مقرر البيولوجيا – علم الخلية

لطلاب التشخيص والعلاج الشعاعي – سنة أولى علوم صحية

أستاذ المقرر: أ. د. منيف غريب

الفصل الأول:

أشكال الخلايا وتعضيها

تُعرّف الخلية بأنها أصغر وحدة تركيبية في الجسم قادرة على الحياة والقيام بجميع الوظائف الحيوية من تكاثر وتغذية واستقلاب وطرح الفضلات. وترتبط بداية علم الخلية باكتشاف المجهر الضوئي من قبل العالم روبرت هوك في عام ١٦٦٥، حيث أظهر فحصه لمقاطع من الفلّين بوساطة المجهر الذي صمّمه وجود حجيرات صغيرة فيها أطلق عليها اسم خلايا cells. وبعد ذلك وضع العالمان شلايدنSchleiden في عام ١٨٣٨ وشوان في عام ١٨٣٩ معاً ما يعرف بالنظرية الخلويّة cell theory في الحيوان والنبات والتي تلخّصت في نقاط ثلاث هي:

١) لا توجد الحياة إلاّ في الخليّة التي تعد الوحدة البنائيّة والوظيفية الأساسية لجسم الكائن الحي، وعليه فإنّ الكائنات الحيّة تتكوّن من وحدات بنائيّة هي الخلايا.

٢) تعتبر الخلية أساس توارث الحياة وانتقالها.

٣) توجد علاقة متبادلة بين جميع مكوّنات الخليّة.

وقد ظلت دراسة علم الخلية حتى أوائل الأربعينات من القرن الماضي قاصرةً على وصف المكوّنات البنائيّة للخليّة، إلى أن حدث تقدّم كبير في وسائل التقانات الخلويّة، كاختراع المجهر الإلكتروني electron microscope، وتقانة الطرد المركزي الفائق السرعة ultracentrifugation، والتصوير الإشعاعي الذاتي autoradiography، إضافة إلى التقدّم الكبير في العلوم الأخرى ذات الصلة بعلم الخليّة وبخاصّة علم الكيمياء الحيويّة biochemistry والفيزياء الحيوية biophysics، ممّا أدّى إلى حدوث طفرة كبيرة في علم الخلية، بحيث أصبح التركيب الدقيق لكل عضيّةorganelle من عضيّاتها مقترناً بدراسات مستفيضة عن الوظائف التي تقوم بها، وتطور نتيجة لذلك علم حياة الخلية الجزيئي molecular cell biology الذي يهتم بدراسة بنية العضيّات على المستوى الجزيئي وإيضاح الكثير من المفاهيم والأفكار حول بنية المادّة الوراثية والبروتينات وآلية عمل الكثير من المورّثات.

ولعلّ من أهم الأسباب لذلك الاهتمام بعلم الخلية هو كونها لبنة الحياة الأساسية لجميع الكائنات الحية على اختلاف أنواعها. فكل كائن حي نشأ من خلية واحدة هي البيضة الملقّحة، ومن هذه الأخيرة تكوّن الجسم بأكمله.

تقسم الكائنات الحية حسب عدد الخلايا المكوّنة لأجسامها إلى مجموعتين:

أولاً: كائنات وحيدة الخلية تسمّى الحيوانات الأوليprotozoa تتألّف أجسامها من خلية واحدة (كالبرامسيوم والمتحوّلات) تؤدّي جميع وظائف الحياة المعروفة من نمو واستقلاب وتنفس وتكاثر وامتصاص وإفراز.

ثانياً: كائنات كثيرات الخلايا تسمّى الحيوانات التوالي metazoa تتألف أجسامها من عدد كبير من الخلايا تنشأ جميعها من خلية واحدة هي البيضة الملقّحة zygote التي تنقسم انقسامات كثيرة جدّاً لتعطي خلال مراحل التشكّل الجنيني ملايين الخلايا التي تترتّب بطريقة خاصّة ومتناسقة مع بعضها مشكّلة أنسجة الجسم المختلفة. تقوم كل خلية من هذه الخلايا بوظيفة معيّنة، ويتضافر عملها معاً لصالح الجسم كلّه. فإذا أدّت هذه الخلايا الوظائف المناطة

بها بصورة سليمة صلح حال الجسم بأكمله. وإذا مرضت الخلايا واختلّت وظائفها مرض الجسم بأكمله. فعندما يصيب المرض خلايا البنكرياس يصاب الفرد بمرض السكري، وإذا اختلّ نشاط الغدّة النخامية أصبح الفرد قزماً أو عملاقاً. وقد تمرض خليّة واحدة فقط في الجسم كلّه متحوّلةً إلى خليّة سرطانية مؤديةً إلى إمراض الجسم بأكمله. وبناءً على ذلك أصبح التعريف الحديث للمرض "هو خلل يحدث في خلايا معيّنة فينعكس كحالة مرضيّة واضحة". وهذا ما جعل الخلية مجالاً خصباً للدراسات والبحوث في جميع تلك الحالات المرضية

وتقسم الخلايا، من جهة أخرى، استناداً إلى بنيتها وتعضّيها الخلوي العام إلى نوعين:

أولاً: الخلايا طليعيات النوى prokaryotes: وتضم الجراثيم bacteria والطحالب الزرقاء المخضرّة cyanobacteria، وتتميز بثلاث صفات أساسية :

- غياب الغشاء النووي، أي أنّها لا تشتمل على نواة نموذجيّة، وبالتالي فإنّ المادّة الوراثية التي تأخذ شكل حلقة دائرية توجد مختلطة مع مكتنفات السيتوبلاسما وتسمّى النكليوئيدnucleoid.
- تحدث جميع التفاعلات الحيوية الكيميائية داخل الخلية طليعية النوى في العصارة الخلوية لخلوها من عضيات سيتوبلاسمية متخصصة ، حيث تبدو سيتوبلاسما الخلية طليعية النوى لدى فحصها بالمجهر الالكتروني متجانسة وفيها جسيمات ريبية فقط، أي تتصف بغياب العضيّات السيتوبلاسمية كالشبكة البلاسمية الداخلية وجهاز غولجي والميتوكوندريات والجسيمات الحالّة ، أي يغيب فيها النظام الغشائي الداخلي endomembrane system المميّز للخلايا حقيقيّات النوى، كما أن الجسيم المركزي لا يوجد في هذا النمط من الخلايا (الشكل : ١ــ١).
- يحاط الغشاء الخلوي في الخلية طليعية النوى بجدار صلب يدعى جدار الخلية Cell Wall يؤمن لها الدعم . و يتروح حجم الخلية طليعية النوى مابين ١٠ــ 0.1 ميكرومتر .
- لا تتكاثر الخلايا طليعيات النوى بالانقسام الخيطي .

ثانياً: الخلايا حقيقيّات النوى eukaryotic cells: وتضم جميع الكائنات الحيّة الأخرى الحيوانية والنباتية(الأوليات والفطريات والنباتات والحيوانات)، وهي خلايا أكثر تعقيداً من طلائعيات النوى وقادرة على تشكيل كائنات حية متعددة الخلايا. وتتميز سيتوبلاسماها عند فحصها بالمجهر الضوئي، بوجود نواة مستقلّة محاطة بغشاء نووي يفصل محتواها عن باقي محتويات السيتوبلاسما، كما تكون المادّة الوراثية في النواة مرتّبة في ما يعرف بالصبغيات chromosome ، أما عند فحص الخلية حقيقية النوى بالمجهر الالكتروني فتظهر السيتوبلاسما فيها مشتملة على بنى وتراكيب متنوعة تكون مسؤولة عن الحفاظ على حياة الخلية واستمراريتها تُدعى العضيات Organelles.ونميز عادة بين نمطين من العضيات : **عضيات محاطة بأغشية** ، تسمح هذه الأغشية للعضيات بتشكيل حجيرات متخصصة في السيتوبلاسما تقوم بمجموعة من الوظائف الخلوية ، وتدعى **بالعضيات الغشائية** وتضم إضافة للنواة كل مما يلي : (الشكل ١ــ ٣) :

أ)الشبكة البلاسمية الداخلية endoplasmic reticulum: وهي شبكة من الكييسات الغشائية المسطّحة والأنابيب الغشائية المستمرة، إضافة إلى مجموعة من الحويصلات المقترنة بها. وتمتد هذه الشبكة في كافّة أنحاء سيتوبلاسما الخلايا حقيقيات النوى، وهي نوعان: خشنة وملساء.

ب) جهاز غولجي golgi apparatus: ويبدو بالمجهر الإلكتروني مكوّناً من عدد من الكييسات أو الصفائح الغشائية المجوّفة المتراصة فوق بعضها البعض (يتراوح عددها بين ٣ و٨)، لكنها مفصولة عن بعضها بمسافات بينية. تكون هذه الصفائح الغشائية محدّبة من جهة ومقعّرة من الجهة الأخرى، ورفيعة في الوسط، ومنتفخة الأطراف.ويوجد بالقرب من تلك الأكياس عادةً العديد من الحويصلات الغشائية. يقوم جهاز غولجي بدورٍ مهمٍّ في إفراز البروتينات وإعطائها شكلها الوظيفي.

ج) الميتوكوندرياتmitochondria: وتتوزّع في مختلف أنحاء الخلية، حيث تأخذ أشكالاً مختلفةً منها الكروي أو الخيطي أو البيضوي. كما تعتبر بمثابة الرئة الخلوية، حيث يتم بداخلها معظم عمليات الأكسدة الهوائية وإنتاج الطّاقة.

د)الجسيمات الحالّة lysosomes: وهي حويصلات غشائية صغيرة تحتوي على أنزيمات حالة تستخدمها الخلية في عمليات الهضم الخلوي، ولذلك تعد بمثابة جهاز الهضم الخلوي، كما تقوم بالدفاع عن الخلية ضد أي مادّة غريبة تدخلها.

ه)الجسيمات البيروكسيدية (المؤكسدة): وهي حويصلات غشائية تحتوي داخلها عدداً كبيرا من أنزيمات الأكسدة.

و) الجسيمات الداخلية Endosomes . وتحتوي كل من هذه العضيات الغشائية على مجموعة من الجزيئات والأنزيمات النوعية التي تنجز مجموعة من الوظائف المستقلة .

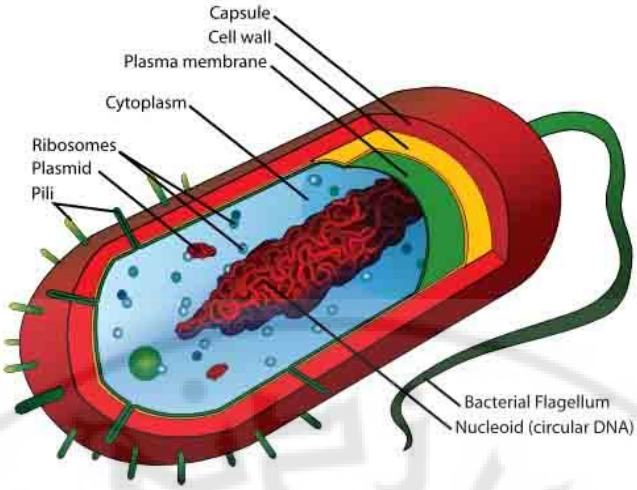
كما تشتمل السيتوبلاسما على عضيات غير محاطة بأغشية تشغَل مناطق خاصة فيها ومتخصصة بمجموعة من الوظائف الخلوية ، وتتضمن :

أ)الجسيمات الريبيةribosomes: وتوجد حرّة في السيتوبلاسما ومرتبطة إلى قنيّات الشبكة البلاسمية الداخلية والغلاف النووي، وتلعب دوراً مهمّاً في أثناء عملية تركيب البروتين .

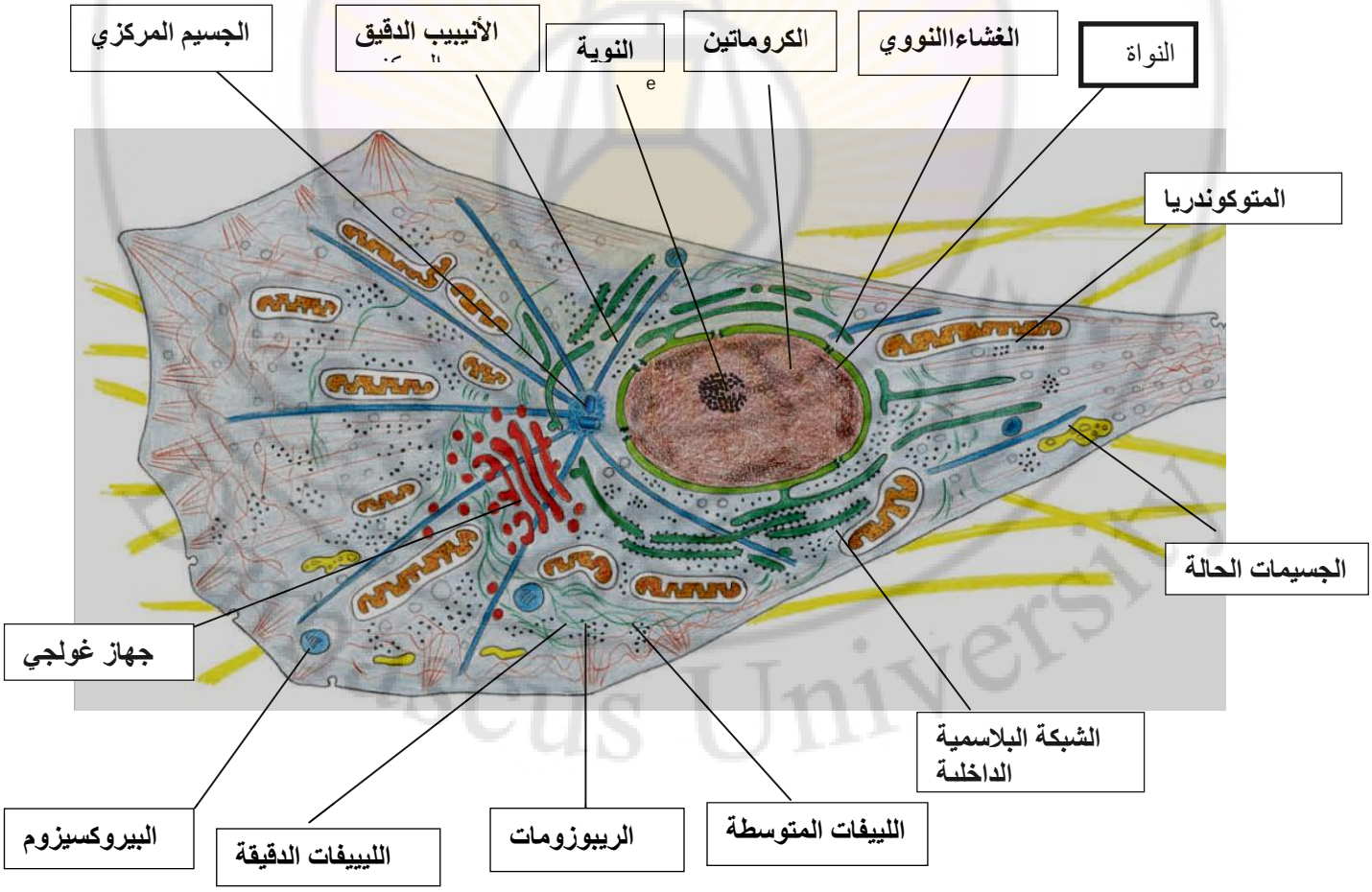
ب) الجسيم المركزي centrosome: يتألف من أسطوانتين متعامدتين هما المريكزان، و يتوضّعان بالقرب من النواة، ويبدأ مغزل الانقسام بالتشكّل منهما.

ج)الهيكل الخلوي cytoskeleton: ويتألّف من شبكة من الأنيبيبات الدقيقة والخييطات الدقيقة والمتوسّطة التي تتوزّع في جميع أرجاء سيتوبلاسما الخليّة، معطيةً الخلية الحيّة شكلها المميز (بيضوي، دائري، مكعّب ... إلخ). كما يُسهم الهيكل الخلوي في ربط العضيّات الخلويّة الغشائية وحركتها.

كما تحتوي السيتوبلاسما على مكتنفات خلوية غير حيّة بشكل فجوات تتضمّن المدّخرات الغذائية (كالسكّريات والدهون والبروتينات ... إلخ) والحبيبات الإفرازية والأصبغة المتنوّعة. تحتوي بعض أنواع الخلايا الحيوانية على بنى إضافيّة كالأهداب والسياط التي تساعد الخليّة على الحركة والتنقل ويوضح الجدول (١ــ ١) الفروق البنيوية الأساسية بين الخلايا طليعيات النوى وحقيقيات النوى النباتية والحيوانية .



الشكل ١ـ ١ : رسم مبسط لبنية ومكونات الخلية الجرثومية



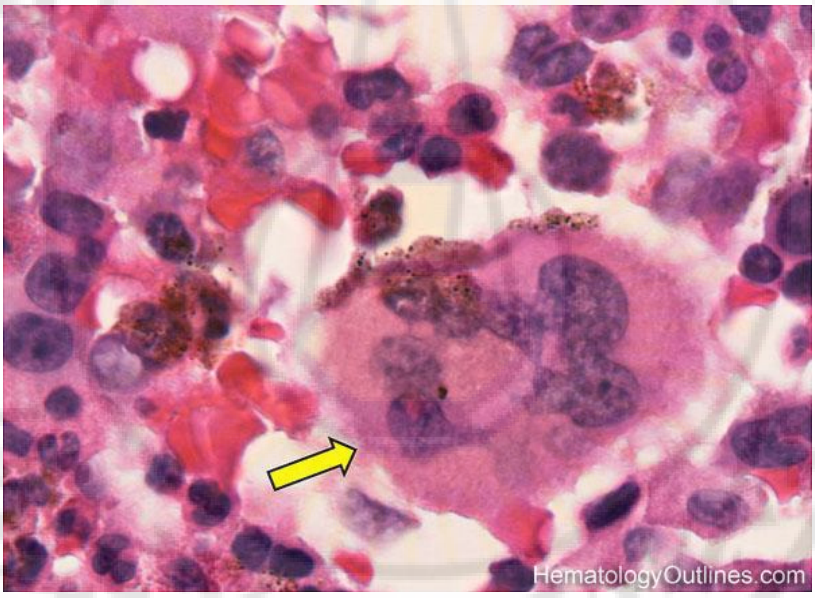
الشكل ١-٣
بنية الخلية حقيقية النوى الحيوانية (الأعلى)
بنية الخلية حقيقية لنوى النباتية (الأسفل)

Damascus University

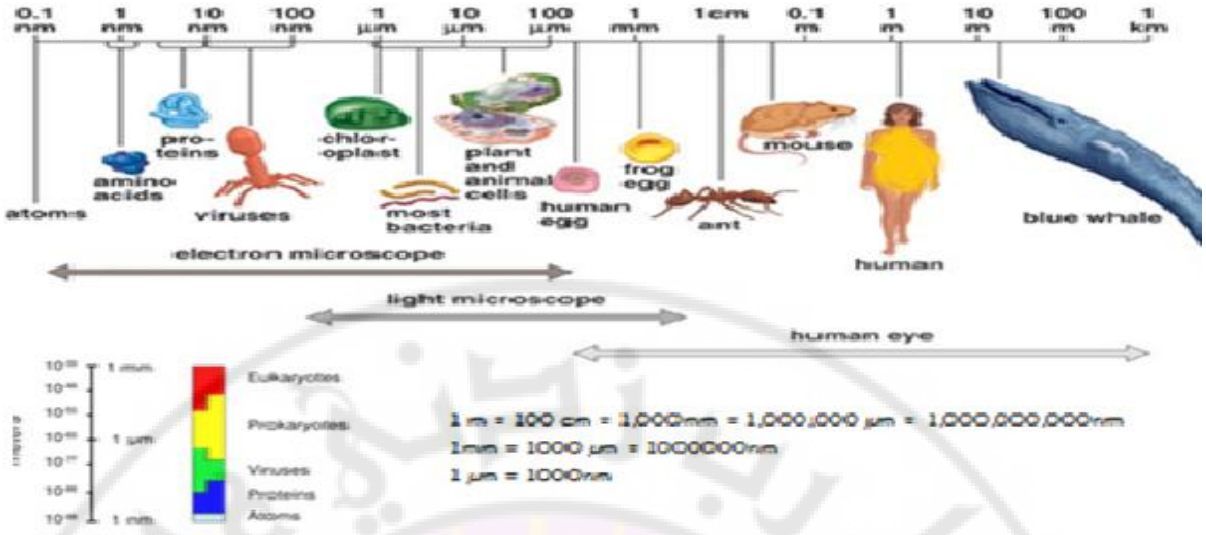
الجدول ١ــ ١ مقارنة بين الخلايا طليعيات النوى وحقيقيات النوى الحيوانية والنباتية .			
الكائنات	الجراثيم والأشنيات الزرقاء المخضرة	الحيوانات	النباتات
الحجم	يترواح بين١ــ ١٠/ ميكرون	يترواح بين ١٠ــ٥٠/ميكرون	يترواح بين ١٠ــ٥٠/ميكرون
طريقة انقسام الخلايا	انشطار ثنائي	انقسام خيطي ومنصف	انقسام خيطي ويوجد المنصف في بعض الأنواع
تصنيع الرنا والبروتين	في السيتوبلاسما	الرنا في النواة والبروتين في السيتوبلاسما	الرنا في النواة والبروتين في السيتوبلاسما
جدار الخلية	موجود	غير موجود	موجود
الغشاء السيتوبلاسمي	موجود	موجود	موجود
السياط والأهداب	سلسلة واحدة	قد توجد	لاتوجد
الشبكة السيتوبلاسمية	غير موجودة	موجودة	موجودة
الهيكل الخلوي	بدائي وغير متطور	متطور	متطور
الجسيمات المركزية (المريكزات)	غير موجودة	موجودة	غير موجودة
جهاز غولجي	غير موجود	موجود	موجود
النواة	غير موجودة	موجودة	موجودة
الميتوكوندريات	غير موجودة	موجودة	موجودة
الصانعات الخضراء	غير موجودة	غير موجودة	موجودة
الصبغيات	صبغي دائري واحد صغير نسبياً	عدد من الصبغيات كبيرة الحجم	عدد من الصبغيات كبيرة الحجم
الجسيمات الحالة والداخلية	غير موجودة	موجودة	تقوم الفجوات عادة بوظائف الجسيمات الحالة والدقيقة
الفجوات	غير موجودة	غير موجودة	موجودة وكبيرة الحجم

أحجام الخلايا الحيوانية :

تتصف الخلايا الحيوانية بصغر حجمها إذ تتراوح أبعادها كما ذكرنا بين ١٠ــ ٥٠ ميكرون، وبالتالي لا يمكن رؤيتها إلا بمساعدة المجهر ويظهر الشكل (١ــ ٣) العلاقة النسبية بين الجزيئات بدءاً من طول الرابطة التساهمية بين ذرتين من الكربون إلى قطر الجزيئات الصغيرة والكبيرة ثم البنى المعقدة والعضيات الخلوية وأخيراً الخلايا الحية والكائنات الحية. ولكن لابد من الإشارة هنا أن بعض الخلايا قد تتجاوز في حجومها تلك القياسات المجهرية فمثلاً، قد يصل طول قطر بويضة الثدييات /١٠٠/ ميكروناً، ويصل طول قطر البويضة في الطيور والزواحف بما تحويه من مح ومواد غذائية إلى عدة سنتيمترات ، وقد يصل طول الخلية العصبية عند الإنسان إلى عشرات السنتيمترات. وبالمقابل توجد خلايا صغيرة الحجم جداً كالجراثيم التي لا تتجاوز أقطارها عدة ميكرونات، والخلايا العصبية في المخيخ عند الإنسان لا يتجاوز قطر الخلية/٤ــ٥/ ميكرون. وينجم الحجم الكبير للخلايا في بعض الحالات عن تعدد النوى فيها كما هو حال الخلايا الكبيرة المسماة النواءاتMegakaryocytes (الشكل ١ـــ ٤) التي ستعطي لاحقاً الصفيحات، أو قد يكون ناتج عن التحام مئات أو آلاف من الخلايا مع بعضها البعض كما هو الحال في التحام أرومات الخلايا العضلية الهيكلية مع بعضها لتشكيل الليف العضلي المخطط .



الشكل ١ـ ٤ :: يوضح بنية الخلية النواءة



الشكل ١ـ ٣ : مخطط يوضح وحدات القياس المتري الأساسي في بيولوجيا الخلية وذلك على مستوى الذرات والجزيئات الصغيرة والكبيرة والبنى المعقدة والعضيات الخلوية والخلايا . ويبين الشكل أيضاً إمكانية رؤية الجزيئات والعضيات والخلايا والكائنات المختلفة بالعين المجردة وبواسطة

العلاقة بين أشكال الخلايا ووظائفها :

تختلف الخلايا الحيوانية المتواجدة في الأنسجة المختلفة للجسم بعضها عن بعض في أشكالها ،إذ يحتوي جسم الإنسان مثلا ٢٠٠ نموذج خلوي ، فإما أن تكون هذه الخلايا كروية كما في كريات الدم الحمر وإما تكون مسطحة أو مكعبة أو أسطوانية أو متعددة الأضلاع كما في خلايا النسيج الظهاري ، أو أن تأخذ شكلاً نجمياً كما في الخلايا العصبية ، وتعزى هذه الاختلافات في أشكال الخلايا إلى التمايز الخلوي الذي يطرأ عليها . إن العلاقة بين الشكل الخارجي للخلايا الحية والوظيفة التي تقوم بها يبدو وثيقاً ، فالشكل الخارجي للخلية ودرجة تطور العضيات الخلوية أو اختصار البعض منها يجب أن يخدم الوظيفة التي تؤديها ، ومن هذا المنطلق هناك مقولة تفيد أن "الشكل يتبع الوظيفة ، والوظيفة تفرض الشكل "، ولتوضيح أهمية ذلك سوف نتطرق فيما يلي لبعض الأمثلة:

خلايا الدم الحمر :

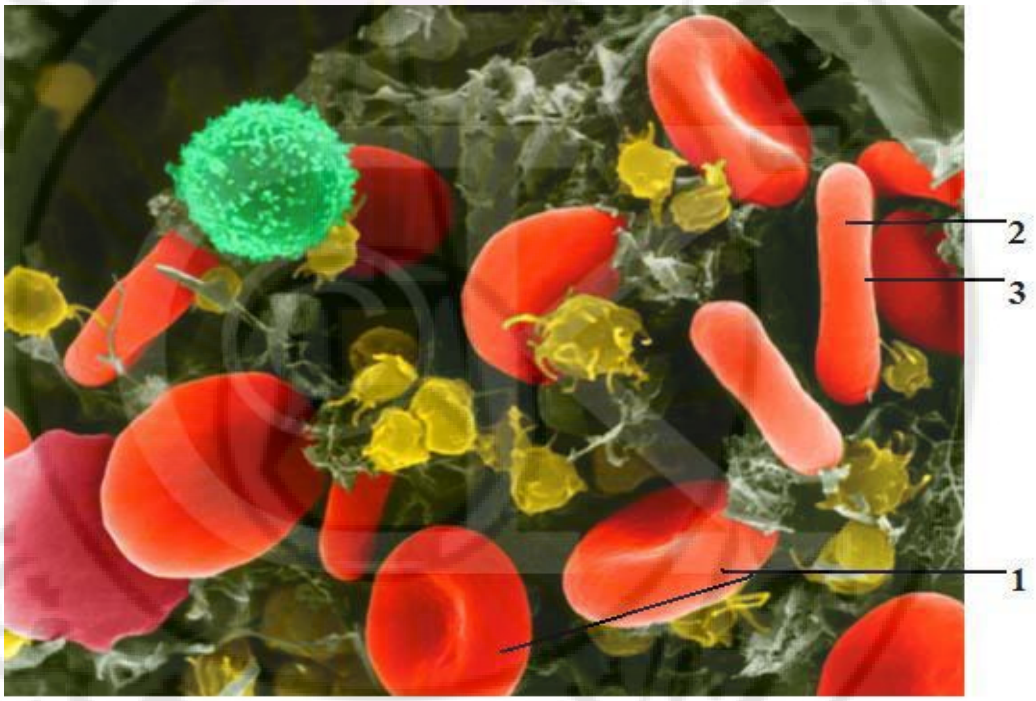
تكون خلايا الدم الحمر عند عموم الثدييات بشكل أقراص مقعرة الوجهين ، مجردة من النواة في الحالة الناضجة ، وبالمقابل فإن خلايا الدم الحمر عند جميع الفقاريات الأخرى تقريبا (الأسماك ، البرمائيات ، الزواحف، الطيور) تكون بيضوية الشكل ومنواة.

من جهة ثانية تفتقر خلايا الدم الحمر عند الثدييات لعدد من العضيات ، فهي لا تحتوي على الميتوكوندريات ، العضيات الخلوية التي يتم فيها انتاج القسم الأعظم من الطاقة والتي تُختزن على شكل جزيئات من الـــ ATP ،

وتنتج الطاقة بعملية التخمر Fermentation ، إذ يتم بداخلها عملية تحلل للغلوكوز متبوعة بتخمر لبني وإنتاج حمض اللبن Lactic Acid .

إضافة لذلك تكون الشبكة البلاسمية الداخلية وجهاز غولجي داخلها مختصرة إلى أبعد الحدود . وكنتيجة لغياب النواة واختصار أو غياب العديد من العضيات الخلوية ، فإن خلايا الدم الحمر لا تستطيع إنتاج البروتينات والأنزيمات وترميم نفسها ولذا تكون حياتها قصيرة .

إن غياب النواة والميتوكوندريات من خلايا الدم الحمر، إضافة إلى اختصار العضيات الخلوية الأخرى يفسح المجال أمام هذه الخلايا لحمل واحتواء كمية أكبر من الهيموغلوبين وبالتالي من الأكسجين. كما أن الشكل القرصي مقعر الوجهين لهذه الخلايا الدم الحمر يزيد من مساحة التبادل الغازي، ويمنح هذه الخلايا إمكانية أكبر لتزويد الأنسجة بالأكسجين اللازم لعملية التنفس الخلوي. انظر الشكل (الشكل ١ــ٥).

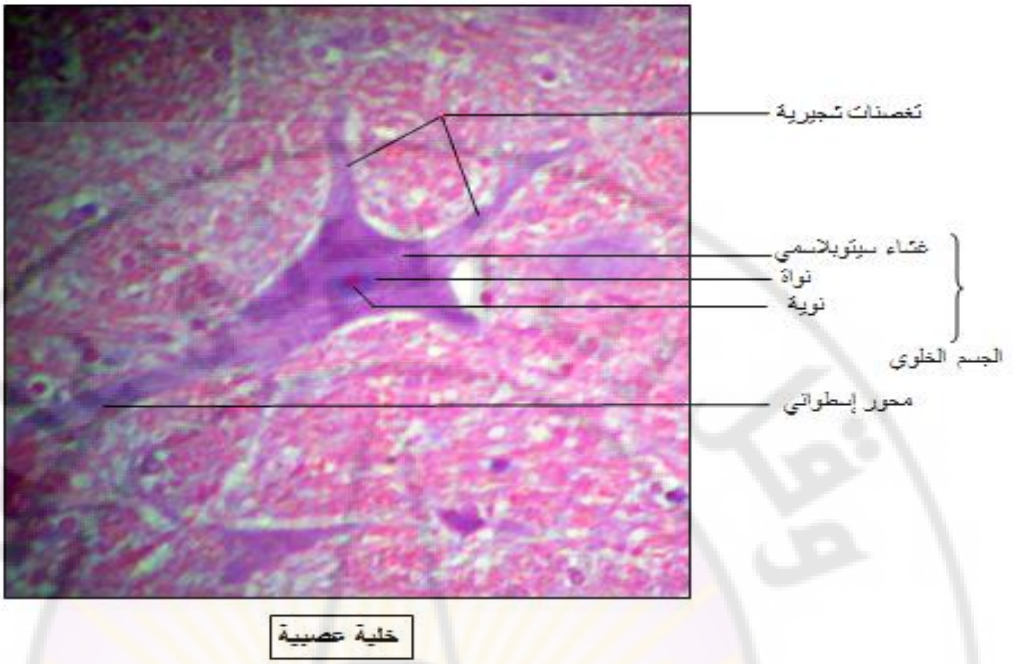


الشكل ١ــ٥ : يوضح خلايا الدم الحمر عند الإنسان التي تبدو على شكل أقراص مقعرة الوجهين (١) ، الكرية كما ترى جانبياً (٢) ومكان التقعر (٣)

الخلايا العصبية :

تأخذ الخلايا العصبية أشكالاً متنوعة، منها الهرمية والبيضوية والنجمية، وتتميز جميعاً بوجود المحور الأسطواني الذي يخرج من مستوى المخروط (ذروة) الجسم الخلوي ، ليمتد إلى مسافة معينة قد تكون قصيرة أو طويلة تصل إلى عدة سنتمترات ، وخاصة المحاور التي تشكل الأعصاب . إن وجود هذه المحاور الطويلة يساعد الخلايا العصبية على نقل كمونات الفعل أو السيالات العصبية إلى النسج البعيدة نسبياً عن المراكز العصبية ، وبشكل مواز نقل السيالات الحسية إلى المراكز العصبية العليا في الدماغ . ومن أجل ذلك تحتوي الأغشية البلاسمية للخلايا العصبية عدد كبير من القنوات الشاردية ، يفوق بكثير ما هو موجود في الخلايا الأخرى ، والتي تعمل على توليد كمونات الفعل . كما تحتوي الخلايا العصبية على هيكل خلوي متطور يعطي الخلية الشكل الخارجي

الذي يميزها عن غيرها من الخلايا ، ويحافظ على أماكن توضع العضيات الخلوية الأخرى. وتكون العضيات الخلوية مثل الشبكة البلاسمية الداخلية وجهاز غولجي والميتوكوندريات متطورة جداً في العصبونات وذلك لكي تقوم باصطناع الببتيدات والنواقل العصبية وإفرازها (الشكل ١ــ ٦) .



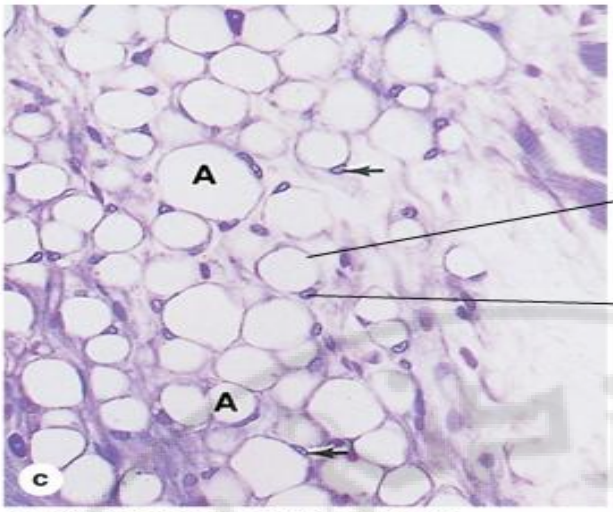
الشكل ١ــ ٦ : صورة بالمجهر الضوئي للخلية العصبية متعددة الأقطاب

الخلايا الشحمية :

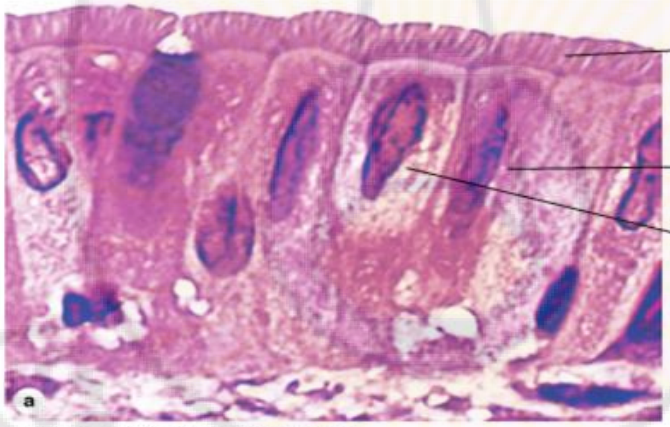
توجد الخلايا الشحمية أو الأنسجة الشحمية في جميع أعضاء الجسم ، وتأخذ غالباً الشكل البيضوي أو متعدد الأضلاع ، وبما أن الوظيفة الأساسية لهذه الخلايا تخزين الشحوم ، فإنها تحتوي على فجوة كبيرة تشغل معظم الحيز السيتوبلاسمي وتدفع النواة الصغيرة والسيتوبلاسما إلى أحد جوانب الخلية . وتكون معظم العضيات الخلوية مختصرة فيها (الشكل ١ــ ٧) .

وإذا أخذنا الخلايا التي تقوم بوظيفة الامتصاص كما في خلايا الزغابات المعوية ، أو تلك التي تقوم بإعادة الامتصاص كتلك التي تشكل جدار الأنيبيبات للنفرونات ، فإننا نجد أن الوجه القمي لهذه الخلايا مزود بانثناءات عديدة ، ناتجة من امتداد الغشاء البلاسمي على شكل امتدادات إصبعية الشكل مكونة ما يُعرف بالزغيبات المجهرية Microvilli(الشكل ١ــ ٨)التي تعمل على زيادة سطح الامتصاص للمواد المغذية المتواجدة في اللمعة المعوية ، أو للسكريات والحموض الأمينية والشوارد المعدنية الموجودة في الرشاحة الأولية للبول في أقسام الأنبوب البولي . هذه الزغيبات الدقيقة التي تعطي الوجه القمي للخلية شكل حافة الفرشاة ، أو ما يسمى الحافة الفرجونية لا نجد مثيلا لها في الخلايا التي تقوم بوظيفة مغايرة.

نستنتج مما تقدم أن هناك علاقة حتمية ومتلازمة بين البنية الخلوية أو التعضي الخلوي والوظيفة التي تؤديها خلية من نوع ما .



الشكل اـ ٧ : يوضح بنية الخلية الشحمية



الشكل ١ـ ٨ : يوضح الزغيبات الدقيقة الممتدة من الخلايا الأسطوانية المكونة للزغابات المعوية .

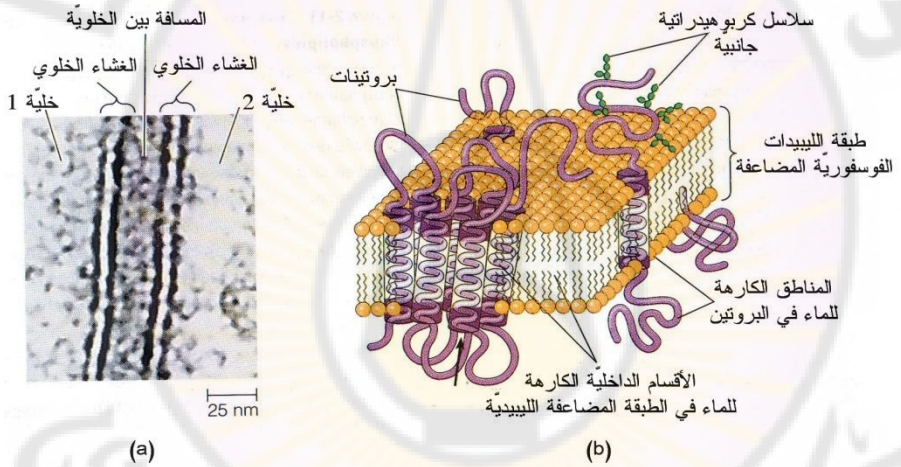
الفصل الثاني

الغشاء البلاسمي plasmic membrane أو غشاء الخليةcell membrane :

يحيط الخلية غشاء حي يعمل كحاجز يفصل بينها وبين البيئة المحيطة، ويمثل الجزء الخارجي الرقيق الذي يحيط الخلية، مكوناً حاجزاً غشائياً ذا نفاذية اصطفائية selective permeability ، بحيث تسمح خواصه البنيوية بنفوذ بعض المواد والجزيئات من خلاله بسهولة، بينما لا يسمح إطلاقاً بمرور مواد أخرى في ظروف معينة أو دائماً، فهو ينظم مرور المواد من وإلى الخلية اعتماداً على حاجة الخلية من هذه المواد.

بنية الغشاء البلاسمي:The structure of plasmic membrane

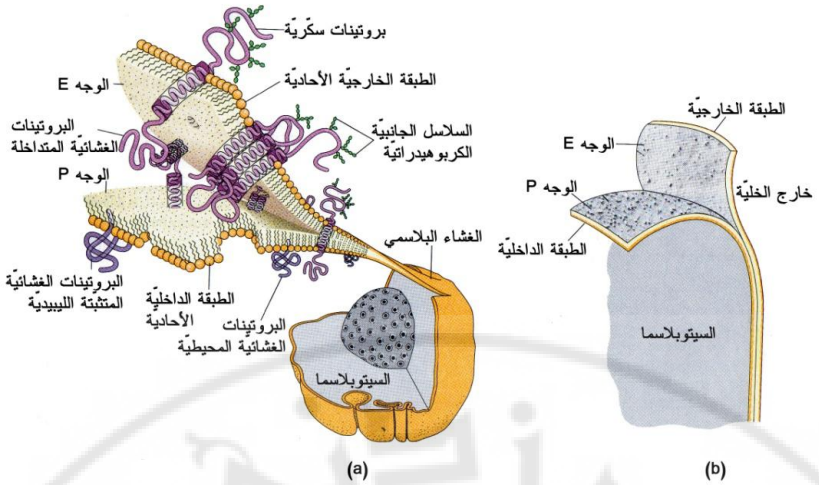
يبدو الغشاء البلاسمي عند دراسته بواسطة المجهر الإلكتروني مكوناً من ثلاث طبقات: طبقتان عاتمتان محيطيتان تفصل بينهما طبقة نيرة (الشكل ١). تقدّر ثخانة كل من الطبقتين العاتمتين بنحو 20 Å أما الطبقة النيرة فتقدر بنحو 35 Å، وهذا يعني أن ثخانة الغشاء الخلوي تبلغ 75 A.



الشكل ١: a بنية الغشاء البلاسمي كما تظهر في المجهر الإلكتروني النافذ، b النموذج الفسيفسائي السائل للغشاء البلاسمي.

يبدو الغشاء عند دراسته بالمجهر الإلكتروني الماسح مكوناً من نصفين غير متناظرين لأن الوجه المركزي لكل طبقة يُرصّع بحبيبات كروية الشكل أبعادها من رتبة ١٠٠ إلى ٥٠ A (الشكل ٢).

ويعد النموذج المقترح من قبل العالمين سِنجير ونيكلسون Singer and Nicolson عام 1972 والمعروف باسم النموذج الفسيفسائي السائل the fluid mosaic model من أحدث النماذج التي تفسر طبيعة الغشاء الخلوي بشكل معقول. ويعتبر هذا المقترح أن البنية المضاعفة الليبيديّة للغشاء هي الأساس، لكنه ينظر للبروتينات الغشائية بطريقة مختلفة كلياً، ليس كطبقات مسطّحة وممتدة على سطح الغشاء، بل كوحدات كروية مستقلّة تقترن بالطبقة المضاعفة الليبيدية اعتماداً على ألفتها مع الأجزاء الكارهة للماء فيها.



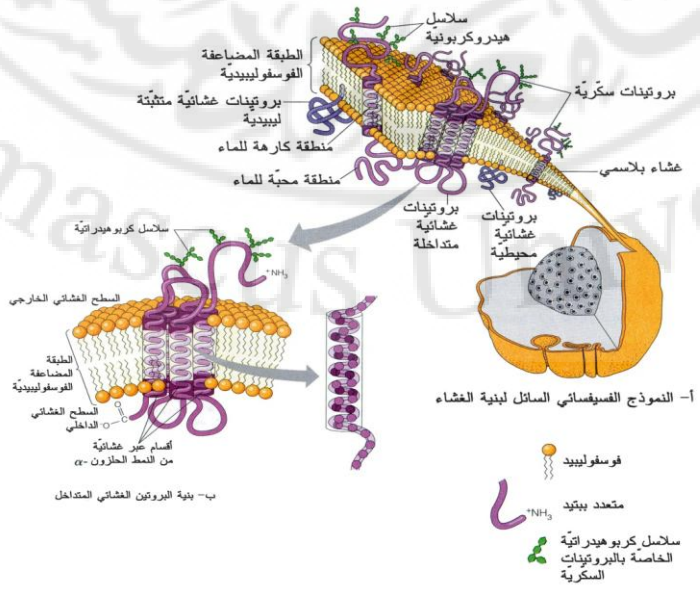
الشكل ٢: a النموذج الفسيفسائي السائل للغشاء البلاسمي، b شكل تخطيطي يمثّل بنية الغشاء البلاسمي كما تظهر بالمجهر الإلكتروني الماسح.

وهكذا تم تصنيف البروتينات الغشائية اعتمادا على الاختلافات في طبيعة ارتباطها مع الطبقة المضاعفة الليبيديّة إلى ثلاث مجموعات (الشكل ٣):

أ- **بروتينات متداخلة (متكاملة) Integral proteins:** وهي بروتينات تتخلل (تعبر) الطبقة المضاعفة الليبيديّة للغشاء وقد يكون هذا التخلّل كلياً أو جزئياً، حيث تتثبت في أماكنها بواسطة ألفة أقسامها الكارهة للماء مع الأقسام الداخليّة الكارهة للماء الخاصة بالطبقة المضاعفة الليبيديّة.

ب- **بروتينات محيطية:** وهي بروتينات محبة للماء، وتتوضّع على سطح الغشاء، وترتبط مع الرؤوس القطبية الخاصة بالليبيدات الفوسفاتيّة الغشائية أو مع الأجزاء المحبّة للماء الخاصة بالبروتينات الغشائية الأخرى.

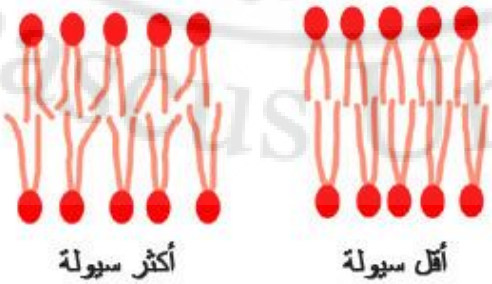
ج- **بروتينات متثبتة ليبيديّة:** وهي بروتينات محبة للماء بشكل أساسي، لذلك تتوضّع على السطح الغشائي، ولكنها ترتبط بروابط تكافؤيّة مع الجزيئات الليبيديّة الموجودة في الطبقة المضاعفة الليبيديّة. ويُلاحظ أن بعض البروتينات قد ترتبط بسلاسل من مواد كربوهيدراتيّة (سكاكر)، ولذلك نطلق عليها اسم البروتينات السكرية ، كما ترتبط بعض الجزيئات الليبيديّة بمواد كربوهيدراتية تعرف بالليبيدات السكرية. وتوجد هذه البروتينات والليبيدات السكريّة عادة على السطح الخارجي للغشاء الخلوي حيث تشكل مستقبلات تعرّف في غشاء الخليّة.



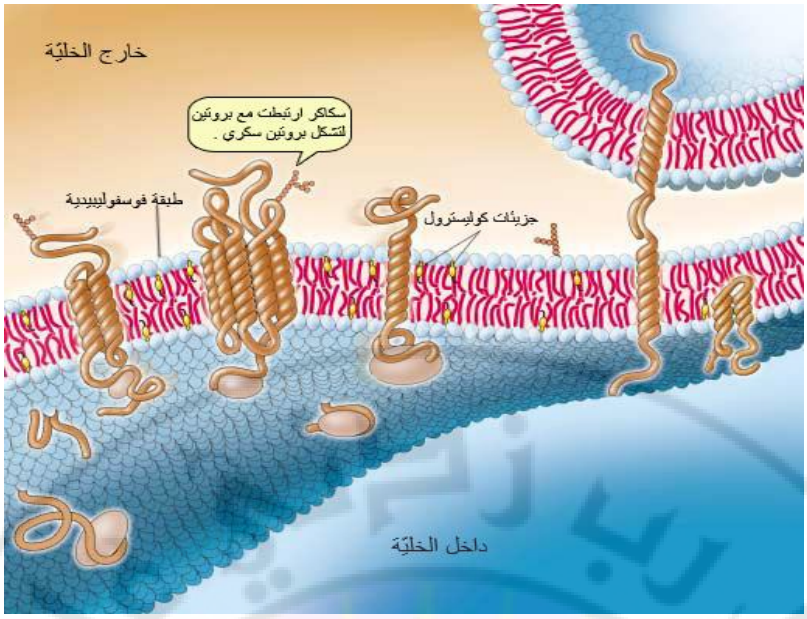
الشكل ٣: يوضّح النموذج الفسيفسائي السائل لبنية الغشاء، وطرق ارتباط البروتينات الغشائيّة مع الطبقة المضاعفة الليبيديّة.

التركيب الكيميائي للغشاء البلاسمي:

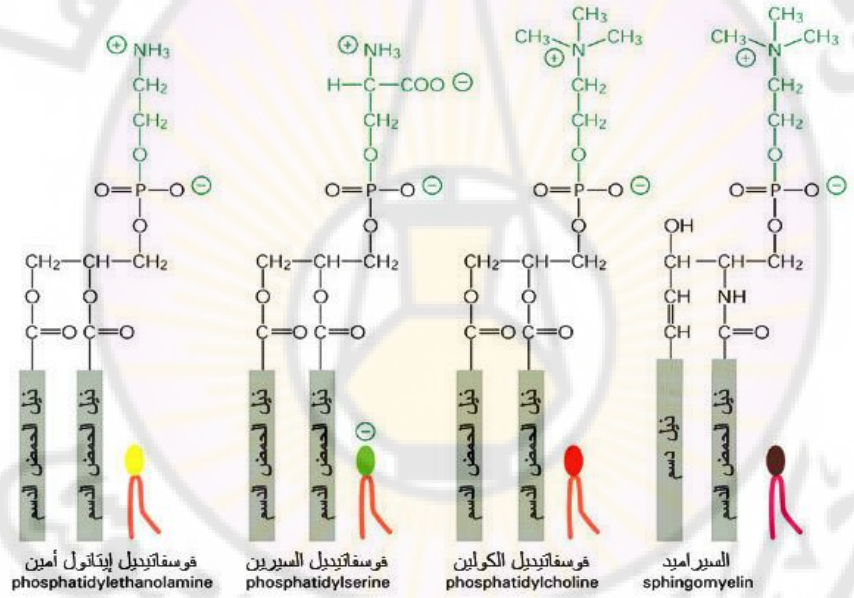
يتركّب الغشاء الخلوي بشكل أساسي من ليبيدات بنسبة 50% وبروتينات بنسبة 50% أو ما يعادل 75% جزيئة ليبيديّة لكل جزيئة بروتينيّة، إضافة لمواد أخرى بنسب قليلة من أهمها الكربوهيدرات. وتكون ليبيدات الغشاء الخلوي جزيئات ذات استقطاب مزدوج amphipathic أي تملك قطبين أحدهما محب للماء والآخر كاره للماء، مما يجعلها تكوّن غشاء مضاعف الطبقات الليبيديّة يحيط بالخليّة، ويتحكم بمرور المواد من وإلى الخلية. وتتألف الليبيدات الغشائيّة بمعظمها من ليبيدات فوسفاتية phospholipids بنسبة 55% وكولسترول 25% وليبيدات سكرية glycolipids 8% وحموض دسمة 2%، وكل هذه الأنواع تعتبر مستقطبة amphipathic، حيث تتكوّن من رأس مستقطب محب للماء hydrophilic وذيل غير مستقطب كاره للماء hydrophobic يتألف بدوره من سلسلتين هيدروكربونيتين، يتراوح عدد ذرّات الكربون في كل سلسلة بين ١٤ إلى ٢٤ ذرة كربون. وتكون إحدى السلسلتين عادة مشبعة saturated والأخرى غير مشبعة unsaturated. وتعزى سيولة الغشاء الخلوي ولزوجته إلى نسبة تشبّع السلسلتين الهيدروكربونيتين، فكلما كانت مشبعة ازدادت لزوجة الغشاء والعكس صحيح. كما يلعب الكولسترول دوراً مهماً في ثبات الغشاء الخلوي، ويكون عادةً مرافقاً لجزيئات الليبيدات الفوسفاتيّة وبنسبة جزيء كولسترول لكل جزيء من الليبيدات الفوسفاتيّة في أغشية الخلايا حقيقية النوى. وتختلف الأغشية الخلوية فيما بينها في نسب أنواع الليبيدات التي تدخل في تركيبها، فنجد مثلاً أن الغشاء الخلوي للبكتيريا يتكون من نوع واحد من الليبيدات الفوسفاتيّة، ولا يحتوي على كولسترول. بينما يحتوي غشاء الخلية حقيقية النوى على كميات كبيرة من الكولسترول وأنواع مختلفة من الليبيدات الفوسفاتية فمثلاً يحتوي غشاء الكرية الحمراء عند الإنسان على أربعة أنواع رئيسة من الليبيدات الفوسفاتيّة هي: فوسفاتيديل الإيتانول أمين، فوسفاتيديل الليزين، فوسفاتيديل الكولين إضافة للسفينغوميلين، وتمتاز هذه الجزيئات ببعض الميزات الحركية التي تساعد في عمليات العبور من خلال الغشاء الخلوي ، فهي قادرة على القيام بحركة انتشار جانبية lateral diffusion أو بالدوران حول نفسها أو الانتقال من طبقة إلى أخرى بحركة تسمى الانقلاب flip-flop. وهكذا تُشكّل الليبيدات الفوسفاتيّة الوحدة البنيويّة الأساسيّة للغشاء الخلوي حيث تحيط بالخليّة وتحدد شكلها، كما تسمح بمرور بعض المواد من وإلى الخليّة، ولا تسمح لبعضها الآخر، فمثلاً تسمح بمرور الأكسجين والجزيئات المنحلّة في الدسم والجزيئات الصغيرة غير المشحونة حتى لو كانت مستقطبة مثل جزيئات الماء. ولكنها لا تسمح بمرور الجزيئات الكبيرة المستقطبة والجزيئات المشحونة كالشوارد والبروتينات وسكر الغلوكوز.



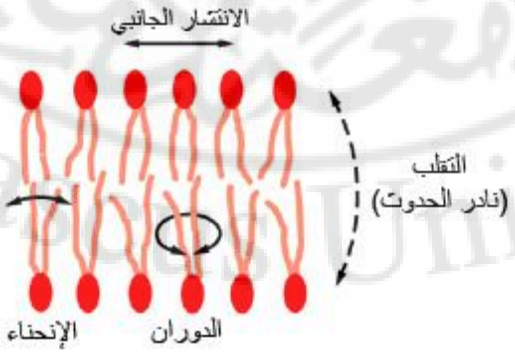
شكل يوضّح سيولة ولزوجة الغشاء البلاسمي.



شكل يوضّح توضّع جزيئات الكولسترول بين جزيئات الليبيدات الفوسفاتيّة المكوّنة للغشاء البلاسمي.



بعض أنواع جزيئات الليبيدات الفوسفاتيّة الموجودة في أغشية الكريّات الحمر عند الثدييّات.



أنواع الحركات التي تقوم بها جزيئات الليبيدات الفوسفاتيّة.

وتتألف بروتينات الغشاء الخلوي من أنواع مختلفة من البروتينات تتراوح أوزانها الجزيئية من ٥٠٠٠ حتّى ٢٥٠٠٠٠ دالتون، وتلعب دوراً بنيويّاً على الرغم من أن أدوارها الوظيفيّة في الغشاء تكون أشمل وأعم، فلقد تبيّن أن وظيفة الغشاء الخلوي تتحدد عادة بطبيعة بروتيناته التي تصل إلى حوالي 75% في بعض الأغشية الخلويّـــة

المتميّزة بنشاط كبير في النقل الفعّال active transport. وتلعب البروتينات الغشائيّة دوراً أساسيّاً في نشاط الغشاء الخلوي فهي تقوم بعمليات النقل transport والاستقبال reception والتعـرّف recognition والـرّبط junction والتدعيم support إضافة لدورها كأنزيمات، حيث قُدّر عدد الأنزيمات الغشائيّة في غشاء الخليّـة بحـوالي 30 أنزيماً، وترتبط بعض البروتينات الغشائية بالسكريات مكونة البروتينات السكّريّة glycoprotein ، وتتوضّع عادةً على السّطح الخارجي للغشاء الخلوي، ويعتقد أنّها تلعب دوراً مهماً فـي عمليـات التعـرّف الخلـوي. وتكـون البروتينات الغشائية قادرة أيضاً على أن تتحرّك جانبياً ضمن الغشاء، على الرغم من أن بعضـها يتثبـت إلـى الأجزاء البنيويّة الموجودة على أحد جانبي الغشاء ولذلك تكون محدودة الحركة.

وبناءً على ما تقدّم فإنّ اللبيبدات الغشائيّة تكون مسؤولة عن صفات النفوذيّة لهذا الغشاء، بينما تكون البروتينـات الغشائيّة مسؤولة عن النقل والربط والاستقبال والتعرّف والتدعيم.

وظيفة الغشاء البلاسمي: The function of cytoplasmic membrane

يتحكّم الغشاء الخلوي بمرور المواد من وإلى الخليّة، حيث يعدّ غشاء شبه نفوذ لكن يملك في الوقت نفسه القـدرة على اختيار المواد التي تحتاج الخليّة إلى إدخالها أو إخراجها فهو يملك خصائص فيزيائيّة وحيويّة بـآن واحـد. ويتحكّم الغشاء الخلوي بشكل عام بمرور المواد حسب طبيعة تلك المواد والتّي من أهمّها: مرور المـاء، مـرور المواد الكبيرة، والنقل الاصطفائي للجزيئات.

أ- مرور الماء:

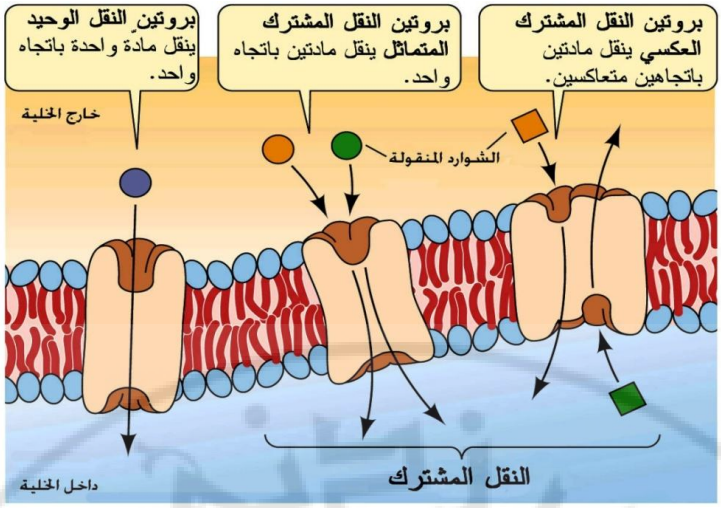
تكون المواد المذابة في المحاليل بحالة حركة ثابتة constant motion وعشوائيّة random motion. ويعزى لهذه الحركة العشوائيّة تحرّك الجزيئات من مناطق التركيز المرتفع إلى مناطق التركيز المنخفض حتّى تحدث عمليّـة التوازن في التركيز نتيجةً لانتشار الجزيئات diffusion. فظاهرة الانتشار هي حصيلة تحرّك الجزيئات المسـتمر والعشوائي إلى المناطق منخفضة التركيز لينتج عنها توزيعٍ متجانسٍ للجزيئات. ولكن انتشار هذه الجزيئات عبـر الأغشية الخلويّة يتحكّم فيه طبيعة الغشاء من جهة وطبيعة الجزيئات من جهة أخرى. فكثير من المواد المذابة في الماء كالسكر والحموض الأمينيّة لا تنفذ عبر الغشاء الخلوي ذي الطبيعة الليبيديّة، بينما تنفذ من خلاله وبسـهولة المواد التي تنحل في الدسم. أمّا جزيئات الماء فلديها القدرة على الانتشار عبر الغشاء الخلوي لإيصال نسبة تراكيز المواد المذابة داخل الخليّة إلى حالة متعادلة مع تلك المحيطة بها من الخارج. وبما أنّ الغشاء لا يسمح بخـروج الجزيئات المذابة من داخل الخليّة، فإنّ استمرار انتشار الماء إلى داخل الخليّة سوف يولّد ضـغطاً داخليّـاً علـى الغشاء الخلوي يعرف بالضغط الحلولي osmotic pressure.

وتوصف عمليّة انتشار الماء إلى داخل الخليّة عبر الغشاء الخلوي دون السماح للمواد المنحلّة بالخروج الحلوليّـة osmosis أو الضغط الحلولي، وينتج عن ذلك ضغطاً داخليّاً على الغشاء أو قوّة مضادّة تعادل تلك القوّة التي تدفع جزيئات الماء بالنفوذ إلى داخل الخليّة. وتكون الخلايا المختلفة، عادةً ذات ضغوط حلوليّة مختلفة، فكـل غشـاء خلوي له قدرة محدّدة في تحمّل تلك الضغوط الحلوليّة الناتجة عن نفوذ الماء. وتُعد السيتوبلاسما مـن المحاليـل عالية الضغط أو التوتّر hypertonic solutions إذا ما قورنت بالمحاليل المحيطة بالخليّة التي تعد من المحاليـل منخفضة التوتر hypotonic solutions لأنّ عدد الجزيئات المذابة فيها أقل بكثيـر مـن تلـك الموجـودة فـي سيتوبلاسما الخليّة. وعندما يتعادل تركيز المحلول داخل الخليّة مع المحلول خارج الخليّة يوصف المحلول بمتعادل

التوتّر isotonic solution. وكلّما استمرّ نفوذ الماء إلى الخليّة فإنّه سيولّد ضـــغطاً مائيّـــاً ســـاكناً hydrostatic pressure على غشاء الخليّة من الداخل، يعرف كما ذكرنا بالضغط الحلولي، يحُد بدوره من نفوذ الماء. وسبق أن ذكرنا أنّ الخلايا تختلف بقدرتها الحلوليّة، فخلايا النبات تكون دائماً ذات محاليل توتّريّة عاليـــة مقارنـــةً مـــع المحاليل المحيطة بها، ولكّنها في الوقت نفسه تتحمّل ضغوطاً حلوليّةً كبيرة وأكبر بكثير من الخلايـــا الحيوانيّـــة، وذلك بسبب إحاطتها بجدر خلويّة سيللوزيّة قويّة cellular walls. إنّ هذه القدرة على تحمّل الضـــغوط الحلوليّـــة العالية في الخلايا النباتيّة لها مدلولها الحيوي حيث يكسب الخليّة النباتيّة نوعاً من الصلابة ولذا يطلق عليه أحياناً **الضغط الانتباجي turgor Pressure**. أمّا في الخلايا الحيوانيّة والخلايا الأخرى التي لا تمتلك جداراً خلويّاً فإنّها تعالج مشكلة الحلوليّة بواسطة استمرار الضخ الفعّال للشوارد غير العضويّة خارج الخليّة، وبذلك تخفّض الحلوليّة خارج الخلويّة لحدّها الأدنى وتخفّض أيضاً الاختلافات بالتوتّر بين الخليّة والوسط المحيط بها. وهكذا تعمل الخلايا الحيوانيّة باستمرار لإزالة شوارد الصوديوم، وهو في الواقع الغرض الـــرئيس للمضـــخّة الصـــوديّة البوتاســـيّة K^+/Na^+. وهكذا تنفق هذه الخلايا غير المشتملة على جدر خلوية كميّات كبيرة من الطاقة لضمان بقاء الحلوليّـــة منخفضة داخلها، حتّى لا تنتبج أو تنفجر، بينما تستطيع الخلايا ذات الجدر الخلويّة أن تتحمل ضـــغوطاً حلوليّـــة كبيرة دون الخوف من خطر التمزّق أو الانفجار.

ب–مرور المواد الكبيرة والنقل الاصطفائي للجزيئات:

تشكّل الطبقة الليبيديّة المضاعفة lipid bilayer ذات الطبيعة المستقطبة الثنائيّة جزءاً بنيويّاً من الغشـــاء الخلـــوي يسمح بمرور الماء والجزيئات التي تنحل في الليبيدات كما يسمح بمرور غاز O_2 و CO_2، إلاّ أنّ الغشاء الخلوي المكوّن من طبقة مضاعفة ليبيديّة وأنواع مختلفة من البروتينات يسمح وبشكل اصطفائي بمرور المـــواد الكبيـــرة والشوارد ions كشوارد الكالسيوم والصوديوم والبوتاسيوم والكلور والجزيئات المستقطبة polar molecules مثل السكّر والحموض الأمينيّة والنوكليوتيدات، لذلك يوصف بأنّه غشـــاء اصـــطفائي selective membrane، وقـــد أصبح معروفاً الآن أنّ نقل هذه الجزيئات المستقطبة إنّما يتم بوساطة بروتينات نوعيّة تسمّى البروتينات الناقلـــة عبر الغشاء transmembrane protein، وهي إمّا أن تكون بروتينات حاملـــة carrier proteins أو بروتينـــات قنويّة channel proteins. فبعض البروتينات الناقلة يكون متخصّصاً في نقل جزيئات محدّدة، وهذا يعني أنّ لكل جزيء بروتيناً ناقلاً خاصّاً به ويسمّى البروتينات **وحيدة النقل uniport proteins**، وبعض البروتينات الناقلـــة متخصّصة بنقل جزيئين أو أكثر، ومن هنا جاءت التسمية بروتينات ذات نقل مشترك **cotransport**، ويوجد منها نوعان يختلفان باتجاه النقل هما: **نقل مشترك عكسي anitport**، حيث يتم نقل الجزيئات باتجـــاهين متعاكســـين opposite directions مثل عملية نقل شوارد الصوديوم والبوتاسيوم في المضخّة الصوديّة البوتاســـيّة الخاصّـــة بالأغشية البلاسميّة للخلايا حقيقيّات النوى، **ونقل مشترك متماثل symport**، حيث يتم نقل الجزيئات فـــي نفـــس الاتجاه، مثل عملية النقل المشترك المتماثل والموجّه لشوارد الصوديوم وجزيئات السكّر إلى داخل الجراثيم.



شكل يوضح آليّات عمل البروتينات الناقلة الغشائيّة

وهكذا يمكن أن تنفذ المواد المنحلّة عبر الغشاء البلاسمي وفق الآليات الآتية:

١- **الانتشار البسيط Simple diffusion**

٢- **الانتشار الميسّر Facilitated diffusion**

٣- **النقل الفعّال Active transport**

٤- **النقل بالإدخال الخلوي Endocytosis**

١- الانتشار البسيط:

هو نقل مباشر للمواد المنحلّة إمّا عبر ثقوب غشائيّة بروتينيّة تكون ذات نفاذيّة عالية للجزيئات الصغيرة الحجم (كالماء والبولة) أو عبر الطّور الليبيدي الذي يستخدم في هذه الحالة كطور حال لمجموعة من المواد الضّعيفة الاستقطاب (كالإيثر، الكحول، الحموض الدسمة).

ويتحدّد اتّجاه **النّقل المنفعل** في كلا الحالتين باختلاف تراكيز هذه المواد على جانبي الغشاء البلاسمي (ممال التركيز)، أمّا إذا كانت الجزّيئة مشحونة فيؤثّر في نقلها ممال التركيز من جهة والكمون الغشائي من جهة ثانية، ويؤلّف هذان الممالان ما يعرف **بالممال الكهركيميائي**.

وتبدي جميع الأغشية البلاسميّة ممالاً كهربائيّاً، بحيث يكون الوجه الدّاخلي للغشاء مشحوناً سلباً والوجه الخارجي مشحوناً إيجابيّاً، ويُسهّل هذا الممال نفوذ الشّوارد المشحونة إيجابيّاً إلى الخليّة، إلاّ أنّه يعيق نفوذ الشوارد السّالبة.

٢- الانتشار الميسّر:

يعبر القسم الأكبر من المواد المنحلّة الغشاء البلاسمي بمساعدة بروتينات ناقلة غشائيّة، فبعض البروتينات الناقلة يرتبط بالمادّة المنحلّة وينقلها عبر الغشاء اعتماداً على ممال تركيزها، وبدون صرف للطاقة، وتسمّى العمليّة هنا **الانتشار الميسّر** ، وقد يكون من نمط **الانتشار الميسّر المتبادل**. وتحتوي الأغشية البلاسمية لكل أنواع الخلايا الحية على بروتينات ناقلة تتولّى نقل الشوارد والجزيئات وفق لآلية الانتشار الميسّر، حيث تلتقط البروتينات الناقلة الجزيئات (سكر، حمض أميني) من بلازما الدم أو من الوسط السائل وتدخلها إلى سيتوبلازما الخلية بوساطة ارتباط الناقل بجزيئة السكّر ويلي ذلك حدوث تحوّلات شكلية في الناقل مؤديةً إلى انفتاح قناة وقذف الجزيئة المرتبطة فيه إلى داخل الخليّة. أو يقوم البروتين الناقل بحركة دورانية، حيث يقذف المنقول إلى السيتوبلازما. ويعد الغلوكوز من أكثر المواد التي تنقل بهذه الآلية، حيث تنتشر نواقل الغلوكوز بكثرة في أغشية خلايا الدماغ

والخلايا الكبديّة، كما توجد أيضاً في الخلايا الحسّاسة لهرمون الأنسولين الّذي يعمل على تسريع دخول الغلوكوز إلى الخلايا، مثل الألياف العضلية والنسج الشحميّة. وتعد القنوات الشارديّة ربيطة البوابة مثالاً معروفاً عن البروتينات الناقلة عبر الغشاء التي تعمل وفقاً لآليّة النقل الميسّر.

٣- النقل الفعّال:

تعمل بعض البروتينات النّاقلة الغشائيّة كمضخّات، بحيث تعيد ضخ المواد المنحلّة عكس الممال الكهركيميائي الخاص بها بوساطة ما يسمّى **النقل الفعّال**، والذي يختلف عن النقل المنفعل بأنّه مرتبط بمصدر للطاقة، وقد يكون هذا المصدر في أغلب الأحيان عبارة عن إماهة لجزيئات الـATP، وتنجز هذه الإماهة إمّا البروتينات الناقلة نفسها أو بوساطة أنزيمات من نمط الـATPase.

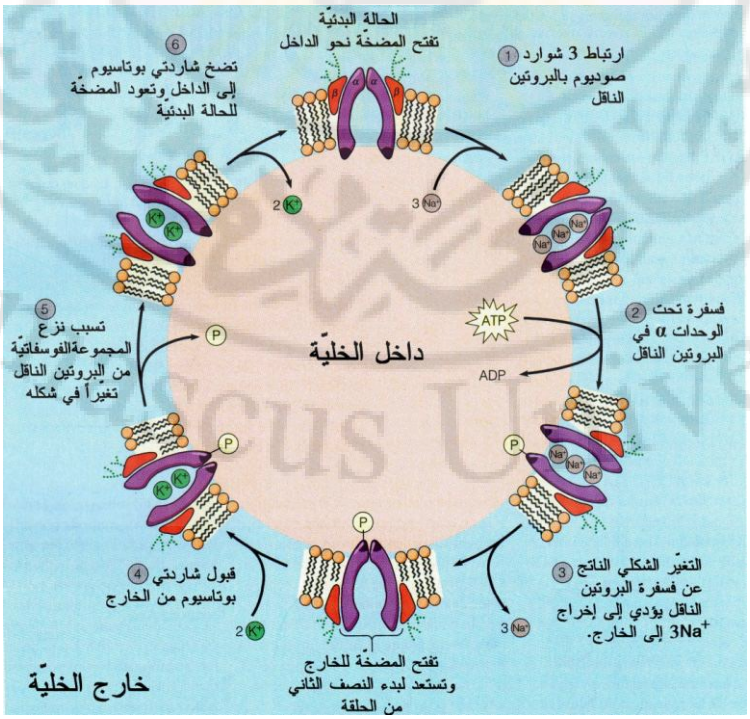
أظهرت الدّراسات المختلفة أنّ إعادة الغلوكّوز من البول إلى الدم في أثناء الإطراح الكلوي يتم بآليّات النقل الفعّال في الأنابيب الكلويّة. كما أنّ نقل شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والهيدروجين والكلور يتم أيضاً بالآليّة نفسها. ونشير هنا إلى أنّ كل نوع من هذه الشوارد ينقل بمضخّات شارديّة نوعيّة خاصّة به، أي أنّ الأغشية البلاسمية تحوي مضخّات خاصّة بالكالسيوم والكلور ومعظم أنواع الشوارد. وسندرس كمثال عن المضخّات الشاردية مضخّة صوديوم – بوتاسيوم .

- **مضخّة الصوديوم – بوتاسيوم:**

من المعروف أنّ تركيز شوارد الصّوديوم في الوسط المحيط بالكريّة الحمراء مثلاً يكون أكبر بكثير من تركيزه داخلها، بينما يكون تركيز شوارد K^+ كبيراً داخل الخليّة مقارنة بتركيزه خارجها، ويتم الحفاظ على اختلاف هذا التّركيز بآليات النّقل الفعّال للشوارد المعدنيّة عبر الغشاء البلاسمي الخاص بالكريّة الحمراء.

تتحرّك الشّوارد السّابقة حسب ممالها الكهركيميائي عبر الغشاء البلاسمي، وتصرف الخليّة قدرة لضخ الفائض بحيث يبقى التدرّج قائماً، ويتم انتقال شوارد الصوديوم والبوتاسيوم بصورة مستمرّة مما دعا إلى تصوّر وجود مضخّة للصوديوم والبوتاسيوم جوهرها النقل الفعّال. وتهدف عملية ضخ شوارد الصوديوم والبوتاسيوم كما ذكرنا سابقاً في اتجاهين متعاكسين إلى الحفاظ على تراكيز ثابتة لهذه الشوارد على جانبي الغشاء الخلوي، بحيث يكون تركيز شوارد البوتاسيوم K^+ عالياً داخل الخليّة بينما يكون تركيز شوارد الصوديوم Na^+ عالياً خارجها، وهذا يعني أنّ هناك عملية ضخ مستمرّة تضخ شوارد البوتاسيوم إلى داخل الخليّة، بينما تضخ شوارد الصوديوم إلى خارجها. وتتم هذه العملية عبر الغشاء الخلوي بمساعدة بروتينات نقل غشائيّة متخصصّة specific transmembran proteins مع صرف طاقة حيويّة مستمدّة من مركّب الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP. يمتاز البروتين الناقل لهذه الشوارد بقدرة على أخذ عدّة أشكال configuration، بحيث يحتوي أحد هذه الأشكال على مواقع مميّزة وخاصّة لاستقبال شوارد الصوديوم وبواقع ٣ شوارد، ويحصل هذا في الناحية الداخليّة لغشاء الخليّة. وهذا يعني أنّ شوارد الصوديوم الموجودة في السيتوبلاسما سوف ترتبط بمواقع الاستقبال المخصصّة لها، وحتّى يستطيع البروتين الناقل طرح شوارد الصوديوم هذه، يحفّز أنزيم الأدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز adenosine triphostphatase أو ما يعرف بالـ ATPase اعتمادي Na^+ و K^+ (وهو البروتين الناقل نفسه) مركّب الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP لنقل مجموعة الفوسفات إليه (فسفرته)، وعندما تتحد مجموعة الفوسفات مع البروتين الناقل يتغيّر شكله ممّا يسمح بتحرير شوارد الصوديوم إلى خارج الخليّة وتشكّل مواقع استقبال خاصّة

لاستقبال شاردتين من شوارد البوتاسيوم الموجودة خارج الخليّة. وفيما بعد تحدث عمليّة نزع للمجموعة الفوسفاتيّة من البروتين الناقل ليعود هذا البروتين إلى صورته الشكليّة الأولى محرّراً شوارد البوتاسيوم داخل الخليّة، وتتشكّل مواقع استقبال خاصّة بشوارد الصوديوم من جديد. وتستمر عملية إخراج شوارد الصوديوم من داخل الخليّة وإدخال شوارد البوتاسيوم إلى داخلها بعمليّة حيويّة تشبه عمل المضخّة الميكانيكيّة. ويعزى لهذه العمليّة فرق الكمون الكهركيميائي electrochemical potential الذي يتّصف به الغشاء الخلوي، بحيث يكون مشحوناً سلبيّاً negatively charged في الناحية السيتوبلاسميّة وإيجابيّاً positively charged في الناحية الخارجيّة. ويسهّل هذا الاختلاف في فرق الكمون الكهركيميائي الكثير من النشاطات الحيويّة مثل تسهيل مرور بعض الجزيئات ذات الشحنة الموجبة. ونظراً لميل شوارد البوتاسيوم إلى الهروب من التركيز المرتفع إلى التركيز المنخفض خارج الخليّة من خلال قنوات تسرّب شوارد البوتاسيوم يصبح داخل الخليّة سالب الشحنة مقارنة مع خارجها، إلاّ أنّ هذه القنوات تكون نفوذة إلى حدٍ ما لشوارد الصوديوم، ولذلك ينفذ بعض من هذه الشوارد إلى داخل الخليّة ممّا يسبب رفعاً في الشحنة الموجبة لغشاء الخليّة من الداخل، ويؤدي هذا إلى خفض الكمون الغشائي وتدفق شوارد البوتاسيوم بشكل أكثر إلى خارج الخليّة حتّى تحصل عمليّة توازن لتركيز شوارد الصوديوم والبوتاسيوم على جانبي الغشاء الخلوي، ويتعادل فرق الكمون الغشائي، إلاّ أنّ عمليّة ضخ شوارد الصوديوم والبوتاسيوم $Na^+–K^+$ pump تستمر هي الأخرى لتخلق هذا الاختلاف في فرق التراكيز وذلك بضخ شوارد البوتاسيوم إلى الداخل وشوارد الصوديوم إلى الخارج. وقد تمّ إثبات دور النّقل الفعّال في الحفاظ على اختلاف التّركيز الشّاردي على جانبي الغشاء من خلال تعطيل المضخّات الشارديّة بتأثير بعض المركّبات كالأوبائين الّذي يؤدّي إلى تراكم شوارد +Na داخل الخليّة وتعطيل عمل المضخّات الصوديّة. أمّا معالجة الخلايا الحيّة بمادة السيانور فإنّه يوقف عمل أنزيم الـATPase وإنتاج الطّاقة، وبالتالي يوقف عمليّة النقل الفعّال لشوارد الصوديوم والبوتاسيوم، ممّا يثبت أنّ هذا النّقل يحتاج إلى طاقة تأتي من حلمهة جزيئات الـATP.



شكل يوضح آلية عمل المضخّة الصوديّة–البوتاسيّة.

٤- النقل بالإدخال الخلوي Endocytosis

إنّ الجزيئات الكبيرة والجزيئات البسيطة المستقطبة التي لا تستطيع أن تعبر الغشاء البلاسمي بآليات النقل السابقة الذكر، يمكن أن تدخل بآلية الإدخال الخلوي. ولهذا الإدخال نوعان: الشرب الخلوي pinocytosis والبلعمة الخلوية phagocytosis

- **الشرب الخلوي: pinocytosis**

يقصد بالشرب الخلوي، تلك العملية الحيوية التي تستطيع الخلية الحية انتقاء وإدخال جزيئات بسيطة مثل الحموض الأمينيّة أو جزيئات كبيرة مثل الكولسترول cholesterol وبعض البروتينات الليبيديّة lipoprotein على شكل محاليل محصورة في حويصلات دقيقة يتراوح قطرها بين ٠,١ إلى ٢ ميكرومتر. تتم عملية الشرب الخلوي وفق مراحل متتابعة، حيث تتجمّع الجزيئات المراد شربها حول منطقة محدّدة من الغشاء البلاسمي تدعى الحفر pits، تحوي مستقبلات متخصّصة في عملية تجميع وانتقاء الجزيئات الكبيرة ولا سيّما البروتينات، ويوجد تحتها شبكة من بروتين ليفي يدعى الكلاثرين، إضافة لخييطات قابلة للتقلّص من الأكتين والميوزين. وعندما ترتبط جزيئات البروتين بالمستقبلات تتغيّر الخصائص السطحية للغشاء مؤدّيةً إلى تقلّص خييطات الأكتين والميوزين، وتشكّل انخماصاً في الغشاء لا يلبث أن يكبر على شكل حويصلة تتركّز فيها الجزيئات المراد إدخالها على شكل محلول مائي، ثمّ تنفصل هذه الحويصلة عن الغشاء البلاسمي وتطرح في السيتوبلاسما.

- **البلعمة الخلويةّ: phagocytosis**

يتم في البلعمة الخلوية إدخال مواد كبيرة معقّدة التركيب مثل الجراثيم والخلايا الميّتة وحطام النسج، وتحدث البلعمة الخلويّة عند أغلب الكائنات وحيدة الخليّة مثل المتحول *Amoeba* الذي يستطيع أن يدخل كائناً كاملاً إلى جوفه كمادة غذائية عن طريق الانتقاء والاختيار، وذلك بإحاطتها ببروزات سيتوبلاسميّة على شكل أرجل كاذبة تندفع من الغشاء الخلوي، لتصبح بعدها البكتيريا داخل فجوة غذائية في سيتوبلاسما الخليّة. كما تملك الكائنات متعدّدة الخلايا خلايا متخصّصة بالبلعمة الخلوية تدعى الخلايا البلعميّة phagocytes، وتعتبر الخلايا البلعمية الكبيرة macrophages أكثر أنواع الخلايا البلعميّة انتشاراً، وهي أحد أنواع خلايا الدم البيضاء المتخصّصة في الدفاع عن الجسم في حالة إصابته بالجراثيم، كما تتم عملية التخلّص من كريّات الدم الحمر الكهلة في الكبد والطحال ونقي العظم بالبلعمة الخلويّة من قبل الخلايا الطلائية الشبكيّة reticuloendothelial cell . وتتم عملية البلعمة بالمراحل التالية:

١- الإشارة: signal

تبدأ البلعمة بحدوث إشارة ما تصل إلى سطح الخلية البلعميّة، فتتنبّه الخليّة البلعميّة لوجود مادّة غريبة قابلة للبلعمة في الوسط المحيط بها، ويؤدّي التفاعل بين المادّة الغريبة والخليّة البلعمية إلى إطلاق عنصر الإشارة الذي ينقل المعلومات الخاصّة بوجود جسم غريب إلى خلايا بلعميّة أخرى في المنطقة، وقد ينشأ هذا العنصر من الخليّة البلعميّة نفسها.

٢- المطاردة: pursuit

عند إعطاء الإشارة تبدأ الخلايا البلعميّة الكبيرة (ماكروفاج) بالحركة باتّجاه الجسم الغريب، تسمّى هذه المرحلة من البلعمة بالانجذاب الكيميائي chemotaxis وفق ممال التركيز الكيميائي للمادّة. وقد وجد أنّ عدداً كبيراً من

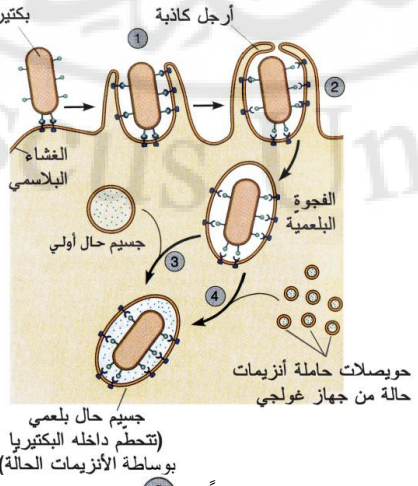
المستقبلات البروتينيّة الغشائية تنتشر على سطوح الخلايا المتحرّكة، وعند اقترابها من ممال التركيز فإنّ مواقع المستقبلات الأماميّة الموجودة بالقرب من المادّة الجاذبة سترتبط بتراكيز أعلى من هذه الجزيئات، مقارنةً مع المستقبلات الموجودة في الجهة البعيدة من الخليّة البلعميّة، ممّا يؤدّي إلى هجرة الخليّة البلعميّة باتّجاه التركيز الأعلى. قد تخرج أثناء المطاردة الخلايا البلعميّة الكبيرة (الماكروفاج) من خلال جدر الأوعية الدمويّة وغيرها من الأنسجة إلى موقع الجسم الغريب حيث تستمر بنشاطها البلعمي.

٣- تعارف الأسطح: surface recognition

يحدث اتصال مادّي بين الخلايا البلعمية الكبيرة والمادّة الغريبة نتيجة التفاعل الّذي يتم بين هذه المادّة الغريبة والمستقبلات البروتينيّة الغشائية الموجودة على سطح الخليّة البلعميّة. ويعد تعارف الأسطح مرحلة مهمّة جدّاً في مرحلة البلعمة، إذ لابدّ أن تميّز الخليّة هنا بين المادّة الغريبة والمواد الذاتية الخاصّة بالجسم نفسه. وتسهم عوامل مختلفة مثل قوة فاندرفالس وتفاعل الزمر المحبّة للماء والكارهة للماء في عملية تعارف الأسطح. وتتأثر عملية البلعمة بطبيعة المادّة الغريبة مثل الجراثيم الكارهة للماء أو المحبّة للماء. وقد تبيّن أن الجراثيم المحاطة بمحفظة محبّة للماء تكون عادةً مقاومة للبلعمة. وقد أمكن تفسير ذلك عمليّاً على أساس قياس زاوية التماس بين سطحي الخلية والمادّة الغريبة، وأشارت النتائج إلى وجود علاقة مباشرة بين مقدار زاوية التماس والحساسيّة للبلعمة. فعندما تكون زاوية التماس كبيرة فإنّ ذلك يعني أن الجراثيم كارهة للماء والعكس صحيح، أي أنّ زاوية التماس الصغيرة تدل على أنّ الجراثيم محبّة للماء وذات قدرة على البلل والانتشار على سطح الخلايا الأكثر حبّاً للماء.

٤- الاحتواء:

بمجرّد أن يحدث الاتصال بين الخليّة البلعميّة والجسم الغريب يبدأ الغشاء البلاسمي في منطقة الاتّصال بالانغماد إلى الداخل بوساطة نتوءات سيتوبلاسميّة على شكل أرجل كاذبة تندفع من الغشاء الخلوي وتحيط بالمادّة إحاطة تامّة داخليّة على شكل حويصلة حقيقيّة تنفصل عن الغشاء البلاسمي وتطرح داخل الخليّة، تعرف بالفجوة البلعميّة. تلتحم الفجوة البلعميّة بعد دخولها مع الجسيمات الحالّة الأوّلية التي تفكّكها إلى جزيئات بسيطة يستفاد منها في الاستقلاب الخلوي. والجدير بالذكر أنّ عملية الإدخال الخلوي تقابلها عملية معاكسة تدعى الإخراج الخلوي exocytosis، حيث تستطيع الخليّة الحيّة أن تطرح معظم المواد الإفرازيّة إلى خارج الخلية على شكل حويصلات تتّجه إلى الغشاء الخلوي حيث تلتحم معه وتطرح ما بها من مواد إلى خارج الخليّة.



شكل يوضح مراحل البلعمة الخلويّة. (1) البكتيريا محتواه حديثاً (2) البكتيريا محتواه تماماً (توغّلت إلى الداخل)

الجسيمات الريبية Ribosomes

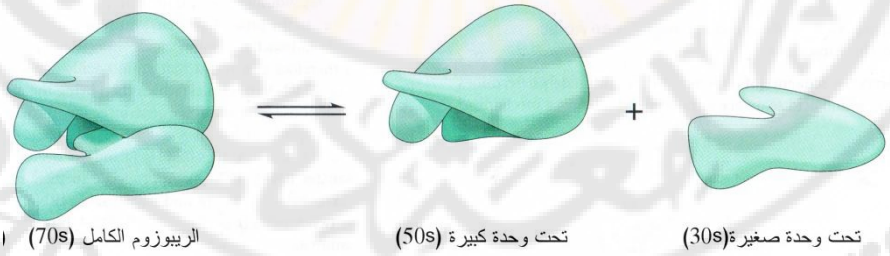
تعد الجسيمات الريبية أو الريبوزومات عضيّات سيتوبلاسمية مكوّنة من حمض ريبي نووي ريبوزومي خاص يدعى (rRNA) وبروتينات، وتوجد في سيتوبلاسما الخلايا حقيقيات النوى وطلائعيات النوى، كما توجد أيضاً في لحمة الميتوكوندريا والصانعات الخضراء.

توجد الجسيمات الريبية في سيتوبلاسما الخلايا حقيقيات النوى بصورة حرّة وبصورة مرتبطة إلى أغشية الشبكة البلاسمية الداخلية والغشاء الخارجي للغلاف النووي. وكما ذكرنا سابقاً تعد الجسيمات الريبية عضيّات سيتوبلاسميّة لكنّها تختلف عن العضيّات السيتوبلاسميّة الأخرى بكونها غير محاطة بأغشية.

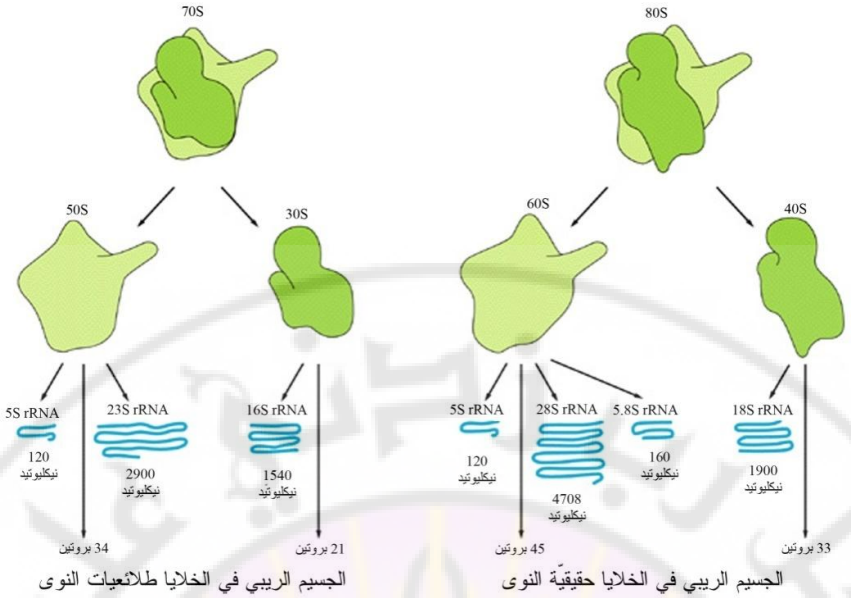
٥-١: البنية والتركيب الكيميائي:

وبشكل عام تتشابه ريبوزومات الخلايا طلائعيات النوى بنيوياً مع ريبوزومات الخلايا حقيقيّات النوى لكنّها لا تكون متماثلة تماماً، حيث تكون ريبوزومات الخلايا طلائعيات النوى أصغر حجماً وتشتمل كميات أقل من البروتينات وجزيئات صغيرة من الـ rRNA نسبياً، وتكون عادةً حسّاسة لتأثير المثبطات المختلفة الخاصّة بتركيب البروتين.

تظهر ريبوزومات الخلايا طلائعيات النوى في المجهر الإلكتروني على شكل حبيبات كمثرية مكوّنة من تحت وحدتين منفصلتين هما: تحت الوحدة الكبيرة large subunit وتحت الوحدة الصغيرة small subunit وتتصف بمعامل ترسيب sedimentation coefficient خاص حيث ترسب عند قيمة ٧٠ وحدة سيفدبرغ (70_S)، كما ترسب تحت الوحدة الكبيرة منها عند ٥٠ وحدة سيفدبرغ (50_S) بينما ترسب تحت الوحدة الصغيرة منها عند ٣٠ وحدة سيفدبرغ (30_S). أما ريبوزوم الخلايا حقيقية النوى فتمتاز بمعامل ترسيب خاص حيث ترسّب عند قيمة (80_S)، كما ترسب تحت الوحدة الكبيرة منه عند (60_S) في حين ترسب تحت الوحدة الصغيرة منه عند (40_S).

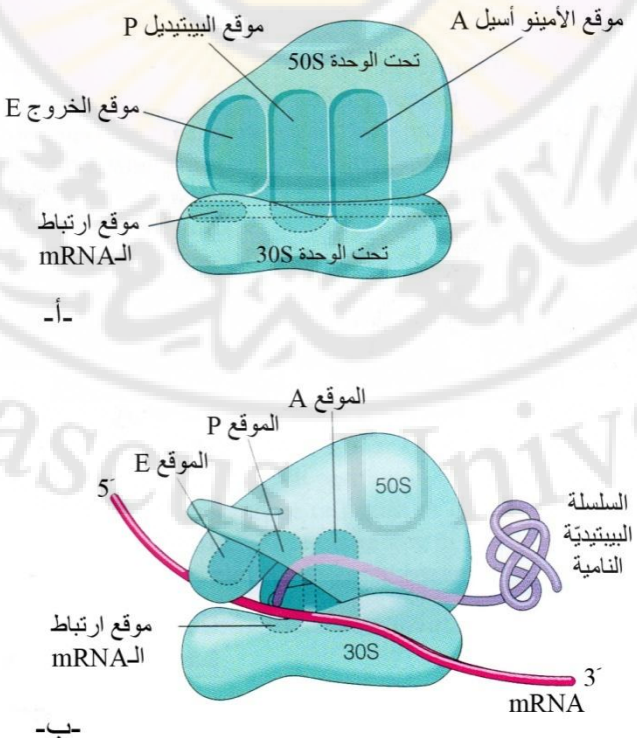


تتركّب الريبوزومات من الناحية الكيميائية من بروتينات ومن حمض ريبي نووي يعرف بالرنا الريبوزوميribosomal RNA (rRNA). ويختلف التركيب الكيميائي لكل تحت وحدة ريبوزوميّة عن بعضها البعض في طبيعة الـ rRNA وفي نوعيّة البروتينات المشاركة في التركيب وذلك عند كل من طلائعيات النوى وحقيقيّات النوى.



شكل يوضح التركيب الكيميائي وبنية الجسيمات الريبية في الخلايا حقيقية النوى وطليعية النوى.

يوجد على الجسيم الريبي ٣ مواقع مهمّة بشكل خاص من أجل تركيب البروتين (الشكل ٥-٣) وهي: موقع ارتباط الـ mRNA وموقعين لارتباط جزيئات tRNA: الموقع A (aminoacyl) حيث يرتبط الـ tRNA الحامل للحمض الأميني، والموقع P (peptidyl) حيث يتوضّع جزيء الـ tRNA الحامل لسلسلة الببتيد الآخذة بالنمو. وتقترح بعض الملاحظات وجود موقع إضافي هو الموقع E (Exit) حيث تغادر منه جزيئات الـ tRNA الجسيم الريبي بعد أن تفرّغ حمولتها من الحموض الأمينية. تُسهم هذه المواقع الوظيفية الثلاثة في الجسيم الريبي بشكل فعّال في أثناء عملية تركيب البروتين (مرحلة الترجمة).



شكل يوضح مواقع الإرتباط الفعّالة الموجودة على الجسيمات الريبية للخلايا طليعيّة النوى

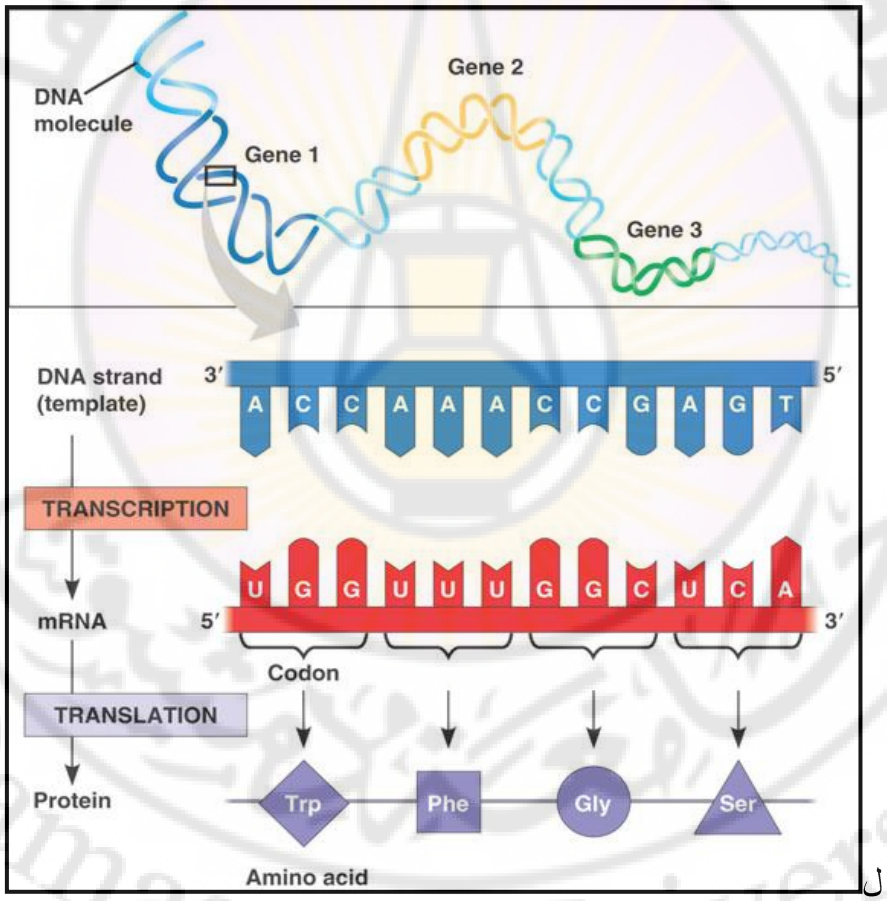
الجسيمات الريبيّة والتركيب الحيوي للبروتينات Protein Synthesis:

تعد عمليّة تركيب البروتين من النشاطات الخلويّة المهمّة في حياة الخلية ولقد أشـرنا فـي فصـل التركيـب الكيميائي للخليّة أنّ البروتينات تلعب دوراً بالغ الأهمية في تركيب الخلية ووظيفتها، وتكون عبارة عن متعدّد ببيتيـد يتألّف من عدد محدّد من الحموض الأمينية المرتبطة مع بعضها البعض بروابط ببيتيديةpeptide bonds.

يتضمن تركيب البروتين مرحلتين رئيستين هما:

النسخ: وتعد أولى مراحل التعبير الجيني حيث يتم اصطناع تسلسلات معينة من الـــ RNA الرسيل اعتباراً مـن جزئ الـــ DNA .

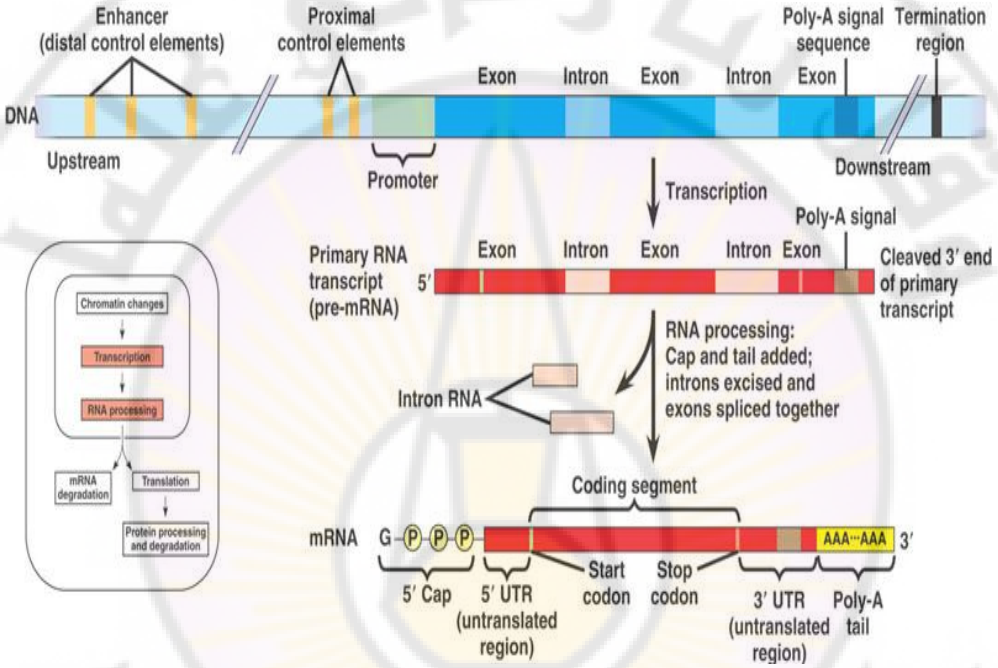
الترجمة: تلي عملية النسخ، حيث يتم تحويل المعلومات الوراثية المتضمنة في تسلسلات جزيء الـ RNA الرسـيل إلى تسلسلات من الحموض الأمينية لتشكيل سلسلة متعدد الببتيد .



شكل يوضح نسخ الشيفرة الوراثية المخزنة ضمن شريط الـــ DNA الى شريط RNA . حيث تمثل ثلاثية من الأسس الآزوتية المحمولة على شريط الـــ DNA شيفرة ترمز لحمض أميني معين وتدعى بالكودcode تنسخ هذه الشيفرة الى شريط RNA بالتتامية حيث يقابل كل G بـ C وبالعكس وكل T بـــ A أما A فيقابلها U ، وتدعى الشيفرة المكونة من ثلاثيات على شريط الـــ RNA بالكودونات . وخلال الترجمة Translation يقرأ الـــ الرنا الناقل تسلسل الكودونات ويترجمها إلى سلسلة متعدد ببتيد بحيث يقابل تسلسل الحموض الأمينية تسلسل الكودونات .

وهكذا يعد جزيء الـــ DNA حاملاً للمورّثات، وتتألف المورثـــة عنـــد حقيقيـــات النـــوى مـــن وحـــدتين: وحـــدة انتسساخ Transcription unit، وهي القطعة التي تنسخ إلى RNA، ووحدة منظمة Regulatory Unit تتوضع قبـــل وحدة الانتساخ وتنظم آلية الانتساخ بشكل عام.

تتألف وحدة الانتساخ للمورثات المرمزة للبروتينات من عدة قطع من تسلسلات مرمزة تدعى أكزونات (Exons) تتخللها قطع من تسلسلات غير مرمزة تدعى انترونات(Introns). تضم الوحدة المنظمة للانتساخ تسلسل من الأسس يتوضع بشكل ملاصق لوحدة الانتساخ أي من نقطة بداية النسخ بالاتجاه ٥' يدعى المحضض (promoter) حيث يرتبط إليه أنزيم الـــ RNA بوليميراز وعناصر الانتساخ الأخرى من أجل استهلال عملية نسخ mRNA .



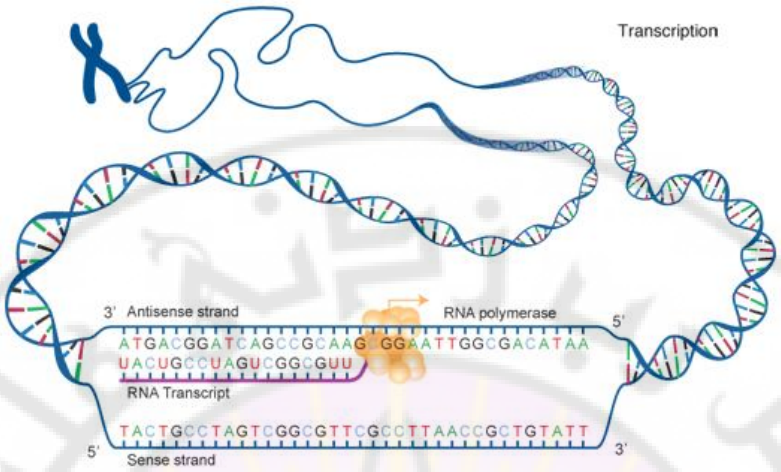
تمثيل لبنية المورثة في حقيقيات النوى

لاحظ الوحدة المنظمة وعناصرها ووحدة الإنتساخ المؤلفة من تتالي الإكسونات والإنترونات . يعطي هذا الجين بعد الإنتساخ منتسخ بدئي Primary RNA transcript يعالج الأخير RNA processing بإضافة القبعة Cap والذيل Tailوبقطع الإنترونات ليصبح مرسالاً قابلاً للترجمة . لاحظ أن الجزء المترجم من المرسال أو ما يعرف بالقطعة المرمزةCoding Segment محصورة بين رامزة البدء Start Codon ورامزة التوقف Stop Codon . المنطقة قبل رامزة البدء لاتترجم من النهاية واختصاراً 5' UTR ، وكذلك الحال المنطقة بعد رامزة التوقف وتعرف اختصاراً بUTR

أولاً : مرحلة نسخ الـــ RNA:

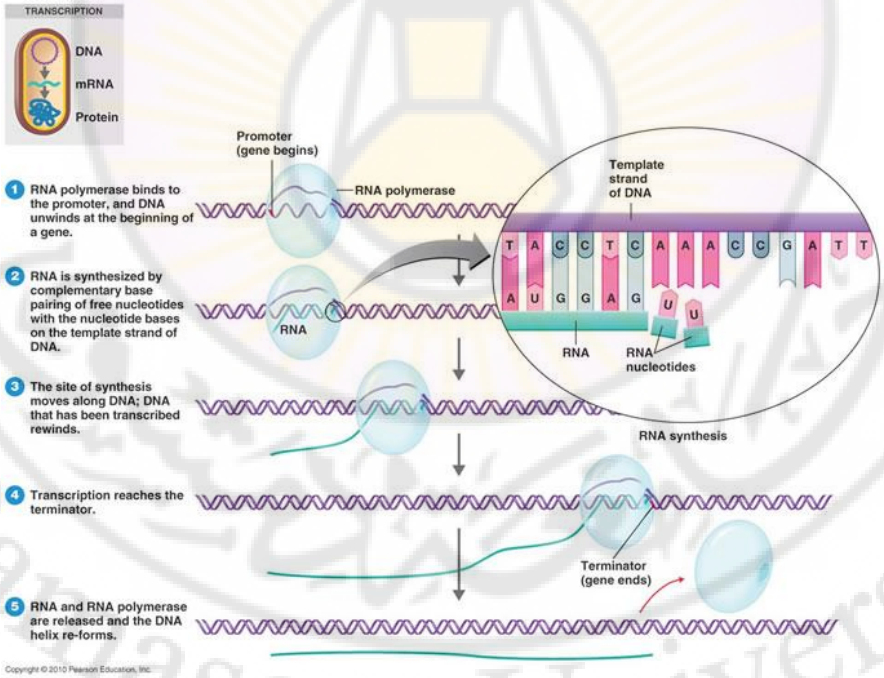
تبدأ عملية النسخ بارتباط أنزيم الـــ RNA بوليميراز بالمحضض وتعرفه على شريطي وحدة الانتساخ الشريطة المرمزةCoding Strand والشريطة المقابلة لها وهي الشريطة الدالة والتي تعرف بالمرصافTemplate، ومن ثم يقوم بفك شريطي الـــ DNA عن بعضهما لمسافة تتروح بين ١٠ـــ ٢٠ من أشفاع الأسس ومضيفاً النكليوتيدات الحرة الى النهاية '٣ لسلسلة الـــــ RNA النامية بما يتوافق مع تسلسل الشريط القالب وبحسب قواعد تشافع الأسس مع استبدال U بالـــ T مما يسمح باستطالتها بالاتجاه من ٥' إلى '٣. وبعد مرور الأنزيم يعاود شريطي الـــ DNA ارتباطهما وعندما يصل الأنزيم الى نقطة النهاية تنفصل سلسلة الـــ mRNA عن الـــ DNAالمرصاف. ويوضح الشكل () رسماً تخطيطياً لعملية نسخ codonsالـــ RNAثلاثيّة الأسس الآزوتيّة، بحيث يقابل كل رامزة ثلاثيّة الأسس

الآزوتيّة حمض أميني واحد، ثم يقوم الـــ mRNA بترجمتها على شكل بروتينات مختلفة اعتماداً على طبيعة المورّثة المنسوخة من الـــ DNA.



رسم تخطيطي لحادثة انتساخ المورثات المرمزة للبروتينات

يتوضع أنزيم RNAبوليميراز الذي يقوم بنسخ الشريطة الدالة ، وأيضاً نكليوتيدات ، وأيضاً نكليوتيداتالجزئ المنتسخ كيف تقابل نكليوتيدات الشريط القالب حسب قواعد تشافع الأسس .



شكل يوضح عملية انتساخ سلسلة من الـــ RNA الرسيل . حيث يرتبط أنزيم الـــ RNAبوليميراز إلى التسلسل الخاص بالمحضض ، ويتم فصل سلسلتي الـــDNA ثم يبدأ الأنزيم بإضافة النكليوتيدات الحرة (GTP ، UTP ، ATP ، CTP) بالتتامية لبناء سلسلة RNA وهكذا تبدأ عملية النسخ واستطالة السلسلة حتى يصل الأنزيم إلى نهاية التسلسل المرمز تتوقف عندها عملية النسخ ويتحرر الأنزيم وسلسلة الـــ RNAالرسيل .

وفي الحقيقة يتكون كل جزيء من الـــ DNA والـــ mRNA من أربعة أنواع من الأسس الآزوتية أي أربعة أنواع من النيكليوتيدات المختلفة التي يمكن ترتيبها في ٦٤ تتابعاً مختلفاً بحيث يكون كل تتابع مؤلّفاً من ٣ نيكليوتيدات وبـــذلك

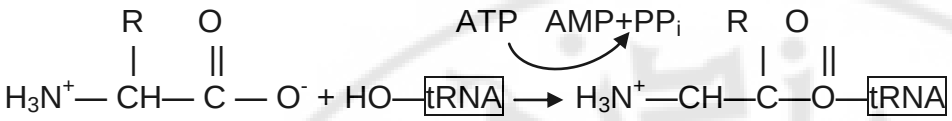
ينشأ ٦٤ رامزة مختلفة. تُستعمل كل هذه الروامز الممكنة في الكائنات الحيّة ومنها ٦١ رامزة تُحدّد الحموض الأمينيّة، إن جميع الحموض الأمينية العشرين التي تدخل في تركيب البروتينات تتحدّد برامزة أو بعدّة روامز، ولكن العكس غير صحيح حيث لا يوجد رامزة واحدة تحدد أكثر من حمض أميني، كما أنّ بعض الروامز الوراثيّة تمثل أماكن توقف ولا تعبر عن الحموض الأمينية.

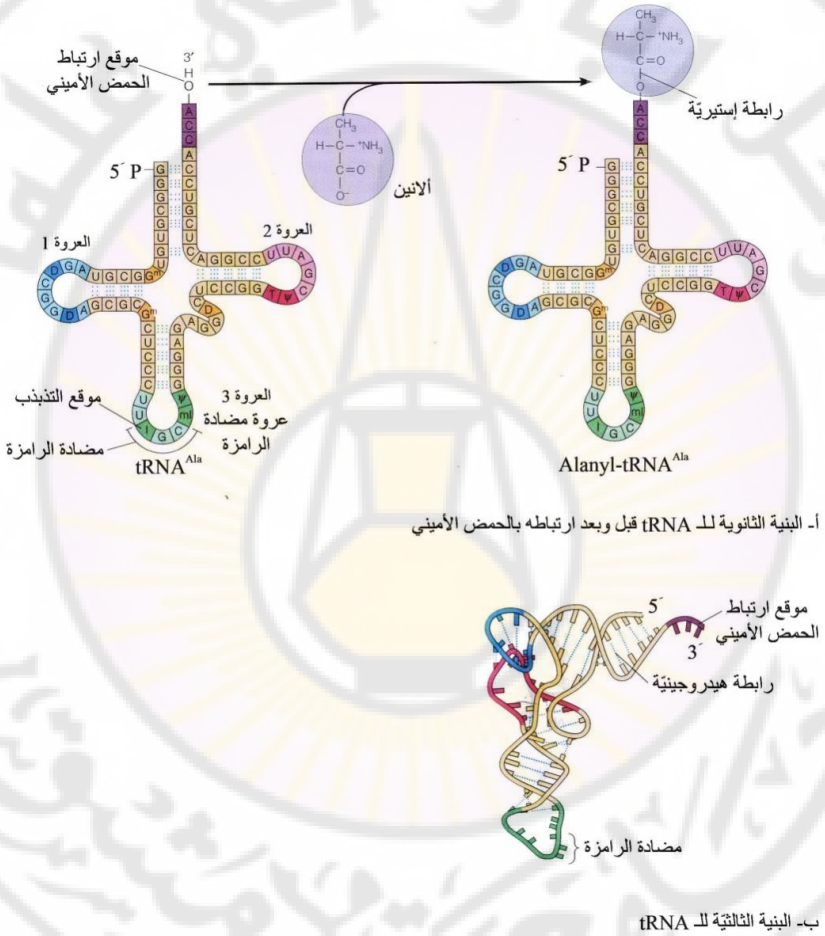
تُقرأ الشفرة الوراثية genetic code من الأسس الآزوتيّة المكونة لجزيء الـ mRNA وهي (UACG) وتُعتبر صورة مكمّلة لشريط الـ DNA الحامل للمورّثات التي ستترجم إلى بروتين. تعمل ثلاث من الروامز الأربعة والستين المحتملة (UGA,UAG,UAA) كروامز للتوقف، فهي التي تفصل بين البروتينات المختلفة في أثناء ترجمتها. كما يجب إدراك أنّ الرامزة الوراثيّة AUG الخاصّة بالحمض الأميني الميثيونين methionine تعتبر بمثابة رامزة البدء في عملية النسخ دائماً أي أنّ بدء عملية الترجمة تبدأ دائماً بالحمض الأميني الميثيونين.

تسهم الأنواع الثلاثة من الـ RNA مع بعضها في عملية تركيب البروتين، فجزيئات الـ mRNA تحمل الشيفرة الوراثية التي توجّه الترتيب التي سترتبط به الحموض الأمينية مع بعضها في أثناء تركيب البروتينات، في حين تعتمد جزيء الـ tRNA الناقل في هذه العملية على تركيبه الشكلي والذي يشبه ورقة البرسيم. يملك كل جزيء من الـ tRNA موقعين أحدهما للتعرّف والارتباط مع حمض أميني واحد ومحدّد، ويتوضّع في النهاية الطرفية ´٣ الخاصّة بساق الاستقبال والتي تنتهي بترتيب أساسي وهو CCA ومجموعة هيدروكسيل. أمّا الموقع الآخر فهو خاص بالتعرّف والارتباط مع الرامزة الوراثية الموجودة على الـ mRNA ويقع في مستوى العروة ٢ التي تنتهي بترتيب نيكليوتيدي مميّز يطلق عليه اسم مضادة الرّامزة Anti-codon، بحيث يمتاز كل نوع من جزيئات الـ tRNA بمضادة رامزة خاصّة به تسمح له بإدراك روامز الـ mRNA عن طريق التزاوج المتكامل بين رامزة الحمض الأميني ومضادة الرامزة. وهكذا يوجد tRNA متخصّص وحيد لكل حمض أميني. إلا أنّ عدد جزيئات الـ tRNA المختلفة تكون أقل من ٦٤بشكلٍ واضحٍ، وذلك بسبب أنّ العديد من جزيئات الـ tRNA تستطيع أن تتعرف على أكثر من رامزة خاصّة بحمض أميني معيّن وترتبط معها، فمثلاً يمكن لجزيئة من $tRNA^{Ala}$ الخاص بالفينيل آلانين أن يتعرف على الروامزUUU و UUC لأنّ كلا الرّامزتين خاصّة بنفس الحمض الأميني وهو الفينيل آلانين، كما أنّ العديد من جزيئات الـ tRNA تستطيع الارتباط مع اثنتين أو ثلاث من الروامز التي تختلف فقط بالموقع الثالث بكل منها، فمثلاً يستطيع الـ tRNA الحامل لمضادة الرامزة ´٥-UIA-´٣ التعرف على الروامزAUU,AUC,AUA وكلّها ترمّز الحمض الأميني إيزو لوسين. كما يلاحظ في (الشكل ٥-٤) كيف يمكن ترميز غالبية الحموض الأمينيّة بواسطة روامز مترادفة لا تختلف إلاّ بالموقع الثالث. يسمّى الخروج عن الأسس المألوفة لازدواج الأسس الآزوتيّة في موضع الأساس الثالث للرامزة **بالتذبذب wobble**. فالتذبذب يعني أنّ جزيء tRNA وحيد يستطيع التعرّف والارتباط بأكثر من رامزة وكل هذه الروامز ترمّز الحمض الأميني نفسه، لذلك لا يسبب التذبذب إدخالاً لحموض أمينية غير صحيحة.

يوجد لكل حمض أميني جزيء من الـ tRNA متخصص بنقله ولا ينقل إلاّ هذا الحمض الأميني فقط وقد تبيّن أنّ الأنزيم المسؤول عن ربط الحموض الأمينية إلى جزيئات الـ tRNA الموافقة لها تدعى بأنزيمات أمينو أسيل_tRNAسينتيتاز aminoacyl_tRNAsynthetases وتمتلك الخلايا عشرين نوعاً مختلفاً من هذه الأنزيمات

بمعدّل أنزيم واحد لكل حمض من الحموض الأمينية المستخدمة في تركيب البروتين. يحفّز أنزيم أمينو أسيل سينتيتاز ارتباط الحمض الأميني إلى جزيء الـ tRNA الخاص بنقله وذلك بواسطة تشكّل رابطة إستيريّة بين مجموعتي الهيدروكسيل لكل منهما مع خروج جزيء ماء، ويترافق التفاعل بحلمهة من جزيء الـ ATP إلى AMP ومجموعتي فوسفات $2P^i$ كما هو موضّح في التفاعل التالي:





شكل يوضح بنية جزيء الـ tRNA و التفاعل الذي يبيّن ارتباطه بالحمض الأميني.

وهكذا يمكن تقسيم عملية تركيب البروتين (أو ما يعرف بتفاعل الترجمة) إلى ثلاث مراحل رئيسة هي :

مرحلة البدء Initiation Stage

مرحلة الاستطالة Elongation Stage

مرحلة الانتهاء Termination Stage

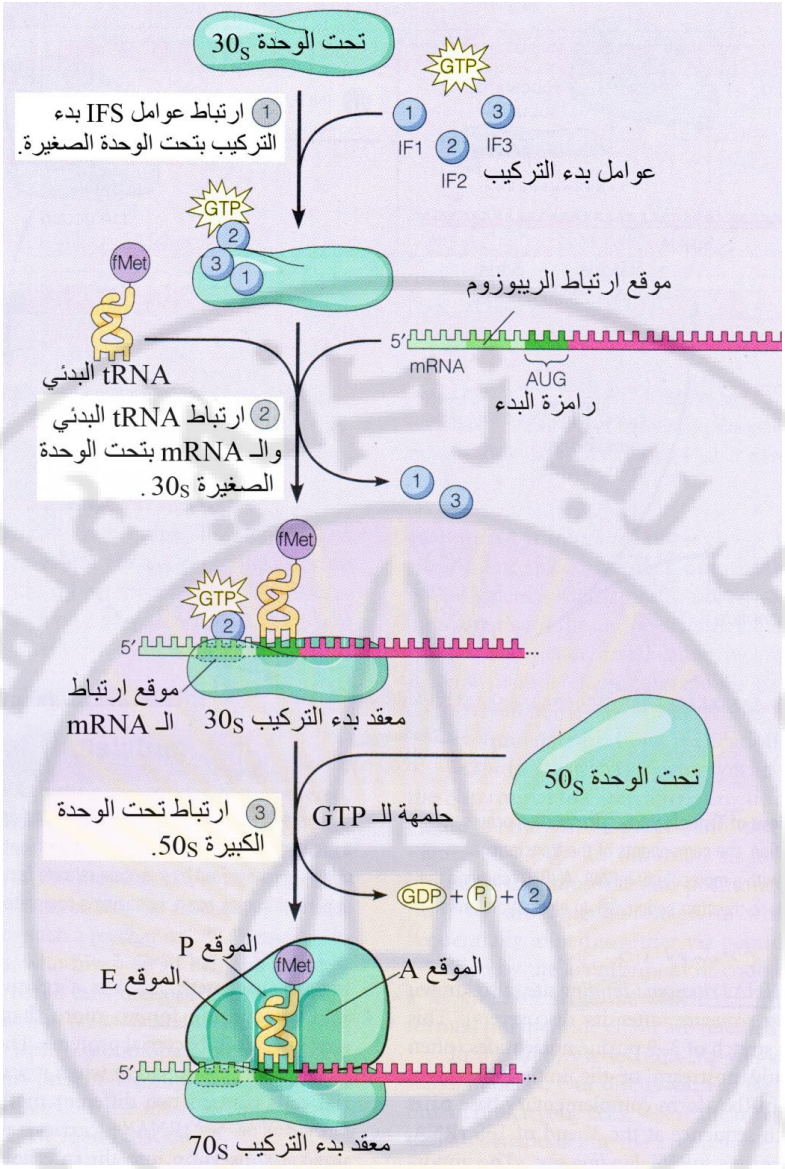
أ- مرحلة البدء: يمكن تقسيمها إلى ثلاث خطوات واضحة: ففي الخطوة الأولى (1) ترتبط عوامل بدء التركيب initiation factors والمعروفة بـ IF_1 , IF_2, IF_3 إلى تحت الوحدة الصغيرة في الجسيم الريبي (30_S)، ويكون العامل IF_2مرتبطاً بجزيء من الـ GTP. في الخطوة الثانية (2) يرتبط كل من الـ mRNA و الـ $tRNA^{Met}$ البدئي

والحامل الميثيونين دائماً بتحت الوحدة الصغيرة للجسيم الريبي (30_S). ويرتبط الــ mRNA بتحت الوحدة الصغيرة (30_S) بواسطة تتابع نيكليوتيدي خاص به يدعى موقع ارتباط الريبوزوم، ويتألف هذا التتابع من امتداد لحوالي ٣ إلى ٩ من النيكليوتيدات البيورينية (غالباً AGGA) ويتوضّع بشكل سطحي قبل رامــزة البــدء. ويشــكّل هــذا التتــابع النيكليوتيدي البيوريني الموجود على الــ mRNA أزواجاً من الأسس المتكاملة مع تتالٍ من الأســس البيريميدينيــة المتوضّعة عند النهاية 3 لجزيء rRNA 16s والذي يشكل بدوره موقعاً ريبيّاً خاص بارتباط الــــ mRNA. ولقــد تأكدت أهمية هذا الموقع الأخير من خــلال الدراســات التــي عولجــت فيهــا الجــراثيم بأحــد أنــواع بــروتين الكوليشين colicins E_3 والذي يقتل أنواعاً أخرى من الجراثيم عن طريق تحطيم مقدرتها على تركيب البروتين، حيث تبين أن الكوليشين يحفز نزعاً لقطعة نيكليوتيديّة موجودة في النهاية 3 للــ rRNA 16s محطماً بهذا الشــكل موقــع ارتباط الــ mRNA على الجسيم الريبي ومولداً ريبوزومات لا تستطيع البدء بعملية تركيب البروتين.

ويؤدي ارتباط الــ mRNA مع موقع ارتباطه الموجود في الوحدة الصغيرة للجسيم الريبي إلى توضــع رامــزة البدء (AUG) في الموقع P من الريبوزوم حيث تستطيع أن ترتبط مع مضادة الرامزة لجزيء الــ tRNA الموافــق. ولقد أظهرت الدّراسات أن متعددات الببتيد الجرثومية تحتوي دائماً في مراحل تركيبها المبكر علــى حمــض N – فورميل الميثيونين وذلك في نهايتها الطرفية N – (N–terminus)، وأن زمرة الفورميل تُزال منه أنزيميــاً خــلال عملية تركيب متعدد الببتيد.

إنّ الــ$tRNA^{fMet}$ الحامل لفورميل الميثيونين يكون دائماً عبارة عن الــ tRNA البدئي (initiator tRNA) وهــو الذي يبدأ عملية الترجمة، حيث يرتبط الــ$tRNA^{fMet}$ البدئي الى الموقع P من تحت الوحدة الصغيرة (30_S) وذلــك بواسطة عامل البدء IF_2^{GTP} المرتبط بــGTP والذي يستطيع بدوره تمييز الــ$tRNA^{fMet}$البدئي عن الأنواع الأخــرى من الــtRNA. وتفسر هذه الخاصية المميزّة لــ IF_2^{GTP} لماذا ترتبط رامزة البدء AUG مع الــ$tRNA^{fMet}$البدئي في حين ترتبط الروامزAUGالمتوضّعة في المناطق الأخرى من الــ mRNA مع الــ$tRNA^{Met}$غيــر البــدئي. وحالمــا يتوضع الــ$tRNA^{fMet}$ في الموقع P تتزاوج مضادّة الرامزة فيه مع رامزة البدء AUG الموجودة فــي الــــmRNA وتتحرر عوامل البدء IF_1,IF_3، وعند هذه المرحلة يشــار إلــى تحــت الوحــدة الصــغيرة (30_S) لمرتبطــة بــــ IF_2^{GTP},mRNA, $tRNA^{fMet}$ بمعقد البدء $30s30_S$initiation complex

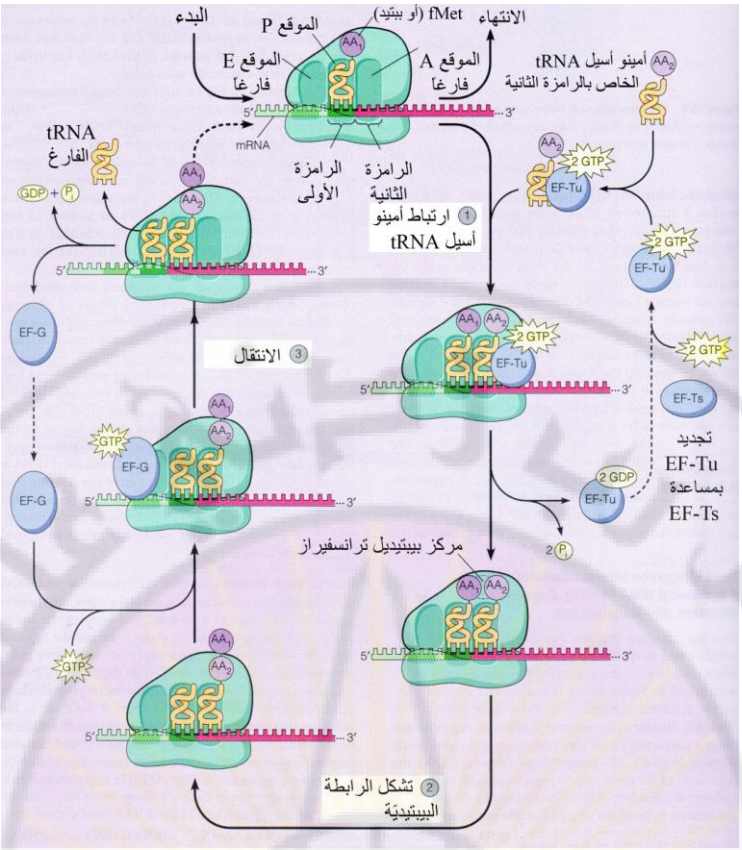
في الخطوة ③ من مرحلة بدء التركيب يرتبط معقد بدء التركيب 30s مع تحت الوحدة الكبيرة 50s مولّداً معقد بدء التركيب 70s70s initiation complex. ويتحقّق هذا الارتباط لتحت الوحدة الكبيرة 50s بواسطة حلمهةللــــ GTP المرتبطة مع IF_2 والتي تحدث عندما يغادر IF_2 الجسيم الريبي، وبهذا الشكل تكون عوامل بدء التركيب الثلاثــة قــد تحررت.



شكل يوضح مرحلة البدء في عملية تركيب البروتين عند الخلايا طلائعيّات النوى "للشرح ارجع للنص".

٢) مرحلة الاستطالة : تنجز مرحلة الاستطالة الخاصة بتركيب متعدد الببتيد في دارة من خطوات متكرّرة تشمل:

1 ارتباط أمينو أسيل tRNA: تتوضّع رامزة البدء AUG الخاصة بجزيء الـــ mRNA في بداية مرحلة الاستطالة في الموقع Pالريبي، في حين تتوضّع الرامزة الثانية التي تلي رامزة البدء مباشرةً في الموقع Aالريبي. تبدأ الاســـتطالة عندما يتوضّع أمينو أسيل tRNA (الذي يملك مضادة رامزة متتامة مع الرامزة الثانية) في الموقع Aالريبي (الشكل ٥-٧)، ويتطلّب ارتباط أمينو أسيل tRNA وجود عاملي استطالة elongation factors من طبيعة بروتينيّة همـــا: EF_Tu_2GTP وEF_T_s. ينقل معقد عامل الاستطالة EF_Tu_2GTP أمينو أسيل tRNA إلى الموقع Aالريبـــي كما يعزز ارتباط جميع جزيئات أمينو أسيل tRNAs إلى الريبوزوم ما عدا tRNA البدئي، وعندما يُنقل أمينو أسيل tRNA إلى الريبوزوم تُحلمه جزيئتا الـــ 2GTP المرتبطتان بعامل الاستطالة ويتحرّر المعقّد EF_Tu_2GDP الذي يتجدد ثانية إلى EF_Tu_2GTP بواسطة العامل EF_T_s حيث يستعمل في الجولة التالية من دارة الاستطالة.



شكل يوضح مرحلة الاستطالة في عملية تركيب البروتين عند الخلايا طلائعيّات النوى "للشرح ارجع للنص".

2 **تشكل الرابطة الببتيدية:** إنّ الخطوة التي تلي ارتباط أمينو أسيل tRNA إلى الموقع Aالريبي عبارة عن تشكل الرابطة الببتيدية بين الزمرة الأمينيّة للحمض الأميني المرتبط في الموقع A والزمرة الكربوكسيليّة التي يرتبط بواسطتها الحمض الأميني البدئي مع الـ tRNAالمتوضّع في الموقع P، حيث يسبب تشكل الرابطة الببتيدية نقلاً لسلسلة متعدّد الببتيد الآخذة بالنمو من الـ tRNAالمتوضّع في الموقع Pإلى الـ tRNAالمتوضّع في الموقع A. ولا يتطلب تشكل الرابطة الببتيدية تدخلاً لعوامل بروتينية خارجية أو وجوداً لمصدرٍ للطاقة مثل GTP أو ATP حيث تأتي الطاقة الضرورية لانجاز هذا التفاعل من تحطيم الرابطة عالية الطاقة التي تربط الحمض الأميني أو السلسلة الببتيدية بجزيء الـ tRNAالمتوضّع في الموقع P.

ويُحفز تشكّل الرابطة الببتيدية كما كان يعتقد لسنوات عديدة بروتين ريبوزومي افتراضي يدعى ببتيديل ترانسفيرازpeptidyltransferase، لكن أظهرت الدراسات التي قام بها كل من Harry Noller ومساعديه أن تحت الوحدة الكبيرة للريبوزومات الجرثومية بقيت محتفظة بفاعلية ببتيديل ترانسفيراز حتى بعد إزالة جميع البروتينات الريبية منها. وبالمقابل فقدت هذه الفاعلية بسرعة عندما تم تحطيم الـ rRNA بتعريض الريبوزوم لتأثير أنزيم الريبونكلياز ribonuclease . تقترح مثل هذه الملاحظات أن الـ rRNA "وليس البروتينات الريبيّة" هو المسؤول عن تحفيز تشكل الرابطة الببتيدية.وقد تبيّن أنّ فاعلية ببتيديلترانسفيراز للخلايا الجرثوميّة تتركّز في الـ 23s rRNA الخاص بتحت الوحدة الكبيرة. وهكذا فإن 23s rRNA عبارة عن مثال لأنزيم مصنوع من الـ RNA بشكل كلي.

③ **الانتقال translocation:** بعد أن تتشكل الرابطة الببتيديّة يصبح الموقع Pالمحتوي على جزيء tRNA فارغاً، في حين يكون الموقع A محتوياً على ببتيديل الـ tRNA (الـtRNA المرتبط بسلسلة متعدد الببتيد الآخذ بالنمو) عندئذٍ يتقدّم الـ mRNA مسافة ثلاث نيكليوتيدات بالنسبة للوحدة الصغيرة بحيث يجلب الرامزة التالية إلى الموقع الموافق للترجمة وينتقل ببتيديلtRNA خلال عملية الانتقال هذه من الموقع A إلى الموقع P، في حين ينتقل الـtRNA الفارغ من الموقع P إلى الموقع E (Exit) حيث يغادر الريبوزوم . وتتطلّب عملية الانتقال توفّر عامل استطالة يدعى بـ EF–G–GTP المرتبط بجزيئة من الـGTP والذي يرتبط بدورة وبشكل مؤقت مع الريبوزوم، حيث تُنجز عملية الانتقال بواسطة حلمهة لجزيء الـ GT المرتبط مع الـ EF-G.

ويبقى ببتيديل الـ tRNA مرتبطاً بروابط هيدروجينية مع الـ mRNA عندما يتقدم هذا الأخير مسافة ثلاثة نيكليوتيدات. ولقد أكدت الدراسات التي استخدمت فيها جزيئات tRNAطافرةmutant tRNA أن حجم مضادّة الرامزة الخاصّة ببتيديل الـ tRNA والمرتبط بالموقع Aهو الذي يحدد المسافة التي سيتقدم بها الـ mRNA أثناء عملية الانتقال، إلا أن الآلية التي ينتقل بواسطتها الـmRNA على سطح الريبوزوم حالياً غير مفهومة. إنّ التأثير الجوهري لعملية الانتقال هو جلب الرامزة التالية للـ mRNA إلى الموقع A، بحيث يستطيع الريبوزوم الآن أن يستقبل جزيئة جديدة من أمينو أسيل tRNA ويكرر من جديد دارة الاستطالة. إلاّ إنّ الفرق الوحيد بين دارات المتتالية ودارة الاستطالة الأولى هو أنّ tRNA البدئي يشغل الموقع P في بداية دارة الاستطالة الأولى، في حين أنّ الببتيديلtRNA يشغل الموقع P في بداية كل دارات الاستطالة التالية.

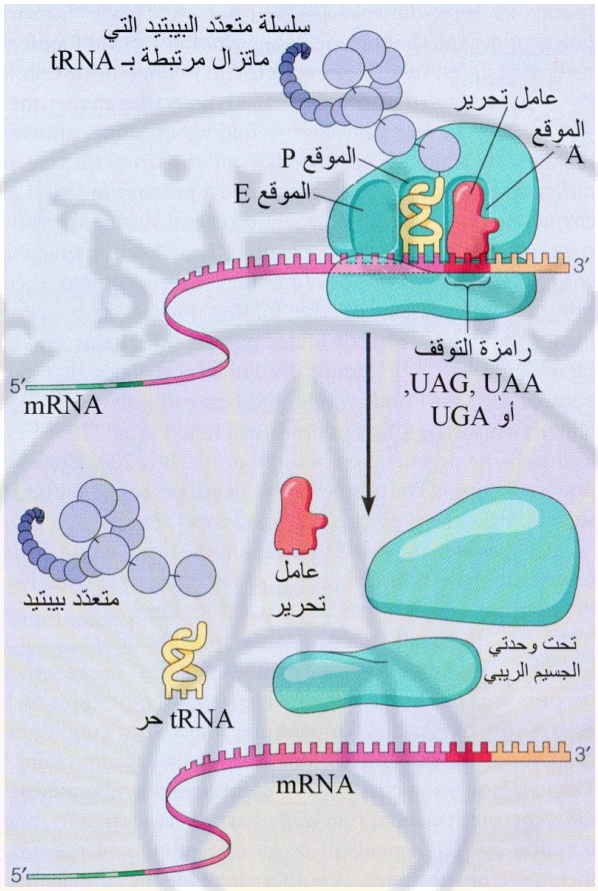
وهكذا تؤدي إضافة الحموض الأمينيّة الواحد تلو الآخر إلى قراءة روامز الـ mRNA تدريجياً وبالاتجاه5 ←3 حيث تمر النهاية الأمينيّة لسلسلة متعدد الببتيد الآخذة بالنمو عبر قناة موجودة في تحت الوحدة 50s مغادرة الريبوزوم، وتبدأ السلسلة عادة بالانثناء folding خلال استطالتها.

٣) مرحلة الانتهاء Termination stage :

تستمر عملية الاستطالة بإضافة وربط الحموض الأمينيّة الواحد تلو الآخر إلى سلسلة متعدد الببتيد وفق الروامز الوراثية المنسوخة على طول جزيء الـmRNA حتى تصل إحدى روامز التوقف السابقة الذكر (UAG أو UAA أو UGA) الخاصة بجزيء الـmRNA إلى الموقع A من الريبوزوم (الشكل ٥-٨)، وبخلاف الروامز الأخرى لا يوجد لروامز التوقف هذه جزيئات من الـ tRNA متخصّصة بها بل تهاجم من قبل بروتينات تدعى بعوامل التحرير Release factors والتي تنهي عملية الترجمة بتحرير متعدد الببتيد المركب حديثاً من جزيء ببتيديل الـ tRNA، ثم يُنقل متعدد الببتيد إلى جزيء ماء منتجاً زمرة كربوكسيليّة حرة في نهايته الكربوكسيليّة. وما أن يتحرّر البروتين الذي تم تركيبه حتى تبدأ عملية تركيب بروتين جديدة وبنفس الخطوات.

تكون عملية تركيب البروتين سريعة جداً فمثلاً يستغرق تركيب متعدد ببتيد مؤلف من ٤٠٠ حمض أميني في العصيّة القولونية *E.coli* حوالي ١٠ ثوان فقط! وتتطلب إضافة وربط كل حمض أميني على الأقل حلمهة لخمس روابط فوسفوانهيدريةphosphoanhydride عالية الطاقة، حيث يزوّد الـ ATP باثنتين من هذه الروابط في أثناء تفاعل الأمينو أسيل tRNAسينتتاز، في حين تزود ثلاث جزيئات من الـGTP بثلاث من هذه الروابط، تستخدم اثنتان منها في ربط أمينو أسيل tRNA في الموقع A، والثالثة في مرحلة الانتقال. تمتلك كل رابطة فوسفوانهيدرية طاقة

حرة (ΔG°) مساوية لـــ 7.3 Kcal/mol، وبالتالي فإن إدخال حمض أميني واحد يتطلب حـــوالي 36.5 Kcal/mol من الطاقة الحرة، وهكذا يحتاج تركيب متعدّد بيبتيد مكون من ١٠٠ حمض أميني لكمية من الطاقـــة الحـــرة(ΔG°) تقدّر بـــ 3665 Kcal/mol وهذه قيمة عالية جداً، لذلك تعد عملية تركيب البروتين عملية مكلفة من الطاقة.



شكل يوضح مرحلة الانتهاء في عملية تركيب البروتين عند الخلايا طلائعيّات النوى "للشرح ارجع للنص".

التركيب الحيوي للجسيمات الريبية :

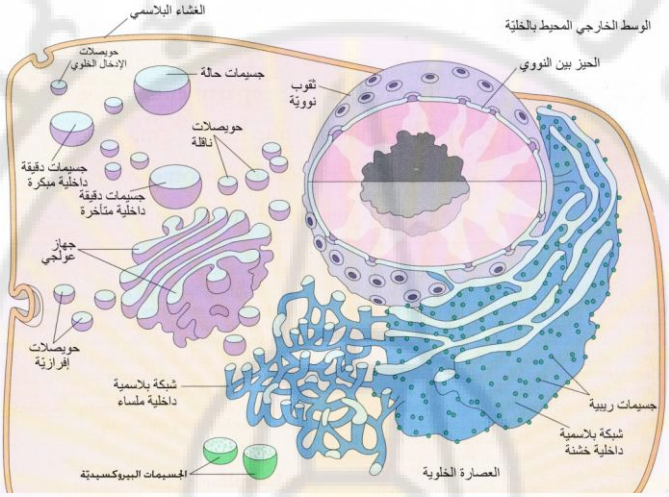
يعد إنتاج جسيمات ريبيّة جديدة أمراً ضرورياً من أجل تعويض الجسيمات الريبية التي تتفكك من جهة، ومـــن أجل زيادة عدد هذه الجسيمات أثناء نمو الخلايا وتمايزها. ويتطلب تركيبها تركيباً كثيفاً لمكوناتهـــا مـــن الحمـــوض النووية والبروتينات، ومن ثم تجميعها في تحت وحدتي الجسيم الريبي. فعند حقيقيات النوى يتم تركيـــب الحمـــوض النووية الريبية باستنساخ نمطين من المورثات في موضعين مورثين مختلفين: يعطي الأول سلسلة طليعة 45s، بينما يعطي الثاني سلسلة قصيرة 5s. وتتجمع مورثة النمط الأول على شكل آلاف النسخ في منطقة من صـــبغي تـــدعى المنظم النويوي بالقرب من النواة، أما مورثات النمط الثاني فتنتشر في صبغيّات مختلفة.

يجزأ النمط 45s إلى جزأين : 20s ينضج بعد ذلك إلى النمط 18s و 32s ثمّ ينضج بعد ذلك إلى النمط 28s. أمـــا البروتينات الريبية فتركب في السيتوبلاسما ثم تنفذ إلى النواة وتأتي على مقربة من سلاسل الحموض النووية الريبية الآخذة بالتشكل. وفي مرحلة تالية يتم تجميع ذاتي لمكونات الجسيمات الريبية حيث ينتج بداية تحت وحـــدتين 80s و 55s ينضجان فيما بعد إلى 50s و 30s، وعندئذ تهاجر تحت الوحدات الريبيّة من النواة عبر الغلاف النووي نحـــو السيتوبلاسما.

الفصل الرابع

الشبكة البلاسميّة الداخلية The Endoplasmic Reticulum (ER)

هي شبكة من الكييسات الغشائية المسطّحة والأنابيب الغشائية المستمرة، إضافة لمجموعة من الحويصلات المقترنة بها، والتي تمتد في كافة أنحاء سيتوبلاسما الخلايا حقيقيات النوى. تعد الشبكة البلاسميّة الداخلية جزءاً من النظام الغشائي الداخلي endomembrane system الذي تتميز به الخلايا حقيقيات النوى والذي يشمل إضافة للشبكة البلاسميّة الداخلية جهاز غولجي والجسيمات الحالّة والجسيمات الدقيقة الداخلية endosoms والغلاف النووي والغشاء البلاسمي. يؤدي هذا النظام الغشائي الداخلي إلى تقسيم الخليّة حقيقيّة النوى إلى حجيرات شبه مستقلة وتكوين ما يعرف بعضيّات الخلية cell organelles.

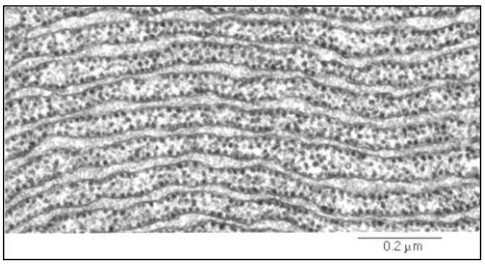


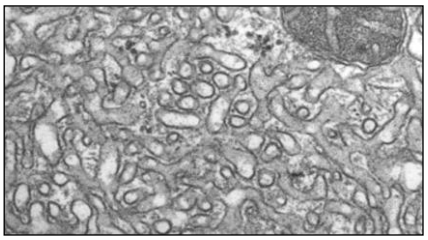
شكل يوضّح البنى الخلويّة التي تشكّل النظام الغشائي الداخلي للخليّة حقيقيّة النوى، وتضم الشبكة البلاسميّة الداخلية بنوعيها الخشنة والملساء وجهاز غولجي والجسيمات الحالّة والغلاف النووي إضافةً إلى الغشاء البلاسمي.

بنية الشبكة البلاسميّة الداخليّة:The structure of endoplasmic reticulum

تظهر الشبكة البلاسميّة الداخلية في الخلايا الغديّة المدروسة بالمجهر الإلكتروني كشبكة من التجاويف المحاطة بالأغشية والتي تتخذ أشكالاً مختلفة، فقد تكون أنبوبية tubular أو حويصليّة أو صفيحيّة cisternal ER، ولكنها في الغالب تكون على شكل كييسات مسطّحة وأنابيب غشائية مجوفة (تدعى ER cisternaea) ومتراصّة على نحو متوازٍ ومتّصلة بعضها مع بعض بصورة متكررة مما يكسبها الشكل الشبكي، وتتّصل أغشية الشبكة البلاسميّة الداخلية في نقاط عديدة مع الغشاء الخارجي للغلاف النووي وكنتيجة لذلك تستطيع الجزيئات الانتشار بحريّة داخل هذه العضيّات الغشائية المختلفة.

ولقد أوضح المجهر الإلكتروني أن كل كييس غشائي ER cisterna في الشبكة البلاسميّة يتكون من غشائين ينفصلان عن بعضهما بمسافة نيرة تدعى تجاويف الشبكة البلاسميّة ER lumen.





أ- صورة بالمجهر الإلكتروني للشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة.

ب. صورة بالمجهر الإلكتروني للشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء.

يمكن تمييز نوعين من الشبكة البلاسميّة الداخلية الموجودة في الخلايا حقيقيات النوى وذلك اعتمادا على وجود أو غياب الجسيمات الريبية المرتبطة بالسطح الخارجي لأغشيتها:

أ- الشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة Rough endoplasmic Reticutum:

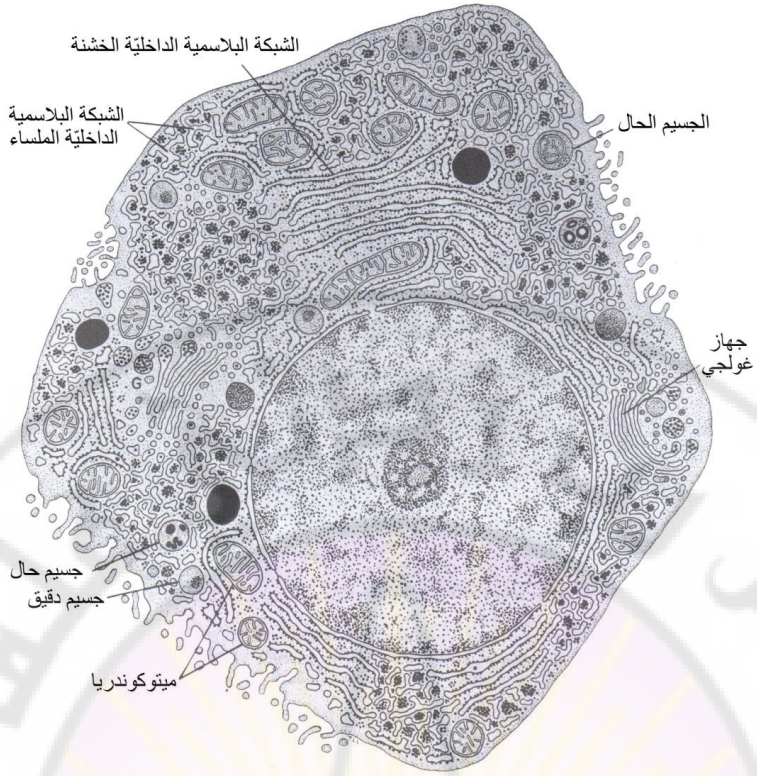
وتتميز بوجود جسيمات ريبيّة مرتبطة بالسطح الخارجي لأغشيتها المواجهة للسيتوبلاسما، وتعد الشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة مصدراً للعناصر الانتقالية transitional elements التي تلعب دوراً مهماً في تشكيل الحويصلات الانتقالية transition vesicles التي تنقل الليبيدات والبروتينات من عناصر الشبكة ER إلى جهاز غولجي.

ب- الشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء Smooth endoplasmic reticulum:

سميت بالملساء لغياب الجسيمات الريبية المرتبطة بسطح أغشيتها. حيث تشكّل الشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة عادةً صفائح غشائية مسطّحة كبيرة، بينما تشكل الشبكة الملساء عادة تراكيب أنبوبية أو حويصليّة. ويستثنى من هذه القاعدة العناصر الانتقالية الخاصة بالشبكة البلاسميّة الخشنة التي تشبه غالباً الشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء.

وتعكس هذه الاختلافات المورفولوجيّة بين نوعي الشبكة إضافة لعدم وجود الجسيمات الريبية، الاختلافات الوظيفية بين نوعي الشبكة في الخلايا حقيقيات النوى. لكن بالرغم من ذلك لا يمكن اعتبار نوعي الشبكة الخشنة والملساء عضيّات سيتوبلاسميّة منفصلة عن بعضها، إذ أظهر المجهر الإلكتروني اتصالاً بين تجاويف نوعي الشبكة الخشنة والملساء، بحيث تستطيع المواد الانتقال بين نوعي الشبكة بدون تدخل لحويصلات انتقالية.

يوجد كل من نوعي الشبكة في جميع الخلايا حقيقيات النوى، لكن هناك اختلاف كبير في الكميات النسبية لكل منها اعتماداً على النشاطات المميزة للخلية. فمثلاً تحتوي الخلايا الكبدية نوعي الشبكة الخشنة والملساء نظراً لأنَّ معظم التفاعلات الاستقلابيّة الوسيطيّة تتم في الخلايا الكبدية، بحيث يتم تقسيم هذه التفاعلات بين نوعي الشبكة البلاسميّة الداخلية للخلية الكبدية. من جهة أخرى نجد أنّ الأنماط المختلفة من الخلايا تحتوي نسباً مختلفة من نوعي الشبكة، فمثلاً تتميز الخلايا النشطة بتركيب البروتينات الإفرازيّة والبروتينات الغشائية ، كخلايا البنكرياس وخلايا الكبد والخلايا البلاسميّة المتخصّصة بإنتاج الأجسام المضادة بسيادة الشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة وذلك لكي تفي بالمطلوب من البروتينات الإفرازية، فمثلاً تنتج الخلية البلاسميّة الواحدة أجسام مضادة بمعدل ١٠ آلاف جسيم ضدي في الثانية الواحدة. من جهة أخرى يسود في الخلايا المنتجة للمركبات الستيروئيديّة مثل الخلايا البينيّة في الخصية والخلايا المفرزة للهرمونات الستيروئيدية في غدة قشر الكظر adrenal cortex عناصر الشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء، حيث يتم بناء الكولسترول في هذا النوع من الشبكة، إضافة لحدوث التفاعلات التي تؤدي إلى تعديل الستيروئيدات لتكوين البروجسترون والكورتيزون.

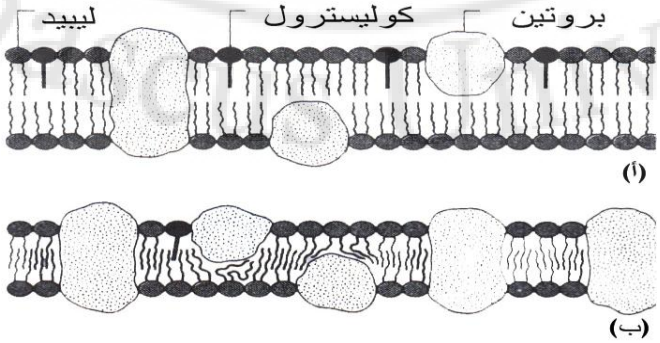


شكل تخطيطي لخلية كبديّة نموذجيّة تبيّن كل من نوعي الشبكة الخشنة (RER) والشبكة البلاسمية الملساء (SER).

التركيب الكيميائي للشبكة البلاسميّة الداخلية:

تتكون أغشية الشبكة من ليبّيدات بنسبة ٣٠%(٤٠% في الغشاء البلاسمي) وبروتينات بنسبة ٧٠%. وتكون معظم ليبيدات أغشية الشبكة عبارة عن فوسفوليبيدات إضافة لنسب قليلة من الغليكوليبيدات والكولسترول مقارنة بالغشاء البلاسمي، كما وتكون سلاسل الحموض الدسمة للفوسفوليبيدات الشبكية أقصر وأقل إشباعاً .

ويشبه البناء الجزيئي لأغشية الشبكة البناء الجزيئي للغشاء البلاسمي، حيث تشكل الليبيدات طبقة مضاعفة تكون سماكتها أقل مما هي عليه في الغشاء البلاسمي (5 nm) بدلاً من (7.5 nm) وتكون سلاسلها أقصر ومثنّاة وأقل إشباعاً. وقد يعزى ذلك إلى أنّ غشاء الشبكة يحتوي على نسبة عالية من البروتينات بالنسبة للدهون وتركيز منخفض من الكولسترول مقارنة مع الغشاء البلاسمي. ويؤدي وجود النسبة العالية من البروتينات في أغشية الشبكة إلى زيادة درجة ثباتها، وبالتالي انخفاضاً في مرونتها عن الغشاء البلاسمي. أما محتوى تجاويف كيسات الشبكة فيتكون من وسط مائي يضم مزيجاً من البروتينات والغليكوبروتينات والليبيدات والشوارد المعدنية.



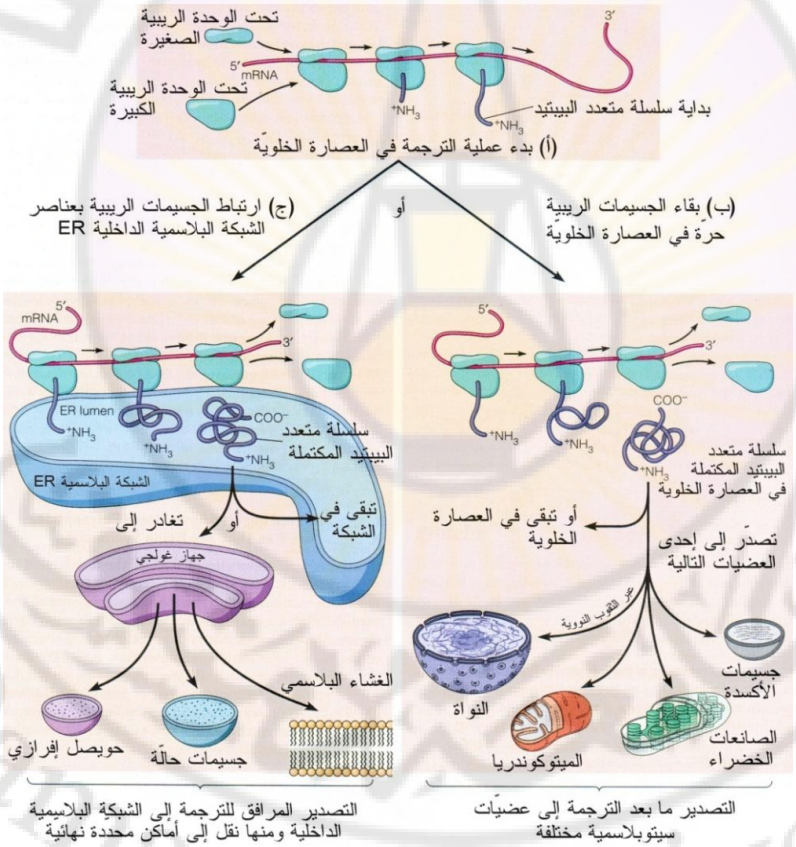
شكل تخطيطي للغشاء البلاسمي (أ) وغشاء الشبكة البلاسميّة الداخليّة (ب).

وظائف الشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة RER:

أ- اصطناع البروتين ونقله :

عندما ترتبط جزيئات الـــ mRNA مع الجسيمات الريبية الموجودة بصورة حرّة في العصارة الخلوية. وبعـــد فترة قصيرة جداً من بدء عملية ترجمة الـــ mRNA إلى سلاسل متعددة البيبتيد تسلك الأخيرة طريقين مختلفين:

١- **فالجسيمات الريبية التي تُركب متعددات البيبتيد، المُوجّهة إلى العصارة الخلوية أو إلى الميتوكوندريا أو إلى الجسيمات التأكسديّة والأقسام الداخلية للنواة، تبقى حرّة في العصارة الخلوية أي غير مرتبطة بأي نوع من الأغشية،** وبعد انتهاء عملية الترجمة تتحرر متعددات البيبتيد من الجسيمات الريبية وتبقى عندئذٍ إما في العصارة الخلوية أو تُؤخذ من قبل العضيّات الموافقة. وتتطلّب عمليّة امتصاص البروتينات الكاملة من قبل العضيّات السيتوبلاسميّة اشتمالها على تسلسلات من الحموض الأمينية تعمل كإشارات تدل على الأماكن التي يجب أن تذهب إليها بعد تصنيعهاولذلك تُدعى بالتسلسلات الإشارية Signal Seqences وترتبط بمستقبلات نوعية في العضيات الهدف وتدعى هذه العملية بالتصدير ما بعد الترجمة post translational import .

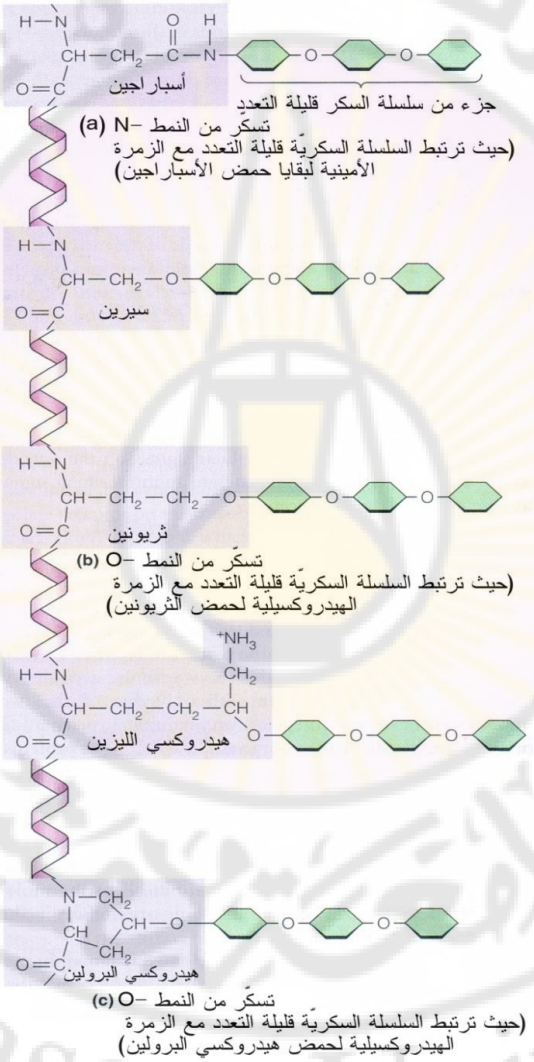


شكل يوضّح آلية الفرز الداخل خلوي للبروتينات.

٢- أما الجسيمات الريبية المسؤولة عن تركيب **متعددات البيبتيد الموجّهة إلى عناصر الجهـــاز الغشـــائي الـــداخلي** (الشبكة البلاسمية الداخلية وجهاز غولجي والجسيمات الحالة وغشاء الخلية) فتصبح مرتبطة إلـــى أغشـــية الشـــبكة البلاسميّة الداخلية ER وذلك في مرحلة مبكرة جداً في أثناء عملية الترجمة حيث تركب تسلسل إشاري واحـــد علـــى الأقل يدعى التسلسل الإشاري للشبكة البلاسمية الداخلية ER Signal Seqences أو ما يدعى الببتيد المؤشر لـــ ER.

ب– ضم السكاكر: Glycosylation

تعد عملية التسكّر أحدى الوظائف الرئيسة للشبكة، فقد تبين أنّ أغلب البروتينات الموجـــودة ضـــمن أجـــواف الشبكة تكون عبارة عن غليكوبروتينات. وتتلخص آلية التسكّر هذه بارتباط بروتينات الشبكة وذلك في أثناء تركيبها مع سلاسل من السكاكر قليلة التعدد غير المتجانسة oligosaccharide بواسطة روابط تكافؤيّة قد تكون مـــن نمـــط N– glycosylation التي تتضمن عملية إضافة لسكر قليل التعدد إلى الزمرة الأمينيّة الانتهائيّة الخاصـــة ببقايـــا حمـــض أسباراجين سلسلة متعدد الببيتيد. أو قد تكون الروابط من نمط O–glycosylation وتتضمن ضماً لسكر قليل التعدّد إلى الزمر الهيدروكسيليّة الخاصّة ببقايا الحموض الأمينيّة السيرين أو الثريونين أو هيدروكسي الليزين.



أنواع الروابط المتشكّلة في الغليكوبروتينات أثناء عملية التسكّر التي قد تكون من النمط N- أو O-

ويمكن تقسيم عملية التسكُّر من النمط –N إلى مرحلتين: مرحلة تسكُّر بدئيّة، ومرحلة ثانية خاصة بالتعـــديلات التـــي تطرأ على السلسلة السكرية الجانبيّة فيما بعد. توجد الأنزيمات التي تُحفّز الخطوات المتعددة لهـــاتين المـــرحلتين فـــي عضيّات سيتوبلاسميّة مختلفة هي الشبكة البلاسميّة الداخلية وجهاز غولجي.

تحدث مرحلة التسكّر البدئيّة في عناصر الشـــبكة البلاســـميّة الداخليـــة وتســـمى أيضـــاً بالتســـكّر المركـــزي cor glycosylation، حيث يرتبط السكّر قليل التعدد بأسباراجين سلسلة متعدد الببيتيد بواسطة السكر المعدَّل المســـمى N–

أسيتيل غلوكوز أمين (GlcNAc) .وبالرغم من تنوع السكاكر قليلة التعدد الموجودة في الغليكوبروتينات فإن جميعها تملك بنية عامة مركزية مكوّنة من$_2$(GlcNAc) و $_9$(Man) و $_3$(Glc) .

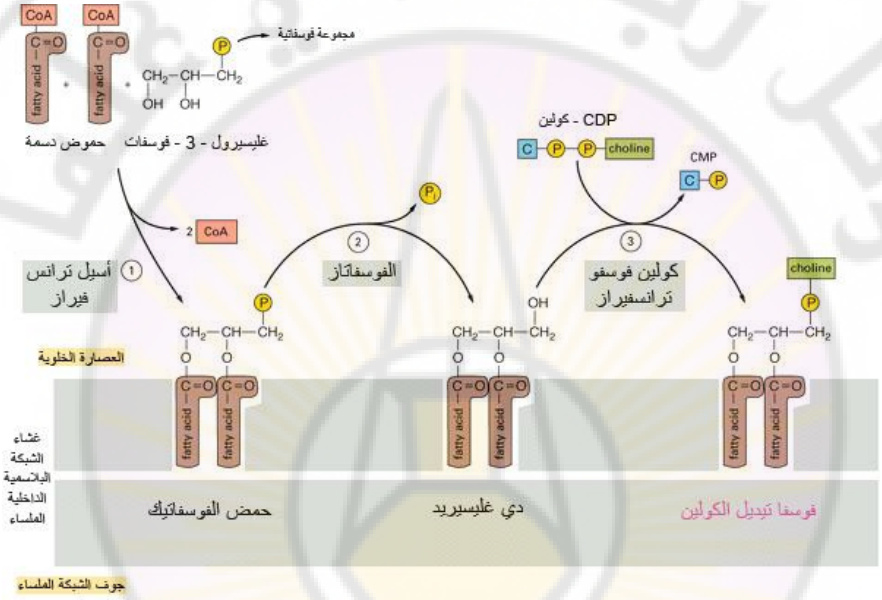
وظائف الشبكة السيتوبلاسميّة الداخلية الملساء :

تنجز الشبكة السيتوبلاسميّة الداخلية الملساء العديد من الوظائف الخلوية المختلفة والناتجة بشكل رئيسي من فعاليات الأنزيمات المتثبتة في أغشيتها، يتوسط بعض هذه الأنزيمات التركيب الحيوي لليبيدات بما فيها الحموض الدسمة الفوسفوليبيدات والستيروئيدات، ويُركب كل نوع من المركبات الأخيرة من قبل نوع محدد من الخلايا، فمثلاً تُركب أنزيمات الشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء الموجودة في الخلايا البينية لمبيض وخصى الفقاريات ستيروئيدات الهرمونات الجنسية ، في حين تتوسط أنزيمات الشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء الخاصة بالخلايا الكبدية كمية السكر المتحررة من الخلايا الكبدية إلى الدم، وإبطال مفعول المواد السامة بما فيها المخدرات، كما تملك الشبكة السيتوبلاسمية الملساء وظائف أخرى كاختزان شوارد الكالسيوم الضرورية في النسيج العضلي من أجل التقلص، وسنتناول بتفصيل أكثر بعض هذه الوظائف السابقة الذكر الخاصة بالشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء:

أ- التركيب الحيوي للفوسفوليبيدات الغشائية:

تعد الشبكة البلاسميّة الملساء المصدر الوحيد لليبيدات الغشائية بما فيها الفوسفوليبيدات والكولسترول. وذلك لأن معظم الأنزيمات التي تتوسط التركيب الحيوي للفوسفوليبيدات الغشائية المختلفة إنما توجد في أغشية الشبكة الملساء. تقتصر عملية التركيب الحيوي للجزيئات الفوسفوليبيدية الغشائية على إحدى طبقتي أغشية الشبكة، وتُركَّب في دارة مكونة من ثلاث مراحل، يتوسط كل مرحلة أنزيم موجود بشكل منحل في إحدى طبقتي أغشية الشبكة المواجهة للعصارة الخلوية بحيث تتجه المراكز الفعّالة لهذه الأنزيمات وبشكل خاص نحو الجانب السيتوبلاسمي لأغشية الشبكة، ففي المرحلة الأولى وتحت تأثير أنزيم أسيل ترانسفيراز يتشكل من الغليسرول -٣- فوسفات والحموض الدسمة القادمة من العصارة الخلوية حمض الفوسفاتيك الذي يتمتع بقابلية انحلال جيدة في الماء لذلك يبقى متثبتاً في أغشية الشبكة بعد اصطناعه، تُنتزع في المرحلة الثانية المجموعة الفوسفاتية من حمض الفوسفاتيك بواسطة أنزيم الفوسفاتاز ويتحول إلى دي غليسريد الذي يرتبط بدوره مع CDP – كولين بتوسط أنزيم كولين فوسفوترانسفيراز ويتحول إلى فوسفاتيديل الكولين وتندمج الليبيدات المركبة حديثاً في الطبقة المواجهة للسيتوبلاسما في أغشية الشبكة، ثمّ تنتقل بتحفيز من قبل نواقل فوسفوليبيدية من نمط فليبّازflippases إلى الطبقة الأخرى (المواجهة لتجويف الشبكة). وعندما تتبرعم أغشية الشبكة على شكل حويصلات غشائية، فإن الأخيرة تلتحم مع العضيّات الأخرى الخاصة بالنظام الغشائي الداخلي، وتنتقل عندئذٍ المكونات الليبيديّة لطبقتي أغشية الشبكة البلاسميّة السيتوبلاسميوالتجويفي إلى أغشية عضيات النظام الغشائي الداخلي، كما تنتقل الليبيدات المركبة في أغشية الشبكة إلى الميتوكوندريات بواسطة بروتينات نقل فوسفوليبيدية نوعية، توجد عادة في العصارة الخلوية، وينتزع كل نمط منها نوعاً معيناً من الجزيئات الفوسفوليبيدية الخاصة بأغشية الشبكة ثمّ ينقلها عبر السيتوبلاسما إلى الغشاء الخارجي للميتوكوندريا، وقد تساهم هذه البروتينات الناقلة في نقل الفوسفوليبيدات من أغشية الشبكة إلى أغشية خلوية أخرى بما فيها الغشاء البلاسمي.

وبالرغم من أنّ الشبكة البلاسميّة هي المصدر الوحيد لليبيدات الغشائية إلا أنّ تركيب الأغشية الخلوية الأخرى يختلف بشكل واضح عن تركيب أغشية الشبكة. فمثلاً تكون السمة المميزة للغشاء البلاسمي الخاص بالخلايا الكبدية احتوائه كميات قليلة نسبياً من الفوسفوغليسيريدات وكميات مرتفعة من الكولسترول والسفينغوميلين والغليكوليبيدات. ولقد لاحظ الباحثون أنّ هنالك ممالاً متزايداً في محتوى الكولسترول بدءاً من أغشية الشبكة مروراً بأغشية حجيرات النظام الغشائي الداخلي وانتهاءً بالغشاء البلاسمي. وهذا يترافق بازدياد في ثخانة هذه الأغشية: ثخانة أغشية الشبكة حوالي (5nm)، الغشاء البلاسمي (8nm). ويعتقد بعض الباحثين أنّ هذه التغيرات المشاهدة في ثخانة الأغشية إنما تملك مغزى عملياً خاصاً من أجل فرز وتوجيه البروتينات الغشائية الضمنية، وهذا الموضوع سيناقش بتفصيل أكثر في بحث جهاز غولجي.



شكل يوضح مراحل التركيب الحيوي للجزيئات الفوسفوليبيديّة الجارية في أغشية الشبكة البلاسميّة الملساء.

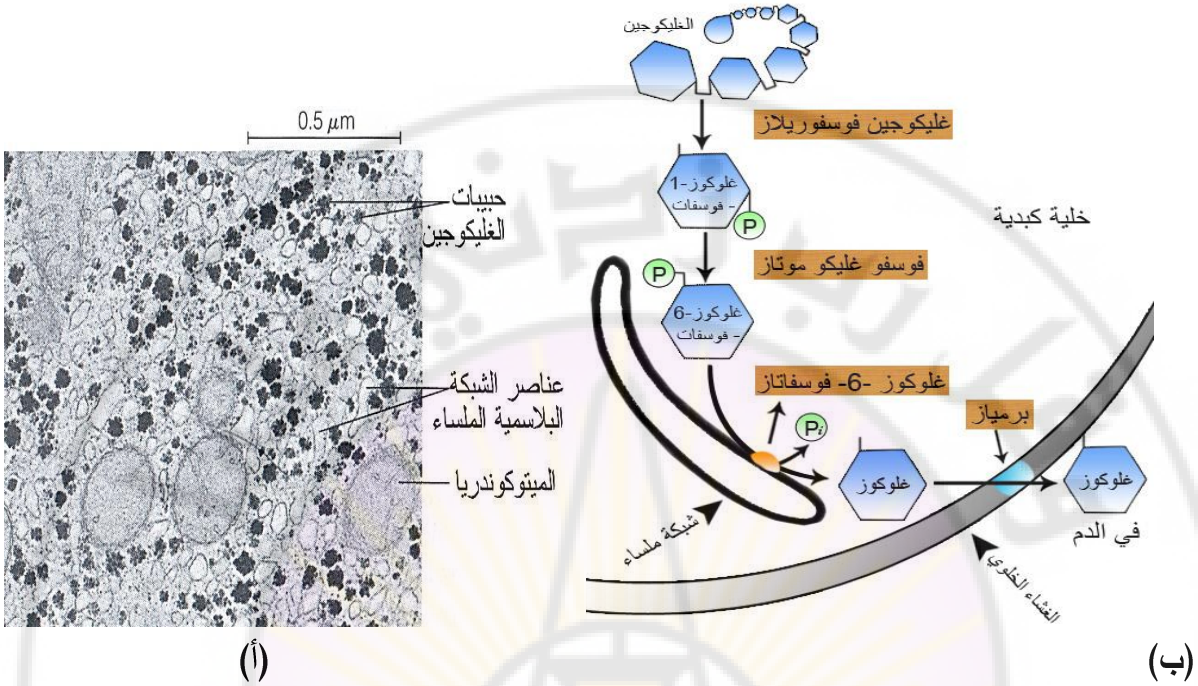
ب- التركيب الحيوي للكولسترول ومشتقاته:

يتم تركيب الكولسترول ضمن أغشية الشبكة بدءاً من الأسيتات (خلات) ويتطلب تحويل الكولسترول إلى حموض صفراوية وهرمونات ستيروئيدية تفاعلات يضم فيها الهيدروكسل بتدخل الأكسجين ووجود NADH وتوسط سلاسل نقل الكترونات تحتوي على السيتوكروم P-450. ففي الخلايا الكبدية عند الفقاريات يتم تركيب معظم الكولسترول كما يتم تركيب حمض الكوليك والحموض الصفراوية في أغشية شبكة هذه الخلايا.

جـ - استقلاب السكاكر: تتدخل عناصر الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية الملساء الخاصة بالخلايا الكبدية في عملية تحطيم الغليكوجين المختزن في الخلايا الكبدية، وذلك بفضل اشتمال أغشيتها على أنزيم غلوكوز -٦- فوسفات الذي يتوسط نزع المجموعة الفوسفاتية من الغلوكوز -٦- فوسفات مؤدياً إلى تشكيل الغلوكوز الحر ومجموعة الفوسفات اللاعضويّة وفقاً للتفاعل التالي :

غلوكوز + Pi ➔ غلوكوز -٦- فوسفات + H_2O

تعد الوظيفة الرئيسية للكبد الحفاظ على مستوى ثابت نسبياً من الغلوكوز في الدم. يختزن الكبد الغلوكوز على شكل غليكوجين يظهر في الخلايا الكبدية على شكل حبيبات تتوضع بالقرب من عناصر الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية الملساء.



(أ) مكان توضّع حبيبات الغليكوجين بالقرب من عناصر الشبكة البلاسمية الداخلية الملساء. (ب) شكل تخطيطي يوضح دور الشبكة الملساء في تحطيم غليكوجين الخلايا الكبديّة.

ويسيطر على عملية تحطيمه آلية هرمونية محددة، تُحفّز بدورها أنزيم غشائي يدعى الأدينيل سيكلاز الحلقي مؤدياً إلى ارتفاع مؤقت في تركيز الـ (cAMP) داخل الخلية. وهذا الأخير بدوره يتدخل في تنظيم سلسلة من الأحداث المعقدة المتتالية تؤدي إلى تفعيل أنزيم غليكوجين فوسفوريلاز الذي يتوسط شطر الغليكوجين إلى جزيئات غلوكوز –١– فوسفات. والذي يتحول إلى غلوكوز –٦– فوسفات بواسطة أنزيم يدعى فوسفو غليكو موتاز، وتكون الأغشية عادة غير نفوذة للسكاكر المفسفرة، ولكي تغادر الأخيرة الخلايا الكبدية وتدخل إلى مجرى الدم يجب أن تتحول إلى جزيئات غلوكوز حر، ويتوسط هذا التحول أنزيم مرتبط بأغشية الشبكة الملساء للخلايا الكبدية يدعى غلوكوز –٦– فوسفاتاز ينتزع المجموعة الفوسفاتية من الغلوكوز –٦– فوسفات محرراً الغلوكوز الحر الذي ينتقل إلى خارج الخلايا الكبدية بواسطة أنزيمات من نمط البرمياز.

د– اختزان شوارد الكالسيوم:

تُستعمل عناصر الشبكة السيتوبلاسمية الملساء في بعض الخلايا كمواقع لاختزان شوارد الكالسيوم، وتحتوي تجاويف الشبكة في هذه الخلايا على تراكيز مرتفعة من شوارد الكالسيوم Ca^{+2} المرتبطة بالبروتينات. وتجري بصورة مستمرة عملية ضخ لشوارد الكالسيوم من السيتوبلاسما إلى الشبكة بواسطة المضخات الكالسيّة اعتماديّة الـATP، وتحرر منها كاستجابة لتأثير شارات خارج خلوية. تعد الشبكة البلاسميّة العضليّة الموجودة في الخلايا العضلية مثالاً على هذا النوع من الشبكة الملساء المتخصصة باختزان شوارد الـCa^{+2}. وتنقل المضخات الكالسيّة اعتمادية الـATP

وبشكل مستمر شوارد الـCa^{+2} باتجاه أجواف الشبكة. ويؤدي ارتباط النواقل العصبية إلى مستقبلاتها الموجودة على سطح الخلية العضلية إلى إطلاق سلسلة من الشارات تؤدي بدورها إلى تحرير شوارد Ca^{+2} وتقلص الألياف العضليّة .

هـ – إزالة سمية العقاقير Drug Detoxification: إنّ التفاعلات المستعملة لإزالة سمية العقاقير(كمركبات الباربيتيوراتBarbiturate والمواد المخدرة الموجودة في أدوية السعال والمسكنات مثل CodeineAmphetamine Pentobarbitol) والتركيب الحيوي للستيروئيدات هي تفاعلات أكسدة وضم لزمرة الهيدروكسيل إلى مجموعة من الجزيئات العضوية القابلة للتغير. وتدعى تفاعلات ضم الهيدروكسيل بعملية الـhydroxylation وتعتمد بشكل أساسي على السيتوكرومP-450 الموجود بشكل بارز في أغشية الشبكة البلاسميّة الداخلية الملساء الخاصة بالخلايا الكبديّة، كما يوجد أيضاً في شبكة خلايا الأمعاء والرئتين والكليتين والجلد. تتقل سلسلة نقل الإلكترونات الموجودة في الشبكة الملساء الإلكترونات تدريجياً من الكوأنزيم المعروف بالنيكوتين أميد ثنائي نيكليوتيد أدنين الفوسفات (NADPH) بشكله المرجع إلى السيتوكروم P-450 الذي ينقلها بدوره إلى جزيئة أكسجين O_2 منشطاً الـ O_2 لضم زمرة الهيدروكسيل ومستبعداً بالتالي سلسلة نقل الإلكترونات ويكون التفاعل النهائي كما يلي:

$$RH + NADPH + H^+ + O_2 \rightarrow ROH + NADP^+ + H_2O$$

تستطيع تفاعلات ضم الهيدروكسيل المحفّزة بأنزيمات أغشية الشبكة الملساء أن تستخدم أيضاً النيكوتين أميد ثنائي نيكليوتيد الأدنين (NADH) كمعطٍ للإلكترونات، وهذا يعتمد على الركيزة المستخدمة لضم الهيدروكسيل ، فبينما يُستخدم NADPH كمعطٍ إلكترونات في إزالة سمية العقاقير والتركيب الحيوي للستيروئيدات يلاحظ أنّ NADH يستخدم كمعطٍ للإلكترونات في أثناء ضم الهيدروكسيل للحموض الدسمة. وتكون جزيئة الأكسجين كما يشير التفاعل السابق أساسية في عملية ضم الهيدروكسيل للركيزة، حيث تستخدم الذرة الأولى من جزئ O_2 في ضم مجموعة الهيدروكسيل للركيزة وتُرجع الذرة الثانية إلى جزيئة ماء. وتدعى الأنزيمات التي تحفّز تفاعلات ضم الهيدروكسيل بالأوكسيداز ذات الوظائف المختلطة mixed function oxidases . وتزيد تفاعلات ضم الهيدروكسيل قابلية انحلال العقاقير الكاره للماء، في الماء في أثناء إزالة سميتها، مما يسهل تدفقها السريع إلى الدم وطرحها خارج الجسم. كما تشتمل أغشية الشبكة الملساء بروتيناً آخر متضمناً في تفاعلات ضم الهيدروكسيل يدعى السيتوكرومP-448 ويكون الأخير جزءاً من معقد أنزيمي يدعى أريل هيدروكربون هيدروكسيلازaryl hydrocarbon hydroxylase، ويساهم في استقلاب المركبات العضوية ذات الحلقات المتعددة ويزيل سميتها.

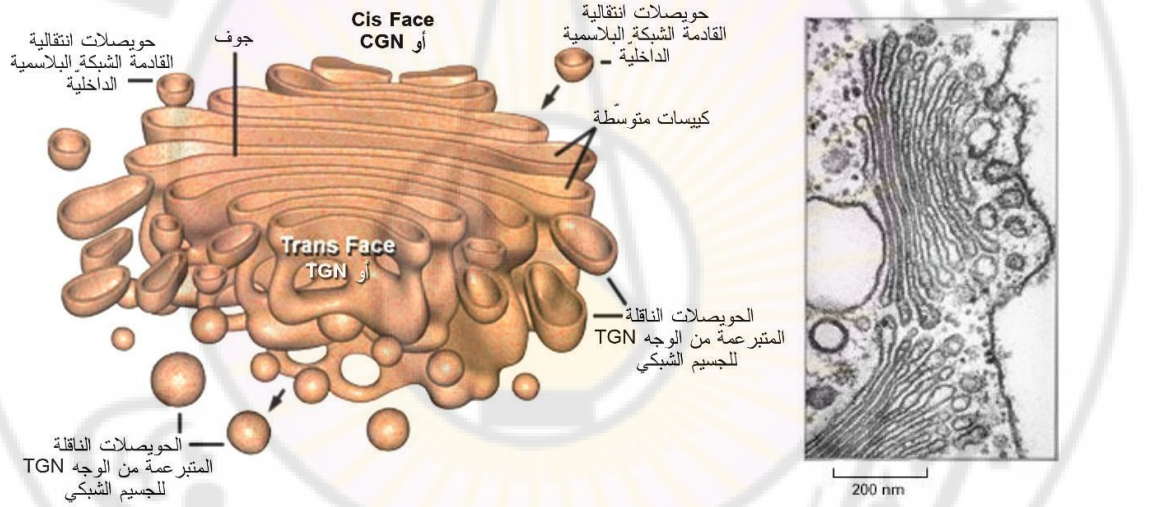
الفصل الخامس

جهاز أو معقد غولجي The Golgi complex

يعد جهاز غولجي جزءاً في النظام الغشائي الداخلي الذي تمتاز به الخلايا حقيقيات النـــوى، ويـــرتبط بعلاقة وثيقة مع الشبكة البلاسميّة الداخلية حيث يلعب دوراً وسيطياً في عمليات الإفراز. وسُمي بهـــذا الاســـم نسبة إلى مكتشفه الباحث الإيطالي كاميلو غولجي عام ١٨٩٨م والذي وصف ولأول مرة وجود تراكيب شبكية تتوضّع حول النوى في سيتوبلاسما الخلايا العصبية، وأطلق على هذه التراكيب الشبكية اسم جهاز غولجي.

بنية جهاز غولجي:

يتركب الجسيم الشبكي الواحد (أو حزمة غولجي الواحدة) من عدد من الكييسات أو الصفائح الغشائية المجوّفة المتراصة فوق بعضها البعض (عددها يتراوح بين ٣ و ٨)، لكنها مفصولة عن بعضها بمسافات بينية تتراوح بين ٢٠٠ و ٣٠٠ A. وتكون هذه الصفائح الغشائية محدبة من جهة ومقعرة مـــن الجهـــة الأخـــرى، ورفيعة في الوسط ومنتفخة الأطراف، ويوجد عادة بالقرب من تلك الأكياس العديد من الحويصلات الغشائية.



(أ) صورة بالمجهر الإلكتروني للجسيم الشبكي. (ب) شكل تخطيطي يوضّح بنية الجسيم الشبكي.

يملك كل جسيم شبكي وجهين: وجه مركزي أو وجه التكوين المحدب the cise or forming face ويتجه نحو العناصر الانتقالية الخاصّة بالشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة، وتكون الكييسات الغشائية للوجه المركـــزي أكثر تسطحاً من كييسات الوجه المحيطي ويشار إلى الوجه المركزي اختصـــاراً بالوجـــه **(CGN)** cis–golgi network، حيث يستقبل بصورة مستمرّة الحويصلات الانتقاليّة المكسوّة coated transition vesicles الحاويـــة على البروتينات والليبيدات المركبة حديثاً والقادمة من عناصر الشبكة البلاسميّة الداخلية. ويدعى الوجه الآخر من الجسيم الشبكي وجه النقل أو وجه النضج المُقعَّر trans or maturing face ويشار إليه اختصـــاراً **(TGN)**، ويتميز بكييسات متوسعة ذات أطراف منتفخة، وبأنه يتجه نحو سطح الخلية، ويتبرعم من أطراف الكييســـات الغشائية لهذا الوجه بصورة مستمرة حويصلات ناقلـــة مكســـوّة coated transport vesicles وتـــدعى أيضـــاً الحويصلات الإفرازية secretory vesicles أو الحويصلات الولوعة بالأسيميوم (تتراوح أقطارها بين ٤٠٠ و

A ٧٠٠) حاملةً البروتينات المعالجة من جهاز غولجي إلى الحبيبات الإفرازيـــة secretory granules أو إلـــى الجسيمات الدقيقة الداخلية endosomes أو الجسيمات الحالة lysosomes أو الغشاء البلاسمي. في حين تُـــدعى الكييسات الغشائية الواقعة بين TGN و CGN بالكييسات المتوسطة للجسيم الشبكي حيث يحدث فيهـــا أغلـــب التفاعلات الخاصة بمعالجة البروتينات .

التركيب الكيميائي لجهاز غولجي:

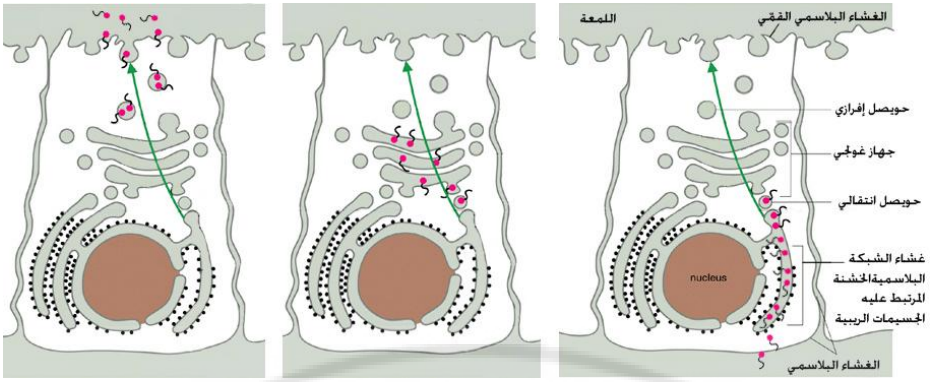
تتركب أغشية كييسات جهاز غولجي من ليبّيدات بنسبة 35% وبروتينات بنسبة 65% وتشبه ليبيـــدات أغشـــية جهاز غولجي ليبيدات أغشية الشبكة البلاسميّة والغشاء البلاسمي، وتكون أيضاً نسبتها وسطاً بين نسبة هـــاتين العضيتين (٣٠% في الشبكة و من ٣٥% إلى ٤٠% في جهاز غولجي ومن ٤٠% إلى ٤٢% فـــي الغشـــاء البلاسمي). وتكون الهندسة الجزيئية لأغشية جهاز غولجي مماثلة لتلك الموجودة في الأغشية الخلوية الأخرى؛ طبقة مضاعفة ليبيديّة مع بروتينات ضمنية ومحيطية بحيث تكون الأنزيمات جزءاً من البروتينـــات الضـــمنيّة وتتوضّع الأقسام السكّريّة للبروتينات السكّريّة باتجاه لمعة التجاويف. ويماثل محتوى تجاويف كييسات جهـــاز غولجي من حيث النوعية محتوى تجاويف الشبكة البلاسميّة الداخلية، باستثناء احتوائها على ســـكاكر متعـــددة بكميات كبيرة لا توجد في تجاويف الشبكة البلاسميّة، وهذا يدل على أنّ العضيتين تكملان بعضـــهما لإنجـــاز وظيفة محددة في الخلية.

الوظائف الحيوية لجهاز غولجي:

١- وظائف أغشية جهاز غولجي:

أ. يلعب جهاز غولجي دوراً أساسياً في فرز وتكثيف وتغليف البروتينات المُعدّة للإفراز:

إنّ أوّل من أثبت أنّ جهاز غولجي يلعب دوراً أساسيّاً في عملية إفراز البروتينات من الخليّة همـــا الباحثـــان Palad & Caro حيث استطاعا باستخدام طريقة التصوير الإشعاعي الذاتي مجتمعة مع المجهر الإلكتروني تتبُع المسار الذي يسلكه بروتين الزيموجين الموسوم إشعاعياً zymogen protein في خلايا البنكرياس وذلك من بداية تركيبه وحتى نهاية إفرازه خارج الخلية على شكل حبيبات الزيموجين zymogen granules. تمّ بدايةً حضـــن الخلايا البنكرياسيّة ذات الإفراز الخارجي في وسط يشتمل على حموض أمينيّة موسومة بالهيدروجين الثقيـــل H_3، ثمّ نقلت في مرحلة ثانية إلى وسط غير مُشع وأخذت منها وعلى فترات زمنية متتابعة عيّنات خلوية طُبِّق عليها طرائق التصوير الإشعاعي الذاتي ودُرست بالمجهر الإلكتروني، فوجد أنّ البروتين الموسوم إشعاعيّاً قد ظهر بعد ٥ دقائق في منطقة الشبكة البلاسميّة الداخلية الحبيبية، وبعد مرور 10-20 دقيقة ظَهرت فـــي جهـــاز غولجي، وفي مراحل زمنية متأخرة حوالي ٣٠ إلى ٤٠ دقيقة ظهر البروتين الموسوم إشعاعياً في الحويصلات المتبرعمة عن الوجه TGN والتي دعاها بالاد بالحويصلات المتكثّفة، ثمّ تراكم البروتين الموسوم بعد 90 دقيقة في الحبيبات الإفرازية secretory granules والتي بدورها أفرغت محتواها من البروتينـــات الموســـومة إلـــى الوسط الخارجي المحيط بالخلية بدليل رؤية هذه البروتينات الموسومة إشعاعياً في لمعة القناة البنكرياسية .



(أ) بعد ٥ دقائق
ظهور الإشعاع فوق عناصر الشبكة البلاسميّة الخشنة.

(ب) بعد ١٠ إلى ٢٠ دقيقة
ظهور الإشعاع فوق جهاز غولجي.

(ج) بعد ٩٠ دقيقة
ظهور الإشعاع في الحويصلات الإفرازيّة ومن ثمّ في لمعة القناة البنكرياسيّة.

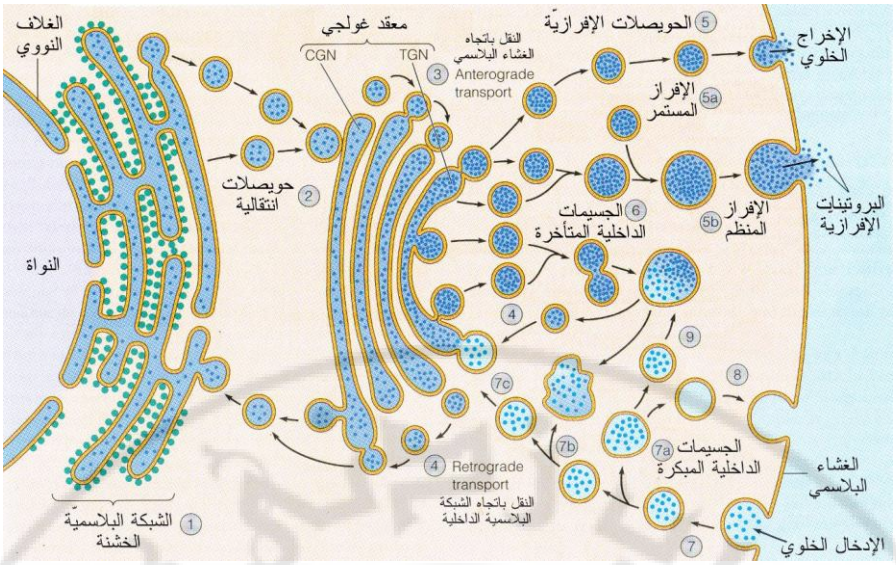
شكل يوضّح دور جهاز غولجي في إفراز البروتينات إلى خارج الخلية.

ويُميز عادةً نمطان من الإفراز في الخلايا حقيقيات النوى: **إفراز مستمر** constitutive secretion ، و**إفراز منظم** regulated secretion.

ففي الإفراز المستمر تنتقل الحويصلات الإفرازية بعد تبرعمها من الوجه TGN وبشكل مباشر ومستمر إلى سطح الخلية حيث تلتحم مع الغشاء البلاسمي وتحرّر محتواها إلى خارج الخلية. تحدث هذه العملية باستمرار في أغلب الخلايا حقيقيات النوى وبصورة مستقلّة عن وجود إشارات خارج خلويّة نوعيّة، كما هو الحال في الإفراز المستمر للمادة المخاطيّة في الخلايا الظهاريّة المبطنة للأمعاء، وإفراز الغليكوبروتينات الخاصة بالمادة الخلاليّة، وقد أُثبت تجريبيّاً أنّ هذه البروتينات المفرزة باستمرار لا تملك قطع استرجاع معينة (التي قد تكون تتالٍ محدد من الحموض الأمينيّة، أو سلسلة سكرية معينة، أو أجزاء كارهة للماء) تكون بدورها مميّزة للبروتينات المنقولة إلى جهاز غولجي والمُعدّة إمّا للبقاء فيه أو العودة ثانية إلى عناصر الشبكة البلاسميّة الداخليّة أوالموجّهة إلى عضيات أخرى في الخلية، لذلك تفرز بصورة مستمرة إلى خارج الخليّة.

وبينما تنتقل الحويصلات المحتوية على البروتينات المفرزة بصورة مستمرة من الوجه TGN إلى الغشاء البلاسمي حيث تحرّر محتواها إلى خارج الخلية نلاحظ أنّ الحويصلات المتضمنّة في الإفراز المنظم تتراكم في الخليّة، ولا تلتحم مع الغشاء البلاسمي إلا كاستجابة على إشارات خارج خلوية نوعيّة فقط. كما هو الحال في إفراز النواقل العصبيّة من الأزرار الانتهائية للعصبون قبل المشبك، والإفراز المُنظّم للأنسولين في الخلايا β البنكرياسيّة، وتحرّر الأنزيمات الهاضمة في الخلايا البنكرياسيّة ذات الإفراز الخارجي.

تتشكّل حويصلات الإفراز المُنظّم من تبرعم أغشية الوجه TGN على شكل حويصلات إفرازية غير ناضجة حيث تفقد معطفها المكون من الكلاثرين clathrin coat وتتعرض لعمليات نضج متضمّنة في تكاثفٍ وتحللٍ للبروتينات الإفرازيّة الموجودة فيها. وتتحرّك بعد ذلك الحويصلات الإفرازيّة الناضجة حيث تتوضّع بالقرب من الغشاء البلاسمي وذلك بانتظار الشّارات التي تُحفّز إفرازاً لمحتوياتها إلى خارج الخليّة. وتكون حويصلات الإفراز المنظّم كبيرة وذات محتوى متكثّف لذلك تدعى بحبيبات الزيموجين zymogen granules لتمييزها عن حويصلات الإفراز المستمر. وتتركّز في منطقة من الخلية واقعة بين حزم جهاز غولجي والغشاء البلاسمي المتاخم للمعة التي ستفرز فيها محتويات هذه الحبيبات.



شكل يوضّح النقل الحويصلي عبر النظام الغشائي الداخلي.

1 تركب البروتينات على الجسيمات الريبيّة المرتبطة بالسطح الخارجي لأغشية الشبكة البلاسميّة الخشنة حيث يطرأ عليها عمليّة تسكّر بدئيّة ضمن أجواف الشبكة البلاسميّة الداخليّة 2 تحمل الحويصلات الانتقالية البروتينات المركّبة والمتسكّرة إلى الوجه CGN 3 تنتقل البروتينات عبر كييسات حزمة غولجي بواسطة حويصلات مكوكيّة 4 يعيد النقل بالاتجاه العكسي البروتينات النوعيّة الحجريّة إلى حجراتها السابقة.ويتبرعم عن الوجه TGN حويصلات تشكل 5 حويصلات الإفرازيّة أو 6 الجسيمات الدقيقة الداخلية، وذلك اعتماداً على محتوى الحويصلات البروتيني. تتحرّك الحويصلات الإفرازيّة باتجاه الغشاء البلاسمي حيث تطرح محتواها بعملية إخراج خلوي إمّا أن تكون 5a إفراز مستمر أو 5b إفراز منظّم 7 تشكّل البروتينات والمواد الأخرى الملتقطة من قبل الخلية بواسطة الإدخال الخلوي حويصلات إدخال خلوي تلتحم بدورها مع 7a جسيمات الدقيقة الداخلية 7b كلةً الجسيم الحال الأولي أو c7 مع الوجه TGN اعتماداً على طبيعة المادّة الموجودة ضمنها 8 المكوّنات الخلوية الغير مقدّر لها أن تهضم والناتجة عن الإدخال الخلوي يعاد إخراجها عبر الغشاء البلاسمي 9 تتحرّك المواد المعدّة للهضم إلى الجسيمات الدقيقة المتأخّرة التي تصبح بدورها جسيمات حالّة.

ب. دور أغشية جهاز غولجي في نقل وضم السكاكر إلى البروتينات وتكوين الغليكوبروتينات:

يقوم جهاز غولجي بدور مهم في تركيب الغليكوبروتينات، وكنّا قد أشرنا سابقاً أنّ أغلب البروتينات الموجودة في أغشية الشبكة البلاسميّة الداخليّة تتعرّض لعملية تسكّر مركزي من النمط N–glycolysation فتتشكل غليكوبروتينات مشتملة على جزء سكري مُكوَّن من سلاسل جانبية من السكاكر قليلة التعدد oligosaccharides غير المتجانسة. وعندما تنتقل الغليكوبروتينات من عناصر الشبكة إلى جهاز غولجي يطرأ على مكوناتها السكريّة تعديلات مختلفة تؤدّي إلى إنهاء ضم السلاسل السكريّة غير المتجانسة للغليكوبروتينات، لذلك تدعى هذه التعديلات بعملية التسكّر النهائي terminal glycosylation لتمييزه عن التسكّر المركزي البدئي الذي يحدث في عناصر الشبكة ER. ويشتمل التسكّر النهائي في بعض الحالات نزعاً لبعض السكاكر الأحاديّة الموجودة في السلاسل السكّرية قليلة التعدد الخاصة بالغليكوبروتينات، أو تشكّل لسلاسل معقدة من السكاكر قليلة التعدّد عن طريق إضافة سكاكر أحادية أخرى مثل N–أسيل غلوكوز أمين والغالاكتوز والحمض السيالي والفوكوز fucose ، وبهذا الشكل تحتوي الغليكوبروتينات الموجودة في جهاز غولجي إما سلسلة بسيطة من السكاكر قليلة التعدد فقط أو سلسلة معقدة من السكاكر قليلة التعدد أو السلسلتين معاً البسيطة والمعقدة. وتصبح بهذا الشكل مهيأة للإفراز أو لتصبح جزءاً من الغشاء البلاسمي.

يشتمل جهاز غولجي على مجموعتين من الأنزيمات الخاصة بتركيب ونقل السكاكر إلى البروتينات: الأولى تدعى glucan synthetases تُحفِّز تشكل السكاكر قليلة التعدد بدءاً من السكاكر الأحاديّة، والثانية عبارة عن أنزيمات نقل سكاكر تدعى glycosyl transferases تتوسط نقل السكاكر وربطها بالبروتينات.

وقد أكدت الدراسات التجريبية التي أُجريت على الخلايا الدرقية والخلايا الكأسيّة الشكل للأمعاء هذا الدور الذي يلعبه جهاز غولجي في تركيب واصطناع الغليكوبروتينات، ومن الأمثلة المعروفة في عملية تسكّر البروتينات glycosylation إنتاج بروتين الثيروغلوبيولين (الغلوبولين الدرقي) المرتبط بهرمون التيروكسين المنتج من الغدّة الدرقية. وتساهم الخلايا الظهاريّة المحيطة بتجاويف حويصلات هذه الغدّة في إنتاج هذا البروتين والذي يضاف إليه اليود ويخزّن في الحويصلات الدرقيّة.

كما يقوم جهاز غولجي بتركيب الغليكوبرتينات الكبريتية المخاطية mucagin formation التي تُفرز بواسطة الخلايا الكأسيّة goblet cell في القناة الهضمية، وهي عادةً تحتوي على سلاسل سكرية جانبية طويلة نسبياً، كما أنه نظراً لخواصها الانزلاقية slippary فإنها تقوم بعملية التليين lubrication للمساعدة على مرور الكتلة الغذائية خلال القناة الهضمية .

جـ. دور أغشية جهاز غولجي في تركيب غليكوبروتينات الغشاء البلاسمي:

تمر الحويصلة الإفرازية المحتوية على بروتينات غشائية غليكوبروتينية متكاملة (ضمنية) من جهاز غولجي، وتندمج مباشرة بالغشاء البلاسمي بآلية الإخراج الخلوي الخارجي exocytosis، ولكن مع بقاء هذه الغليكوبروتينات مرتبطة كجزء من البروتينات المتكاملة للغشاء البلاسمي بحيث تمتد أطرافها الغنيّة بالسلاسل السكرية الجانبية على السطح الخارجي للغشاء البلاسمي مما يؤدي إلى تكوين الغليكوكاليكس glycocalyx.

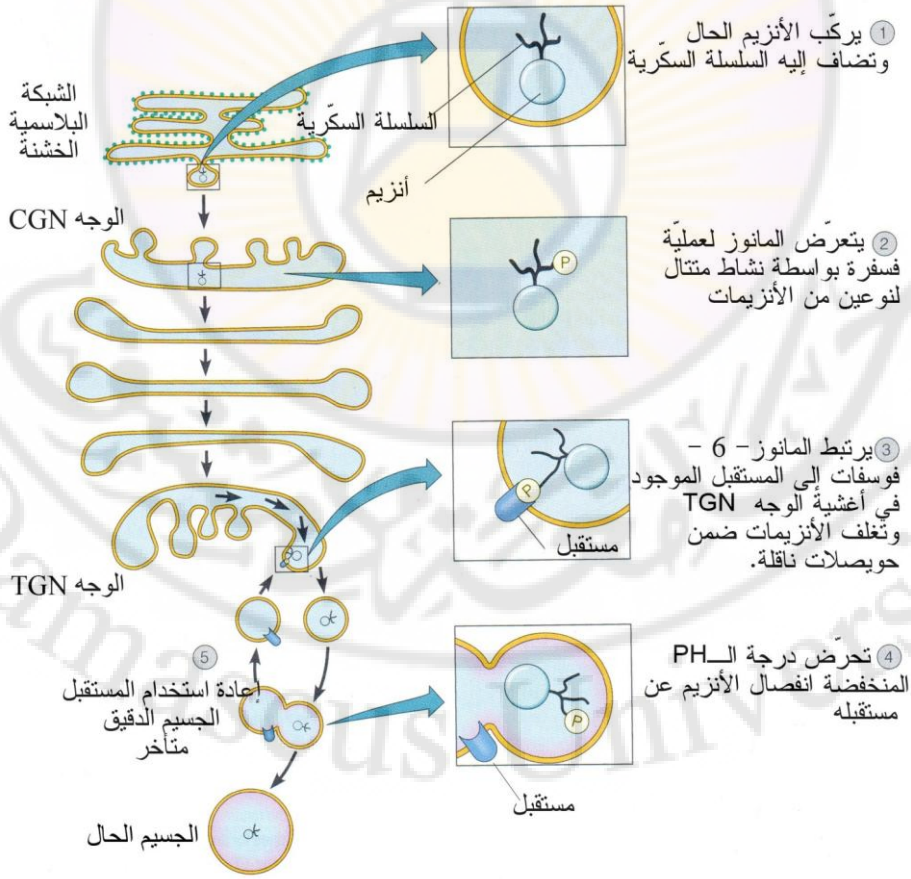
يجب على البروتينات المنحلة والمرتبطة الغشائية المركبة على الجسيمات الريبية المرتبطة بعناصر الشبكة الخشنة أن تتوجّه إلى أماكن داخل خلوية مختلفة منها جهاز غولجي والجسيمات الداخلية والجسيمات الحالة بما فيها عناصر الشبكة ذاتها، كما تتوجه مجموعات أخرى من البروتينات لتصبح متضمنّة في الغشاء البلاسمي أو لتتحرر إلى خارج الخلية. ويحتوي كل بروتين قطعة (tag) توجهه ليتضمّن في حويصلات ناقلة تنقله بدورها من موضع خلوي معين إلى آخر. وهكذا اعتماداً على نوع البروتين والمكان الذي سيقصده يمكن أن تكون هذه القطعة tag عبارة عن تتال نوعي من الحموض الأمينيّة أو سلسلة جانبية من السكاكر قليلة التعدد، أو قطعة كارهة للماء، أو بنى مميزة أخرى.

د. دور أغشية جهاز غولجي في تكوين وفرز وتغليف الجسيمات الحالة الأوليةPrimary Lysosomes:

الجسيمات الحالة عبارة عن حويصلات صغيرة تحتوي على أنزيمات حالة تستخدمها الخلية في عمليات الهضم الخلوي. تُركّب الأنزيمات الحالة كما هو حال الغليكوبروتينات الأخرى على الجسيمات الريبية المرتبطة بالشبكة البلاسميّة الداخلية الخشنة، ثمّ تنتقل عبر حويصلات انتقالية من الشبكة إلى جهاز غولجي حيث تتعرض فيه لعملية تسكُّر من النمط N-glycosylation فينتزع منها وحدات سكريّة بسيطة كالغلوكوز والمانوز ويخضع سكر المانوز الموجود في السلسلة الجانبية للسكر قليل التعدد لهذه البروتينات السكرية لعملية فسفرة، فيتكوّن سكّر قليل التعدّد يشتمل على سكر غير اعتيادي هو المانوز–٦– فوسفات. وتميز هذه القطع

السكرية قليلة التعدد غليكوبروتينات الأنزيمات الحالة عن الغليكوبروتينات الأخرى، وتضمن بالتالي نقلها إلى الجسيمات الحالة.

وتنضج الجسيمات الدقيقة بعد التحامها مع الحويصلات الحاملة لمواد موجّهة للهضم مكوّنة الجسيم الحال الفعّال. ولقد أتى الدليل التجريبي على أنّ الوجه TGN إنما يستخدم المانوز–٦–فوسفات كمؤشر في عملية فرز وتغليف الأنزيمات الحالة واستبعادها عن الغليكوبروتينات الأخرى الموجودة فيه ، من الدراسات التي تمت على مرض (**I-cell**) البشري حيث تُركب الخلايا البلاسميّة المستنبتة والمأخوذة من المرضى المصابين بهذا المرض جميع الأنزيمات الحالة المتوقعة ولكن تحرّرها فيما بعد كبروتينات منحلة إلى الوسط الخارجي المحيط بالخلية عوضاً عن تضمينها داخل جسيمات حالّة أوّلية. وقد وُجد أنّ السمة المميزة لهذه البروتينات السكرية المتوجهة توجهاً خاطئاً هو غياب المانوز–٦–فوسفات من سلاسلها السكرية الجانبية قليلة التعدد، وبالتالي فإن هذه القطعة السكرية الجانبية قليلة التعدد المُعدلّة oligosaccharide tag تكون أساسية في استبعاد هذه المجموعة من الغليكوبروتينات (الأنزيمات الحالة) عن الطريق الإفرازي. ولقد أصبح معروفاً أنّ مرض (**I-cell**)يكون ناتجاً عن خلل في أنزيم فوسفو ترانسفيراز الضروري لضم المانوز–٦–فوسفات لسلسلة السكر قليل التعدد في الأنزيمات الحالة .

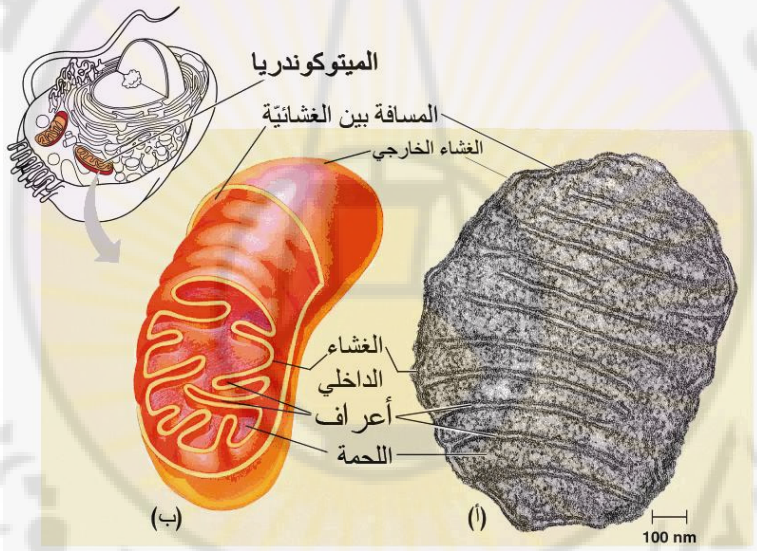


توجيه أنزيمات الجسيمات الحالّة إلى الجسيمات الدقيقة الداخلية والجسيمات الحالّة بواسطة قطعة من المانوز–٦–فوسفات.

The mitochondrion الميتوكوندريات

توجد الميتوكوندريات في جميع الخلايا حقيقيّات النوى حيث تشغل قسماً كبيراً من سيتوبلاسما هذه الخلايا. تبدو الميتوكوندريا على شكل أسطوانات طويلة يتراوح قطرها بين ٠,٥ إلى ١ μ_m .

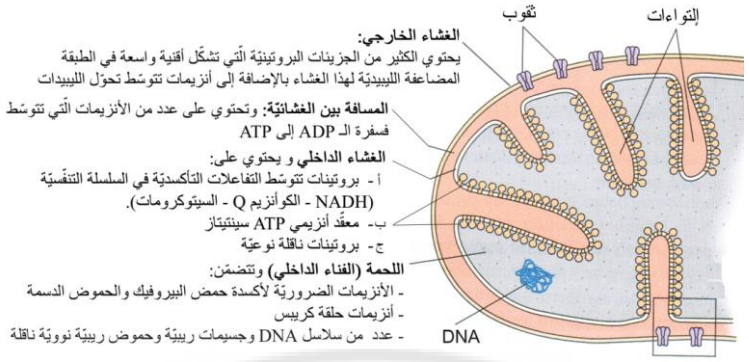
تكون الميتوكوندريا معزولة عن السيتوبلاسما بغشاء مستمر سماكته نحو ٦٠ A يدعى الغشاء الخارجي outer membrane للميتوكوندريا، حيث يتضاعف نحو الداخل بغشاء مستمر آخر له نفس الثخانة هو الغشاء الداخلي inner membrane للميتوكوندريا. ويشكّل الغشاء الداخلي عدداً كبيراً من الإلتواءات تتّجه نحو مركز الميتوكوندريا تدعى أعراف cristae الميتوكوندريا، والهدف منها زيادة مساحة السطح الكلي للغشاء الداخلي. ويحدد غشاء الميتوكوندريا الخارجي والداخلي حجرتين مختلفتين: الحجرة الأولى نجدها بين الغشائين وتدعى المسافة بين الغشائيّة، بينما تتحدّد الحجرة الثانية بغشاء الميتوكوندريا الداخلي وتدعى لحمة الميتوكوندريا أو matrix.



(أ) صورة بالمجهر الإلكتروني توضّح البنية الدقيقة للميتوكوندريا.(ب) شكل تخطيطي يوضّح هذه البنية.

التركيب الكيميائي للميتوكوندريا:

يحتوي الغشاء الخارجي للميتوكوندريا على الكثير من الجزيئات البروتينيّة والتي تشكّل أقنية واسعة في الطّبقة المضاعفة الليبيديّة لهذا الغشاء، ويتضمّن هذا الغشاء علاوة على ذلك أنزيمات تتوسّط عمليّة تحول الليبيدات مثل أنزيم أسيل كوأنزيم -A- سينتيتاز الّذي ينشّط الحموض الدّسمة قبل أكسدتها، وأنزيم نازع للهيدروجين يعروف باسم NADH ديهيدروجيناز (NADH اختصاراً بمركب ثنائي نيكليوتيد الأدنين النيكوتين أميد).



مخطط يوضّح التركيب الكيميائي للميتوكوندريا.

ويشكّل الغشاء الداخلي كما ذكرنا التواءات عديدة تدعى الأعراف تزيد من مساحة السطح الكلّي لهذا الغشاء الّذي يشتمل على بروتينات يمكن تقسيمها إلى ثلاث مجموعات وفقاً لأدوارها الحيويّة:

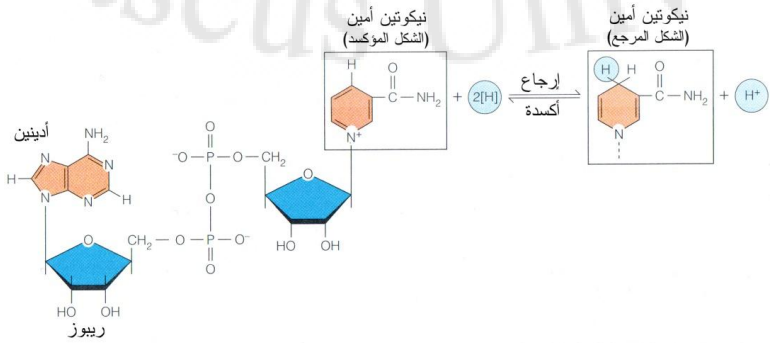
أ. **بروتينات تتوسّط التفاعلات التأكسديّة في السلسلة التنفّسيّة:** مثل أنزيم **NADH ديهيدروجيناز** الذي يتوسّط نقل إلكترون من الـ NADH إلى مستقبل يصبح مرجعاً بهما يُعرف بمتمّم الأنزيم Q (كوأنزيم Q) وهناك بروتينات أخرى هي **السيتوكرومات** الّتي تتضمّن زمرتها مركّب الهيم والّذي يشتمل على نواة تضم ذرّة الحديد، يمكن أن تنتقل من حالة الحديدي Fe^{+3} إلى حالة الحديد Fe^{+2} وبالتالي يُمكّن السيتوكروم من نقل الإلكترونات.

ويوجد ضمن الغشاء الداخلي للميتوكوندريا خمسة أنواع من السيتوكرومات تصنّف بحسب قدراتها في القيام بالأكسدة الإرجاعية بالشكل التّالي: **Cyt b، Cyt c_1، Cyt c، Cyt a،Cyt a_3 .**

ب. **المعقّد الأنزيمي ATP سينتاز:** يقوم بتركيب الـATP في لحمة الميتوكوندريا، ويقع هذا الأنزيم في الكرات الصغيرة المرتبطة بالسطح الدّاخلي لغشاء الميتوكوندريا الدّاخلي بواسطة سويقات إسطوانيّة الشكل بارتفاع يعادل ٤٥ Å ، وتبلغ كثافة هذه الكرات نحو ٢٠٠٠ إلى ٤٠٠٠ في كل مكرون مربّع من سطح الغشاء الداخلي.

ج. **بروتينات ناقلة نوعيّة:** تنظّم نقل المواد إلى لحمة الميتوكوندريا ومنها إلى أماكن أخرى.

أمّا لحمة الميتوكوندريا فتحتوي حبيبات كثيفة القوام إضافةً إلى مئات من الأنزيمات المختلفة، نذكر منها بشكل خاص الأنزيمات الضروريّة لأكسدة حمض البيروفيك والحموض الدسمة. وأنزيمات حلقة كريبس، كما تشتمل أيضاً على عدد من جزيئات الـ DNA ذي الشكل الحلقي المغلق ويسمّى بـ mtDNA، وجسيمات ريبيّة وأنواع الحموض الريبيّة النوويّة الناقلة، وعدد من الأنزيمات التي تتوسّط تركيب البروتين في الميتوكوندريا.



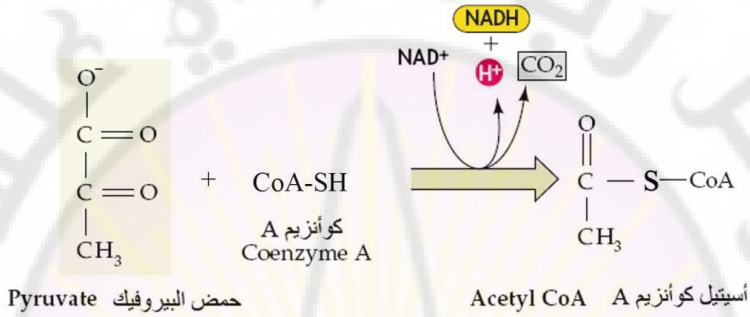
بنية مركب ثنائي نيكليوتيد الأدنين النيكوتين أميد NAD بشكليه المرجع والمؤكسد.

وظائف الميتوكوندريا:

تقوم الميتوكوندريا بوظائف مهمّة، ويدل غناها بالإنزيمات على شدّة نشاطاتها الحيويّة، وأهم الوظائف الحيويّة التي تنجزها هي الأكسدة التنفّسيّة وإنتاج الطاقة. **تتم تفاعلات الأكسدة التنفّسيّة على ثلاث مراحل هي:**

المرحلة الاولى، أكسدة حمض البيروڤيك:

يتشكّل حمض البيروفيك في سيتوبلاسما الخليّة نتيجة تفاعلات التحلّل السكّري بصورة رئيسة ونتيجة أكسدة الحموض الدّسمة، حيث يعاني هذا الحمض في لحمة الميتوكوندريا من عمليّة نزع كربوكسيل تأكسديّة بوجود كوأنزيم -A و NAD^+ ويكون التّفاعل الإجمالي كما في الشّكل التالي.

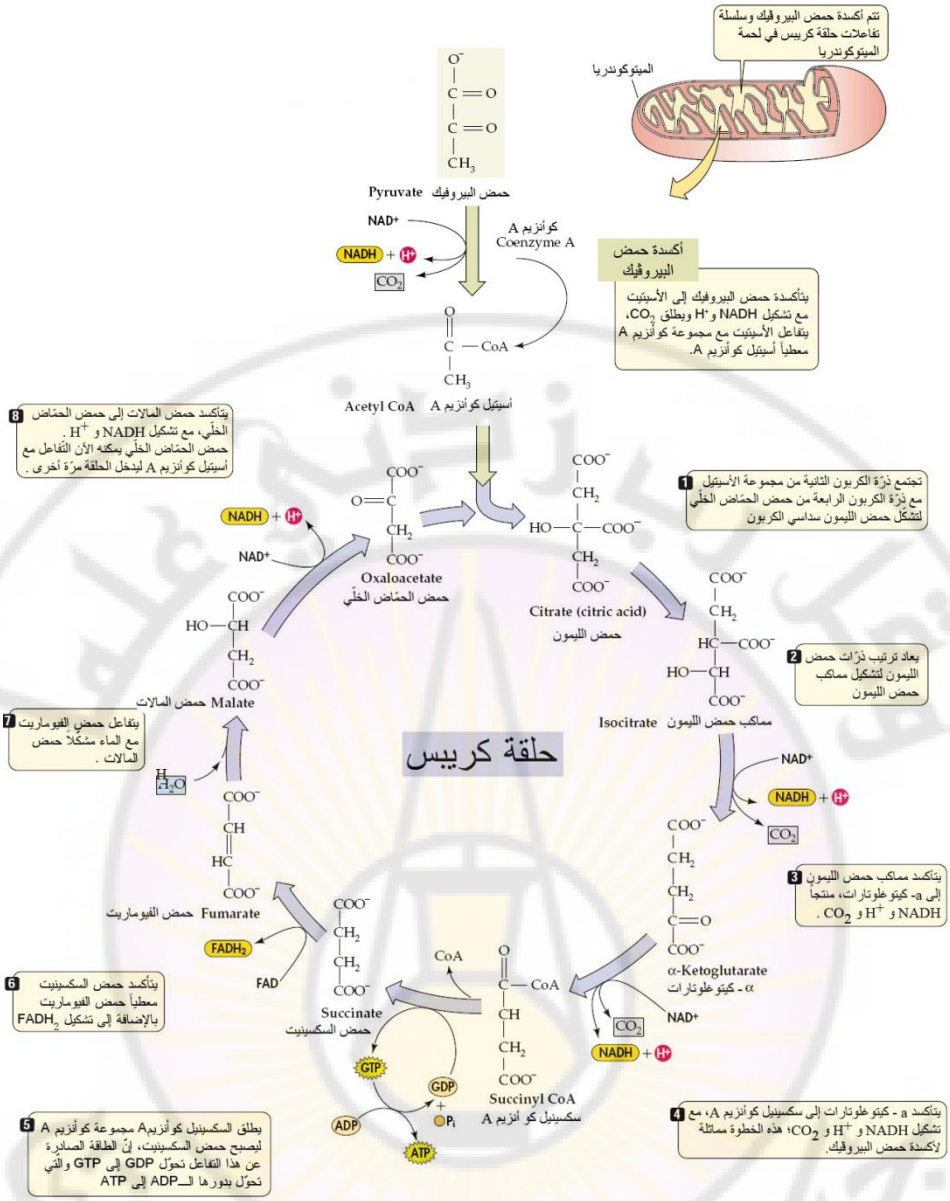


المرحلة الثانية، حلقة كريبس:

يخضع الأسيتيل كوأنزيم -A الناتج عن أكسدة حمض البيروڤيك، ضمن لحمة الميتوكوندريا إلى سلسلة من تفاعلات الأكسدة تتدخّل فيها حموض ثنائيّة وثلاثيّة الكربوكسيل وقد دعيت سلسلة التفاعلات هذه باسم **حلقة كريبس.**

تبدأ هذه الحلقة بانضمام الأسيتيل كوأنزيم -A إلى حمض الحمّاض الخلّي **(**حمض أوكسالو أسيتيك**)** ويتشكّل نتيجة لذلك حمض الليمون ذو الكربونات الستّة، ثم تنتزع ومن خلال حدوث سبعة تفاعلات أنزيميّة متتالية ذرتا كربون الأسيتيل كو أنزيم -A على شكل جزيئتين من CO2 ويتشكّل من جديد حمض الحمّاض الخلّي، ويكون الرصيد الرئيس لهذه الحلقة هو انتزاع الإلكترونات العالية الطّاقة من جزيئة الأسيتيل كو أنزيم-A، في أثناء فصل ذرّتي الكربون، وذلك عن طريق حدوث أربعة تفاعلات أكسدة نازعة للهيدروجين يتم خلالها إرجاع متمّمات أنزيم قابلة لحمل أربعة أشفاع من الإلكترونات وهي 3NAD و1FAD وتتحوّل إلى جزيئات حاملة للإلكترونات عالية الطاقة هي $3NADH_2$ و $1FADH_2$ ويمكن كتابة التفاعل الإجمالي لأكسدة الأسيتيل كو أنزيم -A في حلقة كريبس على النحو التّالي:

$$CH_3 - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{\underset{\underset{\displaystyle SCoA}{|}}{C}} + 2H_2O + 3NAD^+ + FAD\ 2 \rightarrow CO_2 + 3NADH_2 + FADH_2$$



شكل يوضّح التفاعلات الخاصّة بحلقة كريبس.

المرحلة الثالثة، السلسلة التنفسيّة أو سلسلة نقل الإلكترونات electron Transport Chain:

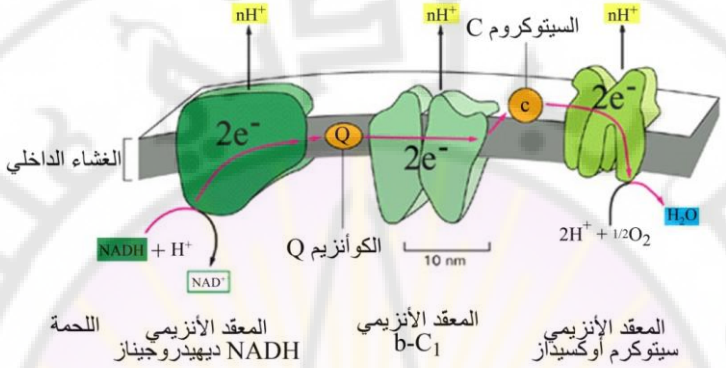
ثمّ تبدأ عمليّة ترحيل الإلكترونات العالية الطّاقة والمحمولة على الـ **$NADH:^-$** عبر السلسلة التنفّسية المكوّنة من ثلاثة معقّدات رئيسة مرتبطة بالغشاء الداخلي للميتوكوندريا، وذلك بانتزاع أيون الهيدريد **$H:^-$** من الـ **$NADH:^-$** الّذي يتحوّل إلى **NAD^+** أمّا أيون الهيدريد **$H:^-$** فإنّه يتحوّل إلى: **$H:^- \rightarrow 2e^- + H^+$**، وينتقل شفع الإلكترونات النّاتج عن التحوّل ($2e^-$) إلى أوّل ناقل إلكترونات في السلسلة التنفّسيّة، وهو المعقّد NADH ديهيدروجيناز.

✓ يستقبل المعقّد NADH ديهيدروجيناز شفع الإلكترونات ($2e^-$) من الـ NADH ويرسلها إلى الكوأنزيم Q الّذي يعتبر بمثابة ناقل إلكتروني مهم في السلسلة التنفّسيّة.

✓ ينقل الكوأنزيم Q شفع الإلكترونات إلى المعقّد الثاني في السلسلة التنفّسيّة المعروف باسم $b\text{-}C_1$ (المكوّن من السيتوكروم b والسيتوكروم C_1)، والّذي يقوم باستقبال شفع الإلكترونات من الكوأنزيم Q، وينقلها إلى السيتوكروم C .

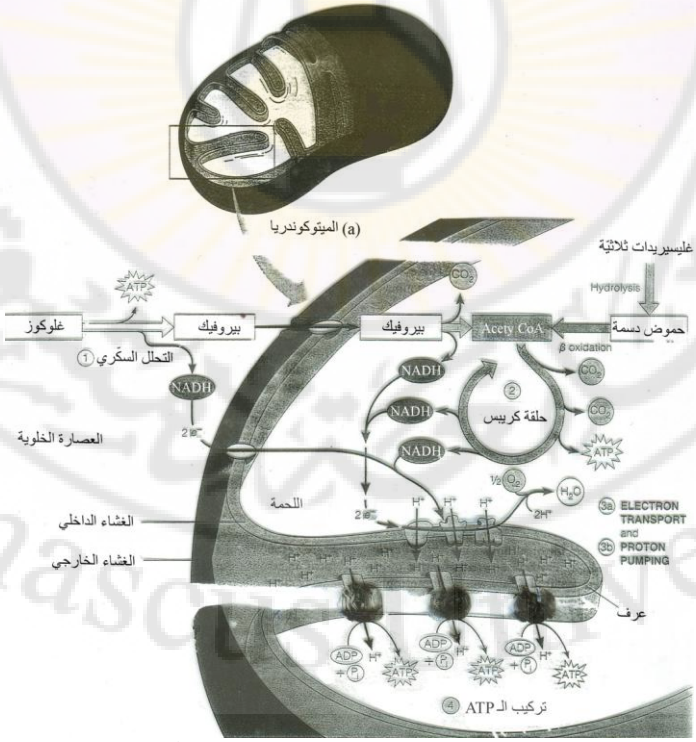
والسيتوكروم **c** عبارة عن بروتين مؤلّف من بقايا قرابة 100 حمض أميني، ويرتبط بجزيء الهيم برابطة تكافؤيّة، ويستطيع التحرّك بحريّة في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا. هذا وتستطيع ذرّة الحديد الموجـــودة في الهيم نقل إلكترون واحد فقط.

✓ ينقل السيتوكروم c شفع الإلكترونات إلى المعقّد الأنزيمي الثالث والأخيـــر فـــي السلســـلة التنفّســـيّة المعروف باسم المعقّد سيتوكروم أكسيداز (المكوّن من السيتوكروم a و a_3) الذي يستقبل بـــدوره أربعـــة إلكترونات من السيتوكروم c (إلكتروناً واحداً في كل مرّة) وينقلها إلى الأوكسجين الّذي يشكّل فـــي هـــذه الحالة جزيئتين من الماء.



مخطّط يوضّح نقل شفع من الإلكترونات $2e^-$ عبر المعقّدات الأنزيميّة الرئيسة في السلسلة التنفّسيّة المرتبطة بالغشاء الداخلي للميتوكوندريا.

تلعب الميتوكوندريا دوراً أساسيّاً في الأكسدة الهوائيّة وتركيب الـــ ATP في الخلايا حقيقيّات النوى.



مراحل الأكسدة الهوائيّة: تبدأ أكسدة الغلوكوز في السيتوبلاسما بواسطة التحلل السكّري (المرحلة الأولى) منتجةً حمض البيروفيـــك الذي ينقل عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا إلى اللحمة حيث يتأكسد فيها متحوّلاً إلى أسيتيل كوأنزيم A وهذا الأخير يعتبر المادّة الأوّليّة في حلقة كريبس (المرحلة الثانية)، والمصدر البديل للأسيتيل كوأنزيم A هو الأكسدة–β للحمـــوض الدســـمة، إنّ انتقـــال الإلكترونات (المرحلة الثالثة) يترافق بممال كهركيميائي عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا وتستخدم طاقة الممـــال الكهركيميـــائي لتحفيز تركيب الـــ ATP بدءاً من الـــADP والفوسفات اللاعضوية(المرحلة الرابعة).

تركيب ووظيفة mtDNA:

يوجد في الميتوكوندريا DNA خاص بها، وهو شريط قصير جدّاً بالمقارنة بـــDNA النواة، ويوجد عـــادةً على شكل حلقي في اللحمة. وقد توجد منه عدّة نسخ في الميتوكوندريا الواحدة، تتراوح بين نسختين إلى ٦ نسخ، ممّا يعطي الخلية عدداً إجمالياً من mtDNA قـــد يصـــل إلـــى ١٠[٨] ويتوقّـــف ذلـــك علـــى عـــدد الميتوكوندريات في الخليّة.

يقوم الـــmtDNA بأدوار مماثلة لـــnDNA النووي في الخلايا حقيقيّات النوى أيّ أنّه باســـتطاعته نســـخ أنواع الـــRNA المختلفة كما يمكنه ترجمة الـــmRNA إلى بروتينات داخل الميتوكوندريا.

وعلى الرغم من أنّ الأدوار تتشابه، إلا أن النواتج تختلف تماماً، إذ يبدو أنّ الجهاز الوراثي لكل من النواة والميتوكوندريا، لا ينتجان نواتج مشتركة، لذلك نجد أنّ mtDNA يعتمد بشكل كبير على nDNA النواة، فمثلاً يحتوي mtDNA الخميرة على مورّثة واحدة لكل من rRNA، وحوالي ٢٠ مورّثة لـــtRNA. ومـــن الممكن أن يحتوي mtDNA على جميع المورّثات الخاصّة بالـــtRNA والمسؤولة عن قراءة جميع روامز الـــmRNA (٦١)، بالإضافة إلى ذلك يحتوي mtDNA على المعلومات الوراثيّة اللازمة لإنتاج عدد مـــن تحت وحدات البروتينات التي تدخل في تركيب بعض أنزيمات الميتوكوندريا المهمّة كما هو مبـــين فـــي الجدول التالي:

المعقّد الأنزيمي	العدد الكليّ لتحت الوحدات	عدد تحت الوحدات	
		المتكوّنة من nDNA	المتكوّنة من mtDNA
Cyto. Oxidase	٧	٤	٣
Cyto. b,c_1	٧	٦	١
ATPase	٩	٥	٤
الوحدة الكبرى للريبوزوم	٣٠	٣٠	صفر
الوحدة الصغرى للريبوزوم	٢٢	٢١	١

ومن المكوّنات ذات الأهميّة الخاصّة تلك المكوّنات الداخلة في معقّدات سلسلة نقل الإلكترونات، حيث نجد أنّها تتكوّن من نواتج، مصدرها كل من mtDNA و nDNA.

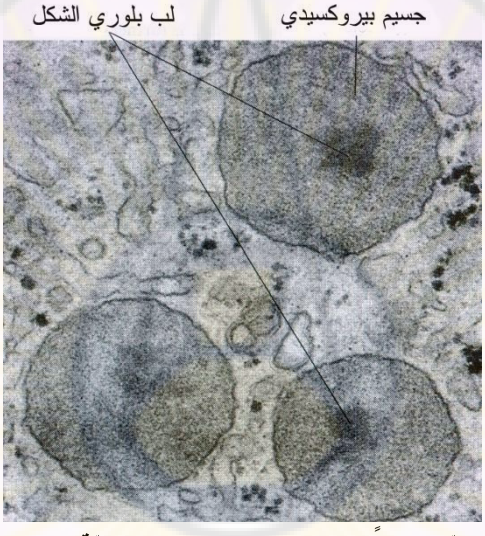
ومن هذا يتبين أنّ mtDNA لا يمكن أن يترجم إلى بروتينات في صورة كاملة فعّالة دون مساعدة رئيسة من nDNA، بل إنّ الأمر يتعدّى ذلك إلى اعتماد mtDNA في تضاعفه replication، وكذلك عملية نسخه transcription إلى mtRNA علـــى نـــواتج النـــواة، حيـــث أنّ أنزيمـــي DNA polymeras و RNA polymeras الضروريين للميتوكوندريا للقيام بهاتين العمليتين، ينتجان أساساً في سيتوبلازما الخليّة (مـــن مصدر nDNA) ثمّ يعبران إلى داخل الميتوكوندريا، للقيام بعمليات التضاعف والنسخ،اعتماداً على ذلـــك يمكن القول بأنّ الميتوكوندريا تتمتّع بدرجة جزئيّة من الاستقلال الذاتي في بناء بعض النواتج، ويتضـــح ذلك خاصّة في كيفيّة بناء ريبوزومات الميتوكوندريا، إذ نجد أنّ rRNA ينسخ على mtDNA، بينما تـــتم ترجمة بروتينات هذا الريبوزوم نفسه من مصدر nDNA فـــي سيتوبلاســـما الخليّـــة، ثـــم تنتقـــل إلـــى الميتوكوندريا، لتتحد مع rRNA، وتكوين ريبوزومات الميتوكوندريا.

الجسيمات البيروكسيديّة Peroxisomes

تعد الجسيمات البيروكسيدية من الجسيمات الدقيقة microbodies، لكنّها سميّت بالأجسام البيروكسيديّة نظراً لتكوّن بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 (الماء الأوكسجيني) hydrogen peroxide فيها كمرحلة انتقالية. توجد الجسيمات البيروكسيديّة في كل أنواع الخلايا حقيقيّة النوى، لكنّها تنتشر بغزارة في خلايا الكبد والكلية لدى الثدييّات، وفي الخلايا التي تقوم بالتركيب الضوئي واختزان الدسم عند النباتات.

البينة والتركيب الكيميائي

تبدو الجسيمات البيروكسيديّة في الخلايا الحيوانية المدروسة بالمجهر الإلكتروني على شكل حويصلات غشائيّة كرويّة الشّكل تتراوح أقطارها بين 2-0.2 ميكرومتر، محاطة بغشاء ثخانته نحو ٧ نانومتر، وغالباً ما تحتوي بداخلها على لب بلوري الشّكل crystalline core يمثّل الشّكل البلّوري لأنزيم يورات أوكسيداز urate oxidase .



صورة بالمجهر الإلكتروني توضّح عدداً من الجسيمات البيروكسيديّة الموجودة في خلايا الكبد لدى الجرذ

تحتوي الجسيمات البيروكسيديّة عدداً كبيراً من أنزيمات الأكسدة oxidases، وأهمّها: الكاتالاز catalas، اليورات أوكسيداز urate oxidase، د–أمينو أسيد أوكسيداز D-amino acid oxidase، هيدروكسي أسيد أوكسيداز hydroxy acid oxidase، إضافة للأنزيمات المؤكسدة لسلاسل الحموض الدسمة وفق الحلقة بيتا β-oxidation. ويُعد أنزيم الكاتالاز السمة المميّزة للجسيمات البيروكسيديّة، حيث يقتصر وجوده فيها فقط، ويتوسّط هذا الأنزيم عملية تحطيم بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 الذي يعد مركّباً سامّاً للخلايا. ويتشكل بيروكسيد الهيدروجين عادةً بوساطة تفاعلات الأكسدة المتنوّعة المحفّزة بأنزيمات الأوكسيداز. وتجدر الإشارة إلى أنّ الجسيمات البيروكسيديّة تحتوي كلا النوعين من الأنزيمات، أي الكاتالاز والأوكسيداز، وبالتالي فإنّ عملية توليد بيروكسيد الهيدروجين وتحطيمه تحدث في نفس العضيّات وهي الجسيمات البيروكسيديّة، وبهذا الشكل تحمي الأجزاء الأخرى من الخليّة من التعرض للتأثير السام لبيروكسيد الهيدروجين. هذا ويمكن دراسة ومتابعة هذه العضيّات باستخدام تفاعل كيميائي خلوي خاص بنشاط أنزيم الكاتالاز يدعى تفاعل دي أمينو بنزيدين reaction diaminobenzidin (DAB). ويعتمد التفاعل السابق على مقدرة أنزيم الكاتالاز على أكسدة الـــDAB إلى شكل متعدّد الجزيء polymeric

form والذي يسبب بدوره ترسّب ذرّات الأسميوم ذات الكثافة الإلكترونية العالية، وذلك عندما تعالج النسج برابع أوكسيد الأسميوم (O_sO_4) ، وتظهر هذه الترسّبات فوراً في خلايا النسج المعالجة بالطريقة السابقة.

وظيفة الجسيمات البيروكسيدية

يتجلّى الدور الرئيس للجسيمات البيروكسيديّة في الخلايا حقيقيّة النوى في نزع سميّة بيروكسيد الهيدروجين، وذلك لاحتوائها على أنزيمات أكسدة (أوكسيداز) مولّدة لبيروكسيد الهيدروجين، وعلى أنزيم الكاتالاز المحطّم له. تحفّز أنزيمات الأكسدة الموجودة في الجسيمات البيروكسيديّة أكسدة بعض المركّبات المُرجِعة وإنتاج بيروكسيد الهيدروجين، كما في المعادلة التالية:

$$\underset{\text{مادة مرجعة}}{RH_2} + O_2 \xrightarrow{\text{أوكسيداز}} \underset{\text{مادة مؤكسدة}}{R} + H_2O_2$$

وبما أنّ بيروكسيد الهيدروجين يعد سامّاً جدّاً للخلايا لذا نجد أن الجسيمات البيروكسيدية تحتوي على أنزيم الكاتالاز catalase الذي يحطّمه وفقاً لطريقتين مختلفتين:

– ففي الطريقة الأولى يعمل أنزيم الكاتالاز بشكله المحفّز، حيث يؤكسد بيروكسيد الهيدروجين إلى هيدروجين وماء وفق التفاعل التالي:

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

– وفي الطريقة الثانية يقوم الكاتالاز بدور بيروكسيداز peroxidase، حيث يستعمل عدداً كبيراً من المركّبات كمواد معطية للإلكترونات مثل الكحولات، وحمض الفورميك formic acid، والفورم ألدهيد formaldehyde، والفينولات phenols، مؤكسداً إيّاها ومرجعاً بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء كما في المعادلة التالية:

$$BH2 + H2O2 \xrightarrow{\text{كاتالاز}} B + 2H2O$$

ونظراً لكون جميع المركّبات العضوية السابقة الذكر ضارّة جدّاً للخلايا، فإنّ عملية نزع سميّتها التأكسديّة بوساطة الكاتالاز تعد من أهم الوظائف الحيويّة للجسيمات البيروكسيديّة، لذا يعد وجود أعداد كبيرة منها في خلايا الكبد والكلية من أهم الدلائل على دورها في عملية التخلّص من سميّة الكثير من المواد كالكحول. فقد تبين أنّ الجسيمات البيروكسيديّة تلعب دوراً حيوياً في تخليص الجسم من نصف كمية الكحول الإيتيلي بأكسدته إلى مركّب أسيت ألدهيد acetaldehyde.

تقوم الجسيمات البيروكسيدية أيضاً بأكسدة الحموض الدسمة ذات السلاسل الطويلة (C_{24}-C_{26}) بأنزيمات الحلقة بيتا، حيث تتم الأكسدة اللاحقة لهذه الحموض الدسمة وتكوين مركّب الأسيتيل كو أنزيم A في الميتوكوندريا. كما تلعب الجسيمات البيروكسيديّة دوراً كبيراً في أكسدة البولة urate لاحتوائها على أنزيم يورات أوكسيداز urate oxidase الذي يحفّز نقلاً مباشراً للإلكترونات من اليورات إلى الأوكسجين الجزيئي مولّداً الماء الأوكسجيني الذي يتحطّم فوراً في الجسيمات البيروكسديّة بوساطة أنزيم الكاتالاز. هذا وتشتمل الجسيمات البيروكسيديّة على أنزيمات أخرى من نمط ناقلات الأمين aminotransferases تلعب دوراً مهمّاً في تركيب الحموض الأمينيّة وتحطيمها بوساطة نقل زمرة أمينية من جزيئة إلى أخرى.

الفصل السابع

النواة Nucleus

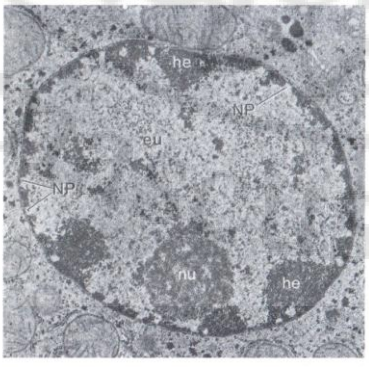
تعد النواة السمة المميزة الأساسية للخلايا حقيقيّة النوى. توجد النواة كعضيّات خلويّة في كل أنواع الخلايا حقيقيّات النوى باستثناء الكريات الحمر الناضجة عند الإنسان. ويكمن في النواة سر الحياة إذا لا حياة لخليّة بدون نواتها، فقد لوحظ أنّ الخليّة التي استؤصلت نواتها تموت بعد فترة وجيزة. وتمارس النواة دورها في حياة الخلية من خلال احتوائها على المادّة الوراثيّة DNA التي تحتوي كل المعلومات الضروريّة لتركيب البروتينات البنيوية والوظيفيّة، وتسيطر على جميع العمليّات الاستقلابية التي تحدث في سيتوبلاسما الخليّة.

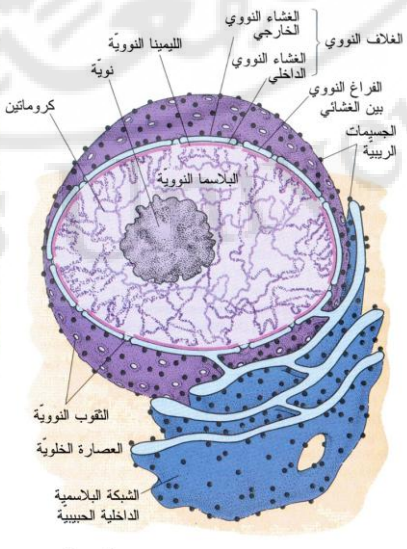
تبدو نواة الخليّة في مرحلة الدور البيني interphase stage من الدورة الخلويّة (أي في مرحلة ما بين انقسامي) محاطة بغلاف نووي nuclear envelope يحيط بدوره بمحتويات النواة التي تضم الكروماتين النووي nuclear chromatin والنويّة nucleolus والبلاسما النوويّة nucleoplasm .

الغلاف النووي: Nuclear envelope

يحيط الغلاف بالنواة، ويتألّف من غشائين: غشاء نووي خارجي وغشاء نووي داخلي ينفصلان عن بعضهما بفراغ يتراوح ٢٠ – ٤٠ نانومتر يعرف بالفراغ النووي بين الغشائي. تبلغ ثخانة كل غشاء نووي نحو ٧ – ٨ نانومتر، وتشبه الأغشية النوويّة في بينتها بقية الأغشية الخلويّة. يستند على الوجه الداخلي للغشاء النووي الداخلي شبكة من الألياف الداعمة، تسمّى بروتينات الليمينا lamina التي ترتبط بالكروماتين النووي، في حين يتوضّع على الوجه السيتوبلاسمي الخارجي للغشاء النووي الخارجي عددٌ من الجسيمات الريبيّة التي تنشط في عملية اصطناع البروتينات. يتّصل الغشاء النووي الخارجي مع الشبكة البلاسميّة الداخليّة بحيث يكون الفراغ النووي بين الغشائي على اتّصال مع قنيّات الشبكة البلاسميّة الداخليّة الحبيبيّة.

يتميّز الغشاء النووي عن بقية الأغشية الخلويّة باحتوائه على ثقوب تدعى الثقوب النوويّة. يتكوّن كل ثقب نووي من قناة أسطوانيّة صغيرة تتوضّع على امتداد غشائي الغلاف النووي، محقّقةً اتصالاً مباشراً بين العصارة الخلويّة والبلاسما النوويّة.





(الشكل 12-1 – ب) صورة بالمجهر الإلكتروني توضّح بنية النواة في الخليّة حقيقيّة النوى

NP: الغلاف النووي.
he: الكروماتين المتباين.
eu: الكروماتين الحقيقي.
nu: النويّة.

أظهرت الدراسات التي استخدمت المجهر الإلكتروني أنّ الثقب النووي يشكّل معقّداً يُعرف بمعقّد الثقب النووي nuclear pore complex (NPC) الذي يبدو على شكل قناة مكوّنة من ثمان حلقات تتوضّع على شكل دائري وتحيط بثقب مركزي، ويظهر جزء من هذه الحلقات الثّمان على الوجه الخارجي للغشاء النووي ويسمّى الحلقة السيتوبلاسمية cytoplasmic ring، في حين يبرز جزء آخر من البلاسما النوويّة ويسمّى بالحلقة النوويّة nuclear ring، ويمتد من كل حلقة شعاع يتّجه نحو المركز حيث تتوضع الحبيبة المركزيّة المعروفة بالناقل transporter، لكونها تنقل الجزيئات الكبيرة عبر الغلاف النووي.

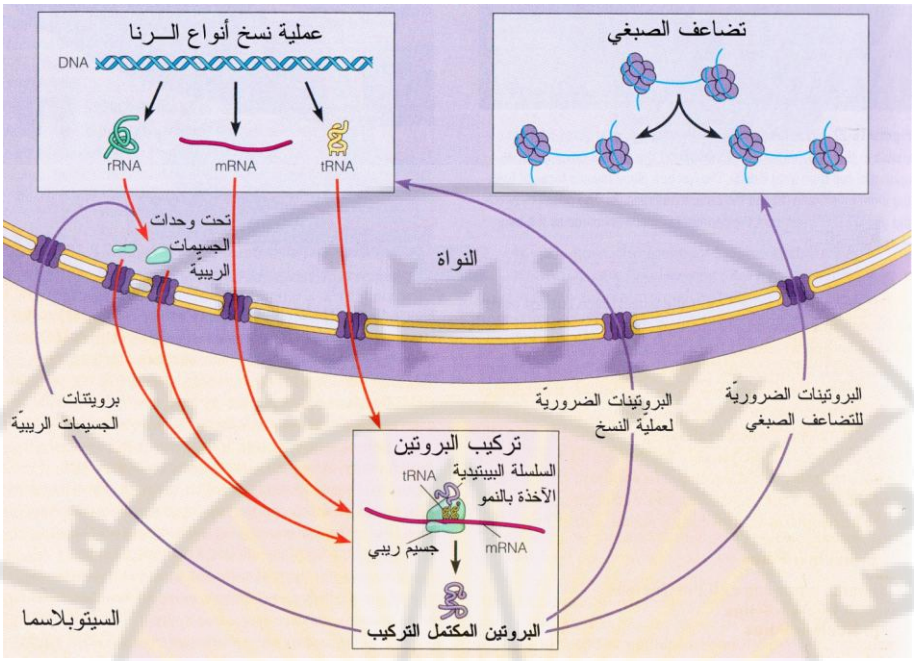
(أ) صورة بالمجهر الإلكتروني للثقوب النوويّة.

(ب) بنية الثقوب النوويّة وتوضّعها في الغلاف النووي

وظيفة الغلاف النووي:

يشرف الغشاء النووي بشكل دقيق على المبادلات النوويّة السيتوبلاسميّة، وتلعب الثقوب النوويّة دوراً حيويّاً في هذه المبادلات، فهي تمثّل البوابة الرئيسة لمرور الجزيئات الكبيرة من النواة إلى السيتوبلاسما وبالعكس. تنتقل جميع أنواع الأنزيمات والبروتينات المتضمّنة في عمليّة تضاعف ونسخ DNA الصبغيّات من السيتوبلاسما إلى النواة عبر الثقوب النوويّة، فمثلاً تحتاج الصبغيّات التي بدأت بالتضاعف إلى كميّة من الهيستونات بمعدّل ٣٠٠٠،٠٠٠ جزيئة/دقيقة أي تمر نحو ١٠٠ جزيئة/دقيقة عبر الثقب النووي الواحد. ويلاحظ في الوقت نفسه أنّ جميع أنواع جزيئات الـــRNA ، وتحت وحدات الجسيمات الريبيّة المصطنعة في النواة والمتضمّنة في

عمليّة التركيب البروتيني في السيتوبلاسما، تنقل من النواة إلى الستوبلاسما عبر الثقوب النوويّة. كما تتوسّط الثقوب النوويّة أيضاً نقل الجزيئات الصغيرة والشوارد.



انتقال الجزيئات الكبيرة من النواة إلى السيتوبلاسما وبالعكس.

تتم دراسة نفوذيّة الجزيئات عبر الغلاف النووي والثقوب النووية باستخدام مواد موسومة بذرّة مشعّة، حيث يمكن متابعة النتائج باستخدام طرق التصوير الإشعاعي الذاتي، أو باستخدام جزيئات مرتبطة بمادّة مفلورة يمكن تتبّعها باستخدام المجهر المفلور. وقد أظهرت نتائج هذه الدراسات أنّ مقعد الثقب النووي الواحد عبارة عن ثماني أقنية منفصلة عن بعضها وبأقطار تبلغ ٩ نانومتر تتوضّع على محيط المعقّد النووي، وربّما يوجد ثماني أقنية إضافية بأقطار ٩ نانومتر تتوضّع في مركز المعقّد النووي حيث يوجد الناقل. تكون هذه الأقنية ذات نفاذية كبيرة للشوارد والجزئيات الصغيرة بما فيها البروتينات الصغيرة ذات الأوزان الجزيئيّة المقدرة بنحو ٢٠،٠٠٠ دالتون، والنكليوتيدات ثلاثية الفوسفات الضرورة لتركيب الـ DNA والـ RNA، وبالمقابل تنتقل الجزيئات كبيرة الحجم بما فيها الأنزيمات المتضمّنة في تركيب الدنا والرنا وجزيئات mRNA الرسيل وتحت وحدات subunits الجسيمات الريبية وأنواع عديدة من الجزيئات الكبيرة الأخرى عبر الثقوب النوويّة بآليّة النقل الفعّال active transport الذي يتطلّب وجود مصدرٍ للطاقة من جهة واشتمال البروتينات النوويّة على مؤشّرات تمركز نوويّة nuclear localization signals وتُعرف اختصاراً بـ (NLS)، وتتكوّن هذه المؤشّرات من تتالٍ لـ ٨ إلى ٣٠ حمضاً أمينيّاً مسؤولة عن توجيه البروتين ودخوله عبر الثقب النووي.

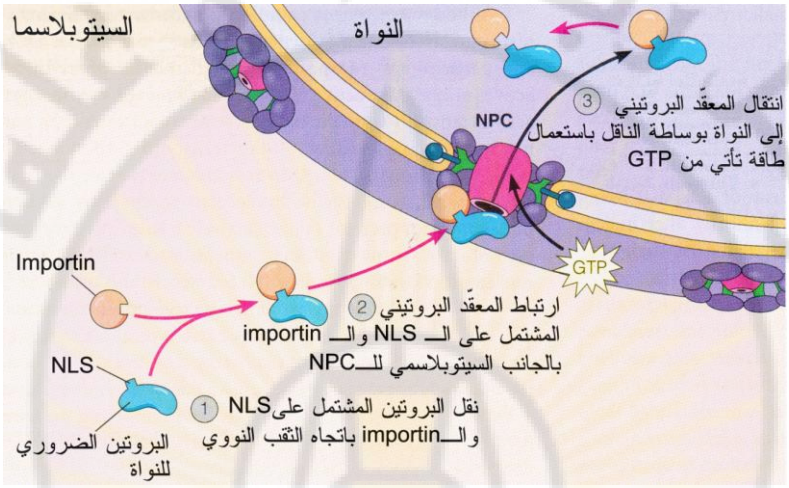
تحدث عمليّة النقل الفعّال للبروتينات النوويّة عبر الثقوب النوويّة وفقاً لثلاث مراحل متتالية هي:

أ. نقل البروتين المشتمل على الـNLS من السيتوبلاسما إلى الثقب النووي، ويتطلّب وجود بروتينات استقبال سيتوبلاسميّة تدعى الـ importin ترتبط بالـNLS وتتوسط حركة البروتين المرتبط بالـNLS باتجاه الثقب النووي.

ب. ارتباط المعقّد البروتيني المشتمل على الـــNLS والـــ importin بالجانب السيتوبلاسمي لمعقّد الثقب النووي.

جـــ. انتقال المعقّد البروتيني importin – NLS – protein complex إلى النواة بوساطة الناقل المتوضّع في مركز الثقب النووي، وتتطلّب هذه الخطوة وجود طاقة تأتي من إماهة جزيئات GTP بوساطة بروتينات إماهة للـــ GTP تعرف بـــ(ran). هذا ويمكن تثبيط علمية النقل هذه بتعريض الخلايا لتأثير الـــGTPase وليس للـــATPase.

والجدير بالذكر أنّ المواد التي تنقل من النواة إلى السيتوبلاسما تقتصر فقط على أنواع الـــRNA، وتحدث بنفس الطريقة السابقة الذكر.



شكل يوضح الآلية المقترحة لنقل البروتينات من السيتوبلاسما إلى النواة.

الكروماتين النووي:

يطلق مصطلح الكروماتين النووي على شبكة الخيوط الدقيقة الحبيبية المظهر التي تحتل معظم أجزاء النواة في مرحلة الطور البيني interphase (يضم الأطوار S، G_1، G_2 من الدورة الخلويّة). وتظهر الخيوط الكروماتينيّة في نواة الخلية في الطور البيني عند دراستها بالمجهر الإلكتروني بشكلين مختلفين هما: كروماتين منتشر أو قليل الالتفاف ويحتل معظم النواة ويُعرف بالكروماتين الحقيقي euchromatin، وكروماتين متكثّف أو شديد الالتفاف يوجد بالقرب من الغشاء النووي ويعرف بالكروماتين المتباين heterochromatin، كما يوجد الكروماتين المتباين حول النويّة ويعرف بالكروماتين المتباين المحيط بالنويّة. ويعد الكروماتين الجنسي (جسيم بار Bar body) من الكروماتين المتباين ويوجد في نوى خلايا الإناث.

صورة بالمجهر الإلكتروني توضّح البنية الحبيبيّة (الجسيمات النووية) للخيوط الكروماتينيّة.

يتكوّن الخيط الكروماتيني، كما أظهرت الدراسات الكيميائيّة الخلويّة والفيزيائيّة الحيويّة المختلفة، من DNA وبروتينات أساسيّة تعرف بالهيستونات histones بنسبة (١:١)، ومن بروتينات غير هيستونية حامضيّة بنسبة لا تزيد عن ٥%، إضافة إلى كميّة قليلة من الرنا. تتغيّر كميّة الدنا في الخليّة من نوع حيواني لآخر، لكنّها تكون ثابتة في جميع نوى الخلايا الجسميّة للنوع الواحد، فمثلاً تحتوي خلايا الإنسان على كميّة من الدنا أكثر بنحو ١٥٠ مرّة ممّا يوجد في خلايا الخميرة yeasts، كما تحوي خلايا الفصيلة الزنبقيّة على كميّة من الدنا DNA أكثر بنحو ١٧ مرّة ممّا يوجد خلايا الإنسان.

وتتكوّن بروتينات الخيوط الكروماتينيّة كما ذكرنا سابقاً من هستونات وبروتينات حامضيّة، ولقد أمكن التعرّف خمسة أنواع من الهيستونات يرمز لها: H_1، H_2A، H_2B، H_3، H_4. تكون جميع أنواع الهيستونات موجبة الشحنة لغناها بالحموض الأمينيّة الأساسيّة مثل الأرجنين والليزين، أمّا البروتينات الحامضيّة فيعرف منها خمسة أنواع هي:A_1, A_2, B, C, D ويعتقد أنّ لها وظائف تركيبيّة وأنزيميّة وتنظيميّة، نذكر من الأمثلة عليها أنزيم DNA-polymerases وأنزيمات التوكلياز nucleases.

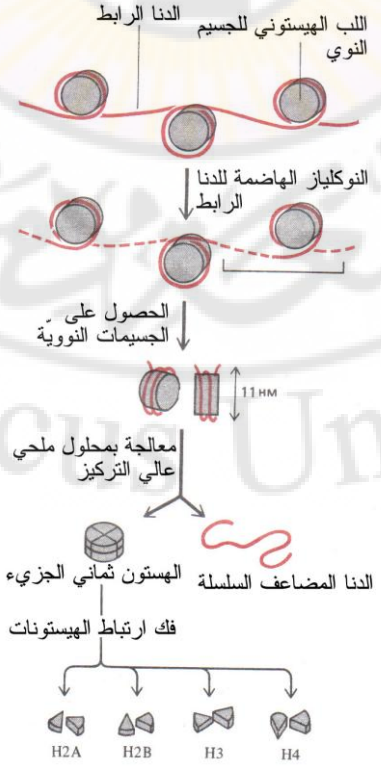
والجدير بالذكر أن الخيوط الكروماتينيّة المكوّنة من الـــDNA المدعّم بالهيستونات والبروتينات الحامضيّة تتحوّل عندما تدخل الخليّة مراحل الانقسام الخلوي (الطور M من الدورة الخلويّة) إلى عدد من الخيوط المستقلّة القصيرة والثخينة تعرف باسم الصبغيّات chromosomes. فمن المعروف أن خلايا الإنسان تملك ٤٦ صبغي، وكل صبغي يتكوّن من جزيء الدنا البالغة سماكته ٢٠ أنغستروم فقط، لذلك كان لابدّ من أن يطرأ على الدنا عمليّة تكثّف والتفاف شديد وتدعيم ببروتينات هيستونيّة وغير هيستونيّة، ليصبح مرئياً في المجهر الضوئي ويسهل فصله بالتساوي بين الخليّتين البنتين، بحيث تحصل كل خليّة على نفس النصيب من المادّة الوراثيّة. ولو بقية جزيئات الـــدنا على شكل خيوط طويلة ورفيعة، وبدون دعم بروتيني والتفاف، لكانت عملية العزل لها أثناء الانقسام الخلوي مستحيلة، هذا ما شجّع الباحثون على دراسة الكيفيّة التي تتم بها عملية تجهيز أو تعبئة الدنا DNA packing، ودراسة العلاقة بين جزيء الدنا والهيستونات والبروتينات غير الهيستونية وذلك على مستوى الكروماتين chromatin أو الكروموسوم chromomsome.

الصبغيات مرتبة في مجموعات (الطابع النووي) الصبغيات في إحدى خلايا الإنسان

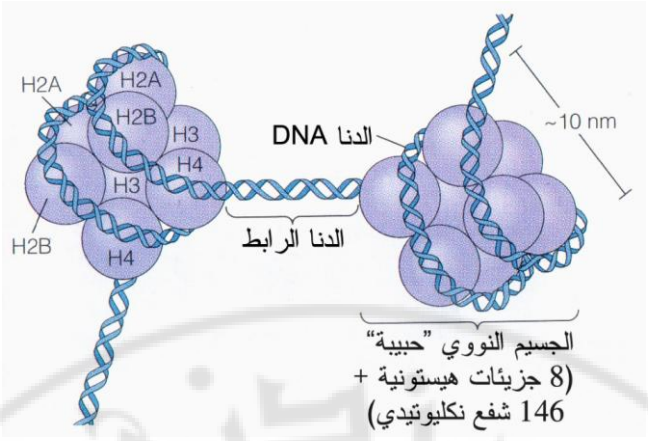
علاقة الـــدنا DNA بالهيستونات:

تظهر الخيوط الكروماتينيّة عند فحص النواة بالمجهر الإلكتروني مكوّنة من تتالي حبيبات كرويّة الشكل يتراوح قطرها بين ٧٠–١٢٠ A ، وترتبط هذه الحبيبات مع بعضها بخيوط دقيقة قطرها ٢٠ Å . ولقد أطلق على هذا المظهر الحبيبي للبروتين اسم الجسيمات النوويّة nucleosomes. يؤدي الحضن المديد للخيوط الكروماتينيّة مع أنزيم النوكلياز المستخرج من جراثيم المكوّرات الدقيقة micrococal nuclease، إلى انفصال جزيئات كرويّة الشكل، تحتوي كل جزئية كرويّة على شريط من الدنا بطول 146bp شفع نكليوتيدي (base paires اختصاراً bp) وجزيئتين من كل نوع من الهيستونات H_2A, H_2B, H_3, H_4، وتشكّل هذه الأزواج الأربعة من الهيستونات حبيبة كرويّة ثمانية الهيستون تدعى لب الجسيم النووي nucleosome core، وترتبط الهستونات مع بعضها في الكرة الهيستونيّة بروابط تجاذبيّة بحيث تتألف كل نصف كريّة من الهيستون H_3, H_4 في المركز والهيستونات H_2A, H_2B في المحيط، ويلتف الـــدنا حول لب الجسيم النووي nucleosome core نحو مرتين وبواقع 146bp وهذا العدد ثابت في جميع أنواع الخلايا، وبما أنّ الدنا النووي عبارة عن جزيئات مستمرّة لذلك لا بدّ وأنّ الدنا يربط الجسيمات النوويّة ببعضها ويطلق على هذا الدنا الممتد بين كل جسيمين نووين بالدنا الرابط DNA linker، ويتغير طوله من 10bp إلى 200bp، ويرتبط بالهيستون H_1 ، كما يقوم الهيستون H_1 بربط جسيمين نوويّين متتابعين معاً ويتشكّل بذلك ليفة كروماتينيّة قطرها ١١٠ A .

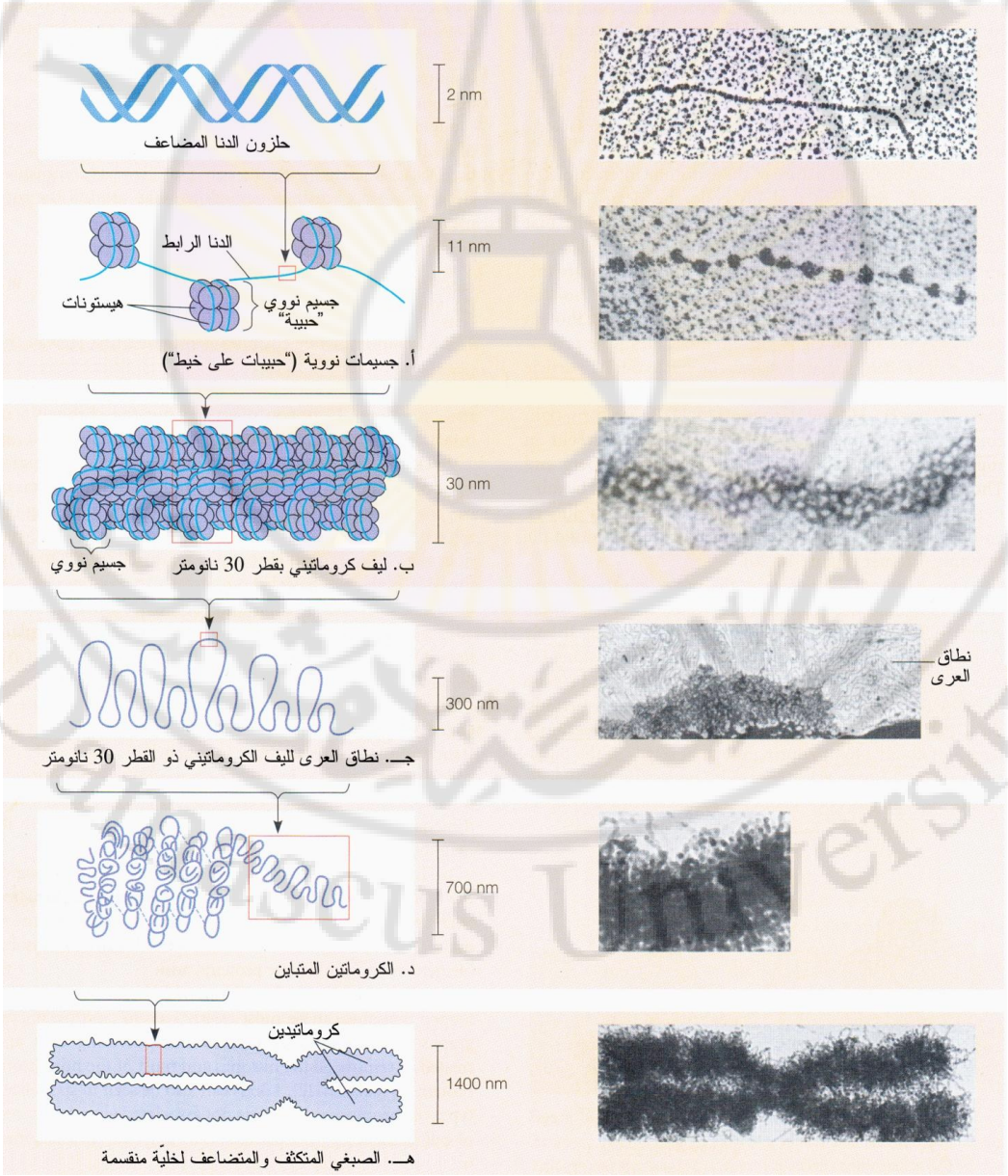
تقدّر نسبة التفاف الدنا حول الجسيمات النووية ليكوّن ليفة قطرها حوالي ١١٠ Å بواقع خمسة أضعاف. وعندما تلتف الجسيمات النوويّة حول نفسها لتكّون ليفة لولبيّة solenoid قطرها حوالي ٣٠٠ A تقدّر نسبة التفاف الدنا بنحو ٤٠ ضعفاً. كما قدّر العلماء أنّ نسبة التفاف الدنا تصل إلى ١٠٠ ضعف في حالة تشكّل الصبغي في الدور الثاني من الانقسام الخلوي.



شكل يوضح بنية الجسيم النووي وأنواع الهيستونات المكوّنة للب الجسيم النووي.



بنية الجسيم النووي.



شكل يوضح مستويات المتتالية لتهيئة وتعبئة الخيط الكروماتيني.

وظائف الخيوط الكروماتينيّة:

أ. الحفاظ على الذخيرة الوراثيّة:

تتم عملية تضاعف الدنا DNA replication في الطور S (synthetic period) من الدورة الخلويّة حيث تستعمل كل من سلسلتي الدنا كقالب لاصطناع سلسلة جديدة خلال تضاعف الدنا، وذلك بمساعدة أنزيم DNA-polymerase، ولقد تبيّن أنّ إحدى السلاسل الجديدة تصطنع بشكل مستمر ومن دون انقطاع وتعرف باسم السلسلة القائدة leading strand، في حين تصطنع السلسلة الأخرى على شكل قطع فتعرف بالسلسلة المتأخّرة lagging strand ويعرف هذه النموذج بالتضاعف الشوكي للدنا fork replication. وعندما ينتهي التضاعف يصبح كل خليط كروماتيني مكوّن من خيطين كروماتيديّن وتصبح النواة محتوية على ضعف المادة الكروماتينية، وعندما تدخل الخلية في طور الانقسام mitoses يكون العدد الصبغي مضاعفاً ويتوزّع هذا العدد في أثناء الانقسام بالتساوي على الخليّتين البنتين. وبفضل هذه الآلية يتم الحفاظ على الذخيرة الوراثية من جيلٍ لآخر.

ب. تحديد الصفات الوراثيّة المميّزة للنوع والفرد:

وذلك من خلال إشراف المورثات التي يحملها دنا الخيوط الكروماتينيّة على تركيب البروتينات النوعية المميّزة للخلايا، إنّ أهم مظهر لنشاط الدنا هو نسخ transcription الـــ mRNA الرسيل الذي يحمل الروامز الوراثيّة المتباينة والمسؤولة عن وضع كل حمض أميني في مكانه المناسب من السلسلة البيبتيديّة. (ارجع إلى الفصل الخامس لإيضاح دور الدنا في عملية تركيب البروتين)

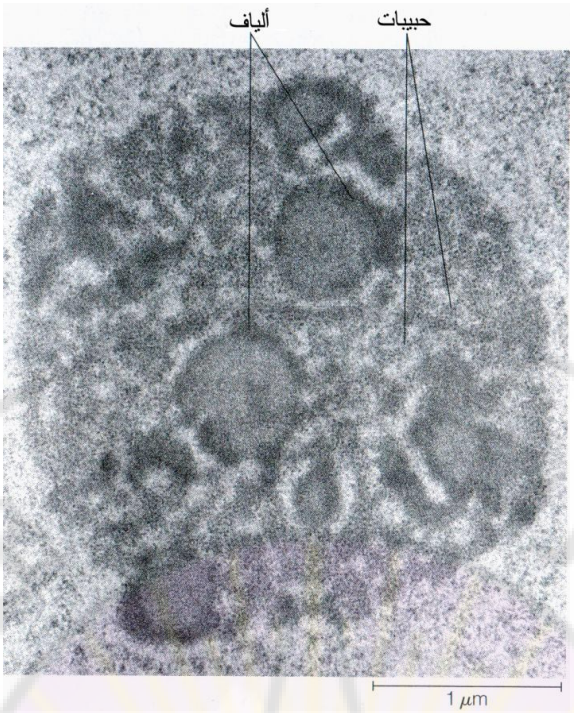
النويّة Nucleolus

تشاهد النويّة بسهولة تحت المجهر الضوئي خلال الطور البيني interphase من الانقسام الخلوي وهي بنية كثيفة نسبيّاً بقطر ٠,٣ – ٠,٥ ميكرومتر. تحتوي الخلايا ثنائية الصيغة الصبغية على نويّة واحدة أو عدّة نويّات صغيرة. ولا تنفصل النويّة عن مكوّنات النواة بشكل خاص، وإنّما توجد مختلطة مع مكوّنات البلاسما النوويّة nucleoplasm، ووتتوضع دائماً بالقرب من الغشاء النووي حيث تتّحد بمنطقة صبغية نوعيّة تعرف باسم المنظّم النويوي nucleolar organizer الذي يحوي على تتاليات معيّنة من الدنا المعد لنسخ أنواع rRNA الخاص بالجسيمات الريبيّة.

إنّ معظم المعلومات المتوفّرة عن تركيب النويّة، هي نتيجة للدراسات التي استخدمت طرائق الكيمياء الخلويّة، والتي بيّنت احتواء النويّة على نسبة عالية من البروتين والحمض الريبي النووي RNA بنسبة ١:٣.

تظهر النويّة تحت المجهر الإلكتروني مكوّنة من:

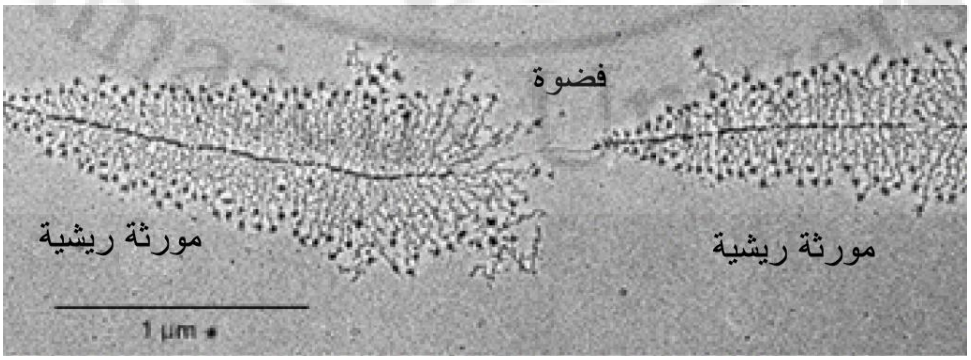
١. منطقة حبيبيّة تحوي حبيبيات بقطر ١٥–٢٠ نانومتر.
٢. منطقة ليفيّة مكوّنة من ليفات على شكل حزم بقطر ٥ – ١٠ نانومتر مرتبطة بطبقة من الكروماتين المتغاير.
٣. منطقة كثيفة من ليفات تحيط بالمنطقة السابقة.



صورة بالمجهر الإلكتروني توضّح البنية الدقيقة للنويّة.

يؤدّي حضن النويّات مع أنزيم الريبونكلياز، كما أوضح المجهر الإلكتروني، إلى اختفاء المنطقة الحبيبيّة والليفية، وهذا يدل أن الحمض الريبي النووي إنّما يشكّل المركّب الأساسي لهاتين المنطقتين. أمّا ما تبقى من الليفات فيمكن إزالتها من النويّة بحضنها مع أنزيمة deoxyribonuclease، ممّا يؤكّد أن هذه الليفات التي تشكل ثخانة ٣ – ٥ نانومتر تتألف من ليفات من الدنا التي تنسخ فيما بعد لإعطاء أنواع rRNA التي تدخل في تركيب حبيبات الجسيمات الريبيّة.

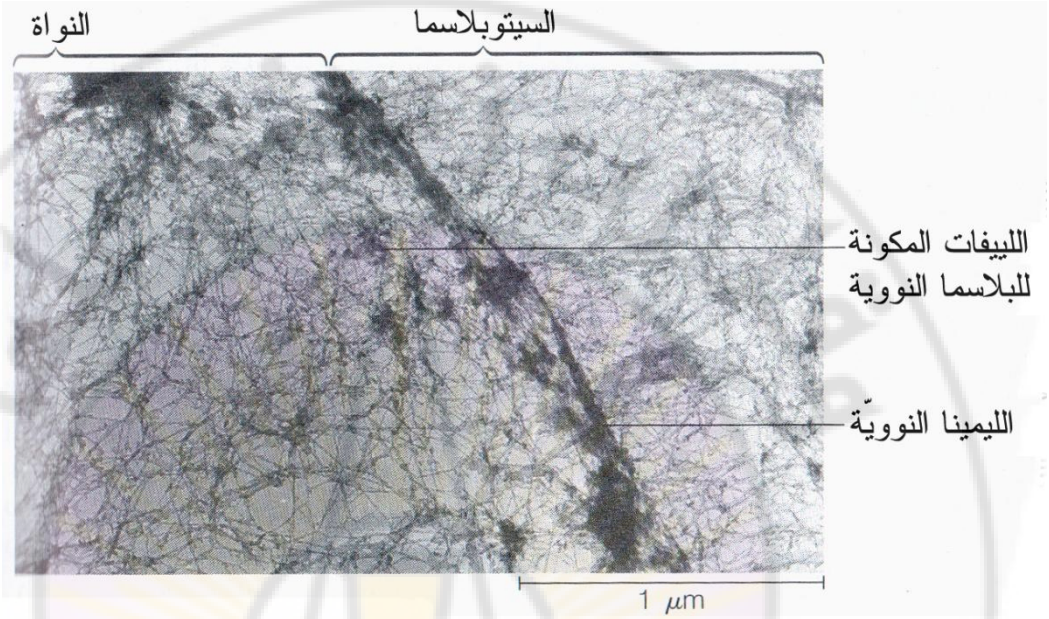
تحتوي النويّة على المورّثات genes أو الدنا المخصّص لنسخ أنواع rRNA: 18S, 5S, 28S, 5.8S. هذه المورّثات ذات تكراريّة متوسّطة، ويوجد من كل منها حوالي ١٠٠ مورّثة على الأقل في الجينوم البشري. وهي مكرّرة بشكل ترادفي ومفصولة عن بعضها بفضوات spacers غير مستقرّة، وقد أظهرت دراسات المجهر الإلكتروني الشكل الريشي لهذه المورّثات، حيث نجد محوراً مركزيّاً كثيفاً تمتد على جوانبه خيوط دقيقة هي جزيئات الرنا المنسوخة حديثاً، أمّا الفواصل التي لا يوجد فيها أثر للامتدادات الجانبيّة فتمثّل الفضوات التي لا تنسخ.



صورة بالمجهر الإلكتروني يظهر فيها مورثتان ترادفيتان من مورّثات الـــ rRNA في النويّة بالشكل الريشي، إضافة إلى فضوة فاصلة.

البلاسما النووية:

تظهر البلاسما النوويّة بالمجهر الإلكتروني على شكل شبكة من الليفات المرتبطة ببروتينات الليمينا النوويّة معطيةً النواة شكلها المميز، وتقترح الدراسات الأخيرة أنّ هذه البينة الليفيّة للبلاسما النوويّة ممكن أن تشكّل سقالة ترتبط بها الخيوط الكروماتينيّة.



صورة بالمجهر الإلكتروني توضّح بنية البلاسما النووية المكونة من شبكة من الليفات المرتبطة ببروتينات الليمينا النوويّة.

Damascus University

الفصل الثامن

الموت الخلوي cell death

تُعد الخلايا المشكّلة لمتعضية من كثيرات الخلايا أفراداً في تجمعات أكثر تنظيماً من انسجة وأعضاء. يُنظم عدد الخلايا في كل تجمع بدقة عالية بواسطة ضبط معدل الانقسام الخلوي ومعدل الموت الخلوي. فإذا لم تعد هناك حاجة إلى خلية ما يمكن لهذه الخلية ان تنتحر بتفعيلها برنامج موت داخلي المنشأ ، يضم مجموعة من الآليات تعرف بآليات الموت الخلوي المبرمج ، ويعد الاستموات اشهرها وأكثرها انتشارا.

في المرحلة الجنينية ، يُفعّل عدد هائل من الخلايا آلية الموت المبرمج ، فمثلا اثناء تنامي الجهاز العصبي للفقاريات تموت اكثر من نصف الخلايا العصبية المتولدة بشكل طبيعي بعد فترة قصيرة من تشكلها. وفي المرحلة البالغة لا يقل عدد الخلايا المستموتة اهمية عن المرحلة الجنينية ، ففي الانسان السليم، تموت مليارات الخلايا كل ساعة خاصة في نقي العظم والأمعاء .

والسؤال الذي يطرح نفسه: لماذا هذا المقدار من "الهدر" ولاسيما أن معظم الخلايا الميتة عادة ما تكون سليمة تماماً في الوقت الذي تقتل فيه نفسها؟ ما الهدف من وراء هذا الكم من الانتحار الخلوي؟

في بعض الأحيان تكون الإجابات واضحة كما هو الحال في أثناء التنامي الجنيني حيث "ينحت" Sculpt الموت الخلوي المبرمج أجسام الأجنة مزيلاً كل البنى الثانوية. فمثلاً مخالب القوارض كما هي حال أقدامنا وأيدينا نحتها الاستموات أثناء مراحل التشكل الجنيني، إذ تشبه هذه الأعضاء في بداية تشكلها إلى حد كبير الزعانف بسبب وجود نسيج غشائي يربط الأصابع بعضها ببعض، لا يلبث أن تموت خلاياه تدريجياً مما يؤدي إلى انفصال الأصابع بعضها عن بعض. ومن الأمثلة الأخرى تشكل لمع Lumens الكثير من البنى المجوفة الذي يتم باستموات الخلايا الداخلية لهذه البنى، يعرف موت الخلايا في مثل هذه الحالات بالاستموات المكون للشكل لدوره الحاسم في تشكل الأعضاء أثناء التنامي الجنيني.

في حالات أخرى يزيل الاستموات البنى التي لم يعد هناك حاجة لها، فعندما يتحول الشغوف إلى ضفدع تموت خلايا الذيل الذي لم يعد الضفدع بحاجة له. ويستمر الموت الخلوي المبرمج بتأديته دوراً محورياً في المرحلة البالغة، إذ يحافظ مع الانقسام الخلوي على حجم النسج والأعضاء وحجم الجسم عامة.

الاشكال المختلفة للموت الخلوي:

١. التنخر necrosis

يمكن التمييز بشكل واضح بين اشكال الخلايا التي تعاني الموت الخلوي المبرمج ، وتلك التي تعاني الموت الخلوي المرضي، الذي يحدث في حالات الاصابات الحادة كحالات الرض، الذي يعرف ايضا بالتنخر. تتصف الخلايا المتنخرة بانتفاخها هي وعضياتها ومن ثم انفجارها بتمزق اغشيتها مخرجة محتواها الى الوسط الخارجي، وبسبب تحرر المواد داخل الخلوية بما فيها من انزيمات الجسيمات الحالة تتأذى الخلايا المجاورة محدثة استجابة التهابية في النسج المحيطة مما يستدعي الخلايا المناعية المختصة لإزالتها وأهمها البالعات الكبيرة (ماكروفاج) التي رغم ابتلاعها البقايا الخلوية تسهم إفرازاتها في زيادة أذية النسج.

٢.الموت الخلوي المبرمج :

بالمقابل، في الموت الخلوي المبرمج لا تتسرب محتويات الخلية الى الخارج ، فمعالجة المواد الناتجة عنه لا تترافق بأي استجابة التهابية مما يحفظ الخلايا المجاورة من التأذي ، ويجعل هذا النمط من الموت الخلوي موتا نظيفا.

ويضم الموت الخلوي المبرمج عدة آليات يمكن التمييز بينها بالاعتماد على معايير شكلية باستعمال المجهر الضوئي و المجهر الالكتروني ، منها الاستموات (الاكثر شيوعا)، والالتهام الذاتي.

أ.الاستموت:

تنكمش الخلايا الخاضعة للاستموات ، ويتكاثف كروماتين النواة ضمنها ، ومن ثم يبدأ الدنا بالتكسر و الغشاء النووي بالتشدف Fragmentation ، وتبدو الخلية من الخارج وكأنها تغلي إذ يبدو الغشاء مشكلا لفقاعات تشبه تلك التي تحدث عند غليان الماء، بعدها تتشدف الخلية الى أجزاء يحاط كل منها بغشاء (اجزاء من الغشاء الخلوي)، وتحوي هذه الأجزاء في داخلها عضيات الخلية وقطعا من الكروماتين ، تعرف هذه الأجزاء بأجسام الاستموات، التي تبتلع من قبل البالعات الكبيرة دون أي حادثة التهابية.

ب. الالتهام الذاتي:

يتميز الموت الخلوي بالالتهام الذاتي (التهام الذات) بظهور عدد كبير من الفجوات السيتوبلاسمية المترافقة بزيادة الفعالية الحالّة ، إذ تنشأ من الشبكة البلاسمية الداخلية وريقات ضخمة مضاعفة الغشاء تحيط وتغلف العضيات الخلوية والمواد السيتوبلاسمية مشكلة فجوات سيتوبلاسمية تندمج هذه الفجوات مع الجسيمات الحالة لتعطي بنى تعرف بالجسيمات الحالة الذاتية حيث تهضم المكونات الخلوية المحتجزة. تعد هذه العملية الآلية الرئيسة للتخلص من العضيات التالفة إذا ما تم تفعيلها على نطاق ضيق، بينما يؤدي تفعيلها على نطاق واسع إلى موت الخلية نفسها .

آلية الاستموات :

تبدو الآليات المسؤولة عن الاستموات في كل الخلايا الحيوانية متشابهة الى حد كبير ، اذ تشترك فيها عائلة من انزيمات البروتيناز (الانزيمات الحالة للبروتينات) والمعروفة بعائلة الكاسبيز caspase، وهي تضم مجموعة من الأفراد بشكل طليعة غير فعالة تعرف بطلائع الكاسبيز، تفعل طليعية الكاسبيز بشطرها كاستجابة للإشارات المحرضة للاستموات، وتقوم الكاسبيزات المفعلة بشطر وبالتالي بتفعيل أفراد أخرى من هذه العائلة، وتتالي عمليات الشطر البروتيني بشكل شلال متتابع مضخم الحادثة بشكل كبير.

تقوم الكاسبيزات المفعلة بشطر بروتينات اساسية في الخلية ، اذ تشطر إحداها مثلا بروتينات اللامين المشكلة للصفيحة النووية مما يسبب تحطيما غير قابل للعكس للصفيحة النووية ومن ثم تشدف الغلاف النووي ، وبآلية مماثلة يتم تحطيم بنى الخلية رويدا رويدا وتشكيل اجسام الاستموات ، وبهذه الطريقة تخرب الخلية نفسها بسرعة وبشكل نظيف ويتم هضم رفاتها من قبل الخلايا البالعة .

يعد شلال الحل البروتيني المدمر للخلية غير قابل للعكس ، فعندما تصل الخلية الى نقطة حرجة من سبيل التدمير لا يمكن لها العودة للخلف، لذلك من المهم جدا ان يكون قرار الموت مضبوطاً بدقة عالية.

تحتوي الخلايا الحيوانية في داخلها كل ما يلزم لتخريبها ، اذ تنتظر طلائع الكاسبيز غير المفعلة اشارة من اجل تدمير الخلية ، لذلك من غير المستغرب أن تكون فعالية الكاسبيز منظمة بدقة داخل الخلية للتأكد من بقاء برنامج الموت الخلوي تحت السيطرة لحين الحاجة له .

إن تفعيل الكاسبيزات يمثل الخطوة المحورية لبرنامج الاستموات ، وقد تم وصف سبيلين للاستموات تتواسطهما الكاسبيزات لدى الثدييات ، يعرف الأول بالسبيل الخارجي الذي يُفعّل عن طريق ارتباط عامل خارجي محرض للموت بمستقبل على سطح الخلية يعرف بمستقبل الموت فيحرض سبيل اشاري داخل خلوي ينتهي باستموات الخلية، ويعرف الثاني بالسبيل الداخلي الذي يفعل بزوال عوامل البقيا أو نتيجة أضرار غير قابلة للتصليح اصابت دنا الخلية .

عوامل البُقيا :

لماذا تموت بعض الخلايا بينما تبقى خلايا حولها حية ؟

ما الآليات التي تنظم بُقيا survive الخلية ؟

بينت الدراسات ان كل الخلايا الحيوانية لديها برنامج انتحار ذاتي ، وهذا البرنامج يجب ان يبقى غير فعال لكي تبقى الخلية حية ، كما أن بقاء الخلية على قيد الحياة يعتمد على إشارات تأتيها من الخلايا المحيطة التى تهدف معظمها الى تحييد برنامج الموت ، مما يعني ان كل الخلايا مبرمجة لتموت إلا إذا تلقت إشارات خارجية كابحة للموت .

اكثر انواع هذه الاشارات شيوعا هي عبارة عن بروتينات تعرف بعوامل البقيا التي ترتبط بمستقبلات خاصة على سطح الخلية ، ففي حال الاخفاق في الحصول على عامل البقيا المناسب بالكميات المناسبة يتفعل برنامج الموت ضمن الخلية الذي يؤدي الى زوالها .

يضمن هذا المطلب لإشارات البقيا من خلايا اخرى بقاء الخلايا حية عند الحاجة لها فقط وفي المكان الذي بحاجة لها. فمثلا يتم انتاج كمية زائدة من الخلايا العصبية اثناء تنامي الجهاز العصبي المركزي ، ومن ثم تتنافس هذه الخلايا على الكميات المحدودة من عوامل البقيا المفرزة من قبل الخلايا الهدفية التي تتصل معها ، فالخلايا التي تستقبل كميات كافية من عامل البقيا تحيا بينما تموت الاخرى بتفعيلها الاستموات. وبهذه الطريقة يتم ضبط عدد الخلايا العصبية التي تبقى حية تلقائيا بما يتناسب مع عدد الخلايا الهدفية التي تتصل فيها . ويعتقد ان انظمة متشابهة معتمدة على اشارات البقيا من الخلايا المجاورة تضبط عدد الخلايا في انسجة اخرى اثناء التنامي الجنيني وفي المرحلة البالغة .

تعمل عوامل البقيا عادة عن طريق ارتباطها الى مستقبلات سطحية، مما يؤدي الى تفعيل المستقبل ونقل الاشارة الى داخل الخلية عبر سبيل اشاري خاص يؤدي تفعيله الى الحفاظ على برنامج الموت مثبطا من خلال تنظيم بروتينات من عائلة Bcl2 ، فبعض عوامل البقيا مثلا تزيد انتاج البروتين Bcl2 ، المثبط للإستموات.

الفصل التاسع

طرائق اتصال الخلايا ببعضها

تشير بعض الدراسات المتعلقة بتطور الكائنات الحية إلى نحو مليار سنة مرت منذ نشأة الكرة الأرضية إلى ظهور أولى الكائنات وحيدة الخلية، في حين تطلب تطور الكائنات متعددة الخلايا الحاوية على أنسجة من الكائنات وحيدة الخلية مرور مليار سنة أخرى. وترافق الانتقال من وحيدات الخلية إلى النسج متعددة الخلايا مع ثلاثة أمور أساسية هي :

١- تشكيل روابط ثابتة بين الخلايا المتجاورة.
٢- ملء الفراغ بين الخلايا، أو الفراغ خارج الخلوي، بمواد تربط الخلايا بعضها ببعض وتؤدي دوراً مهماً في سلوك الخلايا وتتحكم في حركتها .
٣- تطور آليات معقدة للتواصل بين الخلايا المشكلة للنسيج .

تتصل الخلايا مع بعضها بواسطة معقدات موصلية بين غشائي الخليتين المتجاورتين أو بين الخلية و الغشاء القاعدي للفراغ خارج الخلوي . وتضمن المعقدات الموصلية أربعة أنواع هي :

١- المواصلات المحكمة.
٢- موصلات الالتصاق.
٣- الديسموزومات (الأربطة الجسمية).
٤- موصلات الفضوة.

١) الموصلات المحكمة :

توجد بين الخلايا الظهارية، وتسمح بعبور انتقائي لجزيئات صغيرة الوزن الجزيئي عبر الفراغ بين الخليتين المتجاورتين، إذ إن المسافة بين جداري الخليتين عند الموصلات المحكمة يتراوح بين ٤-٤٠ أنغستروم. وعلى سبيل المثال تسمح هذه الموصلات في الخلايا الظهارية للنبيبات الكلوية بمرور (إعادة امتصاص) شوارد المغنزيوم والفوسفات والصوديوم من سائل البول إلى الدم بينا تمنع جميع الفضلات الأخرى من العودة إلى الدم بحيث يكون مصيرها الإطراح البولي، وهي بذلك تنقذ الشوارد الحيوية من الإطراح وتعيدها إلى الدم.

ومن أهم البروتينات المشكلة لمعقد الموصلات المحكمة: الكلاودين و الأوكلودين وجزيئات الالتصاق الموصلي، إذ يشكل الكلاودين البروتين الأساسي وتجتمع المجالات خارج الخلوية للكلاودين على شكل عرى تكوّن القنوات التي تمر بينها الشوارد صغيرة الحجم، بينما يساعد الأوكلودين وبروتينات الالتصاق الموصلي بملء الفراغات بين بروتينات الكلاودين.

٢) موصلات الالتصاق :

تربط موصلات الالتصاق الخلايا المتجاورة عبر تآثرات متجانسة لبروتينات الكاديرين المعتمدة على الكالسيوم. وتقوم بروتينات داخل خلوية، وأهمها ألفا وبيتا كاتينين بربط المجالات داخل الخلوية للكاديرينات بخيوط الأكتين المشكلة للهيكل الخلوي. وتتحكم الخلايا بقوة الارتباط بعضها مع بعض عبر تغيير عدد بروتينات الكاديرين الغشائية المتجمعة على سطوحها.

والجدير بالذكر أن كثيراً من الخلايا السرطانية تخفض التعبير الجيني لبروتينات الكاديرين أو الكاتينين ، وفي كلتا الحالتين يضعف ارتباط الخلية السرطانية مع الخلايا المجاورة لها و تسهل هجرتها إلى نسج أخرى .

٣) الديسموزومات :

تشبه الديسموزومات موصلات الالتصاق في وظيفتها اللاصقة للخلايا المتجاورة إلا أن قدرة الديسموزومات اللاصقة هي أكبر منها، إذ إن الجزء السيتوبلاسمي من الديسموزومات مرتبط عبر عدة بروتينات بالألياف المتوسطة التي تقوم بتثبيت أقوى للخلايا من ألياف الأكتين .

وتتواسط معقدات الديسموزومات عدة بروتينات من نفس العائلة البروتينية التي ينتمي إليها بروتين الكاديرين ومن أهمها بروتينان هما: الديسموغليين والديسموكولين.

وإضافة إلى وظيفتها اللاصقة للخلايا المتجاورة تقوم الديسموزومات بدور مهم من تتبيغ الإشارة الخلوية ونقلها عبر الألياف المتوسطة. وينتج عن الطفرات في جينات أي من مكونات الديسموزومات هشاشة في النسج الظهارية التي من الممن أن تؤدي إلى الموت، ولا سيما إذا أثر ذلك في نسيج الجلد وما يتبع ذلك من إنتانات دائمة نظراً لانكشاف الطبقة الظهارية .

والجدير بالذكر، أن الخلل في بنية أي من البروتينات المكونة لمعقدات الديسموزومات يؤدي إلى اضطرابات خطيرة ومنها داء الفقاع الشائع، وهو مرض مناعي ذاتي تظهر فيه أضاد ذاتية لبروتين الديسموغليين (أو الإنتغرين) التي تخرب الارتباط الوثيق بين بروتينات الالتصاق و بين الهيكل الخلوي مما يفكك النسيج الظهاري، ويجعل المريض عرضة للإصابات الإنتانية .

٤) موصلات الفضوة :

بينما تتحكم الموصلات المحكمة بمرور الجزئيات في الفراغ ما بين الخلايا ، تتواسط موصلات الفضوة مرور الجزئيات صغيرة الوزن الجزيئي عبر الخلايا ، أي من خلية إلى أخرى ، بحيث تمثل موصلات الفضوة قنوات اتصال بين الخلايا ، وتقوم بفعل " البواب " الذي يسمح بدخول وخروج بعض الجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي ذات القطر نحو ١,٥ نانومتر ، ولاسيما الشوارد . وتوجد موصلات الفضوة في معظم النسج الحيوانية بما في ذلك النسج الضامة الظهارية وعضلة القلب، وتقوم بوظيفة أساسية في نقل إشارات التنبيه الكهربائية بين الخلايا من خلال انتقال الشوارد عبر موصلات الفضوة ، وبهذه الطريقة ينتشر كمون الفعل بين الخلايا المحفزة كهربائياً مثل عضلة القلب و العضلات الملساء للأمعاء .

ومن الجدير بالذكر أن موصلات الفضوة تؤدي أيضاً دوراً في تقليص الفراغ بين غشاءي الخليتين المتجاورتين إلى ما يقارب ٢-٤ نانومتر بحيث تشارك موصلات الفضوة أيضاً في حجز مرور الجزئيات كبيرة الحجم في الفراغ بين الخلايا .

تتواسط بروتينات الكونيكسين تشكيل قنوات سداسية الجزئية في الغلاف السيتوبلاسمي لكل من الخليتين المتجاورتين ، تكون فيما بينها فضوة (قناة) تسمح بمرور جزيئات ذات وزن جزيئي أقل من ، أو يساوي ، ١٠٠٠ دالتون . وتملك كل خلية على غشائها نصف قناة سداسية من بروتينات الكونيكسين تجتمع مع نصف القناة المقابلة على غشاء الخلية المجاورة لتكتمل بذلك موصلة الفضوة .

نقاط الاتصال بين الأعصاب (التشابك العصبي) :

التشابك العصبي ذو وظيفة مهمة، لأنه جزء مهم من آلة اتخاذ القرار في الجهاز العصبي المركزي، ففي المشابك العصبية تنتقل المعلومات من خلية إلى التي تليها . فعندما تمر السيالة العصبية في محور خلية عصبية متجهة إلى النهايات العصبية ، فإن على السيالة أن تعبر فجوة صغيرة تعرف بالمشبك العصبي synapse، والذي يفصل بين هذه النهايات وخلية عصبية أخرى أو عضو منفذ .

وهناك نوعان من المشابك العصبية الكهربائية ليست شائعة الانتشار مثل المشابك الكيميائية ، فقد تبين وجودها في العديد من مجاميع الحيوانات اللافقارية (الرخويات، الحلقيات ، مفصليات الأرجل) ، وفي بعض الخلايا العصبية الضخمة في الأسماك، ويحتمل انتشارها إلى حد ما في الجهاز العصبي في الفقاريات العليا . والمشابك العصبية الكهربائية هي النقاط التي يمر عندها التيار الشاردي مباشرة عبر فجوات الاتصال gap junction من خلية عصبية إلى أخرى. وعلى خلاف المشابك الكيميائية لا يوجد وقت ضائع في التشابكات الكهربائية وهي بالتالي هامة جداً في التفاعلات الخاصة بالهروب، أما المشابك الكيميائية، فإنها تحتوي على حويصلات من مواد كيميائية خاصة تسمى النواقل العصبية neurotransmitters . وتسمى الخلايا العصبية التي تحمل السيالة العصبية جهة المشابك العصبية بالخلايا العصبية قبل المشبكية، أما الخلايا التي تحمل السيالة العصبية بعيداً عن هذه المشابك فتسمى الخلايا العصبية بعد المشبكية. وتفصل الفجوة المشبكية (الفراغ المشبكي) بين الأغشية بمسافة منتظمة تقدر بنحو ٢٠ نانو متر (النانو متر ١٠-٩ من المتر).

وغالباً ما يتفرع المحور في معظم الخلايا العصبية عند نهايته إلى أفرع كثيرة، يحمل كل منها زراً knob في آخره، يعمل على تشغيل الزوائد الشجرية للخلية العصبية التالية، وقد تغطي النهايات المحورية في الكثير من الأعصاب معظم جسم الخلية، وزوائدها الشجرية عن طريق الآلاف من الفجوات، أو الانتفاخات المشبكية، ولذلك فإن السيالة العصبية تنحدر من الخلية العصبية منتشرة في أفرع كثيرة ونهايات عصبية متعددة، فتغطي الخلية العصبية بالعديد من السيالات العصبية في آن واحد.

إن الفجوة (الفراغ المشبكي) الممتلئة بالسائل، والتي يصل طولها إلى ٢٠ نانومتر ، وهذه الفجوة التي تفصل بين الغشاء قبل المشبكي والغشاء بعد المشبكي، تمنع السيالات العصبية من الانتشار المباشر إلى الخلية العصبية التالية، وبالتالي تفرز الأزرار العصبية مادة ناقلة عادة، تكون مادة الأسيتيل كولين، وتوصل السيالة العصبية إلى الجزء التالي. وتوجد داخل الأزرار العصبية أعداد هائلة من الحويصلات الدقيقة تحتوي كل منها على عدة آلاف من جزيئات الأسيتيل كولين، كما يوجد أيضاً مزيد من هذه المادة في سيتوبلازم المشبك العصبي، وتقترح الاتجاهات الحديثة إلى أنه عندما يصل السيال العصبي إلى النهاية العصبية، فإن سلسلة من التفاعلات يتم حدوثها، وهي كالآتي:

١- ينجم عند فرق كمون الفعل الحادث انفتاح القنوات البروتينية في الغشاء قبل المشبكي.

٢- يسمح ذلك بتدفق جزيئات الأسيتيل كولين عبر الفراغ المشبكي، وذلك في كسر من جزء من ألف جزء من الثانية.

٣- يرتبط الأسيتيل كولين بمستقبلات خاصة بجزيئات الأسيتيل كولين الموجودة على الغشاء بعد المشبكي، وهذا يحدث تغيراً في فولطية الغشاء بعد المشبك العصبي.

٤- أما التغير في القنوات الذي يكفي لإحداث كمون فعل فيعتمد على عدد جزئيات الأسيتيل كولين المنطلقة، وكذلك على عدد القنوات التي تم انفتاحها.

٥- ثم تنكسر (تتحطم) جزيئات الأسيتيل كولين بسرعة بواسطة أنزيم الأسيتيل كولين إستيراز، وهذه العملية مهمة جداً، إذ إنها لو لم تحدث فإن الناقل العصبي (الأسيتيل كولين) سوف يستمر كموصل عصبي إلى وقت غير معلوم، وترجع سمية مبيدات الحشرات وكذلك بعض غازات الأعصاب التي تستعمل في الحروب إلى هذا السبب.

٦- والخطوة النهائية في هذه السلسلة من التفاعلات هي إعادة تكوين مادة الأسيتيل كولين، وتخزينها في حويصلات دقيقة لتكون جاهزة للاستجابة لسيال عصبي آخر.

و قد تم التعرف على العديد من المواد الناقلة العصبية الكيميائية في الأجهزة العصبية للحيوانات الفقارية و اللافقارية. ومن هذه النواقل:

الأستيل كولين و النورايبينفرين (النور أدرينالين) التي تزيل قطبية الغشاء بعد المشبكي و هي تمثل المشابك العصبية المنبهة أو المحفزة، أما بعض النواقل العصبية مثل الحمض المسمى (غابا GABA) غاما أمينوبيوتريك ، فإنه يزيد من استقطاب الغشاء بعد المشبكي. وتزيد هذه العملية من ثبات الغشاء في مواجهة عملية إزالة الاستقطاب، وهي تمثل المشابك المثبطة. ويتمتع معظم خلايا الجهاز العصبي المركزي بحيازة كلا النوعين من المواد الناقلة المحفزة والمثبطة والمئات من الأزرار على الزوائد الشجرية ، وجسم الخلية في كل خلية عصبية.

و يعتمد حدوث كمون الفعل المؤثر أو عدم حدوثه على الكيفية التي تستجيب بها الخلية العصبية لناتج التوازن بين التعليمات المحفزة والمثبطة التي تستقبلها الخلية فلو تم استقبال مشابك عصبية مثيرة عديدة في وقت واحد، فقد تقلل فولت الغشاء بعد المشبكي لدرجة تكفي لحدوث نبض أو سيالة عصبية، وعلى النقيض من ذلك فإن السيال العصبي المثبط يثبت، بل ويزيد من استقطاب الغشاء بعد المشبكي وذلك ليقلل من احتمال حدوث كمون الفعل، وهكذا، فإن محصلة التأثيرات المحفزة و المثبطة هي التي تحدد توهج الخلية بعد المشبكية، أو بقائها في حالة سكون.