الفصل الثالث والعشرون

الإفراز الخلوى Cell secretion

تحدد عادة عمليـــة الافـــراز الخوى كنتيجة للنشاط الخلوى الذى يتم على ثلاث مراحل :

(١) امتصاص الخلية لمواد معينة عن طريق غشاء الخلية وتعرف هذه الحالة بعملية **البلع** ingestion .

(٢) تكون مواد داخل الخلية وتعرف بعملية **التخليق** synthesis .

(٣) التخلص من منتجات الافراز يطردها خارج الخلية والتى تعرف **بعملية القذف او البثق** extrusion . وقد تستخدم المنتجات الإفرازية بواسطة خلايا أخرى أو تقوم بتنشيط او تثبيت خلايا معينة أو قد تتفاعل كيميائيا مع بعض المواد الأخرى أو تستبعد نهائيا من جسم الحيوان . وبصورة عامة تعرف عملية افراز الخلية بانها العملية التى بواسطتها يتم تخليق المواد داخل الخلية لكى تستفيد منها خلايا أخرى أو تطرد خارج الجسم .

وتعتبر عملية الإفراز واحدة من أهم الوظائف الخلوية المعقدة ويشارك فى عملية الإفراز هذه معظم المكونات الخلوية مثل جهاز جولجى ، والشبكة الاندوبلازمية ، والريبوسومات ، والنوية ، والنواة التى تقوم بدور مباشر أو غير مباشر فى عملية الافراز هذه .

الدورة الإفرازية secretary cycle :

طبيعة المنتجات المفرزة (Nature of secretory products) : فالمواد الإفرازية التى تتكون بالخلية إما ان تكون موادا مرئية يمكن مشاهدتها وتوضيحها بسهولة بالطرق السيتولوجية أو تكون موادا غير واضحة فى الخلايا ويصعب إظهارها بالطرق السيتولوجية . وبذلك يمكن التمييز بين نوعين من الافراز .

(١) **فى حالة النوع الأول** ، يمكن تمييز المواد الإفرازية بسهولة داخل الخلايا بواسطة الميكروسكوب الضوئى . حيث تتجمع هذه المواد داخل الخلية أولا ثم تطرد بعد ذلك

خارجها . وتظهر هذه المواد على هيئة حبيبات كاسرة للضوء (لامعة) او داكنة أو فجوات او قطيرات .. الخ ، وعادة ما توجد هذه الإفرازات فى مكان محدد فى الخلية ولها القابلية الشديدة للتفاعلات الهيستوكيميائية . ويشاهد هذا النوع من المواد الإفرازية بوضوح فى بعض خلايا البنكرياس ، وتنتمى خلايا البنكرياس هذه إلى فصيلة الخلايا المكونة لحبيبات الإفراز والتى تعرف باسم البروانزيمات (proenzymes) وتشاهد النواة فى مثل هذا النوع من الخلايا فى الجزء القاعدى للخلية ، كما توجد مواد نيكليوبروتينة nucleoproteins وميتوكوندريا مستطيلة . وأثناء الإفراز النشط للخلية فإن الجزء العلوى منها والّذى يقع فوق النواة يمتلئ بحبيبات معينة كاسرة للضوء (لامع) غنية بالبروتينات وهذه هى حبيبات الافراز . وتتداخل مع هذه الحبيبات شبكة جهاز جولجى . وفى مراحل متاخرة تتحول هذه الحبيبات إلى الحالة السائلة ثم تمر خارج الخلية عن طريق تمزق يحدث فى الجزء العلوى لغشاء الخلية . ويتضخم جهاز جولجى أثناء عملية الإفراز وتزداد قابليته للإصطباغ .

(شكل ١٣٢)

شكل يبين النشاط الإفرازى لخلايا فى الغدة جار الدرقية

(A) حالة فى مرحلة غير افرازية توضح جهاز جولجى
(B) تضخم جهاز جولجى وتفككه
(C) تراكم الافرازات
(D) انطلاق الافرازات من الخلايا

(٢) أما فى حالة النوع الثانى ، فقد ثبت فسيولوجيا أن الخلايا تقوم فعلا بعملية تكوين الإفرازات الخلوية ، ولكن نواتج هذه الإفرازات لا يمكن الكشف عنها سيتوكيميائيا . واوضح مثال لهذه الإفرازات ما يحدث فى الغدة جارالدرقية Parathyroid gland والتى تقوم بافراز هرمونا قويا له القدرة على تنظيم أيض الكالسيوم فى جسم الحيوان . وفى هذه الحالة يمكن تحديد وتعيين الدورة الإفرازية عن طريق دراسة التغييرات التى تحدث فى مكونات الخلية أثناء فترة نشاط العدة . ولهذا فإن الحقن بجرعة كبيرة من مستخلص الغدة جارالدرقية يؤدى إلى ظهور بعض التغييرات السيتولوجية والسيتوكيميائية فى الخلية ، وفى مبدأ الامر تبدى الخلية مظهرا متجانسا ويظهر جهاز جولجى على هيئة جهاز شبكى الشكل . وبعد مرور بعض الوقت فإن جهاز جولجى يتفكك أو يتحلل إلى عناصر صغيرة تنتشر فى السيتوبلازم . وبجانب ما يحدث لجهاز جولجى من تغييرات تظهر فى الخلية فجوات كبيرة كما تشاهد الميتوكوندريا حويصلية الشكل . ولهذا فإنه على الرغم من أن النواتج الإفرازية غير مرئية الا ان التغييرات التى تحدث فى العضيات السيتوبلازمية تعكس مراحل عملية الإفراز داخل الخلايا .

طرق دراسة الدورة الإفرازية Methods of study of secretory cycle

١ - دراسة سيتولوجية لدورة الإفراز Cytological-study

أ - باستعمال الطرق التقليدية By using classical techniques

يمكن مقارنة الخلية التى تقوم بعملية الإفراز بآلة معقدة تقوم بإنتاج وطرد أو إخراج مواد إفرازية معينة . وعملية الإفراز عملية مستمرة ، ولذلك فإن الخلايا المختلفة لغدة مفرزة تمثل مراحل مختلفة لنشاط الغدة . وتبعا لذلك فإن التحضيرات الهستولوجية والهستوكيميائية لهذه الغدة مثلا تظهر صفات أو مميزات مورفولوجية مختلفة تبعا لمراحل الانشطة المختلفة للغدة . ويبو واضحا أنه عند تثبيت خلية ما فإن الصورة الظاهرة لهذه الخلية توضح خطوة واحدة من مراحل الإفراز وهى الحالة التى ثبتت عليها الخلية عند وضعها فى المثبت . وعند دراسة عملية الإفراز لنوع ما من الخلايا فإنه لا بد من وضع عامل الزمن فى الاعتبار وخصوصا عند إجراء ألى تحليل خلوى ظاهرى . والطريقة المثلى لدراسة عملية الإفراز هى ملاحظة الخلايا الحية لزمن كاف . وللحصول على صورة موحدة للنشاط الإفرازى للخلايا تستعمل بعض المؤثرات التى تحدد وتنظم نشاط هذه الخلايا باسلوب موجد . فمثلا عندما يراد رداسة عملية

الافراز فى خلايا البنكرياس ذات الافراز الداخلى Exocrine فإن الحيوان يتم تصويمه أو تجويعه fasted وذلك للوصول إلى حالة سكون ثم بعد ذلك تثار الخلايا بمادة تسبب إفرازا سريعا للمواد المفرزة مثل مادة البيلوكاربين Pilocarpine وفى هذه الحالة تظهر جميع خلايا الغدة فى صورة موحدة من النشاط .

(شكل ١٣٣)
مراحل تكوين الافرازات فى خلايا غدد درقية

ب - باستعمال طريق التجميد المجفف (الجفوف)

By using the freezing drying method

وتستعمل هذه الطريق ايضا لدراسة دورة الإفراز وذلك لأنها تعمل على إيقاف الأنشطة الخلوية المختلفة وبذلك لا تسمح هذه الطريق بحدوث تغيرات كثيرة فى الخلايا أثناء عملية التثبيت كما أنها تظهر النواتج الذائبة المختلفة حتى لو كانت فى تركيزات مخففة جدا . ففى الغدة الدرقية يظهر بطريقة الجفوف محلول غروى داخل الخلايا لا يمكن مشاهدته بالطرق التقليدية ، كماأنه أمكن تتبع تكوين وإخراج هذا المحلول الغروى من الخلية بهذه الطريقة .

وقد وجد أنه بعد حقن حيوان التجارب بالهرمون المنشط للغدة الدرقية تظهر قطيرات غروية عند القطب العلوى للخلية تفرز تماما فى تجويف حويصلات الغدة الدرقية ويتم خروج هذه المواد بعد ذلك عن طريق تمزق غشاء الجزء العلوى للخلية الذى يواجه تجويف الحويصلات .

٢ - دراسات كيميائية حيوية للدورة الافرازية

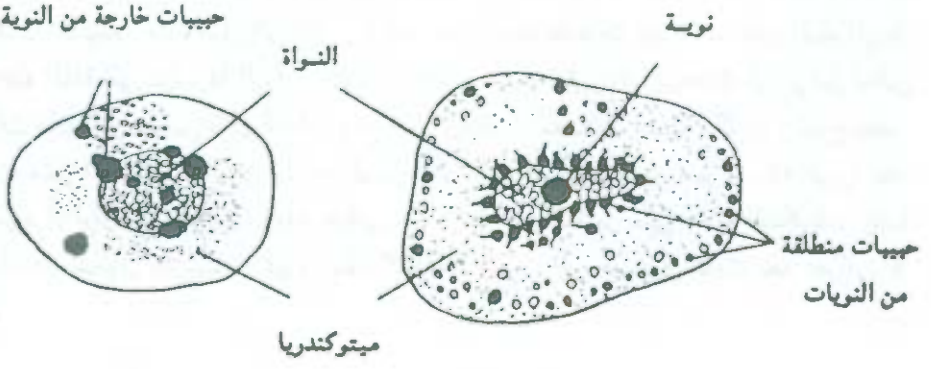
Biochemical studies of secretory cycle

لقد أمكن التوصل إلى نتائج جيدة لعملية الإفراز فى الخلية وذلك بإستعمال طرق القياس الحيوى ودراسة المكونات الكيميائية للخلية بواسطة الميكرسكوب وتمكن الدراسة بواسطة هذه الطرق من حساب عدد حبيبات الإفراز فى الخلايا البنكرياسية بعد حقن الحيوان بمادة البيلوكاربين Pilocarpine والتى تؤثر على الخلايا وتثير إفرازاتها . ولقد امكن رسم منحنيات تبين مقارنة بين معدل تخليق وتكوين حبيبات الإفراز بتركيد الكربوكسى ببتيديز Carboxy peptidase (وهو إنزيم يوجد فى أنسجة البنكرياس نفسه) وقد وجد أن الكربوكسى ببتيديز قد وصل إلى أدنى تركيز بعد ثلاث ساعات من وقت حقن اليلوكاربين وتعود هذه المادة إلى تركيزها الأولى بعد ٩ ساعات ، أما التغير الذى يحدث فى تركيز ثنائى الببتيدات فإنه كان عكس ذلك تماما . وقد وجد أيضا أن معدلات إعادة تكوين وانتاج بعض الانزيمات مثل الأميليز ، البروتييز ، الليبيز ، والكربوكسى ببتيديز تتم بسرعة كبيرة بعد خروج مواد الإفراز من الخلايا . وبعد حوالى ٣٠ دقيقة من التاثير على خلايا البنكرياس بمادة البيلوكاربين تتكون بروتينات مميزة لهذه الإنزيمات تصل الى مستوى ثابت بعد حوالى ٦ ساعات .

٣ - دراسات بالنظائر المشعة Studies with isotopes

تستخدم المواد المشعة لدراسة عملية إفراز الخلية بعد حقن حيوان التجارب بالجليسين المشع glycin-C 14 أو الميثونين المشع Methionine-S 33 فإن إثارة غدة البنكرياس يوضح النشاط الإشعاعى للعصارة البنكرياسية الذى يزداد بسرعة ويصل إلى القمة بين الساعة الثانية والخامسة عقب الحقن وذلك لأن الأحماض الأمينية المشعة تخترق الخلية بسرعة عالية تصل الى ذروتها بعد ١٠ دقائق ، كما وان خروج المواد الإفرازية من الخلية يكون بسرعة عالية جدا . وتدل هذه النتائج على أن عملية الإفراز لها علاقة وطيدة بالنشاطات الإنزيمية اللازمة لتخليق

النيوكليوبروتين (ر ن ب) RNP . وقدوجد أن الأحماض الأمينية المشعة تندمج فى الانسجة الغنية بهذه الحبيبات . وتتحول إلى مواد بروتينية كماهو الحال فى الخلايا البنكرياسية . وفى هذا النوع من الخلايا توجد حبيبات ال (ر ن ب) RNP مرتبطة بغشاء الشبكة الاندوبلازمية . أما حبيبات ال (ر ن ب) RNP التى توجد حرة فى السيتوبلازم فلها قدرة قليلة على تحويل الأحماض الأمينية إلى بروتينات التى تتكون بصورة ابطأ مما يحدث فى الحالة الأولى . وتبعا لهذه النتائج فإن تكوين إنزيمات بروتينية داخل الخلايا البنكرياسية يتم اولا على حبيبات ال (ر ن ب) RNP (الريبوسومات) المتحدة بأغشية الشبكة الإندوبلازمية ثم ينتقل البروتين الجديد المتكون إلى صهاريج الشبكة الإندوبلازمية ثم بعد ذلك عن طريق هذه الشبكة إلى جهاز جولجى . وهناك تتكون وتختزن فى صورة حبيبات الإفراز الأولية pro-enzyme وأخيرا تتحرر هذه الحبيبات وتفرز فى تجويف الجيوب البنكرياسية .



(شكل ١٣٤)

(أ) خلية من أمهات المنيات (ب) خلية بيضية توضح خروج الافرازات

مصدر مادة الافراز Origin of secretion material

هناك عدة نظريات افترضها بعض المشتغلين فى هذا المجال لشرح وايضاح أصل تكوين المادة الإفرازية يمكن تلخيصها فيما يلى :

١- نظرية النواة Nuclear theory

هذه النظرية من أقدم النظريات التى تشرح أصل تكوين حبيبات الإفراز ، وتبعا لها فإن النواة هى المسئولة عن تكوين حبيبات الإفراز كما أن بعض الدارسين قد اقترح أن النوية تلعب هى الاخرى دورا فى تكوين حبيبات الافراز . ويذكر هنا أيضا دور النواة والنوية فى تكوين الجزيئات المختلفة للحامض النووى ح-ر ء ن بالجينات الموجودة على الحامض النووى ح - د - ن DNA للكروموسومات وكذلك دور النوية فى تخليق وتكوين الريبوسومات داخل الخلايا الحية .وأيضا عديد من الريبوسومات كمراكز لإنتاج البروتينات المختلفة .

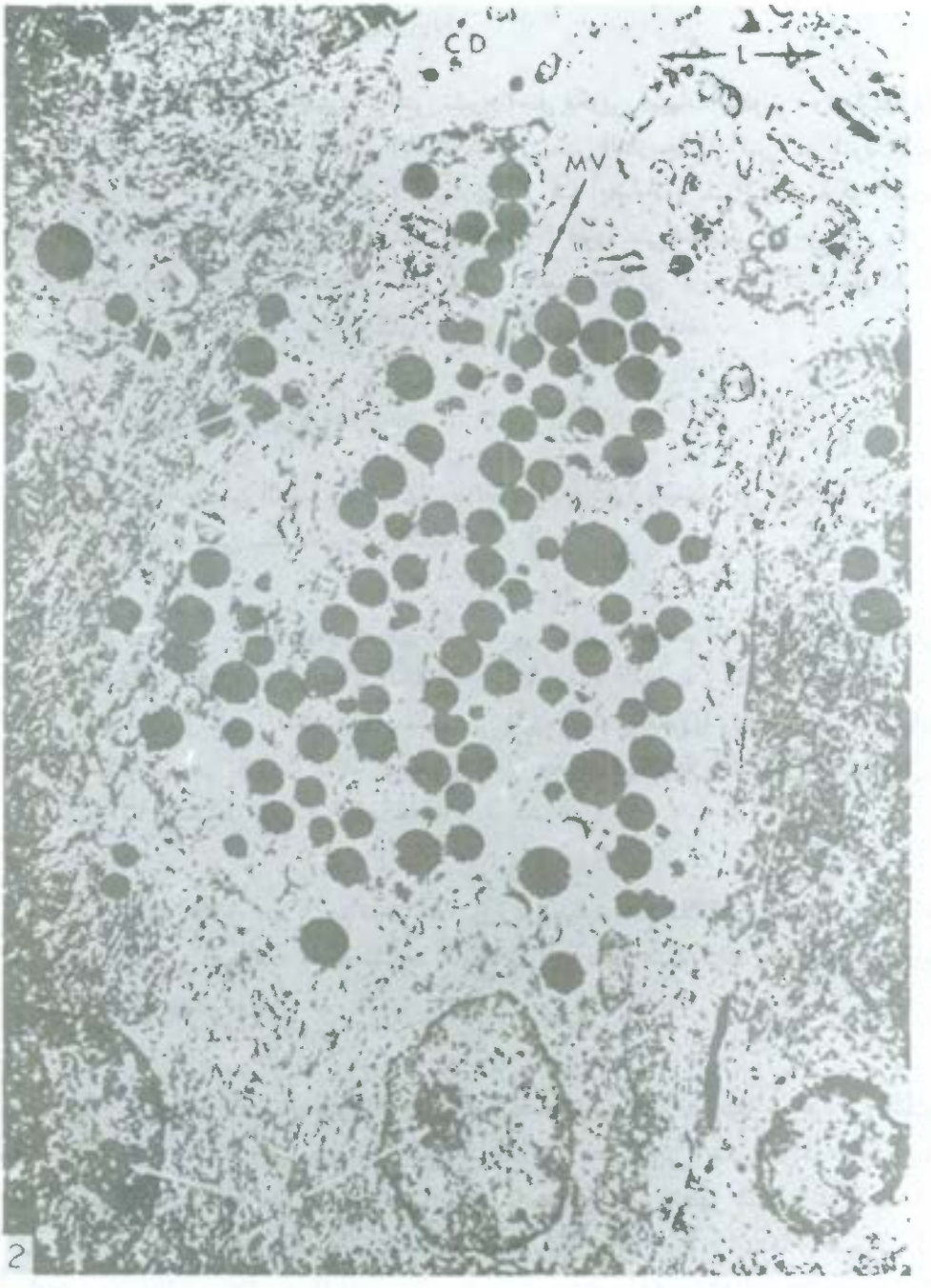
٢ - نظرية جهاز جولجى Golgi apparatus theory

يعتقد العديد من العلماء بان جهاز جولجى يلعب دورا رئيسيا فى النشاط الإفرازى للخلايا وهذا الدور يمكن استنتاجه من الأمثلة الاتية :

أ - وجد أن عناصر جهاز جولجى تتزايد فى العدد وتتضخم أثناء عملية الإفراز فى كثير من الخلايا المفرزة مثل الخلايا الكأسية وخلايا الغدد اللعابية وخلايا البنكرياس ذات الإفراز الخارجى . وتكبد وتنتشر هذه العناصر فى الجزء العلوى للخلايا والذى يمتلئ بحبيبات الإفراز . كما تشاهد تغيرات مماثلة فى خلايا الغدة جارالدرقية وخلايا الكبد والخلايا المفرزة لمادة العاج أثناء النشاط الإفرازى لهذه الخلايا .

ب- تعتبر خلايا غدد الرحم Uterus صورة نموذجية توضح علاقة جهاز جولجى بالنشاط الإفرازى للخلايا . ففى هذه الحالة تشاهد المادة الإفرازية على هيئة كرات دائرية أو بيضاوية ترابط شديد مع جهاز جولجى .

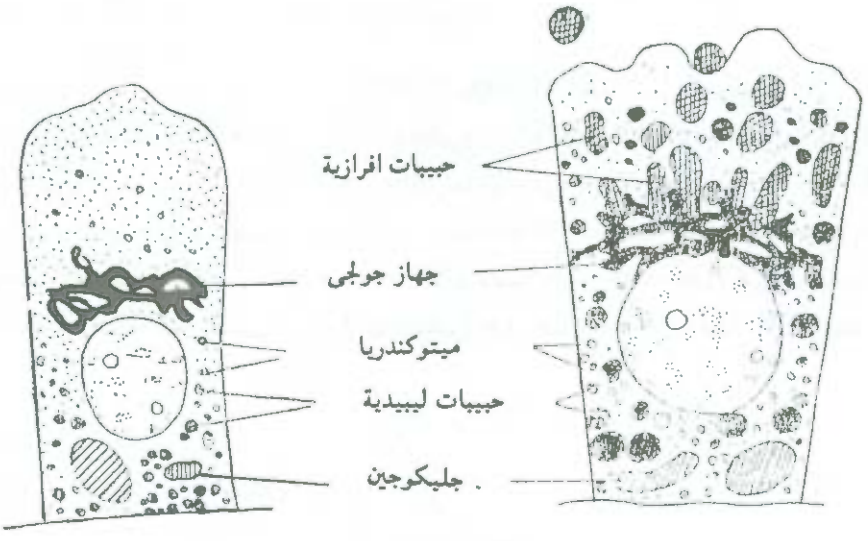
جـ - فى حالة إستعمال حيوانات ثديية صائمة أو جائعة يشاهد جهاز جولجى فى الخلايا الطلائية المفرزة والخلايا الببسينية على هيئة شبكة كثيفة قريبة فى أعلى النواة . ولكن بعد تغذية الحيوانات الصائمة هذه يلاحظ إنتشار عناصر جهاز جولجى وتظهر شبكة أكثر اتساعا . كما تظهر فى نفس الوقت بعض الحبيبات فى منطقة جهاز جولجى ، وتتزايد هذه الحبيبات إلى أن تحتل معظم القطب الإفرازى للخلية وأخيرا تقذف أو تطرد هذه الحبيبات خارج الخلية .



(شكل ١٣:) صورة بالميكروسكوب الالكترونى لتوضيح مراحل تكوين حبيبات الزيموجين فى خلية بنكرياسية

د - تشاهد حبيبات حامض الإسكوريبك فى منطقة جهاز جولجى مما يدل على أن هذا الجهاز يلعب دورا فى تكوين حامض الاسكوربيك بالخلية .

هـ - وفى الخلايا العصبية للرخويات وجـــد أن الحبيبـــات الدهنيـــة المعروفة بإسم (الليبوفوسين) Lipofuscin تفرز كنتيجة لنشاط جهاز جولجى حيث تكون هذه الحبيبات اولا ملاصقة لدكيتوسومات جولجى ثم بعد ذلك تنتشر وتتحرك فى سيتوبلازم الخلية .



(شكل ١٣٦)
الدورة الإفرازية فى خلية من بطانة الرحم

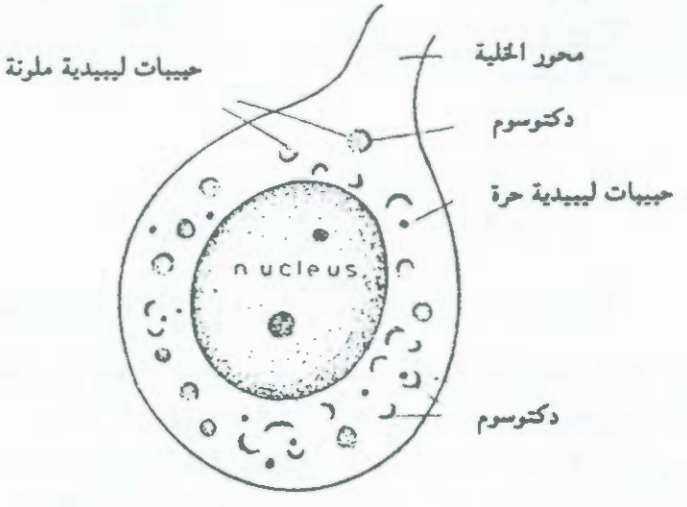
أهمية حبيبات الإفراز Significance of tne secretion granules

من الحقائق الإكيدة الآن أن الحبيبات التى تشاهد فى معظم خلايا الغدد تمثل نواتج عملية الإفراز . ويعتقد أن الحبيبات التى تشاهد فى خلايا البنكرياس ذات الإفراز الخارجى تحتوى على العديد من الإنزيمات فى صورة إنزيمات أولية pro-enzymes توجد فى العصارة البنكرياسية . كما تحتوى حبيبات الخلايا البيسينية فى المعدة على انزيم البيسين . وقد ثبت ان بعض نواتج عملية الإفراز توجد داخل الخلايا على صورة حبيبات أو قطيرات ؛ فمثلا يعد Pilocarpine وجدت علاقة تربط محتوى الحبيبات الإفرازية فى الخلايا البنكرياسية وإنزيم

الكاربوكسى بيتيديز Carboxypeptidase وتدل هذه النتيجة على وجود هذا الإنزيم فى حبيبات الإفراز .

وهناك دراسات مجهرية كثيرة توضح العلاقة بين التركيب الدقيق للسيتوبلازم ونواتج الافراز . كما أن إستعمال الطرق السيتوكيميائية مع فحص النسيج بالميكرسكوب الاليكترونى يبين الكثير عن العلاقة بين التركيب البنائى والوظيفة لعضيات الخلية المختلفة . كما انه يعتقد أن الريبوسومات تلعب دورا أساسيا فى عملية تكوين البروتينات داخل الخلايا وأن جهاز جولجى هو المكان الذى تتضح فيه نواتج الإفراز .

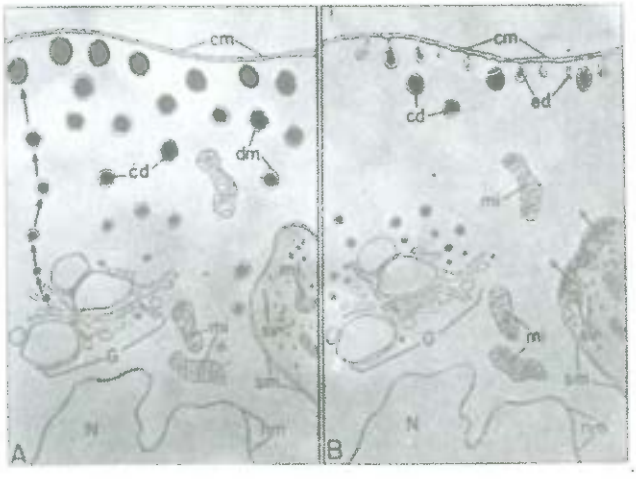
ولقد قام العالم بالى فى عام ١٩٥٨(Palay, 1958) بالعديد من الدراسات على الغدد مستخدما الميكرسكوب الاليكترونى وكانت معظم دراساته على خلايا غدة الكظر التى تقوم بإنتاج الكاتيكول أمين Catecholamine ، والأدرنيالين والنردادرينالين وتتميز مادة الكانيكول امين بخاصية إختزال رابع اكسيد الأوزميوم ، وبذلك يمكن الكشف عنها فى النسيج حتى عندوجودها بكميات قليلة . وتظهر فى هذه الحالة قطيرات إفرازية صغيرة فى السيتوبلازم بجانب غشاء النواة كما تظهر حويصلات صغيرة من جهاز جولجى مليئة بمادةكثيفة من



(شكل ١٣٧)

صورة توضح الدور الذى يقوم به جهاز جولجى (الديكتوسومات) فى تكوين القطرات الدهنية الملونة .

الكاتيكول امين وتتزايد هذه الحويصلات فى الغدد وتكبر فى الحجم ثم تهاجر إلى الحواف الداخلية لغشاء الخلية . والمداد العصبى لغدة الكهظر المستعملة فى هذه الدراسة عبارة عن نهايات عصبية من العصب الحشوى ، وتحتوى هذه النهايات العصبية على حويصلات التشابك العصبى Synaptic vesicles وتستجيب النهايات العصبية للمؤثرات فإفراز مادة الاسيتيل كولين التى تعمل على تنشيط إفراز الكاتيكول أمين . ويؤدى التأثير الكهربائى على العصب الحشوى الى إفرازات عالية من الكاتيكول امين ، وزيادةتشاط نهايات الاعصاب . ويستدل على ذلك من زيادة عدد حويصلات التشابك العصبى ، وزيادة كمية الأستيل كولين المفرزة .



(الشكل ١٣٨)

الدورة الإفرازية فى خلايا كرومافينية فى الغدة الكظرية

(أ) خلية ساكنة (ب) خلية مفرزة

ويتم إخراج نواتج الإفراز من الخلايا عن طريق إتحاد قطيرات الإفراز مع الغشاء الخارجى للخلية . وفى هذه الحالة يزداد حجم القطيرات ويتحد غشاؤها مع غشاء الخلية ثم تقذف بما فى داخلها من مادة داكنة كثيفة إلى خارج الخلية ، وتتكون بعد ذلك تلقائيا قطيرات إفرازية جديدة فى جهاز جولجى . وبهذه الطريقة تتكون مادة الأستيل كولين ، الإدرينالين والنورادرينالين فى الخلية . وتفرز هذه المواد استجابة للمؤثرات المختلفة من خلالا الغشاء الخارجى للخلية . وقد وجد أن افراز الكاتيكول أمين يتم فى وجود أيونات الكالسيوم .