الجهاز العصبي الذاتي

نظير الودي

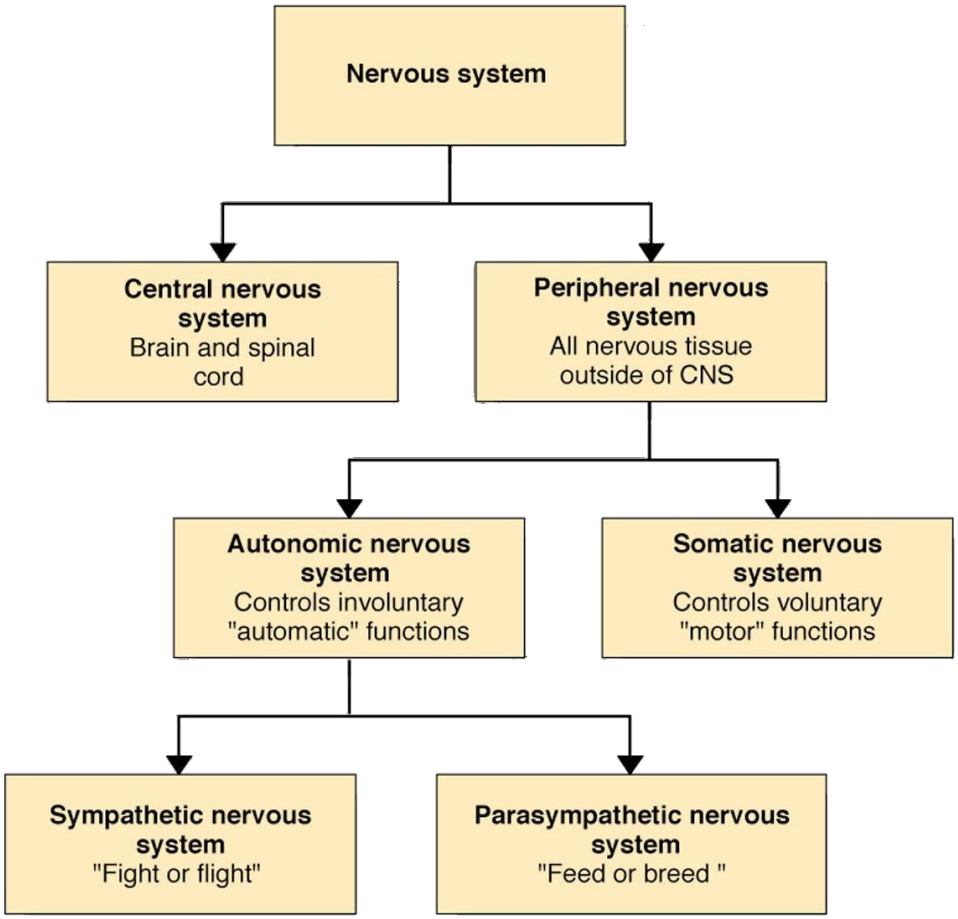
08 د. سفير حبيب

01/06/2020
RB Medicine
علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم ^_^

نبدأ معكم بقسم جديد من مادة علم الأدوية، سنتحدث فيه عن الجملة العصبية الذاتية والأدوية المؤثرة فيها، وسنبدأ بمحاضرة عن الجهاز العصبي نظير الودي

مقدمة



- يتألف الجهاز العصبي من قسمين هما:
  1. الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System.
  2. والجهاز العصبي المحيطي Peripheral Nervous System.
- يشمل الجهاز العصبي المحيطي PNS كل النسج العصبية خارج الجهاز العصبي المركزي CNS، ويتكون من جزئين:
  I. الجهاز العصبي الجسمي Somatic Nervous System.
  II. الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Nervous System.

alkamal
22330408

الجملة العصبية الذاتية Autonomic Nervous System (ANS)

❖ تضبط الجملة العصبية الذاتية ANS **الوظائف التلقائية** (التنفس، سرعة القلب.....)، فتعصب القلب والأوعية الدموية والأعضاء الحشوية والغدد وجميع الأعضاء الحاوية على عضلات ملساء، فهي تنظم وظائف هذه الأعضاء لا إرادياً؛ أي دون تحكم مباشر من الجملة العصبية المركزية، ومن هنا جاءت تسميتها بالجملة العصبية اللاإرادية أو المستقلة.

❖ لا تُعصِّب الجملة العصبية الذاتية ألياف العضلات الهيكلية Skeletal M. بل تخضع هذه العضلات للتحكم الإرادي من المراكز العليا، وتدعى الأعصاب المتحكمة بهذه العضلات بالأعصاب الجسدية Somatic N. وهي تختلف عن الأعصاب الذاتية تشريحياً وفيزيولوجياً.

أقسام الجملة العصبية الذاتية ANS

- تقسم الجملة العصبية الذاتية ANS إلى جهازين متمايزين تشريحياً وفيزيولوجياً وفارماكولوجياً ويعملان بشكل **متوازن** وهما:
  - الجهاز الودي (الأدرنرجي) Sympathetic = Adrenergic.
  - الجهاز نظير الودي (الكولينرجي) Parasympathetic = Cholinergic.
- يؤدي تنبيه الجهاز الودي SNS إلى استهلاك الطاقة (زيادة سرعة القلب HR، ارتفاع ضغط الدم BP، زيادة معدل التنفس RR، زيادة جريان الدم Blood Flow إلى العضلات الهيكلية، **توسع** الحدقة...)[1].
- بالمقابل يدخر تنبيه الجهاز نظير الودي PNS الطاقة (بطء القلب، انخفاض ضغط الدم، انخفاض معدل التنفس، زيادة المفرزات، نقص الجريان الدموي باتجاه العضلات الهيكلية، **تقبض** الحدقة...)[2].
- يشترك هذان الجهازان ببعض الصفات المشتركة (كلاهما مثلاً يتألف من الألياف قبل العقد والعقد والألياف بعد العقد).
- تعمل الجملة العصبية الذاتية بجهازيها على الحفاظ على الاستتباب عبر الوظائف المنظمة للجسم.

---

[1] Fight or Flight (حالة الخطر).

[2] Feed or Breed (حالة الراحة).

ملاحظة عن آلية عمل الجهاز الذاتي:

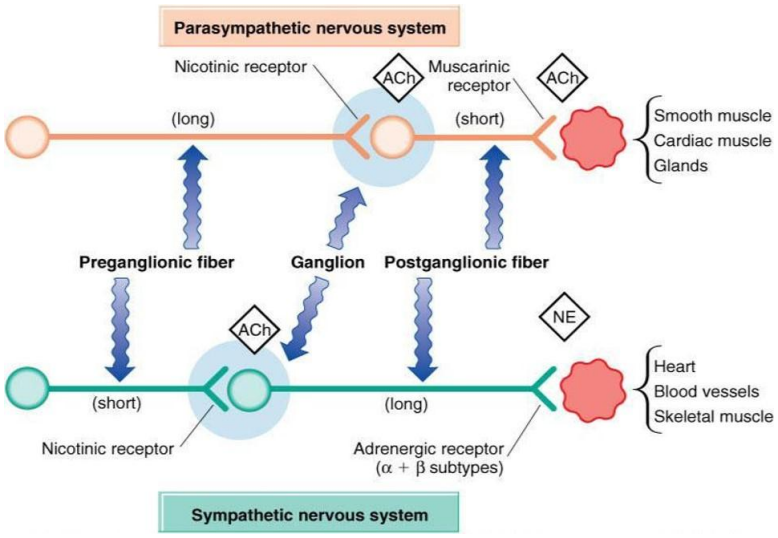
- عند تعرض شخص لخطر ما فهو أمام حالة **مواجهة أو هروب**، وبالحالتين يحتاج الجسم لزيادة الوظائف القلبية والتنفسية وتحسين الجريان الدموي ضمن العضلات للقيام بعملها، في حين أن الجسم لا يحتاج هذه الزيادات في الراحة والاسترخاء.
- لكن عند التنبيه الودي الشديد في الحالات الحرجة وزيادة عدد ضربات القلب بشكل كبير يتدخل الجهاز نظير الودي المعاكس لإعادة الأمور لطبيعتها، لأن الفعالية الودية الكبيرة تشكل خطر على حياة الإنسان، فمن الممكن أن تتسبب باضطرابات كبدية وقلبية أو نوبة خناق صدر أو احتشاء قلب لدى الأشخاص الذين يعانون بالأصل من مشكلة قلبية.

الجهاز العصبي نظير الودي PNS[3]

- **تنشأ أعصاب الجهاز نظير الودي PNS من:**
  - **نوى الأعصاب القحفية Cranial (المحرك للعين III، الوجهي VII، اللساني البلعومي IX، المبهم X) في جذع الدماغ.**
  - **القطعتين النخاعيتين العجزيتين الثانية والثالثة S2,S3.**
- **تسير الألياف العصبية نظير الودية (محاطة بالنخاعين) لمسافة طويلة حتى تصل إلى العقد الذاتية أي تكون الألياف قبل العقدية طويلة في الجهاز نظير الودي، وتكون العقد قريبة جداً من الأعضاء المعصبة بها.**
- **في العقد تحدث مشبكاً مقوياً للكولين Choline، حيث يستخدم الناقل العصبي الأستيل كولين وهذا يماثل الجهاز الودي.**
- **تصدر عن العقد ألياف ما بعد العقد نظير ودية، تمتاز بأنها:**
  - ✓ **قصيرة وغير محاطة بالنخاعين.**
  - ✓ **يتناسب عددها مع الألياف ما قبل العقد.**
  - ⇦ **تجعل العوامل السابقة السيالة العصبية نظيرة الودية محدودة التأثير (أي يكون تأثير الجهاز الودي أكبر).**
- **تفرز ألياف ما بعد العقد في نهايتها الأستيل كولين Acetylcholine (وهذا يختلف عن الألياف بعد العقدية الودية التي تفرز النورأدرينالين).**

[3] سيتم الحديث عن الجهاز الودي في المحاضرات القادمة.

- تُسمى المستقبلات في النسج المحيطية للجهاز نظير الودي **بالمستقبلات الموسكارينية**.



صورة تعرض المقارنة بين الأعصاب الودية ونظيرة الودية قبل وبعد العقدة والنواقل العصبية في كل منهما

ننتقل الآن للتعريف بالنقل العصبي والنواقل العصبية...

النقل العصبي والنواقل العصبية الذاتية
Neurotransmission and Autonomic Neurotransmitters

النقل العصبي Neurotransmission:

- هو عملية نقل المعلومات في الجهاز العصبي حيث يبدأ بكمون العمل (إشارة كهربائية) ومن ثم يتحول إلى إشارة كيميائية وهي الناقل العصبي.

النواقل العصبية Neurotransmitters:

- هي مواد **داخلية المنشأ** تصنّع في العضوية تطلق من النهايات العصبية (النهاية قبل المشبك Presynaptic) لتتحرر في المسافة المشبكية ثم تعمل على المستقبلات Receptors الموجودة على أغشية الخلايا ما بعد المشبك Postsynaptic Cell Membrane وتؤدي إلى ظهور تأثيرات بيولوجية مختلفة.

دورة حياة النواقل العصبية:

1. يتم اصطناع الناقل العصبي وتخزينه في حويصلات إلى حين تحرره.
2. عند ورود تنبيه يزول استقطاب النهاية قبل المشبكية للعصبون مما يؤدي إلى زيادة تركيز شوارد الكالسيوم فيها.

3. يساعد وجود شوارد الكالسيوم على إطلاق الناقل العصبي وانتشاره في المسافة المشبكية.
4. يؤثر الناقل العصبي على المستقبلات النوعية الموجودة على الغشاء قبل المشبكي وعلى الغشاء بعد المشبكي.
5. في النهاية يستقلب الناقل العصبي بواسطة أنزيمات موجودة في المنطقة.

أنواع النواقل العصبية:

- تُسمى النواقل العصبية الأساسية بالبيوأمين Bioamines وتُقسم إلى مجموعتين وهما:
  I. الأستيل كولين.
  II. وحيدات الأمين Monamines: وبدورها تتألف من السيروتونين ومجموعة الكاتيكولامينات {الدوبامين، الأدرينالين (الإبنفرين) والنور أدرينالين (النورإبنفرين)}.

ننتقل الآن للحديث عن الناقل العصبي الأساسي في الجهاز العصبي نظير الودي وهو الأستيل كولين...

الأستيل كولين Acetylcholine

التركيب الكيميائي للأستيل كولين

- يتألف الأستيل كولين كيميائياً من جزيئة **مرنة** قادرة أن تعتمد العديد من التغيرات وتنبه العديد من نماذج المستقبلات.
- يصطنع الأستيل كولين في العضوية على مرحلتين متتاليتين:

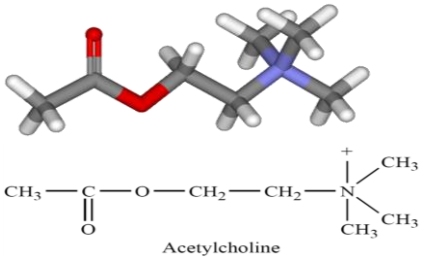
1. تشكيل الأستيل كو إنزيم (أ) Acetyl CoA من الأسيتات والكو إنزيم (أ) بتوسط أنزيمات الـ CoA Synthetases:

Coenzyme A + Acetate ⟶ Acetyl CoA

2. تشكيل الأستيل كولين من الكولين والأستيل كو إنزيم (أ) وبتوسط إنزيمات الأستيل كولين ترانسفيراز Acetyl Choline Transferases وبوجود الأوكسيجين والصوديوم والغلوكوز:

Ac CoA + Choline ⟶ Acetylcholine

- يكون منشأ الكولين إما خارجي (من الغذاء) أو داخلي، حيث يتم اصطناعه اعتباراً من الغليسين.



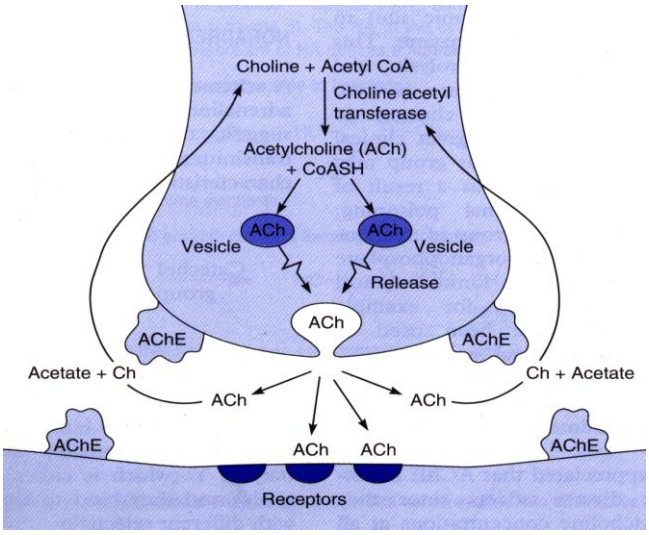
صورة توضح التركيب الكيميائي للناقل العصبي الأستيل كولين

توزع الأستيل كولين

- يتوزع الأستيل كولين بشكل واسع في النسج ويوجد في:
  - الجملة العصبية المركزية CNS (الدماغ، النخاع الشوكي، الأعصاب[4]).
  - الجملة العصبية الذاتية ANS (العقد الذاتية الودية ونظير الودية، النهايات نظيرة الودية).
  - النهايات ما قبل المشبكية للملتقى العصبي العضلي (اللوحة المحركة).

آلية تحرر الأستيل كولين وارتباطه بالمستقبلات

- يوجد الأستيل كولين في النهايات ما قبل المشبكية Presynaptic ضمن حويصلات النهاية العصبية، وبمرور السيالة العصبية تهاجر هذه الحويصلات نحو الغشاء وتحرر الأستيل كولين في المسافات المشبكية العصبية (نتيجة زوال الاستقطاب Depolarization ودخول شوارد الكالسيوم إلى النهايات العصبية).
- يرتبط الأستيل كولين مع المستقبلات بعد المشبكية وهذا يؤدي لظهور تأثيراته.
- ويرتبط أيضاً جزء منه مع المستقبلات قبل المشبك وهنا يلعب دور **المثبط** (تنظيم ذاتي للفعالية).
- وبعد ارتباط الأستيل كولين مع مستقبلاته يتم استقلابه في المسافة المشبكية بسرعة بواسطة أنزيمات الكولين استراز Cholinesterase ويتفكك إلى الجزيئات التي تم تشكيله منها وهنا يزول تأثيره، وهذا يفسر التأثير السريع والعابر.



صورة توضح آلية تحرر الأستيل كولين وتأثيره على المستقبلات

استقلاب الأستيل كولين[5]

- هناك نوعان من أنزيمات الكولين استراز في العضوية:
  1. أنزيمات الأستيل كولين استراز
  2. أنزيمات البوتريل كولين استراز

[4] هكذا وردت في السلايدات مع العلم أن الأعصاب تصنف مع الجهاز العصبي المحيطي وليس المركزي.

[5] لم يذكر الدكتور التفاصيل واكتفى بتعداد نوعي إنزيمات الكولين استراز.

1. أنزيمات الأستيل كولين استراز Acetylcholinesterase:

- توجد في النسج العصبية والكريات الحمر.
- قادرة على إماهة الأستيل كولين والأستيل بيتا ميتيل كولين Acetyl-β-Methylcholine بسرعة فائقة ولا تقوى على إماهة إسترات أخرى للكولين مثل Butyrylcholine.
- كانت تدعى الكولينستراز الحقة أو الحقيقية.

إذاً أنزيمات الأستيل كولين استراز تستقلب الأستيل كولين في المسافة المشبكية.

2. أنزيمات البوتريل كولين استراز Butyrylcholinesterase:

- توجد في نسج مختلفة (القلب والبلازما).
- قادرة على إماهة الأستيل كولين والبنزويل كولين Benzoylcholine والبوتريل كولين Butyrylcholine ولا تقوى على إماهة الأستيل بيتا ميتيل كولين Acetyl-β-Methylcholine.
- كانت تدعى بالكولينستراز الكاذبة لأنها لا توجد في المسافة المشبكية، ويحتاج الأستيل كولين المرور إلى البلازما لكي يتم استقلابه بها.

إذاً أنزيمات البوتريل كولينسراز تستقلب الأستيل كولين عند وصوله للبلازما.

ما هو مصير الكولين الناتج من إماهة الأستيل كولين؟

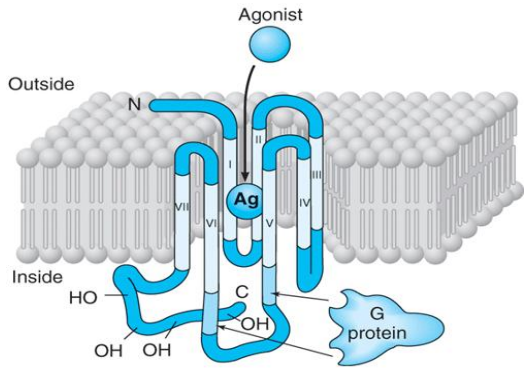
- يعاد التقاطه من قبل النهايات الكولينرجية بآلية فاعلة تتعلق بشوارد الصوديوم والكلور ويتثبط عود الالتقاط Reuptake هذا بواسطة الهيميكولينيوم Hemicholinium[6].

مستقبلات الأستيل كولين Acetylcholine Receptors

- يمتلك الأستيل كولين مجموعتين من المستقبلات في العضوية:
  - ✓ المستقبلات الموسكارينية Muscarinic Receptors (M).
  - ✓ المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors (N).

[6] دواء يستعمل مخبرياً لمنع عود التقاط الكولين من النهايات قبل المشبكية، وليس له أي استعمال عند البشر.

المستقبلات الموسكارينية Muscarinic receptors



بنية المستقبل الموسكاريني

- دُعيت بالموسكارينية لأن تفعيلها يؤدي إلى تأثيرات في العضوية شبيهة بما يحدثه **الموسكارين Muscarin**[7]، في حين أنها تبدي ألفة Affinity ضعيفة تجاه النيكوتين.
- ترتبط المستقبلات الموسكارينية بالبروتينات G، وهي عبارة عن مستقبلات مكونة من سبع مجالات عابرة للغشاء لها نهاية خارج خلوية للارتباط بالمستقبل، ونهاية داخل خلوية تكون مقترنة بالبروتين G، والبروتين G إما أن يكون:
  - ✓ Gq حيث يفعل الفوسفولیباز C.
  - ✓ Gi يثبط الأدينيليل سيكلاز.

تكون الاستجابة لتفعيل المستقبلات الموسكارينية أبطأ من النيكوتينية؛ وذلك لأن المستقبلات الموسكارينية تعمل كمستقبلات مرتبطة بالبروتين G.

- يؤدي تنبيه المستقبلات الموسكارينية ما قبل المشابك[8] إلى تثبيط تحرر الأستيل كولين، بينما يؤدي تثبيطها إلى زيادة تحرره.
- هناك عدد من الأعضاء تكون غير مُعصبة بأعصاب نظيرة ودية (لا تتلقى سيالة عصبية نظيرة ودية)، ومع ذلك تمتلك مستقبلات للأستيل كولين، كالبطانة الوعائية (الأندوتيليوم الوعائي)، حيث يؤدي تنبيه المستقبلات الموسكارينية للبطانة الوعائية بمادة شبيهة بالأستيل كولين[9] إلى تحرر عامل اندوتليالي Nitric Oxide (NO) محدثاً ارتخاءً بالليف العضلي الأملس الوعائي.

توضع المستقبلات الموسكارينية Muscarinic receptors:

- توجد المستقبلات الموسكارينية في العقد الذاتية **وفي النسج المحيطية بشكل أساسي** وهي الأعضاء المعصبة بالجهاز العصبي الذاتي (القلب، العضلات الملساء، الغدد خارجية الإفراز Exocrine Glands والدماغ)، وتوجد أيضاً في الجهاز العصبي المركزي CNS.

---

[7] قلويد (مادة شبيهة بالقلويات) موجود في بعض الفطور السامة.

[8] تذكر من مقرر الفيزيولوجيا تقوم هذه المستقبلات بتثبيط Inhibit الإفراز الزائد للنواقل العصبيّة وذلك بآلية التلقيم الراجع السلبي Negative Feedback Mechanism.

[9] ذكر الدكتور أن الأستيل كولين قد يعبر إلى هذه المستقبلات عبر الدم.

- تم تمييز 5 أنواع من المستقبلات الموسكارينية[10] (M1, M2, M3, M4, M5) وهي موجودة جميعها في العصبونات.

تختلف التأثيرات حسب نوع المستقبل والنسيج الذي يوجد فيه، حيث:

- M1 توجد في الخلايا الجدارية Parietal C. المعدية.
- M2 توجد في الخلايا القلبية (وخصوصاً في الأذينة) والعضلات الملساء.
- M3 توجد في المثانة والغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء.

آلية تأثير الأستيل كولين Acetylcholine على المستقبلات الموسكارينية:

- يمكن للعديد من الآليات الجزيئية المختلفة أن تنقل الإشارة الناجمة عن ارتباط الأستيل كولين بمستقبلاته الموسكارينية:

1. فعند تفعيل المستقبلات M1 أو M3 يخضع المستقبل لتبدلات شكلية ويتداخل مع البروتين Gq الذي يفعل بدوره الفوسفوليباز C الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج المراسيل الثانوية DAG وIP3 اللذين يسببان زيادة في شوارد الكالسيوم داخل الخلية، وتتداخل شوارد الكالسيوم في سبل مختلفة حسب نوع المستقبل ومكان تواجده:

- تفعيل/تثبيط الأنزيمات.
- إحداث فرط استقطاب Hyperpolarization.
- إفراز Secretion.
- إحداث تقلص Contraction.

مثلاً:

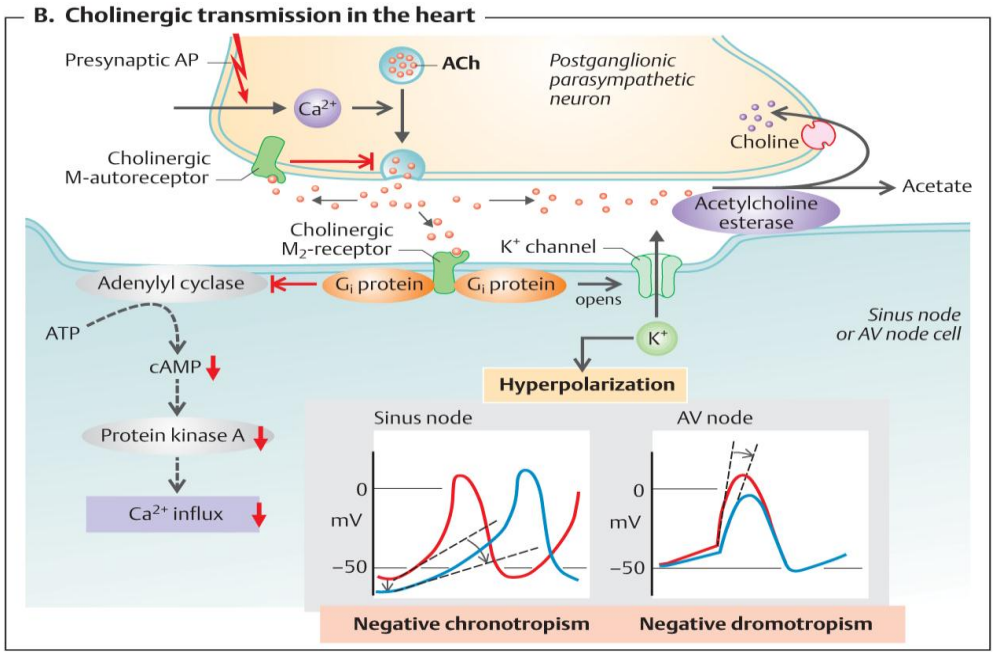
- في المستقبلات M1 المعدية يكون التأثير زيادة إفراز حمض كلور الماء.
- في المستقبلات M3 في الغدد خارجية الإفراز يكون التأثير زيادة الإفراز.

2. أما عند تفعيل المستقبلات M2 في العضلة القلبية (الموجودة بشكل أساسي في الأذينة) يتنبه البروتين Gi والذي يثبط الأدينليل سيكلاز (منع تحويل الـ ATP إلى cAMP) ويزيد ناقلية البوتاسيوم مما يؤدي إلى حدوث فرط استقطاب، وتكون المحصلة:

- نقص في عدد ضربات القلب وقوة التقلص ونقص النقل الأذيني البطيني.

الأدوية ذات التأثيرات الموسكارينية تنبه بشكل مفضل المستقبلات الموسكارينية، لكن بتراكيز عالية قد تبدي بعض التأثيرات على المستقبلات النيكوتينية.

[10] تذكر من مقرر الفيزيولوجيا أن الأعداد الفردية يكون التأثير النهائي لها منشط بينما الزوجية مثبط.



صورة توضح تأثير الأستيل كولين على مستقبلاته الكولينرجية من النمط M2 في القلب

المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors

- يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى أفعال تشابه ما يحدثه النيكوتين Nicotine في العضوية، لذلك دعيت بالمستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors.
- تتكون المستقبلات النيكوتينية من خمس تحت وحدات وهي تعمل كقنوات شاردية Ion Channels تفتح نتيجة ارتباطها باللجائن Ligands.

توضع المستقبلات النيكوتينية:

- نميز نوعين من هذه المستقبلات:

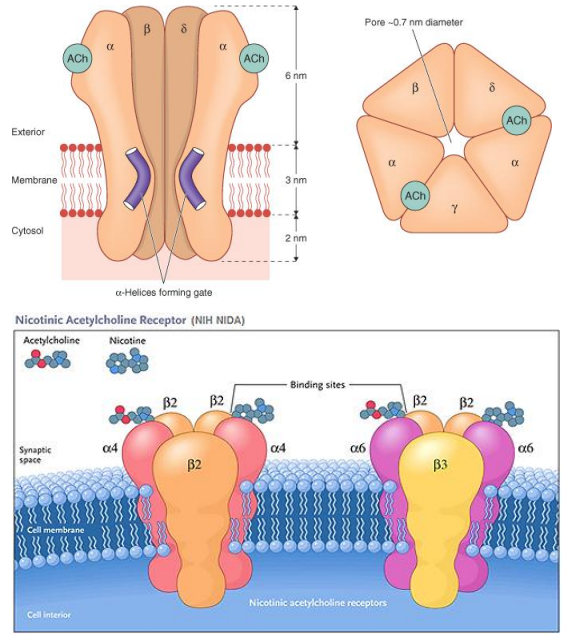
1. **المستقبلات النيكوتينية العضلية (Nm):** تتوضع في اللوحة المحركة في منطقة المشابك العصبية العضلية، يؤدي تنبيهها إلى فتح قناة شاردية Ion Channel مؤديةً إلى دخول الصوديوم والكالسيوم إلى الخلية، محدثة زوال استقطاب وبالتالي حدوث تقلص عضلي.
2. **المستقبلات النيكوتينية العقدية (Nn):** تتوضع في العقد الذاتية وفي لب الكظر وبعض عصبونات الجملة العصبية المركزية CNS وفي النهايات العصبية الحسية، وينتج عن تفعيل هذه المستقبلات في العقد الذاتية توليد سيّالة عصبية تنتشر عبر الألياف بعد العقد.

آلية تأثير الأستيل كولين Acetylcholine على المستقبلات النيكوتينية:

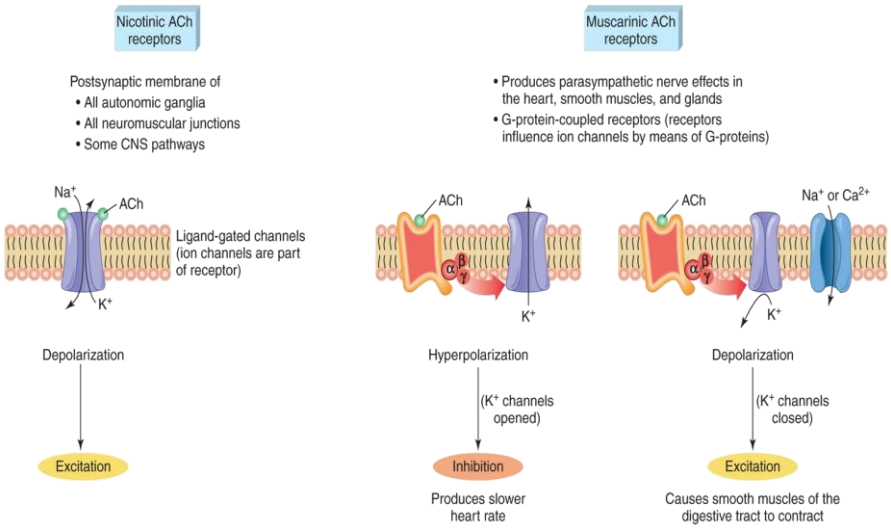
- يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى فتح قناة شاردية وحدوث زوال استقطاب Depolarization.
- ينتج عن زوال الاستقطاب حدوث استجابة تختلف باختلاف مكان وجود المستقبل، حيث:

- إذا كان التأثير في الوصل العصبي العضلي فيؤدي إلى تقلص عضلي.
- إذا كان التأثير ضمن العقد الذاتية فسيكون منشأ لسيّالة جديدة تستمر على طول الألياف بعد العقد.

- تأخذ المستقبلات الشكل الوردي وهي تحتاج إلى جزيئتين من الأستيل كولين حتى تفتح.



المستقبلات النيكوتينية ذات البنية الخماسية المتشابهة وظيفياً، نلاحظ أنَّ المستقبل يملك موقعين فعاليين، لابد من ارتباط جزيئة أستيل كولين بكل موقع من هذين الموقعين حتى يحدث تفعيل للمستقبل كما يمكن ارتباط النيكوتين محل الأستيل كولين ولكن بألفة ضعيفة



صورة توضح النوعين المختلفين من المستقبلات الكولينرجية

التأثيرات الفارماكولوجية للأستيل كولين

- تختلف تأثيرات الأستيل كولين وفقاً لنوع المستقبل:

✓ التأثيرات الموسكارينية Muscarinic: وهي إما تأثيرات محيطية[11] أو مركزية.

✓ التأثيرات النيكوتينية Nicotinic.

[11] وهي التأثيرات الأهم.

- على الرغم من أن الأستيل كولين هو الناقل العصبي في الأعصاب نظيرة الودية والأعصاب الجسمية، بالإضافة إلى العقد الذاتية، فإنه **ليس له أهمية من الناحية العلاجية** بسبب تعدد تأثيراته وتخربه بسرعة كبيرة جداً، لذلك نستخدم مقلّداته.

يُستخدم الأستيل كولين في الدراسات التجريبية فقط على العكس من الأدرينالين والنورأدرينالين اللذان لهما استعمالات سريرية عديدة.

التأثيرات الموسكارينية للأستيل كولين

- يحدث الأستيل كولين تأثيرات موسكارينية Muscarinic نتيجة تنبيهه المستقبلات الموسكارينية، تلغى هذه التأثيرات بالأتروبين Atropine[12].
- تطال هذه التأثيرات العديد من الأجهزة والأعضاء.

التأثيرات الموسكارينية المحيطية:

1. التأثيرات القلبية Cardiac Effects (M2):

- يتوزع التعصيب الكولينرجي للقلب في مستوى الأذينات Atrium، فيحدث الأستيل كولين التأثيرات التالية:
  - بطء قلب Bradycardia يمكن أن يصل حتى التوقف العابر لضربات القلب.
  - تناقص في النقل الأذيني البطيني Atrioventricular Conduction.
  - تناقص في القدرة التقلصية Contractility للأذينة.

2. التأثيرات الوعائية Vascular Effects (M3):

- الأوعية الدموية -كما ذكرنا سابقاً- هي أعضاء لا تصلها سيالة كولنرجية بسبب غياب التعصيب نظير الودي عنها، فيكون مصدر الأستيل كولين المؤثر عليها هو ذلك الجائل في الدوران الدموي، وتأثيراته هي:
  - **في الحالة الطبيعية:** يؤدي حقن الأستيل كولين إلى توسع وعائي شريني تالٍ لتحرر (NO) الموسع للأوعية من قبل الاندوتيليوم الوعائي مما يؤدي إلى هبوط في الضغط الشرياني.

[12] وهو دواء مضاد للكولين يستعمل كموسع للحدقة وكمضاد للتشنجات المعدية والمعوية، كما يستعمل كترياق في بعض حالات التسمم كالتسمم بالفوسفات العضوي.

- **في الحالة المرضية:** يَحدُث **تقبض** وعائي نتيجة تأثير الأستيل كولين على الأوعية الإكليلية Coronary المصابة بآفات عصيدية، يُفسر ذلك بـ:
  - التنبيه المباشر للفوسفوليباز A2 (PLA2) في الليف الأملس يؤدي إلى تحرر حمض الآراشيدونيك[13] مما يسبب تقبض وعائي.
  - غياب الـ NO من الاندوتيليوم المصاب أو غياب الخلايا الاندوتيالية (خلل في الأندوتيليوم الوعائي).

يؤدي حقن مقادير قليلة جداً من الأستيل كولين في الوريد (عند الحيوان والإنسان) إلى هبوط آني وعابر للضغط الشرياني، ناتج عن بطء القلب والتوسع الوعائي.

3. التأثيرات على الألياف العضلية الملساء غير الوعائية (M3):

- يقوم الأستيل كولين بتفعيل الفوسفوليباز C في الخلايا العضلية الملساء محدثاً:
  - زيادة في المقوية المعدية، زيادة في حركات الحوية وحدوث غثيانات وإقياءات.
  - زيادة في المقوية الحالبية.
  - تقبض قصبي (يمكن أن يحدث إرذاذ الأستيل كولين نوبة ربو).

4. التأثيرات على المفرزات (M3):

- يزيد الأستيل كولين من المفرزات الهضمية (لعاب غزير)، القصبية (طوفان قصبي)، الجلدية (تعرق)[14] والدمعية؛ تحدث هذه التأثيرات نتيجة تنبيه الفوسفوليباز C في خلايا الغدد خارجية الإفراز.

5. التأثير على العين (M3):

- يحدث الأستيل كولين تقبضاً فاعلاً في الحدقة مترافقاً بتناقص قطر القزحية، مما يسهل سيلان الخلط المائي وهبوط ضغط باطن العين لذلك يمكن استخدام مقلدات الأستيل كولين في علاج ارتفاع الضغط داخل (باطن) العين.

[13] الذي يؤدي لتصنيع الايكوسانوئيدات كالبروستاغلاندينات والترومبوسكانات والليكوترينات التي تسبب تقبض الأوعية.

[14] توضيح خارجي من مقرر تشريح العصبية: إن تعصيب الغدد العرقية في الجلد يتم عبر الجهاز الودي ولكن يتم إفراز الأستيل الكولين الذي يرتبط بمستقبلاته الموسكارينية بدلاً من إفراز النورأدرينالين.

التأثيرات الموسكارينية المركزية:

- إن تأثيرات الأستيل كولين الموسكارينية في مستوى الجملة العصبية المركزية معقدة وغير محددة بوضوح.
- يُحدث تنبيه المستقبلات الموسكارينية ما بعد المشابك زوالاً في الاستقطاب أو فرطاً في الاستقطاب، تبعاً للشروط أي أنه يحدث تنبيهاً أو تثبيطاً للعصبونات (نورونات) المركزية.

يؤدي تنبيه المستقبلات الموسكارينية المركزية ما بعد المشبك عند الحيوان إلى سهولة التعلم وهبوط في درجة الحرارة ورجفانات واختلاجات[15].

التأثيرات النيكوتينية للأستيل كولين

- تتصف المستقبلات النيكوتينية ببنية خماسية الشكل متشابهة وظيفياً.
- يؤدي تفعيل المستقبلات النيكوتينة إلى فتح قناة شاردية ودخول الصوديوم والكالسيوم إلى الخلية محدثاً زوالاً في الاستقطاب Depolarization، حيث يحتاج فتح القناة الشاردية إلى جزيئتين من الأستيل كولين.
- يتداخل بتأثيراته النيكوتينية في المستويات الآتية:
  1. الجملة العصبية الذاتية ANS.
  2. النقل العصبي العضلي.
  3. الجملة العصبية المركزية CNS[16].

1. في الجملة العصبية الذاتية:

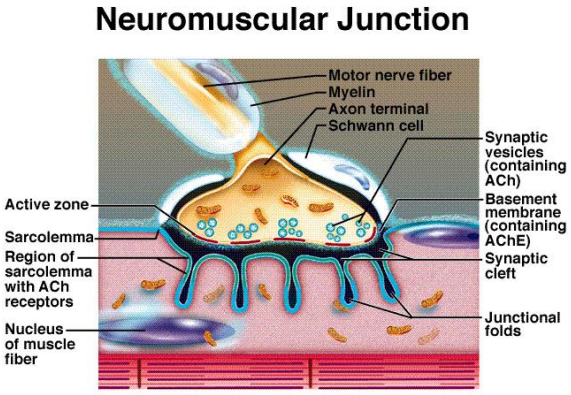
- يحقق الأستيل كولين النقل العصبوني في الجملة العصبية الذاتية.[17]
- فيتحرر من الليف **<u>قبل</u>** المشابك ويفعّل المستقبلات النيكوتينية Nn، فتفتح أقنية الصوديوم محدثةً زوالاً في الاستقطاب يكون منشأً لسيالة عصبية جديدة في الليف ما بعد المشابك.
- وتظهر تأثيرات إما ودية أو نظيرة ودية حسب نوع الليف **<u>بعد</u>** المشبك.

[15](إضافة خارجية): تذكر من الفيزيولوجيا يعتبر الأستيل كولين ضرورياً من أجل الوظائف الحركية في قشر المخ وكذلك الوظائف الفكرية العليا مثل الانتباه، الذاكرة، التعلم واليقظة Arousal. وبما أنّه منشط للوظائف الحركية؛ فإنّ إعطاءه بجرعات كبيرة من الممكن أن يؤدي إلى حدوث اختلاجات Convulsions وتشنّجات ونوبات الصرع (تناوب بين التقلص والاسترخاء بالعضلات الهيكلية، التي يعقبها النوم بسبب نفاذ النواقل العصبية).

[16] كما يوجد في لب الكظر.

[17] تذكر يتحرر من الألياف قبل العقدية الأستيل كولين في الجهازين الودي ونظير ودي.

2. في اللوحة المحركة[18]:



صورة توضح الوصل العصبي العضلي

- عند تنبيه العصب المحرك يتحرر الأستيل كولين في المسافة المشبكية للوصل العصبي العضلي، ومن ثم يرتبط بالمستقبلات النيكوتينية Nm في اللوحة المحركة مما يؤدي إلى تنبيهها وحدوث نقل عصبي عضلي يتبعه تقلص عضلي.
- لا يُحدِث التنبيه المباشر للعضلة تحرر الأستيل كولين حتى لو أدى التنبيه إلى تقلص عضلي.
- لا يؤدي تطبيق الأستيل كولين المباشر على العصب أو على العضلة (خارج اللوحة المحركة) إلى أي تأثير.
- تتداخل شوارد الكالسيوم والمغنزيوم في عملية النقل العصبي العضلي بشكل متعاكس، فالكالسيوم يسّهل النقل العصبي العضلي، بينما المغنزيوم يعاكسه.

تأثيرات تطبيق مقادير مختلفة من الأستيل كولين:

- تحدث المقادير القليلة من الأستيل كولين والمطبقة في مستوى اللوحة المحركة تقلص عضلي.
- تحدث المقادير الكبيرة من الأستيل كولين والمطبقة في مستوى اللوحة المحركة تثبيط للتقلصات العضلية التالية لتنبيه العصب[19].

3. في الجملة العصبية المركزية:

- يؤدي تنبيه المستقبلات النيكوتينية في الجملة العصبية المركزية إلى فتح الأقنية الشاردية وزوال الاستقطاب Depolarization (نتائجه غير واضحة).
- مايزال دور الأستيل كولين في تفعيل مستقبلاته الموسكارينية والنيكوتينية المركزية غامضاً.

تستعمل أدوية مختلفة مشابهة لنظير الودي مباشرة وغير مباشرة في علاج داء الزهايمر الذي يتصف بعته وخرف واضطراب في الذاكرة (عوز كولينرجي).

[18] ميّز بين فكرة تحرر الأستيل كولين وفكرة حدوث التقلص العضلي.

[19] ينتج ذلك عن ازالة تحسس مستقبلات الأستيل كولين في الوصل العصبي العضلي.

نقدم لكم جدول عرضه الدكتور عن تأثيرات الأستيل كولين على مستقبلاته:

الموقع		التأثيرات الموسكارينية	التأثيرات النيكوتينية
الجهاز القلبي الوعائي[20]	الأوعية الدموية	توسع	تقبض[21]
	ضربات القلب	تباطؤ	زيادة
	ضغط الدم	انخفاض	ارتفاع
الجهاز الهضمي	المقوية	ارتفاع	ارتفاع[22]
	الحركية	زيادة	ارتفاع
	المصرات	ارتخاء	-
المفرزات الغدية		زيادة اللعاب، الدمع، العرق	زيادة أولية في الافرازات القصبية واللعابية، ومن ثم يحدث تثبيط
العضلات الهيكلية		ـــ	تتنبه
العقد الذاتية		ـــ	تتنبه
العين (الحدقة والمطابقة)		تقبض الحدقة، نقص المطابقة	ـــ
العامل المثبط Blocking Agent		الأتروبين[23]	Tubocurarine[24]
ملاحظات		تزداد التأثيرات أعلاه بزيادة الجرعة	عند ازدياد الجرعة تتثبط التأثيرات أعلاه حيث يحصل حصر للمستقبلات

فيديو كابلان يوضح تشريح الجهاز العصبي الذاتي

وفي الختام نترككم مع فيديوهات كابلان... لا تنسونا من صالح دعائكم ^_^

فيديو كابلان يوضح الأعصاب ذات الفعل الكولينرجي

[20] لدينا نوع من التوازن في تأثيرات الأستيل كولين على الجهاز القلبي الوعائي، فعندما نقول أنَّه يخفض الضغط الشرياني أو يبطئ ضربات القلب فإنَّه تخفيض أو تبطيئ خفيف الشدة.

[21] لأن التأثيرات النيكوتينية تشمل تنبيه العقد الذاتية؛ وبالتالي إثارة كل من الجهازين الودي ونظير الودي، حيث تسبب تحرير كل من النورأدرينالين والأسيتيل كولين، والتأثير المسيطر في الجهاز القلبي الوعائي هو التأثير الودي الذي يؤدي إلى تقلص وعائي.

[22] لان التأثير المسيطر هو التأثير نظير الودي.

[23] الأتروبين هو الدواء التقليدي، بالإضافة لمركبات أخرى.

[24] في مستوى الوصل العصبي العضلي كما ينافسه في هذا المستوى الكورار، أما في مستوى العقد الذاتية فلدينا ما يُسمَّى بشالات العقد الهيكساميكثونيوم والتريمتافان وغازات الأعصاب (أرشيف).