

## استثارة العضلات الهيكلية: أ. الانتقال العصبي العضلي ب. التقارن الاستثاري التقلصي

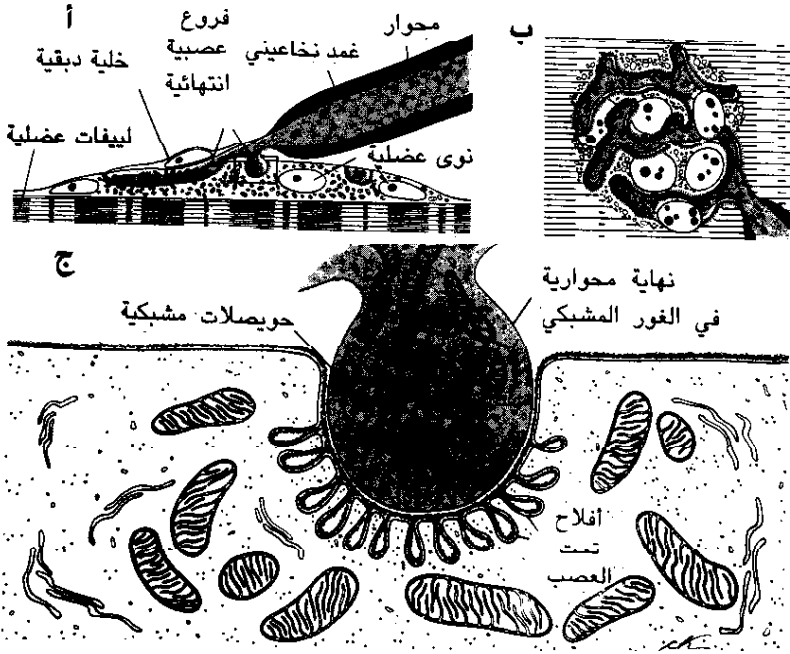
وتغطي هذه البنية كلها بخلية شفان واحدة لعزل الصفيحة الحركية الانتهازية عن السوائل المحيطة بها. كما يبين الشكل 7-1 ج صورة مجهرية الكترونية للموصل بين نهاية محوار أحادي الفرع وغشاء ليف عضلي. ويسمى انغماد الغشاء «الميزاب المشبكي» synaptic gutter أو «الغور المشبكي» synaptic trough، كما تسمى الفسحة بين النهاية والليف العضلي «الفلح المشبكي» synaptic cleft وهو بسعة 20-30 نانومتراً وتحته صفيحة قاعدية وهي طبقة رقيقة من ألياف مشبكية اسفنجية ينتشر خلالها سائل خارج الخلايا. ويوجد في قعر الميزاب العديد من الطيات الصغيرة من غشاء العضلة والتي تسمى الأفلاح تحت العصبية subneural clefts وتزيد هذه سطح الباحة التي يمكن أن يعمل عليها الناقل المشبكي.

ويوجد في نهاية المحوار العديد من المستقدرات التي تغذي بصورة رئيسية الطاقة اللازمة لتركيب الناقل الاستثاري الأسيتيل كولين، التي تستثير بدورها الليف العصبي. ويصنع الأسيتيل كولين في هولى النهايات ولكنه يتمص بسرعة إلى العديد من الحويصلات المشبكية الصغيرة التي يقارب عددها 300000 حويصلة في نهايات الصفيحة الانتهازية الواحدة في الحالة السوية. وتلتصق بمطرس matrix الصفيحة القاعدية كميات كبيرة من إنزيم إستراز الأسيتيل كولين الذي يدمر الأسيتيل كولين.

## انتقال الدفعات من الأعصاب إلى الألياف العضلية الهيكلية: الموصل العصبي العضلي

تغذي العضلات الهيكلية بألياف عصبية نخاعينية كبيرة تتأصل من العصبونات الحركية للقرون الأمامية للنخاع الشوكي. وقد أشرنا في الفصل السابق إلى أن كل ليف عصبي يتفرع عادة عدة مرات وينبه من ثلاثة ألياف عضلية هيكلية إلى عدة مئات منها. وتولد نهايات الأعصاب اتصالات مع الألياف العضلية تسمى الموصلات العصبية العضلية neuromuscular junctions في النقطة الوسطية تقريباً من الألياف العضلية بحيث ينتشر منها جهد الفعل بالاتجاهين على طول الليف. ويوجد موصل واحد فقط في كل ليف من الألياف العضلية ما عدا 2% منها.

**التشريح الفيزيولوجي للموصل العصبي العضلي** — «الصفيحة الحركية الانتهازية». يبين الشكل 7-1 (أ و ب) الموصل العصبي العضلي بين ليف عصبي نخاعيني كبير وليف عضلي هيكلية، حيث يتفرع الليف العصبي عند نهايته مكوناً معقداً من نهايات عصبية متفرعة تنغمد في الليف العضلي ولكنها تبقى خارج غشائه البلازمي بصورة تامة. وتسمى هذه البنية كلها «الصفيحة الحركية الانتهازية» motor end plate



الشكل 1-7. مناظر مختلفة للصفحة الحركية الانتهازية. (أ) مقطع طولاني خلال الصفحة الانتهازية. (ب) منظر سطحي للصفحة الانتهازية. (ج) منظر مجهري الكتروني لنقطة التلامس بين إحدى نهايات السموار وغشاء الليف العضلي والذي يمثل المنطقة المثثة المبينة في أ (ماخوذ من: Fawcett as modified from R. Coutteaux: Bloom & Fawcett: Textbook of Histology. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1986).

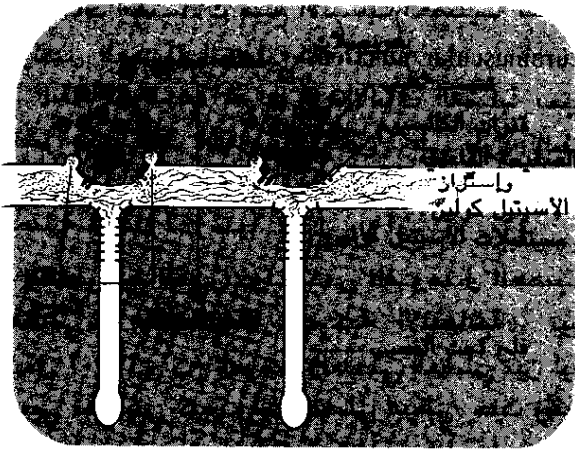
تأثير الأستيل كولين على الغشاء بعد المشبك في فتح قنوات التيوب الأيوني الأستيل كولين. يبين الشكل 2-7 عدة مستقبلات أستيل كولين في غشاء العضلة. وفي الحقيقة فهي قنوات التيوب الأيوني الأستيل كولين وتقع بصورة تامة تقريباً بالقرب من فوهات الأفلاح تحت العصبية الممتدة مباشرة تحت منطقة القضبان الكثيفة حيث تفرغ حويصلات الأستيل كولين في الغور المشبكي.

إفراز النهايات العصبية للأستيل كولين

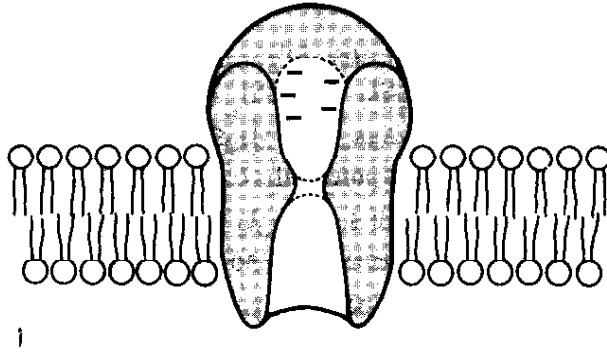
تحرر الدفعة العصبية عند وصولها إلى الموصل العصبي العضلي حوالي 125 حويصلة أستيل كولين من النهايات إلى الفلج المشبكي. ويبين الشكل 2-7 بعض تفصيلات هذه الآلية مبيناً منظرًا موسعاً لميزاب مشبكي مع الغشاء العصبي في الأعلى والغشاء العضلي إلى الأسفل وتحت أفلاحة تحت العصبية.

وتوجد على السطح الداخلي للغشاء العصبي قضبان خطية كثيفة linear dense bars يظهر مقطعها العرضي في الشكل 2-7. وتوجد على كل من جهتي القضيب الكثيف الواحد جسيمات بروتينية تخترق الغشاء ويعتقد أنها قنوات كالسيومية قلوطنية التيوب. وعندما ينتشر جهد الفعل على هذه النهايات تفتح هذه القنوات وتسمح بمرور كميات كبيرة من الكالسيوم لتنتشر إلى داخل النهاية. وتفرض أيونات الكالسيوم يوم بدورها تأثيراً مناسباً على حويصلات الأستيل كولين جاذبة إياها إلى الغشاء العصبي المجاور للقضبان الكثيفة. وتندغم بعض هذه الحويصلات مع الغشاء العصبي وتفرغ أستيل كولينها إلى غور المشبك بعملية التسريب (الالتقاط) exocytosis.

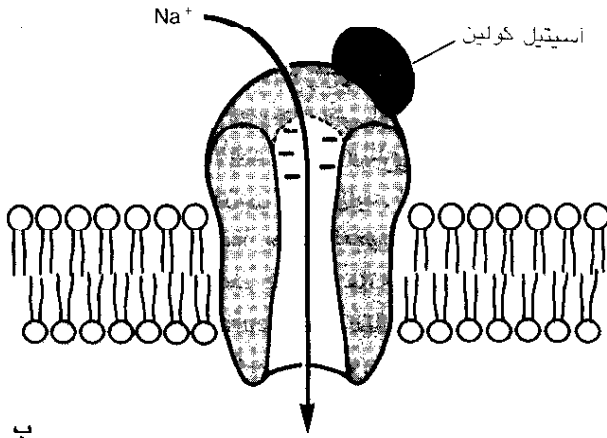
وبالرغم من أن بعض التفصيلات السابقة لازالت تخمينية لكن المعروف أن المنبه المؤثر المحرر للأستيل كولين من الحويصلات هو دخول أيونات الكالسيوم. وبالإضافة لذلك فإن الحويصلات تفرغ من خلال الغشاء المجاور للقضبان الكثيفة.



الشكل 2-7. تحرير الأستيل كولين من الحويصلات المشبكية عند الغشاء العصبي للموصل العصبي العضلي. ويلاحظ التجاور القريب لمواقع التحرير مع مستقبلات الأستيل كولين عند فوهات الأفلاح تحت العصبية.



1



ب

الشكل 3-7. قناة الأسيتيل كولين. (أ) في حالة الغلق، (ب) بعد التصاق الأسيتيل كولين وبعد فتح التغيير التشكلي للقناة للسماح للمزيد من أيونات الصوديوم بدخول الليف واستئارة التقلص. وبلاحظ التقيد السلبى عند فومة القناة الذي يمنع مرور الأيونات السلبية.

خاصة بالصفحة القاعدية، وهي طبقة اسفنجية من نسيج رابط رقيق يملأ غور المشبك بين النهاية قبل المشبكية وغشاء العضلة بعد المشبك. (2) تنتشر كمية صغيرة منه إلى خارج غور المشبك ولا تصبح بعد ذلك مهياة للعمل على غشاء الليف العضلي.

ومع ذلك فإن الفترة القصيرة جداً التي يبقاها الأسيتيل كولين في الغور - بضع مليونان على الأكثر - تكون كافية دائماً تقريباً لاستئارة الليف العصبي. ومن ثم تمنع الإزالة السريعة للأسيتيل كولين إعادة استئارة العضلة بعد أن ينتهي الليف من جهد الفعل السابق.

«جهد الصفحة الانتهاية» واستئارة الليف العضلي الهيكلية. يؤدي الغزو المباشر لأيونات الصوديوم لداخل الليف العضلي عند فتح قنوات

والمستقبلة هي معقد بروتيني كبير له وزن جزيئي كلي يبلغ 275000. ويتكون المعقد من خمس وحدات بروتينية ثانوية، 2 من بروتينات ألفا، و 3 من بروتينات بيتا و دلتا وغاما. وهي تخترق كل سمك الغشاء وتتراص كل واحدة منها بجانب الأخرى بشكل دائري لتكون قناة نيببية. وتبقى القناة متضيقة إلى أن يلتصق الأسيتيل كولين بإحدى الوحدات الثانوية. ويسبب هذا تغييراً تشكلياً يفتح القناة كما هو مبين في الشكل 3-7 حيث تظهر القناة العليا مغلقة بينما فتحت السفلى بالتصاق جزيء أسيتيل كولين.

وتبلغ أقطار الأسيتيل كولين عندما تكون مفتوحة 0.65 نانومتر، وهي كبيرة لدرجة تكفي للسماح بمرور كل الأيونات الموجبة المهمة - أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم - من خلالها بسهولة. ومن الناحية الثانية لا تمر الأيونات السلبية مثل أيونات الكلور خلالها بسبب الشحنات السلبية الشديدة التي توجد في فم القناة.

ومع ذلك فمن الناحية العملية يمر الكثير من أيونات الصوديوم خلال قنوات الأسيتيل كولين أكثر من أية أيونات أخرى للسببين التاليين: الأول هو وجود أيونين موجبين فقط في تركيز عالٍ كافٍ لتوليد أي تأثير مهم وهما أيونات الصوديوم الموجودة في السائل خارج الخلايا وأيونات البوتاسيوم في السائل داخل الخلايا. والثاني هو أن الجهد السلبى الشديد على داخل الغشاء العضلي الذي يبلغ -80 إلى -90 مليفولت يسحب أيونات الصوديوم الموجبة الشحنة إلى داخل الليف في الوقت الذي يمنع فيه نزوح أيونات البوتاسيوم للخارج عندما تحاول ذلك.

ولهذا وكما هو مبين في القسم السفلي من الشكل 3-7 تصبح محصلة تأثير فتح القنوات الأسيتيل كولينية التبوب هي السماح لأعداد كبيرة من أيونات الصوديوم بالدخول إلى داخل الليف حاملة معها أعداداً كبيرة من الشحنات الموجبة. ويخلق هذا جهداً موضعياً يسمى جهد الصفحة الانتهاية end plate potential الذي يبدأ جهد فعل عند الغشاء العضلي بسبب التقلص العضلي.

إتلاف الأسيتيل كولين المحرر بإستراز الأسيتيل كولين. يستمر الأسيتيل كولين الذي يحرق في غور المشبك في تنشيط مستقبلاته طيلة مدة وجوده في الغور ولكنه يزال منه بطريقتين: (1) يتلف معظمه بواسطة إنزيم إستراز الأسيتيل كولين الملتصق بصورة

**العضلي؛ تعب الموصل.** تولد عادة كل دفعة تصل إلى الموصل العصبي العضلي جريان تيار في الصفيحة الانتهائية حوالي ثلاثة أو أربعة أضعاف ما يلزم لتنبيه الليف العضلي. ولذلك يقال إن للموصل العصبي العضلي «عامل سلامة» safety factor عالٍ جداً. ومع ذلك فإن التنبيه الصناعي لليف العصبي بسرعة أكثر من 100 في الثانية الواحدة ولعدة دقائق غالباً ما ينقص عدد حويصلات الأسيتيل كولين التي تحرر عند كل دفعة إلى حد يفشل عنده مرور الدفعات إلى الليف العضلي. ويسمى هذا تعب الموصل العصبي العضلي وهو شبيه بتعب المشابك في الجهاز العصبي المركزي ولا يحتمل حصول تعب الموصل العصبية العضلية في الحالات السوية إلا عند أعلى مستويات تعب الفعاليات العضلية فقط.

### البيولوجيا الجزيئية لتكوين الأسيتيل كولين وتحريره

المعروف أن الموصل العصبي العضلي كبير لدرجة كافية تسهل دراسته، لذلك أصبح أحد المواصل القليلة للجهاز العصبي الذي عملت عليه الدراسات المفصلة العديدة الخاصة بالتوصيل الكيميائي. وتتم عمليات تكوين وتحرير الأسيتيل كولين في هذا الموصل بالمرحل التالية:

1. يكون جهاز غولجي حويصلات صغيرة جداً بحجم حوالي 40 نانومتراً في جسم خلية العصبون الحركي في النخاع الشوكي وتنقل هذه الحويصلات بعد ذلك بجريان جبلة الممرار خلال ليه من جسم الخلية المركزية إلى الموصل العصبي العضلي عند نهاية الليف العصبي وتتجمع حوالي 300000 من هذه الحويصلات في نهايات صفيحة انتهائية واحدة.

2. يركب الأسيتيل كولين في العصارة الخلوية في نهاية الألياف العصبية ولكنه ينقل خلال أغشية الحويصلات إلى داخلها حيث يخزن بشكل مركز بمعدل حوالي 10000 جزيء أسيتيل كولين في كل حويصلة.

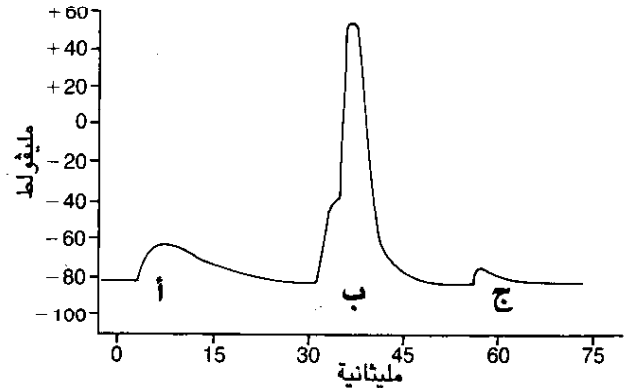
3. وفي حالات الراحة، تندغم حويصلة عرضية مع الغشاء السطحي للنهية العصبية وتحرر ما فيها من أسيتيل كولين إلى ميزاب المشبك. وعندما يتم ذلك يتولد في الموضع المحلي لليف العضلي ما يسمى «جهد الصفيحة الانتهائية الصغرى» miniature end plate potential بشدة تبلغ حوالي 0.4 مليفولط تقريباً ويديم لبضع مليثوان. وينتج ذلك بفعل «الرزمة» المكونة من 10000 جزيء أسيتيل كولين».

4. عند وصول جهد الفعل إلى النهاية العصبية فإنه يفتح عدة قنوات كالسيوم في غشائها لأن هذه النهاية تحوي الكثير من قنوات الكالسيوم القوطية التبوب، وكننتيجة لذلك

الأسيتيل كولين إلى زيادة جهد الغشاء في الموقع الموضعي للصفيحة الانتهائية بالاتجاه الموجب لحد 50-75 مليفولط مكوناً جهداً موضعياً يسمى «جهد الصفيحة الانتهائية» end plate potential. وإذا ما تذكرنا من الفصل 5 بأن الزيادة المفاجئة لجهد الغشاء إلى ما يزيد على 20-30 مليفولط كافية لبدء تلقيم راجع موجب ينشط قناة الصوديوم فنتمكن أن نفهم الآن بأن جهد الصفيحة الانتهائية المولد بتنبيه الأسيتيل كولين هو أكبر بكثير في الحالة السوية من أن يكون كافياً لبدء جهد فعل في الليف العضلي.

ويبين الشكل 4-7 سبداً بدء جهد الصفيحة الانتهائية لجهد الفعل. وتظهر في الشكل ثلاثة جهود صفيحات انتهائية منفصلة، فالجهدان أ، ج هما أضعف من أن يولداً جهد فعل ولكنهما مع ذلك يولدان الجهود الموضعية الضعيفة المسجلة في الشكل. وعلى النقيض من ذلك الجهد ب الأشد كثيراً والذي يولد تأثيراً ذاتي التجدد للجريان الغزير والمتزايد لأيونات الصوديوم إلى داخل الليف فيبدأ جهد الفعل. أما جهد الصفيحة الانتهائية الضعيف عند نقطة أ فإنه قد نتج عن تسميم العضلة بالكورار curare، وهو عقار يحصر تيوب فعل الأسيتيل كولين على قنواته ويحتمل أن يكون ذلك بتنافس مع الأسيتيل كولين على مستقبلاته. وقد نتج جهد الصفيحة الانتهائية الضعيف عند نقطة ج من تأثير الـ botulinum toxin وهو ذيفان جرثومي يقلل من تحرير النهايات العصبية للأسيتيل كولين.

### «عامل السلامة» للانتقال في الموصل العصبي



الشكل 4-7. جهد فعل الصفيحة الانتهائية. (أ) جهد صفيحة انتهائية مضعف في عضلة مكورة لدرجة أضعف من أن يولد جهد فعل. (ب) جهد فعل صفيحة انتهائية سوي مولداً جهد فعل عضلي. (ج) جهد صفيحة انتهائية مضعف بالذيفان الرشيق الذي يقلل من تحرير الصفيحة الانتهائية للأسيتيل كولين وأضعف من أن يولد جهد فعل عضلي.

التوبوكورارين على الغشاء ومن المحتمل أن يكون ذلك بالتناقص مع الأسيتيل كولين على المواقع المستقبلية للغشاء، ولن يتمكن الأسيتيل كولين عندئذ من زيادة نفوذ قنواته لدرجة كافية لبدء موجة إزالة استقطاب جديدة.

**العقاقير التي تنبه الموصل العصبي العضلي بتعطيل إستراز الأسيتيل كولين.** تتمتع ثلاثة عقارات معروفة بصورة خاصة وهي النيوستغمين والفيزوستغمين وثنائي إيزوبروبيل فلوروفسفات من تعطيل عمل إستراز الأسيتيل كولين وتمنعه من حملية الأسيتيل كولين الذي تحرره الصفيحة الانتهائية في المشابك. وكنتيجة لذلك تزداد كمية الأسيتيل كولين مع ورود الدفعات العصبية المتتالية بحيث تتراكم كميات كبيرة منه وتنبه الليف العضلي تنبيهاً متكرراً مما يسبب التشنج العضلي حتى عند ورود بضعة دفعات عصبية فقط إلى العضلة. ويمكن أن يسبب ذلك الموت بسبب تشنج الحنجرة الذي يؤدي إلى الاختناق.

ويتحد النيوستغمين والفيزوستغمين مع إستراز الأسيتيل كولين ويبطئه لعدة ساعات ثم ينزاحان بعدها عنه فيعود نشاطه ثانية. ومن الناحية الأخرى فإن ثنائي الإيزوبروبيل فلوروفسفات الذي له استعمالات عسكرية عند استعماله كغاز أعصاب شديد التأثير حيث أنه يبطل عمل إستراز الأسيتيل كولين لعدة أسابيع مما يجعله عقاراً مميتاً حقاً.

### الوهن العضلي الوبيل

يصيب مرض الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis شخصاً واحداً من كل 20000، ويولد الشلل في المصاب به بسبب عدم مقدرة الموصل العصبي العضلي من نقل الإشارات العصبية من الألياف العصبية إلى الألياف العضلية. وقد ثبت مرضياً وجود أضداد تهاجم البروتينات الناقلة الأسيتيل كولينية التوبوب في دماء معظم هؤلاء المرضى ولذلك يعتقد أن الوهن العضلي الوبيل هو مرض مناعي ذاتي يولد فيه المريض أضداداً ضد قنواته المنشطة بالأسيتيل كولين.

وبصرف النظر عن السبب فإن جهود الصفيحات الانتهائية التي تتولد في الألياف العضلية تكون ضعيفة جداً لحد أضعف من أن تتمكن من تنبيه الألياف بدرجة كافية. وإذا كان المرض شديداً لدرجة كبيرة يموت المريض من الشلل وخاصة شلل عضلاته التنفسية. ومع ذلك فمن الممكن تخفيف المرض بالمعالجة بالنيوستغمين أو بأحد الأدوية المضادة لإستراز الأسيتيل كولين التي تساعد على تكديس كمية كبيرة من الأسيتيل كولين في فلق المشبك فيتمكن المريض المشلول من الحركة والعمل بصورة طبيعية تقريباً بعد دقائق من ذلك.

يزداد تركيز أيونات الكالسيوم في النهاية حوالي مئة ضعف ويزيد ذلك بدوره من سرعة اندغام حويصلات الأسيتيل كولين بغشاء النهاية بحوالي 10000 ضعف، وعندما تندغم الحويصلة ينفجر سطحها الخارجي خلال غشاء الخلية وتولد بذلك تسرباً للأسيتيل كولين إلى فلق المشبك. وتنفجر في العادة حوالي 200-300 حويصلة مع كل جهد فعل. وتتم هذه السلسلة من الحوادث في حوالي 5 مليثوان.

5. بعد أن تحرر كل حويصلة محتواها من الأسيتيل كولين يصبح غشاؤها جزءاً من غشاء الخلية. ولكن هذه الحويصلات التي تتوفر في نهاية العصب لا تكفي إلا لانتقال بضعة آلاف دفعة عصبية فقط. ولذلك فإن استمرار عمل الموصل العصبي العضلي يقتضي استرداد الحويصلات من الغشاء العصبي. ويتم ذلك بعملية الالتقام الخلوي endocytosis التي شرحنا في الفصل الثاني. وتظهر بعد انتهاء جهد الفعل «وهاد مغلفة» coated pits على سطح الغشاء الانتهائي للعصب تولدها البروتينات القلوصة للعصارة الخلوية، وخاصة بروتين الكلاثرين clathrin، التي تظهر ملتصقة تحت الغشاء في مواقع الحويصلات الأصلية. ثم تتقلص هذه البروتينات القلوصة خلال 20 ثانية مسببة قطع الوهاد ودفعها بعيداً إلى داخل الغشاء مكونة بذلك حويصلات جديدة. ثم ينقل الأسيتيل كولين خلال بضع ثوان أخرى إلى داخل هذه الحويصلات التي تصبح مهياة مرة أخرى لدورة جديدة من تحرير الأسيتيل كولين.

### العقاقير التي تؤثر على النقل في الموصل العصبي العضلي

**العقاقير التي تنبه الليف العضلي بفعل شبيهه بفعل الأسيتيل كولين.** تمتلك العديد من المركبات المختلفة مثل الميثاكولين والكارباكول والنيكوتين تأثيراً على الألياف العصبية شبيه بتأثير الأسيتيل كولين عليها. والفرق بين هذه العقاقير والأسيتيل كولين هو أنها لا تدمر بواسطة إستراز الأسيتيل كولين وإنما تدمر ببطء شديد بحيث أنها متى وضعت على الليف العصبي يدوم فعلها لعدة دقائق أو لساعات. وتولد كميات صغيرة من أي من العقاقير الثلاثة المذكورة، عند وضعها على ليف عضلي، مناطق موضعية مزالة الاستقطاب. وفي كل مرة يعاد فيها استقطاب الليف العصبي في مواضع أخرى فيه تولد هذه المواقع المزالة الاستقطاب جهود فعل جديدة بسبب تسرب أيونات فتولد بذلك حالة تشنجية.

**العقاقير التي تحصر النقل في الموصل العصبي العضلي.** وهي مجموعة من العقاقير التي تسمى العقاقير الكورارية الفعل والتي تتمتع من منع مرور الدفعات العصبية من الصفيحة الانتهائية إلى العضلة. فمثلاً يؤثر