية البدء membrane-initiated steroid signaling** حيث يتم التعبير عن مستقبلات الهرمون الإستروئيدي على غشاء الخلية في فجوات تلتحم بغشاء الخلية (الشكل 11-1) و يعتقد أن الخلية تستخدم هذا النوع من المستقبلات للإستجابات السريعة جداً بينما تستغرق المستقبلات النووية و الهيولية وقتاً طويلاً

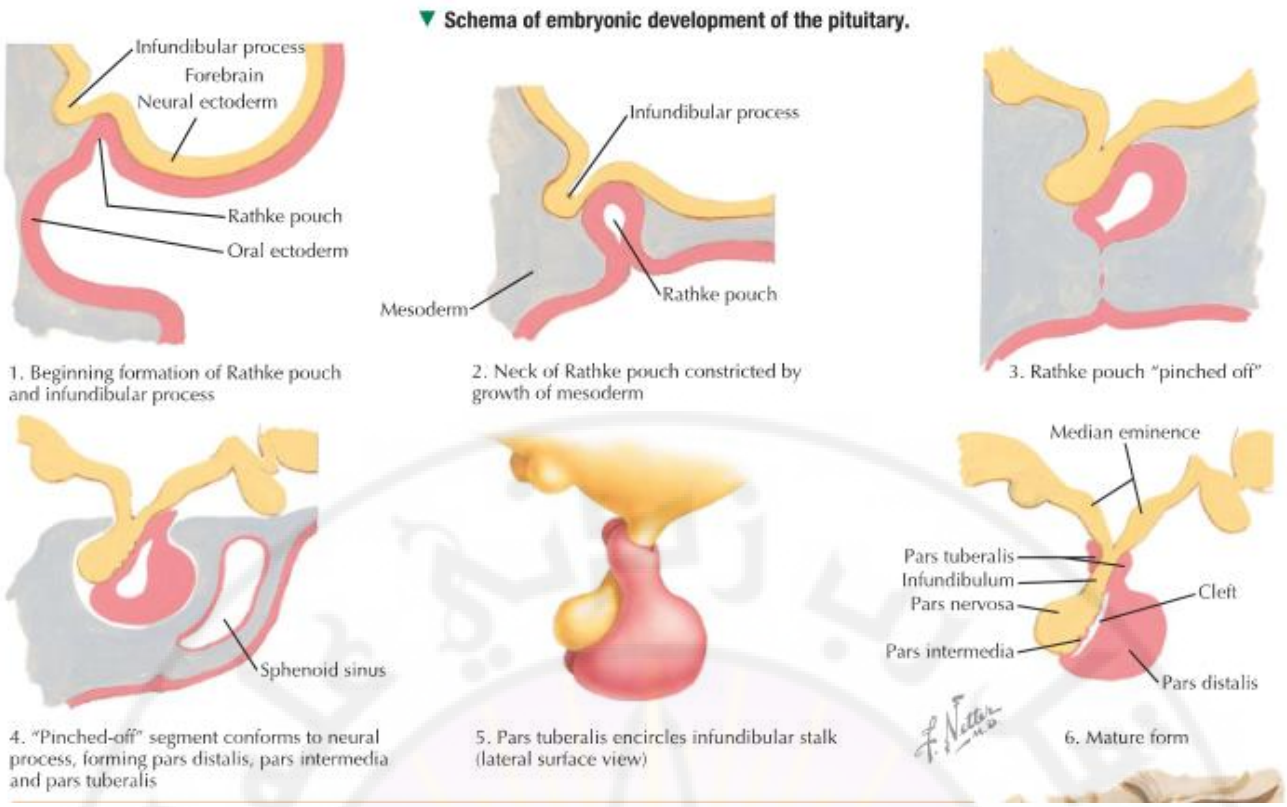
الغدة النخامية Pituitary gland **(النخامى** Hypophysis)

- تزن حوالي 0. 5 غ في البالغين بأبعاد 610 x 13x مم. تتوضع أسفل الدماغ في تجويف العظم الوتدي في السرج التركي (الشكل 11-2).
- تتطور النخامى جنينياً جزئياً من الأديم الخارجي للفم و الجزء الأخر من الدماغ النامي.
- ينشأ الجزء العصبي كبرعم ينمو في للأسفل من أرضية الدماغ البيني و يبقى متصل بالدماغ كسويقة أو قمع في الخلف.

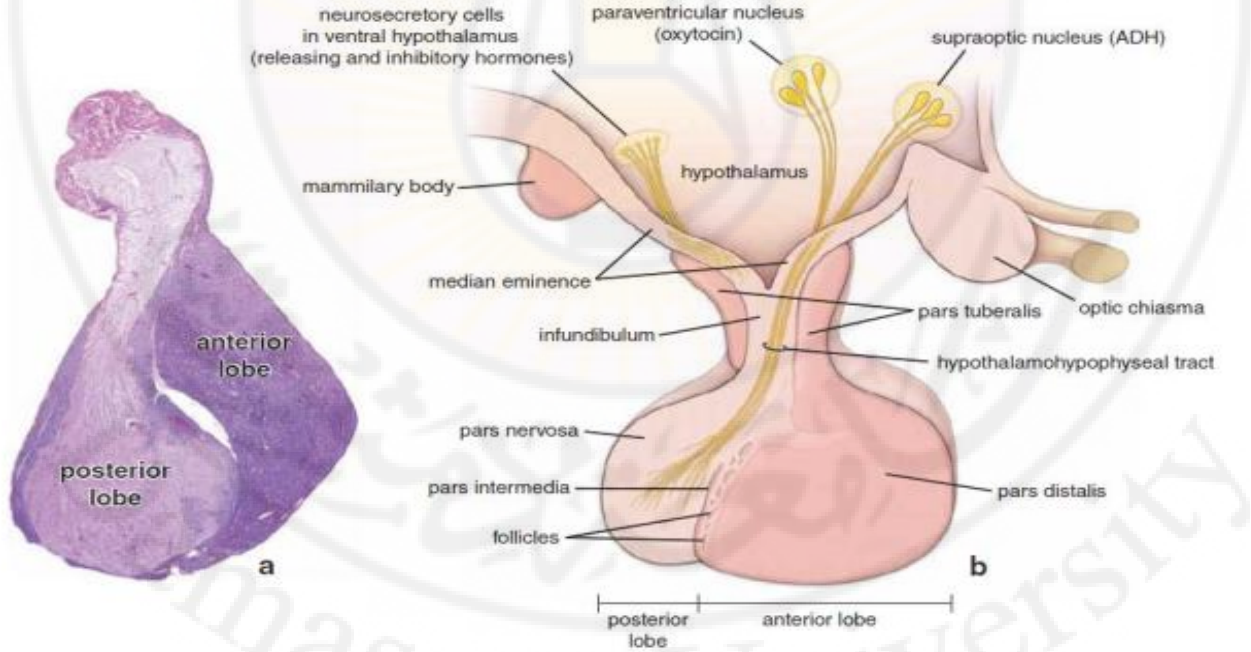


الشكل (11–1) يوضح نوعين من مستقبلات هرمونات الغدد الصماء في الأعلى مستقبلات على سطح الخلية مرتبطة ببروتينات G و في الأسفل مستقبلات استروئيدية نووية البدء تدخل إلى النواة عن طريق NLS و مستقبلات استروئيدية غشائية البدء

- ينشأ الجزء الفموي كجيب خارجي في الأديم الظاهر من سقف الفم البدائي و ينمو قحفياً مشكلاً بنية تدعى **جيب راتكه** Rathke's Pouch. بعدها تتضيق قاعدة الجيب و تنفصل عن البلعوم و تزداد سماكة الجدران الأمامية كثيراً مؤدياً إلى إنخفاض قطر لمعة جيب راتكه إلى شق صغير (الشكل 11-2).
- نظراً لكون النخامى ذات منشأ مزدوج فإنها تتكون فعلياً من غدتين: **النخامى الغدية** Adenohypophysis في الأمام و **النخامى العصبية** Neurohypophysis في الخلف و كلاهما متحدان تشريحياً و لكن يملكان وظائف مختلفة.
  - ☐ النخامى العصبية تتكون من
    - **الفص العصبي** Pars nervosa أكبر الأجزاء
    - **البارزة الناصفة** Median eminence تمثل الجزء العلوي الذي الفص العصبي بالوطاء
    - **القمع** Infundibulum جزء صغير يربط الفص بالبارزة (الشكل 11-2).
  - ☐ الجزء الغدي له ثلاثة أقسام:
    - **الجزء القاصي أو الفص الأمامي** Pars distalis أكبر الأجزاء
    - **الجزء الحدبي** Pars tuberalis الذي يحيط بالسويقة العصبية
    - **جزء متوسط** Pars intermedia رقيق (الشكل 11-2 و 11-3).
  - ☐ **التروية الدموية و الجملة البابية الوطائية–النخامية:** Boold supply&Hypothalamo-hypophyseal system
    - دراسة التروية الدموية للغدة النخامية مهم لفهم وظيفتها.
    - تنشأ التروية الدموية للنخامى من مجموعتين من الأوعية من الشريان السباتي الداخلي الشكل 11–4:
      - **الشرايين النخامية العلوية** Superior hypophyseal arteries تُغذي من الأعلى البارزة الناصفة و السويقة العصبية
      - **الشرايين النخامية السفلية** Inferior hypophyseal arteries تؤمن الدم أساساً للجزء العصبي إضافة إلى تروية قليلة للسويقة.تشكل الشرايين النخامية العلوية **شبكة شعيرات أولية** Primary capillary network تغذي السويقة العصبية و



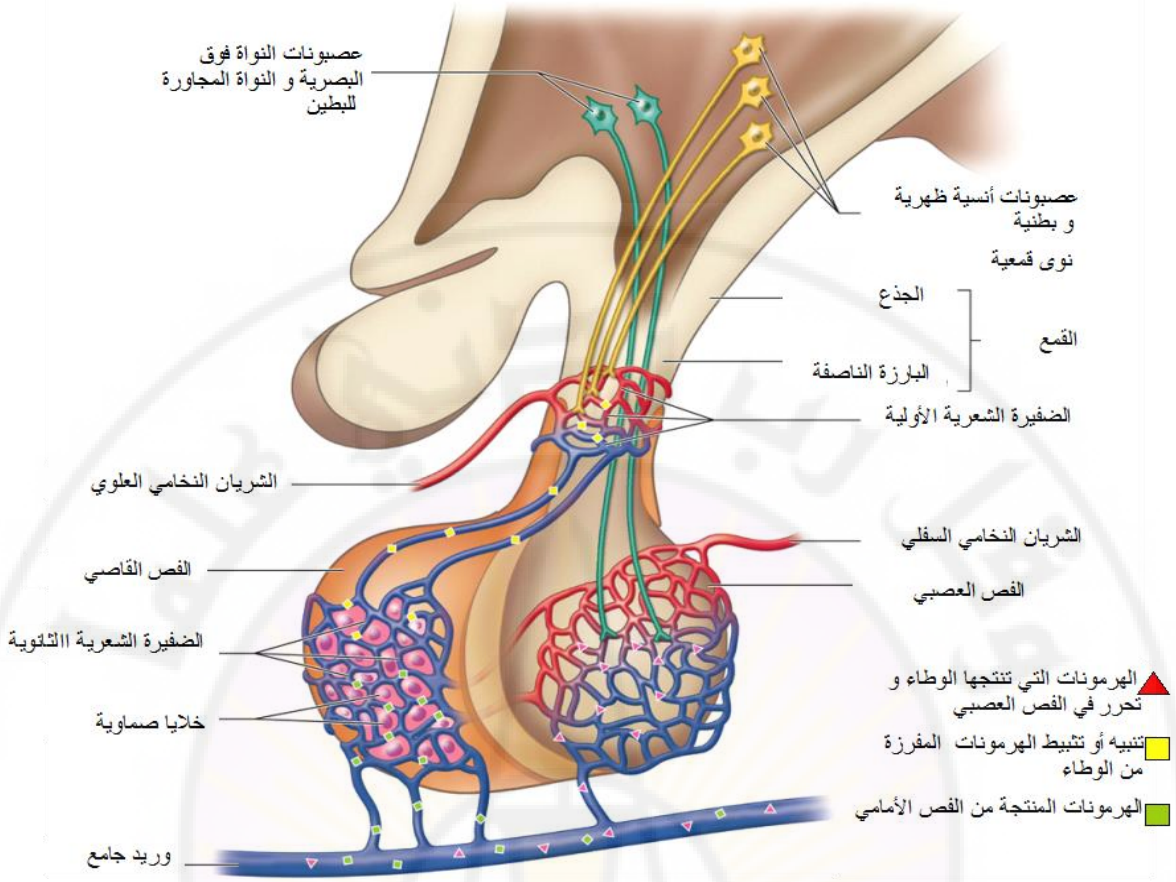
الشكل (11 – 2) تشكل الغدة النخامية.تتشكل الغدة النخامية من بنيتين جنينيتين منفصلتين (**a**) أثناء الأسبوع الثالث من التطور ينمو الجيب النخامي (يشكل جيب راتكه في المستقبل الفص الأمامي للنخامية) من سقف البلعوم. يتشكل برعم النخامى العصبية (الفص الخلفي للنخامية) من الدماغ البيني. (**b**) ينفصل جيب راتكه في مراحل متأخرة من الشهر الثاني من سقف البلعوم و يلتحم مع البرعم النخامى العصبي. (**c**) يكتمل تطور الجزء الأمامي و الخلفي للغدة النخامية أثناء فترة الحياة الجنينية.



الشكل (11 – 3) الغدة النخامية.تتركب الغدة النخامية من جزء أمامي و خلفي، تتصل مباشرة بتحت الوطاء في الدماغ بواسطة سويقة قمعية. تحتل الغدة حفرة في العظم الوتدي (الإسفيني) تدعى السرج التركي و الذي يستخدم كعلامة في التصوير الشعاعي

.

البارزة الناصفة بعدها تتحد لتشكل وريدات تتفرع ثانيةً إلى **شبكة شعيرات ثانوية** Secondary capillary network في النخامى الغدية (الشكل 11-4). كلا الشبكتين فيها شعيرات دموية مثقبة و **للجملة البابية الوطائية النخامية** أهميةبالغة نظراً لكونها تحمل الببتيدات العصبية من البارزة الناصفة لمسافة قصيرة إلى النخامى الغدية حيث تحفز أو



الشكل (11 – 4) الجملة البابية النخامية– الوطائية و تحرير الهرمونات من الغدة النخامية.تتكون الجملة البابية النخامية – تحت الوطائية الحاملة للدم من الشرايين النخامية العلوية و السفلية من شبكتيين متتاليتين من الشعيرات الدموية. واحدة في الفص الخلفي حول السويقة القمعية و البارزة الناصفة و الثانية في الفص الأمامي تصب جميعها في الأوردة الجامعة النخامى. يبين الرسم التخطيطي أيضاً عصبونات (صفراء) تخرج منها محاوير إلى البارزة الناصفة و تفرز بتيدات تُحمل بالشعيرات الدموية إلى الفص الأمامي لتنظيم تحرير الهرمونات من الخلايا الموجودة هنا، عصبونات خضراء اللون في النواة فوق البصرية و النواة مجاورة البطين في منطقة الوطاء ترسل محاوير إلى الفص العصبي. تفرز بتيدات تدخل الشعيرات الدموية و تُحمل بعيداً إلى الخلايا المستهدفة البعيدة

.

تثبط تحرر الهرمونات المفرزة من الخلايا الصماوية هناك.

تنتهي محاوير العصبونات المفرزة في النوى العصبية في شبكة الشعيرات الأولية حيث تحرر هرمونات المطلقة فيها، و بعدها تشكل هذه الشبكة وريدات بابية في مستوى البارزة الناصفة و القمع و تنتهي في الفص البعيد\الغدي و تشكل شبكية شعيرات ثانوية على تماس مع الحبال الخلوية في الجزء الغدي و الذي تحوي خلاياه على مستقبلات لهذه الهرمونات المطلقة\المثبطة .

العلاقة بين النخامى و الوطاء

تتصل النخامى جنينياً و تشريحياً و وظيفياً مع الوطاء في قاعدة الدماغ. يوجد في الجملة الوطائية– النخامية ثلاث مجموعات هرمونية تتحرر من ثلاث أماكن (الشكل 11-4):

1)- الأولى: هرمونات ببتيدية تنتجها عصبونات تتواجد في تجمعات خاصة في منطقة الوطاء (نوى) **كالنواة فوق البصرية** Supraoptic nucleus و **النواة المجاورة للبطين** Paraventricular nucleus و تُنقل الهرمونات بالمحاوير و تتجمع بعيداً في نهاياتها المتواجدة في الفص العصبي (الشكل 11-4).

2)- الثانية: تتكون من بيتيدات تنتجها عصبونات في نوى أخرى في منطقة الوطاء و تُحمل في محاوير العصبونات لتخزينها مؤقتاً و يتم إفرازها في البارزة الناصفة. هناك تدخل البتيدات شعيرات الضفيرة الأولية و تنقل إلى النخامى الغدية حيث تنتشر بين الخلايا

الصماوية و تنظم تحرير الهرمونات من الخلايا المستهدفة (الشكل 11-4).

3)- الثالثة: تتكون من بروتينات و بروتينات سكرية تحررها خلايا صماوية في النخامى الغدية أي الجزء القاصي (تحت إشراف الببتيدات العصبية) لتدخل الشعيرات الدموية في الضفيرة الثانية للجملة البابية النخامية لتدخل بعدها الى الدورة الدموية العامة(الشكل 11-4).

النخامى الغدية Adenohypophysis **(النخامى الأمامية)** Anterior Pituitary

☐ **الفص الأمامي أو الجزء القاصي** Par distailis

- يشكل حوالي 75%من النخامى الغدية و يغطى بمحفظة ليفية رقيقة.
- يتكون بشكل أساسي من حبال من خلايا ظهارية تعترضها شعيرات دموية مثقبة (الشكل 11 -4 و 11-5).
- توجد أرومات الليفية تنتج ألياف شبكية تدعم حبال من الخلايا المفررة للهرمونات.
- ينتج الفص الأمامي ستة هرمونات أساسية تقسم هرمونات موجهة Tropic Hormones (سميت بهذا الاسم لأنها تنظم (توجه) نشاط خلايا في غدد صم أخرى في الجسم. تضم أربع هرمونات: ACTH-TSH-FSH-LH) وهرمونات غير موجهة Non-tropic Hormones (سميت بهذا الاسم لأنها تؤثر في أعضاء ونسج غير الغدد الصم. تضم هرمونين اثنين هما: GH-PRL)
- تمتلك الهرمونات المفرزة من الفص الأمامي نشاطات وظيفية واسعة تتمثل بتنظيم معظم وظائف الغدد الصم في الجسم و إفراز الحليب و نشاط الخلايا الميلانينية و إستقلاب العضلات و العظام و النسيج الدهني (الشكل 11-7 و الجدول 11-1).
- بالملونات العامة يمكن تمييز مجموعتين مختلفتين من الخلايا في الفص الأمامي بناءً على خاصية إنجذابها للملونات:

- **خلايا كارهة اللون** Chromophobes : ذات هيولى ضعيفة التلون تشكل حوالي 50% من خلايا متن الفص، تحتوي على القليل من الهيولى مقارنة مع المحبة للون مع عدم وجود أو وجود القليل من الحبيبات الإفرازية.و يعتقد أنها تمثل إما خلايا جذعية و خلايا نسيلة غير متمايزة كالخلايا الخالية من الحبيبات الموجودة أو خلايا محبة للون حررت حبيبتها.
- **خلايا محبة اللون** Chromophils. ذلك حسب شراهتها للصبغات الحمضية أو القعدية (الأساسية) (الشكل 11-5 و 11-6). تم تمييز الأنماط الفرعية للخلايا الحمضية و القعدية بإستخدام المجهر الإلكتروني النافذ و بسهولة أكثر بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية و سميت بأسماء الهرمونات التي تفرزها أو بأسماء الخلايا المستهدفة (جدول11 -1). تعد الخلايا المحبة اللون خلايا مفرزة تخزن هرموناتها في حبيبات هيولية و لها نوعان

  - **خلايا حَمِضَة (محبة للملونات الحامضية)** Acidophils **تشمل خلايا مُوَجِّهَة للجسد** Somatotropic cells تشكل الخلايا المُوَجِّهَة للجسد عادة حوالي نصف خلايا الفص الأمامي في الإنسان و **خلايا مُوَجِّهَة للثدي**Mammotropic تفرز البرولاكتين
  - **قعدية (محبة للملونات الأساسية)** Basophils و cells تشمل **خلايا مُوَجِّهَة للقند** Gonadotropic cells و**خلايا مُوَجِّهَة للقشرة** Corticotropic cells و **خلايا مُوَجِّهَة للدرق** Thyrotropic cells. و هي أقلها عدداً.

- تفرز كل خلية حبيبية هرموناً واحداً بإستثناء الخلايا المُوَجِّهَة للغدد التناسلية التي تفرز هرمونين و الخلايا المُوَجِّهَة للقشرة التي ينشطر منتجها الجيني بروبوميلانوكورتين Proopiomelanocortin (POMC) بعد الترجمة الى هرمونات ببتيدية متعددة صغيرة و هي الهرمون الموجه لقشرة الكظر ACTH و هرمون منبه للشحم بيتا ß-lipotropin.

- **الخلايا النجمية الجريبية** Folliculostellate Cells

خلايا غير مفرزة تشكل جزء كبير من متن الفص البعيد، على الرغم أنها غير واضحة في المقاطع النسيجية التقليدية. إلا أنها تحتوي على استطالات طويلة و تتصل الخلايا مع بعضها بموصلات فضوية و يعتقد أنها تقوم بالوظائف التالية

- لها القدرة على البلعمة
- تقدم الدعم البنيوي للخلايا الكاره و المحبة للون (كدور خلايا الدبق في النسيج العصبي)
- تحفز الخلايا المحبة للون على الإفراز
- تفرز العديد من عوامل النمو السيتوكينات
- تشير العديد من المراجع على أنها تعمل كخلايا جذعية و سليفة للخلايا المحبة للون، لكن هناك بعض الدراسات الحديثة تشير إلى وجود أعشاش خلايا جذعية بين الفص الغدي و العصبي، بالقرب من كيسات جيب راتكه كونها تعبر عن العديد من عوامل انتساخ الخلايا الجذعية Sox2, Sox9, and Oct4

- **الجزء الحدبي** Pars tuberalis

منطقة لها شكل القمع تحيط بالسويقة القمعية للنخامى العصبية (الشكل 11-2). إن معظم خلايا هذا الفص خلايا قعدية منبه للغدد التناسلية تفرز هرمون FSH و LH. غني بالأوعية الدموية وخاصة الجملة البابية وجزء من الضفيرة الأولية .

- الخلايا تنتظم على شكل حبال أو مجموعات خلوية بينها شعريات دموية مثقبة .
- تكون الخلايا نصفها كاره للون ونصفها محب للون (الأغلب محبة للأساس Basophils 40%).

- **الجزء المتوسط** Pars intermediate

- منطقة صغيرة مكونة من خلايا قعدية بين الفص الأمامي و الفص العصبي، (الشكل 11-8).
- ينشأ الجزء المتوسط من الجدار الظهري للجيب النخامى و عادة ما يحتوي على جريبات مملوءة بكيسات غرائية مبطنة بخلايا قعدية و خلايا نجمية (الشكل 11-8 و 11-8).
- أثناء التطور الجنيني تنتج خلايا متن هذه المنطقة البروبوميلانوكورتينProopiomelanocortin كالخلايا الموجهه للقشرة في الفص الأمامي.
  - ينشطر بروبوميلانوكورتين بأنزيمات مختلفة مفككة للبروتين و ينتج عن ذلك هرمونات ببتيدية صغيرة تشمل شكلين هما:

1. الهرمون الموجه للخلايا الميلانينية (MSH) يعمل الهرمون المنبه للخلايا الميلانينية (MSH) على زيادة نشاط الخلايا الميلانينية و خلايا الفص المتوسط و التي عادة ما يطلق عليها الخلايا الموجهة للخلايا الميلانينية و لكن الأهمية الوظيفية لهذه المنطقة يبقى غير مؤكد و خاصة عند البالغين.
2. الهرمون الموجه للشحم غاما و هرمون الإِنْدُورْفِين بيتا B-endorfin.

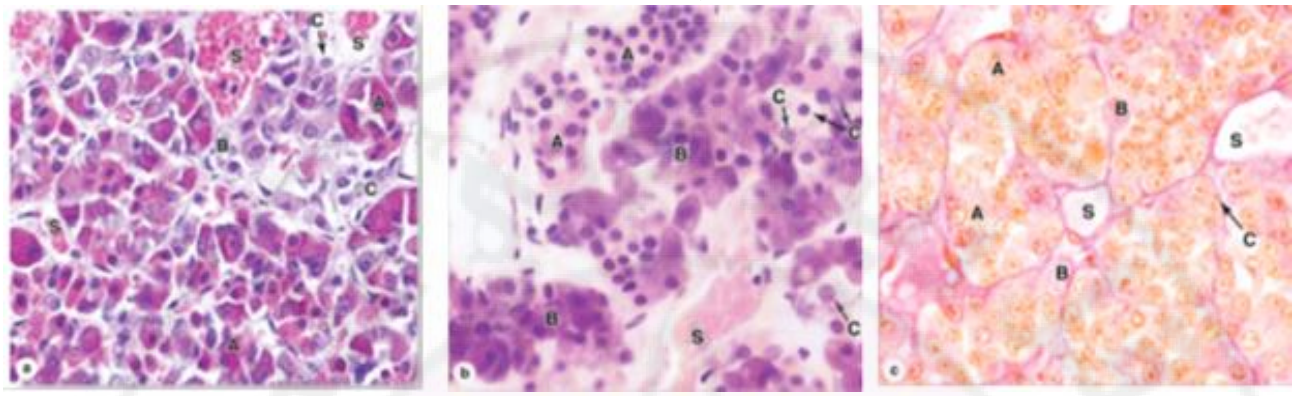
☐ **النخامى العصبية** Posterior pituitary **(الفص الخلفي)** Neurohypophysis

- تتألف النخامى العصبية من الجزء العصبي و السويقة العصبية Infundibular stalk (الشكل 11-2).
- لا يحتوي الفص العصبي كما هو الحال في النخامى الغدية على خلايا مفرزة ، و لكن يتكون من نسيج عصبي يحتوي على 100.000 من المحاوير غير المغمدة بالمالين لعصبونات مفرزة متوضعة في النواة فوق البصرية و النواة المجاورة للبطين في منطقة تحت الوطاء (الشكل 11-4).
- يحتوي أيضاً على خلايا دبقية شديدة التفرع تدعى **الخلايا النخامية** Pituicytes تشبه الخلايا الدبقية النجمية و تعد من أكثر الأنواع تواجداً في الفص العصبي (الشكل 11-9).

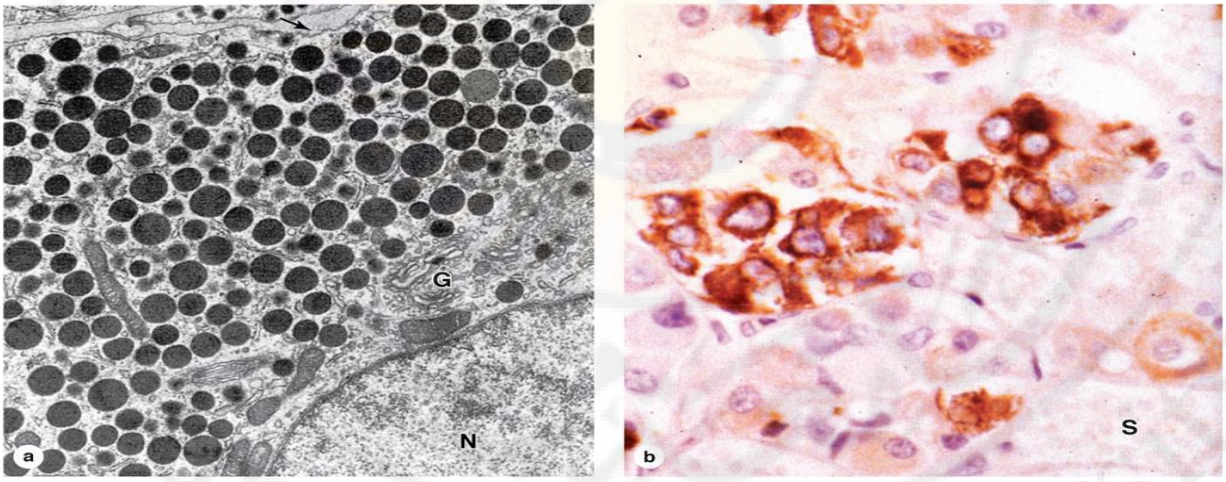
تمتلك العصبونات الإفرازية نفس الصفات النموذجية للعصبونات بما فيها المقدرة على توليد كمون عمل و لكن لها محاوير ذات أقطار أكبر و مكونات تصنيعية متطورة جداً ذات صلة بإنتاج هرمون ببتيدي مكون من 9 أحماض امينية يدعى **فازوبرسين** Vasopressin **أو هرمون**

مضاد للإبالة Antidiuretic hormone (ADH) و **أوكسيتوسين** Oxytocin.

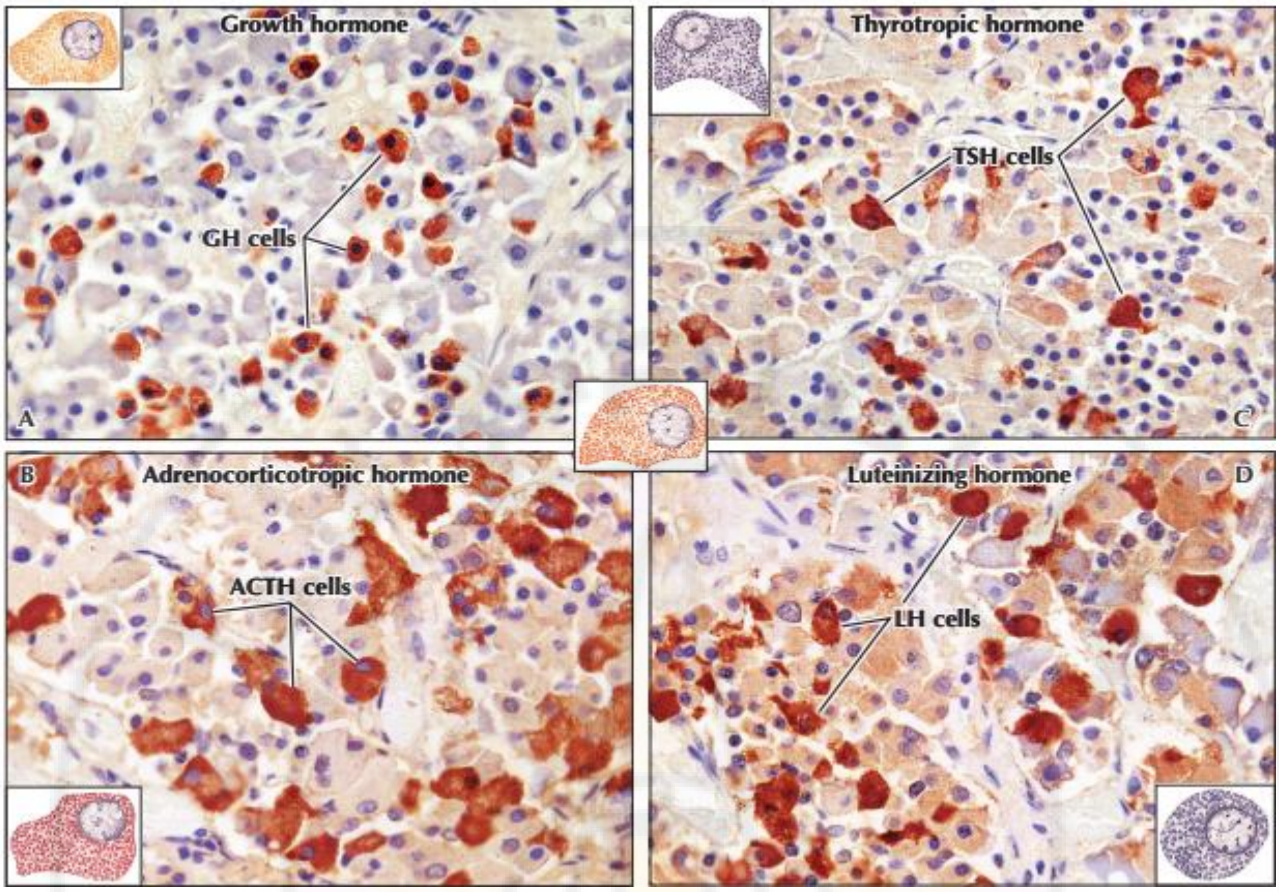
- تنتقل هذه الهرمونات عبر المحاوير إلى الفص العصبي لتتجمع في النهايات المحورية المتسعة تسمى أجسام عصبية إفرازية أو **أجسام هيرنغ** Herring bodies تشاهد في المجهر الضوئي كبنى شاحبة أيوزينية اللون (الشكل 11-9).



الشكل (11 – 5) الفص الأمامي. خلايا حمضة و خلايا قعدية و الخلايا الكارهة للون.(a , b) تسمح معظم طرق التلوين العامة بالتفريق بين ثلاثة أنواع من خلايا المتن في الفص الأمامي و هي: خلايا حمضة (A) و خلايا قعدية (B) و خلايا كارهة للون (C) ذات هيولى ضعيفة التلون. تكبير 400، صبغة H&E (**c**) ملونة بملون ثلاثي كروم غوموري تعطي معلومات مماثلة. تكبير 400. يختلف توزع و عدد حبال الخلايا الحمضة و القعدية في المناطق المختلفة من الفص الأمامي و لكنها تترافق دائماً مع شعيرات و أشباه جيوب دموية (S) للضفيرة الشعيرية الثانية من الجملة البابية. تحمل الضفيرة الوعائية الهرمونات المحررة إلى الدورة الدموية العامة. يمكن تحديد الخلايا الحمضة و القعدية بالمناعة الكيميائية النسيجية باستخدام أضداد ضد منتجاتها الهرمونية. الخلايا الكارهه للون قليلة العدد و تمثل أنواع مختلفة غير متمايزة من خلايا المتن يختلف عددها و كثافتها في المناطق المختلفة.

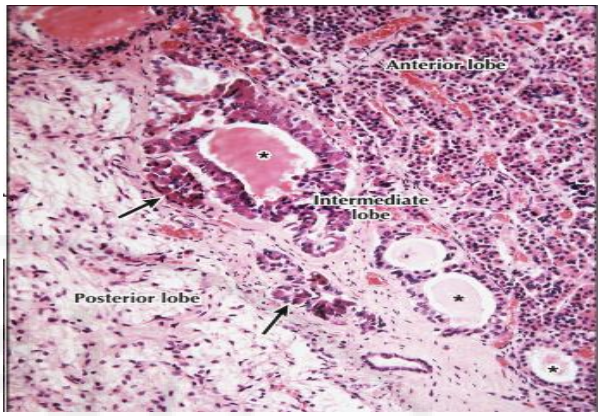


الشكل (11 – 6) البنية الدقيقة و المناعة الكيميائية النسيجية للخلايا الموجه للجسد.(a) البنية الدقيقة لهيولى الخلايا المحبة للكروم تحتوي على أجهزة غولجي متطورة جداً (G) و نوى فيها كروماتين حقيقي و هيولى مليئة بحبيبات إفرازية. تعد الخلايا الموجهة للجسد في معظمها من الخلايا الحمضة كما هو مبين في الشكل. يشير السهم إلى غشاء الخلية، يمكن تمييز حبيبات الخلايا الموجه للجسد عن غيرها من حبيبات الخلايا المحبة للكروم بالمجهر الالكتروني النافذ. إلا أن الأنواع المختلفة من الخلايا المحبة للكروم يتم كشفها بالمناعة الكيميائية النسيجية بإستخدام بأضداد مضادة ضد المنتجات الهرمونية. (**b**) صورة مجهرية تبين خلايا موجه للجسد (S) بإستخدام ضد مضاد لهرمون السوماتوتروبين. تكبير 400 ، هيماتوكسلين ملون مباين.



الشكل (11 – 7) تلوين مناعي لخلايا الفص الغدي يظهر كل نوع نسبة من الخلايا المفرزة

نوع الخلية	جاذبية التلوين	النسبة الكئوية للخلايا	الهرمون المنتج	النشاط الوظيفي الأساسي
خلايا مُوَجِّهَة للجسد	محبة للملونات الحمضية	50	الموجه للنمو (هرمون النمو GHو سوماتوبروتين)	زيادة نمو العظام الطويلة عن طريق عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF-1 المفرز من الكبد
خلايا مُوَجِّهَة للثدي	محبة للملونات الحمضية	11-15	بروﻻكتين	يعزز افراز اللبن
خلايا مُوَجِّهَة للغدد التناسلية	محبة للملونات القاعدية	10	FSH و LH من نفس الخلية	يساعد FSH على تطور نمو الجريبات المبيضية و إفراز الإستروجين في المرأة كما يساهم في الإنطاف في الرجل يساعد LH على نضج الجريبات المبيضة وإفراز البروجستيرون في المرأة كما يحرض الخلايا الخلالية على إفراز الاندروجين في الرجل.
خلايا مُوَجِّهَة للدرق	محبة للملونات القاعدية	5	الموجه للدرق TSH	يحرض على تصنيع و تخزينه و تحريره هرمون الغدة الدرقية
خلايا مُوَجِّهَة لقشرة الكظر	محبة للملونات القاعدية	11-15	الموجه للكظر ACTH و الهرمونات الموجه للشحم	يحرض على إفراز هرمونات قشرة الكظر تنظيم إستقلاب الشحوم



الشكل (11 – 8) الفص المتوسط. يتوضع بين الفص الأمامي و الفص العصبي. تتواجد بقايا لمعة جيب راتكه الجنيني النخامي في الفص المتوسط على شكل كيسات غرائية (*) بأحجام مختلفة مملوءة بالغراء. ماتزال وظيفة الفص المتوسط في البالغين غير واضحة و لكن في الحياة الجنينية تفرز الخلايا القعدية الهرمون الموجه للخلايا الميلانينية الهام لنشاط الخلايا الميلانينية، هرمونات الموجهه للقند

- تحتوي أجسام هيرنغ على العديد من الحبيبات الغشائية المغلفة التي تحتوي على أوكسيتوسين أو فازوبرسين مرتبط ببروتينات حاملة ذات وزن جزيئي 10 كليودالتون تدعى **نوروفيزين** I و II Neurophysin. يصنع معقد الهرمون–نوروفيزين كمتعدد ببتيدي مفرد ينشطر بعدها لينتج هرمون ببتيدي و بروتين رابط خاص.
- تحفز الدفعات العصبية على طول المحاوير تحرير الببتيدات من أجسام هيرنغ ليتم لإلتقاطها عن طريق الشعيرات الدموية المثقبة في الفص العصبي لتتوزع بعدها إلى أنحاء الجسم عن طريق الدورة الدموية.
- تعد المحاوير القادمة من النواة فوق البصرية مسؤولة عن إفراز الفازوبرسين بينما المحاوير القادمة من النواة المجاورة للبطين مسؤولة عن افراز الأوكسيتوسين.
- يتحرر هرمون فازوبرسين (ADH) استجابةً لزيادة توترية الدم حيث يستهدف الخلايا المحتوية على مستقبلات تناضحية موجودة في الوطاء و التي بدورها تحفز تصنيع الهرمون من عصبونات النواة فوق البصرية.
- يتمثل دور هرمون ADH الرئيسي بزيادة نفوذية النبيبات الجامعة في الكلية للماء نتيجة لذلك يُعاد امتصاص أكثر للماء من هذه الأنابيب و ينتقل الى الدم بدلاً من طرحه عبر البول (الجدول 11-3) و بذلك يساعد الفازوبرسين في تنظيم التوازن التناضحي لسوائل الجسم.
- يحفز الأوكسيتوسين تقلص الخلايا العضلية الظهارية المتوضعة حول أسناخ و قنوات غدة الثدي أثناء الرضاعة و تقلص العضلات الملساء للرحم أثناء الولادة (الجدول 11-3). تحفز الرضاعة الطبيعية إفراز هرمون الأوكسيتوسين من خلال الألياف الحسية التي تؤثر بدورها على الوطاء في منعكس هرموني عصبي يدعى منعكس إدرار اللبن Milk-ejection reflex.

التطبيق الطبي

1- عادة ما تكون أورام النخامى الغدية أورام حميدية pituitary adenomas. يفرز حوالي ثلثين منها هرمونات تسبب أعراض سريرية. قد تنتج هذه الأورام كميات كبيرة من هرمون النمو (يسبب العملقة GH-secreting adenoma) و البرولاكتين (Prolactinoma: يسبب عقم و انقاع الطمث و اضطرابات في العظام) و الهرمون الموجه لقشرة الكظر و الهرمون الموجه الدرق. يمكن التأكد من التشخيص السريري لهذه الأورام بتقنيات المناعة النسيجية الكيميائية بعد الإزالة الجراحية.

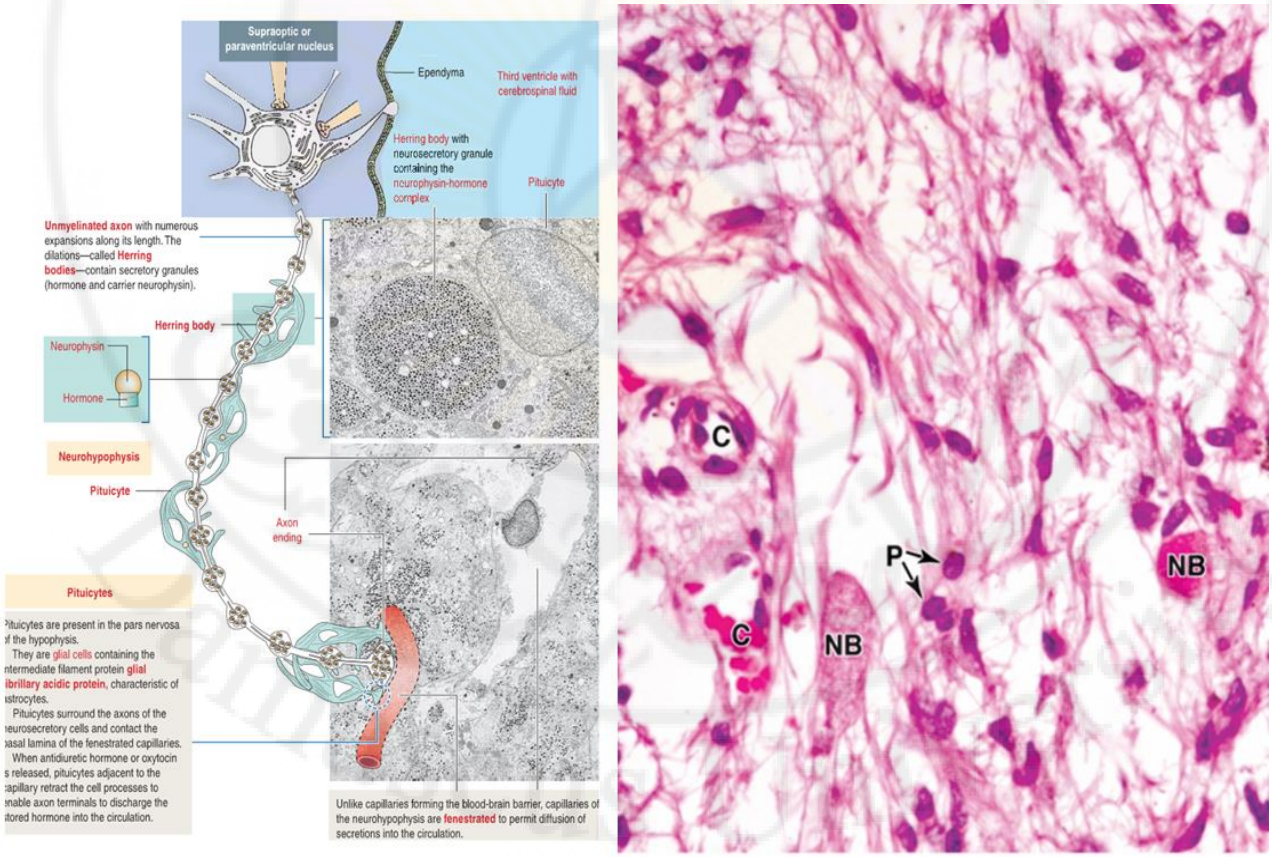
2- متلازمة شيهان Sheehan Syndrome و هي حالة تصيب النساء بعد الولادة تتميز بقصور في النخامى الغدية ناجم عن نزف شديد اثناء الولادة مما يؤدي إلى عوز الأوكسجين في النخامى و بالتالي يحصل نخر و تموت لخلايا النخامى الغدية و تظهر أعراض انخفاض الضغط و الإعياء توقف ادرار اللبن و انقطاع الطمث

الجدول 11–3. الهرمونات المفرزة من الجزء العصبي

الهرمون	الوظيفة
فازوبرسين	زيادة نفوذية القنوات الجامعة للماء في الكلية
أوكسيتوسين	بحفز تقلص الخلايا الظهارية العضلية في الثدي و تقلص العضلات الملساء في الرحم

جدول (11–2) الهرمونات الوطائية المنظمة للفص الأمامي.

الهرمون	الشكل الكيميائي	الوظائف
هرمون مُحرر لهرمون الدرق TRH	ببتيد من 3 أحماض أمينية	يحفز تصنيع و افراز التيروتروبين TSH و البرولاكتين
هرمون مُحرر للهرمونات الموجه (المنبه) للغدد التناسلية GnRH	ببتيد مكون 10 أحماض أمينية	يحفز على افراز FSH و LH
سوماتوستاتين	14 حمض أميني	يثبط إفراز هرمون موجه الجسد GH و التيروتروبين TSH
هرمون مُحرر لهرمون النمو GHRH	ببتيد متعدد مكون من 40–44 حمض اميني (له شكلين)	يحفز تصنيع و تحرير الهرمون الموجه للجسد GH
الدوبامين (الهرمون المثبط لهرمون البرولاكتين)	حمض اميني معدل	يثبط إفراز البرولاكتين
هرمون (مُحرر للهرمون المنبه للقشرةCRH	ببتيد متعدد مكون من 41 حمض أميني	يحفز تصنيع بروبوميلانوكورتين (POMC) و تحرير الهرمون الموجه (المنبه) للشحم بيتا ß-LPH و الهرمون الموجه للقشرة ACTH



الشكل (11 – 9) الجزء العصبي: الأجسام العصبية الإفرازية و الخلايا النخامية. يتكون الفص العصبي من نسيج عصبي متحور يحتوي على محاوير غير مغمدة مدعمة و مغلفة بخلايا دبقية تدعى خلايا نخامية (P)، تعد من أكثر الخلايا عدداً في الفص العصبي.تحتوي المحاوير

غدة الكظر Adrenal gland مغموسة بالنسيج الدهني المحيط بالكلية (الشكل 11-10):

- تدعى أيضاً بالغدة فوق الكلية Suprarenal gland، زوجان من الأعضاء فوق القطب العلوي للكليتين

بنى مسطحة لها شكل نصف هلالي بطول 4-6 سم و عرض 1 –2 سم و سماكة 4 -6 سم في الانسان و يزن كلاهما 8غ إلا أن وزنها و حجمها يختلفان حسب العمر و الحالة الفيزيولوجية للشخص

- تغطى كل غدة كظر من الخارج بمحفظة من نسيج ضام كثيف ترسل حواجز رقيقة إلى داخل الغدة كترابيق. يتكون النسيج الداعم غدة الكظر بشكل أساسي من شبكة من ألياف شبكية لتدعم الخلايا المفرزة. تتكون الغدة من طبقتين مركزيتين: طبقة صفراء محيطية تدعى قشرة الكظر Adrenal cortex و طبقة مركزية لها لون بني محمر تدعى لب الكظر Adrenal medulla.
- تعد القشرة و اللب كعضوين لكون منشأهما و وظيفتهما و صفاتهما الشكلية مختلفة، يتحدان أثناء التطور الجنيني في غدة واحدة. تنشأ القشرة و اللب من طبقات جنينية منتشة مختلفة، فالقشرة من الأديم الأوسط و أما خلايا اللب فمن العرف العصبي الذي تنشأ منه أيضاً العقد العصبية الودية.
- عند المولود الجديد :لب الكظر و منطقةحزميّة و منطقة الكبيبية ويتراجع القشر الجنيني بشكل كبير جداً و لاوجود للمنطقة الشبكيّةبعمر السنة :تبقى كمية قليلة من القشر الجنيني عند البلوغ :يختفي القشر الجنيني بشكل كامل وتظهر المنطقة الشبكيّة سبب عدم ظهور المنطقة الشبكيّة حتى سن البلوغ، هو أنّ المنطقة الشباكيّة تقوم بإفراز هرمون يتحول إلى هرمون اندروجيني ذكري، ولذلك وجوده فيمرحلة مبكرة قد يسبب مشاكل لدى الجنين في حال وجوده
- تشبه البنية النسيجية للغدة الكظرية البنية النسيجية النموذجية للغدد الصماء كون خلايا القشرة و اللب تتواجد على شكل حبال بينها شعيرات دموية.

التروية الدموية

- تخلو الغدد الكظرية من منطقة السرة لذا فهي مزودة بثلاثة فروع شريانية من الأبهر البطني و هي الشرايين الكلوية العلوية و الوسطانية والسفلية حيث تدخل من نقاط مختلفة في المحفظة و تشكل ظفيرة شريانية تحت محفظية (الشكل 11-11). ينشأ من هذه الضفيرة

1. **شرينات و شعيرات قشرية** Cortical arterioles تشكل أشباه جيوب دموية تغذي خلايا قشرة الكظر و أخيراً تنتهي بالشعيرات اللبية حاملة مفرزات خلايا المنطقة القشرية من الهرمونات إلى اللب
2. **شرينات لبية** Medullary arterioles تعبر من خلال القشرة و تشكل شبكة شعيرات كثيفة في اللب. لذا تحصل خلايا اللب على تغذيتها من الدم الشرياني من الشرايين اللبية و الدم الوريدي القادم من شعيرات القشرة. تبطن الشعيرات الدموية و أشباه الجيوب بخلايا بطانية مثقبة رقيقة جداً.

- خلايا اللب منها ما يتلقى ترويّة الوريديّة حيث يتأثر بهرمونات القشرة ، و منها ما يتلقى دم شرياني و لا يتأثر بالهرمونات القشريّة. . يُنتج لب الكظر كلاً من الإبينفرين والنورإبينفرين و ينتج الإبينفرين من النور إبينفرين، حيث تؤثر الهرمونات القشريّة السكريّة المفرزة من قشرالكظر والمحمولة إلى خلايا اللب و تسبب تحول النور إبينفرين إلىإبينفرين بعمليّة مثيلة إنّ خلايا اللب التي تنتج النور إبينفرين تتلقى دماً شرياني و الخلايا التي تنتج إبينفرين تتلقى تروية وريدية

- تشكل شعيرات اللب و القشرة **أوردة** لبية Veins Medullary مركزية تتحد لتشكل **الوريدي الكظري أو الوريد فوق الكليوي**Adrenal or suprarenal vein (11-11). و الذي يمتلك بنية مميزة حيث يحتوي على عضلات ملساء طولانية التوضع لها دور في خروج الدم المحمل بالهرمونات الى الدورة الدموية.
- **الأوعية اللمفاوية** توجد في المحفظة و حول الطبقة الخارجية للوريد المركزي. و يعتقد بأن لها دور في حمل بروتين chromogranin A و هو من مفرزات الخلايا المحبة للكروم و هو بروتين حامل للأدرنالين و نور أدرنالين.

محفظة الغدة رقيقة جداً و قد تظهر سماكات مختلفة و هي مكونة من نسيج ضام كثيف غير منتظم،

محاطة بنسيج شحمي بني أو أبيض و قد تكون ملتحمة مع محفظة الكبد أو الكلية. إن غياب المحفظة والتصاق الغدة الكظرية مع أعضاء مختلفة يشكل جزءاً من التنوع بين البشر، فهو ليس حالة مرضية

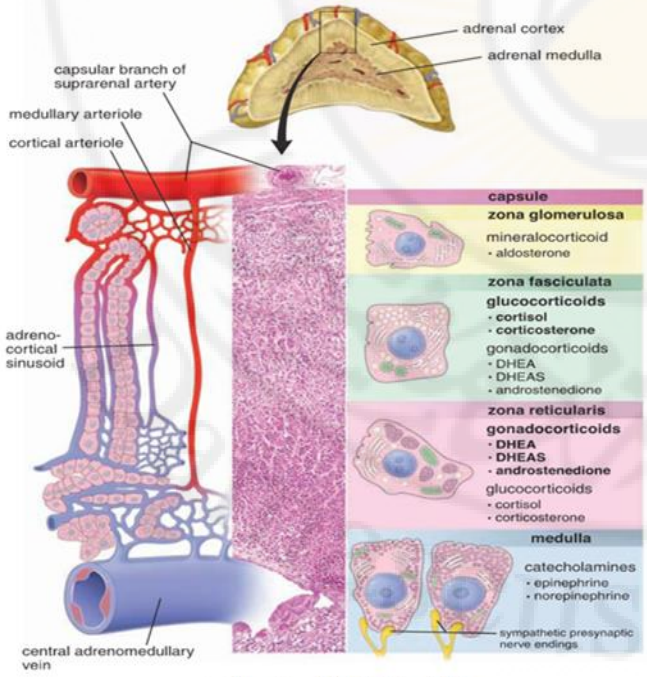
قشرة الكظر Adrenel cortex

تمتلك خلايا قشرة الكظر صفات الخلايا المفرزة للستيروئيدات. تحتوي هذه الخلايا على نوى مركزية و هيولى حمضية غنية عموماً بالقطيرات الشحمية كما في الشكل (11-12).

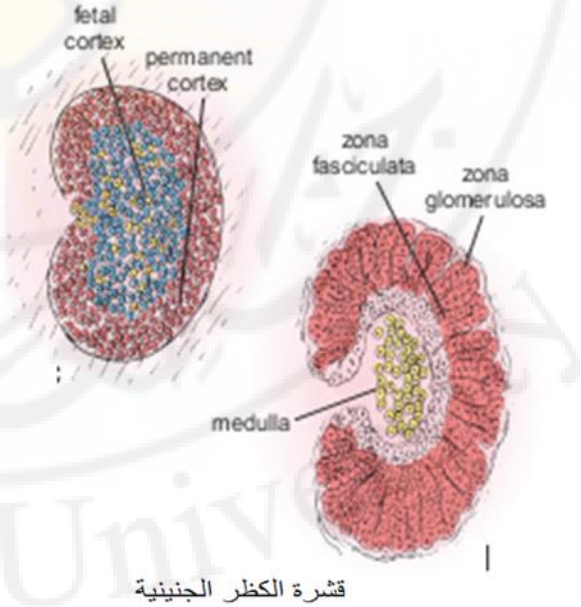
- تُظهر البنية الدقيقة لهيولى هذه الخلايا كثافة شديدة في الشبكة الملساء النبيبية و المتصلة فيما بينها، و تحتوي على الأنزيمات الضرورية لتصنيع الكوليسترول و تحويل طليعة الهرمون الستيروئيدي البريغنينولون Pregnenolone إلى العديد من الهرمونات الإستيروئيدية النوعية الفعالة.
- تبدو المتقدرات كروية ذات أعراف نبيبية أكثر من كونها رفوف من الأعراف (الشكل 11-12). إضافة لكون المتقدرات مصدر إنتاج الطاقة إلا أنها مزودة بأنزيمات لتحويل الكوليسترول الى البريغنينولون و بعض مراحل عملية تصنيع الهرمونات الستيروئيدية.
- الإختلافات الوظيفية التفريقية للخلايا المفرزة للستيروئيدات ناتجة عن التعاون الوثيق بين المتقدرات و الشبكة الملساء. لا تختزن الهرمونات المفرزة التي تنتجها في حبيبات، كالجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي، تنتشر الاستيروئيدات المنحلة بالشحوم بحرية من خلال الغشاء البلازمي و لا تحتاج للإخراج الخلوي لتحرر من الخلايا.
- تحتوي قشرة الكظر على ثلاثة مناطق مركزية تتوضع فيها حبال الخلايا الظهارية بشكل مختلف بعض الشئ متخصصة بإنتاج أصناف مختلفة من أنواع الهرمونات الستيروئيدية (الشكل 11-13).

المنطقة الكبيبية Zona glomerulosa :

- توجد تحت المحفظة مباشرة و تشكل 15% من القشرة



خلايا منطقة القشرة و اللب



قشرة الكظر الجنينية

الشكل (11 – 10) الغدة الكظرية. يتواجد داخل محفظة كل غدة كظرية قشرة تنشأ من خلايا الأدمة المتوسط جنينياً تحيط بشكل كامل بلب الكظر الذي ينشأ من خلايا العرف العصبي. كلا المنطقتين ذات تروية دموية غزيرة مع شعيرات دموية شبه جيبانية مثقبة. تنتظم خلايا قشرة الكظر في ثلاث طبقات المنطقة الكبيبية قرب المحفظة و المنطقة الحزمية (أسمك طبقة) و المنطقة الشبكية.

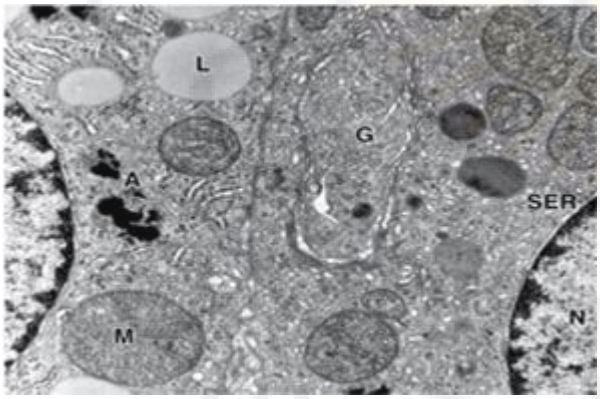
- تحتوي خلايا إسطوانية أو هرمية الشكل تنتظم في حبال دائرية أو قوسية متراصة محاطة بشعيرات دموية يطلق على الستيروئيدات المفرزة من هذه الخلايا ستيروئيدات قشرية معدنية Mineralcorticoids تؤثر على الخلايا الظهارية لإدخال الصوديوم و البوتاسيوم و الماء. يعد الألدسيترون Aldosterone المنتج الرئيسي و المنظم لتوازن الأملاح الذي يحفز على إعادة الإمتصاص في النبيبات القاصية في الكلية. يُفرز الألدسيترون بشكل أساسي تحت تأثير الأنجيوتسين II و إرتفاع تركيز البوتاسيوم و بشكل أضعف تحت تأثير الهرمون الموجه للقشرة.

المنطقة الحزمية Zona fasciculate

- تشغل المنطقة الوسطى في الغدة و تشكل 65-80% من القشرة.
- تتكون من حبال طويلة من خلايا مضلعة كبيرة بسماكة خلية أو خليتين. يتواجد بين الحبال الخلوية شعيرات مثقبة (الشكل 11-10).
- تحتوي هيولى الخلايا على قطيرات شحمية بكثافة، و نظراً لإنحلال قطيرات الشحم أثناء التحضير النسيجي الروتيني تبدو الخلايا فجوية أو ذات بنية إسفنجية. لذا تدعى بالخلايا الإسفنجية Spongiocytes (الشكل 10-12)
- تُفرز خلايا هذه المنطقة الحزمية ستيروئيدات قشرية سكرية Glucocorticoids و خاصة الكورتيزول Cortisol الذي يؤثر على إستقلاب السكريات لتحفيز إنتاج الغلوكوز من الأحماض الأمينية أو الأحماض الدهنية (عملية استحداث السكر) في العديد من الخلايا و تحويل الغلوكوز إلى غليكوجين في الكبد. يعمل الكورتيزول على تخزين الشحم في النسيج الدهني تحت الجلد و تفكيك البروتينات في العضلات و يقوم الكورتيزول بتثبيط العديد من مظاهر الإستجابة المناعية بما فيها تحرير السيتوكينات و تكون اللمفاويات، و تأثيرات أخرى في أنسجة أخرى.
- يشرف على إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية في المنطقة الحزمية الهرمون الموجه للقشرة ACTH من النخامى الغدية و التأثير الراجع السلبي في تركيز الستيروئيدات القشرية السكرية في مجرى الدم على الغدة النخامية و تحت الوطاء.

المنطقة الشبكية Zona reticularis

- تشغل المنطقة الداخلية بتماس مع لب الكظر و تشكل 10% من القشرة.
- تتكون من خلايا صغيرة تتوضع في حبال غير منتظمة محبوكة بشعيرات دموية واسعة تشكل أشباه جيوب دموية (الشكل 11-10). تتلون هذه الخلايا بشدة أكثر من خلايا المناطق الأخرى لكونها تحتوي القليل من القطيرات الشحمية و الكثير من صباغ الليبوفوشين.
- تفرز خلايا المنطقة الشبكية الكورتيزول و بشكل أساسي هرمون ديهيدرو إيبي آندرُوستِيرُون (DHEA) Dehydroepiandrosterone و الذي يتحول إلى التستوستيرون في العديد من الأنسجة الأخرى. يتم تنبيه إفراز هذه الخلايا الهرمون الموجه للقشرة و التنظيم الراجع في النخامى و الوطاء.
- يوجد في المنطقة الفاصلة بين الطبقة الشبكية و اللب أشباه جيوب دموية واسعة



الشكل (11 – 12) البنية الدقيقة للخلايا الغدية القشرية. صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لخليتين متجاورتين مفرزة للستيروئيدات من المنطقة الحزمية تظهر الصفات النموذجية للخلايا المفرزة للستيروئيدات. لاحظ وجود قطيرات شحمية (L) محتوية على أسترات الكوليسترول، و متقدرات (M) لها أعراف حويصلية و نبيبة، و شبكة ملساء غزيرة (SER) و جسيمات بلعمية ذاتية (A) التي تعمل على إزالة المتقدرات و الشبكة الملساء بين فترات النشاط التصنيعي للستيروئيدات. يشاهد ايضاً نوى فيها كروماتين حقيقي (N) و جهاز غولجي (G) و شبكة خشنة و جسيمات حالة.

قشرة الكظر الجنينية Fetal adrenal cortex

- غدة الكظر عند الولادة في الإنسان (ليس في معظم الثديات الأخرى) أكبر نسبياً مما هو عليه الحال في البالغين و تفرز حتى 110 ملغ من الستيروئيدات القشرية في اليوم، أكثر بمرتين مما عليه الحال في البالغين.

التطبيق الطبي

نظراً للتأثير الراجع في قشرة الكظر يجب على المرضى الذين يتناولون الكورتيزونات لفترة طويلة ألا يتوقفوا عن تناولها بشكل مفاجئ لأن إفراز الهرمون الموجه للقشرة في هؤلاء المرضى يتوقف. نتيجة ذلك تصبح قشرة الكظر غير قادرة على إنتاج أو إفراز الكورتيزونات مما يؤدي إلى إنخفاض شديد في تراكيز الصوديوم و البوتاسيوم في الجسم.

- يوجد في المرحلة الجنينية و بعد الولادة طبقة تعرف باسم الطبقة القشرية الجنينية أو الطبقة **القشرية الشرطية** Provisional cortex تشكل 80% من حجم الغدة تتوضع بين قشرة دائمة رقيقة و بين لب في مرحلة التطور(الشكل 11-10).
- القشرة الجنينية سميكة و تحتوي بشكل أساسي على حبال كبيرة من خلايا مفرزة للستيروئيدات تحت سيطرة الغدة النخامية الجنينية.
- تفرز الخلايا بشكل رئيسي دِيهيدرو إيبي آندرُوستِيرُون المكبرت (DHEA) الذي يتحول في المشيمة إلى إستروجين فعال (و أندروجين) و الذي يدخل معظمه الى الدوران الأمومي.
- تشكل قشرة الكظر الجنينية جزءاً هاماً من الوحدة الجنينية المشيمية التي تؤثر على كلا الجهازين الصماوين في الأم و الجنين أثناء الحمل، و ما زالت أهميتها الوظيفية غير واضحة.
- تضمر بعد الولادة طبقة القشرة الجنينية بينما تنمو طبقة

القشرة الدائمة و تتمايز إلى ثلاث طبقات (مناطق) تم شرحها سابقاً.

لب الكظر Adrenal medulla

- يتألف لب الكظر من خلايا متعددة السطوح كبيرة شاحبة اللون تنتظم على شكل حبال أو تجمعات مدعومة بشبكة من ألياف شبكية (الشكل 11-11). تغزر بين الحبال الخلوية المتجاورة أشباه الجيوب الدموية يتواجد نوعين من الخلايا في اللب
  - قليل من خلايا عقدية نظيرة الودية توجد حول الوريد اللبي المركزي

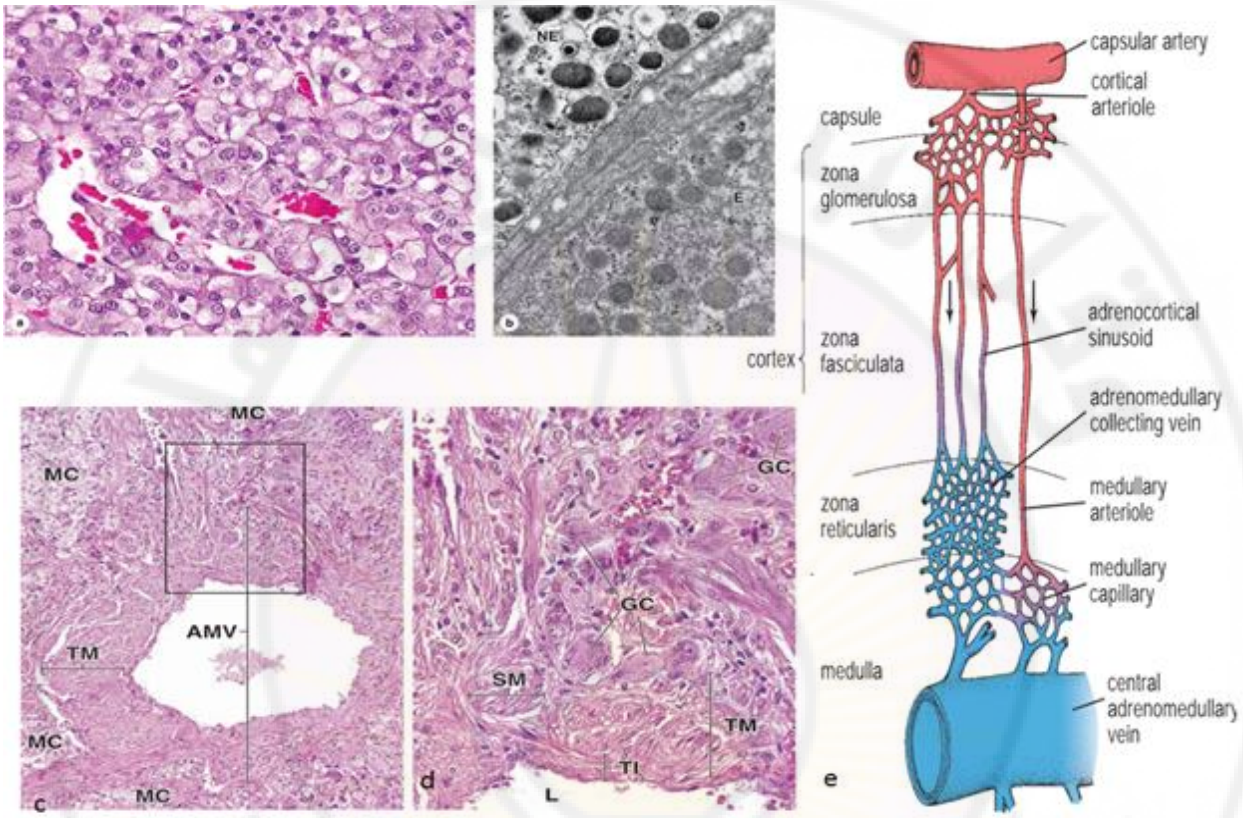
a) الحيز الأكبر من متن اللب تشغله **خلايا محبة للكروم** Chromaffin cells تنشأ من خلايا العرف العصبي كحال العصبونات ما بعد العقدية في العقدة العصبية الودية و نظيرة الودية

b) تعد الخلايا المحبة للكروم عصبونات ما بعد العقدية ودية متحورة تخلو من المحاوير و التغصنات و تمتلك صفات الخلايا المفرزة، بخلاف خلايا القشرة، حيث تحتوي الخلايا المحبة للكروم على الكثير من الحبيبات الافرازية الكثيفة بقطر 150 – 350 نانوميتر للتخزين و الإفراز الهرمونات. تحتوي هذه الجيبيات الإفرازية على أحد أو أكثر من الكاتيكولامينات **كالأدرينالين** Epinephrine و **النورأدرينالين** Norepinephrine.

d- تبدو الخلايا المفرزة للأدرينالين بالمجهر الإلكتروني أصغر و تحتوي على حبيبات إفرازية أقل كثافة من الخلايا المفرزة للنورأدرينالين.

  - ترتبط شوارد الكالسيوم و ATP و الكاتيكولامينات في حبيبة تخزينية معقدة ببروتينات ذو وزن جزيئي 49 كليودالتون تدعى **كروموغرانينات** Chromogranins.
  - توجد أيضاً خلايا مفرزة للنورأدرينالين في المستقتمات Paraganlia (تجمعات لخلايا مفرزة للكاتيكولامينات مجاورة للعقد العصبية الذاتية) و في العديد من الأحشاء. يحدث تحول النورأدرينالين إلى أدرينالين في الخلايا المحبة الكروم في لب الكظر.
  - يشكل الأدرينالين حوالي 80% من الكاتيكولامينات المفرزة من لب الكظر.
  - تُعصب الخلايا المحبة للكروم بنهايات عصبية كولينية من العصبونات ما قبل العقدة الودية و التي يتم من خلال دفعاتها العصبية تحفيز إفراز الهرمون بالإخراج الخلوي. تتحرر كميات كبيرة من

النورأدرينالين و الأدرينالين إلى الدم في الحالات العاطفية الشديدة كالفزع و تؤدي الى تضيق الأوعية الدموية و زيادة ضغط الدم و تغيرات في ضربات القلب و تأثيرات إستقلابية أخرى كإرتفاع سكر الدم. تسهل هذه التغيرات العديد من التفاعلات الدفاعية إستجابة لمسبب الإجهاد (كالإستجابة للقتال أو الطيران). يستمر لب الكظر خلال النشاط الطبيعي بإفراز كميات قليلة من هذه الهرمونات.



الشكل (11 – 11) لب الكظر. الخلايا مفرزة للهرمونات هي خلايا محبة للكروم مشابهه العصوبات الودية. (**a**) صورة مجهرية تظهر خلايا كبيرة شاحبة تنتظم في حبال و تنتشر بينها شعيرات دموية واسعة. تتواجد في معظم الخلايا المحبة للكروم حبيبات هيولية شاحبة اللون. تكبير 110 ، صبغة H&E (**b**) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ تظهر حبيبات مفرزة للنورأدرينالين (NE) ، أكثر كثافة من الحبيبات المفرزة للأدرينالين (E) بسبب بروتينات الكروموغرينين التي تربط الكاتيكولامينات في الحبيبات. معظم الهرمونات المفرزة هي الأدرينالين الذي يصنع في لب الكظر فقط. d

التطبيق الطبي

- *إحدى اضطرابات لب الكظر هو ورم القواتم Pheochromocytoma، أي ورم خلاياه، مسبباً فرط سكر الدم و إرتفاع مؤقت لضغط الدم في البالغين. و أيضاً ورم neuroblastoma في الأطفال و هو ورم خبيث ينشأ من خلايا العرف العصبي التي تشكل الخلايا المحبة للكروم.*
- *تصنف إضطرابات القشرة الكظرية إلى فرط وظيفي Hyperfunctional أو نقص وظيفي Hypofunctional.*
- *ينتج عن أورام قشرة الكظر فرط في إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية في **متلازمة كوشنغ** syndrome Cushing أو الألدستيرون في **متلازمة كونن** Conn syndrome. إن متلازمة كوشنغ و هي الغالبة (90%) و ناجمة عن ورم غدي في النخامية يسبب فرط في إفراز الهرمون الموجه للقشرة، و نادراً ما تكون ناتجة عن فرط تنسج أو ورم كظري.*
- *إن فرط إفراز الأندروجينات الكظرية في الرجال ذو تأثير ضئيل ، و لكنه يؤدي الى نضج مبكر في الأطفال و شعرانية (نمو شاذ للشعر) و إسترجال الفتيات في مرحلة ما قبل النضوج.*
- *ينجم عن عوز الستيروئيدات القشرية السكرية (مرض أديسون Addison disease) تلف في خلايا قشرة الكظر في بعض الحالات المرضية. تشير الأعراض و العلامات السريرية الى فشل في افراز كلا الستيروئيدات القشرية السكرية و المعدنية في قشرة الكظر.*

- *نادراً ما تتواجد أورام سرطانية في قشرة الكظر و لكن معظمها خبيثة جداً، حوالي 90% من هذه الأورام تُنتج سيتروئيدات ذات صلة بالغدد الصماء.*

الجزر البنكرياسية Pancreatic islets

(جزر لانغرهانس Islets of Langerhans)

- كتل من نسيج صماوي بشكل كروي أو بيضاوي منغمسة في نسيج عنبي خارجي الافراز (الشكل 11-13).
- يبلغ قطر معظم جزر لانغرهانس 100 -110 ميكرون تحتوي على عدة مئات من الخلايا و لكن بعضها أصغر ويحوي القليل من الخلايا.
- يوجد أكثر من مليون جزيرة في بنكرياس الإنسان و تشكل 1-2% من حجم البنكرياس.
- تحيط محفظة رقيقة جداً من ألياف شبكية بكل جزيرة تفصلها عن النسيج العنبي المجاور.
- تنشأ الجزر البنكرياسية من نفس المنشأ الجنيني للنسيج العنبي: تنمو كتل من الخلايا الظهارية خارج بطانة الأمعاء (الأديم الباطن) بالقرب من القناة الصفراوية العامة.
- كل جزيرة مكونة من خلايا متعددة السطوح أو دائرية أصغر، و باهتة مقارنة مع خلايا النسيج العنبي و تنتظم على شكل حبال خلوية مفصولة عن بعضها بشبكةغزيرة من شعيرات دموية مثقبة (الشكل 11-13). تتواجد ألياف عصبية ذاتية على تماس مع بعض الخلايا الصماوية و الأوعية الدموية.
- تسمح الصبغات الروتينية أو صبغات الكروم الثلاثية بتميز معظم خلايا الجزر المحبة للملونات القاعدية و المحبة للملونات الحمضية (الشكل 11-13).
- يُظهر فحص البنية الدقيقة صفات خلايا مفرزة لببتيدات متعددة فيها حبيبات إفرازية يختلف حجمها و شكلها و كثافتها الإلكترونية من خلية الى أخرى.
- يمكن تمييز و دراسة خلايا الجزر البنكرياسية المفرزة للهرمونات بسهولة أكثر و هي الرئيسية بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية، يلخص الجدول (11-4) أنواع الهرمونات الأربعة المفرزة و نسبتها و الوظائف الرئيسية لهذه الهرمونات

1- خلايا ألفا أو A تفرز بشكل أساسي الغلوكاغون و تتوضع عادة في محيط الجزيرة

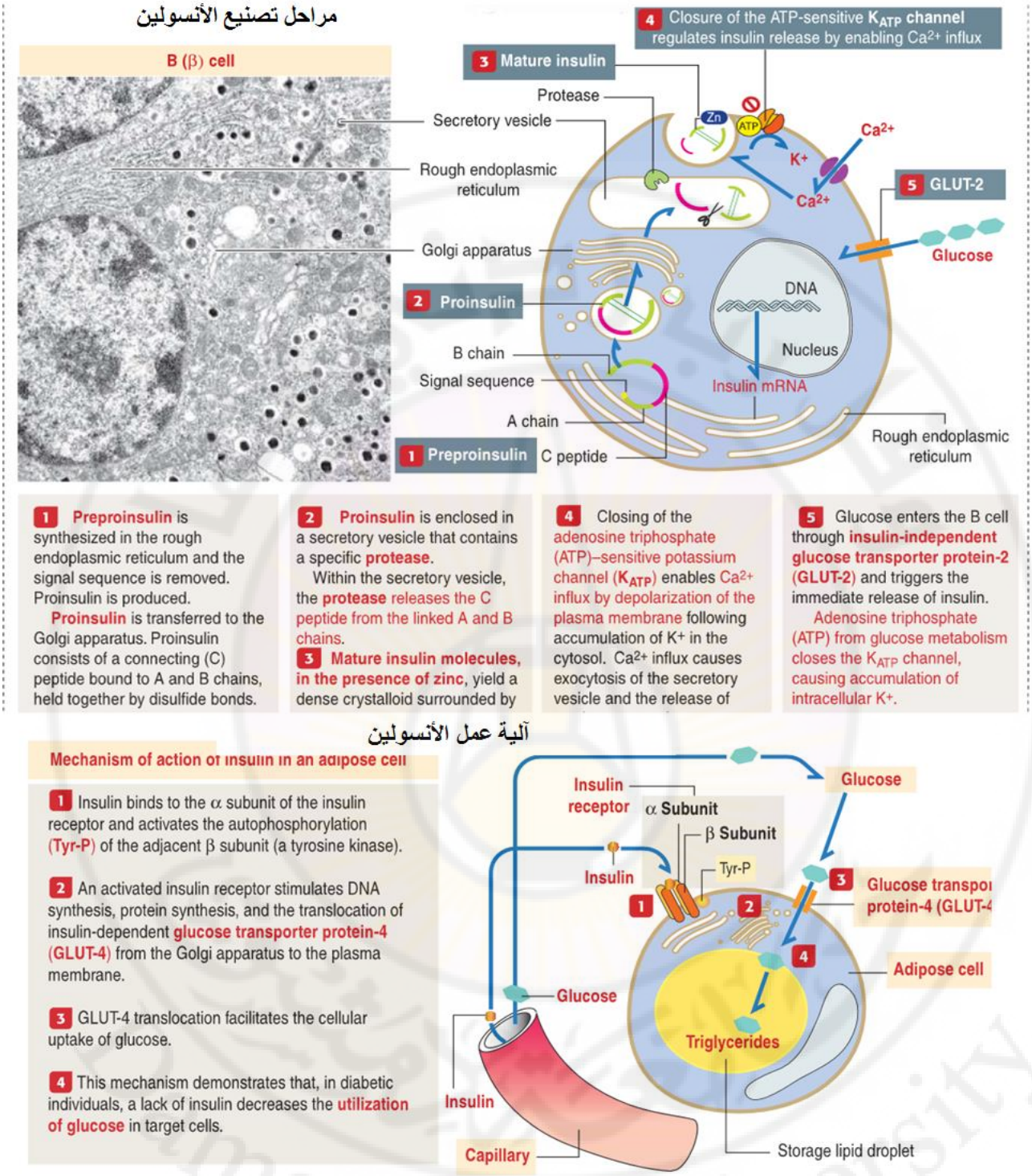
2- خلايا بيتا أو B تفرز الأنسولين و تتوضع عادة في مركز محيط الجزيرة و من أكثر الأنواع عدداً . الأنسولين مركب بروتيني ثنائي غير متجانس يختلف عن هرموني السوماتوستاتين و الغلوكاغون كونه أصغر و يتضمن سلسلة واحدة من متعددة ببتيد

3- خلايا دلتا أو D تفرز سوماتوستاتين و مبعثرة و قليلة العدد.

4- خلايا F **أو خلايا** PP تفرز **ببتيدات بنكرياسية** تتوضع بأعداد قليلة في مقدمة البنكرياس.

5- تحتوي الجرز البنكرياسية على القليل من الخلايا المعوية الصماوية المحبة للكروم تفرز هرمونات ببتيدية أخرى مشابهه للهرمونات المفرزة من الخلايا الصماوية المعوية و ذات تأثيرات مختلفة على جهاز الهضم و غالباُ ما تكون مبعثرة في القنوات و العنبات البنكرياسية.

- يتم تنظيم نشاط خلايا ألفا و بيتا بشكل أساسي من خلال مستويات سكر الدم المنخفضة أو المرتفعة عن المستوى الطبيعي 70 ملغ/dL. يحفز إرتفاع سكر الدم خلايا بيتا على إفراز الأنسولين و يثبط خلايا ألفا من تحرير الغلوكاغون و يؤدي إنخفاض سكر الدم الى تنبيه خلايا ألفا على إفراز الغلوكاغون.
- يساهم التأثير المعاكس لهذين الهرمونين(الجدول 11-4) في التحكم بتركيز السكر في الدم، و هو عامل مهم للمحافظة على توازن الجسم.
- يؤثر هرمون السوماتوستاتين بطريقة نظيرة صماوية في إفراز هرموني الأنسولين و الغلوكاغون ضمن الجزر البنكرياسية و أيضاً في نشاط الخلايا المجاورة العنبية.
- توجد نهايات عصبية ودية و نظير ودية بالقرب من 10% من خلايا بيتا و ألفا و دلتا و تعمل كجزء من



الشكل 11-14 يوضح آلية تصنيع الأنسولين في خلايا بيتا و التي تبدأ في الشبكة الهيولية ثم جهاز غجولجي و أيضاً آلية عمل الأنسولين على الخلايا الأخرى

- الجهاز المنظم لإفراز الأنسولين و الغلوكاغون. تلعب الإرتباطات الفضوية دوراً في نقل المنبه العصبي لخلايا أخرى. تحفز الألياف العصبية الودية زيادة تحرر الغلوكاغون و تثبيط إفراز الأنسولين بينما تعمل تنبيهات الألياف العصبية نظيرة الودية في زيادة إفراز الأنسولين و الغلوكاغون

تصنيع الأنسولين و آلية عمله

يمر تصنيع الأنسولين بعدة مراحل (الشكل 11-14)

1- يتم تصنيع سليفة طليعة الأنسولين Preproinsulin في RER و يتم إزالة الببتيد الإشاري ليتحول إلى طليعة الأنسولين Proinsulin ثم ينتقل إلى جهاز غولجي و هو مكون من سلسلة ألفا و بيتا و ببتيد رابط C

2- يعلب طليعة الأنسولين في حويصلات صغيرة فيها أنزيم بروتيز يقوم بإزالة الببتيد الرابط C

3- تتشكل ضمن الحويصلة الإفرازية جزيئات أنسولين ناضجة بوجود عنصر الزنك، ينتج عن ذلك كثافة شبه بللورية محاطة ببتيد C الرابط

4- ينظم تحرير الأنسولين من الحويصلات الإفرازية انغلاق قناة البوتاسيوم الحساسة المعتمدة على ATP و دخول الكالسيوم إلى الخلية

5- عند تحرير الأنسولين إلى الدم يذهب الى الخلايا المستهدفة التي تمتلك مستقبلات على سطحها و يرتبط بسلسلة ألفا لمستقبل الهرمون و يحفز الفسفرة الذاتية لسلسلة بيتا في المستقبل

جدول **4–11** الخلايا و الأساسية و الهرمونات في الجزر البنكرياسية

أنواع خلايا الجزر البنكرياسية و الهرمونات المفرزة منها

Cell Type	%	Cytoplasmic Staining with Mallory-Azan	Product	Granules (TEM)
A	15–20	Red	Glucagon	About 250 nm; dense, eccentric core surrounded by light substance
B	60–70	Brownish orange	Insulin	About 300 nm; many with dense, crystalline (angular) core surrounded by light substance
D	5–10	Blue	Somatostatin	About 325 nm; homogeneous matrix

Cell Type	Secretion	Location (in Addition to Islet)	Actions
PP cell (F cell)[a]	Pancreatic polypeptide		Stimulates gastric chief cells, inhibits bile secretion and intestinal motility, inhibits pancreatic enzymes and HCO_3^- secretion
D_1 cell	Vasoactive intestinal peptide (VIP)	Also in exocrine acini and duct epithelium[b]	Similar to those of glucagon (hyperglycemic and glycogenolytic); also affects secretory activity and motility in gut; stimulates pancreatic exocrine secretion
EC cell[a]	Secretin, motilin, substance P	Also in exocrine acini and duct epithelium[b]	Secretin: acts locally to stimulate HCO_3^- secretion in pancreatic juice and pancreatic enzyme secretion Motilin: increases gastric and intestinal motility Substance P: has neurotransmitter properties
Epsilon cell	Ghrelin	Epithelium lining the fundus of the stomach[c]	Stimulate appetite

[a]PP, protein polypeptide; EC, enterochromaffin cell.
[b]This localization further emphasizes the ontogeny of the pancreas from the embryonic gut.
[c]Ghrelin is produced in the stomach by P/D_1 (G_1) cells.

6- تنتقل إشارات خلوية داخلية إلى دنا الخلايا المستهدفة و تحفز تعبير بروتين القناة الناقلة للغلوكوز glucose transporter protein

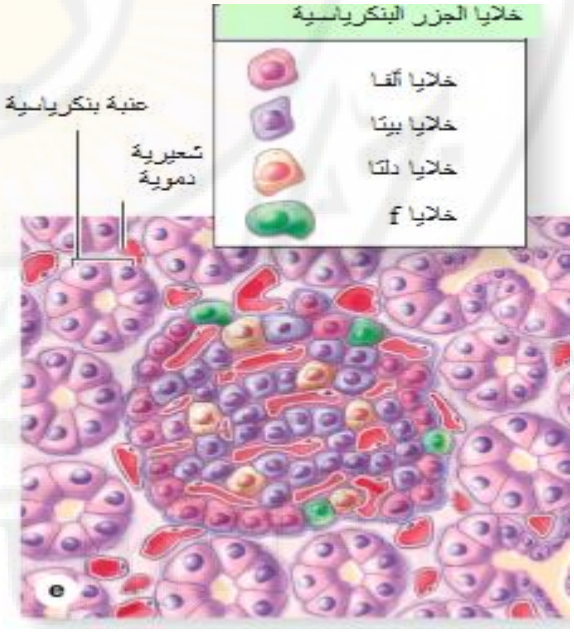
7- تتموضع قناة الناقلة للغلوكوز على سطح الخلية و تساهم في دخول الغلوكوز إلى داخل الخلية و التي بدورها تحوله إلى غليكوجين أو شحم

التطبيق الطبي

1. *ينتج مرض السكري نمط I (Diabetes type I) أو المعتمد على الأنسولين أو مرض السكري اليفعي عن تلف جزئي أو كامل مناعي ذاتي لخلايا بيتا و يعتقد أن الخلايا اللمفاوية CD8 ترتشح ضمن الجزر و تبدأ بمهاجمة خلايا بيتا و مسؤولة عن الآلية الإمراضية و قد تتشكل أضداد ذاتية لخلايا بيتا، بالتالي عوز الأنسولين*
2. *يحدث مرض السكري نمط II أو المستقل عن الأنسولين (Diabetes type II) في مراحل متقدمة من العمر، و غالباً ما يترافق مع السمنة و هو ناجم عن فشل إستجابة الخلايا للأنسولين و قلة في كمية الأنسولين المفرزة و بالمراحل المتقدمة يلاحظ انخفاض حجم الجزر و تجمع لمواد أميلودية amyloid*
3. *بعض أورام خلايا جزر لانغرهانس قد تنتج الأنسولين و الغلوكاغون و السوماستاتين و البيتيدات المتعددة*

البنكرياسية. تفرز بعض الأورام أحياناً هرمونين أو أكثر من هذه الهرمونات تلقائياً مؤدية إلى أعراض سريرية معقدة. من أكثر الأورام شيوعاً هو ***beta cell tumors (or insulinomas)*** *و حيث يلاحظ ارتفاع صاعق في سكر الدم .*

- **الجهاز\المنظومة الصماوي العصبي المنتشر** (DNES) The Diffuse neuroendocrine system
  - خلايا محبة للكروم مبعثرة في جزر أو أعشاش في القنوات الهضمية و التنفسية تنشأ هذه الخلايا من خلايا الأديم الباطن للمعي الجنيني، و منها ما ينشأ من خلايا العرف العصبي
  - هذه الخلايا الإفرازية تعد خلايا صماوية عصبية نظراً لكونها تفرز العديد من الببتيدات المتعددة و جزيئات مماثلة للنواقل العصبية كالسيروتينين (5 هيدروكسي تربتامين) الذي يفرز من الخلايا العصبية الإفرازية في الجهاز العصبي. يطلق على خلايا DNES في الجهاز الهضمي **خلايا صماوية معوية معدية بنكرياسية** Gastroenteropancreatic Endocrine (GEP) Cells.



الشكل (11 –13) الجزر البنكرياسية. تجمع من كتل من خلايا صماوية شاحبة مغموسة في نسيج عنبي ذو إفراز إخراجي. رسم تخطيطي يظهر الأنواع الأربعة الرئيسية المفرزة للهرمونات و الخلايا المفرزة لها. خلايا ألفا مفرزة للغلوكاغون و خلايا بيتا للأنسولين و خلايا دلتا للسوماتوستاتين و خلايا F (PP) للببتيدات المتعددة البنكرياسية

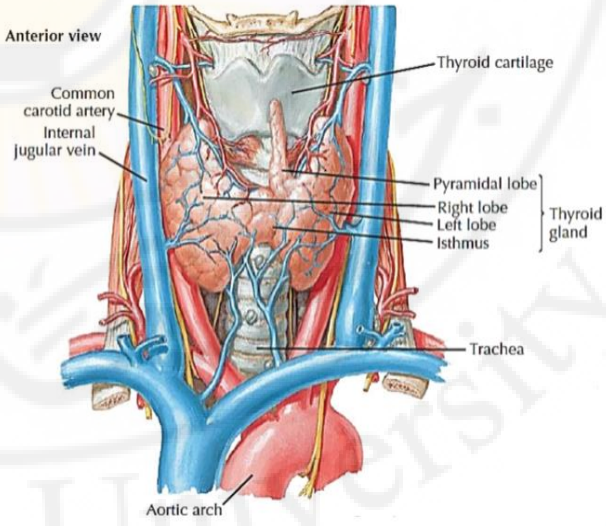
  - سوف يتم التطرق بالتفصيل لها في الجهاز الهضمي و التنفسي
  - معظم الهرمونات المفرزة من هذه المنظومة هي ببتيدات متعددة تعمل بطريقة نظيرة صماوية تؤثر بشكل رئيسي على نشاطات الخلايا التقلصية و الإفرازية المجاورة (ذات الإفراز الداخلي و الخارجي).
  - تتلون العديد من خلايا الجهاز الصماوي العصبي المنتشر بمحاليل أملاح الكروم، لذا تدعى لهذا السبب بـ **الخلايا المعوية المحبة** للكروم Enterochromaffin cells ، كما تدعى أحياناً الخلايا التي تتلون بنترات الفضة بـ الخلايا المحبة للفضة Argentaffin cells.
  - تحتوي جميع خلايا الإفراز الداخلي على حبيبات الكروموغرانين Chromograninالذي يشكل نوى صلبة ضمن الحبيبات الإفرازية
    - يعد الـ Chromogranin مؤشراً على وجود الأورام الغدية في مستوى السبيل الهضمي،
  - يعد طليعة للكثير من الهرمونات، وخاصةً المنتهية باللاحقة statin-التي تعني "مضاد. مثل vasostatin, pancreastatin catestatin, and parastatin التي تعمل بآلية autocrine على الخلايا المحبة للكروم و الخلايا الأخرى في الأنسجة البعيدة
  - تُظهر خلايا هذه المنظومة المفرزة للسيروتينين أو بعض المشتقات الأمينية القدرة على إمتصاص و نزع الكاربوكسيل من طلائع الأمينات و غالباً ما تدعى خلايا آبُودِيَّة APUD (خلايا قابطة و نازعة لكربوكسيل الطلائع الأمينية) و تشير إلى الأحرف الأولى الى إمتصاص و نزع الكاربوكسيل من طلائع الأمينات Amine Precursor Uptake and Decarboxylation.

الغُدَّةُ الدَّرَقِيَّة Thyroid

- تتوضع الغدة الدرقية في الجزء العنقي الأمامي للحنجرة و مكونة من فصين يتصل الفصان

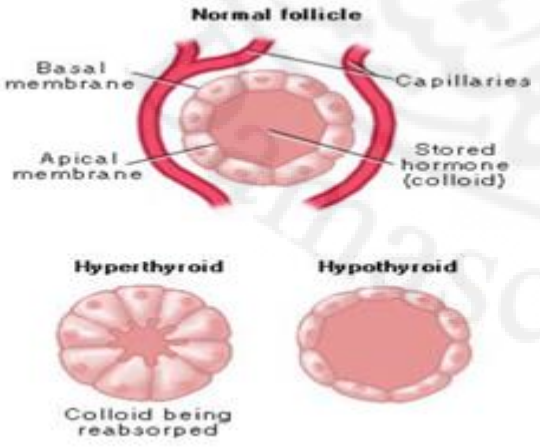
ببعضهما عن طريق شريط رقيق من النسيج الدرقي يدعى البرزخ Isthmus الشكل 11-15

- .قد يوجد فص هرمي Pyramidal Lobe يمتد من البرزخ نحو الأعلى وهو موجود عند 40 % فقط من البشر. و هو بقايا القناة الدرقية اللسانية Thyroglossal ductعند الجنين.
- عند النساء، يزداد حجم الغدّة الدرقية في فترة الطور الإفرازي من الدورة الطمثية
- تتمثل وظيفتها الدرقية في تصنيع هرمونات الدرق: **الثيروكسين** Thyroxine (رباعي يودوثيرونين أو T4) و **ثلاثي يودو ثيرونين** (T3) Tri iodothyronine الذي يساهم في النمو و تمايز الخلايا و تنظيم إستهلاك الاوكسجين و معدل الاستقلاب الأساسي في خلايا الجسم. تؤثر الهرمونات الدرقية على إستقلاب البروتينات و الشحوم و السكريات.
- تحاط غدة الدرق بمحفظة ليفية تنشأ منها حواجز داخل متن الغدة تقسمها إلى فصيصات. تحتوي هذه الحواجز على أوعية دموية و لمفاوية و أعصاب.



الشكل (11 – 15) غدة الدرق و تطورها. (**a**) غدة الدرق: غزيرة التروية الدموية بشكل يشبه الفراشة، تتراوح أبعادها 5 × 5 سم و وزنها 11 – 30 غرام في البالغين تحيط بالسطح الأمامي للرغامى أسفل الحنجرة مباشرة. ترتشح خلايا العرف العصبي المهاجرة الظهارة كطلائع (سلائف) للخلايا مجاورة الجريبية C

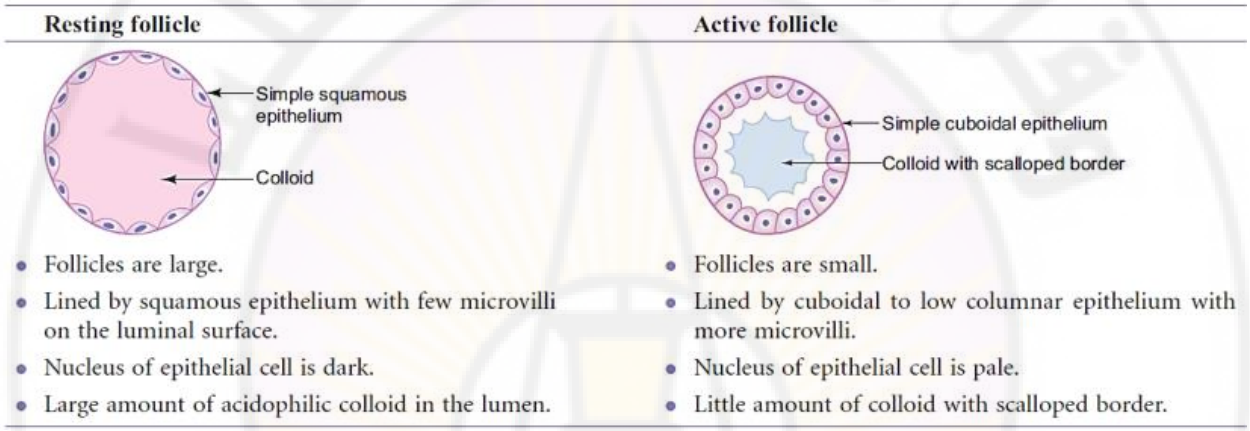
- يتكون متن الدرقية من ملايين البنى الدائرية الظهارية تدعى **جريبات الدرق**Thyroid follicles. و التي تعد الوحدات الوظيفية و البنيوية في الغدة
- تكون جريبات الدرق متراصة بشكل كثيف و مفصولة عن بعضها بنسيج ضام شبكي رقيق.
- تغزر التروية الدموية في سدى الدرق إذ تتواجد شبكة كثيفة من الشعيرات الدموية المثقبة و تحيط بالجريبات لتسهل عملية إنتقال الجزئيات بين الخلايا الجريبية و الدم
- يبطن كل جريب من ظهارة بسيطة و لمعة مركزية مملوءة بمادة جلاتينية (هلامية) تدعى الغراء Colloid (الشكل 11-19). الغراء ذات تلون آيوزيني خفيف في حالة النشاط و أيوزيني داكن في حالة الراحة
- تعد الغدة الدرقية الغدة الصماوية الوحيدة التي تختزن إنتاجها الافرازي بكميات كبيرة و يتم تراكم المفرزات خارج الخلايا في غراء الجريبات.
- عند الانسان يوجد في حويصلات الدرق كمية كافية من الهرمونات لتزويد الجسم بالهرمونات لمدة ثلاثة أشهر.
- يحتوي الغراء الدرقي على بروتين سكري كبير بوزن جزئي (660 كيلو/دالتون) يدعى **ثيروغلوبولين** Thyroglobulin الذي يعد طليعة هرمونات الدرق الفعالة.

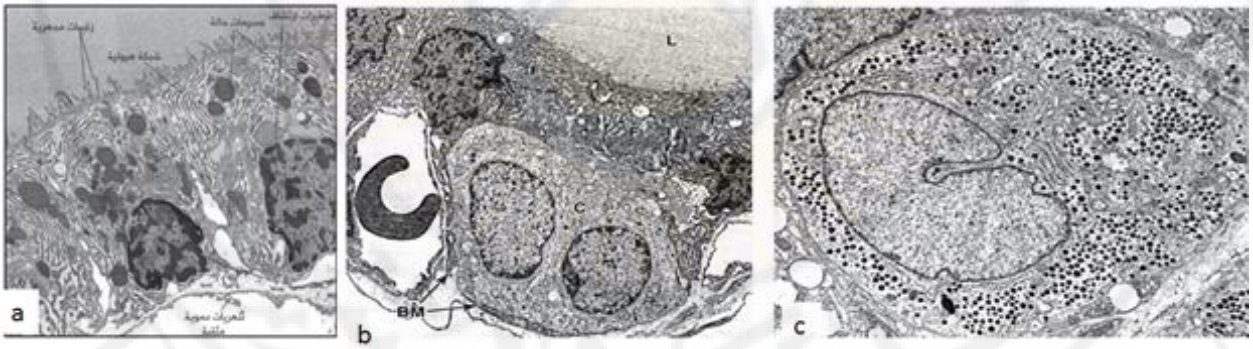


الشكل (11 – 16) أشكال الخلايا المبطنة لجريبات الدرق

الخلايا الجريبية Follicular cells يترواح شكلها من مسطحة إلى إسطوانية منخفضة (الشكل 11-16). يختلف حجم و الصفات الخلوية في الجريبات الدرقية تبعاًللنشاط الوظيفي . يؤدي TSH إلى زيادة إرتفاع الظهارة الجريبية و ينبه جميع مراحل إنتاج و إفراز هرمونات الدرق

- تحتوي الخلايا الجريبية على معقدات إتصالية قمية نموذجية و تستند على صفيحة قاعدية. يشير وجود عضيات في الخلايا الجريبية إلى نشاط الخلايا بتصنيع البروتينات و الإفراز و البلعمة و الهضم.
- يكثر في الجزء القاعدي من الخلايا شبكة هيولية خشنة متطورة بينما يحتوي القطب العلوي المقابل للمعة الجريبي على أجهزة غولجي و حبيبات افرازية مملوءة بالمادة الغرائية الجريبي و الكثير من الجسيمات البلعمية الكبيرة و الجسيمات الحالة. يوجد في القطب القمي لغشاء الخلية أعداد من الزغيبات. تنتشر المتقدرات و صهاريج الشبكة الخشنة في أرجاء الهيولى(الشكل 11-17).

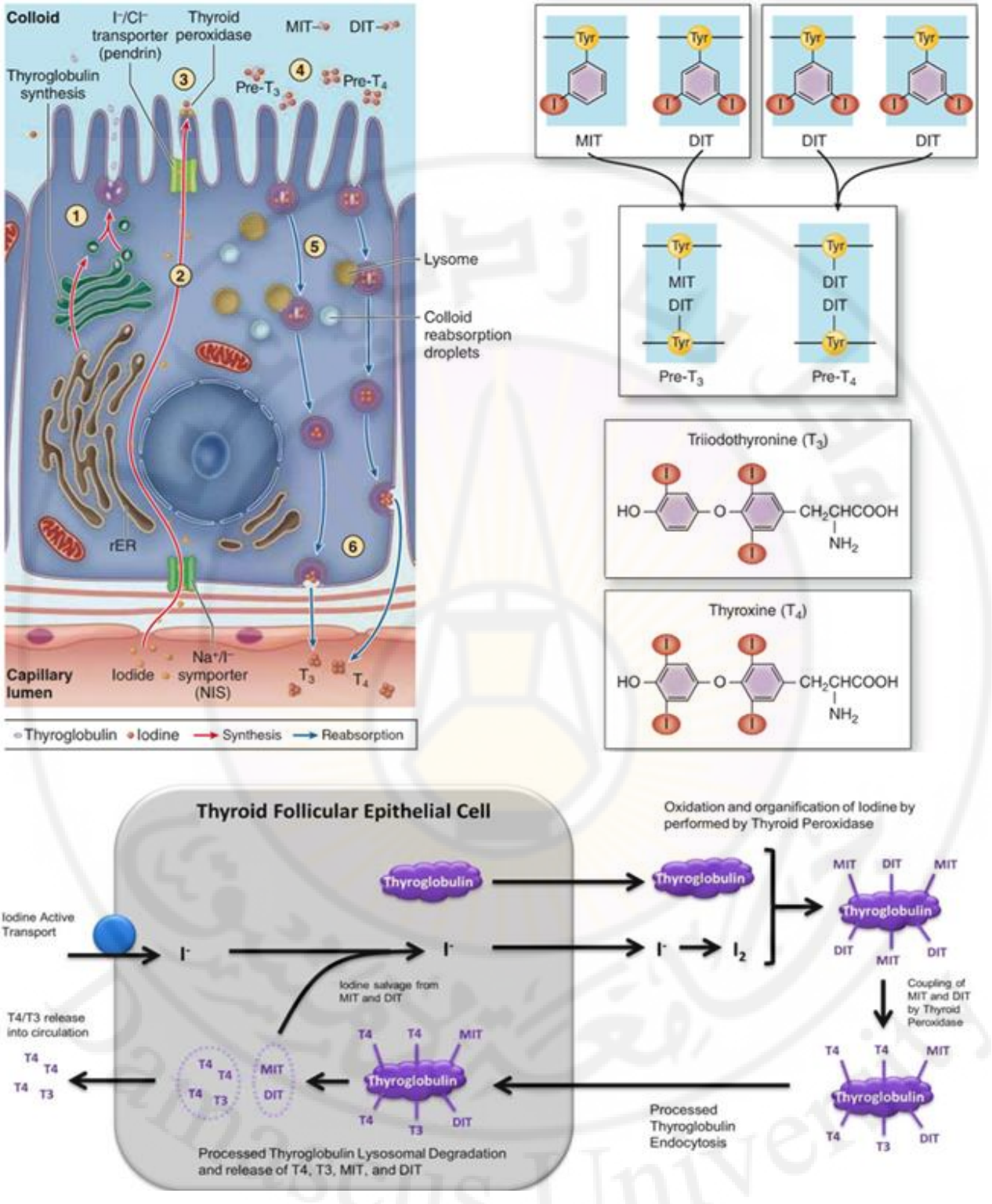




الشكل (11 – 17) البنية الدقيقة للخلايا الجريبية و المجاورة الجريبية.(a) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ في الظهارة الجريبية تبين زغيبات و الغشاء القاعدي و الإلتصاقات بين الخلايا **(b)** يوضح الخلايا الجريبية (F) و الغراء الموجود في لمعة الجريب (L). تحتوي الخلايا على معقدات إتصالية قمية، و شبكة خشنة غزيرة و أجهزة غولجي متطورة جداً و العديد من الجسيمات الحالة. تتواجد أحياناً خلايا C أو الخلايا المجاورة الجريبية داخل الغشاء القاعدي (BM) للجريب دون ملامسة الغراء الموجود اللمعة. في الجانب الأيمن و الأيسر للخليتين المجاورتين للجريب (C) شعيرات دموية متاخمة جداً للخلايا الجريبية و لكن خارج الغشاء القاعدي ، تكبير 1100. **(c)** صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لخلية C تبين الحجم الكبير لأجهزة غولجي (G) و كثافة الشبكة الخشنة و هيولى مملوءة بحبيبات إفرازية تحتوي على الكالسيتونين.

تنظيم عمل الدرقية Control of thyroid function

- يشرف الهرمون الموجه للدرق (TSH اي الثيروتروبين Thyrotropin) و المفرز من النخامى الغدية على الحالة التشريحية و الوظيفية لجريبات الدرق (الشكل 11-18). يؤدي TSH إلى زيادة إرتفاع الظهارة الجريبية و ينبه جميع مراحل إنتاج و إفراز هرمونات الدرق.
- يحتوي الغشاء القاعدي لخلايا الجريبية على مستقبلات TSH. يزداد إفراز الثيروتروبين



الشكل (11 – 18) وظائف الخلايا الجريبية يظهر الرسم التخطيطي خطوات عملية إفراز الهرمونات الدرقية من الثيروغلوبولين المخزن. في طور الإفراز الخارجي يُصنع البروتين السكري الثيروغلوبولين و يفرز إلى اللمعة الجريبية و يُضخ اليود عبرالخلية إلى داخل اللمعة. في لمعة الجريبات يتم يودنة زمر التيروزين في الثيروغلوبولين و تقترن بعدها تساهمياً لتشكل T_3 و T_4 ضمن البروتين السكري. يدخل الثيروغلوبولين المُيَّودن بالإدخال خلوي إلى الخلايا الجريبية و بعدها يتفكك بالجسيمات الحالة و يتحرر T3 و T4 الحر و النشيط إلى الشعيرات الدموية المجاورة بطريقة الإفراز الصماوي. يعزز TSH هذين طورين و يمكن يحدث ذلك معاً في نفس الخلية.

- بالتعرض للبرد و ينخفض بالحرارة و المنبهات الإجهادية
- تُثبط هرمونات الدرق إفراز TSH لتحافظ على كمية كافية من T4 و T3 في جسم الكائن الحي (الشكل 11-10).
- للخلايا الجرابية أشكال مختلفة ضمن الجريب الواحد تبعاً للحالة الوظيفية وهذه ما يدعى بالاستقطاب الوظيفي:

a) حرشفية : في حالة الراحة والاسترخاء (خاملة).
b) مكعبة: في حالة الإفراز (إفراز الغلوبولين الدرقي في لمعة الجراب).
c) اسطوانية في حالة الإرتشاف (الامتصاص) حيث يوجد بين هده الخلايا فجوات امتصاصية Reabsorption Vacoules لها دور في بلعمة (ارتشاف) الغلوبولين الدرقي بدء إنتاج الـ T4 والـ T3 وطرحهما إلى الدوران الدموي.

خلايا مجاورة جريبية Parafollicular cell أو خلايا C

- تنشأ الخلايا المجاورة الجريبية من خلايا العرف العصبي ثم تهاجر الى منطقة المعي الأمامي الجنينية، و تبدو أكبر من الخلايا الجريبية و أقل تلوناً.
- توجد الى الداخل من الصفيحة القاعدية للظهارة الجريبية أو توجد على شكل عناقيد معزولة بين جريبات الدرق. تحتوي على القليل من الشبكة الخشنة و أجهزة غولجي كبيرة و العديد من الحبيبات الصغيرة بقطر (100-180 نانوميتر) فيها هرمون ببتيد متعدد (الشكل 11-11).
- تقوم هذه الخلايا بتصنيع و إفراز هرمون الكالسوتينCalcitonin الذي يعمل على تثبيط إرتشاف العظم من ناقضات العظم. يتم تحفيز إفراز الكالستونين نتيجة لإرتفاع نسبة الكالسيوم في الدم

تخزين و إفراز هرمونات الدرق (الشكل 11-18 و 19)

تتضمن عملية تصنيع و تخزين و إفراز هرمونات الدرق مراحل متعددة بطور إفراز خارجيExocrine phase و إفراز صماوي Endocrine phase في الخلايا الجريبية. يشرف على كلا الطورين هرمون TSH و قد يحدث الطورين في نفس الخلية كما هو مبين في الشكل 11-21. تشمل النشاطات الأساسية لهذه العملية مايلي:

1-تصنيع الثيروغلوبولين Production of thyroglobulin

يشبه تصنيع الثيروغلوبولين ما يحدث في الخلايا الأخرى المصدرة للبروتينات السكرية، بإختصار، حيث يتم تصنيع البروتين في الشبكة الخشنة و إضافة الكربوهيدرات في جهاز غولجي. لا يملك هذا البروتين السكري بذاته أي نشاط هرموني و لكن يحتوي على 140 ثمالة تيروسيلية تستخدم لتشكيل هرمون الدرق. كجزء من طور الإفراز الخارجي للنشاط الخلوي. يتحرر ثيروغلوبولين من الحويصلات الكبيرة المتشكلة في السطح القمي للخلايا إلى لمعة الجريب

2-امتصاص يودور من مجرى الدم Uptake of circulating iodide

يتم إمتصاص اليودور عن طريق الخلايا الجريبية في الدرق بواسطة ناقل مشارك أو مُرّحل اليود و الصوديوم NA/I symportor or cotransportor المتواجد في الغشاء الجانبي القاعدي للخلايا الجريبية، الذي يسمح بتركيز لليود في الدرق بـ 30 ضعفاً من تركيزه في بلازما الدم. ينبه التركيز المنخفض لليودور في الدم الجاري تصنيع الناقل الغشائي المشارك أو المُرّحل لليود و الصوديوم مما يزيد إمتصاص اليودور و تعويض تراكيز المصل المنخفضة.

3- تنشيط اليودور

ينتقل اليودور من السطح القمي للخلايا الى اللمعة الجريبية عن طريق بروتين ناقل أيوني **بندرين** Pendrin (iodide/chloride transporter)و هناك تتم أكسدة اليود ليصبح يودور فاعل (نشيط) بوساطة أنزيم thyroid peroxidase الموجود في غشاء الخلية على سطحها القمي.

4- اليودنة iodination

يحدث في اللمعة يودنة ثمالة الثيروزين في بروتين الثيروغلوبولين تساهمياً بذرة ليصبح *MIT,* monoiodotyrosine; أو ذرتين من اليود ليصبح *DIT,* diiodotyrosine. بعد ذلك تقترن جزيئتي تيروزين الميودنة و

التي ما تزال تشكل جزء من الثيروغلوبولين بتفاعلات أكسدة مزدوجة لتشكل T3 و T4.

5-تحرير هرمون T4 و T3 : Liberation of T3 and T4

في الطور الإفراز الصماوي، تمتص الخلايا الجريبية الثيروغلوبولين المعامل باليود من الغراء بآليتين

- **سبيل الجسيمات الحالة** بالإدخال الخلوي أو الإحتساء الخلوي. تلتحم حويصلات الإدخال الخلوي بالجسيمات الحالة و تتحرك الى الغشاء القاعدي الجانبي من الخلية حيث يتم تفكيك الثيروغلوبولين بأنزيمات حالة للبروتينات. يصبح T4 و T3 المتحرر بهذه الطريقة يكون حراً من الثيروغلوبولين و يعبر غشاء الخلية و الغشاء القاعدي و يدخل إلى الشعيرات الدموية.
- **السبيل العابر للظهارة** Transepithelial pathwayمن خلال مستقبلات Megalin

يتمّ إدخال ونقل التيروغلوبولين من المجال القمّي (مكان امتصاصه) إلى المجال القاعدي الجانبي للخلية الجرابية متجنّباً كل ما يتعلّق بسبيل الجسيمات و ذلك بارتباط بمستقبله Megalinوهو بروتينعابر للغشاء موجود في الغشاء القمي للخلايا الجرابية الدرقية ،وهو من عائلة مستقبلاتLDL . ثم ينتقل الحويصل الداخلي عبر الخلية الى الغشاء القاعدي حيث يتم تحرير Thyroglobulinفي الشعريات الدموية دون أن يتمّ تحرير T3وT4 (الشكل 19-11)

- يوجد كلا الهرمونين الدرقين تقريباً محمولين في الدم بواسطة بروتينات بلازمية رابطة-thyroxine (70%) binding globulin و transthyretin (11%) و 10% بالألبومين.
- يعد T4 الأكثر تواجداً في الدم مقارنة مع T3 و يشكل 90% من الهرمون الدرقي الجاري. يرتبط كلا الهرمونين بنفس المستقبلات داخل الخلوية للخلايا المستهدفة إلا أن نشاط T3 أكثر بـ 3-10 مرة من T4.
- يبلغ نصف عمر T3 حوالي 1.5 يوم مقارنةً مع أسبوع لـ T4 . يعمل كلا الهرمونين على زيادة عدد المتقدرات و أعرافها و يحفز تصنيع البروتين المتقدري. كما أنه

و يتحول T4 إلى T3 في الكبد

التطبيق الطبي

a) *الحمية منخفضة اليود تثبط تصنيع هرمونات الدرق و بالتالي يزداد افراز TSH و يحدث نمو تعويضي لغدة الدرق تدعى هذه الحالة* ***بعوز اليود الدرقي*** *Iodine deficiency goiter. يكثر حدوثها عادة في بعض المناطق المستوطنة في العالم لندرة تواجد اليود في الطعام المتناول و أن إضافة اليود الى ملح الطعام غير مطلوبة في هذ المناطق.*

b) *يؤدي قصور الدرق في الحياة الجنينية عند الولادة إلى* ***الفدامة*** *Cretinism التي تتميز بتوقف أو تأخر التطور الجسمي و العقلي.*

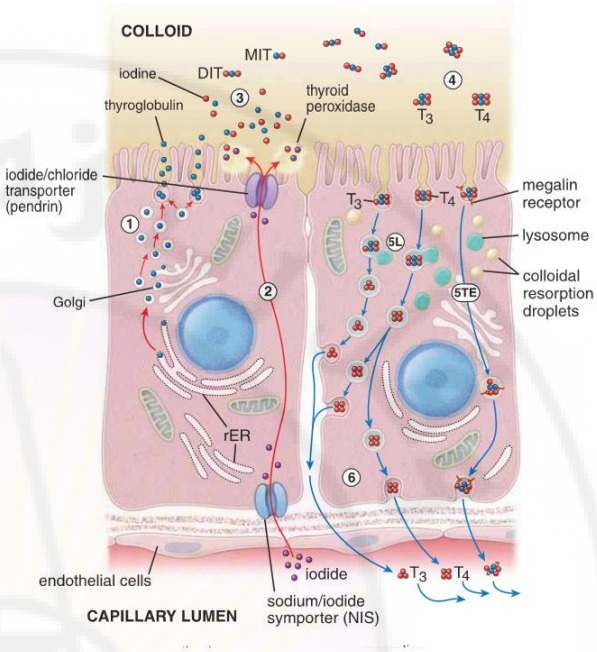
c) *يحصل قصور الدرق عند الكبار نتيجة أمراض الدرق (الخلل الناجم عن تصنيع و افراز هرمونات الدرق) أو يمكن أن يكون ثانوياً ناجماً عن فشل الغدة النخامية أو الوطاء.*

d) *تسبب أمراض المناعة الذاتية للدرق* ***كمرض هاشيموتو*** *Hashimoto فشل في وظيفة الدرق مع عواقب قصور الدرق.*

e) *تتضخم الدرق نتيجة أمراض متنوعة تصيب الدرق و أكثرها شيوعاً* ***مرض جرافيس*** *Graves Disease الذي يتميز بإلتهاب و نمو النسيج الشحمي خارج العين مؤدياً إلى جحوظ العينين. يعزى فرط وظيفة الدرق في هذا المرض إلى رد فعل مناعي ذاتي يتضمن وجود أضداد لمستقبلات الهرمون الموجه للدرق. ترتبط الأضداد مع مستقبلات هذا الهرمون المتواجدة على الخلايا الجريبية و تعمل كمنبهات مديدة المفعول للدرق و تنبه إفراز هرمونات الدرق بإستمرار، مشكلة العديد من التأثيرات كإنخفاض في الوزن و تسرع في ضربات القلب.*

f) *يعد سرطان الغدة الدرقية من أكثر سرطانات الغدد الصم و يصيب النساء أكثر من الرجال و قد يكون حميداً أو خبيث، له 4 اشكال منها ما ينشأ من الخلايا الجريبية و*

هي **Papillary, follicular,** and **anaplastic** و منها ما ينشأ من الخلايا المفرزة للكالسوتين **medullary**carcinoma



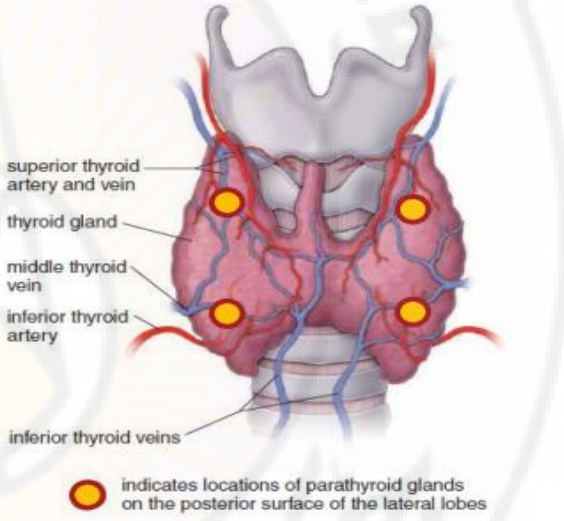
الشكل 11-19 يوضح آلية تصنيع و تخزين و تحرير و إعادة إمتصاص اليود (سبيل الجسيمات الحالة و سبيل المستقبلات

الغُدَدُ الدُّرَيقِيَّة (الغدد المجاورة للدَّرَقِ أو جارات الدرق) Parathyroid gland

- أربعة غدد بيضاوية صغيرة 3×6 مم بوزن إجمالي 0.4 غ تتوضع خلف الدرق، واحدة في كل من نهاية القطب العلوي و السفلي للدرق. عادة مغموسة في محفظة غدة الدرق الكبيرة (الشكل 11-20).
- تنشأ جارات الدرق من الجيوب البلعومية. الغدد العلوية تنشأ من الجيب البلعومي الرابع بينما تنشأ الغدد السفلية من الجيب البلعومي الثالث. يعزى أحياناً إختلاف توضعها و عددها جزئياً الى توجهها غير الصحيح أثناء هجرتها الجنينية، حتى 10% من الأشخاص يملكون نسيج جارات الدرق ملتصق بالتوتة التي تنشأ من نفس الجيوب البلعومي.
- يحيط بكل غدة محفظة من نسيج ضام ترسل حواجز إلى داخل الغدة حيث تلتحم مع ألياف شبكية تدعم عناقيد شبه حبلية من خلايا مفرزة.
- مع التقدم بالعمر تُستبدل الخلايا الإفرازية بخلايا شحمية و التي قد تشكل أكثر من 50% من الغدد عند الكهول.
- يوجد نوعين من الخلايا في الغدد(الشكل 11-21):
  - **خلايا رئيسية** Chief cells/Principal تبدو الخلايا الرئيسية مضلعة صغيرة فيها نواة دائرية و هيولى شاحبة اللون حمضية خفيفة، تبدو الهيولى بالمجهر الإلكتروني مليئة بحبيبات غير منتظمة الشكل بقطر110-400 نانوميتر تحوي ببتيد متعدد لهرمون جارات الدرق Parathyroid hormone المنظم الرئيسي لتركيز الكالسيوم في الجسم. نجد هيولاها نيرة في حالة الراحة لأنها تكون غنية بالقطيرات الليبيدية Lipofuscin و حبيبات الغليكوجين، أما اذا كانت نشطة فتكون الهيولى عاتمة قليلاً. لها نوعان
    - A) الخلايا غير النشطة (الخاملة) Inactive Cells (Rest Cells)): تغلب في متن الغدة حيث يكون نسيتها 70-80% في حالة الراحة عند البالغين، وحوالي 30-40% قبل البلوغ.غنية بالقطيرات الليبيدية وحبيبات الغليكوجين (تظهر نيرة).. تحوي كمية قليلة جداً من الحبيبات الإفرازية.
    - B) الخلايا النشطة Active Cells: فقيرة بالقطيرات الليبيدية وحبيبات الغليكوجين (تظهر عاتمة قليلاً). تحوي شبكة حبيبية نامية وجهاز غولجي متطور والكثير من الحبيبات الإفرازيةلها نوعين
  - **خلايا حمضية** Oxyphil cells تشكل تجمعات صغيرة عنقوديةأحياناً تكثر في الكهول و هي أكبر من الخلايا الرئيسية و تتصف بهيولى حمضية مملوءة بمتقدرات ذات أشكال غير طبيعية (الشكل 11-21).
- تبدي بعض الخلايا الحمضية مستوى تصنيعي منخفض لهرمون جارات الدرق مما يشير الى أنها تشتق من الخلايا الرئيسية.
- عند الولادة تكون معظم الخلايا من نوع الخلايا الرئيسة، وبعد البلوغ الجنسي مباشرة تظهر الخلايا الحامضية، وكذلك الخلايا الشحمية، ويزداد عددها مع التقدم بالعمر.

- في حالات نادرة قد توجد أجربة كاذبة ضمن جارات الدرق، ولكنها لا تؤثرعلى الجانب الوظيفي

يستهدف هرمون جارات الدرق بانيات العظم التي تستجيب بإفراز **عامل منبه لكاسرات العظم** Osteoclast-stimulating factor لزيادة عدد و نشاط كاسرات العظم. يسهل هذا إرتشاف المطرق العظمي المتكلس و تحرير الكالسيوم و بالتالي زيادة تراكيز الكالسيوم في الدم الذي يثبط إنتاج هرمون جارات الدرق. يثبط الكالستوتين المفرز من الدرق نشاط ناقضات العظم بخفض تركيز كالسيوم الدم و تسريع عملية التكون العظمي. لذا فإن للكالستوتين و هرمون جارات الدرق تأثيرات معاكسة و يشكلان آلية



الشكل (11 – 22) الغُدَدُ الدُّرَيقِيَّة (الغدة المجاورة للدَّرَقِ أو جارات الدرق). أربع عقيدات صغيرة ا تكون مغموسة عادةً مفي محفظة السطح الخلفي لغدة الدرق. تنشأ جنينياً من البلعوم الثالث و الرابع و تهاجر إلى الغدة الدرقية النامية من خلال عملية غالباً ما تؤدي إلى تواجد غدد دُرَيقِيَّة إضافية أو خارجية تترافق أحياناً مع التوتة.

مضاعفة لتنظيم مستوى كالسيوم الدم و هو عامل مهم في عملية الاسْتِتْباب Homeostasis (المحافظة على توازن الشوارد في الجسم).

- يعمل هرمون جارات الدرق بشكل غير مباشر على زيادة إمتصاص الكالسيوم من القناة الهضمية من خلال تحفيز تصنيع فيتامين D الضروري جداً لإمتصاص الكالسيوم. إضافة إلى زيادة نسبة الكالسيوم يعمل هرمون جارات الدرق على خفض تركيز الفوسفات في الدم و هذا التأثير ناجم عن نشاط هرمون جارات الدرق في الخلايا المستهدفة (خلايا النبيبات الكلوية) مما يؤدي إلى خفض إمتصاص الفوسفور و زيادة طرحه في البول.

التطبيق الطبي

a) في حالة ***تضخم جارات الدرق*** Hyperparathyroidism *تنخفض نسبة فوسفور الدم و تزداد نسبة الكالسيوم و غالباً ما ينتج عن هذه الحالة المرضية ترسبات مرضية للكالسيوم في أعضاء متعددة كالكلية (مسببة حصى كلوية) و الشرايين (تكلس الشرايين). في أمرض العظام الناجمة عن تضخم جارات الدرق يلاحظ زيادة عدد ناقضات (كاسرات) العظم و تضاعف التجاويف العظمية و الذي يطلق عليه* ***إلتهاب العظم الليفي الكيسي*** *Osteitis fibrosa cystica. إن عظام الأشخاص المصابين بهذا المرض أقل مقاومة للإجهاد و عرضة للكسر.*

b) في حالة ***قصور جارات الدرق*** *Hypoparathyroidism تزداد نسبة الفوسفور في الدم و تنخفض نسبة الكالسيوم إذ تصبح العظام أكثر كثافة و أكثر تمعدناً. تسبب هذه الحالة تقلصات تشنجية في العضلات الهيكلية و إختلاجات عامة تعرف* ***بالتكزز*** *Tetany هذه الأعراض ناجمة عن فرط في إثارة الجهاز العصبي نتيجة نقص شوارد الكالسيوم في الدم. يعالج الأشخاص المصابين بقصور الغدد الدريقية بأملاح الكالسيوم و فيتامين D لتعزيز إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء.*

ملاحظة: PTH-related peptide **هو** بروتين مشابه لـ PTH يُفرز بكميات قليلة من الجلد، العضلة القلبية، الغضروف المشاشي cartilage،epiphyseal الغدد الثديية، نقي العظم (.التأثيرات الفيزيولوجية لهذا الببتيد في الظروف الطبيعية تكون صغيرة نسبياً ولكن في حال أصيبت النسج السابقة بالسرطان فإنها تقوم بإفراز كمية مفرطة من،PTHrPوالذي يقوم بتخريب الهيكل العظمي وارتفاع نسبة كالسيوم الدم بشكل كبير

الغدد الصنوبرية Pineal gland

- تُعرف أيضاً بالجسم الصنوبري Epiphysis cerebri أو Pineal body، تشرف على النُظم اليومية لنشاطات الجسم.
- عضو صغير للغاية صنوبرية الشكل في الدماغ بطول 5-8 مم و أقصى عرض 3-5 مم، يزن ما يقارب 111 ملغ. تتطور الغدة الصنوبرية مع الدماغ من الأديم الظاهر العصبي في سقف الدماغ البيني و تتواجد خلف البطين الثالث متصلة بالدماغ بسويقة قصيرة.
- تُغطى الغدة الصنوبرية بنسيج ضام من الأم الحنون، تنشأ منه حواجز تحتوي على أوعية دموية صغيرة و تقسم الغدة الى قصيصات غير واضحة المعالم
- تحتوي الفصيصات مجموعات مختلفة الحجم من خلايا إفرازية و غير إفرازية داعمة.

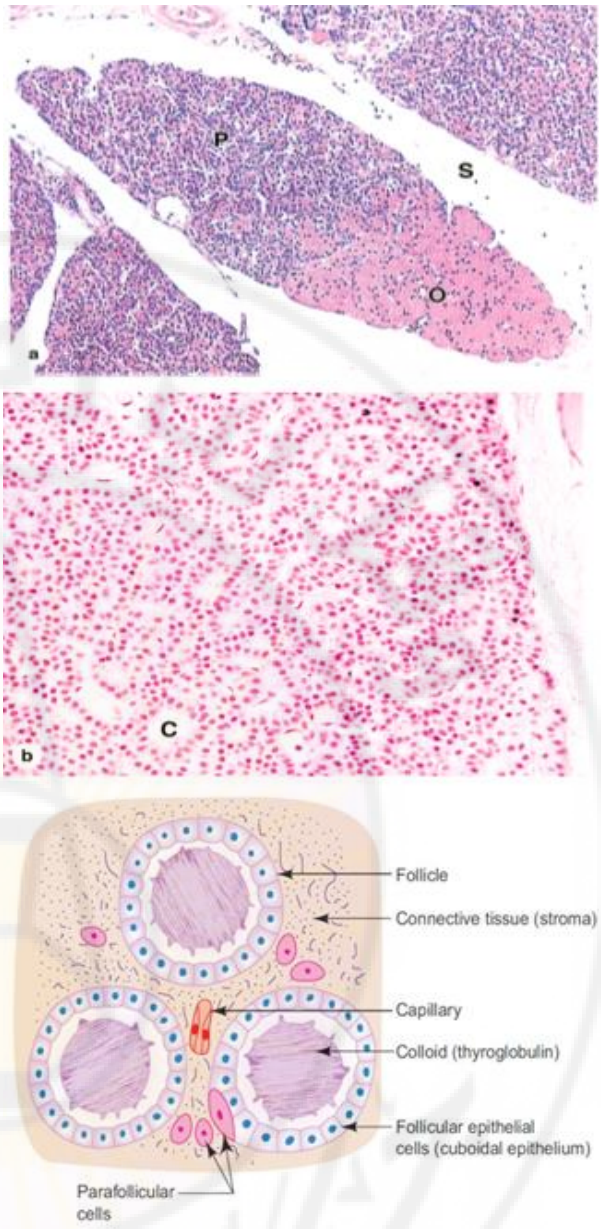
الخلايا الصنوبرية Pinealocytes (عصبونات إفرازية معدلة) أكثر الخلايا الإفرازية المتواجدة في الغدة الصنوبرية و تحتوي هيولى قعدية خفيفة فيها نوى كبيرة ذات كروماتين حقيقي غير منتظم و نوية واضحة (الشكل 11-22).

- تظهر الخلايا الصنوبرية بالمجهر الإلكتروني مليئة بالحويصلات الإفرازية و العديد من المتقدرات و إستطالات هيولية طويلة تمتد الى الحواجز الوعائية حيث تنتهي في إنتفاخات بالقرب من الشعيرات مما يشير الى وظيفتها الصماوية.

أنماط الخلايا الصنوبرية Types of Pinealocytes:

a) الخلايا الصنوبرية العاتمة Dark Pinealocytes: نواتها كثيفة جدا وانخماصها واضح وظيفتها غير معروفة غالب الظن أنها قد تكون أحد انماط الخلايا الجذعية Stem Cells

b) الخلايا الصنوبرية النيرة Light Pinealocytes : هي الخلية المعنية بانتاج الميلاتونين. تظهر نواتها بشكل واضح، لا يوجد انخماص في نواتها. غنية بالحويصلات الافرازية التي تمتلأ بالميلاتونين والسيروتونين



الشكل (11 – 21) الخلايا الرئيسية في جارات الدرق.(a) فص صغير لجارات الدرق محاط بحواجز (S) من نسيج ضام يظهر بشكل أساسي حبال كثيفة و متراصة من خلايا رئيسية صغيرة (P). تُظهر جارات الدرق مع تقدم العمر زيادة في عدد الخلايا الكبيرة الحمضية غير الوظيفية (O) و التي تتواجد مفردة أو على شكل تجمعات مختلفة الأحجام. تكبير 60 × صبغة H&E. **(b)** صورة مجهرية تبين خلايا رئيسية تلونها آيوزيني خفيف مع نوى دائرية مركزية التوضع تتواجد ضمن حبال خلوية مفصولة عن بعضها بشعيرات دموية **(c)** تفرز هذه الخلايا هرمون جارات الدرق متعدد ببتيد (PTH)

c) الخلايا الصنوبرية المغزلية Spindle Pinealocytes لها شكل مغزلي Fusiform متطاول و نواتها كبيرة وظيفتها غير معروفة.

- تنتج هذه الخلايا **الميلاتونين** Melatonin، و هي جزيئة ذات وزن جزيئي منخفض مشتقة من التربتوفان. تدخل ألياف عصبية ودية غير مغمدة بالنخاعين إلى الغدة الصنوبرية و تنتهي بين الخلايا الصنوبرية مشكلة بعض المشابك مع هذه الخلايا.

- **إفراز الميلاتونين** Melatonin Secretionيكون الميلاتونين في مراحل الطفولة المبكرة مرتفع. يبدأ إفراز الميلاتونين في عمر 4-3 أشهر .يرتفع مستواه في سن 3-1 سنوات ويثبط الـ GnRH. ينخفض مستواه في المراحل المبكرة من البلوغ. ينخفض مستواه بشكل ملحوظ بعد سن البلوغ. مع التقدم في العمر يتراجع إلى ان يصبح ربع ما كان عليه في الشباب

- بالإضافة إلى السيروتونين والميلاتونين والنور أدرينالين نلاحظ وجود عناصر أخرى في الغدة الصنوبرية عند إجراء تحليل لها. لوحظ أن الغدة الصنوبرية تتضمن بالإضافة إلى ما سبق كل مايلي :لوحظ وجود الـ GnRH مما يعني وجود محاوير لعصبونات تفرز الـ GnRH تأتي من الوطاء وتنتهي في العضو الصنوبري. لوحظ أيضاً وجود الـ TRH (الهرمون المطلق لموجهة الدرق) والأرجينين فازوبرسين Arginine Vasopressin (AVP)) والأنجيوتنسين Angeotensisn I 1, والسوماتوستاتين Somatostatine والـ Lipotropin والـ Melano والأنكيفالين Enkephalin والفاسوستوسين Vasotocin.جميع العناصر السابقة ليست مفرزات من الغدة الصنوبرية وإنما تأتي إليها نتيجة مسارات معينة تدخل سويقتها، وأغلبها من تحت المهاد (الوطاء).

- يزداد إفراز الميلاتونين من الخلايا الصنوبرية في الظلام و يُثبط أثناء النهار. تسبب التغيرات اليومية في تركيز الميلاتونين في الدم تغيرات في نشاط الوطاء و الغدة النخامية و الأنسجة الصماوية الأخرى التي تحدد النُظم اليومية (24 ساعة ليلاً/نهاراً) للوظائف الفيزيولوجية و السلوكيات.

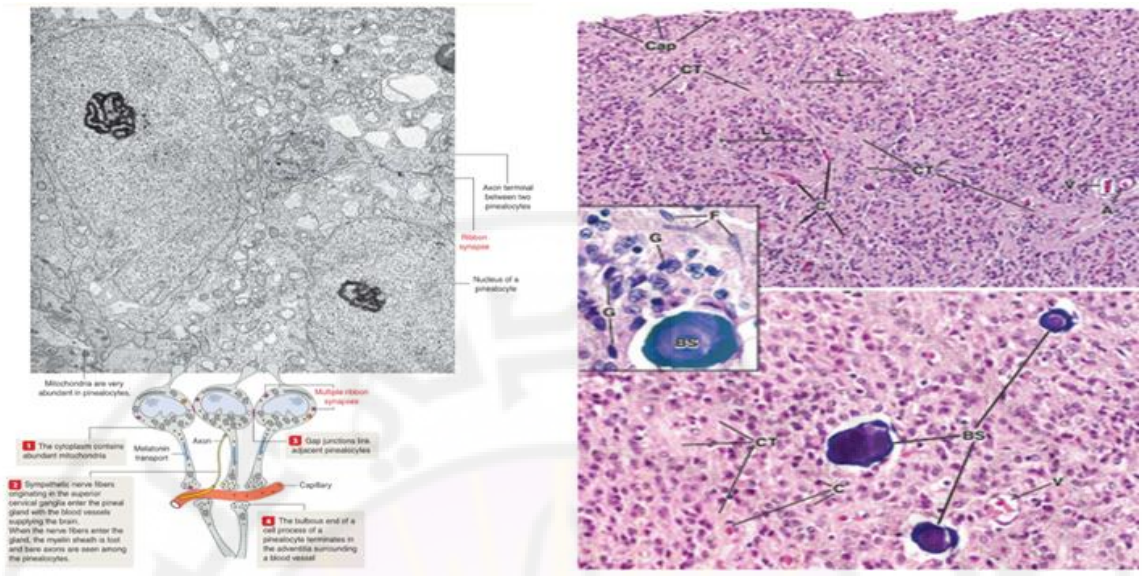
- يتحسس الإنسان و الثديات الأخرى دورة الظلام و النهار في شبكية العين و تنقلها الى الخلايا الصنوبرية عبر الحزمة الشبكية الوطائية و النواة فوق التصالبية و حزمة الألياف الودية الداخلة الى الصنوبرية.

تعمل الغدة الصنوبرية كموصل عصبي صماوي و تقوم بتحويل الدفعات العصبية فيما يتعلق بالنهار و الظلمة الى إختلافات في أداء وظائف العديد من الهرمونات

خلايا دبقية خلالية Interstitial glial cells

- تحتوي هذه الخلايا على بروتين حمضي ليفي دبقي لذا فهي تشبه تقريباً الخلايا النجمية الدبقية. تتميز بتطاول نواها و تتلونها بشدة أكثر من الخلايا الصنوبرية
- تمتلك إستطالات هيولية طولية و تتواجد عادة بين مجموعات الخلايا الصنوبرية في الأماكن حول الوعائية.
- تشكل الخلايا الصنوبرية النجمية حوالي 5% من خلايا الغدة الصنوبرية.

- من أهم الصفات المميزة للغدة الصنوبرية هو وجود حصيات مختلفة الأحجام من أملاح الكالسيوم و المغنيزيوم تدعى **أجسام رمالية** Corpora arenaceaأو **رمال الدماغ** Brain sand
  - تتشكل نتيجة بالترسب حول ترسبات بروتينية خارج خلوية.
  - تظهر الحصيات في فترة الطفولة و تزداد تدريجياً في العدد و الحجم مع تقدم العمر دون تأثير على وظيفة الغدة.
  - تراكم رمال الدماغ يظهر عاتماً بالأشعة السينية لذا تشكل الغدة الصنوبرية علامة مميزة في التصوير الشعاعي و الدراسات الطبوغرافية الحاسوبية للدماغ.



الشكل 11–22 على اليسار :يوضح بنية الخلية صنوبرية بالمجهر الإلكتروني و رسم تخطيطي يوضح علاقة استطالات الخلايا الصنوبرية بالأوعية الدموية . **على اليمين** صورة مجهرية تبين مجموعة من خلايا صنوبرية محاطة بحواجز (CT) تحتوي على وريدات و شعيرات دموية (C and CAP). بالتكبير العالي تظهر العديد من الخلايا الصنوبرية بنوى حقيقية الكروماتين يمكن تمييزها عن الخلايا الدبقية النجمية (G) الداكنة و ذات النوى المتطاولة و خلايا أرومات ليفية. تتوضع الخلايا النجمية في الحواجز بالقرب من الأوعية الدموية (V). الشعيرات الدموية (أسهم) ليست غزيرة كما في الغدد الصماوية الأخرى. في الطرف الأيسر السفلي يشاهد أيضاً ترسبات معدنية خارج خلوية تدعى الأجسام الرملية (BS) ما تزال أهميتها الوظيفية غير معروفة و لكن هي علامة مميزة للغدة الصنوبرية.و هو بنية متكلسة تعرف برمل الدماغ. يوجد على طول الحواجز الضامة ألياف أو محاوير غير مغمدة ودية ترتبط بشكل غير مباشر مع العصبونات المستقبلة للضوء في شبكية العين و تسير بإتجاه الخلايا الصنوبرية لتنبيها على تحرير الميلاتونين في أوقات الظلام. تعد مستويات الميلاتونين الجاري في الدم أحد عوامل تحديد النُظم اليومية و النشاطات الوظيفية في أنحاء الجسم

1. Which of the following accurately describes glucocorticoids?
a. Include the steroid hormone aldosterone
b. Are produced in response to stimulation by ACTH
c. Are produced primarily by the zone glomerulosa
d. Typically enhance the immune response
e. Include the steroid hormone DHEA

2. Pregnant women who have begun labor but in whom this process
is no longer progressing are ofen given an IV injection of Pitocin
to stimulate uterine contractions and facilitate parturition. Pitocin is a trade name of a hormone produced in what endocrine tissue?
a. Pars distalis
b. Ovarian follicles
c. Pars nervosa
d. Placenta
e. Pars tuberalis

3. What hormone is produced in response to decreased blood calcium levels?
a. Pancreatic polypeptide
b. β-endorphin
c. Somatostatin
d. Calcitonin
e. PTH

4. Addison disease (or adrenal cortex insufciency) is a disorder, usually autoimmune in origin, which can cause degeneration and cell
loss in the adrenal glands. Fludrocortisone is a mineralocorticoid
used to treat Addison patients. Response to this drug indicates that
which region of the adrenal glands was involved in the disease?
a. Medulla
b. Zona glomerulosa
c. Zona reticularis
d. Macula densa
e. Zona fasciculat