

مقدمة قصيرة جداً

الخلية

تيينس آن جاها مکافلینج

الخلية

مقدمة قصيرة جدًا

تأليف

تيرينس آن وجراهام كاولينج

ترجمة

مصطفى محمد فؤاد

مراجعة

شيماء عبد الحكيم طه



Terence Allen
and Graham Cowling

تيرينس آلن
وجraham كاولينج

الناشر مؤسسة هنداوي
المشهرة برقم ١٠٥٨٥٩٧٠ بتاريخ ٢٦ / ١ / ٢٠١٧

يورك هاوس، شيبيت ستيت، وندسور، SL4 1DD، المملكة المتحدة
تلفون: +٤٤ (٠) ١٧٥٣ ٨٢٥٢٢
البريد الإلكتروني: hindawi@hindawi.org
الموقع الإلكتروني: <https://www.hindawi.org>

إنَّ مؤسسة هنداوي غير مسؤولة عن آراء المؤلف وأفكاره، وإنما يعبر الكتاب عن آراء مؤلفه.

تصميم الغلاف: إيهاب سالم

التقييم الدولي: ٤ ٠٩٧٨ ١ ٥٢٧٣

صدر الكتاب الأصلي باللغة الإنجليزية عام ٢٠١١.
صدرت هذه الترجمة عن مؤسسة هنداوي عام ٢٠١٤.

جميع حقوق النشر الخاصة بتصميم هذا الكتاب وتصميم الغلاف محفوظة لمؤسسة هنداوي.
جميع حقوق النشر الخاصة بالترجمة العربية لنص هذا الكتاب محفوظة لمؤسسة هنداوي.
جميع حقوق النشر الخاصة بنص العمل الأصلي محفوظة لدار نشر جامعة أكسفورد.

Copyright © Terence Allen and Graham Cowling 2011. *The Cell* was originally published in English in 2011. This translation is published by arrangement with Oxford University Press.

المحتويات

٧	- طبيعة الخلايا
٢٣	- تركيب الخلايا
٤٩	- النواة
٦٣	- حياة الخلايا
٧٩	- إمكانات الخلايا
٩٧	- الخلايا الجذعية
١٠٩	- العلاج الخلوي
١١٩	- مستقبل الأبحاث الخلوية
١٢٥	قراءات إضافية
١٢٩	مسرد المصطلحات

الفصل الأول

طبيعة الخلايا

(١) طبيعة الخلايا

الخلية هي أصغر وحدة في الحياة، ومنها تتكون جميع الأحياء، بدءاً من الكائنات وحيدة الخلية المعروفة لدينا باسم البكتيريا، ووصولاً إلى أكثر الكائنات تعقيداً؛ مثل الإنسان الذي يضم أعداداً هائلة جدًا من الخلايا، لكن تلك الأعداد تتضاعل أمام عدد الخلايا في حوت أزرق يبلغ وزنه مائتي طن. ويمكن النظر إلى الخلية في أدائها دورها كاللبننة الأساسية للحياة، على أنها مجموعة بسيطة نسبياً من المكونات التي تعمل في تؤدة بالغة؛ كي تحافظ على وجودها، وتنقسم من آن لآخر لتكوين خلية جديدة. هذا أبعد ما يمكن عن الحقيقة؛ فكل الخلايا، بدءاً من أبسطها وحتى أكثرها تعقيداً، هي مصنع جزيئي متكامل يعمل بكل همة في كل دقيقة من دورة حياته، سواء في نصف الساعة الذي يمثل عمر أغلب أنواع البكتيريا قبل أن تنقسم، أو في الصيانة الذاتية والنشاط اليومي لخلايانا العصبية التي تعيش عدة عقود. إن تصوير الخلية كمصنع يُعد ناقصاً بعض الشيء؛ فحتى يجارى ذلك المصنع النشاط الخلوي، يجب أن يُفَكَ ويُعاد بناؤه هو وغالبية آلاته يومياً، دون أن تخفض مستويات الإنتاج به. وجدير بالذكر أن عدد الخلايا النباتية والحيوانية أكبر ألف مرة من البكتيريا فضلاً عن أن تنظيمها الداخلي أكثر تعقيداً وتشابكاً.

ما نوع الآلية الداخلية التي يمكن أن تدعم المستويات الهائلة من التخليق التي تسمح للخلايا الأpest بمضاعفة نفسها في دقائق، والخلايا الأكثر تعقيداً في يوم واحد؟ بشكل أساسي، تعتمد الحياة على ذرّات ستة عناصر فقط من 117 عنصراً معروفاً لنا، وهي: الكربون والهيدروجين والنیتروجين والأكسجين والفوسفور والكبريت. يشكل الهيدروجين والأكسجين – وهما متحداثان معاً لتكوين جزيئات الماء – 99 من كل 100 جزء في الخلية، وهو ما قد يجعل الحياة تبدو وكأنها كيان مائع للغاية، لكن الحقيقة أن بعض

هذا الماء مرتبط بإحكام بنية الجزيئات الأكبر حجمًا، ولا يكون في شكل سائل فعلي. تعتمد الحياة عند مستوى الجزيئات على مجموعة محدودة من جزيئات صغيرة أساسها الكربون شائعة في كل الخلايا، وتتضمن السكريات (التي توفر الطاقة الكيميائية)، والأحماض الدهنية (التي تكون أغشية الخلايا)، والأحماض الأمينية (الوحدات المكونة لكل البروتينات)، والنيوكليوتيdes (الوحدات الفرعية لجزيئات الحاملة للمعلومات الوراثية؛ مثل الحامض النووي الريبي منقوص الأكسجين «دي إن إيه»، والحامض النووي الريبي «آر إن إيه»). تتكون كل البروتينات من 20 نوعاً مختلفاً فحسب من الأحماض الأمينية المنتشرة في كل الكائنات الحية. تجتمع هذه «الأبجدية» من الأحماض الأمينية في مجموعة من الأشكال المختلفة والمشابهة لاستخدام الحروف في تكوين الكلمات؛ وذلك لتكونين «مفردات» هائلة العدد من البروتينات. توجد البروتينات في مجموعة من الأشكال ذات التنوع الهائل؛ مما يوفر المواد البنائية، والمحفزات الكيميائية، والحركات الجزيئية التي تدعم وتنفع العمليات التي تقوم عليها الحياة. تخزن شفرة كل بروتين في شفرة أخرى مكونة من أربعة أحرف تكون الجينات في الحمض النووي «دي إن إيه» وتوتر من الخلية الأم إلى الخلية الوليدة مع كل عملية انقسام. يختص كل جين من الجينات الفردية التي يبلغ عددها نحو 24 ألف جين في الـ «دي إن إيه» ببروتين معين، لكن قد تحتوي أجسامنا على أضعاف هذا العدد من البروتينات التي تتكون من خلال تعديل الرسالة الوراثية الأصلية. تجتمع البروتينات لتكون مركبات متعددة البروتينات تؤدي وظيفة التروس والمحامل التي تدفع محركات الإنتاج والصيانة داخل الخلية. يعمل هذا المستوى من التعقيد بشكل مثالي في الخلايا الأبسط مثل البكتيريا. لكن في الخلايا الأكبر حجماً والأكثر تعقيداً، مثل خلايا جسم الإنسان، هناك مهامٌ معينةٌ تُنفذ في موقع معينة في الخلية تسمى العضيات، التي تكون منفصلة عن المكونات الأخرى داخل الخلية بواسطة أغشيتها. ومما يزيد هذه الدرجة من التعقيد، أن أجسامنا تحتوي على ما يقرب من 200 نوع مختلف من الخلايا.

يحاول هذا الكتاب تقديم نبذة موجزة عن التنوع الهائل الذي تستعين به الخلايا في أداء وظائفها، وعن السبب في أن أي خلل «خليوي» يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بالمرض.

(٢) الخصائص الأساسية للخلية

إن أي شيء يعيش على سطح الأرض بطبيعته مكون من خلايا. عند هذه النقطة، يجب أن نستبعد الفيروسات؛ حيث إنها غير قادرة على التكاثر دون الانقضاض على العمليات التخليقية للخلية التي تصيبها. إن طبيعتها غير الحيوية تتأكد من خلال القدرة على تكوين بلورات من الفيروسات المنقاة في محلول. **تُعد الخلية الوحيدة الأساسية للحياة**، وبالتالي، يجب أن تتوافر فيها المتطلبات الآتية: (١) أن تكون كياناً منفصلاً يتطلب غشاءً سطحيّاً. (٢) أن تتفاعل مع البيئة المحيطة لاستخلاص طاقة بشكل ما من أجل البقاء والنمو. (٣) أن تتكاثر. وهذه المتطلبات واحدة في كل الكائنات الحية، بدءاً من أصغر بكتيريا وحتى أي نوع من الخلايا التي يبلغ عددها ٢٠٠ نوع مختلف يتكون منها الإنسان. تعيش العديد من الكائنات الحية في صورة خلية وحيدة، في حين يحتوي جسم الإنسان على نحو ١٠٠ تريليون خلية إجمالاً. يمكن تشبيه هذا العدد بالعدد الإجمالي للبشر على الأرض اليوم (من ٦ إلى ٨ مليارات شخص)، أو حتى بالعدد الإجمالي للبشر الذين يعتقد أنهم عاشوا على سطح الأرض (٦٠٦ مليارات). كي نساعدك على إدراك هذه الأعداد الهائلة، ربما يمكننا استخدام تشبيه معتمد على الوقت. فإن تريليون ثانية ماضية تعادل نحو ٣٠ ألف عام؛ وقت أنْ كان التياندرتال يجوبون أنحاء أوروبا.

يمكن أن تعمل الخلية بشكل مثالي ككيان واحد، أو بشكل بديل قد تكون جزءاً صغيراً متناهي الدقة من مجموعة هائلة من الخلايا التي تعمل معاً لتكون أحد الكائنات؛ مثل الإنسان. في الكائنات متعددة الخلايا، تكون مجموعاتٌ من الخلايا الأنسجة، وتتجمع الأنسجة معاً لتكون الأعضاء. إن تعددية الخلايا تتطلب خلايا ذات بنية داخلية معقدة (كما سنرى في الفصل الثاني)، في حين أن الكيان الأحادي الخلية للبكتيريا يسمح ببنية بسيطة نسبياً (بشكل أساسي، حاوية غشائية تحتوي على المزيج الكيميائي الضروري للحفاظ على الحياة). عندما بدأت الحياة منذ نحو أربعة مليارات عام، كانت الخلايا الأولى شبيهة بالبكتيريا اليوم. لكن لا تشير البساطة بالضرورة إلى البدائية أو عدم الكفاءة؛ فالبكتيريا هي أكثر الخلايا عدداً وانتشاراً، ويمكن لإحدى شعوب العائلة البكتيرية، التي تُسمى العتائق، أن تنمو في أكثر البيئات تطرفاً على الأرض؛ حيث لا يمكن لأي كائن

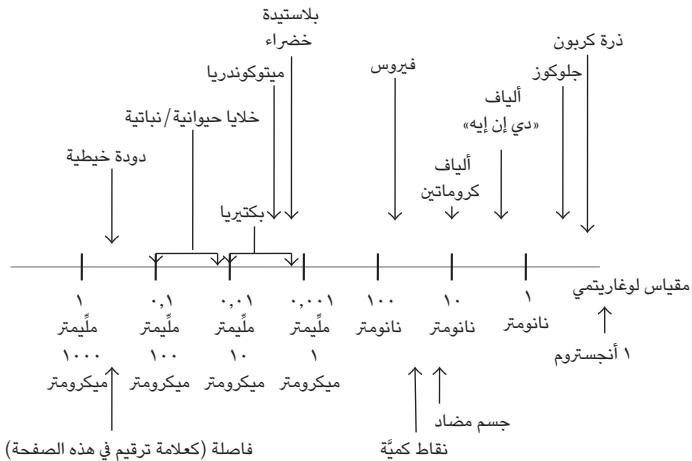
آخر أن يعيش. في أفضل الظروف يمكن أن تتكاثر بعض أنواع البكتيريا كل ٢٠ دقيقة — وهو معدل سيُنتج ٥ مiliارات بكتيريا في ١١ ساعة؛ أي ما يعادل إجمالي عدد البشر في العالم. إننا مستعمرُون من قبل البكتيريا، لدرجة أن عدد البكتيريا التي نُؤويها في أجسامنا (معظمها في الأمعاء، وتزن نحو كيلوجرام) يبلغ عشرة أضعاف عدد الخلايا الفعلية في أجسامنا.

(٣) الأغشية وجدان الخلايا

نظرًا لأن الخلية هي الوحدة الأساسية للحياة، فإنها لا بد أن تكون كيانًا منفصلاً، ومن ثم تحتاج لأن تكون لها حدودها المستقلة. هذه الحدود شائعة في كل أشكال الحياة، وت تكون من غشاء رفيع مكون من طبقتين من الجزيئات الدهنية (الليبيدات)، ومحاطًا بالبروتينات التي تحكم في حركة الجزيئات بين الخلية وما يحيط بها. تتجمع الخلايا الحيوانية عادةً لتكوين الأنسجة — الجلد على سبيل المثال — التي تحتوي على أعداد كبيرة من أنواع الخلايا المختلفة. تتصل أغشية هذه الخلايا — التي تتحدد في نقاط اتصال محددة — اتصالاً مباشرًا بمناطق أغشية أخرى متحوّلة بحيث تسمح بالتواصل بين الخلايا المجاورة. أما عن الكائنات أحادية الخلية مثل البكتيريا، فعادةً ما يكون لها «جدار خلية» إضافيًّا خارج الغشاء، وعادةً ما يشتمل على مواد دقيقة «تلصقها» بخلايا أخرى أو بأسطح معينة (مثل أسناننا). وتحتوي الخلايا النباتية على جدار خلية صلبٌ مكون من جزيئات طويلة من السيليلوز. وهذا الاختلاف الأساسي بين بنية خلايا النباتات والحيوانات هو السبب غالباً وراء قدرة الحيوانات على الحركة مقارنةً بالنباتات (بشكل عام).

توفر جدران الخلية النباتية إطارًا ميكانيكيًّا قويًّا، وكذلك وقايةً ضد مسببات المرض والجفاف. ترتبط جدران الخلايا بعضها ببعض بواسطة مادة دقيقة مصنوعة من البكتين عديد السكاريدات (المادة الكيميائية التي تستخدم في حفظ الفاكهة)، وتزداد متانة هذه الجدران بفعل ترسب جزيئات طويلة وقوية من السيليلوز والليجنين، وهي المواد الأساسية لصناعات الورق والأخشاب. تسمح صلابة هذه البنية بالنمو الهائل المتواصل (على سبيل المثال، شجر السيكويَا العملاق في كاليفورنيا) أو بالبقاء آلاف الأعوام (مثل شجر الصنوبر المعمر)، لكنها في الوقت نفسه تقيد النباتات التي تكون راسخة الجذور مع أن أوراقها تستطيع تغيير موضعها حتى يمكنها التعرض لضوء الشمس أفضل ما يكون.

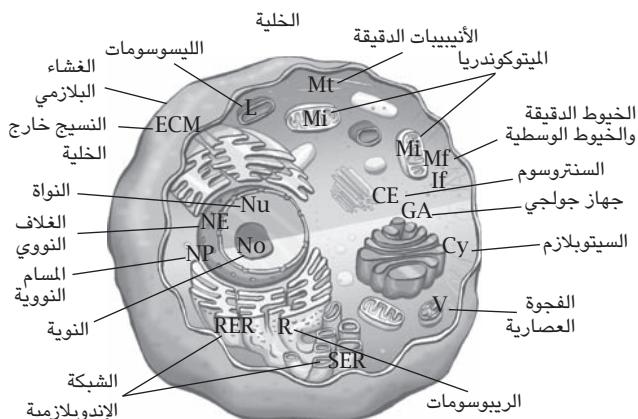
(٤) الخلية من الداخل



شكل ١-١: أحجام الذرات لدى ديدان بسيطة نسبياً على مقاييس لوغاريتمي. قيَّسَت الذرات بالأنجستروم، وهي وحدة قياس لم تُعَدْ تُستخدم حالياً إلا من قِبَل مختصي الفيزياء الحيوية، وتعادل عشر الثانومتر.

مقارنةً بالبكتيريا نجد أن الخلايا النباتية والحيوانية ضخمة؛ إذ يساوي حجمها حجم البكتيريا نحو ألف مرة. يوضح (الشكل ١-١) مقاييسًا للخلايا بالوحدات التي تقايس بها، فتغطي النانومترات (واحد على المليون من المليمتر) الأحجام الجزيئية لمكونات الخلية، في حين يقدر طول الخلايا الكاملة عادةً بعشرات микرومترات (واحد على ألف من المليمتر). تتميز الخلايا النباتية والحيوانية أيضًا بأنها أكثر تعقيدًا؛ إذ تحتوي على مجموعة متنوعة من العناصر البنوية المكونة من البروتينات، وأنواع عديدة من الأجسام الداخلية المحاطة بالأغشية التي تسمى بالعُضيَّات (الشكل ٢-١). يؤدي كل عضيٌّ من العُضيَّات وظيفة معينة. فالميلوكوندريا — على سبيل المثال — تنتج الطاقة اللازمة لكل أنشطة الخلية من خلال تكسير جزيئات الطعام في الخلايا الحيوانية. وتتميز الخلايا النباتية باحتوائهما على البلاستيدات الخضراء التي تحول ضوء الشمس وثاني أكسيد الكربون إلى سكريات

كمخزون طاقة غذائي للميتوكوندриا. ربما كانت الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء كائناتٍ حيةً مستقلة في بداية تأريخ التطور قبل أن تصبح جزءاً دائمًا لا يتجزأ من خلية أكبر حجماً وأكثر تعقيداً. ولكل خلية «مخططٌ أولٌ» لتكونها مشفر بواسطة الحمض النووي «دي إن إيه» لجيناتها. في أي كائن، يكون محتوى معلومات الحمض النووي «دي إن إيه» واحداً في كل أنواع الخلايا، سواء كانت خاصة بالدماغ أو الأمعاء أو الجلد. وتحتوي أغلب الخلايا (وهي الخلايا الجسدية) على نسختين من كل جزيء «دي إن إيه» (ويقال عنها إنها ثنائية الصبغيات)، باستثناء خلايا التكاثري (البويضات والحيوانات المنوية)، التي يوجد فيها الحمض النووي «دي إن إيه» كنسخة واحدة (ويقال عن هذه الخلايا إنها أحادية الصبغ). عندما يتحد الحيوان المنوي والبويضة لإنتاج الخلية الأولى من خلايا الجنين (اللاقحة)، تنشأ نسختان من الحمض النووي «دي إن إيه». وسنناقش كيفية اختزال محتوى «دي إن إيه» للحيوان المنوي والبويضة أحاديث الصبغ في الفصل الرابع.



شكل ٢-١: رسم توضيحي لمحتويات الخلية.

٢-١ الشكل

الستروسوم (الجسيم المركزي): نوج من السنطريولات التي تنظم الأنبيبات الدقيقة طبقاً لمتطلبات شكل الخلية أو حركتها أو انقسامها.

السيتوبلازم: تسبح كل محتويات الخلية في سائل دقيق يسمى العصارة الخلوية (السيتوسول).

الشبكة الإندوبلازمية: شبكة ممتدة من صفائح غشاءية مسطحة. تحتوي الشبكة الإندوبلازمية الخشنة على ريبوسومات لتلقي البروتين، في حين تلعب الشبكة الإندوبلازمية المساء دوراً في أيض الليبيادات.

النسيج خارج الخلية: مادة خارج غشاء الخلية؛ إما في صورة طبقة رفيعة، أو كميات أكبر مثل الكولاجين أو العظام.

جهاز جولي: مجموعة شبه دائرية من الأغشية التي تستقبل البروتينات المختلفة حديثاً من الشبكة الإندوبلازمية؛ من أجل تعديلها وتجميعها وتوزيعها.

الليسوسومات: فجوات عصرارية تحتوي على إنزيمات محللة تحلل المادة المضومة أو بقايا الخلية الميتة.

الخيوط الدقيقة والخيوط الوسطية: تكون الهيكل الخلوي جنباً إلى جنب مع الأنبيبات الدقيقة؛ لإحداث التغييرات الازمة في شكل الخلية وحركتها.

الأنبيبات الدقيقة: مكونات ديناميكية خاصة بالهيكل الخلوي تجمع وتحلل بصفة منتظمة لتوفير قدر من الصلابة داخل السيتوبلازم، وأيضاً تعمل كـ«طرق» للنقل عبر الخلية.

الميتوكوندريا: مواضع إنتاج الطاقة لكل الأنشطة الخلوية.

النواة: تحتوي على «المخطط الأولي» لكل النشاط الخلوي مخزناً في شفرة على الحمض النووي «دي إن إيه»، وهو ما يستلزم وجود تفاعل مكثف ومستمر مع السيتوبلازم.

الغلاف النووي: الغشاء المزدوج الذي يفصل النواة عن السيتوبلازم. ويحصل الغشاء الخارجي بالشبكة الإندوبلازمية.

المسام النووية: آلاف من القنوات في الغلاف النووي تحكم في عمليات التبادل السريعة بين النواة والسيتوبلازم.

النُّوَيَّة: مواضع إنتاج الريبوسومات والحمض النووي «آر إن إيه» المركّز.

الغشاء البلازمي: غشاء مزدوج دهني تتخلله بروتينات تحيط بالخلية، مع وجود مواضع متخصصة لاراتبطة والاتصال بالخلايا المجاورة.

الريبوسومات: آلات جزيئية عديدة (ملايين لكل خلية) تجمع البروتينات.

الفجوات العصارية والحوبيصلات: مجموعة متنوعة من المكونات المحاطة بالأغشية تؤدي وظائف متخصصة في خلايا معينة.

في البكتيريا، يكون الحمض النووي «دي إن إيه» دائرياً، ويبقى مكشوفاً داخل محتويات الخلية؛ أما في الخلايا النباتية والحيوانية، فيوجد داخل عضية خلوية تسمى النواة؛ حيث تكون منظمة في كروموسومات. يُطلق على الخلايا ذات الأنوية اسم «حققيات النواة»، في حين تتميز محتويات «بدائيات النواة»، مثل البكتيريا بدرجة ضئيلة نسبياً من التخصص في عضيات خلوية داخلية منفصلة.

تتكاثر كل الخلايا بالانقسام إلى نصفين. و تستطيع بعض أنواع البكتيريا زيادة محتوياتها بسرعة تكفي لحدوث الانقسام من خلال عملية تعرف بالانقسام الثنائي في فترة لا تتجاوز ٢٠ دقيقة. أما حققيات النواة الأكبر حجماً، ف تستغرق جزءاً كبيراً من اليوم حتى تُضاعف حجمها قبل الانقسام. تتسم الخلايا بوصفها آلات بتنوع في المكونات وكفاءة في الأداء لا نظير لها. والوحدات البنائية الأساسية للخلية هي الجزيئات البروتينية، وتحتوي كل خلية على عشرات الآلاف من البروتينات المختلفة في واحدة من حققيات النواة، لكن هناك يصعب تقدير الأعداد الفعلية للجزيئات المتنوعة في الـ ١٠٠ مليون جزيء من تقديرات خاصة بالبكتيريا التي يتكون ٤٠٪ من حجمها من نحو مليون جزيء من البروتينات القابلة للذوبان. يكُون نحو ٥ ملايين جزيء صغير ٣٪ منها، ويمثل الحمض النووي «دي إن إيه» ٢٪. أما الغشاء الخلوي وجدار الخلية البكتيرية الخارجي، فيتمثلان نحو ٢٠٪ من حجمها، وت تكون باقي المكونات من جزيئات مطلوبة لتخليق البروتينات تتضمن ٢٠٠٠ ريبوسوم. يمكن أن تزيد تلك الأرقام ألف مرة مع الزيادة في الحجم في الخلايا النباتية والحيوانية، التي قد تحتوي على مئات العضيات الخلوية الفردية مثل الميتوكوندриا ونحو ١٠ ملايين ريبوسوم. والريبوسومات آلات جزيئية صغيرة تعمل على تجميع البروتينات الجديدة، وهو عامل مهم فيبقاء الخلايا وتوفير بروتينات جديدة قبل انقسامها.

من الصعب إيجاد آلية من صنع البشر تضاهي في عملها نشاط الخلية العادية. ربما يكون أكبر جهاز كمبيوتر فائق على وجه الأرض هو الأقرب، لكن ستتفقده القدرة على مضاعفة نفسه فعلياً بواسطة معالجات أسرع. ربما يبدو هذا غريباً، لكنه قد يكون

معقولاً أكثر عندما تعرف أن الخلايا قد استغرقت نحو 4 مليارات عام لتنظيم أنشطتها، مدفوعةً في ذلك دائمًا بالضغوط المتواصلة التي يفرضها الانتخاب الطبيعي. بعبارة أبسط، يعني الانتخاب الطبيعي أنه إذا تكيفت الخلية مع بيئتها وتغذت وتکاثرت، فإنها ستبقى، أما عجزها عن ذلك فيعني موتها. أسفرت هذه العملية عن نظام إصلاح ذاتي التکاثر وذاتي الاكتفاء، يعمل بدرجة عالية من الكفاءة نادراً ما يقترب منها أي نظام بشري. تهدف تكنولوجيا النانو – هندسة النظم الوظيفية على مستوى الجزيئات – في أغلبها إلى استنساخ التفاعلات الجزيئية بمعدلات الكفاءة الموجودة في الخلايا الحية. فإلى جانب عملية الأيض (النشاط الكيميائي اللازم للحياة) ذات الكفاءة العالية، فإن الخلايا قادرة أيضاً على إنتاج صلابة بنوية لا نظير لها، كما هو الحال في الخلايا التي تعطي الأخشاب والخيزران والنخيل معدلات أداءً ميكانيكيًّا استثنائيةً، مقارنةً بنظائرها مما هو من صنع البشر (عادةً ما تستخدم ناطحات السحاب في الشرق الأوسط الخيزران المحلي بدلاً من السقالات المصنوعة من الصلب).

(٥) الأنسجة والتمايز

الخاصية الأساسية التي تميز حقيقيات النواة هي قدرتها على تغيير شكلها ومكوناتها وأيضاً على إداء مهمة معينة هي التمايز؛ وهي مهارة تتيح لها التجمع معاً وتكوين أنسجة متعددة الخلايا وتجميع هذه الأنسجة معاً في صورة أعضاء، ثم تكوين كائن حي كامل مثل الإنسان. يتكون جسم الإنسان من نحو ٢٠٠ نوع مختلف من الخلايا تشكل الأنسجة الأربع الأساسية، وهي: النسيج الطلائي (الظهارة؛ وهو النسيج الذي يكسو الأسطح)، والنسيج الضام (الدم والعظم والغضروف)، والنسيج العضلي، والنسيج العصبي. تُنتج الخلايا بمعدلات مختلفة إلى حد كبير، بدايةً من الحيوان المنوي (بمعدل ألف في الوقت الذي تستغرقه نبضة القلب)، وحتى الخلية العصبية التي قد تبقى عمرًا كاملاً. تبقى بعض خلايا الدم لدى الإنسان نحو ٨ ساعات فقط، في حين تعيش كرات الدم الحمراء في الجسم نحو ١٢٠ يوماً.

إذا ضربنا مثلاً على التمايز، يمكن أن نلقي نظرة سريعة على الخلايا التي تكون الحاجز بيننا وبين البيئة المحيطة. تعرضت الخلايا الموجودة على سطح الجلد لعملية «إعادة تشكيل» (تمايز) كبرى حتى تصبح خلايا قرنية، وهي صفات مستوية متعددة الأضلاع مكونة في الغالب من الكيراتينين (نفس البروتين الذي تتكون منه الأظفار والشعر

وأيضاً ريش الطيور). تقضي الخلية القرنية يوماً أو نحو ذلك على السطح قبل أن تُبعد وتُستبدل بها خليةٌ من الأسفل، بحيث تتكون طبقة جديدة من الخلايا الجلدية كل يوم طوال حياتنا. تُستبدل تلك الخلايا المبعدة بواسطة عملية انقسام خلايا غير معدلة تتمايز وهي تمر لأعلى عبر طبقات الخلايا التي يبلغ عددها ٢٤ طبقة تُشكّل السُّمْك الإجمالي للجلد البشري. إن التخلص من الطبقة العليا للخلايا القرنية يزيل بكفاءة بقایا الجلد المتراكمة، إلى جانب ٧,٥ ملايين بكتيريا لكل سنتيمتر مربع والزوائد الفطرية المتعددة التي تحاول باستمرار استيطان السطح الخارجي للبشرة. هناك ألف خلية قرنية لكل مليمتر مربع، ومساحة سطح الجلد الكلية تساوي أقل من مترين مربعين؛ مما يؤدي إلى حدوث فقدان (واستبدال) يوميًّا نحو ألفي مليون خلية.

تشكل الخلايا الجلدية التي يتخلص منها جسم الإنسان نحو ٦٠٪ من الغبار المنزلي، وتلك التي نفقدتها في الفراش هي الغذاء اليومي لنحو مليون من عث الغبار الذي يعيش في مراتب الأسرة. لا تُستبدل كل أجزاء أجسامنا بهذا المعدل، لكن الجلد – أكبر أعضاء الجسم – هو مثالٌ جيد للخصائص الأساسية للخلايا؛ لأنّها التناصح والانقسام والتمايز والوقت المنقضي كجزء وظيفي من أحد الأنسجة وأخيراً الموت.

(٦) هل الكائنات وحيدة الخلية بسيطة؟

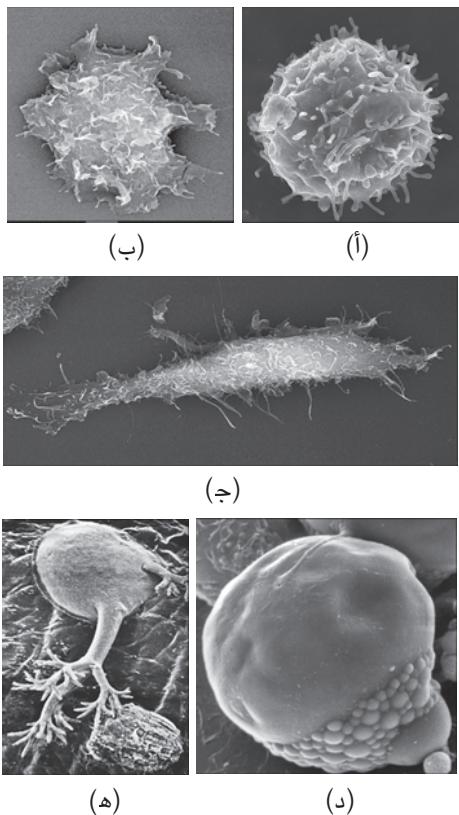
في تناقض صارخ مع الغرض الوحد في الحياة الذي تسعى إليه إحدى خلايا الجلد، يجب أن ننظر لشكل الحياة لدى حقيقيات النواة التي تتكون من خلية واحدة. فنظرًا لأنّها صغيرة الحجم، يمكن أن نعتبرها «بسيطة» و«بدائية». لكن حتى تبقى على قيد الحياة، فهي تحتاج للبحث عن الطعام، والتعايش مع بيئات عدائية في أغلب الأحيان، والتکاثر، وتجنب التعرض للالتهام من قبل كائنات أخرى. تعد الأولياتُ أكبر مجموعة من الحيواناتِ وحيدة الخلية وأشهرُها «الأمبيا». لوحظ أن الأمبيا تطارد وتمسك بأوليائ آخرى مثل «البراميسيوم»، ويمكن تشبيه ذلك بأسد يطارد حمارًا وحشياً. والأكثر خداعاً هي تلك المجموعة من الأوليات التي تسمى المصيصيات؛ فتلك الكائنات وحيدة الخلية مثل «ديندروكوميتس بارادوكسوس» لا تطارد غيرها للحصول على الطعام، بل تلحق نفسها بأسطح متعددة وتمد مجساتها بمجساتها يحدث شلل فوري للفريسة، ويُمتص جسمها عبر المجرس إلى جسم المصيصي؛ مما يحول الفريسة لغلاف منكمش في

غضون دقائق. والطريقة الفعلية لنقل محتويات الفريسة غير معلومة، لكنها مدفوعة بمجموعة مدهشة من التراكيب السيتوبلازمية التي تُعرف بالأنبيبات الدقيقة التي توجد داخل مجسات المصيصيات (انظر شكل ٣-٢ ج؛ سنتناول الأنبيبات الدقيقة بالشرح في الفصل الثاني). بعد الحصول على وجبة جيدة، ربما تقرر المصيصيات أن «تنزاوج»، وهي عملية تتطلب اتصال المجسات المتحورة بعضها مع بعض؛ مما يسمح بتبادل النوى (لديها «نواة كبيرة» واحدة وثلاث نووية صغيرة). إذا لم يكن الطعام والتزاوج كافياً، «فللدندروكوميتس» مهارة أخرى مدهشة. فهي تعيش متصلة بصفائح الخياشيم لنوع من القشريات يعيش في الماء العذب وهو «الجاماروس». يطرح «الجاماروس» قشوره باستمرار، وهكذا يخاطر «الدندروكوميتس» بالبقاء على قشرة خالية، وقدان الدفق المستمر من المياه على صفائح الخياشيم وما تجلبه من فرائس. غير أن «الدندروكوميتس» يدرك المراحل الأولى لعملية طرح القشور (ربما بالاستجابة للهرمون المسؤول عن ذلك)، ويتحول إلى شكل يحمل أجزاءً تُعرف بالأهداب، تسمح له بترك هذا الكائن والعنور على مجموعة جديدة من صفائح الخياشيم (سنتناول الحديث عن الأهداب في الفصل الثاني). وهكذا، فإنه قد يكون للكائنات وحيدة الخلية «البسيطة» نمط حياة على نفس درجة التعقيد الموجودة في العديد من الكائنات متعددة الخلايا.

على الرغم من أن الأوليات (والنباتات وحيدة الخلية) لا بد أن تتفاعل مع البيئة المحيطة حتى تتمكن من البقاء على قيد الحياة، فإن إدراكتها مقصورة في الأغلب على التفاعلات الفيزيائية والكميائية التي تحدث في أغشيتها، لكن مع بعض السمات المثيرة للدهشة. ففي النباتات وحيدة الخلية مثل الطحالب الخضراء «كلاميدومonas»، هناك «بقعة عينية» داخل البلاستيد الخضراء تظهر تحت الميكروскоп الضوئي. وبالبقعة العينية هي كتلة متشابكة من الأغشية بها صفوف من الحبيبات تحتوي على نحو ٢٠٠ نوع مختلف من البروتينات، بما في ذلك الروذوبسين الموجود في شبكيّة العين لدى البشر. والإشارات الصادرة من البقعة العينية الحساسة للضوء تجعل الطحالب تجاه الضوء الأكثر سطوعاً، ولكن بعيداً عن الضوء شديد السطوع. وعلى الرغم من أنه قد يُنظر إلى البقعة العينية على أنها عين بدائيّة، فلا توجد آلية لتكوين الصور، وليس هناك حاجة لذلك؛ حيث إن البقعة العينية توفر كل المعلومات المطلوبة لاحتياجات الكائن؛ مما يساعد على تمييز إيقاع الليل والنهار والقيام بالنشاط الخاص بالتمثيل الضوئي على أفضل نحو ممكن.

(٧) زراعة الأنسجة

حصلنا على قدر هائل من المعلومات عن خلايا الثدييات من الدراسات المعملية؛ حيث تنمو الخلايا في دوّرق زجاجي أو بلاستيكي به مرق مغذٍّ محفوظ عند ٣٧ درجة مئوية في جوٌّ نسبة ثانية أكسيد الكربون فيه ٥٪، ومن ثم إعادة خلق الظروف الموجودة في الجسم قدر الإمكان. يمكن زراعة الخلايا النباتية أيضًا، عادةً مع نزع جدار الخلية. ترجع بدايات عمليات إنماء الخلايا والأنسجة خارج الجسم إلى أواخر القرن التاسع عشر، وقد وضع منهجية زراعة الخلايا والأنسجة روس هاريسون في بالتيمور بالولايات المتحدة حوالي عام ١٩١٠. عادةً ما تنمو الأنسجة مثل أنسجة الرئة المأخوذة من أجهزة فتران المعامل كخلايا وحيدة؛ مما يؤدي إلى تكوين «مزارع أولية»، لكن عمرها دائمًا ما يكون قصيراً؛ إذ تموت بعد نحو ٥٠ عملية من انقسام الخلية. تحتاج الخلايا المأخوذة من الأنسجة الصلبة التعلق بسطح إبر الزرع البلاستيكي حتى تنقسم وتنمو، أما خلايا الدم – التي توجد بطبيعة الحال في سائل – فلا تحتاج لهذا التعلق وتنمو في صورة «مستعلق». عادةً ما تزرع الخلايا كنوع واحد، لكن المزارع المتعددة للخلايا كتلك التي تنمو من نخاع عظميٍّ مفصولٍ من الجسم ستبقى وستحافظ على التفاعلات الخلوية التي تحدث في الجسم. عندما يُستأصل جزء صغير من نسيج صلب ويوضع تحت ظروف المزرعة، تكون الخلايا التي تنمو أسرع هي تلك التي تستجيب للجروح في الحيوان. فهذه الخلايا، التي تُعرف باسم الأرومات الليفية، هي الخلايا التي تحافظ على النسيج الضام الذي يكون الإطار الهيكلي للجسم مثل الأربطة والأوتار. وبعد الإصابة بالجرح، تجمع الأرومات الليفية أطراف الجروح معًا، وتفرز الكولاجين الذي يكون النسيج التدبي. في الظروف الخاصة بزراعة الخلايا، تكون تلك الأرومات طويلة ورفيعة، ذات حافة موجّهة تنتشر في مقدمة الخلية وهي تتحرك فوق سطح الاستنبات (انظر الشكل ٢-١(ج)). في غضون بضعة أيام، تؤدي عمليات انقسام الخلايا المستمرة إلى أن يكون سطح الدورق مزدحماً بشكل متزايد. وعندما لا يكون هناك مكان لإعادة اتصال الخلايا المنقسمة الجديدة بسطح الاستنبات، يتوقف الانقسام. يسمى هذا بتثبيط النمو المعتمد على الكثافة وهو من سمات الخلايا الطبيعية، لا الخلايا الناشئة عن الأورام. عند هذه النقطة تُزرع الخلايا زراعة فرعية في دوّرق جيدة ذات كثافة أقل. ولأن المزارع الأولية تموت بعد نحو ٥٠ عملية انقسام، فإن هذا يفرض حدًّا زمنيًّا على أي سلسلة من التجارب؛ ولذلك تكون خطوط



شكل ٣-١: أنواع الخلايا وأشكالها. (أ) الخلية الجذعية المكونة للدم (كروية). (ب) الخلية الطلائية (مضلعة). (ج) الأرومة الليفية. (د) الخلية الشحمية (الدهنية). تنمو كل هذه الخلايا في مزرعة أنسجة. على الرغم من أن سطح الخلية الدهنية أملس، فالخلايا الأخرى أكثر نموذجية؛ حيث التغصنات والثنيات الغشائية والزواائد الإصبعية الشكل (زُغَيْبات) على سطحها. يتضح الاختلاف في الحجم بين الخلية الدهنية والخلية العاديَّة من خلال الخلية المستديرة الموجودة أسفل اليمين. (ه) ديندروكوميتس بارادوكسوس تتغذى على براميسيوم متصل بمجساتها.

الخلايا «الدائمة» (المأخوذة عادةً من الأورام) التي ستنقسم إلى ما لا نهاية؛ هي المفضلة من قبل الباحثين في كثير من الأحيان.

(١-٧) خلايا «هيللا»: أول خط خلايا بشرية دائم

على الرغم من أن خطوط الخلايا البشرية الدائمة المأخوذة من البشر تؤخذ عادةً من الأورام، فإن خزعات الأورام معروفة بصعوبة تثبيتها في مزرعة خلايا؛ حيث تنجح محاولة واحدة من بين كل مائة محاولة. المرة الأولى التي استُنْبِتَ فيها خلايا بشرية في مزرعة كخطٍّ خلايا دائمٍ كانت عام ١٩٥١، على يد جورج جاي في بالتيمور بالولايات المتحدة الأمريكية. سُميَت هذه الخلايا باسم خلايا «هيللا»؛ نسبةً لمصدرها، وهو خزعة من ورم في عنق الرحم من سيدة تدعى هينرييتا لакс. شُحِّنَت حالة هينرييتا في مستشفى جونز هوبكينز، وهو واحد من المستشفيات القليلة جداً في أمريكا عام ١٩٥١ التي يمكن أن تعالج السرطان دون تأمين صحي. في ذلك الوقت، وعلى الرغم من أن الخلايا المأخوذة من خزعات الأورام على مستوى العالم كانت توضع باستمرار تحت ظروف استثناء، فإنها لم تكن تبقى على قيد الحياة سوى بضعة أيام. لكن خلايا هينرييتا بدأت تتضاعف خلال أيام، للأسف، تزامناً مع انتشار الورم بسرعةٍ وقوهٍ في جسدها؛ وهو ما أدى لموتها في خلال شهور. سرعان ما انتشرت أخبار خلايا هينرييتا في أواسط علم الأحياء الخلوي. واستجابةً للطلب العالمي على أول خط خلايا بشرية دائم، بدأ معهد توسكيني في إنتاج الخلايا على نطاق واسع؛ فكان يشحن كل أسبوع ٢٠ ألف أنبوبة أو ٦ تريليونات خلية. وهذا يعني أنه كل بضعة أشهر كان عدد من الخلايا التي تكفي لتكوين جسم هينرييتا نفسه يغادر خط الإنتاج. وقد خضعت خلايا هيللا لكل أشكال الاختبار الممكنة التي لم يكن أيًّا منها سينجح بالاستعانة بجسم بشري سليم. عُرِّضَت الخلايا لكل العقاقير التي ربما تكون مدمرة للأورام، وكل أنواع الإشعاع الممكنة ومجموعة متنوعة من السموم والفيروسات. في الغالب لم تستجب تلك الخلايا استجابةً مميزة على وجه الخصوص مقارنةً بالفصالات المختلفة لخلايا الثدييات، لكن كان من المهم إثبات أن خلايا المزرعة النسيجية البشرية لا تسلك سلوكًا فريديًّا من أي نوع. مع استنبات خلايا هينرييتا الآن على مستوى العالم وعلى مدار أكثر من نصف قرن، هناك ما يكفي من هذه السيدة (في شكل خلايا فردية) حول العالم لكي يعمّر مدینتها بالسكان. الواقع أن إحدى بناتها قد اقتنعت بعد مشاهدة فيلم «الحقيقة الجوراسية» أن هناك «نسخًا» من أمها في لندن؛ حيث قرأت أن الكثير من

الأبحاث التي أُجريت على خلايا هيلا قد تَمَّت هناك. على الأرجح لم يكن أبناء هييربيتا ليعرفوا أي شيء عن خلايا أحدهم ما لم يتبعها باحثو مستشفى جونز هوبكينز، الذين أرادوا مقارنة الحمض النووي «دي إن إيه» المأخوذ من تلك الخلايا مع أقرب نظير بشري لها. وقد نَبَّهُم هذا إلى صناعةٍ تدرُّ ملايين الدولارات وَضَعَ بذرتها الورمُ الذي أصَبَّت به أحدهم، وهو ما جعلهم (هم ومحامיהם) – في غير تعقل منهم – يحاولون الحصول على بعض المال من هذا الأمر. لكن لسوء حظهم، لم تكن هناك حقوق لعيّنات المرضى عام ١٩٥١، وحَكمت ولاية كاليفورنيا بعد ذلك بأن «الأنسجة المأخوذة من الشخص ليست ملْكه ولا يمكن الاتجار فيها». وحتى الآن، لا يزال أبناء هييربيتا عاجزين عن تحمل مصاريف التأمين الصحي في أمريكا. وبالرغم من مرور ٦٠ عاماً من البحث الدقيق، بما في ذلك تحليل الحمض النووي «دي إن إيه» الذي أجري مؤخراً، فما زالت الأسباب الحقيقية وراء الطبيعة التكاثرية لنمو خلايا «هيلا» غير معروفة. ويمكن أن نَعُدَّ هذه الخلايا «أعشاباً ضارة» للمزرعة النسيجية؛ حيث تستحوذ على العديد من خطوط الخلايا الأخرى بتلوينها تلويناً عَرَضِياً، وهي حقيقة اتضحت فقط عندما بدأ تمييز الخلايا المستنبطة في المختبر من خلال حمضها النووي «دي إن إيه» منذ نحو ٢٠ عاماً.

على مدى عقود، حامت الشكوك حول الأبحاث العملية التي أُجريت على الخلايا فيما يتعلق بمدى تمثيلها لهذه الخلايا؛ لأن الخلايا تنموا طبيعياً في بيئة ثلاثة الأبعاد في كائن متحرك، وهي معرضة لمجموعة متنوعة من الضغوط والعوامل لا تتعرض لها طبقة واحدة من الخلايا التي تنموا في طبق بلاستيكي. لكن ما يلفت النظر أنه على مدى أكثر من نصف قرن من البحث المكثف، أسفرت الخلايا المستنبطة في المزارع عن أقل القليل من المعلومات المضللة، ومن دون تلك المعرفة المتراكمة، فمن المستبعد وجود الإمكانيات الحالية لاستخدام الخلايا الجذعية في علاج الإنسان من الأساس.

الفصل الثاني

تركيب الخلايا

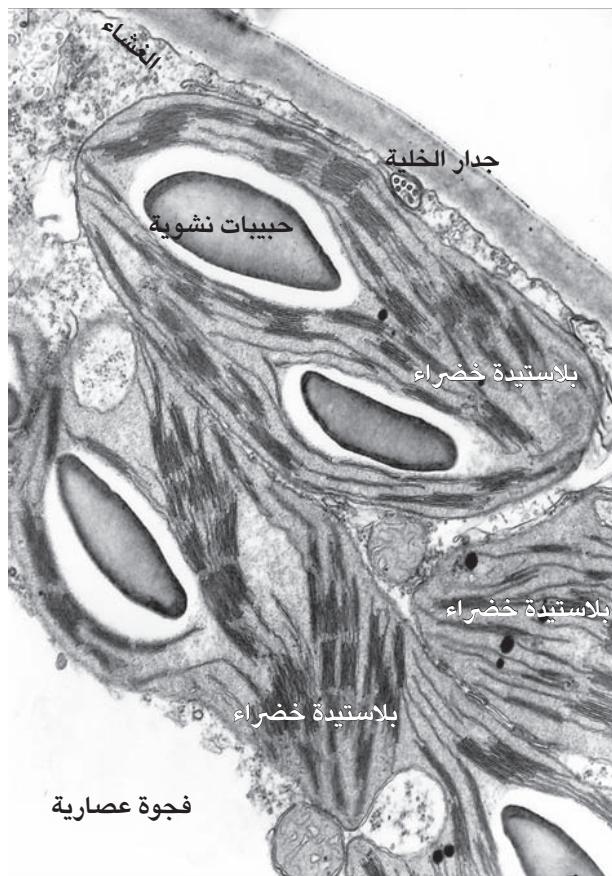
تشترك كل حقيقيات النواة في نفس التركيب الأساسي؛ فهي محاطة بغشاء ومتولدة بالسيتوبلازم الذي يوجد بداخله مجموعة متنوعة من العضيات المحاطة بأغشية تؤدي مهامً معينة. من العضيات الكبرى النواة التي تحتوي على الحمض النووي «دي إن إيه». في حجم يبلغ نحو واحد على ألف من حجم الخلية حقيقية النواة، نجد أن تركيب الخلية بدائية النواة بسيطٌ نسبياً بالمقارنة بها، على الرغم من أن البكتيريا لديها جوانب بنوية وأآلية شبيهة جدًّا بما هو موجود في حقيقيات النواة. فغشاء خلائيها يقوم على الطبقة المزدوجة الدهنية نفسها (التي سوف نناقشها فيما يلي)، وأيضاً تعمل آليتها الجزيئية مماثلةً في الريبوسومات التي تجمع البروتينات بالطريقة نفسها تقريباً كما في حقيقيات النواة. غير أن للبكتيريا تراكيب خلوية متخصصةً خاصةً بالحركة مثل السياط، وربما تكون لديها أغشية داخلية كما في حالة الفجوة الغازية التي تساعدها على التفاف. لكن الحمض النووي «دي إن إيه» في أي خلية بكتيرية عبارة عن جزيء دائري مفرد، ولا يوجد حيز منفصل للنواة.

(١) غشاء الخلية

كل الخلايا محاطة بهيكل حدودي هو الغشاء البلازمي الذي يعمل ك حاجز بينها وبين الخلايا الأخرى والبيئة الخارجية. وعلى الرغم من أن هذا الغشاء يحتوي على مكونات الخلية، فإن الكائنات وحيدة الخلية (بما فيها البكتيريا) عادةً ما تحتوي على مادة إضافية خارجها، وتميّز الخلايا النباتية بجدار خلوي قاسٍ من السيليلوز (شكل ١-٢). وقد أظهرت الأبحاث التي استمرت أكثر من قرن أن أغشية الخلايا عبارة عن مزيج

ديناميكي بالغ التعقيد من البروتينات والدهون. ومع أن الهيكل الأساسي للغشاء البلازمي رفيع جدًا — سُمك جزيئين دهنيين فقط يكوّنان طبقة مزدوجة دهنية — فهو قوي ومرن جدًا، وهو نفاذ أيضًا كي يسمح بالتبادل المستمر للجزيئات بين الخلية وما يحيط بها. ويتحقق هذا من خلال الماء الذي يدخل ويخرج باستمرار وبطريقة مُحكمة حاملاً جزيئات مثل الأكسجين (المطلوب كوقود) وطارداً الفضلات مثل ثاني أكسيد الكربون. ويمكن للغشاء ابتلاء أي مادة خارجية كبيرة الحجم، وهي عملية تسمى بالبلعمة. وُيطلق على العملية المعاكسة «إيماس»؛ أي قذف الخلية لاحتياتها، وفيها تصل فجوة محاطة بغشاء من المادة المراد إخراجها من الخلية إلى السطح؛ حيث يتاح الغشاء ان ويفتحان للخارج، مُخرجين المحتويات المراد إخراجها دون الإخلال بسلامة الغشاء ككل. أما عن الطبيعة الديناميكية لغشاء الخلية، فمعناها أن الغشاء البلازمي بالكامل «يُقلب» (أو يُستبدل) كل ساعة.

أجريت بعض التجارب الأولية التي درست التفاعلات بين الدهون والماء لتفسير خصائص الأغشية قُرب نهاية القرن التاسع عشر، وذلك على طاولة مطبخ في ألمانيا على يد العالمة أجنيس بوكيليس. درست أجنيس سلوك الزيت المصبوب على الماء في طبق مسطح، محددةً تأثير الشوائب على التوتر السطحي للسوائل. أرسلت نتائجها إلى اللورد رايلي الذي أُعجب جدًا بها، حتى إنه نشرها في المجلة العلمية «نيتشر» عام ١٨٩١. وفي عام ١٩٣٢، نال العالم إرفينج لانجموير — الذي كان يعمل في نيويورك — جائزة نوبل لإثباته أن الدهون التي تنتشر على سطح الماء تُنتج طبقة سمكها جزيء واحد، وأن كل الجزيئات موجهةً بالطريقة نفسها. يحدث هذا لأن أحد طرفي الجزيء الدهني ينجذب للماء (فهو مُحب للماء)، في حين ينفر الطرف الآخر (فهو كاره للماء). يأخذ كل جزيء دهني شكل مشبك الملابس الخشبي؛ حيث يكون جزؤه العلوّي هو الطرف المحب للماء، وذراعاه هما المنطقة الكارهة للماء. تطفو كل المشبeks على سطح الماء بحيث تكون رءوسها لأسفل وأذرعها لأعلى، مكوّنةً طبقة أحادية. وفي عام ١٩٢٥، عَزَل إفيرت جورتر وجيمز جرينديل أغشيةً من كرات الدم الحمراء، ووجدوا أن الغشاء مكونٌ من طبقة مزدوجة من الدهون؛ رءوس المشبeks المحبة للماء فيها في الخارج، والأذرع الكارهة للماء في الداخل. ولأن هناك ماءً داخل الخلية وخارجها، يتم الحفاظ على هذا الوضع؛ مما يحافظ على وجود السطحين الكارهين للماء معًا في الجزء الداخلي لطبقة الغشاء المزدوجة. شوهد هذا التنظيم مباشرةً بعد عقود مع ظهور الميكروسكوبات الإلكترونية؛



شكل ١-٢: قطاع من خلية نباتية يوضح الفروق الأساسية بينها وبين الخلية الحيوانية: جدار خلوي خارج غشاء الخلية، وبلاستيدات خضراء بداخلها حبيبات نشووية، وفجوة عصارية كبيرة في مركز الخلية.

حيث أظهرت قطاعات رقيقة ذات درجة تكبير عالية الأغشية خطين داكنين تفصل بينهما منطقة فاتحة (انظر الشكلين ١-٢ و ٥-٢(ج)). في عام ١٩٣٥، أشار جيمز دانييلي وهيو دافسون أن هذه الطبقة الدهنية المزدوجة مغطاة من الجانبين بطبقة

من البروتينات، وهو نموذج استمر قائماً حتى عام ١٩٧٢، حين أشار سيمور سينجر وجارث نيكولسون إلى أن البروتينات يمكن أيضاً أن تمتد عبر الطبقات الدهنية وتَظُهُر من جانبي الغشاء. والبروتينات التي تحمل هذا التركيب تسمى البروتينات عبر الغشائية، ويمكن لبروتين واحد أن يخترق الطبقة الدهنية المزدوجة عدة مرات. وجدير بالذكر أن جزيئات الدهون في أي غشاء تكون كثيرة الحركة؛ فهي تتحرك باستمرار بعضاًها خلف بعض هي وبروتينات الغشاء؛ مما يؤدي إلى وصف هذا النموذج بالغشاء «الفسيفسائي السائل». كشف مايكل إديدين النقاب عن نشاط الدهون هذا بدقة عام ١٩٧٠، عندما وسم الدهون الغشائية لنوعين مختلفين من الخلايا بمواد كيميائية فلورية إما خضراء أو حمراء؛ وهو ما أسفر عن نسيج مرقط من اللونين الأحمر والأخضر من خلايا فردية رُزِّعت معاً في مزرعة خلايا مختلطة. ثم أضاف إديدين فيروسات إلى المزرعة؛ وهو ما أدى إلى اتحاد أغشية الخلايا المجاورة بعضها مع بعض، ومن ثم مزج الجزيئات الدهنية لأغشيتها، وفي خلال ساعة حل محل الرقع الفلورية الحمراء والخضراء رقعة برتقالية كاملة؛ مما يوضح امتراج جزيئات الدهون الموسومة كلًّا على حدة داخل الأغشية المتحدة.

أثناء هذه الحركة المنتظمة للجزيئات الدهنية، تطفو مجموعات من البروتينات الغشائية في حركة حرة داخل الطبقة المزدوجة الدهنية مثل الكتل الجليدية الطافية في البحار القطبية. في بعض الأحيان تتجمع بعض الجزيئات الدهنية لبعض ثوانٍ مكونة تجمعات غشائية متخصصة. لم تُكتشف تلك التجمعات الغشائية إلا مؤخراً، ولا تزال وظيفتها غير مفهومة بالكامل، وإن كان يبدو أن لها دوراً في عمليات تبادل الإشارات بين الخلايا. هناك حوالي ٥٠٠ نوع من الجزيئات الدهنية الغشائية المختلفة تحيط وترتبط بالبروتينات المختلفة التي يمكن أن تكون قنوات عبر الغشاء وتحكم في التدفق المستمر للجزيئات عبه. وتمكن تلك القنوات الخلايا الحيوانية من الحفاظ على التركيز الداخلي للصوديوم الذي يساوي واحداً على عشرين من التركيز الخارجي. وهذا يتطلب ضخاً مستمراً للتخلص من الصوديوم، الذي لو لا ذلك لرفع الضغط الأسموزي في الخلية، الأمر الذي سيؤدي بدوره إلى سحب ماء للداخل؛ مما يؤدي إلى احتمال انفجار الخلية. في الوقت نفسه، يتم الحفاظ على البوتاسيوم داخل الخلية بتركيز أعلى بكثير من مستويات التركيز الخارجية، وتؤدي عملية الضخ الغشائية نفسها إلى إدخال البوتاسيوم بنفس معدل إخراج الصوديوم، وهي عملية تستهلك نحو ثلث الطاقة الإجمالية للخلية.

تعمل جزيئات البروتينات الموجودة على سطح الغشاء أيضاً عمل المستقبلات لإرسال إشارات إلى الجزيئات خارج الخلية. تُمرر تلك الرسائل عبر سلسلة من البروتينات داخل

الخلية إلى النواة لتنشيط الجينات، إذا كان هذا مطلوبًا؛ وذلك استجابةً للظروف المغيرة، تتفاعل الهرمونات مثل الأنسولين تفاعلاً مباشراً مع الغشاء؛ مما يسمح بمرور السكر إلى الخلية. إن كل ما يمر إلى داخل الخلية؛ إما أن يؤثر في نشاط الغشاء بما يحتوي عليه من ٥٠٠ نوع من الجزيئات الدهنية ونحو ١٠٠٠ نوع من البروتينات الغشائية، أو يتأثر به. «تشعر» الخلايا بما يحيط بها من خلال زوائد دقيقة تسمى الرغيبات (انظر الشكل ٣-١ (أ)-(ج)). في بعض الخلايا الطلائية، كتلك المسئولة عن امتصاص المواد الغذائية من الأمعاء، يتخذ الغشاء شكل حافة فرشاة؛ حيث تعمل الرغيبات المتراسدة بإحكام بعضها بجوار بعض على زيادة مساحة السطح ٣٠ مرة (انظر الشكل ٢-٥ في الفصل الخامس). ومع أنه من المستحيل ترتيب الأجزاء المختلفة من الخلية حسب أهمية كل منها بسبب الاعتماد المتبادل فيما بينها، فإنه من دون الأغشية، لن تكون هناك حياة مستقلة للخلايا.

(٢) الأغشية داخل الخلايا

الأغشية مهمة للغاية أيضًا داخل الخلايا لسبعين؛ الأول: لتوفير الأسطح التي يمكن أن تحدث عليها التفاعلات الكيميائية، والثاني: لتوفير مناطق منفصلة داخل الخلية؛ مما يسمح بحدوث التفاعلات الكيميائية التي لو لا ذلك لتدخل بعضها مع بعض. في البكتيريا، يحدد السطح الداخلي للغشاء البلازمي موضع كل شيء داخل الخلية، ويوفر نقاط اتصال لمحتويات الخلية التي يجب أن تكون في موضع معينة. باستخدام تشبيه الخلية بالمصنع، يمكن القول إن الأغشية الداخلية توفر طاولات العمل والأرضيات والأسقف والجدران لختلف أجزاء الخلية، في حين تمثل النواة المكتب الذي تخزن فيه المعلومات. في الخلايا الصغيرة، مثل البكتيريا التي عادةً ما تكون عصوية الشكل، يوفر الجزء الداخلي من الغشاء البلازمي مساحةً سطح كبيرةً بالنسبة للجزء الداخلي للخلية، بحيث يمكن لأي شيء يحتاج موضعًا ثابتاً أن «يُعلق» في الداخل؛ ولذلك، يكون للبكتيريا وغيرها من بدائيات النواة بشكل عام غشاءً داخليًّا صغيرًا، أو لا يكون لديها غشاء داخلي على الإطلاق. كما ذكرنا من قبل، فإن الحجم الداخلي لحققييات النواة يساوي الحجم الداخلي للبكتيريا ألف مرة؛ لأن حققييات النواة تتطلب نظامً أغشيةً داخليًّا كبيرًا يساوي مساحة الغشاء البلازمي نفسه بنحو مائة مرة. وهذا الفصل الداخلي للأنشطة الكيميائية الحيوية مهم؛ لأن هناك المئات من التفاعلات الكيميائية التي يمكن أن تتدخل

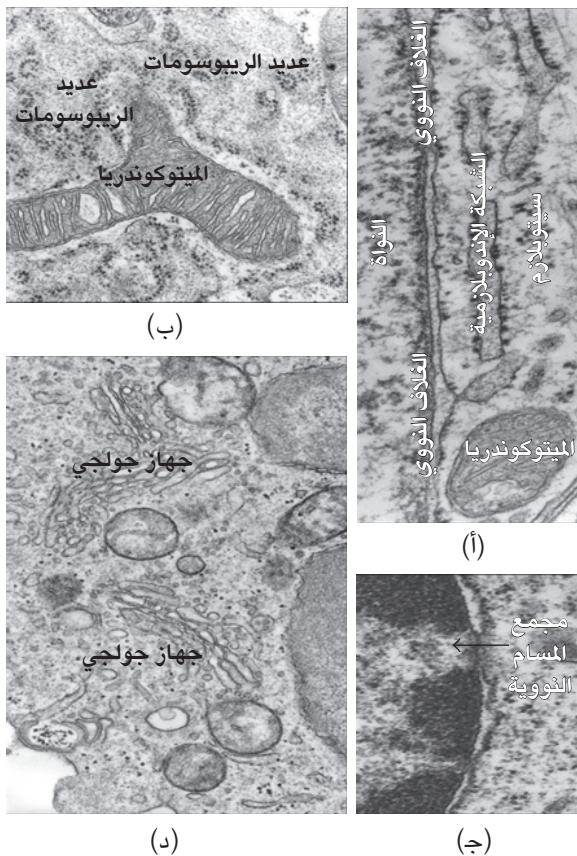
بعضها مع بعض على نحو خطير. وتتغلب بدائيات النواة التي لا تحتوي على أغشية داخلية (وحقائقيات النواة إلى حد ما) على هذه المشكلة من خلال تجميع مجموعات من الإنزيمات المحددة في تجمعات متعددة البروتينات تعمل ككيانات حرة داخل الخلية. بالإضافة إلى ذلك، تحصر حقائقيات النواة عمليات أيضية مختلفة داخل أقسام محاطة بأغشية. ومنظومة الأغشية الداخلية الكبيرة في حقائقيات النواة هي الشبكة الإندوبلازمية التي تمتد عبر الخلية بالكامل. وهذا الجزء من الخلية يسمى السيتوبلازم (وهو كل شيء داخل غشاء الخلية باستثناء النواة؛ انظر الشكل ٢-٢ (أ)، (ب))، وكل شيء فيه محاط بعصارة خلوية (السيتوسول)؛ وهي مزيج مركب من المواد المذابة في الماء تشبه «حساء جزيئياً» مكدساً بالمواد المختلفة.

(٣) العُضَيَّات

الثنتان من العُضَيَّات في السيتوبلازم – الميتوكوندريات والبلاستيدات الخضراء (في النباتات) – لهما غشاءان مزدوجان لا فرديان. وهذا في الأغلب أحد الآثار المتبقية عندما كانت هاتان العُضَيَّات تكوينات حرة في بداية تطور الخلية. وعندما دُمجتا في خلية أكبر أصبح غشاوتها محاطاً بغشاء خلية عائلهما. تحتوي الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء على الحمض النووي «دي إن إيه»، وهذا دليل آخر على أنهما كانتا تكوينات حرة فيما سبق. وهناك نظريتان حول الكيفية التي أصبحت بها البلاستيدات الخضراء والميتوكوندريا جزءاً من حقائقيات النواة: فربما «غرَّت» هاتان العُضَيَّات الخلية حقيقة النواة أو ابتعتها خليةً أكبر، مكونةً علاقة يتبادل فيها الطرفان المنفعة. وفَرَّتْ الخلية حقيقة النواة بيئةً «آمنة» أنتجت فيها الميتوكوندريا طاقة يمكن للخلية العائلة استخدامها، في حين أنتجت البلاستيدات الخضراء (في الخلايا النباتية) الجلوكوز من خلال عملية التمثيل الضوئي. في الميتوكوندريا، تُنْتج الطاقة من خلال الجلوكوز بواسطة عملية تسمى الفسفرة التأكسدية، تحدث على سطح الأغشية الداخلية المسماة الأعراف (شكل ٢-٢ (ب)). في البلاستيدات الخضراء، يتم إنتاج الجلوكوز من خلال إنزيمات خاصة بعملية التمثيل الضوئي في مجموعات الأغشية التي تسمى الثايلاكويديات (شكل ١-٢).

لدى كل العُضَيَّات الأخرى المحاطة بغشاءً (المعروف مجتمعاً بالفجوات العصارية أو الحويصلات) غشاءً واحداً مزدوج الطبقة. وتحتوي الخلية العاديَّة على نحو ١٠٠٠

تركيب الخلايا



شكل ٢-٢: التركيب والأغشية الداخلية للخلية. (أ) الغلاف النووي الذي يفصل النواة عن السيتوبلازم، والذي يحتوي على العضيات الأخرى بما فيها الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية. (ب) ميتوكوندريا محاطة بعديد الريبوسومات الحلزوني المتعلق بسطح الشبكة الإندوبلازمية. (ج) مجمع المسام التروية، والسهم يحدد اتجاه القناة. (د) أجهزة جولي مكونة من مجموعة من الأغشية.

من هذه الحويصلات، وعلى عدد مماثل من الميتوكوندريا. تحتوي الحويصلات الإفرازية على رُسل كيميائية مثل الهرمونات التي تُفرَّز من الخلية. وتحتوي الإندوسومات

والليوسومات والبيروكسيسومات (انظر الشكل ٢-١) كلُّها على أمزجٍ مختلفة من الإنزيمات، وهي البروتينات التي تحفز التفاعلات الكيميائية. ويمكن تشبيه الليوسومات بمعدة الخلية؛ إذ تحتوي على الإنزيمات المُحللة التي تُحلل المادة الحيوية إلى مكوناتها لتوفير الغذاء للخلية. ويمكن للليوسومات أيضًا أن تتَّحد مع الفجوات أو الخلايا البلعومية التي تحتوي على المادة المبتلة مثل البكتيريا؛ مما يؤدي إلى القضاء على الكائنات الدخيلة وهضمها. وقد اكتشف العالم البلجيكي كريستيان دو دوف الليوسومات، وهو اكتشف نال عنه جائزة نobel عام ١٩٧٤. واكتشف أيضًا البيروكسيسومات التي تتضاعف بالانقسام مثل الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء، غير أنها لا تحتوي على «دي إن إيه». وتشترك البيروكسيسومات في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية، وتحتوي على ٥٠ إنزيمًا مختلفًا على الأقل. وهي مهمة في تحليل (أكسدة) مواد مثل الدهون، موفَّرةً مصدرًا كبيرًا من الطاقة الأيضية في الخلايا النباتية والحيوانية وخلايا الخميرة؛ ولأنَّ أحد نواتج عملية الأكسدة هو فوق أكسيد الهيدروجين الذي يشكل ضررًا على الخلية، تحتوي البيروكسيسومات أيضًا على إنزيم يسمى الكاتالاز، وهو يحلل فوق أكسيد الهيدروجين إلى ماء. البيروكسيسومات أيضًا مواضع لتخليق إنزيمات عديدة، الموجودة منها في الخلايا الكبدية مسؤولة عن إنتاج الصفراء. وكما هو الحال مع معظم العضيات الفردية، يتربَّ على الطفرات التي تحدث في تكوين البيروكسيسومات نتائج بالغة الخطورة، وأيُّ خلل حادٌ عادةً ما يؤدي إلى بوصلة مخصوصة عاجزة عن إتمام عمليات الانقسام.

يتم إنتاج البروتينات الخاصة بمحتويات الفجوات العصرية المختلفة؛ مثل الليوسومات والبيروكسيسومات في أغشية الشبكة الإندوبلازمية. وقد اكتُشفت الشبكة الإندوبلازمية من قِبَل ثلاثة من العلماء الرُّؤَاد الذين اكتشفوا الميكروسکوب الإلكتروني — كيث بورتر وجورج بالاد من نيويورك، وفريتيوف شوسترلاند من السويد — في أوائل خمسينيات القرن العشرين. يسمح الميكروسکوب الإلكتروني بالتكبير ألف مرة مقارنةً بالميكروسکوب الضوئي التقليدي، لكنه يفرض صعوبات في إعداد العينات؛ حيث إن الشعاع الإلكتروني لا يمكن أن يمرَّ إلا من خلال مقاطع رفيعة جدًا. ومن أجل التغلب على صعوبات إعداد العينات للميكروسکوب الإلكتروني، بدأ بورتر وزملاؤه فحص تركيب الخلية بطريقة لم تخطر على بال أحد من قبل. ففي وقت واحد شوهدت الكتل غير المحددة الشكل وغير المنتظمة في الميكروسکوب الضوئي في صورة عضيات

متمايزة واضحة مثل الميتوكوندриا (الشكل ٢-٢(ب)). وحسبما ورد على لسان دون فاوسيت، أحد زملاء بورتر وبالاد: «من وجهة نظر علماء دراسة أشكال الكائنات الحية، يحمل العَقد الذي امتد بين عامي ١٩٥٠ و ١٩٦٠ نفس التطلع والإثارة اللذين يصاحبان استكشاف قارة جديدة». ولا تزال صور فاوسيت التوضيحية لفوق البنية الحيوية لأنسجة البشرية من الأعمال الكلاسيكية حتى هذا اليوم.

(٤) توفير الطاقة اللازمة للخلية

تم عزل الميتوكوندريا عزلاً كيميائياً حيوياً وتحليطها لأول مرة على يد ألفريد لينينجر عام ١٩٤٩؛ مما أكد وجود الإنزيمات المطلوبة لإنتاج الطاقة من خلال عملية الفسفرة التأكسدية، وهي عملية ذات كفاءة عالية تتأكسد فيها المواد الغذائية لإنتاج ثلاثة فوسفات الأدينوسين. تُخزن الطاقة الازمة للعمل وتكون البروتينات وتحريك مكونات الخلايا في جزء من ثلاثي فوسفات الأدينوسين. أما الطاقة في ثلاثي فوسفات الأدينوسين فتُخزن في روابط فوسفات «عالية الطاقة». لتوضيح إحدى العمليات الكيميائية الحيوية بإيجاز نقول: إن هذه الطاقة تأتي من تحرر الإلكترونات في دورة حمض الستريك داخل حيز الغشاء الخاص بالميتوكوندريا، فينتج عن ذلك سنتاز ثلاثي فوسفات الأدينوسين، وهو إنزيم يكون بعد ذلك ثلاثي فوسفات الأدينوسين. تنطلق الطاقة من ثلاثي فوسفات الأدينوسين عند تمييه روابط الفوسفات (وهي عملية ينقسم فيها الجزء إلى جزأين بالإضافة جزء ماء). ومع انطلاق الطاقة يتحول ثلاثي فوسفات الأدينوسين إلى ثنائي فوسفات الأدينوسين، الذي يعاد تحويله ثانيةً إلى ثلاثي فوسفات الأدينوسين، مخزنًا الطاقة مرة أخرى، ومستعدًا للعمليات التالية.

بعد ثلاثة أعوام فقط من وصف الخصائص الكيميائية الحيوية للميتوكوندريا على يد لينينجر، أظهرت صور الميكروскоп الإلكتروني التي التقطتها بالأد ترسيب غشاء الميتوكوندريا المذهل (الشكل ٢-٢(ب)). يعكس ترتيب هذه الاكتشافات اتجاهًا عامًّا بأن الدراسات الكيميائية الحيوية قد أسفرت في أغلب الأحيان عن معلومات مهمة حول العديد من أجزاء الخلية قبل تصويرها فعليًا باستخدام الميكروскоп الإلكتروني، على الرغم من أنَّ مختص الميكروسكوبات يرى أنه لا شيء يضاهي رؤية مكونات الخلية باستخدام الميكروскоп. فيمكن توضيح المناهج المختلفة لكلٍّ من عالم الكيمياء الحيوية وعالم الأحياء كما يلي: افترض أن كلِّيما لم يَرَ من قبلٍ ساعةً يَدِ، وأنه قدَّمت إليهما

واحدة بغرض فحصها. بعد بضعة أيام، سيذكر عالم الكيمياء الحيوية أن الساعة تم تحليلها عن طريق فصل مكوناتها الأساسية. وسيُظهر هذا التحليل أن الساعة مكونة من نسب مختلفة من النحاس، والنحاس الأصفر، والصلب، والبرونز، وربما بعض ماسات. أما عالم الأحياء فسيعيد الساعة على حالتها؛ لأنه لن يفعل شيئاً سوى إزالة الجزء الخافي قائلًا: إنه يبدو أنها تتضمن نابضًا يحرك مجموعة من التروس المداخلة التي تحرّك ذراعين في الجزء الأمامي من الساعة. يبدو أنهما تدوران بسرعة منتظمة. مع بساطة هذه المقارنة، فإنها تعطيك فكرة عن الاختلافات بين المنهج القائم على التحليل الذي يتبعه عالم الكيمياء الحيوية، والمنهج القائم على الملاحظة الذي يتبعه عالم الأحياء. لحسن الحظ أتى الجمع بين المنهجين بثمار مفيدة بالفعل في علم الأحياء الخلوي.

(٥) إنتاج البروتينات

إذا عدنا إلى الشبكة الإندوبلازمية، فسنجد أن معظم أغشية الشبكة الإندوبلازمية مغطاة بالريبوسومات (الشكل ٢-٢ (أ)). وتعرف بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة، في حين أن باقي الأغشية غير مغطاة بالريبوسومات (الشبكة الإندوبلازمية الملساء). ووظيفة الريبوسومات هي تكوين (تخليق) بروتينات من الأحماض الأمينية، والاحتفاظ بتلك الأحماض وتجميعها معاً لتكون الببتيدات ثم عديدات الببتيد والبروتينات الكاملة. تشتهر إحدى سلاسل جزيئات الحمض النووي «آر إن إيه» في تكوين البروتينات. فداخل النواة، يجري أولاً نسخ تسلسل قواعد النيوكليوتيدات المكونة لشفرة بروتين معين من قالب الحمض النووي «دي إن إيه» في عملية تسمى النسخ؛ مما يؤدي إلى إنتاج جزء جديد من الحمض النووي «آر إن إيه» الرسول. يمر «آر إن إيه» الرسول خارج النواة، ويُخضع في أثناء ذلك لعملية تعديل (تسمى التضفير). ما إن يصل «آر إن إيه» الرسول إلى السيتوبلازم، حتى تتحدد معه الريبوسومات؛ حيث يعمل بعدها كقالب للربط بين الأحماض الأمينية في البروتينات، في عملية تسمى الترجمة. تُنقل الأحماض الأمينية إلى الريبوسوم بواسطة جزيئات «آر إن إيه» قصيرة تعرف باسم «آر إن إيه» الناقل. تدخل البروتينات المكونة على الشبكة الإندوبلازمية الحيز (التجويف) بين أغشية الشبكة الإندوبلازمية (الشكل ٢-٢ (ب))؛ حيث تُطوى في عملية أخرى قبل تمريرها لموقع أخرى مثل أجهزة جولي (الشكل ٢-٢ (د)). وجهاز جولي هو تجمع من الحويصلات الغشائية المنبسطة؛ حيث تُجمَع البروتينات الجديدة في فجوات عصرية لتوزيعها عبر

الخلية، وقد تدخل السكريات أيضًا في هذه العملية المعروفة باسم الارتباط بالجلوكوزيل. تخضع البروتينات المخلقة حديثًا لمراقبة جودة صارمة، وإن حدث أن وُجد بها عيب من أي نوع، فإنها تُوسم بواسطة جزيئات اليوبيكينيين كي تتعرض للانحلال السريع. يترتب على الخلل في طي البروتينات عواقب وخيمة؛ إذ يؤدي إلى اضطرابات مثل مرض التليف الكيسي ومرض السكر. ربما تقل فاعلية آليات التحكم في جودة البروتينات مع التقدم في السن؛ مما يؤدي إلى الإصابة بمرض الزهايمير وغيرها من أمراض الانحلال العصبي المرتبطة بتقدم العمر.

ما إن تُخلق البروتينات الجديدة وتُطوى حتى تصبح بحاجة إلى الوصول لوجهتها الأخيرة داخل الخلية بين مليارات جزيئات البروتينات الأخرى التي تُخلق وتتحلل على نحو دائم. وقد تحتاج بعض البروتينات إلى أن تمر عبر حاجز غشائي واحد أو حاجزين قبل الوصول إلى المكان الذي ستؤدي فيه وظيفتها. وفي عام ١٩٧١، اقترح كل من جونتر بلوبيل وديفيد ساباتيني، من معهد روكلر في نيويورك، «فرضية إشارة» تُعطى فيها البروتينات بطاقة عنوان أو كودا بريديًا لضمان انتهائتها في أماكنها الصحيحة. تأخذ هذه العملية شكل تسلسلات قصيرة من الأحماض الأمينية التي تُعرف بالإشارات التخليقية، والتي ترتبط بعد ذلك بمستقبلات البروتينات؛ كي تسمح لها بالمرور عبر الحاجز الغشائني للوصول إلى أماكنها الصحيحة. في عام ١٩٩٩، نال جونتر بلوبيل جائزة نobel عن هذا العمل الذي فسر الآليات الجزيئية وراء الإصابة بالعديد من الأمراض. فالإصابة بالتليف الكيسي والداء الأوكسالي الأولي (مرض يسبب تكون حصوات الكلى في سن مبكرة) تُعزى إلى بروتينات عَجَّرت عن الوصول إلى أماكنها الصحيحة. وقد تبرع بلوبيل بالقيمة المالية لجائزة نobel، البالغة مليون دولار، لإعادة إعمار مدينة درسدن الألمانية — مسقط رأسه — بعد ما ألمت به الحرب بها من دمار.

(٦) إنتاج الدهون

إضافةً إلى دور الشبكة الإندوبلازمية في تخليق البروتين، فإنها عضية متعددة الوظائف تُرسل وتستقبل الإشارات، وتعمل كمخزن خلوي للكالسيوم، وهي مسؤولة أيضًا عن تخليق الليبيات. ففي الخلايا الفردية تُنتج الدهون على سطح الشبكة الإندوبلازمية في صورة قطرات فردية صغيرة (عملية تكون الدهون). ومع أن الدهون التي نعرفها، التي توجد حول حواف شرائح اللحم وعادةً حول محيط الخصر، تبدو ككتل متجانسة

صلبة؛ فهي توجد في شكل قطرات دهنية محاطة بغشاء داخل خلايا فردية تسمى الخلايا الشحمية (انظر شكل ٣-١(د)). وفي ظل التناول الدائم للمواد الغذائية، سُرّاكم الخلايا الشحمية المُمزَّي من القطرات الدهنية التي تتحدد مع جيرانها فتصبح أكبر حجمًا، ممثلاً النسبة الأكبر من حجم الخلية الذي يمكن أن يزيد ١٠٠ مرة عن حجمها «ال الطبيعي ». وهكذا تكون السمنة خللاً في توازن الطاقة الذي ينتج عن التراكم المستمر للقطرات الدهنية داخل الخلايا الشحمية. عند هذه النقطة ربما نأسف على كفاءة الشبكة الإندوبلازمية، فإلى جانب تخزين الدهون نجد أنها تعمل أيضًا على تخليل إنزيمات على الشبكة الإندوبلازمية المنساء؛ بهدف تكسير الدهون من خلال عملية تسمى التحلل المائي للدهون داخل الخلايا. ومن ثم فإن أحد العوامل الرئيسية في وزن الجسم هو التوازن بين تخليل وتكسير الدهون داخل الشبكة الإندوبلازمية. وبالنظر إلى آثار زيادة الوزن على الصحة، فمن العجيب أن نجد أن الدهون على المستوى الخلوي لم تتحطأ إلا باهتمام قليل نسبياً؛ إذ لم يفكر أحد في القطرات الدهنية إلا باعتبارها مجرد مستودعات تخزين بسيطة. مع ذلك توضح الدراسات الحديثة أن هذه القطرات هي عضيات بارزة، وأنها ليست مجرد «كتل من الدهون» بأي حال. إن كل حقائق النواة لديها القدرة على تكوين الدهون التي تُنتج كل الزيوت والشحوم المكونة طبيعياً؛ من زيت بذور اللفت والزيتون في الخلايا النباتية، إلى دهون الحليب واللانولين ودهون الخنزير في الخلايا الحيوانية. تتركز الجزيئات الدهنية على سطح الشبكة الإندوبلازمية، ثم تنضغط مكونة قطرة (تكون محاطة خصوصاً بغشاء دهنی وحيد الطبقة)، وتظل ملائمة للشبكة الإندوبلازمية؛ حيث توجد الإنزيمات التي تحفز تكون الدهون. ترتبط الميتوكوندريا ارتباطاً وثيقاً بأماكن تخلق الليبيدات؛ إذ توفر الطاقة اللازمة لتكوين الدهون. وترتبط الميتوكوندريا فعلياً بسطح الشبكة الإندوبلازمية بواسطة مجموعة من البروتينات الغشائية. ومع تراكم المزيد من الدهون تتحدد القطرات الفردية مع القطرات المجاورة؛ مما يؤدي إلى اندماج الأغشية المنفصلة، يليه إنتاج قطرات أكبر (الشكل ٣-١(د)). وأثناء تكسير الدهون ينعكس اتجاه تلك العملية، فتنقسم القطرات الكبيرة إلى قطرات أصغر، وتحلل الإنزيمات الخاصة بالشبكة الإندوبلازمية المنساء الجزيئات الدهنية التي تبرز من الغشاء، ومن ثم يحدث تقليل لحجم القطرة من الخارج للداخل. يمكن أن يحدث أيضاً ترسب الدهون داخل الخلايا الموجودة في بطانة الأوعية الدموية، بخاصة تلك المكونة لجداران الشريانين الأساسية. يؤدي تراكم الدهون إلى تكون

لوبيات دهنية تسبب الإصابة بتصلب الشرايين الذي يحد من تدفق الدم، ومن الممكن أن يؤدي إلى الإصابة بأزمات قلبية وسكتات دماغية. وفي موضع آخر يمكن أن يؤدي منع تدفق الدم أيضاً إلى الإصابة بفشل كلوي أو غرغرينا. زيادة تراكم الدهون عامل رئيسي أيضاً في الإصابة بمرض السكر من النوع الثاني ومرض الكبد الدهني. والتناول المفرط للكحوليات يمكن أن يحدث تغييرات في طريقة تحليل وتخزين الكبد للدهون؛ مما يؤدي إلى الإصابة بحالات أشد خطورة؛ مثل تليف الكبد. لحسن الحظ ما زال بالإمكان تحمل القطرات الدهنية في الخلية، ومن ثم يمكن تحسن الحالة مع تقليل تناول الكحول. إنَّ كلَّ المخاطر تتناقلنا لسؤال منطقي هو: ألم يكن من الأفضل ألا تحتوي أجسامنا على خلايا دهنية من الأساس؟ والرد أنها تعمل استجابةً للضغط التطورية، وهو ما يسمح بتخزين الطعام الذي ربما ساعدنا في البقاء على قيد الحياة في فترات نقص الطعام، ويسمح كذلك للعديد من الثدييات الأخرى بالبقاء على قيد الحياة ومواجهة مواسم الشتاء القارسة من خلال البيات الشتوي.

(١-٦) الخلايا الدهنية البنية

هناك نوع آخر من الخلايا الدهنية تسمى الخلايا الدهنية البنية، وفيها تتحلل الدهون لتوليد الحرارة. في البشر تحتوي أجسام الأطفال الرضع على أكثر الخلايا الدهنية البنية التي عادةً ما تتركز في مناطق الكتفين. وقد كان يُعتقد أن تلك الخلايا تُفقد في مرحلة البلوغ في معظم البشر، أما في الثدييات الصغيرة مثل الجرذان والفئران؛ حيث يكون فقد الحرارة أكبر (بسبب زيادة نسبة مساحة السطح إلى الحجم)، فإنها تبقى طوال الحياة. ويُظهر الإفراط في تغذية الفئران والجرذان أن باستطاعتها التخلص من الطعام الزائد في صورة حرارة. وعلى الرغم من أن حيوانات البيات الشتوي تراكم فيها كتل هائلة من الدهون البيضاء، حتى تحافظ على حياتها عدة أشهر دون طعام، فهي تستخدم خلاياها الدهنية البنية فقط عندما تخرج من بياتها حتى ترفع درجة حرارة أجسادها. وعندما أصبحت تقنية «التصوير المقطعي بالانبعاث البوزيتروني» هي تقنية التصوير الطبية القياسية منذ بضع سنوات، أظهر بعض المرضى (الذين كانوا يرتدون أردية المستشفى) فقط ومن ثم كانوا يشعرون بالبرد) بقعًا غريبة ذات نشاط أيضي عالي حول الكتفين والظهر، اختفت عندما شعر المرضى بالدفء. كانت تلك البقع ترسبات الدهون البنية نشطة بفعل البرد. الواقع أن البالغين يحتفظون بالدهون البنية، وبعض

الأفراد لديهم مخزون منها أكبر بكثير من الآخرين. من الأسباب المرجحة وراء قدرة بعض الأفراد على تناول ما يريدون دون أن يزدادوا وزنًا، هو أن لديهم خلايا دهنية بنية أكثر. نظرياً، إذا استطعنا تحويل خلايانا الدهنية البيضاء إلى خلايا دهنية بنية، سيسى لنا تناول ما نشاء وسينتهي بنا الحال بالشعور بمزيد من الحرارة دون اكتساب المزيد من الوزن. تختلف الخلايا الدهنية البنية عن البيضاء بسبب احتوائهما على ميتوكوندريا أكثر، وال الحديد الذي تحتوي عليه الميتوكوندريا هو ما يُفسِّر اللون البنى. وعملية الأيض العادمة التي تحدث داخل الميتوكوندريا، والتي تُنتِج الطاقة مخزنة في شكل ثلاثي فوسفات الأدينوسين، تتغير بحيث تولَّد الحرارة من خلال عملية تسمى تسرُّب البروتونات، تقوم بها بروتينات غير مقتنة تسمى مولدات الحرارة. وقد وُجد أن العمال الذين يتعرضون للبرودة الدائمة، مثل الغواصين في أعماق البحار، تراكم لديهم كميات من ترسيبات الدهون البنية أعلى بكثير من المعدلات الطبيعية؛ مما يشير إلى إمكانية إعادة إنتاج الدهون البنية في أجسام البالغين. لو استطعنا تحويل الخلايا الدهنية البيضاء إلى خلايا بنية (مثلاً حدث في زراعة الأنسجة)، فسوف نحظى بأداة فعالة لمواجهة السُّمنة؛ لأن الدهون الزائدة ستتعرض لعملية «حرق» بمعنى الحرفي.

(٤) تعديل إنتاج الدهون

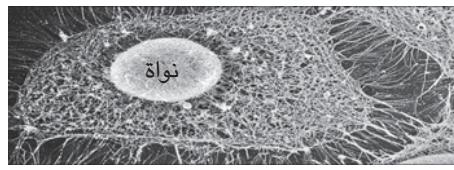
في الخلايا النباتية، يترتب على التعديل الوراثي لآلية تكوين الدهون نتائج مدهشة في حالة محاصيل البذور. فالكيمياء الحيوية لإنتاج الزيوت في الخلايا النباتية تتبع مسارات مشابهة لإنتاج الدهون في الخلايا الحيوانية، وقد حدث بالفعل تعديل وراثي لمجموعة من الإنزيمات (ناقلات ثنائية الجليسرويل التي تحفظ إنتاج الدهون الثلاثية) حتى تضاعف تقريباً إنتاج الزيوت وحمض الزيتيك في الذرة.

(٥) الهيكل الخلوي

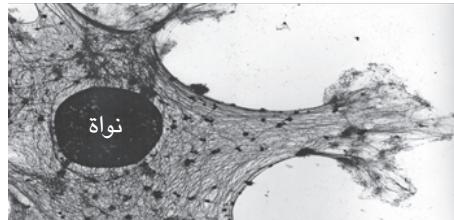
إن كلمة «هيكل» تستدعي في الذهن بقایا عظام شخص مات منذ فترة طويلة. إنَّ طول فترة بقاء العظام يرجع إلى ترسُّب مواد معدنية مثل فوسفات الكالسيوم في مصفوفة العظام بواسطة خلايا تسمى الخلايا البانية للعظام؛ مما يؤدي إلى صلابة العظام. في أثناء حياة الإنسان ترتبط عظام هيكل الإنسان معًا من خلال أوتار وأربطةٍ تربطها

بعضها ببعض بمروره وكأنها نظام من الروافع، بحيث تكون مستعدة لإنتاج الحركة المدفوعة بانقباض العضلات. وهناك هيكل ذات وظائف مشابهة داخل الخلايا؛ حيث تلعب الأنبيبات الدقيقة دور الروافع، بينما النشاط «العضلي» توفره خيوط الأكتين الدقيقة، إلى جانب الميوسين، التي ينزلق بعضها فوق بعض لتوفير الانقباض تماماً كما يحدث في العضلة نفسها. لكن على عكس الدوام والصلابة النسبية لهيكلنا العظمي العضلي، فإن السمة الأساسية للهيكل الخلوي هي الديناميكية والمرنة؛ حيث يمكن بناء (بلمرة) المكونات من الوحدات البنائية بسرعة ملحوظة، ويمكن هدمها بالسرعة نفسها عن طريق تحللها (إزالة البلمرة). إن الفكرة التقليدية عن كون الخلية باللون مملوءاً بمادة هلامية هي فكرة أبعد ما تكون عن الصواب؛ فشكل الخلية يتم التحكم فيه من الداخل، وتغيره إشارات تستقبل من البيئة الخارجية، ويتميز بالقدرة على الاستجابة السريعة. تغير الخلايا باستمرار من شكلها، وتغير مكانها نسبة إلى الخلايا المجاورة، أو تتحرك عبر الأنسجة الصلبة، أو تقطع رحلات طويلة في الجسم عن طريق الدخول والخروج من مجرب الدم. أضف إلى ذلك إعادة تنظيم الهيكل الخلوي بأكمله، وهو ما يلزم لفصل الكروموسومات عند الانقسام (كما سنوضح في الفصل الرابع)، وعندما تصبح الطبيعة الديناميكية للهيكل الخلوي هي السمة الأساسية له.

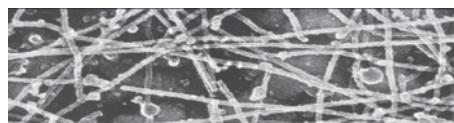
الهيكل الخلوي المنظم سمة مقصورة على حقيقيات النواة، على الرغم من وجود بروتينات مماثلة في شكل بدائي في بعض أنواع البكتيريا. فيمكن تعريف الهيكل الخلوي لحقويات النواة على أنه شبكة من ثلاثة أنواع من البروتينات الكبيرة: الأنبيبات الدقيقة (مكونة من بروتين أصغر هو التيوبولين)، والخيوط الوسطية (وهي مجموعة من البروتينات الليفية ذات الخصائص المشابهة)، والخيوط الدقيقة (المكونة من بروتين أصغر هو الأكتين) (شكل ٣-٢ (أ) و(ب)). كل بروتين من هذه البروتينات لديه العديد من البروتينات المرتبطة به لمساعدته في أداء دوره في كل جانب تقريباً من الأداء الخلوي. وعلى الرغم من أن كل عنصر من عناصر الهيكل الخلوي يمثل أجزاءً معينة في الأداء الخلوي المطلوب لتعديل الشكل والحركة، فإن أفضل طريقة للتفكير في الهيكل الخلوي هي اعتباره نظاماً متكاملاً يتضمن كل المكونات معاً. وإلى جانب مسؤولية الهيكل الخلوي عن جميع استجابات الخلية، فإنه يؤدي دوراً محورياً في تحريك المكونات داخل الخلايا؛ حيث تتفاعل الأنبيبات الدقيقة مع بروتينات الحركة مثل الداينين، موفرة «خطوط نقل» لحركة الحمولة الخاصة بالفجوات العصارية أو العضيات عبر الخلية.



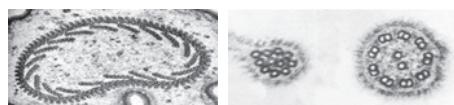
(أ)



(ب)



(ج)



(د)

(هـ)



شكل ٣-٢: مكونات الهيكل الخلوي: (أ)، (ب) شبكة الألياف المكونة للهيكل الخلوي لخلايا كاملة، وتظهر بعد إزالة العضيات السيتوبلازمية وتترك النواة المركزية فقط. (ج) أنبيبات دقيقة مجَّمعة في أنبوب اختبار. (د) مقطع من أحد السياط، يوضح ترتيب $9 + 2$ الأنبوبات المحوري. (هـ) مقطع من أحد مجسات المصيصيات، وهو يوضح مصفوفات الأنبيبات الدقيقة التي تحيط بقناة الطعام.

ثمة خلاف حول ما إذا كانت البروتينات الليفية تنتشر داخل النواة لتكوين هيكل مكافئ للهيكل الخلوي أم لا. ولأن الهيكل الخلوي مهم قطعاً لتنظيم السيتوبلازم، فمن الغريب أن تكون هناك مثل هذه المعارضه لفكرة وجود هيكل مكافئ في النواة. فُصل

بروتين الأكتين — أحد المكونات الأساسية للهيكل الخلوي — لأول مرة من العضلات منذ أكثر من ٧٠ عاماً مضت. والآن أصبح من المتعارف عليه أن الأكتين «غير العضلي» مكون أساسي في السيتوبلازم، وهو في واقع الأمر أكثر البروتينات انتشاراً في الخلية. لكن مؤخراً أصبح من المتعارف عليه أيضاً أن الأكتين مكون أساسي في الخلية؛ حيث يشكل جزءاً من ترتيب الهيكل النموي الخاص بالبروتينات الخيطية الطويلة إلى جانب الخيوط الوسطية لصفحة النوية (اللامينا) التي تعمل وكأنها سقالة ليفية لترتيب المكونات النووية، مكونة بذلك «الهيكل النووي» (انظر الشكل ١-٣ (ج) في الفصل الثالث).

(٨) الأهداب والسياط

للحظ وجود «ذيل» شبيهة بالسياط في خلايا فردية منذ بداية ظهور الميكروسكوب الضوئي في أواخر القرن السابع عشر. وعادةً ما يحرك واحد أو اثنان من تلك الذيول (السياط) الخلية عبر وسط مائي من خلال إحداث سلسلة من الموجات، بدءاً من القاع ووصولاً إلى القمة. وفي الأنسجة الطلائية التي تبطن بعض الأعضاء مثل الرئتين، تكون الخلايا مغطاة بالعديد من السياط (تسمى أهداباً عندما توجد بأعداد كبيرة) التي تحرّك طبقة سطحية من المخاط. في القصبة الهوائية تتحرك الأهداب جيئة وذهاباً، منتجة طبقة مخاطية تتحرّك بشكل منتظم لأعلى تجاه الحنجرة؛ مما يمنع أي تراكم للعوامل المعدية المحتملة في مجرى التنفس.

تمتلك بعض أنواع البكتيريا أيضاً سياطاً، لكنها بسيطة نسبياً، وتتكون من ذيل حزووني صلب يعمل كجهاز دفع يدور عند قاعدته بواسطة محرك جزيئي. تكون السياط والأهداب في حقيقيات النواة مثبتة داخل الخلية بواسطة بنية تسمى الجسم القاعدي، وتنتج حركتها الشبيهة بحركة السوط داخل السوط نفسه بواسطة منظومة من الأنبيبات الدقيقة المنتظمة في بنية تسمى الخيط المحوري. يقول دون فاوسيت في كتابه الشهير «الخلية» الذي صدر عام ١٩٦١: «قليلة هي الأنشطة الخلوية التي أبهرت مختصّي علم الخلايا أكثر مما أبهرتهم حركة السياط والأهداب». وفي عام ١٨٨٧، سَحَقَ جينسن سياط حيوانات منوية بين شريحة ميكروسكوبية وشريحة تغطية زجاجية، وأصفاً كيف أن ذيول الحيوانات المنوية قد «انسلّت إلى عدد من الليففات»، وذلك قبل ٦٠ عاماً من تأكيد ذلك بواسطة الميكروسكوب الإلكتروني. وقد أثبتت إيريني مانتون — وهي عالمة نبات إنجليزية استطاعت أن تحصل على ميكروسكوب إلكتروني بدائي من

خلال نظام «الإعارة أو التأجير» بعد اندلاع الحرب العالمية الثانية من الولايات المتحدة – أن هناك ١١ ليفة في السياط النباتية، تماماً كما هو الحال في السياط الحيوانية، مؤكدةً على أن بنية السياط قد احتفظ بها على نحو مثير للدهشة على مدار عملية التطور. يتكون الخط المحوري «العادي» من زوج مركزي من الأنبيبات الدقيقة محاط بتسعة أنابيب صغيرة محيطية (الشكل ٣-٢(د)). وفي داخل الخلية يتكون الجسم القاعدي بفعل أسطوانة قصيرة مكونة من تسع مجموعات ثلاثة من الأنبيبات الدقيقة بلا زوج مركزي.

(٩) الأنبيبات الدقيقة

الأنبية الدقيقة عبارة عن أنبوب مجوف، جداره مكون من بروتين يسمى التيوبولين. يكون جزيئان من التيوبولين مثنيّاً (ديمِر) يشبه الفول السوداني المقشور. تتصل أطراف تلك المثنويات بعضها ببعض مكونة خطّاً طويلاً (خطاً أولياً)، ويحصل ١٣ خطياً أولياً بعضها مع بعض بالطول لتكون جدار الأنبوب المجوف الذي يكون الأنبية الدقيقة (الشكل ٣-٢(ج)). تعمل البروتينات المرتّبة على تدعيم هذه البنية. وفي الخط المحوري لكلٍّ من السياط والأهداب، تحدث الحركة بفعل بروتين محرك يسمى الداينين، وهو يربط الأنبيبات الدقيقة المجاورة ويسمح لها بالانزلاق بعضها فوق بعض بطريقة متزامنة لإحداث اثناء تتحرك على طول السوط؛ مما يعمل على إحداث حركة أشبه بضربة السوط. نعرف الآن أن الروابط بين أذرع الداينين والأنبيبات المجاورة – التي اكتُشفت في الخمسينيات من القرن العشرين على يد بيورن أفزيليوس – تتكون ثم تتفك بالتتابع في صورة أشبه بتسلق الحبل يداً بعد الأخرى.

إذا غاب بروتين الداينين الخاص بالأسواط أو حدثت به طفرة، فستكون العواقب وخيمة. وبعد ٢٥ عاماً من اكتشاف أفزيليوس المبدئي لروابط الداينين، فحص الحيوانات المنوية لأربعة مرضى في إحدى عيادات الخصوبة في السويد، ووجد أن أذرع الداينين لم تكن موجودة في الخيوط المحوارية لذويول الحيوانات المنوية؛ مما جعل تلك الحيوانات المنوية «غير قادرة على السباحة»؛ وهو ما أدى بالطبع إلى عدم قدرتها على إخضاب البوopies. وقد كان نصف المرضى يعانون أيضاً من حالة يطلق عليها «انعكاس وضع الأعضاء»؛ حيث توجد أعضاء الأحشاء الأساسية (القلب والطحال والبنكرياس) في الجانب الأيمن من الجسم، مع أن مكانها الطبيعي في الجانب الأيسر منه. وقد ثبت أن هذه

الحالة تنتج عن نقص في الأهداب العاملة في مرحلة مبكرة من تطور الجنين، عندما يتكون محور الجسم الأيمن واليسرى. ويطلق على تلك الحالة متلازمة كارتاجينر، نسبة إلى العالم مانيس كارتاجينر الذي وصفها في ثلاثينيات القرن العشرين.

يوجد نوع معين من الأهداب في كل خلية، وتعمل تلك «الأهداب الأولية» كأعضاء حسية؛ فتكون أشبه بهوائي لاسلكي لتجمیع المعلومات من البيئات المحيطة المباشرة. وهي لا يمكنها الحركة بشكل منفرد؛ حيث ينقصها كلٌّ من الزوج المركزي من الأنبيبات الدقيقة وروابط الداينين بين الأنبيبات التسعة الخارجية. ومن المعروف أن تلك الأهداب تؤدي مجموعة هائلة من الوظائف، فهي تعمل كمستقبلات للمثيرات الميكانيكية والكيميائية. وفي بطانة الأنف، تربط أهداب أولية معدلة بين المستقبلات في الخلايا المتخصصة للنسج الطلائي الشمي في الأنف (العقد الشجيري)؛ حيث يكون الإدراك بالرائحة. أما في العين، فترتبط المستقبلات الضوئية المتخصصة للشبكة بأجسام خلاياها بواسطة أحد الأهداب الأولية. ويتحكم الهدب الأولي أيضًا في اقسام الخلايا وله دور مؤكّد في حركة الخلايا.

ويطلق على الأمراض التي تنتج عن وجود خلل في الأهداب: الاضطرابات الهدبية، وتتضمن مجموعة كبيرة من الأعراض عادةً ما تُميّز وتصنّف كمتلازمات منفصلة، وذلك قبل فترة طويلة من اكتشاف السبب الخلوي الأساسي. قد يشترك كل المرضى في بعض الأعراض، في حين يقتصر البعض الآخر على مرضى بأعينهم. فالمرضى المصابون بالمتلازمة الوراثية الوجهية الفموية الإصبعية يعانون من وجود أصابع زائدة في الأيدي والأقدام ومشكلات بالكل. أما المرضى بالمتلازمة الوراثية بارديه-بيدل (التي اكتُشفت لأول مرة في أواخر القرن التاسع عشر)، فيعانون أيضًا من مشكلات بالكل، وضمور في الشبكة قد يؤدي إلى العمى، إلى جانب السمنة والسكر، وكلها نتيجة خلل في الأهداب.

(١-٩) الأنبيبات الدقيقة بين الخلايا

كان يعتقد أن الأنبيبات الدقيقة مقصورة على الخيوط المحورية إلى أن أدت التطورات التي حدثت في استخدام الميكروسکوب الإلكتروني في أوائل السبعينيات من القرن العشرين إلى اكتشاف تلك الأنبيبات في السيتوبلازم. ولأنها تظهر دائمًا كأعمدة مجوفة مستقيمة، فقد كان يُعتقد أنها عبارة عن مكونات صلبة ودائمة، لكن أثبت لويس تيلني وكيث بورتر أنه بمجرد تبريد نوع من الأوليات يدعى «أكتينوسفيريوم» لما يقرب من ٤ درجات

مئوية، تتداعى كل زوائد الخلية التي تدعها الأنيبيات الدقيقة؛ وذلك بسبب تفكك الأنيبيات الدقيقة نفسها، ويعاد تكونها لاحقاً بعد عدة دقائق في درجة حرارة الغرفة. وفي الثمانينيات من القرن العشرين اتضحت مدى ديناميكية الأنيبيات الدقيقة، وذلك عندما أثبتت تيم ميتشيسون أن الأنيبيات الدقيقة يمكن أن تتداعى وت تكون من جديد في ثوانٍ، وهي عملية سماها «عدم الاستقرار الديناميكي».

تكون الأنيبيات الدقيقة أيضاً هيكل مغزل الانقسام الخطي الذي بواسطته توزع الكروموسومات على الخلايا الوليدة عند الانقسام (انظر الفصل الرابع). عند تعريض الخلايا في طور الانقسام لعقار يسمى كولشيسين (وهو يرتبط بالتوبولين ويمنعه من الاتحاد بعضه ببعض من أجل تكوين الخيوط)، قد يحول ذلك دون تكون مغزل الانقسام الخطي؛ مما يؤدي إلى «تجميد» عملية الانقسام وتراكم الخلايا من أجل تحليل الكروموسومات. كان الكولشيسين المكون الفعال في المستخلصات المأخوذة من نبات الزعفران الخريفي الذي استخدمه قدماء المصريين أولاً لمعالجة التهاب المفاصل. ويمكن الحيلولة دون تكون مغزل الانقسام الخطي أيضاً من خلال عقاقير تثبت الأنيبيات الدقيقة داخل السيتوبلازم؛ مما يمنع تحللها حتى يعاد تشكّلها في صورة أنيبيات دقيقة مغزلية. من أمثلة تلك العقاقير تاكسول (المستخلص من لحاء أشجار الطقسوس الغربي). أصبح التاكسول مرشحاً مثالياً في علاج السرطان. ولأن إزالة اللحاء يتسبب في موت الأشجار، كاد الطلب على اللحاء أن يؤدي إلى فقدان كل أشجار الطقسوس الغربي في الولايات المتحدة. لحسن الحظ أمكن تخليق هذا العقار كيميائياً في صورة عقار يسمى باكليتاكسيل. ونظرًا للمعدل المتتسارع لانقسام الخلايا السرطانية، تکاد كل العقاقير التي تعترض تكون الأنيبيات الدقيقة والمغزل أن تكون علاجاً محتملاً للسرطان.

وقع الاختبار على الأرومات الليفية المستتبة عند دراسة وظيفة الأنيبيات الدقيقة. وتوجد الأرومات الليفية في النسيج الضام مثل المفاصل والأربطة والأوتار. تكون الأرومات الليفية المستتبة في المختبر طويلة ومسطحة، وتتحرك حول سطح طبق المزرعة بطرف أمامي عريض وطرف خلفي مستدق (الشكل ٣-١ ج). في المقابل تبقى الخلايا الطلائية مسطحة ومتعددة الجوانب في المزرعة (الشكل ٣-١ ب). في كل الخلايا المستتبة تبرز الأنيبيات الدقيقة السيتوبلازمية للخارج في السيتوبلازم من هيكل قريب من النواة يسمى الجسيم المركزي. والجسيمات المركبة عبارة عن مركز لتنظيم الأنيبيات الدقيقة، وتحكم في إحلال وتوزيع الأنيبيات الدقيقة. وهي تحتوي على بنيات (الستريولات)

مطابقة للأجسام القاعدية الموجودة في قاعدة كل سوط أو هدب. وتوجد السنتريلولات في أزواج، في زوايا قائمة بعضها مع بعضها. وفي مرحلة مبكرة من انقسام الخلية، تنفصل وتنتقل إلى الجوانب المقابلة من الخلية لتنظيم الأنبيبات الدقيقة التي تكون مغزل الانقسام الخطي.

إنها خطوة فنية قصيرة من زرع خلايا في دوارق بلاستيكية إلى توفير بيئة ملائمة (غرفة درجة حرارتها ٢٧ درجة مئوية)؛ مما يسمح للدوارق بأن يوضع على رف الميكروسكوب حتى يمكن ملاحظة الخلايا الحية وهي تقوم بعملياتها. ولأن الخلايا الحية شفافة بدرجة كبيرة، فمن الصعب رؤية تفاصيل كثيرة دون أجهزة بصيرية متعددة مثل الميكروسكوب متباين الأطوار الذي يحول الفروق الطفيفة في خصائص قابلية الانكسار في مكونات الخلية إلى مناطق مضيئة ومظلمة. من أجل هذا التطور المهم، حصل فريتس زيرنيكي على جائزة نوبل عام ١٩٥٣. والآن، يمكن «وسم» أي بروتين ليشع ضوءاً عند توجيهه مصدر أشعة فوق بنفسجية إليه)، وذلك بربط جيناته مع جينات بروتين يسمى البروتين الفلوري الأخضر (أو بروتين الإيكورين) الذي استُخلص في الأساس من قنديل بحر «يتوجه في الظلام». وبتغيير تسلسل الأحماض الأمينية لهذا البروتين، تغيرت منذ ذلك الحين خصائصه الفلورية، وهو متاح الآن في أشكال فلورية زرقاء وبرتقالية وصفراء وحمراء؛ مما يسمح بتتبع العديد من البروتينات المختلفة على مدار الوقت في نفس الخلية الحية. أضاف إلى ذلك قدرة كاميرات الإضاءة المنخفضة على التقاط إشارات من بضعة جزيئات فحسب لكل خلية، إلى جانب الإضاءة بالليزر والتحليل والتصوير بالكمبيوتر، وهو ما جعل ملاحظة الخلايا الحية تمدّنا بفيض من المعلومات التي لم نكن نتصور الحصول عليها منذ سنوات قليلة فقط. من الممكن الآن مراقبة عملية معينة خاصة بإحدى الخلايا الحية عبر الوقت من خلال الميكروскоп الضوئي، ثم إجراء عملية تجميد سريع لتلك الخلية في غضون ملّي ثوانٍ وتهيئتها للفحص بواسطة الميكروскоп الإلكتروني. هناك أدوات استكشاف صغيرة تسمى النقاط الكمية، وهي مشعة بحيث يمكن استخدامها مع الميكروسكوبات الضوئية، وذات كثافة إلكترونية عالية بحيث يمكن استخدامها مع الميكروسكوبات الإلكترونية؛ ولذلك فهي تسمح بوسم الجزيئات نفسها مع كلتا التقنيتين.

إن إلقاء نظرة أولية سريعة على معظم الخلايا الحية باستخدام الميكروскоп متباين الأطوار قد يكون محبطاً لغير المتخصصين؛ فلن تظهر الكثير من التفاصيل.

فالكائنات وحيدة الخلية ستتحرك بسرعة ونشاط في الوقت الفعلى، مدفوعة بأهدابها أو أسواطها، في حين ستزحف الأميات بسرعة تسهل ملاحظتها في الوقت الفعلى. أما في الخلايا المستنبتة، يُصوّر النشاط الخلوي الذي يُعرَض في البرامج العلمية المعروفة باستخدام تقنية الفاصل الزمني، التي فيها تُسجّل الصور الفردية بفواصل زمنية قدرها عدة ثوانٍ، ثم تُشغّل تباعًا وبسرعة. بهذه الطريقة، فإن الساعة التي تأخذها أي خلية كي تنقسم تُسجّل بواسطة صورة واحدة كل ١٠ ثوانٍ. ويؤدي تشغيل الصور في ٢٥ إطارًا في الثانية إلى ضغط العملية في أقل من ١٠ ثوانٍ فقط؛ مما يجعلها تظهر بشكل أكثر ديناميكية.

في منتصف السبعينيات من القرن العشرين، أظهرت الميكروس코بات المعتمدة على تقنية الفاصل الزمني حركةً بدُّ غير معتادة داخل الخلايا. فإلى جانب الحركة البراونية المستمرة والعشوانية للسيتوبلازم، فهناك حركة مميزة تشبه القفز؛ حيث يتحرك جسيم ما بشكل مفاجئ عدة ميكرومترات عبر الخلية، ثم يتوقف ثم يعاود الحركة. تحدث تلك الحركة — على نحو يثير الدهشة — في خطوط مستقيمة، كما لو كانت تتحرك على سكك حديدية. يحدث خلل في تلك الحركة مع التبريد أو في وجود الكوالشيسين، وهي العوامل التي تؤدي إلى تحلل الأنيبيات الدقيقة، لكن ليس في وجود الباكليتاكسيل الذي يؤدي إلى تثبيت الأنيبيات الدقيقة. من الواضح أن الأنيبيات الدقيقة السليمة كانت تعمل بمنزلة سكك حديدية إرشادية كي تتحرك الفجوات العصرارية على طولها. أما عن كيفية حركة المواد عبر الأنيبيات الدقيقة، فلم تكتشف حتى منتصف السبعينيات من القرن العشرين، عندما اكتُشفت البروتينات المسئولة عن الحركة. يتخد أحد هذه البروتينات — وهو الكينيسين — شكل حرف (Y) مقلوب، بحيث يكون له المكافئ الجزيئي للقدمين، وهو «يسير» حرفياً على طول الأنبيب الدقيق، تماماً مثل بهلوان يمشي على حبل مشدود يحمل باللونة كبيرة (الفجوة العصرارية المرتبطة به) فوق رأسه. يعمل الشكل السيتوبلازمي من الداينين (الذي يحرك الأنيبيات الدقيقة الخاصة بالأسواط خلف بعضها) بصورة مماثلة للغاية. ويتم توفير الطاقة اللازمة للكلا الجزيئين من خلال تحويل ثلاثي فوسفات الأدينوسين إلى ثنائي فوسفات الأدينوسين. وتبلغ كل خطوة ١٦ نانومترًا، مما يتطلب ٦٢ خطوة لكي يتحرك مسافة ميكرومتر، ويمكن قطع عدة ميكرومترات (منتصف المسافة عبر الخلية) في بعض دقائق. اكتُشفت التفاعلات الجزيئية بين الكينيسين والأنيبيات الدقيقة بواسطة فحص تفاصيل الجزيئات

باستخدام الميكروسکوب الإلكتروني، وبمساعدة تقنية تسمح بالتجميد الفوري للخلية والإبقاء على الترتيبات الجزيئية تماماً كما لو كانت حية. وتوضح التفاعلات بين الكينسين والأنيبيات الدقيقة بشكل رائع من خلال الرسوم المتحركة الجزيئية المتاحة على شبكة الإنترنت (انظر «قراءات إضافية»).

(١٠) الخيوط الوسطية

أسفرت متطلبات نمط الحياة المتحرك في الحيوانات عن تكون قوة ميكانيكية بطرق شتى. فالكائنات لها هيكل، سواء كان في شكل قشرة كما في الهياكل الخارجية للحشرات والقشريات، أو في شكل هيكل داخلي كما في الأسماك والبرمائيات والزواحف والطيور والثدييات. وفي كل الأحوال، تكون المادة المكونة للهيكل مصنوعة من بروتينات تفرزها الخلايا، وفي بعض الحالات تكتسب خواص معدنية لمزيد من الصلابة. وتُعرف هذه المادة بالنسيج خارج الخلية. وداخل الخلايا الحيوانية الفردية، تتواجد القوة الميكانيكية عن طريق مجموعة من البروتينات التي تعرف بالخيوط الوسطية، وهي عبارة عن أسلاك ذات قوة شدًّا عالية وإن كانت مرنة تنتشر عبر الخلية بأكملها. وترتبط الخلايا في الأنسجة مع جيرانها من خلال وصلات غشاءية قوية تسمى الجسيمات الواصلة التي تثبت في مكانها بواسطة الخيوط الوسطية؛ مما يوفر شبكة مشدودة عبر النسيج.

تسمى الخيوط الوسطية بهذا الاسم نظراً لأن قطرها (١٠ نانومترات) وسطٌ بين قطر الخيوط الدقيقة (٦ نانومترات) والأنيبيات الدقيقة (٢٥ نانومترًا). وعلى الرغم من أن خيوط الأكتين والأنيبيات الدقيقة واحدة في كل الخلايا (بما في ذلك الخلايا النباتية)، وأن الخيوط الوسطية (اللامينات) في النواة ثابتة؛ فإن الخيوط الوسطية السيتوبلازمية تختلف حسب نوع نسيجها وأصولها الجنيني. تتميز خلايا الأنسجة الضامة بوجود خيط وسطي يسمى الفيمنتين، في حين أن الخيوط العصبية توجد في النسيج العصبي، والديسمين يوجد في العضلات الفقارية. أما الكيراتينات، فهي مجموعة كبيرة من الخيوط الوسطية الموجودة في الخلايا الطلائية التي تكون البروتين الهيكل للجلد. وتكون الكيراتينات التي تُفرز خارج الخلية الشعر والصوف والأظفار والقرون والحوافر. وتلك الكيراتينات «الصلبة» عبارة عن إفرازات ثابتة خارج الخلية، ومن ثم فهي ميتة، على الرغم من أن هناك العديد من الكيراتينات السيتوبلازمية الأخرى الديناميكية. وقد يؤدي حدوث طفرات في الكيراتينات إلى إضعاف الجلد؛ مما يتسبب في

حالة تُعرف باسم انحلال الجلد الفقاعي؛ حيث يمكن أن يؤدي أي احتكاك بسيط إلى ظهور بثور شديدة بالجلد، يمكن أن تهدد حياة الأطفال حديثي الولادة.

(١١) الخيوط الدقيقة

تعرف أقل البروتينات الخيطية سُمّكًا في الخلية باسم الخيوط الدقيقة، ويبلغ قطرها نحو ٦ نانومترات؛ أي نصف قطر الخيوط الوسطية، وتتكون من بروتين الأكتين. والأكتين عبارة عن بروتين كروي، لكنه يأخذ شكلاً مختلفاً (الأكتين الخطي) عندما يتجمع في شكل خيوط. يُنظم الأكتين الخطيي بعد ذلك في شكل حزم أو شبكات من خلال مجموعة من البروتينات الرابطة للأكتين، مكونةً على الأقل ١٥ هيكلًا مختلفًا في الخلايا غير العضلية. وترجع قصة اكتشاف الأكتين إلى أكثر من ٦٠ عامًا؛ أي إلى أربعينيات القرن العشرين، عندما اكتشف البرت ناجيرابولت وجود كلٍّ من الأكتين والميوسين في العضلة الهيكلية. وأثبتت دراسات لاحقة في خمسينيات القرن العشرين على يد أندرو هكسلي وهيو هكسلي (لا توجد صلة قرابة بينهما) أنه عندما تنقبض العضلات تنزلق خيوط الأكتين فوق خيوط الميосين، وهو تفاعل يؤدي إلى تقصير العضلة؛ مما ينتج القوة. ويوفر تحول ثلاثي فوسفات الأدينوسين إلى ثنائي فوسفات الأدينوسين الطاقة اللازمة لحدوث هذا التفاعل الجزيئي. إن للعضلة بنية جزيئية هندسية بالغة التنظيم؛ حيث يحاط كل جزءٍ ميوسين بأسطوانة من ٦ جزيئات أكتين تسمح للجزيئات بأن تنزلق بعضها فوق بعض. إن هذا التنظيم موجود فقط في الخلايا العضلية؛ لذلك فإن الاحتمال الذي ظل قائماً لسنوات عديدة بإمكانية تفاعل الأكتين والميوسين لإحداث انقباض في الخلايا غير العضلية بدا مستحيلاً. لكن في عام ١٩٧٣ أثبت توم بولارد أن هناك أكثر من نوع من الميосين في الخلايا غير العضلية. ونحن نعرف الآن أن هناك أكثر من ٤٠ نوعاً مختلفاً من الميосين في الثدييات، وأنها (إلى جانب الأكتين الخطي) توفر القوة الحركية الخاصة بانقسام الخلية وحركتها وحصولها على مواد خارجية (عملية البلعمة). ويلعب الأكتين أيضًا دوراً هيكلياً في الهيكل الخلوي. وتدعى أنوية خيوط الأكتين، المرتبطة معًا من خلال بروتين الفيلين، الزوائد إصبعية الشكل الخاصة بالغشاء الخلوي (وهي الأرجل الكاذبة الخيطية والزغيبات).

(١٢) التفاعلات بين النواة والهيكل الخارجي

من داخل النواة إلى سطح الخلية، توجد روابط بين كل البروتينات الخيطية. وتعد اللامينات داخل النواة إحدى فئات الخيوط الوسطية (انظر الفصل الثالث)، والمرتبطة مع الخيوط الوسطية السيتوبلازمية من خلال معاير بروتينية تعبر الغلاف النووي. ترتبط كل عناصر الهيكل الخارجي بعضها ببعض، مع وجود روابط بروتينية مباشرة (البلاكتينات) بين الخيوط الوسطية والأبيبيات الدقيقة، وأيضاً بين الخيوط الدقيقة والأبيبيات الدقيقة التي تشكّل العنصر الثالث الأكبر من الهيكل الخارجي. إن هذه السقالة البروتينية المتراقبة من الأبيبيات الدقيقة والخيوط الوسطية والخيوط الدقيقة، إلى جانب البروتينات المختلفة: تعمل معاً للحفاظ على التكامل الهيكلي والميكانيكي للخلية الحيوانية وقدرتها على الحركة (انظر الفصل الرابع).

داخل أي خلية حية تتضافر كل مكونات الهيكل الخارجي الثلاثة في العمل، كما قد يكون متوقعاً بعد أربعة مليارات عام من التطور. يشبه شرح مكونات الهيكل الخلوي بشكل فردي وصف كُبَّاس وذراع توصيل وعمود إدارة دون ذكر المحرك. في كلتا الحالتين يكون الكل أكبر كثيراً من مجموع أجزائه.

(١٣) الانشادية

منذ ثلاثين عاماً، عندما كان دونالد إنبير طالباً بجامعة بيل، كان مقتنعاً بأن وجهة النظر القائلة بأن الخلية تشبه «كيساً مطاطياً مملوءاً بمادة هلامية» هي وجهة نظر مفرطة في التبسيط. وأشار اهتمامه التطور الهائل الذي أدخله بوكمستر فولر في مجال التصميم المعماري في الأربعينيات من القرن العشرين، الذي أنشأ سلسلة من الهياكل الرائعة التي تُسمى القباب الجيوديسية (بما في ذلك منزله). يتم إنشاء تلك القباب من غلاف من المثلثات الصلبة الصغيرة المتعددة دون أي هيكل داعمة كبيرة مثل الروافد أو الأعمدة. تأثر فولر نفسه بالأعمال النحتية لكينيث سينليسون؛ حيث تبدو القضبان الصلبة المصنوعة من الفولاذ المقاوم للصدأ وكأنها تطفو في الهواء، لكن الواقع أنها مدعمة بواسطة نظام من الأسلاك تشبه حبال الأشرعة والصواري في مركب شراعي؛ حيث يثبت الصاري في مكانه من خلال توازن القوى الشادة والقوى الضاغطة. إن الصاري في حد ذاته صلب حتى يقاوم الانضغاط الناتج عن الشد في حبال الأشرعة والصواري.

الهيكل متين، وسينهار فقط إذا حدث انحناء في الصاري، أو تقطعت حبال الأشرعة والصواري. هذا هو مبدأ الانشادية الذي يوفر القدر الأقصى من القوة للاستهلاك الأدنى للطاقة والخامات. اعتقاد إنبير أن خاصية الانشادية موجودة في كل الخلايا الحية، وذلك من خلال الأنبيبات الدقيقة الصلبة التي تقاوم الانضغاط الناتج عن الأكتين والخيوط الوسطية. هكذا تولد تلك الخاصيةُ القوَّة داخل كل أشكال الخلايا، سواء كانت الخلايا السداسية المنبسطة الموجودة في الأنسجة الطلائية أو خلايا المحور العصبية المتعددة التي قد يبلغ طولها متراً. وتعمل خاصية الانشادية حتى عندما تُغير الخلية شكلها، كما يحدث أثناء الانقسام. في المزرعة تتجمع الخلايا المنبسطة أو المتعددة في بداية الانقسام ثم تنفصل، تاركةً اثنتين من الخلايا الوليدة كُرويَّتي الشكل تنبسطان بعد ذلك وتنشران. ومع انبساط الحواف تكون المثلثات المتكونة من جانب ألياف الأكتين مرئية بشكل واضح حول الحافة، مع وجود ٦ مثلثات مجاورة؛ مما يؤدي إلى تكون شكل سداسي، تماماً مثل حافة قبة فولر الجيوديسية. تتبسط الخلية أكثر، مغيرةً الشكل إلى شكل خلايا ليفية متعددة تقليدية، ومكونةً ارتباطات بين الغشاء والطبقة الأساسية تسمى نقاط الالتصاق البؤرية، قبل أن تنتقل الخلية واحدة. على العكس من ذلك ترتبط الخلايا المستبطة في المزارع من الأنسجة الطلائية مع جيرانها وتتحرك كصفحة. وكما هو الحال في الأنسجة الحية، ترتبط الخلايا الطلائية بعضها مع بعض بواسطة هياكل تسمى الجسيمات الوالصلة، وهي عبارة عن هياكل صلبة تشبه اللوحة، تتكون بفعل الدعم المحلي لغشاء الخلية، وتثبت في مكانها داخل الخلية من خلال الخيوط الوسطية. وفي الجلد، في نسيج ينتهي أو يتمدد بشكل منتظم، تشتمل خلايا البشرة على العديد من الجسيمات الوالصلة، وتحدث تقوية الخيوط الوسطية الخاصة بها من خلال خيوط كيراتين متعددة (الشكل ٣-٢(أ) و(ب)). وعند تكراره في كل خلية، ينشئ هذا الترتيب نسيجاً بالغ الصلاة.

الفصل الثالث

النواة

على الرغم من أن النواة أكبر العضيات وأكثرها وضوحاً داخل الخلية، فقد اتضح أن دراسة العمليات التي تُجرى بداخلها أكثر صعوبةً من دراسة العمليات التي تتم في السيتوبلازم المحيط بها. ربما يرجع ذلك إلى صعوبة الفصل الكيميائي الحيوي لكوناتها الأساسية. لكن غالباً بفضل التطور التكنولوجي الذي حدث في العقد الأخير، عرفنا الآن أن النواة أكثر أجزاء الخلية تنظيماً، وربما أكثرها نشاطاً من الناحية الديناميكية؛ فإنّ إنتاج الحمضين النوويين «دي إن إيه» و«آر إن إيه» وتجميع الريبوسومات يتضمن مستوىً هائلاً من التفاعل مع السيتوبلازم، وكذلك تغيير مواضع محتويات النواة بشكل منتظم. سنتناول تركيب النواة من الخارج للداخل، بدءاً من الحد الفاصل بين النواة والسيتوبلازم؛ لأنّه الغلاف النووي.

يفصل الغلاف النووي بين محتويات النواة والسيتوبلازم، فضلاً عن أنه يتحكم في التبادل الجزيئي الهائل والمنتظم بين الجانبين. لماذا يتعمّن على حقائق النواة المرور بهذا العناء في حين تتکاثر بدائيات النواة بمعدلات مذهلة، وهي التي لا تحتوي على هذا التقسيم؟ مع نجاح البكتيريا — على الأقل فيما يتعلق بأعدادها الكبيرة — فإنّه يمكن اعتبارها كائنات وحيدة القدرات. فهذه أقصى قدراتها ككائنات بسيطة وحيدة الخلية، مع قدرتها الكبيرة على التكاثر واحتفاظها بتباين جيني كافٍ حتى تنتج بشكل متسق (لسوء حظنا) سلالات مقاومة للمضادات الحيوية. إذا قيسْتْ قدرة كل الكائنات على الأرض بقدرة البكتيريا على النجاح، فستكون الغلبة للبكتيريا. على الجانب الآخر، وفيما يتعلق بالتعقيد الحيوي، فهي أيضاً الكائنات الأكثر بساطة، ومن ثم الأكثر «بدائية» على وجه الأرض. وهي أيضاً الأقدم وجوداً؛ حيث إنها ظهرت منذ نحو 4 مليارات عام، ومن ثم، فإنّها توفر المادة الخام لكل أشكال الحياة التالية. إنّ أكبر خطوة في تطور الكائنات

الحياة على الأرض كانت التحول من بدائيات النواة إلى حقيقيات النواة؛ أي وجود نواة تحتوي على المادة الوراثية داخل غشاء فاصل. أدى ذلك إلى التنوع والتباين الهائل للحياة كما نعرفها اليوم. أما عن كيفية اكتساب النواة، فهذا أمر غير مؤكد، لكن ربما كان ذلك نتاجًا لعملية ابتلاع لبكتيريا صغيرة من جانب أخرى كبيرة. ثم بدأت البكتيريا الصغيرة «تحكم» في البكتيريا الكبيرة، أو ربما حدثت عملية تعايش داخلي أدت إلى فصل الحمض النووي «دي إن إيه» داخل أحد الأغشية. وعلى الرغم من أن هناك إجماعًا بين المختصين في علم الأحياء الخلوي بشكل عام على نشأة الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء عبر الابتلاع، فإنه لا يوجد مثل هذا الإجماع فيما يتعلق بنشأة النواة.

إن وجود النموذج الأولي الوراثي للخلية داخل حدودها قد عزز التنوع الذي نراه في الكائنات وحيدة ومتعددة الخلايا. فكل إنسان ينتج نحو ١٥٠٠٠ بروتين مختلف، ليس في كل خلية، ولكن عبر الأنسجة المتخصصة العديدة في الجسم. وهذا ممكן على الرغم من حقيقة أنَّ لدينا ٢٣٦٠٠ جين فقط؛ لأنَّه يمكن تعديل الرسالة الوراثية داخل النواة بعد عملية النسخ (نقل المعلومات من «دي إن إيه» إلى «آر إن إيه») وخارج النواة (من خلال إضافة تركيب كيميائية بسيطة مثل الدهون والسكريات)؛ مما يزيد من العدد الإجمالي للمنتجات البروتينية الممكنة. للمقارنة نقول: إن أبسط أنواع البكتيريا هي على الأرجح ميكوبلازم جينيتاليوم (الموجودة في الأعضاء التناسلية للرئيسيات)، ولديها نحو ٥٠٠ جين. تحتوي الإيشريشيا كولاي —أشهر أنواع البكتيريا التي تعيش في الأمعاء— على ٤٣٠٠ جين، في حين أنَّ أصغر الفيروسات، وهو فيروس الأنفلونزا (الذي يحتاج للسيطرة على آليات الخلايا التي يصيبها حتى يتکاثر)، لديه ١١ جيناً فقط.

نُتَج عن الفصل بين محتويات النواة والسيتوبلازم أنَّ أصبحت حقيقيات النواة أكبر وأكثر تعقيدًا مقارنةً ببدائيات النواة. يُثبتُ الجزيء الدائري الخاص بالحمض النووي «دي إن إيه» في البكتيريا في الجزء الداخلي لغشاء الخلية عند نقاط متعددة، وقد يمتد عبر الخلية بأكملها. وهذا يناسب جينوم «دي إن إيه» به ٤,٦ ملايين زوج من قواعد النيوكليوتيدات (تسلاسلات النيوكليوتيدات تحمل الشفرة الوراثية)، كما هو الحال في بكتيريا الإيشريشيا كولاي. لكن مع زيادة في الطول تبلغ ألف ضعف للحمض النووي «دي إن إيه» في الخلايا البشرية، فإنَّ الوصول لجين معين مكون من بضع مئات من أزواج القواعد من بين أكثر من ٣,١ مليارات زوج من هذه الأزواج، يجب أن يكون أسهل عندما يكون الحمض النووي «دي إن إيه» متراكماً داخل النواة. إنَّ تركيز الحمض

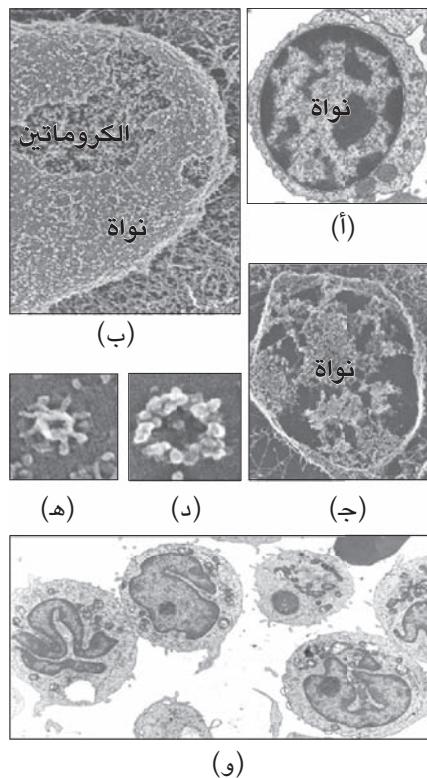
النووي «دي إن إيه» في النواة في حقيقيات النواة يمنع أيضًا أي تداخل محتمل مع العمليات المعقّدة للهيكل الخلوي والغضّيات السيتوبلازمية. ولا توجد مثل هذه المشكلات في الخلايا بدائية النواة؛ حيث يكون الحمض النووي «دي إن إيه» قصيراً (و دائرياً)، وهناك هيكل خلوي بسيط أو قد لا يوجد على الإطلاق.

(١) الغلاف النووي ومجموعات المسام

يتكون الغلاف النووي من غشاءين منفصلين: الغشاء الخارجي المكون بفعل الشبكة الإندوبلازمية، والمنفصل عن الغشاء النووي الداخلي من خلال الفراغ النووي المحيطي (الشكل ٢-٢ (أ)). الغشاء النووي الداخلي مبطّن بشبكة من البروتينات الليفية التي تكون تركيباً يُعرف بالصفحة النووية. وكلٌ من الغشاء النووي والصفحة النووية تحته مترافقان بفعل مجموعات المسام النووية التي تحكم في تدفق كل شيء من النواة وإليها، باستثناء الجزيئات الصغيرة جدًا التي يمكن أن تمر مباشرةً عبر الغلاف النووي. وهناك أكثر من ٥ آلاف مجمع مسام موزعة فوق سطح النواة في خلايا الثدييات. وتتكون مجموعات المسام النووية من ٥ بروتيناً (تسمى بروتينات المسام النووية)، وهي أكبر الآلات الجزيئية في الخلية. وترتبط المسام النووية بين الغشاءين الداخلي والخارجي للنواة، وتنتج أيضًا ٨ بروتينات تشبه الأسلام في السيتوبلازم، و ٨ ألياف أخرى في النواة، مكونةً هيكلًا يشبه السلة (الشكل ١-٣ (د)، (ه)). ترتبط الجزيئات المتوجهة نحو الداخل بالألياف الممتدة للخارج من المسام، ثم تمر عبر قناة الغشاء ثم إلى خارج السلة إلى النواة.

إذا أردت تمثيلاً لنشاط الانتقال عبر المسام، فيمكن أن تحضر أنبوب تصريف (يعمل عمل القناة المسامية) سيمر من خلاله مزيج من كرات التنس والجولف والبلي في الاتجاهين بمعدل ألف رحلة في الثانية. يتم التحكم في الحركة من خلال بروتينات المسام النووية البارزة في القناة التي تعمل على فرز ودفع الجزيئات المتعددة في الاتجاه الصحيح.

«توسّم» كل حمولة بروتين بواسطة سلسلة أحماض أمينية تعمل كبطاقة عنوان لضمان وصول البروتينات على الجانب الصحيح من الغشاء النووي. يتطلب المرور الفعلي عبر المسام تعلق الحمولة ببروتينات «مرافق» تسمى البروتينات الداخلة (إمبورتينات) أو الخارجية (إكسبورتينات)، وهي تصاحب الحمولة عبر المسام، ولكنها تنسلخ عنها مع



شكل ١-٣: النواة. (أ) قطاع عرضي لنواة كاملة. (ب) عرض سطحي يظهر فيه الكروماتين الداخلي، وذلك بإزالة جزء من الغلاف النووي المغطى بالمسام. (ج) النُّوكِيَّة وهيكل النواة بعد إزالة «دي إن إيه». (د) (ه) مسام نووية مرئية من خارج وداخل النواة. (و) خلايا سرطان دم تشتمل على أنوبي مشوهه.

خروج الحمولة من المسم ثم تتعلق بحمولة أخرى. تُجمَع الريبيوسومات من الحمض النووي «آر إن إيه» (المكونة في النواة) والبروتينات (المكونة في السيتوبلازم)، ومن ثم تُنْتَج مسْتَوًى عالِيًّا من الحركة المسامية بِغَضْنِ النظر عن عمليات التبادل الأخرى الخاصة بالنواة/السيتوبلازم. في أَيِّ من خلايا «هيلاء»، يُنْتَج ١٠ ملايين ريبوносوم كل يوم. وينتَج

سبعة آلاف ريبوسوم كل دقيقة، وكل منها له حوالي ٨٠ بروتيناً؛ الأمر الذي يتطلب إنتاج نصف مليون بروتين كل دقيقة في السيتوبلازم. تستجلب هذه البروتينات إلى النواة بمعدل ١٠٠ بروتين لكل مسم في الدقيقة؛ مما يؤدي إلى تمرير (إلى جانب الحمولات الأخرى) ثلاث وحدات فرعية ريبوسومية في طريقها خارج النواة. ترتبط أمراض معينة ارتباطاً مباشرًا ببروتينات المسام النووية. فهي مرض التليف الكبدي الصفراوي الأولى، تُنتَج ببروتينات معينة (الأجسام المضادة ذاتية المنشأ) تهاجم بروتينات المسام النووية؛ الأمر الذي يؤدي في النهاية إلى تليف تام للكبد.

على الرغم من أن الغلاف النووي يفصل فصلاً واضحًا بين النواة والسيتوبلازم، فهو يربطهما معًا فعليًا. هناك بروتينات تسمى بروتينات الغلاف النووي تستقر في الغشاء النووي الداخلي، ثم تتحرك عبر الفراغ النووي المحيطي، ثم تعبر الغشاء النوويخارجي، ثم تمتد لمسافةٍ ما داخل السيتوبلازم؛ حيث تتعلق بالهيكل الخلوي. تُعدُّ تلك البروتينات من أكبر أنواع البروتينات الموجودة في الخلية. وارتباط الجزيئات هذا من داخل الجزء الداخلي للنواة بعناصر الهيكل الخلوي (التي هي في حد ذاتها مرتبطة بالغشاء البلازمي) يعني أن هناك ارتباطاً جزئياً مباشراً محتملاً من سطح الخلية إلى النواة، وهو ارتباط مهم، لكنه لم يدرس بعد.

(٢) الصفيحة النووية

شهدت الصفيحة النووية لأول مرة بواسطة الميكروسكوب الإلكتروني كمصفوفة ليفية في الجزء الداخلي للغشاء النووي الداخلي. وتقاوم تلك الخيوط البروتينية التمدد، وتكون «الأسلام عالية الانشادية»، والقريبة بشكل كبير من الخيوط الوسطية للهيكل الخلوي. ومن ثم، فإن الصفيحة النووية تحمي محتويات النواة من الانضغاط الميكانيكي، وتثبت النواة في موضعها في الخلية؛ مما يوفر موقع للارتباط بالهيكل الخلوي في السيتوبلازم. وهناك مكون يسمى الجسيم المركزي الذي يعد مركز تنظيم الأنيبيات الدقيقة الأساسية للخلية، والذي يكون قريباً من سطح النواة من خلال ارتباطه بالصفيحة النووية. إلى جانب الوظائف الميكانيكية للصفيحة النووية، فإنها تؤدي أيضاً دوراً رئيسياً في التنظيم الكلي لمحتويات النواة، مؤثرة على تنظيم الجينات ومرور المعلومات الوراثية إلى السيتوبلازم. وتنتج عن العيوب الوراثية التي تؤدي إلى تشوه الغلاف النووي والصفيحة النووية عاقب وخيمة تسمى «أمراض الغلاف النووي» أو «أمراض الصفيحة النووية».

وغالبًا تكون الحالات وراثية وبشكل عام لا يمكن علاجها، وتتضمن بعض الحالات النادرة جدًا التي تؤدي لضمور العضلات. إن ندرة الحالات الوراثية الناتجة عن المكونات البنائية ذات الخل لأي مكون خلوي ربما تجعلها تبدو بسيطة، لكن من الأرجح أن تؤدي متطلبات بناء كائن دون وجود اكتمال تام للأجزاء التي تعمل بشكل صحيح إلى وقف عملية التطور بعد بضعة انقسامات لللache.

(٣) المكونات الوراثية للنواة

مع اكتشاف النواة على يد أنتونи فان ليفينهوك في أواخر القرن السابع عشر، فإن الإعلان عنها كمكون محدد عندما اكتشفت في خلايا بشرة نبات الأوركيد على يد عالم النبات الاسكتلندي روبرت براون (المعروف باكتشافه «لحركة البراونية» لحبوب اللقاح في الماء)؛ لم يحدث حتى عام ١٨٣١. وفي ١٨٧٩، لاحظ والتر فليمينج أن النواة تنقسم إلى أجزاء صغيرة عند انقسام الخلية، ثم يتبع ذلك إعادة تكون لتلك الأجزاء التي تسمى الكروموسومات لتكوين أنوية جديدة في الخلايا الوليدة. ولم يربط والتر ساتون وتيودور بوفري الكروموسومات ربطًا مباشرًا بالجانب الوراثي لدى الثدييات حتى عام ١٩٠٢. وقد كشفت الأبحاث التي أجراها توماس مورجان، والتي تتعلق بذبابة الفاكهة (الدروسو菲لا) في أوائل القرن العشرين، عن وجود صفات معينة على طول الكروموسومات، وتبع ذلك اكتشاف أوسوالد أفري عام ١٩٤٤ أن المادة الوراثية هي «دي إن إيه». وبعد ذلك بتسعة سنوات، اكتشف جيمس واطسون وفرانسيس كريك التركيب الأساسي لتلك المادة الوراثية التي هي عبارة عن شكل لولبي مزدوج، وبفضل ذلك نالا جائزة نوبل عام ١٩٦٢ بالمشاركة مع موريس ويلكينز، الذي أثبتت تجاربه العملية الأدلة التي أدت لهذا الاكتشاف. وقد توفيت العالمة روزالند فرانكلين — التي كانت صورها المعتمدة على حيود الأشعة السينية لمادة «دي إن إيه» المأخوذة في معمل ويلكينز هي المفتاح للتعرف على تركيب «دي إن إيه» — عام ١٩٥٨، بعد معاناة مع مرض السرطان وهي في السابعة والثلاثين من عمرها، وجائزة نوبل لا تُمنح بعد الوفاة. نشر واطسون وكريك نتائج أبحاثهما عن النموذج اللولبي الكلاسيكي لا «دي إن إيه» عام ١٩٥٣. وكان آخر جزء في اللغز الخاص بتركيب الـ «دي إن إيه» قد فُكَّت طلاسمه على يد واطسون، باكتشافه أن أزواج قواعد النيوكلويتيدات، الأدينين مع الثيمين والجوانين مع السيتوسين، لا توفر فقط الدرجات التي تربط أجزاء السلسلة الملتقة لا «دي إن إيه».

معاً، بل توفر أيضًا شفرة للنسخ الدقيق، وقالًا لتجميع البروتينات. واستمر كريك في دراسة أزواج القواعد المطلوبة لبروتينات التشفير؛ وأدى ذلك إلى ظهور الاعتقاد الراسخ بأن «دي إن إيه» يكون «أر إن إيه»، و«أر إن إيه» يكون البروتين». وبعد اكتشاف تركيب الـ «دي إن إيه» تقدماً كبيراً في علم الأحياء، وربما يكون الاكتشاف الأبرز منذ نشر داروين لكتابه «أصل الأنواع».

(٤) لدينا الكثير من الحمض النووي

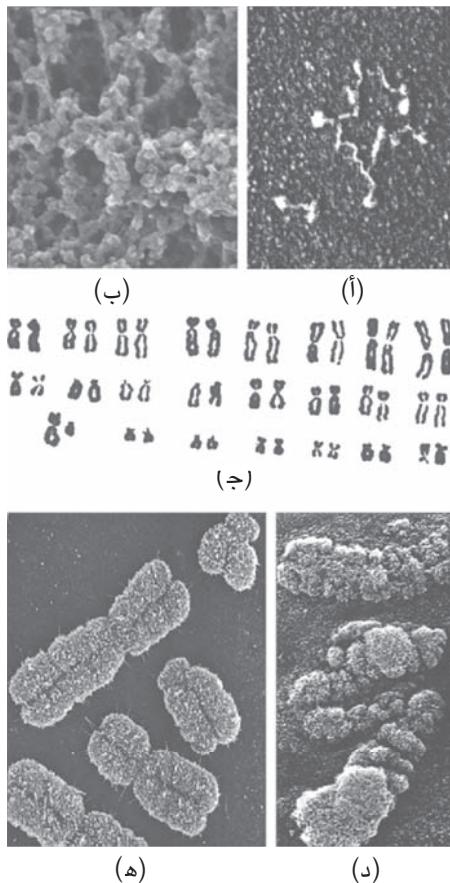
إذا وضع الـ «دي إن إيه» ثنائي الخطط في كل نواة بشرية في صورة جزيء مفرد، فسيصل طوله إلى نحو متر ونصف. أما المعلومات الوراثية التي يحملها، فهي مخزنة بالترتيب حسب أربع قواعد من النيوكليوتيديات – وهي السيتوسين (C) والجوانين (G) والأدينين (A) والثيمين (T) – على طول الحمض. وتشفر مجموعات مكونة من ثلاثة قواعد أي حمض أميني (على سبيل المثال، TTA هو شفرة الحمض الأميني الليوسين وTTT هو شفرة الفينيلالانين). وربما يحتاج جين واحد لمئات أوآلاف القواعد لإنتاج بروتين واحد. وفيما يتعلق بالمعلومات المخزنة على طول الـ «دي إن إيه»، فقد تحتاج إلى ٢٠٠ دليل هاتف لطباعة تسلسلات القواعد البالغ عددها ٣ مليارات. لكن كل الجينات البشرية البالغ عددها ٢٣٦٠٠ توجد في نحو سنتيمترتين من الـ «دي إن إيه»، وهكذا يكون ٩٨,٥٪ منه خارج الحسبان. كان يعتقد أن هذه النسبة هي «فضلة» الـ «دي إن إيه»، لكن لفظة «فضلة» ربما تدل على ضحالة فكر الباحثين الأوائل، ومن ثم يكون أفضل وصف له هو أنه «غير مشفر» (أي لا يشفّر الجينات). ولأنه يبدو من غير المحتمل أن تمر الخلية بعناء نسخ أكثر من تسعية عشرات الـ «دي إن إيه» الخاص بها في كل مرة تتنقسم فيها دون سبب، يجدر بنا أن نعتقد أن لهذا الجزء الكبير من الـ «دي إن إيه» وظيفة غير معلومة بدلاً من القول إنه بلا وظيفة. على الأقل يمكن القول إن جزءاً من الـ «دي إن إيه» غير المشفر مهم بالتأكيد للخلية؛ حيث وُجد أن الضرر المقصور على الأجزاء غير المشفرة يؤثر في موت الخلية تماماً مثل حدوث هذا الضرر في الأجزاء المشفرة. تحتوي الأجزاء غير المشفرة من الـ «دي إن إيه» على جينات كاذبة، وهي تسلسلات لم تُستخدم في تكوين البروتينات. وربما تكون هذه بقايا معلومات تراكمت عبر سنوات التطور، وربما كانت غير نشطة للايين السنين، لكن يمكن إعادة تنسيطها ونسخها بصورة فعالة. وبالتأكيد تمثل بعض أجزاء الـ «دي إن إيه» غير المشفرة عملية تضمين «دي إن إيه» فيروسي من

حالات عدوى سابقة. فبمجرد إصابة الإنسان بعدوى، نادرًا ما يفقد الـ «دي إن إيه» الخاص بالفيروس بشكل كامل عندما يشفى من هذه العدوى، وعبر المقاييس الزمنية الخاصة بالتطور، يمكن أن تصل تلك التجمييعات إلى كميات كبيرة تقدر بنسبة ٨٪ من الجينوم البشري.

الجينات نفسها عبارة عن تراكيب معقدة لها شفرة بدء (محفزة) موجودة في بداية كل جين، وشفرة خروج (خاتمة) في نهايته. ووسط تسلسلات التشغيل (الإكسونات) توجد تسلسلات غير مشفرة دخلية (الإنترونات) يجب التخلص منها قبل الاستخدام. وبشكل عام، إذا كان لدى أي كائن بدائي جين معين، فستشتمل الكائنات الأكثر تعقيداً على عدد من الجينات ذات الصلة بشكل يتناسب مع مكانها على المقياس التطوري. وهذا يعني أنه بمرور الوقت عادةً ما تتناصح الجينات ثم تُطَوّر تسلسلاتها بشكل منفصل.

(٥) كيفية حزم «دي إن إيه»

حتى يمكن وضع «دي إن إيه» مزدوج الخيط طوله متر ونصف داخل نواة كروية الشكل طولها نحو واحد على ثلثين ألف من هذا الطول؛ من الواضح أنه يتبع حزم الـ «دي إن إيه» على نحو معقد إلى حد كبير. ويجب أن تتيح عملية حزم جزيء بهذا الطول إمكانية الوصول إلى الجينات، وأيضاً تناصح جزيء «دي إن إيه» بالكامل بحيث يمكن تمرير نسخ دقيقة إلى كل خلية ولديه. عند انقسام الخلية تمر كُتل منفصلة من جزيء «دي إن إيه» — الموجودة داخل النواة، لكن لا يمكن تمييزها كأجزاء منفصلة — بمستويات أخرى من الالتفاف والالتفاف الفائق، وهي عملية تعرف بالتكثف. ويؤدي هذا إلى إنتاج الكروموسومات المنفصلة التي تعد الصورة المألوفة لماتنا الوراثية (الشكل ٢-٣ (ج)، (د)، (ه)). وفي أثناء التكثف الكروموسومي الأخير يتحall الغلاف النووي وتُوزَع الكروموسومات على الخلايا الوليدة (انظر الفصل الرابع لمزيد من التفاصيل). يعاد بناء الأنوية في كل خلية ولدية؛ حيث يبدو أن الكروموسومات الجامدة أسطوانية الشكل تفقد هويتها الفردية، وهي تتكتّف وتندمج ثانية داخل البنية الكلية لأنوية الخلايا الوليدة. وقد أجيَّب على السؤال الخاص بالمكان الذي تذهب إليه الكروموسومات في الأنوية غير المنقسمة (أنوية الطور البيئي) بعد قرن من اكتشافها،



شكل ٢-٣: «دي إن إيه» والكروموسومات. (أ) «دي إن إيه» عار وجسيمات نووية تتحذ شكل «خرز على خيط». (ب) ألياف الكروماتين داخل النواة. (ج) مجموعة من الكروموسومات البشرية (المعروف باسم النط النووي). (د) الكروموسومات أثناء التكثف النهائي. (ه) كروموسومات الطور البيني البشرية.

وذلك بفضل تقنية تسمى التهجين الموضعي الفلوري ابتكرها جو غال وماري-لو باردو عام ١٩٦٩. وتتضمن تقنية مماثلة، تسمى تلوين الكروموسومات، مسباراتٍ فلوريةً

عديدةً؛ مما يسمح بتمييز الكروموسومات الفردية داخل أنوية الطور البيني. وتوضح تقنية تلوين الكروموسومات أن كل كرموسوم يشغل مساحة مميزة داخل النواة، عادةً مع وجود زيادات له في الصفيحة النووية. أما عن كروموسومات الطور البيني، فهي تشغل نحو نصف مساحة النواة الداخلية، أما باقي النواة فتشغلها مجموعة من مكونات النواة الأخرى، مثل **النوية** وأجسام كاحال (المزيد من المعلومات، انظر الجزء التالي). ومحتويات النواة غير ثابتة على الإطلاق، وهناك تدفق وحركة دائمتين لكل مكونات النواة عبر المسافات الطويلة والقصيرة، وهو ما يتطلب وجود طاقة.

على الرغم من أن الـ «دي إن إيه» يكون «عارياً» في بدائيات النواة، فإنه في حقيقيات النواة يكون مرتبطاً دائمًا بجزئيات أخرى، ويتم حزمه عبر سلسلة من المراحل. أولاً يتَّحد الـ «دي إن إيه» البشري مع مجموعات من البروتينات الهيكيلية تسمى الهيستونات. وفي المرحلة الأولى من الحزم، يلتَف الـ «دي إن إيه» مرتين حول مجموعات مكونة من ثمانية جزيئات من الهيستونات لتكوين تركيب يعرف بالجسيم النووي؛ مما يؤدي إلى ظهور نمط «الخرز على الخيط» (الشكل ٢-٣(أ)). بعدها ترتبط الجسيمات النووية المجاورة بعضها البعض بواسطة هيستون آخر يسمى إتش ١، في صورة متعرجة، فيتكون أحد الألياف الذي يبلغ قطره ١٠ نانومترات. يلتَف هذا الليف بعد ذلك في شكل ملف لولبي (أنبوب مجوف قطره ٣٠ نانومترًا) يسمى الكروماتين. والكروماتين هو المكون الأساسي المعنِّي بحزم الـ «دي إن إيه» في حقيقيات النواة (الشكل ٢-٣(ب)), ويوجد في شكلين هما الكروماتين المتباهي والكروماتين الحقيقي. يتميز الكروماتين المتباهي بأنه أكثر تكتُّناً؛ مما يؤدي إلى تكون لون أكثر قتامة، ويكون موزعاً بشكل محيطي داخل النواة (الشكل ١-٢(أ)). وأغلب الـ «دي إن إيه» داخل الكروماتين المتباهي له تسلسلات قاعدية نيوكلويوتيدية قصيرة تتكرر آلاف المرات (الـ «دي إن إيه» التكراري) وربما تكون له وظيفة تركيبية ولديها وراثية، وهي تثبت الـ «دي إن إيه» داخل النواة. على النقيض يكون الكروماتين الحقيقي أقل تكتُّناً، ومن ثم ينتج لوناً أقل قتاماً، ويكان يشتمل على كل الجزء النشط وراثياً من الـ «دي إن إيه». وعندما تخضع كروموسومات الطور البيني للتكتُّف النهائي قبل الانقسام مباشرةً، يكوُّن الكروماتين المتباهي وال حقيقي كتلاً متبادلة على طول الكروموسومات، وهذه يمكن صبغها لإنتاج نموذج شرائط متsequ. وتتوفر هذه السلسلة الطويلة من التقسيمات الفرعية «خارطة طريق»، تسمح للجينات الفردية بأن توضع بشكل دقيق ليس فقط في كروموسومات معينة، ولكن في مواضع معينة

على طول الكروموسوم. وفي أثناء التكثف النهائي للكروموسومات يخضع الكروماتين لخطوات أخرى من الطي والالتقاف والالتقاف الفائق؛ مما يقلل إلى حد كبير من الطول الإجمالي لـ«دي إن إيه»، بحيث تصل نسبة الحزم له في أي كروموسوم عند الانقسام ١٠ آلاف إلى واحد (الشكل ٢-٣ (ج)، (د)، (ه)). إذا أردت تمثيلاً دقيقاً لتقدير هذا التنظيم الرائع، فأحضر حبل قفز طوله نفس طول ملعب كرة قدم، وقم بطيئه حتى يصبح طوله الإجمالي نحو نصف بوصة. وقد أوضحت التقنيات الحديثة أن أكبر الكروموسومات البشرية (الكروموسوم ١) به «دي إن إيه» مكون من ٢٤٦ زوجاً قاعدياً، وقد تم الربط بين الخلل في هذا التسلسل وبين أكثر من ٣٥٠ مرضًا بشريًا، بما في ذلك أمراض السرطان والاختلالات العصبية والأمراض المتعلقة بالنمو.

والآن بعد تحديد تسلسل الجينوم بالكامل، ربما يعتقد أن الكروموسومات نفسها قد تصبح أقل أهمية؛ لأنه يمكن تحليل الـ«دي إن إيه» الخاص بأي فرد ومقارنته مع «دي إن إيه» طبيعي وتشخيص المشكلات بواسطة الكمبيوتر. وجدير بالذكر أنه وقت تأليف هذا الكتاب لم يُحدَّد تسلسل الـ«دي إن إيه» إلا لسبعة أشخاص فقط على مستوى العالم. ومن بين هؤلاء كريج فينتر، الرائد في مجال فك شفرة الـ«دي إن إيه»، وجيمس واطسون (وهو أمر متوقع بالطبع)، وكوريان وصيني وبيوروبسي (أحد أفراد مجموعة عرقية من نيجيريا) وإحدى ضحايا سرطان الدم. وقد كانت تكلفة أول تحديد لأول تسلسل جينوم بشري تم عام ٢٠٠٣ نحو ٥٠٠ مليون دولار، وتتكلفت أحدث محاولة لذلك ما يقرب من ٢٥٠ ألف دولار. وحتى تتم هذه العملية كإجراء تشخيصي متاح، يجب أن تكون التكلفة المستهدفة ألف دولار، وهو أمر قد يكون متاحاً تقنياً في المستقبل القريب. لكن العائق الأساسي للاستخدام الطبي للجينوم للجينوم هو أن الأمراض مثل السرطان أو السكر أو الزهايمر تحدث دائمًا بسبب تنوعات عديدة في الـ«دي إن إيه»؛ مما يصعب تحديد أهداف واضحة للمؤشرات التشخيصية أو التدخل العلاجي، وهو ما يقوّض بالتبعية فكرة وجود طب مخصص قائماً على الجينوم الفردي — على الأقل في الوقت الحاضر. مؤخرًا، أعلنت مؤسسة ويلكام عن مشروع لتحديد تسلسل ألف جينوم، من مزيج من أفراد أصحاء وأخرين يعانون من مجموعة متنوعة من الحالات المرضية؛ مما يتيح إجراء مقارنات مهمة من الناحية الإحصائية.

(٦) النُّوِيَّة

اكتُشِفَ وجود أجسام منفصلة داخل النواة لأول مرة على يد فيليس فونتنا عام ١٧٧٤، وأطلق عليها اسم «نويات». والنوبيات هي أكبر الأجسام المميزة الموجودة داخل النواة، وكل نواة تحتوي على خمس منها بحد أقصى، وهي مرئية بشكل واضح باستخدام الميكروسكوب الضوئي دون حاجة لتلويين محدد. تتكون النُّوِيَّات من مزيج من البروتينات والأحماض النوويّة التي تظهر عبر الميكروسكوب الإلكتروني (الشكل ١-٣ ج) منظمةً في تركيب داخلي «ثلاثي المكونات»، ومتمثلةً في مركز ليفي ومكون ليفي كثيف ومكون حُبّبي. والوظيفة الأساسية للنوبيات هي إنتاج الريبوسومات، ويعكس التركيب الثلاثي لها الأحداث الثلاثة التي تحدث فيها؛ وهي: نسخ «أَر إن إيه» الريبوسومي (انظر الفصل الرابع)، ومعالجة «أَر إن إيه» الريبوسومي، وتجميع الريبوسومات. ويوجد الـ «دي إن إيه» المسؤول عن تلك العمليات على خمسة كروموسومات بشرية مختلفة عند الانقسام في مواضع تسمى المناطق المنظمة للنوبيات. تتجمّع تلك المناطق معًا بعد الانقسام لتكون ثلاثة أو أربع نوبيات؛ حيث يتم نسخ الجينات الريبوسومية والتجميع الجزيئي للوحدات الفرعية الريبوسومية، التي تكون جاهزة للنقل من النواة. إن هذا التركيز للجينات والآليات النسخ والمعالجة والتجميع في مكان واحد يسمح بمعدلات إنتاج هائلة؛ فانقسام الخلايا البشرية يُنتج عشرة ملايين ريبوسوم في أقل من يوم؛ لذلك، فإن النُّوِيَّة مصنوعة ريبوسومات يتميز بالكفاءة والجودة العالية.

نظرًا لمتطلبات إنتاج الريبوسومات، فإن النُّوِيَّة حساسة بدرجة ملحوظة لأي مصدر ضغط قد تتعرض له الخلية. إن الحرارة والبرودة والضغط الأسموزي ومجموعة متنوعة من العوامل كلها تغير من تركيب النُّوِيَّة، وهكذا الحال فيما يتعلق بالعدوى الفيروسية وسوء التغذية. وحتى تعرف أكانت إحدى الخلايا صحيحة أم لا، افحص النُّوِيَّة أولاً.

(٧) أجسام كاخل والسينيربوسومات والسبليسيوسومات

في عام ١٩٠٦، تقاسم رامون إيه كاخل من مدريد وكاميلا جولي من بافيا جائزة نوبل لعملهما حول تركيب الجهاز العصبي؛ فقد اكتشف جولي الجهاز الذي حمل اسمه، في حين اكتشف كاخل أجسامًا ذات صبغة كثيفة قريبة من النُّوِيَّة، أسماؤها في البداية أجسامًا ملحقة، ثم أطلق عليها لاحقًا الأجسام الملفوفة بسبب الطبيعة الملفوفة للبروتين

الأساسي الخاص بها الذي يدعى كويلين. وفي عام ١٩٩٩، اقترح جو جال تسميتها أجسام كاخال. تحتوي أجسام كاخال أيضًا على أجسام تسمى أجسام الجوزاء (وهو اسم مشتق من برج الجوزاء في إشارة للشبه الكبير بينها وبين أجسام كاخال)، والأجسام التي أطلق عليها جال اسم سبليسيوسومات وسنيربوسومات (وهي تشبه الأجسام الملفوفة لكنها مقصورة على أنوية خلايا بويضات البرمائيات)، وكلها تشتهر في معالجة «آر إن إيه» في النواة بعد النسخ. وتحتوي السنيربوسومات على بروتينات نووية ريبوسومية صغيرة، في حين أن السبليسيوسومات هي موضع تضفير الـ «آر إن إيه». في الأعوام القليلة الماضية، اكتُشف العديد من الأجسام الأخرى الموجودة داخل النواة، وإن كان فهمنا لوظيفتها الحيوية ما زال محدودًا. ومن أمثلة تلك الأجسام «أجسام ابيضاض السلائف النقوية» (التي تسمى أيضًا أجسام كريمر)، وتجمعات الحبيبات بين الكروماتينية، وتجمعات الحبيبات بين الكروماتينية المتوازية والكلاستوسومات.

(٨) تنظيم الجزء الداخلي للنواة

لقد اتضح من خلال أبحاث حديثة نسبًّا أن النواة ليست مجرد مخزن للحمض النووي «دي إن إيه»، وأنها متنوعة وديناميكية مثل السيتوبلازم فيما يتعلق بالمحتوى والنشاط. والفصل بين العضيات الفردية للسيتوبلازم من خلال الأغشية يسمح بعمليات التحليل والفصل الكيميائية الحيوية الروتينية. غير أن الفصل بين المكونات المختلفة للنواة عملية أصعب؛ إذ لا توجد مثل تلك المكونات الفرعية «ذات الحدود»، مع أن الكثافة العالية للنواة تسمح بفصلها عن الأجزاء النووية المجزأة باستخدام مسبار صوتي. ومن نقطة البداية هذه وباستخدام التحليل الطيفي للكتلة، اكتُشف نحو ٧٠٠ بروتين نووي بشري حتى الآن في مشروع بحثي أوروبي يرأسه آنجلس لاموند في جامعة دندي.

تشغل كرومومسومات الطور البيني نحو نصف المساحة الكلية للنواة وتنفصل بعضها عن بعض من خلال الفراغ البيني فيما بينها، الممتلئ بالبلازما النووية، وهي عبارة عن سائل لزج، وهي المقابلة للسيتوبلازم خارج النواة. ونحن نعرف أن هذه الكرومومسومات — علاوة على أن لها «نطاقات» خاصة بها — تتحرك في الجزء الداخلي للنواة. ويغلب وجود الكرومومسومات الغنية بالجينات (التي تحتوي على كروماتين حقيقى أكثر وتحمل غالبية الجينات الفاعلة) في الأجزاء المركزية من النواة، حيث يحدث أغلب النشاط الخاص بعملية النسخ؛ لذا فإن الكرومومسومات الفقيرة الجينات

(التي تحتوي على كروماتين متباين أكثر) توجد بشكل محيطي أكثر، وتكون مجاورة للجزء الداخلي من الغلاف النووي؛ حيث توفر بروتينات الصفيحة النووية شبكة ليفية مثالية لإرساء المكونات النووية. إذا وُجد خلل في الصفيحة النووية، فربما يصل الكروماتين غير الفعال وراثيًّا الراسي بشكل طبيعي طريقه في منطقة نشطة من حيث النسخ في النواة، ومن ثم يُعبَّر عنه بصورة غير مناسبة كما هو الحال في بعض الأمراض التي تسمى أمراض الصفيحة النووية؛ مثل ضمور العضلات الدوшиني.

على الرغم من أن الميكروскоп الإلكتروني قد مكناًنا من الحصول على الكثير من المعلومات عن نشاط السيتوبلازم، فإنه كان أقل نجاحًا نسبيًّا فيما يتعلق بالنواة في هذا الشأن. يرجع هذا إلى الطبيعة الليفية والحرَّم الكثيف لحتويات النواة، التي تكاد تجعل من المستحيل متابعة امتداد كروماتين عبر أي مسافة في القطاعات الأرفع المطلوبة للميكروскоп الإلكتروني النافذ. أضاف إلى ذلك الحجم الكبير للنواة (الذي يبلغ ألف مرة حجم أي ميتوكوندريا)، الذي سيحتاج قطع ما يتراوح بين ٢٠٠ إلى ٣٠٠ مقطع متسلسل، وتجميعها وتصويرها نحو ١٠٠ صورة لكل مقطع قبل محاولة أي إعادة تجميع ثلاثي الأبعاد، وهي مهمة غير ممكنة الآن. هناك أساليب جديدة مثل الإزالة الانتقائية للمكونات التي من الممكن أن تبسط الأمور. فيمكن رؤية تركيب ليفي من خلال الميكروскоп الإلكتروني الماسح بعد الإزالة الكيميائية الحيوية لكلٍ من «دي إن إيه» والكروماتين. وتسمى تلك الشبكة من الألياف التي تمر عبر النواة في القطاعات الأكثر سُمنًا بالصفوفة أو السقالة النووية (الشكل ١-٣ ج). وعلى الرغم من أن هذا النوع من الأساليب كان مثارًا للجدل في البداية؛ لأن البروتوكولات الكيميائية الحيوية المستفيضة أثناء الإعداد قد تؤدي إلى إنشاء تراكيب جديدة (اصطناعية) بدلاً من الكشف عن التنظيم الأصلي؛ فإن فكرة وجود شبكة مدعمة ليفية تمر عبر الجزء الداخلي للنواة (الميكل النووي) مقبولة الآن على نطاق واسع.

الفصل الرابع

حياة الخلايا

(١) دورة حياة الخلية

تطلب الآليات الفعلية لانقسام الخلية، وفقاً لما يراه ديك ماكينتوش الأستاذ بجامعة دينفر، تعليمات أكبر بكثير مما هو مطلوب لتصميم صاروخ للسفر إلى القمر أو كمبيوتر فائق. بدايةً تحتاج الخلية لضاغطة كل جزيئاتها؛ أي «دي إن إيه» و«آر إن إيه» والبروتينات والدهون وغير ذلك. على مستوى العضيات، هناك حاجة لضاغطة عدة مئات من الميتوكوندريا ومساحات كبيرة من الشبكة الإندوبلازمية وأجسام جولجي جديدة وتراكيب الهيكل الخلوي وملابين الريبيوسومات، بحيث تكون لدى الخلايا الوليدة المصادر الكافية كي تنمو ثم تنقسم. تمثل كل تلك العمليات «دورة حياة الخلية». تنقسم بعض الخلايا بشكل يومي، في حين تعيش أخرى لعقود دون أن تنقسم. وتنقسم دورة حياة الخلية إلى أطوار؛ بدءاً بالطور البيني، وهي الفترة بين انقسامات الخلية (التي تستغرق حوالي ٢٣ ساعة)، والطور الخطي (الانقسام الخطي)، وهي العملية الفعلية لانقسام الخلية الأصلية إلى خلتين ولدين (وتحتاج نحو ساعة). ينقسم الطور البيني إلى ثلاثة أطوار متمايزة، وهي: طور النمو الأول (يستغرق من ٤ إلى ٦ ساعات)، وطور البناء (يستغرق ١٢ ساعة)، وطور النمو الثاني (يستغرق من ٤ إلى ٦ ساعات). وبشكل عام، تستمر الخلايا في النمو عبر الطور البيني، لكنَّ تناُسخ الـ «دي إن إيه» يكون مقصوراً على طور البناء. وفي نهاية طور النمو الأول توجد نقطة تحقق. إذا كانت مستويات الطاقة والمواد الغذائية غير كافية لتكوين الـ «دي إن إيه»، تتحول الخلية إلى طور يسمى طور الراحة. وفي عام ٢٠٠١، نال تيم هانت وبول نيرس وليلاند هارتويل جائزة نوبل لعملهم على اكتشاف كيفية التحكم في دورة حياة الخلية. وقد اكتشف تيم هانت مجموعة من البروتينات تسمى السيكلينات، وهي تتراكم أثناء أطوار محددة في

دورة حياة الخلية. وب مجرد الوصول للمستوى الصحيح، «يُسمح» للخلية بالتقدم إلى الطور التالي، ويتم التخلص من السيكلينات. تبدأ السيكلينات في التراكم ثانيةً، وتتقدم مستويات معينة عند كل نقطة في الدورة، وتسمح بالتقدم للطور التالي فقط إذا تم الوصول لمستوى السيكلينات الصحيح.

(٢) الانقسام الخطي

ما إن تستعدَ الخلية للانقسام حتى تدخل في طور دورة الحياة الذي يسمى طور الانقسام الخطي (الميتوزي)، الذي ينقسم إلى خمسة أطوار أخرى؛ هي: التمهيدي، وما قبل الاستوائي، والاستوائي، والانفصالي، والنهائي. الطور الأول هو الطور التمهيدي، وفيه تتكلّف الكروموسومات كي تصبح تركيب مستقلة. أما في الطور الاستوائي الأول، فيتحلّ الغشاء النووي وت變成 النُّويَّات غير مستقلة. وتصبح الكروموسومات الآن مضغوطة وملتفة وفائقه الالتفاف، مع تكثّفها في تركيب زوجية مرئية بشكل واضح تشبه السجق (انظر الشكل ٢-٣ (ج)، (د)، (ه))، كل منها مكون من اثنين من الكروماتيدات، يتصل أحدها بالآخر عند نقطة تسمى القسيم المركزي (السنترومير). ويوفّر القسيم المركزي موقع الارتباط بمغزل الانقسام الخطي (الإطار الأنبيبي الدقيق الذي يُحدث انفصال الكروموسوم إلى خلايا وليدة) عند تركيب يسمى الحيز الحركي. ويكون مغزل الانقسام الخطي من الأنبيبيات الدقيقة السيتوبلازمية المنظمة من خلال زوج من السنتريلولات، الذي نُسخ ونُقل من قبل إلى إحدى نهايتي الخلية (كما أوضحتنا في الفصل الثاني). وبهذا يكتمل طور ما قبل الاستوائي الذي يتبعه الطور الاستوائي؛ حيث تمارس الأنبيبيات الدقيقة لمغزل الانقسام الخطي ضغطاً على الكروموسومات لاحتاثها داخل مركز المغزل نفسه؛ حيث تكون «الصفحة الاستوائية».

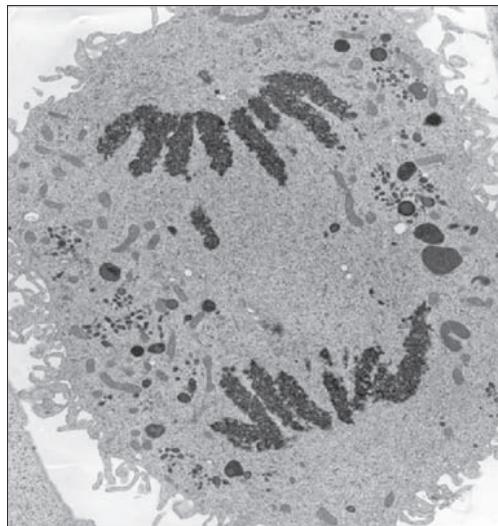
الطور التالي هو الطور الانفصالي، وفيه ينفصل كروماتيد واحد من كل كروموسوم، ويتحرّك للأطراف المقابلة من مغزل الانقسام الخطي (الشكل ١-٤). ويتم ذلك من خلال تقصير طول الأنبيبيات الدقيقة التي تمتد من الحيز المكاني إلى قطبي المغزل، وإطالة الأنبيبيات الدقيقة التي تمتد من أحد طرفي المغزل للطرف الآخر يؤدي إلى انزلاق الأنبيبيات المجاورة بعضها فوق بعض. ويكمّل وصول كل مجموعة من الكروماتيدات إلى قطبي المغزل المرحلة الأخيرة من عملية الانقسام الخطي، وهي الطور النهائي. ولإكمال عملية الانقسام الخاصة بالخلية كلها إلى خليتين ولديتين، تتكون حلقة متقلصة من

الخيوط الأكتينية حول منتصف الخلية؛ مما يؤدي إلى انفلاق السيتوبلازم إلى نصفين بما يشبه الحزام الذي يضيق أكثر فأكثر، وهي عملية تسمى الانقسام السيتوبلازمي (انظر الشكل ٤-١(ب)). وبمجرد انفصال الخلايا الوليدة، تبدأ كرومومسوماتها في الاسترخاء ويلغى تكثفها وتعود لتكوينها في الطور البيني كجزء من النواة المتركونة حديثاً. ويكون غلاف نووي جديد على سطح الكرومومسومات غير المتركتفة التي تحمل بالفعل المكونات البنائية للمسام النووي على أسطحها. وبهذا تكتمل عملية الانقسام الخطي، وتدخل الخلية الطور البيني ثانيةً، لتبدأ ثانيةً عملية المضاعفة من أجل الانقسام التالي، أو لترك دورة حياة الخلية، وتبدأ رحلة تماثيل ل القيام بوظيفة نسيجية متخصصة كما سنوضح في الفصل الخامس.

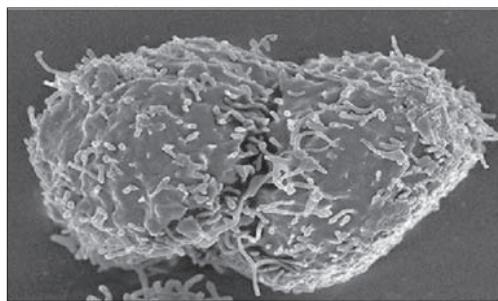
(٣) الانقسام الاختزالي

الانقسام الاختزالي (الميوزي) هو انقسام يُختزل فيه عدد الكرومومسومات إلى النصف، وهي عملية تستخدمها الكائنات متعددة الخلايا لإنتاج خلايا خاصة (الخلايا التكاثرية) بها نسخة واحدة من الـ «دي إن إيه» (أحادية الصبغ)، وتكون على استعداد للاندماج مع خلية تكاثرية أخرى لإنتاج خلية (لاقحة) مكونة من نسختين طبيعيتين من الـ «دي إن إيه» (ثنائية الصبغيات)، التي سينمو منها الجنين ويصبح كائناً جديداً. ويمكن أن تكون الخلايا الجنسية حيوانات منوية أو بويضات كما في معظم الحيوانات، أو حبوب لقاح وبوبيضات كما في النباتات، أو الأبواغ كما في أشكال الحياة الأخرى؛ مثل الفطريات. يُعرف خلق كائن جديد باندماج خلتين جنسيتين من كائنين مختلفين بالتكاثر الجنسي. والنباتات بطبيعة الحال لا تعتمد على هذه العملية مثل غالبية الحيوانات؛ حيث تناح لها طرق للتکاثر اللاجنسي. ويخرج عن نطاق هذا الكتابتناول المستفيض للعواقب الوراثية للتکاثر الجنسي، لكن يكفي القول إن المزج المستمر للجينات الذي يحدث بهذه الطريقة يوفر التنوع الذي تدفع به ضغوط الانتخاب الطبيعي عملية التطور.

آليات الانقسام الاختزالي بسيطة نسبياً: يتم إتمام دورتين من الانقسام الكرومومامي دون وجود دورة من نسخ الـ «دي إن إيه» فيما بينهما. وبانقسام خلية ثنائية الصبغيات مرتين، تُنتج أربع خلايا تكاثرية أحادية الصبغ. ويببدأ الانقسام الاختزالي باقتراب الكرومومسومين المتشابهين (المتماثلين) – واحد من الأم والأخر من الأب – في الخلية ثنائية الصبغيات أحدهما من الآخر؛ حيث يمكن أن يحدث «تبادل»



(أ)



(ب)

شكل ١-٤: انقسام الخلية. (أ) مقطع لخلية أثناء الطور الانفصالي، وفيه تُسحب مجموعة من الكروماتيدات تجاه كل قطب من خلال مغزل الانقسام الخطي. (ب) خلستان وليدتان تبدآن في الانقسام عند نهاية الانقسام و«تنشق» إداتها عن الأخرى مخلفتين أخدوداً مركزياً.

الـ «دي إن إيه»، وذلك في عملية تسمى العبور. يفصل الانقسام الأول أحد زوجي الكروموسومات إلى خلتين ولידتين جديدين تنقسمان بشكل مباشر؛ مما يؤدي إلى إنتاج أربع خلايا تكاثرية تشتمل على نصف مكون الـ «دي إن إيه» الأصلي (الخلية أحادية الصبغ). والآليات الجزيئية للانقسام الكروموسومي من خلال الأنبيبات الدقيقة للمغزل في الانقسام الاحترالي تكاد تكون هي نفسها المستخدمة في الانقسام الخطي. ومن الناحية العددية، يفوق إنتاج الحيوانات المنوية كثيراً إنتاج البويضات؛ حيث ينتج الذكر صاحب القدرة على الإخصاب ١٠٠٠ حيوان منوي في الوقت الذي تستغرقه ضربة قلب واحدة، في حين تولد الأنثى بنحو ٥٠٠ بويضة تستمر معها على مدار الحياة.

(٤) تناسخ الـ «دي إن إيه»

قبل انقسام الخلية، يجب أن تُنْتَج نسختين من الحمض النووي «دي إن إيه» الخاص بها، واحدة لكل خلية وليدة. يُفَصَّل بين سلسلتي الـ «دي إن إيه» المأخوذتين من الخلية الأم، ويتم عمل النسخ باستخدام سلسلتي الـ «دي إن إيه» الأصليتين كقالب. وحيث إن قواعد النيوكليوتيدات ترتبط كما يلي: الأدينين (A) مع الثيمين (T) والجوانين (G) مع السيتوسين (C)، فإنه إذا كان لإحدى السلسلتين تسلسل ATCG، فإن السلسلة الجديدة سيكون لها التسلسل TAGC. وسيكون تسلسل السلسلة القديمة المقابلة TAGC والسلسلة الجديدة ATCG. بهذه الطريقة، يتم تكوين نسختين متطابقتين من أي تسلسل «دي إن إيه». ويسمى هذا بالتناسخ شبه المحافظ، وعادةً ما يوفر نسخة مطابقة. وأي أخطاء في النسخ تنتج طفرات؛ مما يؤدي إلى تغيرات في الرسالة الوراثية التي تنتقل إلى الخلايا الوليدة. ويكون الـ «دي إن إيه» في فترة واحدة متواصلة تستغرق نحو ثلث الوقت الذي تحتاج إليه أي خلية جديدة قبل أن تنقسم ثانيةً (دورة الخلية). في البكتيريا، قد تستغرق دورة الخلية بعض دقائق فقط، وساعتين في حقيقيات النواة البسيطة مثل الخميرة. في المقابل، تستغرق معظم دورات حياة الثدييات نحو ٢٤ ساعة. وهناك نسبة صغيرة فقط من الخلايا في الجسم البشري تنقسم يومياً. على سبيل المثال، تكون طبقة جديدة من خلايا الجلد يومياً، ويبطّن سطح الأمعاء بشكل مستمر ببطانة جديدة، لكن بعض الخلايا العصبية تستمر طوال عمرنا. عندما تكون هناك حاجة لإنعام عملية تناسخ الـ «دي إن إيه»، فإنها تحدث في نحو ١٠٠ «مصنع تنساخ» موزعة عبر النواة. وتُعْدَى آلة التنساخ بالـ «دي إن إيه» تماماً مثلما يوضع الفيلم في شاشة العرض السينمائي؛ ليخرج الـ «دي

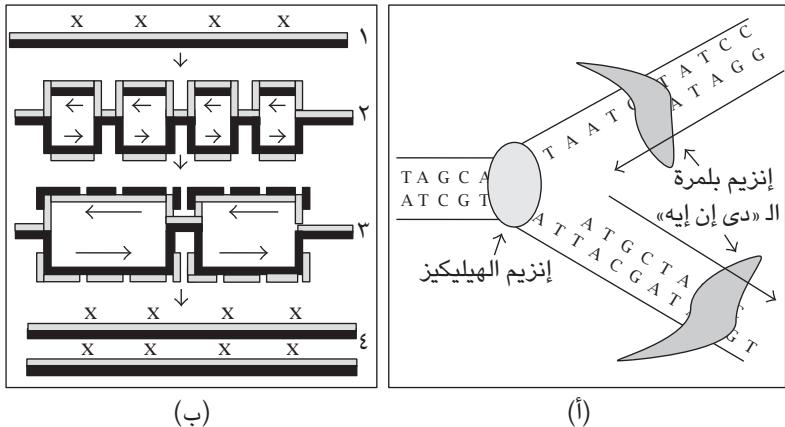
إن إيه» بعد ذلك على هيئة فيلمين. إذا أردنا وصف ما يحدث على المستوى الجزيئي بدقة، فسنحتاج كتاباً جمِّه ضعف حجم الكتاب الذي بين أيدينا، لكننا سنعرض فيما يلي نظرة سريعة على العملية الكلية لانتقال المعلومات الوراثية بين الخلايا.

المطلب الأول هو فصل سلسلتي حزرون الا «دي إن إيه» لإنتاج قوالب لتكوين السلسلتين الجديدين، واحدة لكل نصف من نصفي الا «دي إن إيه» الأصلي. يكون هذا بسيطًا (نسبةً) في بدائيات النواة؛ حيث يبقى الا «دي إن إيه» عارياً في الخلية. أما في حقيقيات النواة، فستأخذ وقتاً أطول بكثير كي يحدث تناسخ الا «دي إن إيه» بدءاً من نهاية واحدة فقط، بحيث يُحَلَّ الا «دي إن إيه» بفعل إنزيم يسمى الهيليكينز في نحو ١٠٠٠ موضع مختلف على طول الحمض. وإذا نظرنا إلى الجانب الهندسي لهذه العملية باستخدام قطع من الخيط الملتـف، فسنجد أن الأمر يتطلب قطع سلسلة من الحزرون المتصل قبل إمكانية حل جزء قصير من الا «دي إن إيه» مزدوج السلسلة. بعدها يحدد الإنزيم الأساسي للتناسخ (إنزيم بلمرة الا «دي إن إيه») سلسلتي الا «دي إن إيه» المفتوحتين عند «شوكتات التناسخ» هذه، ويضيف قواعد نيوكلويوتيدات جديدة (بالترتيب الصحيح) للسلسلتين الجديدين بمعدل ١٠٠ قاعدة في الثانية (الشكل ٢-٤). ويمكن أن تقوم البكتيريا بهذا بمعدلات أسرع تصل حتى ١٠٠٠ قاعدة في الثانية. ومع المعدل السريع، فإن عملية التناسخ تكون دقيقة جدًا، وذلك في وجود إنزيمات مراجعة وتصحيح أي نيوكلويوتيد غير مطابق، مع حدوث خطأ واحد فقط في الغالب في كل مليار نيوكلويوتيد.

(٥) النسخ

النسخ هو الخطوة الأولى في العملية التي تُنتج فيها المعلومات الوراثية بروتينات جديدة. تُستخدم إحدى سلسلتي الا «دي إن إيه» (المعروفـة بسلسلة التشفير) ك قالب لتكوين تسلسل «آر إن إيه» («آر إن إيه» رسول؛ الشكل ٣-٤) يُستخدم بعد ذلك ك قالب لإنتاج البروتينات.

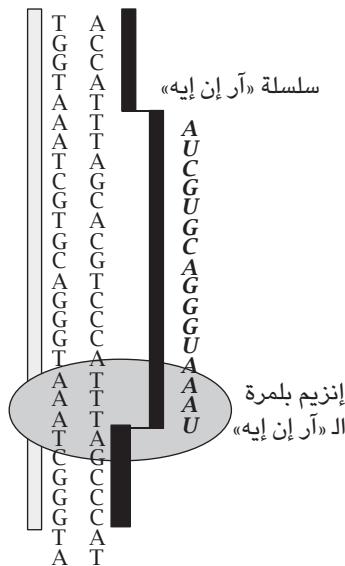
بشكل مماثل لما يحدث في عملية التناسخ، يجمع الا «آر إن إيه» على طول قالب الا «دي إن إيه» من خلال إنزيم بلمرة الا «آر إن إيه» بدلاً من إنزيم بلمرة الا «دي إن إيه». ويُستخدم الا «آر إن إيه» الرسول أيضًا قاعدة نيوكلويوتيدية مختلفة هي اليوراسيل بدلاً من الثيمين في حالة الا «دي إن إيه». وقبل أن يخرج الا «آر إن إيه» المنسوخ حديثاً



شكل ٢-٤: تناسخ الـ «دي إن إيه»: (أ) شوكة تناسخ. يحل إنزيم الهيليكين سلسلتي الـ «دي إن إيه» بحيث يمكن نسخ كل سلسلة منها. وتجمع إنزيمات بلمرة الـ «دي إن إيه» — واحد لكل سلسلة — السلاسل المكملة في الاتجاهات العكسية (انظر اتجاه الأسهم). في البكتيريا، تكون سلاسل الـ «دي إن إيه» متواصلة ودائمة، بحيث يبدأ التناسخ عند نقطة ما، ويبدأ بشكل دائري حتى يكمل جزء الـ «دي إن إيه» بأكمله. (ب) في الخلايا الحيوانية، يبدأ التناسخ بشكل متزامن في العديد من النقاط. في شكل رقم ١، يوجد «دي إن إيه» مزدوج للسلسلة (واحدة باللون الرمادي والأخرى باللون الأسود) يوضح الأمانكن التي تبدأ فيها عملية التناسخ (X). تبدأ إنزيمات بلمرة الـ «دي إن إيه» في نسخ السلاسلتين في الاتجاه المشار إليه بالأسماء (٢، ٣). تنسخ عدد من إنزيمات بلمرة الـ «دي إن إيه» كل سلسلة؛ مما يؤدي إلى تجزئة سلسلة الـ «دي إن إيه» المكونة حديثاً (٣). ومع نمو فقاعات التناسخ ترتبط هذه الأجزاء بعضها ببعض، وتُفحص من أجل ضمان الدقة؛ وذلك لتكوين نسختين متطابقتين من الـ «دي إن إيه» الأولى (٤).

خارج النواة، يغطّي طرفه الأمامي ويثبت ذيل بطرفه الخلفي. تُزال أجزاء تسلسل الـ «دي إن إيه» المنسوخ غير المشفرة، وذلك في عملية تسمى تصفير الـ «آر إن إيه». يوسّم الـ «آر إن إيه» الرسول الجديد بالبروتينات التي ستتنقله إلى مسام نوية قبل تمريره إلى السيتوبلازم؛ حيث سيرتبط بريبوسوم لتكوين الآلة الخاصة بتكوين بروتين جديد.

حلزون «دي إن إيه»



شكل ٣-٤: إنزيم بلمرة الـ «آر إن إيه» عبارة عن مجموعة كبيرة من البروتينات، ويرتبط بمناطق معينة في بداية الجينات. ويفكك الإنزيم حلزون الـ «دي إن إيه» وينسخ سلسلة واحدة لتكوين سلسلة «آر إن إيه» مكملة. وتحتفظ الجزيئات السكرية الموجودة في الـ «آر إن إيه» عنها في الـ «دي إن إيه». ثلث قواعد من الأربع مشابهة (A و G و C)، لكن U (اليوراسيل) يحل محل T. ومع تحرك إنزيم بلمرة الـ «آر إن إيه» على طول الـ «دي إن إيه»، تتجمع سلاسله ثانية لتكوين الحلزون.

مع وضوح آليات عملية النسخ، فإن كيفية اختيار الجينات عملية أقل وضوحاً. فقد شغلت ظاهرة «التعبير الجيني» أذهان عدد كبير من علماء الأحياء الجزيئية عدة عقود. فغالباً ما يُعبر عن الجينات الأساسية المطلوبة للحفاظ على الخلية في ترتيب عامل جيد (جينات التدبير المنزلي)، لكن العديد من الجينات الأخرى ستكون مطلوبة فقط في أوقات معينة أثناء حياة الكائن. بعض الجينات، مثل جزيئي بروتين الجلوبين المطلوبين لتكوين الهيموجلوبين، تكون مطلوبة بكميات كبيرة بحيث تتحول كرات الدم الحمراء لإنتاج ٩٠٪ من بروتينات الجلوبين. ويمكن أيضاً للخلية أن تُشغّل أو تُعطل الجينات بشكل

معقدًّا، كما أن إنتاج أو عدم إنتاج البروتينات والإإنزيمات هو طريقة الخلية الوحيدة للاستجابة لأي تغير في الظروف. لدينا نحو ٢٠٠ نوع مختلف من الخلايا في أجسامنا، كلها لها وظائف متخصصة. تنتج تلك الخلايا المتمايزة من جينات مختلفة تم تشغيلها أو تعطيلها في أنسجة مختلفة. والخلايا أيضًا يجب أن تكون قادرة على الاستجابة بشكل سريع للتغيرات الخارجية، وذلك بتشغيل جينات أو تعطيلها. وهذه العملية يتم التحكم فيها من خلال مجموعة مكونة من نحو ٣٠٠٠ بروتين مختلف تسمى عوامل النسخ. وتحتاج بعض الجينات إلى العديد من تلك العوامل، في حين تحتاج أخرى إلى القليل منها. توجد عوامل النسخ في السيتوبلازم، ويجب أن تدخل النواة للوصول لجيناتها. وعوامل النسخ المطلوبة للاستجابات السريعة تدخل وتخرج من المسام النووية؛ مما يبقى على وجود حالة دائمة من الجاهزية والاستعداد.

(٦) حركة الخلايا

إن معظم ما نعرفه عن آليات حركة الخلايا يرجع للمشاهدات الخاصة بالخلايا الليفية في المزارع النسيجية. تتحرك الخلية بمد طرف أمامي عريض، يسمى القدم الصفائحية (انظر شكل ١-٣(ج)), يتحرك عن طريق دورة من الاقتراب والابتعاد لغشاء الجانب السفلي للسطح السفلي، وهي حركة تشبه حركة المد القادر وهو يضرب الشاطئ. يشتمل السطح العلوي لتلك القدم على ثنيات، وهي عبارة عن موجات نشطة من الغشاء الملتوي، تتدفق تجاه مؤخرة الخلية. وينتج كل هذا النشاط تحت غشاء الخلية بإضافة وحدات فرعية للأطراف الأمامية لشبكة متفرعة من الخيوط الأكتينية. وفي مؤخرة الخلية، تتحلل الخيوط الأكتينية، وتكون مستعدة لإعادة استخدامها في مقدمة القدم الصفائحية. والزوائد إصبعية الشكل التي تسمى الأرجل الكاذبة الخيطية (المماطلة للزغبيات) «تحسس» الفجوات بين الخلايا؛ مما يسمح للخلايا الليفية بالحركة عبر النسيج الصلب. وهذه الهجرة عبر الأنسجة طبيعية جدًا فيما يتعلق بالخلايا الليفية وخلايا كرات الدم البيضاء، وهي تقوم بمهامها الطبيعية المتعلقة بصيانة الخلايا والدفاع المناعي، لكنها في الوقت نفسه تمثل المشكلة الكبرى في السرطان. فالأورام تنتج عن فقدان القدرة على التحكم في انقسام الخلايا في مكان ما بالجسم. فإذا بقيت كتلة الخلايا المنقسمة حديثًا في مكان محدد، فإن الورم الناتج سيكون حميدًا، ويمكن إزالته بنجاح بالجراحة أو القضاء عليه بالعلاج الإشعاعي. المشكلة الكبرى مع السرطان هي

الانتشار؛ حيث تنفصل الخلايا من الورم الأساسي وتخترق النسيج المحيط وتصل في النهاية إلى مجرى الدم؛ حيث تنتج أوراماً ثانية في أي مكان بالجسم تقريباً. والفهم الدقيق لكيفية تحرك الخلايا (سواء العادلة أو الخاصة بالأورام) عبر حاجز الأنسجة هو الخطوة الأولى لإيجاد علاجات يمكن أن توقف انتشار السرطان، وأدوية جديدة يمكن أن توقف انتشار خلايا السرطان بعيداً عن الموقع الأصلي (الأساسي). في الأعوام القليلة الأخيرة، حدث بعض التقدم في تحديد الجينين النشطين في عملية الانتشار (من غير المثير للدهشة أنهم المشتركان أيضاً في عملية هجرة الخلية) والمثبتات لعملهما. وقد اكتشفت أن ثمة مركبات مأخوذة من مصادر متنوعة مثل قشر الليمون (بكتين الحمضيات المعدل) وزيت الزيتون (الأوليوميدات) لها خصائص مضادة لانتشار السرطان.

(٧) هل الحركة خاصية منبثقة؟

في عام ١٨٢٤ لاحظ رينيه دوترشت، أحد رواد علم الأحياء الخلوي، أن «الحياة، فيما يتعلق بالنظام الفيزيائي، ليست أكثر من حركة، والموت ببساطة هو توقف هذه الحركة». بعد نحو ٢٠٠ عام، ما زال الغموض يعتري الكيفية التي تضم بها الخلايا مكونات الهيكل الخلوي المختلفة بحيث تعمل ككيان متحرك واحد. تتطلب حركة الخلية مؤشرات كيميائية حيوية (إشارات) وإمداداً بالطاقة وإعادة تنظيم للعناصر البنائية. وتحتاج عناصر الهيكل الخلوي للتعدد والتقلص ولتنظيم نفسها للعمل، لكن متى وبأي قدر من الطاقة، ومتى تتوقف عن ذلك؟ طبقاً لجونتر ألبرخت-بوهлер، أستاذ علم الأحياء الخلوي بجامعة نورث ويسترن في شيكاغو الذي يدرس سلوك الخلايا في المزارع، فإن «وظائف الكائن تعطي إشارة البدء للتفاعلات بين جزيئاته وتحكم فيها»، وهي طريقة أخرى للقول إن الكل أكبر من مجموع أجزائه. والشيء الذي يحدث نتيجةً لتفاعل نظم عديدة معقدة يسمى الخاصية المنبثقة. في الطبيعة، تأتي الأمثلة الكلاسيكية على ذلك من الحشرات الاجتماعية، مثل الهياكل الهائلة التي تشبه الكاتدرائيات التي تكونها مستعمرات النمل الأبيض، أو حتى إنتاج أقراص العسل لدى النحل. يمكن اعتبار حركة أي خلية خاصةً منبثقةً عن جزيئات الهيكل الخلوي يدعمها إنتاج الطاقة من قبل الميتوكوندريات والمعلومات المخزنة في الحمض النووي «دي إن إيه». وبالتالي يبدو من الممكن أن تنتج ملايين الخلايا الموجودة في أحد الأنسجة خصائص منبثقة للقيام بوظيفة النسيج، ثم تضييف طبقة أخرى عند تكوين الأنسجة للأعضاء، وطبقة ثالثة عند تكوين

الأعضاء للكائن بأكمله. ذلك الرأي ربما يعلل (وإن لم يكن يُشرح) بصورةٍ ما تعقيدات وجودنا.

(٨) هل حركة الخلية عشوائية بالكامل؟

بعد ثلاثة عاماً من فحص سلوك الخلايا الفردية في المزارع، وتسجيل قدر كبير من المشاهد بتقنية الفاصل الزمني، رصدت الدراسات التي أجراها العالم البرخت-بوهله العديد من الملاحظات المدهشة التي تشير إلى أن الخلايا تحتاج إلى «ذكاء»، وتمتلكه بالفعل كي تتحكم في البيئة التي تحيط بها وتقوم بوظائفها. وفكرة أن الخلية «تعرف» المكان الذي تذهب إليه مدمرة بسلوكها عندما تتلاقى مع خلية أخرى، ثم بعد الالتقاء تتحرك في اتجاهات مختلفة. وهذا يوضح وجود «اختيار» داخل الخلية كاستجابة لأي حدث غير متوقع أثناء عملية هجرتها.

إن الملاحظات المنصورة التي رصدها البرخت-بوهله فيما يتعلق بسلوك الخلايا في طبق مزرعة، يبدو أنها تشير إلى وجود حركة موجهة وتقدير ظاهري لوجود خلية أخرى على مسافة بعيد من أقطار الخلايا. ويطلق البرخت-بوهله على ذلك «ذكاء الخلية»، ويشير إلى أن هذا السلوك يتطلب معلومات، ويرى أنها عملية قد تتطلب أشعة تحت حمراء. وهو يرى أن الخلايا يمكن أن تصدر إشارات بعضها البعض على مسافة بعيد من أقطار الخلايا، وذلك بإصدار واستقبال أشعة تحت حمراء. وفي غياب أي دراسات كبيرة في هذا المجال البحثي، من الصعب تقييم الدلالة الحقيقية لتلك الدراسات التي أجراها البرخت-بوهله، لكنها مثيرة للاهتمام إلى حد كبير. بعبارة أخرى، يرى البرخت-بوهله أن «سلوك الخلية يتم التحكم فيه من قبل نظم تكامل بيانات معقدة للغاية، وهي غير معروفة — حتى الآن — لعلماء الأحياء».

إذا كان النظام الذي يتحكم في حركة الخلية في البيئة البسيطة نسبياً لطبق المزرعة البلاستيكية معقداً، إذن فالأمر نفسه ينطبق على حركة الخلية داخل الجسم البشري. تُضخ خلايا الدم عبر الدورة الدموية لإمداد الأنسجة بالأكسجين بواسطة كرات الدم الحمراء، وللبقاء على نظم الدفاع المناعي بواسطة مجموعة من خلايا الدم البيضاء التي تسمى كرات الدم البيضاء. وللوصول لأماكن الجرح أو العَوْى، يجب أن تترك كرات الدم البيضاء مجرى الدم. ويتم ذلك بأن تُلْحِق نفسها بجدار الأوعية الدموية الصغيرة؛ أولاً ترتبط بالجدار من خلال جزيئات رابطة تسمى اللكتينات التي تشبهه

إلى حدٍ ما مرسة حديدية، ثم تثبت عمليات الارتباط باستخدام بروتينات رابطة أقوى تسمى بروتينات الإنتجرين. عند هذه النقطة، تتحرك كرات الدم البيضاء بين الخلايا البطانية التي تبطن الأوعية الدموية (تماماً مثل شق الطريق عبر حشد من الناس)، كي تكون مستعدة لواجهة البكتيريا المهاجمة، وربما تتحرر الخلايا بأن تفجر نفسها لإخراج محتوياتها المقاومة للبكتيريا (سنعرض لها الأمر بتفصيل أكبر في الفصل السادس). وما إن تستسلم البكتيريا حتى تُبتلع أجسامها بفعل الخلايا البالعة التي تنتقل أيضاً إلى المكان. إن سرعة ودقة هذه الاستجابة مثار للدهشة، على الرغم من وجود خلايا «حراسة» تدور باستمرار في مجرى الدم بالكامل. هناك أيضاً حركة موجهة منتظمة عند إنتاج فئة أخرى من كرات الدم البيضاء (الخلايا الثانية)، التي تترك النخاع العظمي كخلايا طلائعية غير ناضجة، وتكمل تطورها في الغدة الزعترية من خلال جزيئات ارتباط وتوجيه مماثلة. وعلى الرغم من وجود أفكار عامة عن آليات حركة الخلايا في الجسم، فنحن بعيدون جدًا عن فهم الصورة الكلية.

(٩) كم عمر خلياناً؟

إن تأكيد بنجامين فرانكلين على أن اليقينيين الوحيدين في الحياة هما الموت والضرائب فحسب؛ ينطبق جزئياً على الخلايا. فخيارات «النهاية» فيما يتعلق بالخلايا تتتمثل في الانقسام أو الموت. وال الخلية «تجنب» الموت بالانقسام، لكنها مع ذلك تصحي بوجودها الفريد بأن تصبح خليتين ولديتين. وأغلب الخلايا الوليدة متماثلة، ولها مصائر واحدة، وهي أن تتمايز لتؤدي وظيفة معينة، وأخيراً تموت وتُستبدل. وربما يتم هذا على مدار حياتها التي قد تستغرق بضع ساعات – كما هو الحال مع بعض كرات الدم البيضاء (الخلايا المتعادلة) – أو ١٢٠ يوماً بحدّ أقصى، كما هو الحال مع كرات الدم الحمراء. وأغلب الخلايا في أجسامنا تُستبدل طوال دورة حياتها، بمتوسط من ٧ إلى ١٠ أعوام، وذلك تبعاً لما ذكره جوناس فريسن الأستاذ بمعهد كارولينسكا باستوكهولم. مع ذلك، فهناك ثلاثة أنواع من الخلايا التي نحملها منذ ولادتنا وحتى موتنا؛ وهي: الخلايا العصبية للقشرة الدماغية، والخلايا الموجودة في الجزء الداخلي لعدسات العين، وأيضاً – وهو ما يثير الدهشة – خلايا عضلة القلب، التي من المفترض أنها تنقبض أكثر من ٣ مليارات مرة في أي شخص بلغ من العمر ١٠٠ عام. إن الخلايا الموجودة في الجزء الداخلي من العدسات مماثلة جدًا من الناحية البنائية لخلايا الجلد القرنية، من

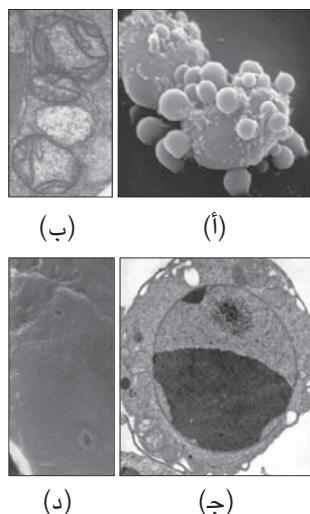
حيث إنها مملوقة بدرجة كبيرة بألياف الكيراتين، ولكنها موضوعة في ترتيب كريستالي عالي التنظيم يسمح لمرور أقصى قدر من الضوء عبرها. وفي الوقت المناسب قد يتفكك هذا التنظيم الكريستالي وتصبح خلايا عدسات العين مُعتمة؛ مما ينتج عنه مرض المياه البيضاء.

(١٠) موت الخلية

كما رأينا، قد تتراوح مدة حياة الخلايا داخل الجسم البشري بين ساعات وعقود. وقد تحدث عملية الموت الفعلية بأشكال مختلفة وبأسباب مختلفة؛ فقد تنتج عن صدمة مباشرة؛ مثل إصابة ميكانيكية أو تعرض لحرارة أو برودة شديدة، أو تأثيرات مباشرة وفورية؛ مثل تمزق في غشاء الخلية أو تدمير فوري للبروتينات. وهذا يُنتج توازنًا يحافظ على وضع الخلايا في الأنسجة، وهكذا تموت الخلية، تماماً مثل موت الإنسان المفاجئ وأحياناً العنيف، ربما في حادثة طريق أو أثناء الحرب. في الخلايا، يسمى هذا النوع من الموت بالنخر.

هناك نوع آخر أكثر إثارة من موت الخلية، وهو الذي يُعد عملية ضرورية جدًا في كل الكائنات متعددة الخلايا، وهو ما اكتُشف في البداية في دراسات النمو، ولكن اعتُبر نوعًا من «الانتحار» لكل الخلايا التي فشلت في أن تتكاثر بطريقية مرضية، مُنهيًّا أي خطر يفرضه التناصح المستمر للخلايا «الخبثة». يُعرف هذا بموت الخلية المبرمج أو «الاستماتة» (مرادفها الإنجليزي apoptosis مشتق من الكلمة يونانية تعني «تساقط أوراق الشجر»)، وقد اكتُشف لأول مرة في سبعينيات القرن العشرين على يد أستير كوري، وجون كير، وأندرو وايلي؛ أساتذة علم الأمراض في جامعة أبردين، الذين رصدوا (باستخدام ميكروسكوبات إلكترونية) سلسلة من التغيرات المحددة التي تؤدي إلى موت الخلية. وقد احتاج الأمر أكثر من عقد من الزمان قبل الاعتراف التام بهذه العملية كآلية حيوية أساسية للحفاظ على وضع الخلايا في الأنسجة. لا تشير هذه العملية أَي استجابة مناعية (كما يمكن أن يحدث أثناء عملية النخر)؛ حيث «يعاد استخدام» محتويات الخلايا استخدامًا فعالًا، وابتلاع بقايا الخلية الميتة من قبل الخلايا المجاورة السليمة. وعملية الاستماتة أساسية في عمليات النمو؛ مثل إزالة التشابك بين أصابع اليد في البشر، وقد ان الذيل الشرغوفية في البرمائيات، وتحول الحشرات. تبدأ الخلايا التي لم تُعد مطلوبة أثناء النمو في الانكماس، وتُنتج أسطحها نتوءات كروية تسمى الفقاعات أو

الحوبيصلات (الشكل ٤-٤(أ)), وهي عملية نشطة جدًا عند ملاحظتها باستخدام صور ميكروسكوبية بتقنية الفاصل الزمني، مع تشابه سطح الخلية مع برك الحماأ التي تغلي في الواقع البركانية. وداخل الخلية، تتحلل محتويات النواة ويتجمع الكروماتين في كتل كثيفة مميزة تصبح الشكل المميز للخلايا التي تعرضت للاستماتة (الشكل ٤-٤(ج))، مع تفكك الحمض النووي «دي إن إيه» إلى أجزاء صغيرة.



شكل ٤-٤: الاستماتة (موت الخلية المبرمج) (أ) أولاً، تتكون فقاعات على سطح الخلية. (ب) تفقد الميتوكوندريا بناءها الداخلي. (ج) تتجمع محتويات النواة. (د) تتكون مسام في سطح الميتوكوندريا.

ما إن عُرف أن الاستماتة ظاهرة عامة تؤدي إلى موت الخلايا، حتى بدأت عمليات البحث الحدّي لتحديد كيفية بدء عملية «انتحار الخلية» هذه. ظهر مساران اعتماداً على كون السبب فيها خارجيًّا أو داخليًّا. تنتج الاستماتة الخارجية عن إشارات تستقبل في الغشاء الخلوي، وترتبط بـ«مستقبلات الموت» على سطح الخلية، وهي التي تبدأ بعد ذلك عملية انتحار الخلية. عادةً ما يحدث هذا النوع من الاستماتة كطريقة لقتل الخلايا

في التفاعلات المناعية. أما عن الاستماتة الداخلية، فتحدث أثناء تطور الجنين؛ حيث تكون مبرمجة على مرحلة معينة، أو تبدأ نتيجةً لحدوث ضرر كبير في الحمض النووي «دي إن إيه»، كالذي يحدث بسبب الإشعاع المؤين. تحدث عملية الاستماتة أيضًا عندما يكون تنا藓 الحمض النووي «دي إن إيه» منقوصاً، ومع وجود آليات إصلاح تجد نظم التحقق من مراقبة الجودة أخطاءً قد تؤدي إلى إنتاج بروتينات بها طفرات.

(١-١٠) آليات انتحار الخلايا

كيف تنهي الخلية حياتها إذن؟ تعتمد آلية «انتحار الخلية» الفعلية على الميتوكوندриا التي سماها نيك لين «ملائكة الموت» في كتابه «الطاقة والجنس والانتحار: الميتوكوندريا ومعنى الحياة». يحدث التغير الأول في الغشاء الداخلي للميتوكوندриا، الذي يتلف بسبب النشاط الكيميائي الحيوي الشاذ؛ مما يؤدي لتكون مسامٌ في غشاء الميتوكوندриا (الشكل ٤-٤(ب)، (د)). عند هذه النقطة، تُضطرّ الميتوكوندريا لبدء عملية الاستماتة وإفراز السيتيوكروم سي (وهو بروتين مهم لوظيفته الطبيعية الخاصة بإنتاج الطاقة) الذي يخرج عبر المسام المتكوّنة حديثاً. تكشفت لنا هذه المعلومات بفضل بعض التجارب المدهشة التي أدخلت فيها ميتوكوندриا ميتة بفعل الاستماتة إلى خلية صحيحة تماماً؛ مما أدى إلى حدوث عملية الاستماتة. يتحدّ البروتين المفرز مع العديد من البروتينات الأخرى في السيتوبلازم لتكوين مجمع يسمى الأبوكتوسوم، الذي يقوم بدوره بتنشيط متتالية من «إنزيمات الإعدام» التي لا تقتل الخلية فحسب، بل تسبب أيضاً تجزئة النواة والسيتيوبلازم إلى قطع صغيرة؛ كي تُلتهم من جانب الخلايا المجاورة.

وحيث إن موت الخلايا الداخلي يحدث كجزء من برنامج خاص بالنمو، فيبدو من المحتمل أنه كانت هناك بالفعل جينات للاستماتة. بدراسة دودة كينورهاباديتس إيليجانس (وهي دودة خيطية خضعت لدراسات كثيرة)، التي من المعروف أن ١٣١ خلية من إجمالي خلاياها البالغ عددها ١٠٩٠ تموت بسبب ظاهرة الاستماتة أثناء النمو؛ وجد بوب هوروفيتش الأستاذ من كامبريدج بالولايات المتحدة العديد من الجينات الخاصة بموت الخلية البرمجي. وأدت تلك الدراسات إلى حصوله على جائزة نوبل عام ٢٠٠٢ بالمشاركة مع جون سالستون وسيدني برينر من كامبريدج في المملكة المتحدة.

كان العديد من جينات «موت الخلية» هذه جيناتٍ حدثت بها طفرات بصورة متكررة في العديد من خلايا السرطان في الثدييات؛ مما يؤكّد أن الاستماتة آلية للتخلص

من الخلايا ذات الـ «دي إن إيه» التالفة. وتتشبه الطفرات في جينات موت الخلية عملية الاستماتة؛ مما يسمح للخلايا ذات الـ «دي إن إيه» التالفة أو الذي حدث به طفرات أن تنموا نمواً غير طبيعي وتحول لأورام. وقد وجّه ديفيد لين، الذي فقد والده وهو ما زال في التاسعة عشرة من عمره بسبب إصابته بالسرطان، جهوده البحثية لاستكشاف التغيرات التي تحدث عندما تصبح الخلايا العادبة سرطانية. ففي عام ١٩٧٩، اكتشف بروتيني بي٥٣، وهو بروتين غير نشط أو غير موجود في كل الخلايا السرطانية تقريباً. فإذا كان هذا البروتين الطبيعي موجوداً بالمستويات الصحيحة في الخلايا المقسمة، وحدث تلف في الـ «دي إن إيه» لخلية ما (أو تم تناول الـ «دي إن إيه» الخاص بها بصورة غير دقيقة)؛ يبدأ هذا البروتين عملية الاستماتة، أو – إذا فشل في هذا – يُحفّز عملية الهرم؛ مما يوقف كل عمليات الانقسام؛ الأمر الذي أدى لوصفه بأنه مثبط للورم و«حارس الجينوم». تتعرف خلايا الجهاز المناعي على الخلايا التي حدثت بها عمليات استماتة أو هرم (انظر الفصل التالي)، ويتم التخلص منها بواسطة عملية الابتلاء؛ لذا، حتى في المراحل المتقدمة من الإصابة بالسرطان، فإن استعادة «استجابة بروتين بي٥٣» ستنتهي عنها استجابات دفاعية قوية تعمل على تقليل حجم الأورام وتوقف انتشارها أكثر. لسوء الحظ، فإن إدخال بروتين بي٥٣ الطبيعي إلى الخلايا السرطانية ليس عملية بسيطة، وهناك العديد من استراتيجيات علم الأحياء الجزيئي قَيْد البحث حالياً. إن أمل العلاج الجيني، كالمطلب لعلاج العديد من الأمراض، لم يتحقق بعد؛ غالباً لأن الجوانب التطبيقية لإدخال الجينات ومنتجاتها إلى الخلايا بالكميات الصحيحة وفي الوقت الصحيح دون أي آثار جانبية غير مقبولة، ما زالت صعبة للغاية. المثير للاهتمام أنه يبدو أن الصين تحرز تقدماً كبيراً في العلاجات المعتمدة على بروتين بي٥٣، وذلك من خلال عقار يسمى الجينديسين الذي اعتمد كعلاج لسرطان الرأس والعنق عام ٢٠٠٣، في حين أن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية حتى عام ٢٠١٠ لم تعتمد أي علاجات قائمة على هذا البروتين.

الفصل الخامس

إمكانات الخلايا

في الحيوانات والنباتات، تجتمع الخلايا معًا في أنسجة وأعضاء. وكلّ عضو مكوّن من مزيج من الأنسجة التي تحتوي على العديد من أنواع الخلايا المختلفة التي تعمل معًا للقيام بالمهام المطلوبة لبقاء وتكاثر الكائن. فالنسيج الضام يتميز بكميات كبيرة من مادة النسيج البيخلوية، التي تُفرز من جانب الخلايا المنفصلة جيداً؛ مما يوفر أنسجة هيكلية مثل العظام والأوتار والأربطة والغضاريف التي تكون الهيكل البشري للجسم. كلما زاد تعقد بناء الكائن، زاد تعقد وتعدد أنواع خلاياه. من الناحية التطورية، يسمح هذا بتكوين خلايا تخصصية يمكنها الاستجابة لمجموعة متنوعة من التحديات والنجاة منها. في هذا الفصل، سنعرض لأمثلة عديدة لمجموعات الخلايا التي تسمح لأي كائن بأن يحمي نفسه ويتفاعل مع بيئته.

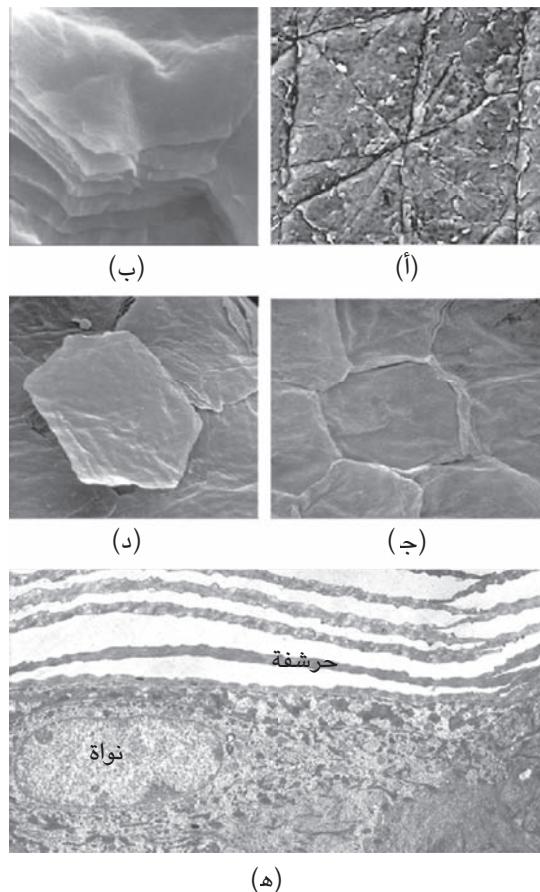
(١) الخلايا على الأسطح

في الحيوانات والنباتات، هناك جوانب متشابهة تتعلق بكيفية تجمع وعمل الخلايا معًا. بدءًا من الخارج، هناك طبقة واقية من الخلايا. في النباتات، تسمى هذه الطبقة بطبقة البشرة التي تفرز قشرة أو غطاءً شمعيًّا يساعد النبات على الاحتفاظ بالماء. في الأنواع الخشبية التي تمر بمرحلة نمو ثانوي، تحل الأدمة المحيطة، التي تعرف باللحاء، محل القشرة، ويكون اللحاء من خلايا فلّينية تعطي النبات حماية كبيرة من العوامل المرضية وعزلًا حراريًّا. تختلف الحشرات في ذلك؛ حيث إنها تُنتج هيكلًا حارجيًّا يتكون من طبقات من الكيتين، وهي مادة قرنية كثيفة مضادة للمياه توفر غطاءً واقيًّا يتضاعف ليكون الهيكل الخاص بها. والهيكل الخارجي، الذي يشبه بِزَةً مدرعة، يتكون من صفات

مفصالية، والأغشية التي تربط بين تلك الصفائح توفر مرونة لجسم الحشرة. ترتبط الأعضاء والعضلات بالأسطح الداخلية للهيكل الخارجي. في الفقاريات (الحيوانات التي لها عمود فقري)، يتكون بناء الجسم من هيكل داخلي مصمم جيداً بواسطة مجموعة من الخلايا المنتجة للعظام (الخلايا البانية للعظام) في مرحلة مبكرة من النمو.

يَتَّبعُ الجلد في الحيوانات إجراءات مماثلة للطبقة الواقية من الخلايا في النباتات، لكنه يتسم بمرونة وتعقيد وظيفيَّين أكبر بكثير. فكل أسطح أجسامنا مغطاة بأنسجة طلائية، ويمكن أن نقارن الوجود اليومي للخلايا الطلائية التي تشبه جنود المشاة على هذه الأسطح، في الخارج والداخل. فكلاهما يُستبدل يومياً لكن بطرق مختلفة تتحدد بفعل الوظيفة التي يؤديها كُلُّ منها.

يطُلُّقُ على النسيج الطلائي الخارجي في الإنسان اسم البشرة، وعند النظر إليها من السطح فإنها تتكون من طبقات مسطحة من الكيراتين تسمى الحرشف (الشكل ١-٥). تبدأ الحرشف حياتها كخلايا طبيعية في الطبقات السفلية من البشرة، لكنَّ مع تحركها تجاه السطح فقد تدريجيًّا كل المحتويات التي يمكن تمييزها، وتصبح في الأغلب طبقات من بروتين الكيراتين، اعتماداً على الترسب التدريجي للبروتين على الخيوط الوسطية للهيكل الخلوي. ولأنَّ جلد الإنسان دافئ ورطب، فهو يوفر سطحًا جذاباً يمكن غزوه باستمرار من قبل البكتيريا والفطريات. ويستجيب الإنسان لذلك بإحلال الطبقة الخارجية من الحرشف بشكل يومي، إلى جانب الكائنات المتطفلة المرتبطة بها. تتم عملية الإحلال هذه في خلية واحدة في كل مرة، وليس بشكل كلي كما في حالة الثعبان. ومع تباعد الخلايا الموجودة على سطح الجلد، فإنها تُستبدل عبر انقسام الخلية في الطبقة القاعدية للبشرة. وبين الطبقة القاعدية والسطح (نحو ١٤ طبقة في الإنسان)، تنظمُ الخلايا المتمايزة في أعمدة رأسية. وخلايا البشرة القاعدية لديها في السيتوبلازم الخاص بها العديد من حُرَّمَ الخيوط الوسطية من الكيراتين، إلى جانب شبكات من الأنبيبات الدقيقة والأكتين تتغير في الشكل من الشكل المكعب إلى الشكل المسطح مع تحرك الخلايا لأعلى، حتى تصل الخلية للطبقات العليا. في هذا الوقت يصبح السيتوبلازم بالكامل شبكةً مكَدَّسةً من خيوط الكيراتين متخللةً بالحبسيات المجمعة المليئة بالدهون. وفي منتصف الطريق، تتحلل النواة ويعاد امتصاصها. وعلى الرغم من أن سطح البشرة يبدو غير منظم إلى حدٍ ما، فإنه إذا أزيلت الخلايا «السائلة»، سيظهر ترتيب هندسي مدھش؛ حيث يكون للحرشف شكل سداسي منتظم (الشكل ١-٥(ب)، (ج)، (د)).



شكل ١-٥: (أ-ج) منظر سطحي لخلايا جلد بدرجات تكبير متزايدة. (د) التنظيم السادس المترافق وإنفصال حرشفة واحدة. (ه) قطاع عبر مجموعة من الخلايا، حيث المرحلة الأخيرة لإحدى الخلايا ذات النواة قبل التمايز إلى حراشف.

ولا تكون الحراشف منبسطة بالكامل؛ إذ إن لديها نتوءات حول حوافها؛ حيث تتداخل مع جيرانها. إن سطحين منبسطين كبيرين و ١٢ نتوء حَوَافَّ يجعل كل حرف شكلًا

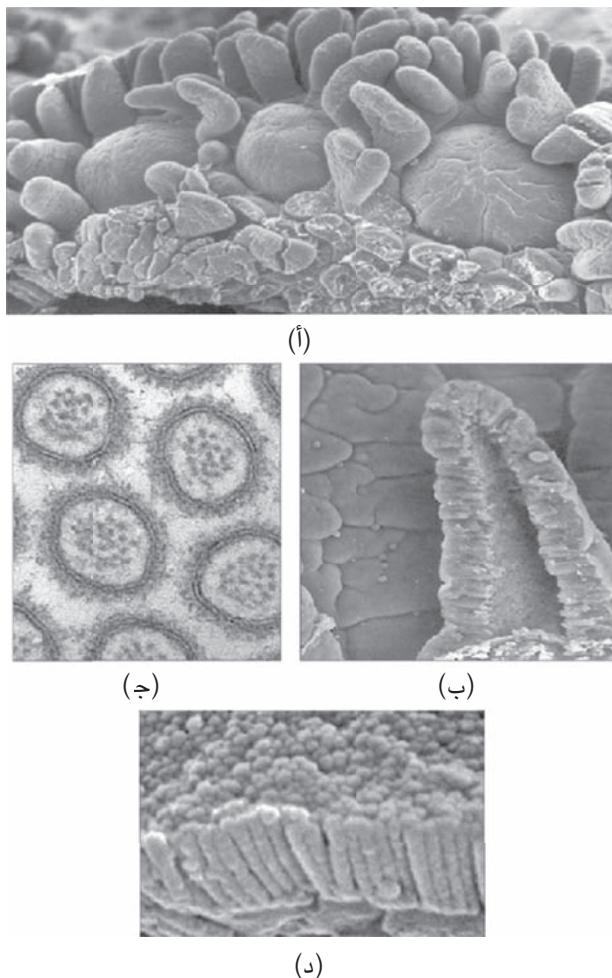
صلباً مكوناً من ١٤ جانباً. يتشابه هذا تماماً مع شكل أصغر مساحة سطح تتخذه الفقاعات في رغوة ثابتة. يوضح هذا أن شكل الخلايا يتبع قوانين الفيزياء؛ مما يضمن أقصى تغطية للسطح مع أقل استخدام للمادة للكل حرشفة. ويضمن هذا الترتيب أيضاً أن الخلايا الموجودة في الجزء العلوي تنفصل عن الجلد كخلايا فردية؛ لأن كل خلية تستطيع الانفصال فقط عندما تخفي كل خلاياها المجاورة الست، وتكون كل جوانبها الستة حرة (الشكل ١-٥ (د)). إن فقدان الخلايا السطحية واحدة في كل مرة يحافظ على السماكة الكلية المنتظمة دون حدوث شق قد يسمح للبكتيريا بالاختراق بدرجة أعمق. والحواف الحادة والهندسة الفراغية ليست أول ما نربطه بالخلايا، لكنهما أفضل سبيلاً للحفاظ على سلامة الأسطح الخارجية، وهما نتيجة للجمع بين الانتقاء الطبيعي وقوانين الفيزياء.

في حين يوفر الجلد مانعاً لنفاذ الماء فائق الفاعلية و حاجزاً ميكانيكياً للبيئة الخارجية، فإن هذين العاملين هما بالضبط عكس المطلوب من ظهارة الأمعاء؛ حيث يحتاج إلى تحسين امتصاص المواد الغذائية، وفي نفس الوقت منع امتصاص أي شيء قد يكون ضاراً. يخضع أي شيء نبتله لرحلة تقدر بنحو ٣٠ متراً في فترة قدرها ٢٥ ساعة. يتعرض الطعام المبتلع أولاً لبيئة شديدة الحمضية في المعدة، ثم لإنزيمات قوية في الأمعاء الدقيقة، ثم امتصاص السوائل في الأمعاء الغليظة والإخراج الأخير للفضلات. سنركز على الأمعاء الدقيقة؛ حيث تُمتص معظم المواد الغذائية. هنا، وفي تناقض كامل مع الطبقات المتعددة للخلايا التي تكون حاجز الجلد، تكون الخلايا طبقةً سُمكُها خلية واحدة فقط توجد مباشرة أعلى شبكة من الأوعية الدموية الرفيعة (الشعيرات الدموية)، التي تُمتص المواد الغذائية مباشرة إلى مجرى الدم. إنَّ ما يحرس هذا الحاجز الذي يبلغ سُمكَه خلية واحدة ويمنع دخول البكتيريا التي تعيش بالأمعاء إلى مجرى الدم، هو النسيج اللييفاوي المرتبط بالأمعاء. وينتج هذا الجزء من الجهاز المناعي عدداً من الخلايا المناعية (لاحقاً في هذا الفصل) أكبر من أي مكان آخر في الجسم، في مناطق خاصة تسمى العقد اللييفاوية المجمعة التي تتفاعل مع أي تهديد محتمل في محتويات الأمعاء (الشكل ٢-٥ (أ)). وهذا جزء مهم للغاية من جهازنا الهضمي؛ حيث يوجد نحو ١٠٠٠ نوع مختلف من البكتيريا في أمعائنا تزيد مجتمعة عن العدد الإجمالي للخلايا في جسمتنا بنحو ١٠٠٠ مرة. وأغلب بكتيريا الأمعاء غير ضارة، بل ربما تكون نافعة وتحملها النظام المناعي القوي الموجود في الأمعاء. عندما نتناول سهواً كائنات ضارة،

تعامل معها أعداد كبيرة من الخلايا أحادية النواة التي تحفّز بواسطة المستضدات الموجودة بالفعل في الأمعاء، والتي تبقي الأمعاء في حالة من الاستعداد الدفاعي الذي يسمى «الالتهاب الفسيولوجي». في أغلب الأحيان، وبعد عدة أيام من الأعراض السيئة، تعود الأمور لطبيعتها. إذن، هناك توازن دقيق بين التحمل والمناعة. والتفاعل المفرط من جانب الآليات الدفاعية المناعية الخاصة بنا تؤدي إلى حالات حساسية وعدم تحمل لأنواع من الأطعمة أو حالات أكثر خطورة؛ مثل القُولُون العصبي أو المرض البطني.

تسمى الغالبية العظمى من الخلايا البطنية للأمعاء الدقيقة الخلايا المغوية، على الرغم من أن هناك العديد من أنواع الخلايا الأخرى التي تؤدي وظائف مهمة. فالخلايا الكأسية تفرز المخاط الذي يغطي سطح الأمعاء الدقيقة بأكملها. وخلايا بانيت توجد في الغدد المغوية الطلائية (التي سنعرضها بتفصيل أكبر لاحقاً) وتفرز مجموعة متنوعة من الإنزيمات المضادة للميكروبات. ومن دون الوظيفة الامتصاصية للأمعاء الدقيقة، كانت سنمومت جوغاً في وقت قصير، ومن دون الحاجز المضاد للميكروبات، كانت سنمومت سريعاً بسبب العدو.

من أجل زيادة المساحة السطحية المتاحة للامتصاص إلى أقصى حد، تنظم بطانة الأمعاء تنظيماً دقيقاً في تنوعات إنسانية الشكل تسمى الزغابات المغوية، وكل منها مكون من نحو ٢٠٠٠ خلية (الشكل ٢-٥). وكل خلية في الزغابة لها سطح معي مكون من زغيبات (الشكل ٢-٥ (ج) و(د)) مدعمة بـ مركري من خيوط الأكتين؛ مما يؤدي إلى تكوين «الحافة الفرشاة». يزيد كل هذا من مساحة الامتصاص في الأمعاء الدقيقة لتصبح أشبه بملعب كرة قدم كامل. ويحدث امتصاص محتويات الأمعاء عبر الحافة الفرشاة للخلايا المغوية، ثم تنتشر عبر جدران الشعيرات الدموية وعبر مجرى الدم. إن كل هذا النشاط الأيضي المستمر إلى جانب التعرض للتهديد المستمر للغزو البكتيري، يؤدي إلى قصر حياة الخلايا المغوية؛ حيث لا تعيش أي منها أكثر من يومين أو ثلاثة قبل أن تستبدل. ويأتي إمداد الخلايا المغوية الجديدة من انفلاتات تشبه الجيوب الصغيرة توجد في قاعدة الزغيبات، وتسمى الغدد المغوية. لكل زغابة غدد مغوية تبلغ من ٥ إلى ١٠؛ حيث تتقسم الخلايا الطلائية بمعدل ينتج نحو ١٤٠٠ خلية يومياً. وتنقل الخلايا المغوية الجديدة هذه أعلى الزغابة؛ حيث – بعد أن تمتلك بشكل مفيد المواد الغذائية لمدة يومين – يتم إحلالها بمعدل واحدة كل دقيقة. وهذا الاستبدال المستمر (طوال الحياة) للخلايا يُسفر عن إنتاج هائل يكافئ سنوياً وزن الجسم نحو ثلاث مرات



شكل ٢-٥: نسيج طلائي بالأمعاء (أ) منظر سطحي لزغابات تحيط بثلاث عقد ليمفاوية مجتمعة تشبه القبة. (ب) زغابة مشقوقة توضح سمكها البالغ قدره خلية واحدة. (ج) قطاع عبر زغبية، يوضح طبقتين من الغشاء والخيوط الأكتينية الداخلية. (د) منظر سطحي وجانبي لإحدى الزغيبات.

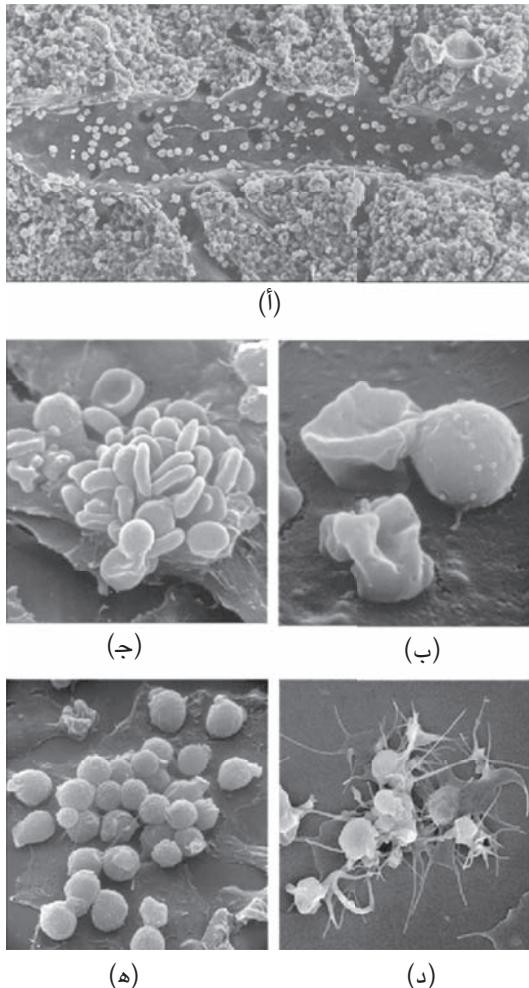
(وذلك كما اتضح من خلال فحص الفئران). ما زالت الآليات المحددة لتلك الهجرة الجماعية غير معروفة، وإن كانت هناك نظريات عديدة، بما في ذلك فكرة الضغط المتولد عن انقسام الخلايا في الغدد المغوية الذي يجبر الخلايا على الحركة لأعلى. أو ربما تتحرك الخلايا لأعلى عبر الغشاء القاعدي بنفس الطريقة التي تحدث بها عملية الانتقال في أي مكان آخر. بعد انفخاء الحياة القصيرة (لكنها مفيدة) للخلايا المغوية أعلى الرغبة، فإنها تفقد ارتباطها بالغشاء القاعدي؛ حيث تُطرد الخلايا المنفصلة بواسطة حشد من الخلايا المحيطة بشكل يشبه إمساك قطعة من الصابون والضغط عليها قبل أن تنزلق من بين أيدينا.

(٢) خلايا الدم

يصنّف الدم على أنه نسيج ضامٌ (مثل العظام)، لكن مادته البيخلوية سائلة وليس صلبة. ينقل هذا السائل المواد الغذائية ويتخلص من الفضلات الموجودة في جسم الحيوان. عادةً ما يكون للحشرات والقشريات «دم» أصفر أو أحمر؛ إذ إنها تمتص الأكسجين مباشرةً إلى أنسجتها بواسطة أنابيب صغيرة عبر أجسامها؛ ودماؤها ينقصها البروتين الأحمر الحامل للأكسجين الخاص بنا الذي يسمى الهيموجلوبين.

يتكون الدم من مجموعة من أنواع الخلايا (الكرات) المختلفة التي تُنْتج باستمرار من عدد صغير من الخلايا الجذعية (الخلايا القادرة على التحول إلى أنواع متعددة من الخلايا). وقد كان فهمنا لكيفية تطور خلايا الدم نموذجاً لفهم العديد من نظم الأنسجة الأخرى. في الثدييات البالغة، توجد خلايا الدم الجذعية في النخاع العظمي (الشكل ٣-٥)، وتتميز بانقسام «ذاتي التجديد»، وفيه يبقى نصف خلاياه الوليدة كخلايا جذعية، في حين يصبح النصف الآخر خلايا سلفية. وتنقسم الخلايا السلفية هذه عدة آلاف من المرات، وتقوم تدريجياً بعملية تمايز تُغير الكيمياء الحيوية والشكل والحجم، حتى تتكون في النهاية خلية دم ناضحة. ويتغير موقع تكون خلايا الدم البشرية طوال الحياة. ففي الأجنحة، تتكون تلك الخلايا في تجمعات من خلايا الدم في الكيس المُحَيِّ (تسمى الجُزر الدموية). ومع استمرار النمو، ينتج الدم في الطحال والكبد والعقد الليمفاوية. وعندما تنمو العظام، يبدأ إنتاج الدم في نخاع العظام الطويلة الصغيرة (الفخذ وقصبة الساق)، لكن في البالغين، تتحرك في نخاع الحوض وعظام الصدر. تُنْتج الأجسام البشرية نحو ١٥٠ مليار خلية دم جديدة في الساعة، وأغلبها عبارة عن كرات دم حمراء تحمل

الخلية



شكل ٣-٥: كرات الدم الحمراء (أ) خلايا متكونة حديثاً في النخاع العظمي، تدخل مجرى الدم عند الجيب الوريدي المركزي. (ب) كرة دم حمراء نامية تفقد نواتها الكروية. (ج) مجموعة من كرات الدم الحمراء النامية على سطح خلية بالغة. (د) صفائح دموية تكون زوائد طويلة لإحداث تجلط دموي. (ه) كرات دم بيضاء في نخاع عظمي مستنبت.

الأكسجين عبر الجسم. وتتطور كرات الدم الحمراء غير الناضجة إلى مرحلتها الأخيرة — كرات الدم الحمراء — بفعل تأثير عامل نمو بروتيني (الإريثروبوتيين) يحول إنتاجها البروتيني إلى جزيئي بروتين الجلوبين المطلوبين لتكوين الهيموجلوبين (الشكل ٣-٥(ب) و(ج)). تعيش كرات الدم الحمراء نحو ١٠٠ يوم في الجسم. إذا كنت تعيش أو تتدرب في مكان مرتفع تتناقص فيه مستويات الأكسجين، يتم تحفيز إنتاج الإريثروبوتيين، ويحتوي ذلك على المزيد من كرات الدم الحمراء. ومن أكبر التحديات التي تواجه اللعب «النظيف» في الرياضة، قدرة العلماء على اكتشاف كون الرياضي قد حصل على ميزة زائدة عن زملائه عن طريق تناول الإريثروبوتيين بشكل اصطناعي لدعم أدائه.

(٣) الخلايا المحاربة والمدافعة

لقد تطورت خلايا متخصصة لحماية الكائنات متعددة الخلايا من هجوم البكتيريا والفيروسات والطفيليات. وتقوم كرات الدم البيضاء بتلك الوظائف الدفاعية والهجومية داخل الجسم. تتكون تلك الكرات في النخاع العظمي، لكن بعضها ينتقل للطحال والغدة الزعترية والغدد الليمفاوية؛ حيث يحدث لها التمايز النهائي. إن أوقات الاستجابة الخاصة بإنتاج كرات الدم البيضاء مثيرة للدهشة، فعلى سبيل المثال، إذا أصبتنا بالأنفلونزا، يمكن أن يزيد إنتاجنا لكرات الدم البيضاء ثلاثة أضعاف خلال ساعات من العدوى. وقد أدى فهم كيفية حماية الخلايا المناعية الدموية هذه للجسم من العدوى إلى ظهور مجال مهم من العلوم الطبية الحيوية، يسمى علم المناعة.

أهم خلايا النظام المناعي هي الخلايا الليمفاوية أو الخلايا التائية (وسميت هكذا لأن تلك الخلايا تندرج في الغدة الزعترية — بالإنجليزية: thymus، والخلايا البائية (وسميت هكذا نسبة لجراب فابرسيوس — بالإنجليزية: Bursa of Fabricius) — وهو العضو الذي تندرج فيه تلك الخلايا في الطيور، أما في الحيوانات الأخرى، فتنمو الخلية البائية في النخاع العظمي) (الشكل ٣-٥(أ)). تنقسم الخلايا التائية بعد ذلك إلى فئات متعددة — خلايا ذاكرة ومساعدة وقاتلة ومنظمة أو كابحة. تحمل خلايا الذاكرة التائية المعلومات عن المواد الضارة والعدوى الحيوية (المعروف بالمستضدات أو مولدات الأجسام المضادة) لفترة طويلة بعد مقاومة الجسم للعدوى، ويمكن أن تحفظ بواسطة اللقاhtات. وعادة ما تعيش هذه الخلايا طوال حياة الإنسان وهي تراقب باستمرار وجود مستضدات خاصة بأنواع من العدوى. وعند إعادة تعرضها لهذا المستضد، تنقسم خلايا الذاكرة

الثانية سريعاً، وتعطي إشارة للجهاز المناعي بوجود مشكلة عن طريق بروتينات على سطحها الخلوي. ونظراً للأعداد الهائلة من تسلسلات المستضدات المحتملة التي يمكن أن تكون صغيرة، كاثنين أو ثلاثة من الأحماض الأمينية المتواالية في بروتين أو جزيء سكري معدل كيميائياً، أو حتى في شكل بروتين؛ فهناك الملايين من خلايا الذاكرة الثانية المختلفة.

تعد الخلايا الثانية المنظمة مهمة في عملية تعرف بالتحمّل المناعي، وفيها تُثبتُ الخلايا الثانية النشطة إذا اعتبرت خطأً أن أحد بروتينات الجسم هو جسم غريب، وذلك بعد استجابة مناعية. أما عن الخلايا الثانية المساعدة، فإنها تحفّز نمو الخلايا المناعية الأخرى. وإذا كانت أنواع الخلايا الثانية الأخرى أشبه بالدبلوماسيين والقادة العسكريين في الجهاز المناعي، فإن الخلايا الثانية القاتلة أشبه بجنود المشاة. فهي تحدد الخلايا المصابة بفيروس أو ورم وتقتلها بحقنها ببروتينات تؤدي إلى موتها.

تنتج الخلايا البائية الناضجة بروتينات معقدة تسمى البروتينات المناعية التي تتجمع معًا لتكوين أجسام مضادة، يكون كل منها قادرًا على الارتباط بتركيب جزيئي محدد. يتكون المخزون الهائل بالضرورة للأجسام المضادة عن طريق دمج أجزاء منفصلة من الجينات البروتينية المناعية الكبيرة معًا لتكوين بروتينات مناعية ذات مواضع نشطة مختلفة، يكون كل منها قادرًا على الارتباط بمستضد محدد واحد (جزء واحد صغير من تركيب سكري أو بروتيني).

المجموعة الرئيسية الأخرى من كرات الدم البيضاء هي الخلايا النخاعية، وهي أكثر تنوعاً في تركيبها من الخلايا الثانية والبائية، وتتكون من الخلايا الحبيبية والخلايا النواء والخلايا البالعنة، وكلها لها دور في المناعة والتخلص من المواد الحيوية الغريبة عبر آليات مختلفة من الآليات الخاصة بالخلايا الثانية والبائية. فالخلايا الحبيبية التي تحتوي على حبيبات تنقسم إلى الخلايا العدالة والخلايا الحمضة والخلايا القاعدية. يحتوي لتر واحد من الدم البشري على نحو ٥ مليارات من الخلايا العدالة (نحو نصف مجموع كرات الدم البيضاء). إذا حصلت الخلايا العدالة على إشارة من مكان به جرح، فإنها تأخذ نحو ٣٠ دقيقة حتى تترك الدم وتصل إلى مكان العدو المحتمل. فهذه الخلايا من الخلايا القاتلة المهمة؛ إذ إنها تتبع بضراوة البكتيريا المهاجمة التي استهدفتها جسم مضاد ثم تهضمها. وما إن تُنهي مهمتها حتى تتحول إلى خلايا صديدية. أما عن الخلايا الحمضة الأقل وجوداً (يرجع اسمها إلى رد فعلها «المحب للحمض» للصبغات الكيميائية)، فهي

مسئولة عن تدمير الطفيليات عن طريق حقنها بفوق أكسيد الهيدروجين (الذي يستخدم عموماً كمادة مبيضة للشعر وكمطهر). لحسن الحظ، يمكن أن تعيش الخلايا الحمضية في الدورة الدموية فقط لعدد قليل من الساعات عند تنشيطها. وهي تعمل كوسط في إحداث تفاعلات الحساسية، وتكون نشطة عند الإصابة بالربو. ولها دور أيضاً في العديد من العمليات الحيوية الأخرى، بما في ذلك رفض الجسم للخلايا الجديدة والسرطان. أما عن الخلايا القاعدية (التي تتفاعل مع الصبغات الكيميائية القلوية)، فتوجد بأعداد كبيرة في المواقع الذي يوجد فيه عدو من الطفيليات؛ على سبيل المثال، القراد. لوحظت الخلايا البدينة لأول مرة على يد باول إيرليخ في أواخر القرن التاسع عشر. وبسبب وجود حبيبات كبيرة فيها، ظهرت فكرة أن مهمتها هذه هي تغذية الخلايا المحيطة، ولذلك سمها إيرليخ بالخلايا البدينة. تحتوي حبيبات هذه الخلايا على الهيستامين، الذي عند إفرازه يثير تفاعلات حساسية مثل حمّى القش.

الخلايا النُّوَاء أكبر بعشر مرات من كرات الدم الحمراء، وتنتج كل منها أعداداً كبيرة من الصفيحات الصغيرة المسئولة عن تجلط الدم، وهي تمثل عادةً ١٪٠٠٠٠ من خلايا النخاع العظمي. ومع نضجها يحدث تناسخ لا «دي إن إيه» عدة مرات لكن الخلية لا تنقسم، وهي حالة تسمى تعدد الصبغ الكروموسومية التي تؤدي إلى زيادة حجم الخلايا. لدى بعض الخلايا العديد من نسخ «دي إن إيه» تصل حتى ٦٤ نسخة (الخلية الطبيعية لها نسختان منه فقط). عند هذه المرحلة تنضج الخلية وتُنْتَج، استجابة للهرمون البروتيني الثرومبوبيوتين، أجساماً تسمى «طليعة الصفيحات». يحدث «انفجار» متحكم فيه في الخلية النُّوَاء بالكامل؛ مما يؤدي إلى تجزئتها إلى بضعة آلاف من الصفائح الدموية الصغيرة التي توجد عادةً في شكل أشرطة في الأوعية الدموية. وينتج الإنسان ملبار صفيحة يومياً تعيش كل منها لمدة تتراوح من ٤ إلى ٥ ساعات. وتتجمع الصفيحات (وهي الخلية الوحيدة بالإضافة إلى كرات الدم الحمراء التي لا توجد فيها نواة) ككتل في بطانة الخلايا البطانية لمنع فقدان الدم من الأوعية الدموية التالفة. وبعد تحفيزها للتجمع تغير من شكلها، فتمتد على هيئة نتوءات طويلة إصبعية الشكل يتداخل بعضها مع بعض (الشكل ٣-٥(د)). أما عن الخلايا النخاعية الأخرى، فهي خلايا كبيرة شبيهة بالأميديا تسمى الخلايا البالعنة، ودورها تجميع الفضلات. فهي تمتص نفايات الخلايا والكائنات الممرضة وتبتلعها ككل (في عملية تسمى الابتلاع) قبل أن تحل مكوناتها لإعادة استخدامها لاحقاً. يمكن لأي خلية بالعنة عادي هضم ١٠٠ بكتيريا قبل أن تنفجر

من كثرة ما تبتلعه. تبتلع المواد الغريبة بأكملها ويحدث تحلل لاغشيتها بشكل كيميائي حيوي، منتجةً أجزاء بروتينية «غريبة» صغيرة (المستضدات)، وبعد ذلك تُنَقَّل إلى السطح الخارجي للخلية البالعة؛ حيث «تُقدَّم» للخلايا الثانية. وما إن تتدمر الخلية التائية هذا التسلسل البروتيني حتى تنقسم سريعاً بفعل عامل نمو تنتجه الخلية البالعة.

بدا واضحًا من فحص أنواع الخلايا المناعية ووظائفها وألياتها الجزيئية، خاصة في الثدييات، أنها كلها معقدة ومتراقبة، وفي بعض الأحيان متكررة في الوظيفة. وهذا يسمح للجسم بتخلص نفسه من العدوى والتعامل مع معظم الخلايا الشاردة التي تمثل تهديدًا للكائن.

(٤) الاستجابة للعالم الخارجي

كيف تطورت الخلايا للتعامل مع المؤثرات الحيوية والكيميائية والبيئية الخارجية والاستجابة لها؟ لا غرابة في أن الخلايا تستجيب للعوامل البيئية من ضوء وجاذبية، وتستفيد منها. تطورت عملية التمثيل الضوئي منذ مليارات السنين من خلال أسلاف بكتيرية قديمة للبكتيريا الزرقاء الحديثة. ابْتَلَت تلك الكائنات القادرة على القيام بالتمثيل الضوئي من جانب خلايا أولية لإنتاج البلاستيدات الخضراء؛ مما أدى إلى تطور النباتات. والتمثيل الضوئي عملية تتكون من مرحلتين تنطويان على الاحتفاظ الكيميائي بالطاقة الضوئية، ثم تحويلها إلى مواد معقدة كربونية أو متحدة مع الكربون مثل السكريات. ويمكن استخدام تلك الجزيئات السكرية من جانب النبات في النمو، لكنها أيضًا، إما بشكل مباشر أو غير مباشر، تعمل كمصدر للطعام لنمو كل الكائنات غير القادرة على القيام بعملية التمثيل الضوئي على كوكب الأرض. إن بكتيريا أعماق البحار وأيضاً النظم الكهفية الأرضية العميقه هي الخلايا الوحيدة التي تستطيع الحياة في الغياب الكامل لضوء الشمس؛ حيث تستخدم الحرارة الأرضية الداخلية أو البركانية كمصدر للطاقة، ولها كيمياء حيوية معتمدة على الكبريت بدلاً من الأكسجين. ومع اكتشافنا المزيد عن العمليات التي حدثت في مليارات السنين الأولى من تاريخ الأرض، يبدو أن كل البكتيريا قد استطاعت البقاء في غياب الأكسجين. ومع انخفاض درجة الحرارة فيما بين المليار الثالث والرابع من عمر التاريخ، استطاعت البكتيريا البحرية استخدام ثاني أكسيد الكربون في المحيطات التي يصل إليها ضوء الشمس لإنتاج الأكسجين والكربوهيدرات المعقدة. وقد حدثت زيادة محتوى الأكسجين في الغلاف الجوي في مراحل متعددة، بدءاً بحدوث زيادة

كبيرة منذ نحو ٢,٥ مليار سنة، ويطلق عليها «حدث الأكسدة العظيم»، مع أنها حدثت فقط بعد زيادات أخرى بعد ذوبان ما يسمى بالأنهار الجليدية لـ«كرة الأرض الثلوجية»، بحيث أصبحت مستويات الأكسجين كافية لبقاء الحيوانات متعددة الخلايا. وقد توافرت الظروف الكيميائية الملائمة لغالبية أشكال الحياة المعقدة منذ نحو ٦٠٠ مليون سنة، وهو حدث ربما يُعدُّ من أهم التغيرات التي حدثت على الأرض.

تستجيب كل الكائنات الحية للضوء (الانتحاء الضوئي) والجاذبية (الانتحاء الأرضي). عادةً ما تنمو الأجزاء العلوية من النباتات بعيداً عن الجاذبية وتجاه الضوء. وقد تأكَّد تأثير قوة الجاذبية الخاصة بالأرض على النباتات، عندما ثَمَّطَ الطحالب التي زُرعت على محطة الفضاء الدولية بشكل لولبي، بدلاً من تركيبها المستقيم الطبيعي. تعتمد آلية التحكم في النمو في النباتات العليا على وجود جسيمات كثيفة ملئة بالنشا (البلاستيدات النشوية) وهي التي وُجدت تتحرَّك بِحرْيَة داخل سيتوبلازم خلايا تخصيصية تسمى خلايا استشعار الجاذبية. وتوجد تلك الخلايا في رأس الجذر والطبقة الباطنية للبراعم. وعادةً ما تجذب الجاذبية تلك الجسيمات لأسفل في الخلية، ولكن في ظروف الجاذبية متناهية الصغر في الفضاء، «تطفو» وتفشل في إنتاج نمط النمو المعتمد. ويُعتقد أن التربس الطبيعي للبلاستيدات النشوية داخل الشبكة الهيكيلية الخلوية لخيوط الأكتين الدقيقة ينشط مسار الإشارات الجزيئية، الذي يؤدي لإعادة توزيع هرمون الأوكسجين النباتي. يتسم تغيير مستويات الأوكسجين داخل الخلايا بالتعقيد؛ إذ يمكن أن يحفر استطالة الخلايا في البرعم لكنه يثبته في الجذر.

(٥) عمل الخلايا معًا

يمكن أن نعرف الكثير عن كيفية عمل الخلايا معًا عن طريق دراسة الحيوانات البسيطة مثل كينورهاباديتس إيليجانس، وهي دودة مستبررة في حجم الفاصلة (من علامات الترقيم)، وطولها أقل من ملليمتر واحد. ربما قال عنها أستاذ علم أحياء النمو لويس وولبرت: «أكثر الحيوانات التي يمكن تخيلها إثارة للملل». لكن شعبة الديدان الخيطية التي تنتمي إليها هذه الدودة ربما تمثل ٨٠٪ (رقمياً) من الحيوانات في العالم. وعلى الرغم من أنها لا تمتلك دماغاً، فإن لديها نظاماً عصبياً بسيطاً وأآلية اهتزاز وقناة هضمية وقدرة على وضع البيض. وكما ذكرنا في الفصل السابق، تبدأ الحياة بخلايا عددها ١٠٩٠ خلية، لكن تموت ١٣١ منها من خلال عملية الاستماتة أثناء النمو. ويعيش أعضاء تلك

الشعبة داخل التربة، وتتغذى على البكتيريا وتتكاثر عادةً كخنثى، وذلك بالإنتاج المتعاقب للحيوانات المنوية ثم البيويضات (هناك دودة واحدة ذكر من كل ٢٠٠٠ دودة). بالنظر لحجمها، تشمل دودة كينورهابدائيتس إيليغانس بشكل مثير للدهشة على عدد كبير من الجينات؛ نحو ٢٠ ألفاً (الإنسان لديه نحو ٢٤ ألفاً). والكثير من جيناتها معنية بعملية انقسام الخلايا ٥٠٪ منها تشارك فيه مع ثمرة الموز. كما أن ثلثها له مثيل مباشر في الإنسان. كيف يمكن أن نفسر وجود هذا العدد الكبير من الجينات في كائن بسيط كهذا؟ أحد الافتراضات أن هناك عدداً مهولاً من جينات المستقبلات الكيميائية؛ مما يسمح للدودة بالاكتشاف الفعال للعديد من الروائح المختلفة عند اصطياد طعامها من البكتيريا. توجد الديدان الخيطية في كل مناخ ونوع تربة يمكن تخيله. وهي تبقى في هذه البيئات شديدة الاختلاف، فقد تطورت، وذلك بتجميع المزيد من الجينات الخاصة بالحماية أو التكيف، كي تسمح لها بالبقاء في ظل التحديات التي تفرضها كل الأنواع المختلفة التي تتغذى عليها من البكتيريا والفطريات وغيرها من أنواع الميكروبات الموجودة بالتربة. خضع نمو دودة كينورهابدائيتس إيليغانس للدراسة بالكامل أكثر من أي كائن متعدد الخلايا آخر، ويرجع الفضل في ذلك إلى العمل الحائز على جائزة نوبل الذي قام به سيدني برینر وفريقه، ونحن نعرف الآن بدقة كيف تتطور الخلايا وتعمل معًا، بما في ذلك كيفية اتصال كل الخلايا العصبية البالغ عددها ٣٠٢ خلية معاً.

إذا تحركنا للأعلى على مقياس التطور، فسنجد أن نمو خلايا ذبابة الفاكهة سوداء البطن قد خضع أيضاً للدراسة الدقيقة. ففي غضون ثلاث ساعات من التلقح، تبدأ خلايا الجنين في إظهار أولى علامات التمايز المرئية، ويعتمد الكائن أو النسيج الذي ينمو على المكان الدقيق لكل خلية. وقد رُصدت بدقة الكيفية الدقيقة لنمو الأعضاء والأنسجة المختلفة من الجنين، بما في ذلك الدماغ والدم والأنسجة الدهنية والصدر وشبكة العينين. فمن خلال جيناتها المحددة بدقة كبيرة، ساعدنا هذا الكائن النموذجي أن نفهم على وجه الدقة تخطيط بطانة خلايا الحشرة بأكملها. وفي الفصل التالي سنعرض لكيفية نمو هذه الخلايا المأخوذة من الجنين ليصبح الخلايا البالغة الموجودة في جسم أي كائن.

(٦) الجهاز العصبي

لدى معظم الكائنات آلية حركة لإيجاد الغذاء أو الهروب من الخطر. والسوط البسيط في أي نوع من البكتيريا يسمح له بالسباحة، في حين أن الحشرات والأسماك والثدييات

لديها مجموعات معقدة ومتابطة من العضلات والأوتار والأعصاب التي يمكن أن تحرك الجسم بالكامل بسرعة ورشاقة مذهلتين. ويببدأ الشعور بالتأثيرات الخارجية والاستجابة لها بواسطة شبكة من الخلايا العصبية. إن الديдан الخيطية ليس لديها دماغ، لكن لديها مجموعة متابطة من الخلايا العصبية سريعة الاستجابة، تقوم بوظيفة مماثلة للتنظيم بالغ التعقيد للدماغ والجهاز العصبي البشري.

يحتوي الدماغ البشري على نحو ١٠ مليارات خلية عصبية. تكون كل خلية ارتباطات مع آلاف الخلايا الأخرى؛ مما يسمح للدماغ بتخزين ونقل المعلومات، وذلك بنقل الإشارات الكهربائية داخل الخلية والإشارات الكيميائية (الناقلات العصبية) بين الخلايا في شبكة معقدة تمتد عبر الجسم. وهناك ملايين من الخلايا العصبية الحسية بها مستقبلات تحول المثيرات من البيئة (الضوء واللمس والصوت والرائحة) إلى إشارات كهربائية تنقل للدماغ. أيضاً ترسل خلايا عصبية حركية أخرى معلومات من الدماغ إلى العضلات والغدد المفرزة للهرمونات. تنتقل الخلايا العصبية الوسيطة المعلومات بين الخلايا العصبية الحسية والحركية. وللخلايا العصبية نتوءات متخصصة تسمى التفرعات العصبية والمحاور. وتجلب التفرعات العصبية المعلومات لجسم الخلايا، في حين تأخذ المحاور المعلومات من جسم الخلايا. وتمتد المحاور لمسافات طويلة، وتكون محاطة بتركيب متخصص يسمى الغمد النخاعي المكون من خلايا تألف المحور بطبقات متعددة من الغشاء. وهذا الغمد يعمل كمادة عازلة لتسهيل مرور النبضات العصبية وعزل المحور العصبي من التداخل الخارجي. والتشابكات العصبية هي نقاط الاتصال بين الخلايا؛ حيث تنتقل الإشارات الكيميائية أو الكهربائية. وتعد الخلايا العصبية أطول الخلايا وأكثرها عمراً. فالخلايا العصبية القشرية النخاعية (التي تربط بين القشرة الحركية والنخاع الشوكي)، والخلايا العصبية الداخلة الأولية (التي تمتد من الأعضاء مثل الجلد والأمعاء إلى النخاع الشوكي، وحتى جذع الدماغ)؛ يمكن أن يصل طولها لعدة أقدام. وتعيش الخلايا العصبية طوال عمر الإنسان، لكن أعدادها تتناقص بمرور العمر. والخلايا الدبقية وثيقة الارتباط بكل الخلايا العصبية؛ حيث تؤدي دوراً في الحماية والتغذية. ولا يمكن فهم الوظائف المعقدة للرؤبة والوعي والذاكرة على المستوى الخلوي فقط، ولكن فقط من خلال التفاعلات بين مليارات الخلايا، وهو أمر ربما يُعد من أكثر الخواص المثبتة تطرفاً في علم الأحياء. وقد توفرت رؤى متعددة في هذا المجال من خلال الدراسة المستمرة للجهاز العصبي في الديدان الخيطية وذبابة الفاكهة وغيرها من الكائنات البسيطة التي، بمرور الوقت، ستُظهر لنا كيف يعمل دماغنا.

(٧) التغير الخلوي

بمرور الوقت، تجتمع كل الخلايا تغيرات جينية تضاف إلى تسلسل الـ «دي إن إيه» الخاص بها. وعادةً ما تكون تلك التغيرات نتيجة لتلف بسبب التعرض للإشعاع (الأشعة فوق البنفسجية والأشعة الكونية والنشاط الإشعاعي)، أو التعرض لمستويات قليلة من المواد الكيميائية السامة. ومع حدوثها بشكل عشوائي، فإن غالبيتها لن تؤثر على٪٢ من الـ «دي إن إيه» (النشط وراثيًّا) الذي يقوم بالتشغير للجينات، ومن ثم لا يكون لها تأثير كبير على الكائن. وقد تحدث الطفرات النادرة الأخرى التي قد تنتج عنها تكيفات مفيدة من خلال تغيير الأحماض الأمينية الفردية لبروتين معين. ويمكن أن يعدل هذا من التركيب ثلاثي الأبعاد للبروتين الذي يمكن أن يزيد نشاطه الطبيعي أو يقلله أو يبطله. ويمكن أن ينتج عن التغيرات الأخرى حذف كامل أو جزئي للجينات (بما في ذلك تسلسلات التحكم في الجينات) أو نقصان أو مضاعفة أعداد الجينات؛ مما يؤدي إلى احتمال وجود كميات أكثر أو أقل من بروتين معين. وفي حالات نادرة، قد ينتج عن حدوث تغيير كبير في ترتيب الـ «دي إن إيه» في النواة ظهور جين مهجَّن جديد تماماً. وهذه آلية تطور في أبسط صورها، وإذا أثرت تلك التغيرات الجينية بشكل عكسي على كائن وحيد الخلية، فسيؤدي ذلك إلى موته. وإذا كانت سمة إيجابية، فستنتقل إلى الأجيال التالية وتثبت في النهاية.

تتعرض الكائنات متعددة الخلايا لنفس الضغط التطوري من خلال تغيرات الـ «دي إن إيه»، لكن كل نسيج أو عضو به مليارات الخلايا، وفي أي لحظة ستكون نسبة منها فقط معرضة لاعتلال أو تغير جيني يؤدي إلى الإصابة بمرض ما. على سبيل المثال، إذا أدى مثل هذا التغير إلى زيادة معدل انقسام الخلايا، فبمرور الوقت ستتنمو تلك الخلايا في نهاية الأمر بشكل مفرط مقارنةً بنظائرها من الخلايا الطبيعية (وذلك كما نرى في نمو الأورام). يعتمد التكيف على حدوث تغيرات أكثر دقة في خلايا معينة للاستجابة للتغيرات البيئية. وداخل الجينوم المعقد لمعظم الكائنات، هناك سبل متعددة بديلة للبروتينات يمكن أن تساعد الخلية الفردية في البقاء بعد التعرض لمجموعة متنوعة من عوامل الاعتلال؛ على سبيل المثال التعرض للإشعاع أو المواد الكيميائية السامة أو الحرارة أو نقص أو فرط الأكسجين. وعادةً ما يتم هذا بإصلاح التلف أو إبطاء عمل آلية نمو الخلايا، انتظاراً لاختفاء العامل المسبب للاعتلال. وقد تطور العديد من سبل الاستجابة الكيميائية الحيوية هذه عن تلك الموجودة في جينومات الكائنات وحيدة الخلية التي ينحدر تكوينها

الجيبي من ماضٍ سحيق؛ حيث كان مناخ الأرض متطرّفًا جدًّا. وفي بعض الأحيان لا يكون بإمكان الخلايا إصلاح التلف، وتموت من خلال عملية الاستماتة (كما أوضحتنا في الفصل السابق). وتمرر الوقت تزيد الطفرات الضارة، ويصعب على الكائن التأقلم مع عاقبها. فإذا نتج عن تلك الأخطاء فشل نسيج أو عضو في القيام بمهامه، فإن هذا يعجل بموت الكائن. ويحدث اختفاء لجنس بأكمله إذا فشلت غالبية أفراده في التكيف. إن فكرة أن التغيرات التي تحدث في «الخلية» هي القوة الدافعة لعملية التطور تعدُّ مجرد تخمين؛ إذ إن جسم الديناصورات له نفس مكوناتنا البينائية، غير أنها اختلفت بشكل غريب، بعد تسوُّدها للأرض لفترة أطول بكثير منَّا؛ إذ إننا ظهرنا منذ ١٠ ألف سنة فقط. يبدو أن الهيكل غير المنتظم بشكل متزايد للخواص المتبعة الناتجة عن تجمع الخلايا لتكوين أنسجة، والأنسجة لتكوين أعضاء، والأعضاء لتكوين كائنات؛ في حد ذاته يجعل المنتج النهائي أكثر حساسية بشكل كبير للتغير البيئي المفاجئ من مكوناته البنائية الأساسية الفردية. ففي النهاية، نحن نعرف أن الخلايا الفردية (الحيوانات المنوية والبويضات) يمكن تجميدها بنجاح لعدة عقود، في حين أن الأفراد الذين يقومون بتجميد أجسادهم (أو ربما رءوسهم) على أمل العيش في المستقبل يضيّعون أموالهم هباءً.

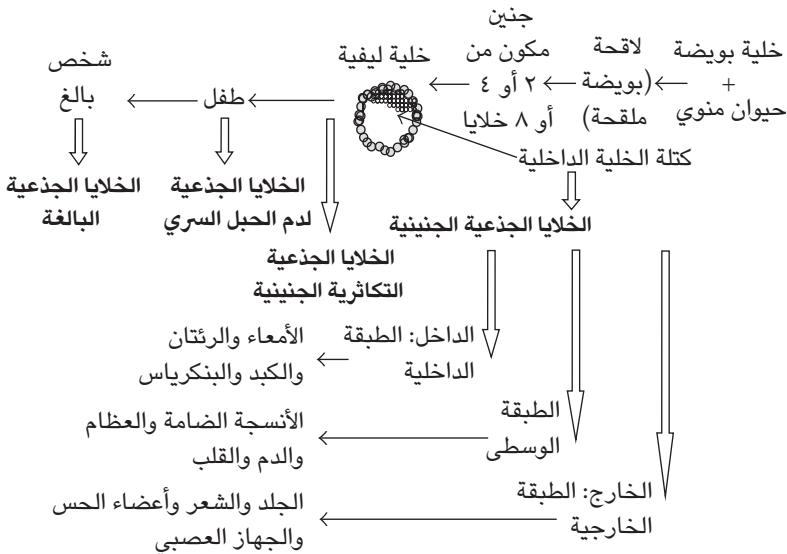
الفصل السادس

الخلايا الجذعية

كيف تكون مليارات الخلايا الموجودة في أجسامنا؟ في النباتات والحيوانات، توجد خلايا قادرة على إنتاج كل أنواع الخلايا التي سيحتاج إليها الكائن من الميلاد وحتى الوفاة. وما إن يبدأ الكائن في النضج، حتى تكون هناك حاجة لخلايا أخرى لإنتاج مجموعات الخلايا المتخصصة المطلوبة لقيام عضو أو نسيج بوظيفته. وتُعرف تلك الخلايا بالخلايا الجذعية. ومع تطور التكنولوجيا وإمكانية التشريح الميكروسكوبى للأنسجة، كان من الواضح أن معظم الأعضاء، إن لم يكن كلها، والأنسجة في الجسم، لها خلاياها الجذعية، القادرة على الانقسام والتمايز إلى خلايا عاملة ناضجة. في بعض الجوانب، يمكن تخيل تلك الخلايا كلوحة رسم خالية بها العديد من الرسوم الخلوية المخفية الموجودة بالفعل عليها. ويمكن لجميعات مختلفة من البروتينات (عوامل النمو) أو غيرها من المثيرات، مثل الدهون أو السكريات التي تلامس الخلية، أن تحفز عملية الانقسام، وتسمح للخلايا الوليدة بأن تأخذ خصائص متغيرة. في هذا الفصل سنعرض باختصار لأنواع الخلايا الجذعية ومصادرها.

بشكل عام، يوجد نوعان رئيسيان من الخلايا الجذعية؛ الجنينية والبالغة (الشكل ١-٦). للخلايا الجذعية الجنينية خصائص حيوية مختلفة عن البالغة، التي توجد بالقرب من الميلاد أو الفقس أو الإنبات أو بعده. والنمونج الأصلي للخلايا الجذعية في النمو هو اللاقحة التي تنتج عن اندماج البويضة والحيوان المنوي، والتي لها «القدرة» الكاملة على إنتاج كل أنواع الأنسجة والخلايا المطلوبة في الجسم (لذلك يمكن وصف الخلية الجذعية بأنها «كاملة القدرة»). ومع نمو الجنين تظهر الخلايا الجذعية «متعددة القدرات»، وهي خلايا ذات قدرات متعددة لكنها محدودة. تنقسم تلك الخلايا وتنتمي إلى الفئات الأساسية للخلايا الجذعية الجنينية (المعروف بطبقات التبرعم في الثدييات)،

الخلية



شكل ٦: أصل الخلايا الجذعية الجنينية والبالغة.

ثم تتمو بدورها في شكل أعضاء وأنسجة. وبدءاً من مرحلة الجنين وحتى البلوغ، يعتمد نمونا الخلوي على خلايا «متعددة القدرات» تُنْتَج، بعد الانقسام والتمايز، أنواع خلايا تتنمي لعائلة خلوية قريبة منها؛ فالخلايا الجذعية «المحدودة القدرة» أقل قدرة، وتُنْتَج فقط القليل من الخلايا وثيقة الارتباط بها، على سبيل المثال، خلايا الدم النخاعية، والخلايا الجذعية «أحادية القدرة» التي تُنْتَج نوع خلية واحداً فقط، على سبيل المثال، الخلايا العضلية. وعادةً ما يستخدم مصطلح الخلية السلفية أو الخلية الجذعية السلفية لوصف الخلايا التي تتنقسم بشكل سريع، لكنها لم تتمايز بعد. وتصبح الخلايا الجذعية السلفية البالغة الأنسجة بإنتاج أنواع الخلايا المتخصصة المطلوبة للحفاظ على إعادة التكوين الطبيعي للأعضاء المتجدد.

قبل المضي قدماً في تناول موضوع الخلايا الجذعية، يجب عرض بعض التطورات التي حدثت في التقنيات العلمية؛ حيث إنها أسرعت كثيراً من وتيرة فهمنا لهذا المجال. أولاً: كان هناك الاكتشاف العرضي لوجود بروتينات وجزيئات سكرية معينة على سطح

أنواع متعددة من الخلايا الجذعية. وقد حدّدت الأجسام المضادة لتلك الجزيئات معالم مجموعات الخلايا الجذعية تحديداً دقيقاً. ثانياً: توجد طريقة تسمى فرز الخلايا المستحث بالوميض الفلوري تستخدم أجساماً مضادة يتم وسمها باستخدام مادة فلورية، وتسمح بفرز الخلايا الحية ميكانيكياً تبعاً لبروتيناتها السطحية. بشكل أبسط، يُمزج معلق الخلايا مع جسم مضاد له صبغة فلورية معينة، ثم يمرر المزيج عبر أنبوبة ضيقة جداً تُضاء بشعاع من الليزر؛ يكتشف جهاز حساس للضوء الخلايا التي تُنتج وهجاً فلورياً. ويمكن تحليل أو تجميع الخلايا الموجبة من المزيج من خلال الانحراف الإلكترونيستاتي للقطارات الدقيقة وهي تخرج من الأنبوة. وباستخدام الأنواع نفسها من الجسم المضاد، ولكن مع إرفاقها بخرز مغناطيسي صغير، يمكن فصل الخلايا الجذعية الصافية جزئياً بأعداد كافية للاستخدام الإكلينيكي. ويمكن أيضاً متابعة مجموعات الخلايا بعد نقلها إلى مستقبل، وذلك بإرافق جين بروتيني فلوري أحضر صغير بأحد جيناته البروتينية. وتُنتج طفرات هذا الجين البروتيني الهمامي ألواناً فلورية عديدة ومختلفة (استجابة لضوء ذي أطوال موجات محددة من أجل التحليل الدقيق). وعندما يتم التعبير عن هذا الجين، يتآلق بروتينه داخل الخلايا. وقد استُخدمت تكنولوجيا «تألق حيوي» مماثلة لرصد الخلايا الفردية داخل الحيوان، عادةً باستخدام الكاميرات الحساسة المطورة أصلاً من أجل المراقبة بالأقمار الصناعية.

(١) نظرة تاريخية

تعرضت نظرية التخلُّق المتوالي في علم الأحياء للتجاهل على مدار ألفي عام، إلى أنْ ذَكرَها أرسطو أول مرة في كتابه «حول تكوُّن الحيوانات»، وترى هذه النظرية أن نمو النبات أو الحيوان من بوبيضة أو بوغ يتبع تسلسلاً من الخطوات يتغير خلالها الكائن وت تكون أعضاؤه المختلفة. وعلى الرغم من أن هذه النظرية تبدو بسيطة في عصر علم الوراثة، فإنها لم تَنل القدر الكافي من التصديق؛ نظراً لهيمنة النظرية الخالية ونظرية التكون المسبق لأصل الحياة التي استمرت عدة قرون. لكن في عام ١٧٩٥، فندَ عالم الأجنة كاسبر فردرريك وولف في واقعة شهيرة نظرية التكون المسبق، وأكَدَ صحة نظرية التخلُّق المتوالي. وقد دارت مناقشات خلافية مطولة من جانب علماء الأحياء، أدت في النهاية إلى انتصار نظرية التخلُّق المتوالي على نظرية التكون المسبق التي سادت فترة طويلة جداً. استمرت الدراسة المرئية لمجموعات الخلايا مع التطورات التي حدثت في الميكروسكوبات.

وفي مطلع القرن العشرين، وصف إرنست نيومان الخلايا الموجودة في النخاع العظمي قائلاً:

الأشكال المختلفة لكل خلية الدم الموجودة في الدم والأعضاء الليمفاوية وفي النخاع العظمي، كلها فروع من الخلية الجذعية «الليمفاوية». بهذه الطريقة تكمل تلك الخلية الجذعية نفسها مرة بعد مرة، حضريًا بفعل الانقسام الخطي أو بفعل خلايا أخرى أيضًا.

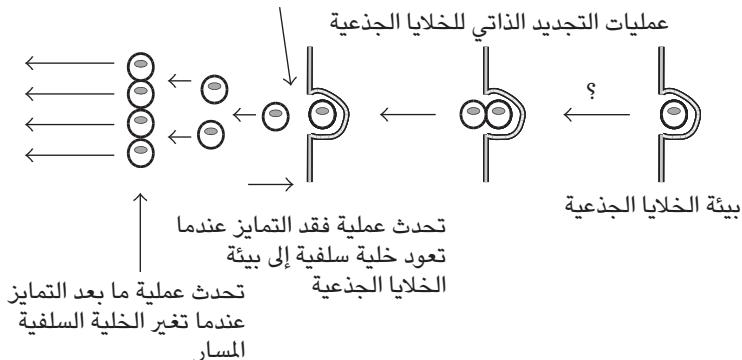
على الأرجح كان هذا أول استخدام لمصطلح الخلية الجذعية.

(٢) الخلايا الجذعية الجنينية

يمكن أن تنتج الخلايا الجذعية الموجودة في الجنين عدًّا كبيرًا من الخلايا لإنتاج المائتي نوع من الخلايا الموجودة في الجسم البشري. في الإنسان، تكون كتلة الخلايا الداخلية (انظر شكل ٢-٦) للجنين في أولى مراحل تكونه ما بين ٥٠ إلى ١٥٠ خلية من ثلاثة أنواع رئيسية. في عام ١٩٨١، وصفَ مارتن إيفانز وماثيو كوفمان تكنولوجيا جديدة لمزرعة من أجنة الفئران واستخراج خطوط الخلايا الجنينية المزروعة. وفي نهاية ذلك العام، كان جايل مارتن أول من استخدم مصطلح «الخلية الجذعية الجنينية» لوصف خطوط الخلايا هذه. وبعد ثمانِ سنوات، فصل جيمس تومسون مجموعة من الخلايا من كتلة الخلايا الداخلية لجنين بشري في مراحله الأولى، وأثبت وجود أول خطوط خلايا جذعية جنинية متعددة القدرات في مزرعة. والمصدر الحالي للعديد من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية هو عمليات التلقيح الصناعي.

على الرغم من أن الخلايا الجذعية الجنينية لكلٍ من الفأر والإنسان تتشارك في العديد من السمات الحيوية المتشابهة، فإنها تحتاج إلى بيئات مختلفة للنمو المستمر دون تمييز في الدوارق البلاستيكية. على سبيل المثال، تنمو الخلايا الجذعية الخاصة بالفئران على طبقة من الجيلاتين، وتحتاج فقط إلى إضافة عامل النمو البروتيني (عامل تثبيط سلطان الدم)، في حين تحتاج خطوط الخلايا البشرية الممااثلة إلى طبقة مُغذية من الخلايا الليفية الحية الخاصة بالفئران وعامل نمو آخر (عامل نمو ليفي بشري). ودون ظروف نمو مُتميزة، تتوقف الخلايا عن الانقسام وتتميز بسرعة. وهناك الآن إتقان كبير في عملية إنماء خطوط الخلايا الجذعية الجنينية، وهناك فهم متزايد للجينات التي لها دور

تبقى خلية وليدة واحدة في البيئة
في حين تنقسم الخلايا الوليدة الأخرى كي
تصبح خلايا سلفية مما يؤدي إلى إنتاج ملايين
من الخلايا المتمايزة



شكل ٢-٦: نموذج بسيط لبيئة خلايا جذعية. تكون الخلية في البيئة خاملة حتى تنشط بفعل مثيرات لم يُعرف عليها بالكامل بعد. وبعد الانقسام، تُقبل البيئة خلية وليدة واحدة، في حين تنقسم الخلية الأخرى، التي تصبح الآن خلية جذعية سلفية، عدة مرات، وتتغير إلى ملايين الخلايا المتمايزة بالكامل.

في الحفاظ على سمات الخلايا الجذعية، إن الحفاظ على وفرة القدرة لهذه الخلايا يتطلب شبكة منظمة تضمن كبح الجينات التي تؤدي إلى التمايز. فالظروف الافتراضي هو تقليل الانقسام وإحداث التمايز. ربما طورت الطبيعة آلية شبه مضمونة لحماية الكائن من أخطار الخلايا الجذعية الجنينية التي تُقلّت من آليات التحكم الطبيعية الخاصة بالنمو. تنتج خلايا الخط التكاثري الحيوانات المنوية أو البوopies (الخلايا التكاثرية الفردانية) التي لها نصف العدد الطبيعي من الكروموسومات، وتنقل المعلومات الجينية من جيل لأخر. ويمكن بسهولة تمييز تلك الخلايا واسترجاعها والتعامل معها في ذباب الفاكهة. في تلك الأنواع من الذباب، تنمو البوopies على خيط (أو أنبوب مبيضي) داخل مبيض الذبابة. ويتحرك عدد قليل من خلايا الخط التكاثري الجذعية بطول أحد أطرافه بمعدل سرعة يمكن توقعه، وتتمايز إلى بوopies خلال ثمانية أيام. والخلايا الجذعية

محاطة بثلاثة أنواع من الخلايا المتمايزة – الخلايا الخيطية الطرفية، وخلايا القَلْنسُوة، وخلايا الغمد الداخلية – التي تساعد على تكوين هيكل أندوبوي الشكل بسيط تشريفياً (منطقة التكاثر). والخلايا الموجودة في طرف الأنابيب المبisty منظمة في بيئه خاصة تحافظ على خلايا النسيج التكاثري الجذعية وتحكم فيها. يتم تكوين وصلة خلوية خاصة بين الخلايا الجذعية وخلايا القَلْنسُوة. وتحافظ تلك الوصلات على خلية النسيج التكاثري الجذعية في الأمام، وتمنعوا من التحرك إلى أماكن قد تتلقى فيها إشارات خاصة بالتمايز. وهناك حاجة لبروتين خاص بالإشارات يعمل على الحفاظ على تلك الوصلات، ويتحكم في معدل انقسام خلايا النسيج التكاثري الجذعية.

في النبات، تتسم كل الخلايا الجذعية بأنها كاملة القدرة، وبإمكانها الانقسام والتمايز إلى كل أنواع الخلايا المطلوبة لإنتاج الكائن بأكمله. ومصطلح «كامل القدرة» قدّمه عالم النبات النمساوي جوتليب هابرلاندت، لوصف عملية معروفة لكل المزارعين الذين يضعون منذ عهود بعيدة أجزاءً صغيرةً من أحد النباتات، مثل الأوراق أو الجذوع أو الجذور في التربة، وير夠ونها لتكاثر نباتاتهم الغالية من خلال الفسائل. قام فريد ستิوارد في أواخر خمسينيات القرن العشرين بأول عملية إنبات لنبات كامل (جزرة) من خلية نباتية فردية. ويُعدُّ نبات أرابيدوبسيس ثاليانا (الذي يعرف أيضاً بجرجير أذن الفأر) نباتاً مزهراً صغيراً خضع للدراسة المكثفة، وهو مفيد في الدراسات الوراثية. فالقمة النامية عبارة عن نسيج غير متمايز بشكل كامل موجود في البراعم، ويستمر في تكوين الأوراق والأزهار والفروع طول عمر النبات. إن الخلايا الجذعية التي يتراوح عددها بين ٣٠ و٤، والتي توجد في هذا التركيب المعقد، محاطة بـملايين الخلايا المتمايزة؛ مما يجعل هذا النموذج نموذجاً صعباً في دراسته؛ لذا لجأ معظم علماء الوراثة لدراسة أطراف الجذور الأقل تعقيداً. وباستخدام صفة وراثية طافرة تنتج عدداً كبيراً من الأنسجة الإنسانية (الجينية) البرعمية التي يمكن الوصول إليها، تم عمل خريطة تعبيرات جينية للنسيج الذي سمح بتمييز تلك الخلايا الجذعية الخادعة والتمييز الفلوري اللاحق لها.

(٣) الخلايا الجذعية البالغة

تارخياً، بدأ فهمنا للخلايا الجذعية برصد كيفية إنتاج الخلايا الجذعية البالغة لأعداد كبيرة من الخلايا الوليدة البالغة. تطلب الأفكار بعيدة النظر لـإرنست نيومان في مجال إنتاج الدم من النخاع العظمي وجود مزرعة فعلية لإكمال الأدلة على ذلك. ولم يتم

الوصول إلى تلك الأدلة إلا بعد ٦٠ سنة لاحقة، عندما اكتشف الباحثون أجزاءً متعددة من هذا اللغز المعقد، موضحين أن الخلايا الجذعية الموجودة في النخاع العظمي يمكن أن تتجدد نفسها، هذا إلى جانب توفير كل الخلايا البالغة المختلفة في الدم وانقسامها.

في عام ١٩٦١، أجرى إرنست ماكولك وجيمس تيل سلسلة من التجارب التي تضمنت حقن خلايا نخاع عظمي في أوردة ذيول فئران مُنعت من إنتاج خلاياها الجذعية من خلال جرعة مميتة من الأشعة السينية. وقد لوحظ نمو عقائد مرئية في طحال الفئران، وكانت أعداد تلك العقائد متناسبة مع عدد خلايا النخاع العظمي المحقونة. ورأى ماكولك وتيل أن كل عقيدة تنشأ من خلية نخاعية واحدة، ربما خلية جذعية. ووفر هذا المقياس القائم على الحيوانات لخلايا النخاع العظمي الجذعية الأداة الأساسية لقياس أعداد الخلايا الجذعية في السنوات الثلاثين التالية. وفي أوائل السبعينيات من القرن العشرين، أوضح مايك ديكستر أنه من الممكن إنشاء خلايا نخاع عظمي بدائية لعدة أسابيع في دوارق مزارع معملية، إذا استُخدِمت طبقة مُغذيَّة من خلايا ضامة (وهي مجموعة مختلفة من أنواع الخلايا غير الخاصة بالدم توجد في النخاع العظمي). في العقود التي تَلَتْ ذلك، اكتُشف العديد والعديد من الخلايا الجذعية البالغة الخاصة بالأنسجة. وكل تلك الخلايا قادرة على الانقسام والتمايز إلى أنواع الخلايا المكونة لنسيجها المعنى. وقد دل النمو الذي رُصد للخلايا العصبية الجديدة في الفئران على وجود خلايا جذعية في الدماغ البالغ. وهذه الملاحظة المهمة كانت معاكسة للأفكار السابقة بأن خلايا الدماغ تستمر طوال عمر الكائن. ومنذ ذلك الحين، تمت دراسة الخلايا الجذعية في دماغ الفئران والطيور المغيرة والرئيسيات البالغة، بما في ذلك الإنسان. ونمو الخلايا العصبية الجديدة (وهي عملية تُعرف بـ تخلق النسيج العصبي) يتم بشكل حصري في موضعين في الدماغ. ويمكن إنشاء الخلايا الجذعية العصبية في المعمل في بيئات متخصصة عبارة عن تجمعات لخلايا حرة الحركة، تحتوي على عدد كبير من الخلايا الجذعية. وبتغيير ظروف المزارع، يمكن أن تتمايز إلى كلٍ من الخلايا العصبية (وهي الخلايا القابلة للاستئثار كهربائياً التي تعالج وتنقل المعلومات) والخلايا الدقيقة (وهي الخلايا التي تغذي وتحمي الخلايا العصبية للدماغ).

للأعضاء الأخرى خلايا جذعية توفر الخلايا البالغة المطلوبة باستمرار أو في مراحل معينة من النمو. وتتضمن الأمثلة الخلايا الجذعية الثديية التي هي مصدر لخلايا الغدة الثديية أثناء البلوغ. وقد عُزلت هذه الخلايا من نسيج من الفئران والإنسان، وتمايزت

في المزارع إلى خلايا طلائية ملعقة (الطبقة الداخلية للخلايا التي يحتمل إنتاجها للبن) وخلايا طلائية عضلية (الطبقة الخارجية)، إلى جانب امتلاكها القدرة على إعادة إنتاج العضو بالكامل في الفئران. يمكن أخذ الخلايا الجذعية الشمية البشرية البالغة من الخلايا المخاطية الموجودة في بطانة الأنف. وبشكل مشابه إلى حدٍ ما للخلايا الجذعية الجنينية، يمكن لتلك الخلايا أن تتميز لمجموعة متنوعة من أنواع الخلايا، وتُعد بمنزلة مصدر علاجي محتمل؛ نظراً لسهولة استخراجها، خاصةً في الأشخاص الأكبر سنًا. وتحتوي بصيلات الشعر على أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية، ويمكن أن تنتج خلايا عصبية وخلايا شوان (التي تفرز الغمد النخاعي الميلاني)، والخلايا الليفية العضلية (التي هي مزيج بين الخلايا الليفية والخلايا العضلية المتساءلة المهمة في التئام الجروح)، والخلايا الغضروفية (وهي الخلايا التي تكون الغضاريف وتحافظ عليها)، والخلايا الميلانينية (الخلايا المنتجة للميلانين التي تعمل على اسمرار البشرة عند التعرض للشمس). تشكل الخلايا القاعدية نحو ٣٠٪ من النسيج الطلائي للرئة، وفي الإنسان، هي موجودة في قنوات التنفس. وهي غير قابلة للتمايز بشكل نسبي، وربما تعمل كخلية جذعية لهذا النسيج. وقد تؤدي دراسة خصائصها الحيوية بشكل أكبر إلى استخدامها في إعادة إنتاج الرئتين. وتحدث عملية تجمع الخلايا البطانية في بطانة الأوعية الدموية بشكل أساسي أثناء نمو الجنين. كان يعتقد أن تلك الخلايا مشتقة من خلايا جذعية سلفية بطانية أثناء النمو، لكن في التسعينيات من القرن العشرين جرى التعرف على خلايا جذعية بطانية بالغة مفترضة في دم فئران بالغة. وترى الأبحاث الحديثة أن الخلايا السلفية البطانية البالغة مهمة لإنتاج الأوعية الدموية، خاصةً عندما يحتاج ورمٌ نامٌ لأنماء أوعية دموية جديدة ويقوم بذلك. وتُستخدم الخلايا الجذعية السلفية البطانية؛ مثل الخلايا الجذعية الدموية، في مجرى الدم من قبل عوامل نمو قبل أن تنتقل إلى مكان الورم. ويمكن أن يؤدي تدمير تلك الخلايا داخل النخاع العظمي إلى تقليل معدل نمو الورم؛ حيث لا يمكن لأي ورم أن يكبر محیطه أكثر من مليمترتين دون تدفق الدم له.

(٤) خصائص الخلايا الجذعية

تبقى أعداد الخلايا الجذعية البالغة كمجموعة صغيرة ثابتة من الخلايا داخل أي نسيج معين. وبسبب نزوعها إلى الانقسام، فإن أي خروج عن السيطرة من جانبها قد يكون مُهلاً للحيوان أو النبات. على الجانب الآخر، تحتاج كل خلية لتجديد نفسها إلى جانب

توفير خلايا وليدة سلفية قادرة على التمايز والانقسام السريع لإنتاج ملذين الخلايا المطلوبة لعمل أي عضو أو نسيج. وشرح هذه الملاحظة في النخاع العظمي، اقترح راي سكوفيلد الافتراض القائل بأن الخلايا الجذعية توجد في مكان أو بيئة متخصصة. وت تكون تلك البيئة من مجموعة من الخلايا المخصصة لتوفير بيئة دقيقة للحفاظ على خلية جذعية واحدة (الشكل ٢-٦). وتعمل تلك البيئات عمل «معسكرات القاعدة»؛ حيث تُحفظ فعليًا الخلايا الجذعية، فتعمل كمخزن مستمر لإعادة إنتاج الأنسجة. وبالاحفاظ على التوازن بين التجدد الذاتي والتمايز، تلعب البيئة دوراً أساسياً في التحكم في مصير الخلايا الجذعية والاحفاظ على أعدادها. وفي أغلب الحالات تبقى الخلايا الجذعية البالغة الموجودة في تلك البيئات خاملة، حتى تستقبل إشارات من البيئة الدقيقة التي تحفز انقسام الخلايا الجذعية. وما زالت ماهية تلك الإشارات غير واضحة. وتبقى الخلية الوليدة في البيئة كخلية جذعية، في حين تركها الخلية الأخرى التي لم تُعد تناسب تلك البيئة، وتمر بعملية انقسام وتتمايز سريعاً لبناء خلايا بالغة. وإذا تم تحفيز البيئة الدقيقة أكثر، على سبيل المثال بإدخال بروتين محفز للنمو، يمكن تسريع معدل تلك العملية بشكل أكبر. وقد تم إثبات نموذج البيئة في مجموعة متنوعة من دراسات الخلايا الجذعية فينظم حيوية أخرى؛ مثل مباضن الذباب والنباتات وخبايا القولون في الثدييات. ولا يزال الغموض يعتري مسألة كون هذا النموذج البسيط عاماً في كل الخلايا الجذعية أم لا.

تنقسم الخلايا الجذعية البالغة بخاصية المرونة، أو ما بعد التمايز، وتعني ببساطة أن نوعاً من الخلايا الجذعية، تحت ظروف مختلفة، يمكن أن يتتحول لنوع خلية آخر. على سبيل المثال، في الفئران والبشر، يمكن للخلايا الجذعية الجنينية الخاصة بالنخاع العظمي، وتلك السلفية الكبدية البالغة، وغيرها من الخلايا الجذعية؛ إنتاج خلايا بالغة في الكبد. ويمكن أن تحدث هذه التحولات في المعمل، وذلك بإدخال بروتينات عوامل نمو للخلايا الجذعية، أو بزرع خلايا في الكبد؛ حيث تستطيع إعادة الانتشار، وفي بعض الأحيان حتى يمكن أن تحسّن من وظائف الكبد.

في الجنين، هناك ثلاثة أنواع أساسية من خلايا طبقة التبرعم؛ وهي: الطبقة الخارجية (المسؤولة عن تكون الجهاز العصبي والشعر ومينا الأسنان والخلايا الكيراتينية للجلد)، والطبقة الداخلية (المسؤولة عن تكون الأمعاء والجهاز التنفسى والمثانة)، والطبقة الوسطى (المسؤولة عن تكون العظام والعضلات والأنسجة الضامة، والطبقة الوسطى

من الجلد والكبد والنخاع العظمي). ومن المثير للدهشة أن هذه الأنواع الثلاثة من الخلايا قد وُجد أنها تُنتج خلايا بالغة مشتقة بصورة طبيعية من خط تكاثري مختلف. ما لم يتضح بعد هو آلية عمل عملية ما بعد التمايز الخاصة بالخلايا الجذعية. فمصير الخلية الجذعية يتحدد جزئياً من خلال صفاتها الوراثية عند الانقسام، وأيضاً من خلال الإشارات الخارجية التي تستقبلها. فإذا استقبلت إشارات خارجية متضاربة، يمكن أن تغير الخلية صفاتها الوراثية، وتتغير لنوع خلية مختلف. ولأنها صغيرة نسبياً وغير مميزة تركيبياً، قد ثبت أن التمييز المرئي للخلايا الجذعية البالغة صعب. وقد أشير إلى أن المرونة يمكن تفسيرها بوجود مجموعتين أو أكثر من الخلايا الجذعية داخل النسيج. على سبيل المثال، تتطور الخلايا الجذعية البالغة إلى أنواع خلايا بالغة، في حين أن عدداً أصغر من الخلايا الجذعية التكاثرية لا يزال بإمكانه إنتاج كل أنواع الخلايا. وهناك نموذج آخر يحاول تفسير التوازن بين التجديد الذاتي للخلايا الجذعية وتمايزها في النخاع العظمي وبصيلات الشعر والأمعاء، وهو يفترض أن أي خلية جذعية يمكن أن توجد في حالتين مختلفتين. فهي تكون خاملة، وهي خلية جذعية تحفظ بإمكانية كاملة للنمو، في حين تكون الخلايا الجذعية الأخرى نشطة، قادرة على إنتاج أعداد كبيرة من الخلايا المتمايزية. ويتم التحكم في التوازن بين الخلايا الجذعية النشطة وغير النشطة من خلال مستويات بروتينات نمو متعددة خاصة بإرسال الإشارات اكتُشفت في البداية في ذباب الفاكهة، وهي الآن ضرورية في كل الخلايا الحيوانية.

تتسبب الأنشطة الأيضية العاديّة – خاصةً تناُسخ الـ «دي إن إيه»، عند تلازمها مع عوامل بيئية مثل المواد الكيميائية السرطنة والأشعة فوق البنفسجية والإشعاع – في تلف الـ «دي إن إيه». وقد قدرَ أنه من الممكن أن تحدث حتى مليون حالة تلف في المكونات الجزيئية لـ «دي إن إيه» في كل خلية يومياً. وتمتلك الخلية مجموعة من العمليات التي يمكن من خلالها تحديد مكونات الـ «دي إن إيه» التالفة وإصلاحها. وأغلب تلك التغييرات في الـ «دي إن إيه» غير ضارة، وبعضها ربما يوضح سبب اختلافنا ببعضنا عن بعض. وبعضها يسبب تلفاً هيكلياً في جزء الـ «دي إن إيه» ويغير قدرة الخلية على البقاء. ومن أمثلة تلك التغييرات المهلكة التشابكُ أو الانكسار الكيميائي لسلسل الـ «دي إن إيه». ويتم التعرف على فشل العمليات الطبيعية لإصلاح الـ «دي إن إيه» في الخلية من خلال بروتين بي ٥٣ (الذي عرضنا له في الفصل الثالث). تدخل الخلية بعد ذلك في حالة دائمة من الخمول تُعرف بالهرم، أو تموت بفعل عملية الاستماتة. وفي غياب استجابة بروتين

بي ٥٣، قد تبدأ الخلية التالفة في القيام بعملية انقسام غير متحكمه ينتج عنها الإصابة بالسرطان.

لكل الخلايا الحيوانية ساعة داخلية للهرم. فكل كروموسوم له تراكيب وقائمة في طرفيه تسمى التيلوميرات، التي تتكون من تكرارات لسلسل الـ «دي إن إيه» TTAGGG. وتقى التيلوميرات من اندماج أطراف الكروموسومات؛ مما يمنع تكون الكروموسومات الحقيقة. وفي كل مرة تنقسم فيها الخلية، لا يتم استبدال نسخة أو نسختين من هذا التسلسل. وفي النهاية، وبعد عدة عمليات انقسام، تبدأ تلك الوقاية عند التيلوميرات في الضعف، وتبدأ أطراف الكروموسومات في «التآكل»، وعندها تتوقف عملية الانقسام. وتحجب الخلايا الجذعية الجنينية تلك المشكلة، فيما يتعلق بعدد عمليات الانقسام «المسموح بها»، بإنتاج إنزيم يسمى التيلوميريز، الذي يصلح التلف ويسمح بعمليات الانقسام المتعددة المطلوبة في مراحل النمو المبكرة. وفي النسيج البالغ، يكون أيضاً للخلايا التي تحتاج للانقسام باستمرار (على سبيل المثال، الخلايا المناعية والخلايا الجذعية الخاصة ببعض معين) مستويات مرتفعة من هذا الإنزيم، في حين أن معظم أنواع الخلايا الأخرى تعبر عنه في مستويات قليلة. وعادةً ما توجد مستويات عالية منه في خلايا الأورام سريعة الانقسام.

تبقي الخلايا الجذعية في القمم النامية في النباتات نشطة طوال حياتها التي قد تطول لقرون في بعض الأشجار، والتي تكون فيها معرّضة دوماً لأخطار بيئية تتسبب في حدوث تلف وطفرات بالحمض النووي «دي إن إيه». وكل النباتات لها آليات تتفاعل بحساسية عالية مع تلف الـ «دي إن إيه»؛ نتيجة التعرض للإشعاع أو المواد الكيميائية التي تؤدي لتسنم الخلايا، وتعلن الموت المبكر للخلايا. وقد رُصدت عمليات مشابهة في الخلايا الجذعية للنخاع العظمي للفئران. وتطوّر هذه الطريقة الحازمة للحفاظ على التكامل الجينومي في مجموعات الخلايا المهمة هذه مختلف عن الموت المبرمج للخلايا. على الجانب الآخر، يحدث انخفاض ملحوظ في أعداد الخلايا الجذعية البالغة في العديد من أنسجة الثدييات بمرور الوقت؛ ربما بسبب تلف الـ «دي إن إيه» التدريجي. وهذا يؤثر على قدرتها على الانقسام بتقدم العمر، وذلك بدفع الخلايا إلى وضع الخمول. وقد يقل أيضًا عدد بيئات الخلايا الجذعية. إننا نكبر في السن؛ لأن خلايانا الجذعية تكبر نتيجةً لآليات تثبط نمو الخلايا السرطانية في شبابنا.

(٥) الخلايا الجذعية السرطانية

اكتسبت فكرة الخلايا الجذعية السرطانية مصداقية متزايدة تدريجياً في السنوات العشر الأخيرة. كان سرطان الدم هو أول أنواع السرطانات التي وُجد أن لها خلايا جذعية، ولكن يُعتقد أن سرطانات الدماغ والقولون والمبایض والبنكرياس والبروستات لها أيضاً خلايا جذعية. أصل تلك الخلايا محل جدل، والمفهوم قائم على فكرة أن مجموعة من الخلايا الخبيثة – كما هو الحال مع الخلايا الجذعية الطبيعية – لها القدرة على تجديد نفسها وإعادة بناء الأورام بشكل لانهائي في مواقع بعيدة. وكما هو الحال مع الخلايا الجذعية الطبيعية، تنقسم تلك الخلايا ببطء (بعبارة أخرى، تجدد نفسها): مما يجعلها مقاومة أكثر للعقاقير المضادة للسرطان التي عادةً ما تقتل الخلايا سريعة الانقسام، في حين تبقى حساسية خلاياها الوليدة المتمايزة. أحد تفسيرات الخلايا الجذعية لسرطان الدم أن التلف الجيني الذي يؤدي للإصابة بالسرطان يحدث في الخلية المتمايزة حديثاً متبعاً بفقد تمایز يحفر بفعل بيئـة الخلية الجذعية؛ مما ينتـج عنه إمداد محدود جداً – لكنه دائم – من الخلايا الجذعية الخاصة بسرطان الدم. في الأورام الصلبة، من الصعب جداً تحديد الأصل الدقيق لخلية السرطان الجذعية المفترضة؛ إذ يكون للورم مجموعة متمايزة من الخلايا الطافرة. ومن بين تلك الخلايا ربما توجد أنواع عديدة من الخلايا الجذعية؛ واحدة مثالية للبيئة المعنية والعديد من الخلايا الجذعية الأقل نجاحاً. والخلايا الأخيرة يمكن أن تصبح أكثر نجاحاً في بعض البيئـات؛ مما يسمح للورم بالتكيف أكثر مع التغيرات التي تحدث في بيئـته. وربما يؤدي إجراء المزيد من الدراسات على الخلايا الجذعية إلى تطوير علاجات جديدة لسرطانـ.

الفصل السادس

العلاج الخلوي

معظم الأمراض لها أصول خلوية، والغالبية منها يمكن إرجاعها لخلل كيميائي حيوي بسيط يمكن تصحيحه باستخدام العقاقير؛ حيث تعود الخلايا لحالتها شبه الطبيعية ويشعر المريض بتحسن. تبدأ بعض الأمراض المعقدة بتحولات جينية تمنع التعبير عن بروتين معين أو تغير تركيب بروتين بطريقة تغير من وظيفته أو تجعله غير فعال. وحتى مع الضوابط والتوازنات لعمليات الإصلاح الداخلي وانتحار الخلايا، يمكن أن تُفلت بعض التغييرات الجينية التي – عندما تشترك في عمليات الخلايا الأساسية – يمكن أن يكون لها تأثير مدمر على نمو أو عمل الخلايا. يؤدي النمو الزائد الناتج عن التغييرات الجينية إلى حدوث السرطان؛ حيث تُغير الخلايا «الخارجية عن السيطرة» جوانبها الوراثية وتتطور قدرتها على الانقسام اللانهائي، وفي بعض الأحيان تكتسب القدرة على غزو أنسجة أخرى. ببساطة، يتطلب علاج تلك الأمراض إزالة الخلايا الخارجية عن السيطرة، أو إصلاحها، أو استبدالها وهو الأفضل. هناك الكثير من الأمراض الأخرى التي لا تهدد الحياة بشكل مباشر، ولكن لا يمكن التعامل معها بالعلاج بالعقاقير بسبب طبيعتها الكيميائية الحيوية المعقدة. ويكون الحل المثالي للتعامل معها هو التعامل مع المرض من جذوره باستبدال الخلايا المعيبة. وتسمى هذه العملية بالعلاج الخلوي، ويمكن أن تأخذ أشكالاً عديدة. ومن أكثر تلك الأشكال شيوعاً زرع خلايا عاملة ناضجة، كما في نقل الدم، وزرع خلايا جذعية، كما في زرع النخاع العظمي. ما زلنا نترقب وجود علاج قياسي لإدخال خلايا حيوانية أو بشرية معدلة تستبدل مادة مهمة؛ مثل الخلايا المنتجة للأنسولين لعلاج مرض السكر.

يقول كثيرون إن الطبيب والكيميائي السويسري فيليبوس باراسيلسوس هو أول من وصف مفهوم العلاج الخلوي في كتابه «كتاب الجراحة العظيم»، الذي نُشر عام

١٥٣٦، والذي كتب فيه: «القلب يعالج القلب، والرئة تعالج الرئة، والطحال يعالج الطحال؛ المثل يعالج المثل». جاءت هذه الملاحظة من نظريته التي تقول إن تناول أعضاء حيوانات سليمة تُحيي وتعيد بناء الأعضاء التالفة أو الهرمة المعنية؛ وهي نظرية خاصة بالتجذيز أكثر من المعالجة الخلوية المعاصرة. وفي عام ١٦٦٧، حاول جان-باتيست دينيس، الذي كان يعمل في المعمل الملكي للملك لويس الرابع عشر، إجراء عملية نقل دم من عجل إلى مريض عقلي. حدثت أول عملية مسجلة لنقل خلايا غير الدم عام ١٩١٢ عندما حاول الأطباء الأللان علاج الأطفال الذين كانوا يعانون من ضعف في الغدة الدرقية بزرع خلايا غدة درقية. وفي عام ١٩٣١، أصبح الطبيب السويسري بول نيهانس «أبو العلاج الخلوى» بالصدفة، عندما أدخل نسيج غدة درقية من عجل، بعد مزجه بمحلول ملحي، في مريض حالته سريعة التدهور يعاني من تلف شديد في غدده الدرقية من جراء عملية أجريت له. استعاد المريض عافيته وعاش لمدة ثلاثين عاماً أخرى. أصبح نيهانس مشهوراً بعلاجاته الخلوية، وكان من بين مرضاه أفراداً من عائلات مالكة عدة، والبابا بيوس الثاني عشر، وسياسيون، ونجمو سينمائيون مشهورون. وبقي اسمه وبعض علاجاته، لا سيما تلك الخاصة بالجمال والعناية بالجلد، في عيادة بول نيهانس التي أسستها ابنته في سويسرا. كان القرن العشرون حافلاً بما يسمى العلاجات الخلوية. فقد رُويَ أن جون برينكلي – المعروف بأنه «طبيب غدة الماعز» – أجرى ستة عشر ألف عملية، زرع فيها أنسجة من خصية الماعز الصغير في الأشخاص، مؤكداً فاعليّة هذا الإجراء في علاج العقم، ومدعياً أنه يمكن أن يعالج حالات بدءاً من حب الشباب وحتى الجنون. وقد سُحبَت رخصة ممارسته للطب على أساس عدم مراعاته للجوانب الأخلاقية وقيامه بتصرفات غير مهنية. وقد روج جيمس ويلسون لاستخدام خلايا النسيج الضام للبقر، وادعى أن المستحضرات الخلوية التي تؤخذ عن طريق الفم «لديها القدرة على الانتقال لأي نسيج يحتاج للإصلاح، وأنه بمجرد وصولها إلى المكان المطلوب تأخذ سمات الخلية السليمة المرتبطة بها». وقد أدت محاولات أخرى على مسارات مماثلة إلى مئات من حالات الوفاة؛ وذلك بسبب التفاعلات المناعية العنيفة للعدوى البكتيرية أو الفيروسية، بما في ذلك وفاة رجلين بسبب الغرغرينا الغازية بعد حقنهما بخلايا من أجنة خراف. هناك عمليات زرع خلايا جنينية أخرى، قد تكون أكثر إثارة للجدل، أجرتها نيهانس في سويسرا. في السبعينيات من القرن العشرين، أنشأ تلميذه وولفراوم كوناو عيادة في المكسيك؛ حيث لا توجد لواحة تنظيمية، واستخدم خلايا جنينية من حوت أزرق اشتراه

من الصيادين المحليين، مع عدد من الخلايا الحية مجهولة المصدر؛ من أجل «علاج» المرضى من مجموعة متنوعة من الأمراض. ونتيجةً لهذا «التوجيه» والسمعة السيئة التي اكتسبتها العلاجات القائمة على الخلايا، لا عجب في تلك النظرة المتشككة للعلاجات القائمة على الخلايا وقت أن كنا نقترب من القرن الحادي والعشرين.

(١) زرع خلايا الدم

بدأ نقل الدم باستخدام دم الحيوانات في أواخر القرن الخامس عشر، لكنه لم يكن ناجحًا بسبب عدم تواافق فصائل الدم وبسبب العدوى. وكانت نتيجة حالات الوفاة الكثيرة جراء ذلك أن جرى حظر تلك العملية عبر أوروبا لأكثر من ١٥٠ عامًا. ومع بداية القرن العشرين، اكتشف كارل لاندشتاينر فصائل الدم البشرية (A و B و O)، وحصل بموجب ذلك على جائزة نوبل عام ١٩٣٠. يؤدي مزج الدم منأشخاص ذات فصائل غير متواقة إلى تخثر الدم أو تجلطه. اكتشف لاندشتاينر أن تلك العملية ترجع لتفاعل مناعي بين فصائل الدم غير المتواقة. وقد اعتمد تصنيف فصائل الدم على وجود أو غياب مستضدات وراثية، بما في ذلك بروتينات وكربوهيدرات ودهون، على سطح كرات الدم الحمراء. فإذا أدخل دمُ غير متواافق، تهاجم الأجسام المضادة في بلازما دم المتلقى كرات الدم الحمراء الجديدة وتدمّرها في عملية تسمى انحلال الدم، تؤدي إلى فشل كلوي وصدمة في الدورة الدموية. إن نقل الدم الآن إجراء روتيني، وأغلب الدم الذي يتم التبرع به تتم تجزئته إلى مكوناته، التي تتضمن كرات الدم الحمراء والصفائح الدموية وكرات الدم البيضاء والبلازما والبروتينات المختلفة؛ مثل الأجسام المضادة وعوامل التجلط (راجع الفصل الخامس). يسمح نقل مكونات محددة بتحديد نوعية العلاج، وتقليل الآثار الجانبية والاستخدام الفعال لوحدات الدم. على سبيل المثال، يمكن أن تساعد الصفائح الدموية في استعادة الدم لقدرتها على التجلط عند نقله لأناس لديهم صفائح دموية قليلة جدًا (أو ما يعرف بنقص الصفائح الدموية)، وهي حالة تؤدي إلى نزف حاد وتلقائي، ويكون في بعض الأحيان أحد الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي. وفي حين أن نقل كرات الدم البيضاء نادر لعلاج حالات العدوى، فإنه يُستخدم في العلاج عندما تُعدّ الخلايا وراثيًّا لاستدعاء أي نشاط خلوي مضاد للأورام.

في السبعينيات من القرن الماضي، أثبت إدوارد دونال توماس أن خلايا النخاع العظمي المحقونة عبر الوريد يمكن أن تنتشر في النخاع العظمي وتُنتج خلايا دم

طبيعية، وهو عمل حصل بموجبه على جائزة نوبل في عام ١٩٩٠. والخلايا النشطة في هذه العمليات عبارة عن خلايا جذعية دموية بالغة. تدمر العقاقير القاتلة للخلايا المطلوبة لعلاج السرطان كلَّ الخلايا التي تنقسم، ومن ثم لا تفرق بين خلايا الأورام وخلايا الدم الجذعية. ويغوض استبدال خلايا المريض الجذعية بعد العلاج الكيميائي مجموعات الخلايا المزروعة بالنخاع العظمي، ويحفز على استئناف إنتاج خلايا الدم الطبيعية. تُستخدم عمليات زرع النخاع العظمي في مجموعة متنوعة من علاجات أنواع السرطانات المختلفة، بما في ذلك سرطان الدم وسرطان الغدد اللمفاوية، لإصلاح تلف النخاع العظمي الذي تسبب فيه العلاج الكيميائي. وقد نجحت أيضًا عمليات زرع النخاع العظمي في علاج حالات فقر الدم، وغيرها من الأمراض التي يحدث فيها تلف أو غياب الخلايا الجذعية.

يُستخدم العلاج بالخلايا الجذعية الدموية الذاتية خلايا المريض الجذعية التي تُستأصل وتتنقّى قبل العلاج. تتميز عمليات الزرع الذاتية بأنها خالية نسبيًّا من العدوى، فضلًا عن أن استعادة الوظائف المناعية تتم بشكل أكبر وبسرعة أكبر. لا تكون تلك العمليات ممكناً دائمًا، ومن ثم تكون هناك حاجة للمصادر الأخرى للخلايا الجذعية. تتضمن عمليات زرع خلايا الدم الجذعية الخَيْفِيَّة (الآتية من فرد آخر من نفس النوع) الاستعانة بمتبرع سليم الجسم، لا بد أن تكون أنسجته قريبة جدًّا من أنسجة المريض. وكلما كان المتبرع أقرب وراثيًّا من المريض (أحد أقاربه عادة)، كان هناك توافق كبير في بروتينات معينة على سطح الخلية تسمى معقد التوافق النسيجي. بل إن اختلافًا في زوج قاعدة «دي إن إيه» وحيد ينتتج عنه تسلسل أحماض أمينية متغير لأحد بروتينات التوافق النسيجي الخمسة؛ يمكن أن يؤدي إلى عدم التوافق. تستطيع مراكز زرع النخاع العظمي الكبرى مراجعة تسلسل «دي إن إيه» الخاص بكل جينات التوافق النسيجي الخمسة للتحقق من وجود توافق. والتواءم المتواقة هي وحدتها التي يوجد بينها توافق تام في الخلايا الجذعية، لكن إذا لم يكن المتبرع من أقارب المريض، يجب أن يوجد جانب كبير من التوافق قدر الإمكان؛ إذ يزيد عدم التوافق من احتمال رفض الجسم للخلايا الجديدة، أو رفض الخلايا الجديدة للجسم. وينتج عن كلتا الحالتين رد فعل مناعي يمكن أن يكون مميتاً.

في العلاجات الأولى، كان النخاع العظمي يؤخذ من عُظمة كبيرة من المتبرع، هي الحوض غالباً، من خلال إبرة تصل إلى مركز العضمة. يشار لهذا الأسلوب بحسب

النخاع العظمي، ويتم في ظل تخدير عام مع كل متطلبات الرعاية للمتبرع. الآن يمكن أخذ الخلايا الجذعية من الدم الدائري. وقد تطورت تلك الطريقة من ملاحظة أن الخلايا الجذعية الدائرة تزيد بشكل كبير بعد حقن عامل نمو بروتيني خاص بالدم. ويعطى المتبرعون عامل النمو وتجمّع خلاياهم الجذعية بواسطة جهاز فصل آلي، وبعد ذلك تعاد كرات الدم الحمراء إلى المتبرع.

يمكن أيضًا عزل كميات مفيدة من الخلايا الجذعية الدموية من السائل الأمينوسي والحبل السري. فدم الحبل السري به تركيز عالٍ من الخلايا الجذعية، لكنه كافٍ فقط لعمليات زرع الخلايا الجذعية الدموية في الأطفال الصغار. وباستخدام مزيج من عوامل النمو، من الممكن زيادة أعداد الخلايا الجذعية في الحبل السري؛ مما يسمح باستخدامه في عمليات الزرع في البالغين. تُنتج الخلايا الجذعية الخاصة بالحبل السري بوجه عام مستوياتٍ منخفضةً من داء رفض الطُّعم للمضيق. وقد تحول تخزين خلايا الحبل السري الجذعية الخاصة بالفرد من أجل استخدامها المحتمل في المستقبل عندما يصبح بالغاً إلى تجارة واسعة تستفيد منها شركات تخزين الأنسجة.

(٢) زرع الخلايا الجذعية للأعضاء

في أوائل ستينيات القرن العشرين، استُخلصت خطوط الخلايا السرطانية الجنينية الخاصة بالفئران التي لها خصائص الخلايا الجذعية من أورام خلايا تكاثرية. ويكون هذا النسيج السرطاني من خلايا تكاثرية مشتقة من المبيض بشكل مباشر أو غير مباشر؛ نتيجة لعيوبٍ خلقية ناتجة عن أخطاء في نمو الجنين. وكان يعوق استخدام تلك الخلايا مشكلاتٍ متعلقة بالطفرات الوراثية وعدم الاستقرار الجينومي. أدى عزل خطوط الخلايا الجذعية الجنينية من الأجنة الطبيعية (راجع الفصل السادس) إلى التغلب على تلك العيوب، وبدهٌ مجالٌ بحثيٌّ جديد يستكشف احتمالات عزل وتعديل الخلايا الجنينية البشرية، لإمكانية استخدامها كعلاج بالخلايا الجذعية في البالغين.

استُخدمت الخلايا الجذعية الجنينية للفئران بكثافة في إنتاج فئران معدلة وراثيًّا. وتلك الفئران المعدلة وراثيًّا مفيدة للغاية؛ إذ إنها تصلح كنماذج لدراسة وظائف الجينات الفردية في نوع قريب من الإنسان. ويتم إنتاج تلك الفئران بنقل جين (على سبيل المثال، جين بشري متعلق بالسرطان) في خلايا جذعية جينية ممزروعة. بدلًا من ذلك، يمكن إزالة أو تعطيل جينات فردية بإدخال جين غريب — عادةً بروتين مقاوم للعقاقير —

في جين مستهدف. لسوء الحظ، تكون تلك التعديلات الجينية غير فعالة، ومن ثم يجب إنشاء الخلايا المعالجة في مزرعة وانتقاءها للتعديل الجيني الصحيح. بعدها تحقن الخلايا المنتقاء ميكروسكوبياً في كتلة الخلايا الداخلية لجين طبيعى قبل زرعها في رحم أنثى فأر ذات قرابة. سيكون للنسل نسخة من الجين الجديد الذي يكون موجوداً في أحد أزواج كروموزوماته (أي إنه متباين الواقع)، الذي يمكن إنماهه أكثر للحصول على سلالات أحادية الواقع يكون فيها للجين الجديد (الجين المُزاَل أو المعطل) نسخة في الكروموسومين المتطابقين، بحيث يكون التأثير واضحًا في كل خلية في الحيوان. ويتوقف التعبير عن الجين في نوع خلية أو نسيج معين، على بيئته الجينومية، وهو أمر يمكن عادةً التركيز عليه على مستوى الخلايا الجذعية الجينية من خلال الانتقاء الجزيئي الدقيق. هناك الآن آلاف من سلالات الفئران المعدلة وراثياً لكلٌ منها جين معين، وهذه تزيد كثيراً من فهمنا للعديد من العمليات الحيوية المعقدة. عندما يكون حدوث خطأ أو تعبير زائد عن جين معين هو السبب الأساسي للإصابة بمرض ما، يمكن للحيوانات المعدلة وراثياً أن تكون بمنزلة نموذج لتطوير عقاقير أو تدخلات علاجية جديدة. وحتى عندما تحدث تلك التعديلات الجينية تغيرات تؤدي إلى موت الأجنة، يمكن إنقاذ «خطوط الخلايا» وإنماهها في مزرعة من أجل البحث العلمي.

هناك عدد من المصادر المحتملة للخلايا الجذعية الجينية البشرية؛ وهي: الأجنة الميتة، والأجنة التي تبقى بعد علاجات العقم، والأجنة المخلقة خصوصاً لأغراض البحث باستخدام التقنيات الصناعي، والأجنة المنتجة من خلال نقل النواة إلى البويضات (وهو الأسلوب المستخدم في استنساخ النعجة دوللي). وكل تلك المصادر مثار جدل أخلاقي وديني. عادةً ما تعكس القوانيين السياسة في الدول الآراء الأخلاقية والدينية السائدة، وهناك حظر تام في العديد من الدول لكل الأبحاث القائمة على الأجنة، في حين تضع أخرى ضوابط صارمة، وبعض الدول تضع ضوابط قليلة أو لا تضع ضوابط على الإطلاق. يعتقد معارضو الأبحاث التي تجرى على الخلايا الجذعية الجينية البشرية أن حياة أي إنسان تبدأ بمجرد تخصيب البويضة. لذلك، فإن تدمير أي جين هو من الناحية الأخلاقية نوع من القتل. وهم يرون أيضاً أن تقنيات الخلايا الجذعية الجينية هي الخطوة الأولى نحو الاستنساخ التكاثري الذي ينتهك ويفعل من قيمة قدسية الحياة. أما مؤيدو تلك الأبحاث، فيرون أنه في عمليات التكاثر الطبيعية عادةً ما تختصب البويضات البشرية، ولكنها تفشل في الانزراع في الرحم؛ فالبويضة المخصبة، مع أن بإمكانها تشكيل

حياة إنسان، لا يمكن اعتبارها إنساناً حتى تتنزّع بنجاح في رحم سيدة. والأساليب المستخدمة في التلقيح الصناعي عادةً ما تقوم بتكوين أجنة بشرية متعددة أكثر مما هو مطلوب عبر مسار علاج الخصوبة؛ مما يوفر أجنة إضافية يجري عادةً التخلص منها، ومن الجائز أخلاقياً استخدام تلك الأجنة لإجراء أبحاث كيميائية حيوية من الممكن أن تؤدي إلى إنقاذ حياة آخرين. وقد سُمح باستخدام محدود لخطوط الخلايا الجذعية الجنينية المنتجة من تجارب أوائل تسعينيات القرن العشرين في العلاجات الإكلينيكية.

من أمثلة استخدام الخلايا الجذعية الجنينية في العلاج البشري، المواقف التي تمت عام ٢٠٠٩ على المرحلة الأولى من التجارب الإكلينيكية لزرع الخلايا الجذعية البشرية للمخ والحبال الشوكي (الخلايا السلفية الدبقية قليلة التغصن) المأخوذة من مزرعة من خلايا جذعية جنينية بشرية، في مرضى يعانون من تلف بحبالهم الشوكي. تم علاج أول مريض في أكتوبر عام ٢٠١٠ على يد فريق يرأسه الطبيب هانز كيرستيد من جامعة كاليفورنيا بإيرفين، وتمت العملية تحت رعاية شركة جيرون المتخصصة في مجال التكنولوجيا الحيوية. وكانت التجارب التي أجريت سابقاً على الفئران قد أثبتت أن هناك تحسناً في استعادة الحيوانات التي تعاني من إصابة في جبلها الشوكي لقدرتها على الحركة، بعد الزرع المتأخر لمدة سبعة أيام لخلايا جذعية جنينية بشرية تم إدخالها في خط تكاثري لخلايا دبقية قليلة التغصن في مزرعة. وسوف تستمر تلك الدراسة الجديدة لعلاج المصابين بشلل في أطرافهم السفلية على الأقل خمسة أعوام. وفي حين أنه من غير المتوقع أن يؤدي هذا العلاج إلى الشفاء من تلك الإصابة تماماً، فإنه من المأمول أن يؤدي إلى إصلاح كافٍ في الخلايا العصبية. وتلك دراسة رائدة تَعُدُ بمستقبل مشرق لاستخدام الخلايا الجذعية الجنينية في علاج إصابات الحبل الشوكي.

لقد أسفرت القيود الأخلاقية والدينية والسياسية لاستخلاص الخلايا الجنينية للعلاج البشري عن المحاولات التي تُجرى الآن لاستئثار أو إلغاء تمثيل خلايا بالغة للتحول إلى خلايا متعددة القدرات شبيهة بالجنينية، يمكن استخدامها في العلاج الخلوي. في عام ٢٠٠٦، أنتج شيئاً ياماً ناكا خلايا متعددة القدرات مستحثة من خلايا ليفية من الفئران عن طريق إحداث عملية تعبير لجينات متعددة. استُخدمت الفيروسات العكسية (وهي عائلة فيروسات «دي إن إيه» تُدخل تسلسلاً إلى «دي إن إيه» العائل) لاستئثار تعبير جينات ثبت أنها مهمة للحفاظ على الخلايا الجذعية الجنينية في الخلايا الليفية البالغة. ولم تنجح المحاولات الأولى نجاحاً كاملاً؛ إذ أدى تعبير بعض الجينات الفيروسية إلى

الإصابة بالسرطان بعد الزرع في أجنة الفئران. وقد تم التغلب على تلك المشكلة عام ٢٠٠٨ باستخدام فيروس غُدي لإدخال الجينات. وبخلاف الفيروسات العكسية، لا يُدخل هذا الفيروس جيناته في جينوم الخلايا العائل. وقد كررت العديد من الأبحاث نفس هذه التجارب التي أجريت على الفئران في الخلايا البشرية البالغة. وفي العام التالي، وجد شينج دينج وزملاؤه أنه من الممكن تغيير الخلايا الجسمية إلى خلايا متعددة القدرات دون إدراج جيني ورمي، ولكن بالعلاج المتكرر باثنين من البروتينات الصغيرة المخلقة كيميائياً. ومن المنتظر أن يكون التعديل الوراثي للخلايا البالغة البشرية لإنتاج خلايا شبيهة بالجينية قادرة على إصلاح أعضائها وأنسجتها؛ من أهم سبل العلاج الإكلينيكي في المستقبل.

إن القدرة على استخدام الخلايا الجذعية لإصلاح أعضاء تالفة أو مريضة، دون التعرض لخطر رفض الجسم للأعضاء المزروعة أو غيره من الآثار الجانبية؛ هي الغاية التي تسعى لتحقيقها معظم الأبحاث. والعلاجات المعتمدة على الخلايا الجذعية موجودة، لكنها حتى الآن تعتبر علاجات طبية تجريبية فقط. ومن بين المجالات الأساسية المستهدفة الآن علاج تلف العضلات، والقلب، ومرض السكر والكبد، ومرض باركينسون، ومرض هنتنجرتون.

أمراض القلب والأوعية الدموية — بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم وأمراض الشريان التاجي والسكتة الدماغية وفشل القلب الاحتقاني — هي السبب الرئيسي للوفاة في العديد من الدول حول العالم. فعندما لا يصل الأكسجين إلى خلايا عضلة القلب، فإنها تموت، ويعودي هذا إلى تكون نسيج ندبي، وتتدفق زائد للدم والضغط، والتضخم المفرط للخلايا القلبية الحيوية؛ مما يؤدي إلى توقف القلب والموت. باستخدام نماذج من الفئران والجرذان والخنازير، ثبتت قدرة أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية، بما في ذلك الخلايا الجذعية القلبية الجنينية والمتعلقة باللحمة المتوسطة والبطانية والمتكونة طبيعياً، على إعادة إنتاج أنسجة القلب التالفة. وقد أثبتت بعض الدراسات القليلة في البشر، التي عادةً ما تتم من خلال عمليات جراحية في القلب، أن الخلايا الجذعية المدخلة مباشرةً في الدم أو المنقوله إلى مجرب الدم قد حسّنت كثيراً من وظائف القلب، واستحدثت تكوين شعيرات دموية جديدة.

ضمور العضلات هو مجموعة من الاختلالات الوراثية في الذكور، تتسبب في ضعف العضلات بمرور الوقت وتؤدي في النهاية إلى حدوث وفاة مبكرة. والسبب في تلك الحالة

تغيرات في بروتين الديستروفين الذي يحافظ عادةً على تكامل العضلات. وباستخدام نماذج من الفئران والكلاب، زُرعت خلايا جذعية تسمى ميزوأنجيوبلاست (مبرمجة للتمايز لخلايا عضلية) مزودة بجين ديستروفين مصحح. وقد تمت استعادة قوة العضلات ومستويات الديستروفين الطبيعية في أربعة من أصل ستة كلاب؛ مما يشير إلى أن العلاج الخلوي من الممكن أن يكون السبيل لعلاج هذا المرض الجيني.

عام ٢٠٠٨، أُعيدت برمجة خلايا جذعية جينية لإنماء خلايا بيتا غير ناضجة قادرة على إنتاج الأنسولين، كانت قادرة على علاج مرض السكر في الفئران. في نفس العام، أُعيدت أيضاً برمجة خلايا جلدية بشرية بالغة، تم استئثارها في البداية إلى خلايا متعددة القدرات؛ لإنتاج الأنسولين. وهناك جانب أكثر إثارة، وهو أن تلك الخلايا أفرزت أنسولين استجابةً للجلوكوز (كما تفعل بشكل طبيعي في الخلايا داخل البنكرياس). يحتاج الأمر إلى بعض الوقت حتى تَحُل زراعة خلايا منتجة للأنسولين محل الحاجة للحقن طوال العمر بالأنسولين في المرضى المصابين بمرض السكر من النوع الأول. وقد أحرز بعض التقدم في زراعة خلايا كبدية من خلايا جذعية بالغة مستحثة في الفئران؛ مما يجعل إعادة تكوُّن خلايا الكبد أمراً محتملاً.

يؤدي فقدان التدريجي للخلايا العصبية المنتجة للدوبارمين في بعض مناطق الدماغ إلى الإصابة بمرض باركينسون. اعتمدت العلاجات الخلوية الأولى على زراعة نسيج دماغي جيني. وقد حدث تحسن ملحوظ في عدد قليل من الأشخاص؛ مما قدّم دليلاً عاماً على صحة الجانب النظري للأمر. وبعيدها عن مصدر النسيج المثير للجدل، تلقى تلك التجارب الإكلينيكية الضوء على العديد من الجوانب، بما في ذلك الحاجة لكميات كبيرة من الخلايا السليمة، وتأثير الخلايا الجينية المزروعة نفسها بانتقال مرض باركينسون. وفي عام ٢٠٠٨، تم تخليق خلايا جذعية سلفية مستحثة من خلايا ليفية جلدية من الفئران، ثم حدث تمايز لها إلى خلايا طبيعية عصبية تم إدماجها (بعد عملية الزراعة) في الدماغ. وقد طُبق هذا الأسلوب على حيوان استخدم كنموذج لمحاكاة تأثير مرض باركينسون، وذلك بقتل الخلايا الطبيعية المنتجة للدوبارمين باستخدام مادة سامة. أدت زراعة خلايا جذعية مستحثة إلى حدوث تحسن ملحوظ مقارنةً بالحيوانات غير المعالجة. والتحدي الأكبر الآن يتمثل في فهم كيفية حدوث مرض باركينسون، واستخدام نماذج الخلايا الجذعية لتطوير علاجات جديدة بالعقاقير لمواجهته.

مرض هنتنجلتون هو مرض تنكسي عصبي، يؤدي إلى موت الخلايا العصبية للدماغ التي تُنتج مادة كيميائية ناقلة للأعصاب (حمض جاما أمينوبوتيريك). أدى العلاج الإكلينيكي باستخدام الخلايا الجذعية لمواجهة هذا المرض إلى نفس نتائج العلاج الخاص بمرض باركينسون؛ فالنسيج الجنيني والخلايا الجذعية البالغة المستحثة المزروعة في الدماغ البالغ تزيد من نشاط الدماغ، بما في ذلك الوظائف الإدراكية والحركية. وقد لا تكون الخلايا الجذعية «الحل السحري» لعلاج هذا المرض، لكنها يمكن أن تشكل جزءاً مهمًا من المواجهة الفعالة له.

يمكن استئثار الخلايا الجذعية المتعلقة باللُّحمة المتوسطة، الموجودة في النخاع العظمي، لتكوين الخلايا العصبية والدهنية والجلدية والعضلية والظامان والأوتار والغضاريف والأربطة. وهذه الخلايا يسهل عزالتها من كميات قليلة من النخاع العظمي، وإنماؤها بفاعلية للكميات المطلوبة للزرع. ويتميز المخزون المجمَّد بأنه صالح للاستخدام، ويمكن استخدامه للعلاجات الفورية الجاهزة. توجد هذه الخلايا أيضًا في لب الأسنان، وهو النسيج اللَّيْن داخل الأسنان. وتُعدُّ ضرور العقل بصفة خاصة مصدرًا مهمًا للخلايا الجذعية، وهذا يفتح الباب أمام احتمالية إجراء طبيب الأسنان لعملية زرع خلايا جذعية؛ فقد زُرعت خلايا جذعية جينية من منطقة اللُّحمة المتوسطة في عظمة الفك لدى فئران بالغة. وقد نمت بعض «براعم الأسنان» هذه إلى أسنان صلبة تعمل بكفاءة وقدارة على الاستجابة للألم. وتبقى مسألة إمكانية حِثٌّ الخلايا الجذعية البالغة المأخوذة من الأسنان لإنتاج أسنان جديدة غير مؤكدة، لكن هناك شركة هندية متخصصة في مجال التكنولوجيا الحيوية قد أنشأت بالفعل أول بنك للخلايا الجذعية الخاصة بالأسنان في العالم.

الفصل الثامن

مستقبل الأبحاث الخلوية

إن الخلية الكاملة تعد أكثر أهمية إلى حد كبير من مجموع أجزائها العاملة. يمكن أن ينطبق هذا أيضًا على الجينوم؛ إذ يتم تحديد النموذج الأولي للمكونات الجزيئية الفردية للخلية على أمل أن يؤدي الفهم الدقيق لكل جزء على حدة إلى فهم الكل. يسمى هذا الأسلوب في البحث الاختزال، وقد أصبح فلسفة سائدة في البحث الحيوى لعدة عقود. لكن مجرد التعرف على الأجزاء الجزيئية من اللغز لن يخبرنا بكيفية عمل الكل إذا لم نفهم قواعد تجميعها معاً. يتطلب هذا الأمر تطوير أساليب لبحث «بيولوجيا النظم» أو «التعقيد الحيوى»، وهو يمثل تحولاً في الإطار النظري (أي «تفكير خارج الصندوق») للأبحاث الحيوية؛ حيث يكون التحدي فهم التفاعلات الجماعية للعمليات الجزيئية المتعددة، ليس فقط داخل الخلية نفسها، ولكن أيضًا على مستوى الأنسجة والأعضاء والكائنات. السؤال الرئيسي هنا: «هل تُحرك الجزيئات الخلية لتحرk بدورها الكائن الحي، أم أن الكائن الحي هو الذي يحرك الخلية وجزيئاتها؟» الواقع أن هذه التفاعلات تقع في مكان ما بين استجابة الخلية لبيئتها المباشرة والضوابط التي يفرضها التعبير الجيني.

هناك العديد من مجالات البحث الخلوية المثيرة الجديدة. بعض تلك المحاولات يتضمن فهم كيفية تغيير السلوك الخلوي تغيراً ملحوظاً بعد حدوث تغيرات دقيقة على مستوى الجينات والبروتينات. وتتضمن محاولات أخرى استخدام الخلايا لعلاج الأمراض واستخراج المعادن واشتقاق المنتجات البترولية، أو للاستفادة من الضوء في إنتاج أنواع الوقود الحيوى. هناك استخدامات أخرى على نفس القدر من الإثارة، وتمثل في جهودنا لإيجاد حياة تخليقية، وفهم الجانب الحيوى وراء الشيخوخة. في هذا الفصل، سنعرض بإيجاز لبعض تلك التوجهات المستقبلية وكيفية تطورها.

(١) بيولوجيا النظم

نعرف الآن تسلسل الـ «دي إن إيه» الكامل لبضعة أشخاص فحسب. ولدينا أيضًا فهم متزايد للآليات الكيميائية الحيوية المضمنة في الوجود اليومي للخلية وكيفية انقسامها وتباينها. وفي السنوات العشر الأخيرة، أتاحت لنا التطورات التي حدثت في مجال التكنولوجيا الجزيئية إحداث ومراقبة التغيرات التي تحدث في آلاف الجينات وإشارات الـ «آر إن إيه» المصاحبة لها، وإنتاج البروتينات. ويمكن الآن قياس تلك التغيرات على نحو أو آخر في نفس الوقت وحتى داخل خلية واحدة. لقد تطورت المعرفة الناتجة عن هذه المجموعة من التقنيات إلى مجال يُعرف باسم بيولوجيا النظم. وقد أتاحت لنا هذا المجال التعرُّف على ملايين من التفاعلات الدقيقة الإضافية بين المكونات المختلفة للخلية. راقبت التجارب الأولى التغيرات التي تحدث داخل أي خلية عند تعرضها لعقار دوائي محدد. على سبيل المثال، في أبسط الحالات، يتفاعل أي عقار مع بروتينه الإنزيمي المستهدف ويعوقه عن العمل. يتضح الآن عبر قدرتنا على تحليل آلاف الجينات الفردية ومنتجاتها في آن واحد أن أي عقار قد يُحدث أيضًا تغيرات في مستويات العديد من البروتينات الأخرى، التي عادةً ما تكون غير مرتبطة بالإنزيم المستهدف الأصلي، والتي قد تزيد أو تقل عادةً بمعدلات مختلفة. ربما يكون هذا هو السبب في بعض الآثار الجانبية للعقاقير، لكنه يسمح بتطوير علاجات دوائية أكثر تخصصاً «أقل في الآثار الجانبية». وبتطبيق هذه المنهجية على نحو أكبر على نظم حيوية متعددة، سنبدأ في اكتشاف التغيرات في التعبير الجيني ومستويات البروتينات التي تحدث أثناء العمليات الحيوية المختلفة؛ مثل الانقسام والتباين الخلوي. وفي حين يحتاج إجراء تلك التجارب في حد ذاتها وقتاً قليلاً نسبياً، فإن فهم ما تعنيه سيستغرق وقتاً أكبر، وذلك لتأنويل الكميات الهائلة من البيانات الناتجة. لحسن الحظ، أصبح تحليل هذه المعلومات ممكناً بواسطة إمكانيات أجهزة الكمبيوتر الهائلة. يتزايد اعتماد علمي للأحياء الخلوي والجزيئي على البيولوجيا القائمة على المحاكاة المعتمدة على الكمبيوتر، التي تعرف بعلم المعلوماتية الحيوية، للإجابة عن الأسئلة الصعبة المتعلقة بالسلوك الحيوي فيما يتعلق بتسلسل البروتينات والـ «دي إن إيه».

قدَّم ليروي هود، وهو أحد الرواد في هذا المجال، مثالاً رائعاً لكيفية استخدام بيولوجيا النظم في المجال الطبي. تؤخذ عينة دم من المريض، ويلи ذلك التحليل الكيميائي الحيوي والبروتيني والجيني الكامل للحالة الصحية ووظائف الجسم. تعالج تلك المعلومات في

الحال لتحديد كل الأمراض الممكنة، مع الأعراض والعلاجات الخاصة بها، أو الاختبارات الإضافية المقترحة، وذلك كله في بعض دقائق. هذا ما يطلق عليه الطب المُخْصَّص، وقد كان حلماً منذ بضعة أعوام مضت، وأصبح الآن مسألة وقت (وإن لم يكن محدداً قدره). يستخدم الباحثون في مجال علاج السرطان بالفعل تكنولوجيا «دي إن إيه» وبروتينات متقدمة لمراقبة عدد محدود جدًا من الخلايا السرطانية التي يمكن أن توجد في دم مريض يعني من ورم صلب (يُدخل عددٌ صغير من خلايا الأورام إلى الدم باستمرار، مارًأ بالشعيرات الدموية التي تنقل موادًّا غذائيةً إلى الورم النامي). ويستخدم الباحثون في المجال الدوائي تلك الطرق لبحث الفاعلية العامة لعقاقير جديدة مضادة للسرطان.

نظرًا للطبيعة الديناميكية للخلية الحية، فإنَّ تتبع مصرير البروتينات الفردية أثناء العمليات الحيوية (على سبيل المثال، أثناء تمزيق الخلايا الجذعية) يتطلب القدرة على وسم بروتين أو أكثر وملحوظته في الوقت الفعلي. قبل ذلك، كان يتم استخدام الجزيئات مثل البروتين الفلوري الأخضر كبطاقات عنوانين، ولكن هذا الوسم يمكن أن يكون حجمه أكبر عدة مرات من الجزيء المعنى، وربما يتداخل مع نشاطه الطبيعي. الوسم ممكن الآن باستخدام عناصر غير عضوية دقيقة (نقاط كمية) تكون صغيرة جدًا (انظر شكل ١-١)، لدرجة أنها تمر مباشرة عبر الغشاء الخلوي. تكنولوجيا النانو هي علم التحكم في المادة على مقاييس الذرة أو الجزيء، ويتضمن تفاعل المواد بين ١ و ١٠٠ نانومتر (سلسل الـ «دي إن إيه» محبيط قدره ٢ نانومتر). والميزة الكبرى من العمل على هذا المقياس هي السرعة الفائقة جدًا للتفاعلات، التي تذكرنا بتلك الموجودة في الخلية. ويُطبّق هذا المجال البحثي الناشئ على الخلايا الحية في التحليل الجزيئي للأمراض. وستتضمن التطبيقات المستقبلية التعديل الدقيق للجينات الثالثة، وبناء مجسات حيوية خلوية، وإنشاء أجهزة كمبيوتر لا «دي إن إيه». تخيل الوقت الذي يكون فيه العلاج عن طريق الفم ليس مجرد حبة، لكن يشتمل على كبسولة مليئة ببروبوتات نانو مبرمجة لإيجاد وإعادة بناء «دي إن إيه» الخلايا السرطانية، أو القضاء على فيروس يهدد الحياة. يمكن تصحيح خلايا من مرضى لديهم مرض وراثي، ويمكن أيضًا إعادة تكوين الأعضاء المصابة من خلال روبوتات نانو جراحية.

(٢) الحياة التخليقية

ترتبط كل الخلايا الحية بعضها ببعض عبر استخدامها لنفس الشفرة الجينية وعدد صغير من التسلسلات البروتينية الثابتة إلى حدٍ كبير. وهذا يشير إلى أن كل الحياة الحديثة

تطورت من كيان حي متوازٍ واحد. وقد خُلِّقت مكونات الخلية — قواعد الـ «دي إن إيه» والأحماض الأمينية وحتى البوليميرات الصغيرة الخاصة بها — في المعامل عن طريق إعادة خلق الظروف الكيميائية والفيزيائية المتطورة التي وُجدت أثناء انخفاض درجة حرارة الأرض الجديدة. نحن الآن في حقبة إنتاج خلايا تخليقية بالكامل من خلايا طبيعية أساسية.

تحتاج الخلايا لعمل نسخ من جزيئاتها قبل أن تتمكن من الانقسام، لكنها تحتاج أيضاً إلى كل آليات تخليل البروتينات المعقدة للوصول إلى هناك. من ثم، فإن الحد الأدنى للمتطلبات لأي خلية هو تركيب حاوٍ، وتسلسل «دي إن إيه» موضوع بالترتيب المنطقي للجينات التي يشفر كل منها بروتيناً يمكن أن يؤدي تفاعلاً كيميائياً بسيطاً، والأكثر أهمية القدرة على الجمع بين تلك العمليات والمعلومات لتسخ نفسها بشكل منتظم. ويمكن أن تجتمع الجزيئات الدهنية ذاتياً في شكل أغشية بدائية، مكونةً تراكيب كروية لحماية وتركيز محتوياتها. وقد تم بنجاح التخليل المعملي للريبوسومات الاصطناعية القاردة على المساعدة في تخليل البروتينات والجينومات الاصطناعية الوظيفية المدخلة في الخلايا التي لا توجد بها نواة. وقد قام المتخصصون في الهندسة الحيوية مؤخراً بخليل رغوة تقوم بعملية التمثيل الضوئي، وتحتوي على كل الإنزيمات المطلوبة لتحويل ٪٩٨ من ضوء الشمس إلى سكريات. وتحاكي تلك التطبيقات الخاصة بالتقنولوجيا الحيوية حالياً عمليات الحياة الطبيعية. إن قدرتنا على إعادة تخليل حياة مستقلة بالكامل هي احتمال أقل، لكن مثل هذه الأبحاث قد تساعدنا على تعريف شكل الحياة بشكل أكبر.

(٣) إنشاء الأطراف والأذان

في أجسامنا، لدى الكبد فقط قدرة محدودة على إعادة تكوين خلاياه، لكن إذا قطعنا أحد أطراف سلمendor أو قنديل بحر، فسينمو له طرف آخر جديد. بذلت نفهmic الإشارات الجزيئية التي تستخدمنا تلك الأنواع في إعادة تكوين الأطراف بعد البلوغ. ويبدو أن الثدييات لا تستخدم فقط مسار الإشارات هذا أثناء نمو الجنين في مرحلة الأولى، لكنه مسار ربما يُحتمل إعادة تنشيطه. وبعد إجراء بتر جراحي للأجنحة في أجنة الدجاج، يمكنها أن تنمو مرة أخرى عند تنشيط إنتاج بروتين يسمى «دبليو إن تي». ويمكن أن تتم عملية إعادة تكوين لأطراف الضفدع أيضاً لاحقاً في دورة الحياة عندما يتم التعبير عن بروتين «دبليو إن تي». لدى الشرغوف (فرخ الضفدع) هذه القدرة لكنه عادةً ما

يفقدها عند تحوله إلى ضفدع. ويعتقد أن التعبير عن بروتين «دبليو إن تي» حول أحد الجروح يؤدي إلى إعادة برمجة أو عملية ما بعد التمايز للخلايا البالغة إلى خلايا جذعية قادرة على إنتاج أنواع الخلايا المطلوبة لإعادة تكوين الطرف. ومن المعروف أنه يمكن نمو الأنماط بعد بترها في الأطفال الصغار جداً، ومن ثم، هناك احتمالات مثيرة للاهتمام لقدرة الأنسجة البشرية على إعادة إنتاجها لنفسها.

(٤) وجود أبدي

هل يمكن أن نعيش للأبد؟ بدلاً من أن يكبر «قنديل البحر الخالد» (واسمه العلمي توريوبسيس نيوتريوكولا)، فإنه يصل مرحلة النضوج الجنسي ثم يرجع إلى مرحلة السليلة (المكافئة للخلايا الجنينية). في قناديل البحر البالغة (مرحلة الميدوسا)، يحدث ما بعد التمايز للخلايا من السطح الشبيه بالجرس وعضو القناة الهضمية إلى سليلات تنمو بعد ذلك إلى قنديل بحر بالغ، وهكذا. وخاصية تجنب الموت هذه عن طريق عكس دورة حياته هي خاصية فريدة في المملكة الحيوانية؛ مما يسمح لقناديل البحر بالعيش والتكاثر بشكل لا نهائي. لحسن الحظ، أغلب قناديل البحر هذه (تتكاثر كل ٢٤ ساعة) تتعرض نظراً للمخاطر العامة في البحر.

أثبتت الدراسات الحديثة أن بروتيناً مستقبلاً شبيهاً بالأنسولين في الدودة الخيطية كينورهاباديتس إيليجانس يلعب دوراً حيوياً في التحكم في مدة حياتها. هذا الجين مهم في تنظيم عمليات التكاثر وتحمل الحرارة ومقاومة نقص الأكسجين والهجوم البكتيري. تسمح الطفرات في هذا الجين للدودة بالعيش قدر حياتها مرتين (رغم أن ذلك يتم في الظروف المعملية). يرتبط أيضاً بطول العمر وجود مستويات عالية من بروتين يتحكم في التعبير عن مستقبل الأنسولين هذا. هذه الدودة تقدمنا لبحث إذا ما كانت هناك جينات مكافئة في الثدييات قادرة على إطالة عمرها. وكلما عرفنا أكثر عن هرم الخلايا، ربما كان من الممكن تعديل الجوانب الوراثية والآليات الخاصة بهذه العملية.

هناك طريقة بديلة للعيش إلى الأبد، وهي استنساخ نفسك. وأول حيوان ثديي استنساخ هو النعجة دوللي، وذلك عن طريق نقل النواة للخلايا الجسمية (أي إدخال نواة خلية بالغة في بويضة غير مخصبة ثم وضعها في رحم أم بديلة). أسفر ذلك عن إنتاج مجموعة متنوعة من الحيوانات المستنسخة «المعمرّة»، بما في ذلك الحيوانات الأليفة المنزلية. وتكمّن المشكلة في إنتاج حيوان جديد من نواة خلية بالغة في أن ذلك يؤدي

إلى زيادة خطر التعرض المبكر لأمراض متعلقة بالسن، بما في ذلك السرطان. ويعد الاستنساخ البشري وإنماء جسد الجنين في مراحله الأولى بمنزلة مصدر جديد وجيد للخلايا لتوفير خلايا جذعية علاجية مناسبة لعمليات الزرع، لكن المخاوف الأخلاقية والسياسية قد أوقفت البحث في المجال لبعض الوقت.

تعتمد الحياة في هذا الكوكب على الخلية. فقد تطورت أشكال الحياة وحيدة الخلية مثل البكتيريا والخمائر والطحالب عبر ملايين السنين إلى حيوانات متعددة الخلايا معقدة قادرة (في حالتنا) على محاولة فهم كيفية عمل الحياة نفسها. لقد ساعَدَنا الرصد الدقيق والتفكير العميق لعلماء الأحياء في القرن التاسع عشر على فهم ماهية الخلية، وكيفية ارتباط كل خلية جديدة بالخلية المشتقة منها عبر جيناتها، وكيف يمكن أن تتطور خلية أو مجموعة من الخلايا إلى أنواع جديدة، وذلك بالتكيف مع بيئَة متغيرة بفعل الانتخاب الطبيعي. وقد شهد القرن العشرون التعرُّفَ على ماهية مكونات الخلية وفك شفرة كمٌ كبير من المعلومات التي تُوجَدُ في الـ«دي إن إيه» والبروتينات، وببدايةً فهم الاتصال المعقَّد بين الخلايا والمكونات الجزيئية المضمنة في ذلك. وربما يشهد القرن الحادي والعشرون ابتكار طرق لاستخدام الخلايا، سواء الطبيعية أو الاصطناعية، لعلاج الأمراض وإعادة إنتاج أي جزء من الجسم وإطالة العمر. وربما يكون بإمكاننا أيضًا تصميم أجهزة كمبيوتر فائقة معتمدة على الخلايا. وكما غيرت البكتيريا المتطرفة في التاريخ المبكر للأرض من كيمياء الغلاف الحيوي، يمكن استخدام أساليب مماثلة لعكس الأخطار التي نتسبيب فيها عبر الاستغلال والتلوث المستمررين اللذين نُحدثهما في الكوكب. وأيًّا كان ما سيحدث في المستقبل، فمن المتضرر أن تبقى الخلايا الحية، على نحو أو آخر، وتتكيف مع بيئتها. الأمر غير المؤكَّد هو بقاء البشر لرصد ذلك.

قراءات إضافية

David S. Goodsell, *The Machinery of Life*, 2nd Edition (New York: Springer-Verlag, 2009). Explores the application of systems biology to individual cells, suggesting that they are controlled by molecular circuits that provide the basis of the properties of all living systems.

Lewis Wolpert, *How We Live and Why We Die: The Secret Lives of Cells* (London: Faber and Faber, 2009) for more general interest, and written for the interested lay reader rather than the undergraduate.

Nick Lane, *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life* (Oxford: Oxford University Press, 2005). An intriguing view of a particular cell component, the mitochondrion, which suggests that this organelle has been the moving force that has driven cells to their current level of complexity.

Denis Noble, *The Music of Life: Biology Beyond Genes* (Oxford: Oxford University Press, 2006). A pioneer in systems biology, Noble argues the case that the reductionist view that ‘genes are everything’ needs to be balanced by a systems approach, using the analogy of music and the orchestra.

Rebecca Skloot, *The Immortal Life of Henrietta Lacks* (New York: Random House, 2010). A ten-year study by the author chronicles the life and

early death of the source of the first human cell line, together with an account of the scientific, social background and healthcare systems in the USA in the post-war years.

Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts and Peter Walter, *Molecular Biology of the Cell* (New York: Garland Science, 2008). Classic textbook now in its 5th Edition.

Véronique Kleiner and Christian Sardet, *Exploring the Living Cell DVD* (Meudon, France: CNRS Images, 2006). Nineteen short films from top international institutes, covering cell discovery, cell structure and stem cell biology and ethics.

(١) الواقع الإلكتروني

Some of the leading science journals allow web access to current material:

Science: (<http://www.sciencemag.org>).

Nature: (<http://www.nature.com>).

Scientific American: (<http://www.scientificamerican.com>).

New Scientist: (<http://www.newscientist.com>).

Cell: (<http://www.cell.com>).

Journal of Cell Science has free access to short explanations of specific topics in a series called *Cell Science at a Glance*: (<http://jcs.biologists.org>).

The *iBioMagazine*, published by the American Society for Cell Biology, offers a collection of short (<15 min) talks that highlight the human side of research: (<http://www.ibiomagazine.org>).

Molecular biology animations by John Kyrk: (<http://www.johnkyrk.com>).

Dynamic animations of cell structure, including a graphic representation of Tensegrity (University of Toronto): (<http://www.molecularmovies.com/>), (<http://multimedia.mcb.harvard.edu/>).

Dennis Noble's elegant presentation of the contents of his own short volume *The Music of Life* is an entertaining 45-minute argument against reductionism using an orchestra as an analogue to the cell: (<http://www.pulse-project.org/node/25>).

There are some good YouTube clips of recent discoveries explained by scientists. *Apoptosis* (Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne) is worth viewing for its content, especially the sound effects: (<http://www.wehi.edu.au/education/wehitv/>).

مسرد المصطلحات

أحادية الصبغ: انظر «ثنائية الصبغيات».

أرومة ليفية: خلية موجودة في النسيج الضام تفرز الكولاجين والنسيج خارج الخلية، وتستجيب للتلف بضم أطراف الجرح معاً.

الابتلاع: يعني حرفيًا «أكل الخلية» حيث العمليات التي تمتد من الخلية وتطوّق المادة التي ستحتوى لاحقاً داخل فجوة عصارية في السيتوبلازم.

الاستمانة: أحد أشكال موت الخلايا، وفيها تكون الخلايا مبرمجة وراثياً للموت، عادةً في برامج تطورية مثل فقدان التشابك بين الأصابع في اليد البشرية.

الاضطرابات الهدبية: مجموعة من الحالات الوراثية الناتجة عن عيوب في الأهداب أو الأسواط أو أجسامها القاعدية؛ مما يؤدي إلى مجموعة من الأمراض المختلفة.

الإكسون: تسلسل من القواعد يوجد عادةً في الـ «آر إن إيه» الرسول، ويكون على استعداد للترجمة إلى بروتين معين بعد إزالة الإنترنونات أثناء تضفير الـ «آر إن إيه» فيما بعد معالجة النسخ.

الإنترنون: تسلسل من القواعد المُزال من جين أثناء تضفير الـ «آر إن إيه» (انظر الإكسون).

الانقسام السيتوبلازمي: المراحل الأخيرة في انقسام الخلية بعد الانقسام النووي؛ حيث ينفصل السيتوبلازم الخاص بالخلية الأم إلى خلتين ولديتين.

الإيماس: إخراج مادة داخل الخلية، وتنتمي من خلال اتحاد الغشاءين البلازمي والفجوي، الذي يحدث أثناء إفراز منتجات الخلية.

الترجمة: تحل البروتينات من قالب «آر إن إيه» الرسول، المنتجة بواسطة الريبوسومات في السيتوبلازم.

التعابير الداخلي: علاقة تبادل المنفعة بين الخلايا الطبيعية التي كانت تعيش بشكل حر والخاصة باليوكوندريا والبلاستيدات الخضراء، والخلايا الأكبر التي كانت موجودة في مرحلة مبكرة من تطور حقيقيات النواة.

التكثف: الحزم الأخير للكروموسومات في الطور الاستوائي قبل انفصال الكروماتيدات إلى الخلايا الوليدة.

الجسيم الواثل: جزء متخصص من الغشاء الخلوي بين الخلايا المجاورة في الأنسجة، يعمل كوصلة تربط الخلايا معًا، وثبتت في مكانها في السيتوبلازم من خلال الخيوط الوسطية.

الجين: وحدة علم الوراثة، ويحمل التعليمات الخاصة بإنتاج بروتين معين، التي تكون مشفرة في شكل سلسلة من القواعد في تسلسل في الـ «دي إن إيه».

الخلية التكاثرية: خلية تكاثرية ناضجة جنسياً (بوبيضة أو حيوان منوي في الحيوانات، أو حبوب لقاح وأبوااغ في النباتات) تندمج معًا لتكوين اللاقحة وال الخلية الطبيعية المضاعفة والخلية الجذعية النهائية لكل كائن.

الخيط المحوري: مجمع مركزي من الأنبيبات الدقيقة يدعم زوائد الخلية مثل ترتيب ٩ + ٢ الموجود في الأسواط والأهداب.

العتائق: كانت العتائق مصنفة سابقاً ضمن العائلة البكتيرية، وهي مجموعة متشابهة من الكائنات البدائية وحيدة الخلية التي يمكن أن تعيش في أكثر البيئات تطرفاً على الأرض.

الفسفرة التأكسدية: مسار أيضي في الميتوكوندريا ينتج ثلثي فوسفات الأدينوسين من تأكسد المواد الغذائية. ويتم تخزين الطاقة في ثلثي فوسفات الأدينوسين في روابط فوسفات «عالية الطاقة».

اللاقحة: نتاج اتحاد الخلايا التكاثرية؛ لاستعادة الخلية ثنائية الصبغيات، وهي الخلية الجذعية النهائية التي ينمو منها الكائن الحي بأكمله.

المليّمترات والميكرونات والنانومترات: المليّمتر الواحد يساوي ألف ميكرون، والميكرون الواحد يساوي ألف نانومتر. والخلية حقيقة النواة قد يبلغ محيطها بالكامل ١٠ ميكرونات، وقد يكون محيط جزء منها — على سبيل المثال، أنيبيب دقيق — ٢٥ نانومتراً. ويتراوح محيط الشعر البشري بين ٥٠ و ١٠٠ ميكرون.

النسخ: تحل نسخة «آر إن إيه» من «دي إن إيه» في النواة خطوة أولى تجاه إنتاج البروتينات في السيتوبلازم.

النسيج الطلائي: الخلايا التي تبطن الأسطح في الجسم. وهو أحد الأنواع الأربع الأساسية للأنسجة التي تكون الجسم، إلى جانب النسيج العصبي والنسيج العضلي والنسيج الضام.

الهيكل الخلوي: الهيكل المشتمل على الأنبيبات الدقيقة والخيوط الوسطية والخيوط الدقيقة، التي تعمل معاً على التحكم في شكل الخلايا وحركتها وانقسامها.

الهيكل النووي: شبكة من البروتينات الخيطية داخل النواة مثبتة في الغلاف النووي، وهي تحافظ على تكامل النواة، وتتوفر إطاراً لتناسخ الـ «دي إن إيه» والعمليات الوراثية.

أمراض الصفيحة النووية: مجموعة من الحالات الوراثية النادرة الناتجة عن طفرات في بروتينات الصفيحة النووية؛ على سبيل المثال، ضمور العضلات إميري-درايفوس.

بدائية النواة: خلية لا توجد بها نواة؛ وهي أبسط وأصغر كثيراً من حقيقة النواة. كل أنواع البكتيريا تقع ضمن بدائيات النواة.

تكون الدهون: تشكل الدهون من خلال أيض سكريات بسيطة.

ثنائية الصبغيات: الكمية الطبيعية من الـ «دي إن إيه» في الخلايا الجسمية، في شكل زوجين (متماثلين) من الكروموسومات، على عكس خلايا النسيج التكاثري (البوبيضات والحيوانات المنوية) التي تحتوي على مجموعة واحدة من الكروموسومات، والتي يقال عنها إنها أحادية الصبغ.

حققيات النواة: خلايا ذات نواة محددة محاطة بغشاء، وبها عضيات أخرى محاطة بأغشية في السيتوبلازم.

