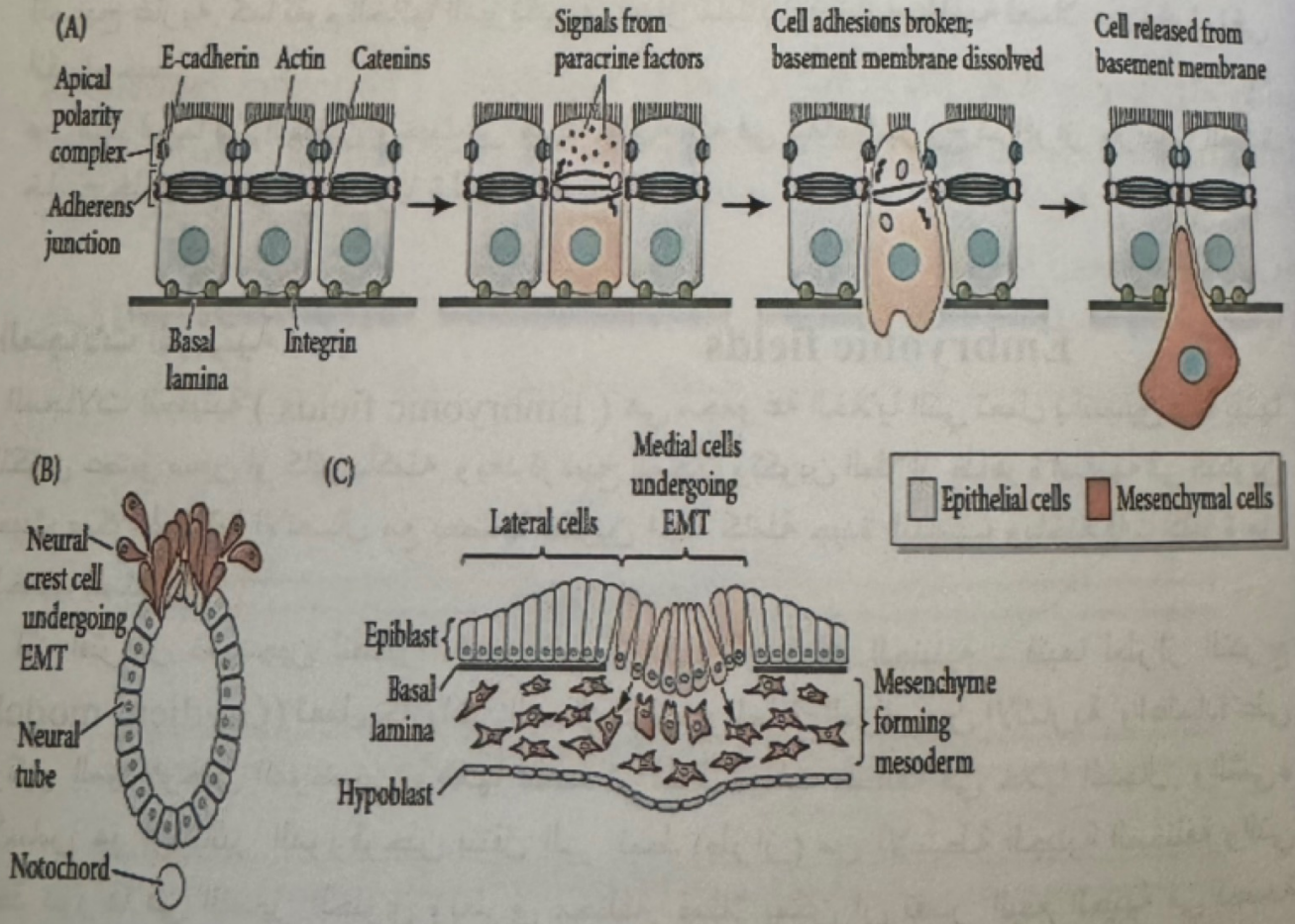
خارج خلوية فقط كارضية للسماح بالالتصاق او هجرة الخلية عليها، وربما توفير اتجاهات لحركة الخلية او اشارة لحدث تكويني .

التحول الطلائي - الميزنكيمي Epithelial – mesenchymal transition

من الظواهر التكوينية المهمة هي التحول الطلائي- الميزنكيمي(Epithelial – mesenchymal transition EMT). والـ EMT ، هو سلسلة من احداث منتظمة حيث تتحول الخلايا الطلائية الى خلايا ميزنكيمية او بالعكس. وفي هذا التحول ، تتفاعل الخلايا الطلائية الثابتة المستقطبة (Polarized stationary epithelial cells) طبيعيا مع الغشاء القاعدي من خلال سطحها القاعدي لتصبح خلايا ميزنكيمية مهاجرة يمكن ان تغزو الانسجة مكونة اعضاء في اماكن جديدة (شكل 1 - 15) .



شكل 1- 15حالات متعددة للتحول الطلائي – الميزنكيمي

يبدأ التحول الطلائي – الميزنكيمي عادة عندما تقوم عوامل جنب افرازية من خلايا مجاورة بتنشيط تعبير جيني في الخلايا المستهدفة ، مرشدة اياها لتحطيم الكادرينات الخاصة بها ومطلقة

اتصالها بالـ Laminin والمكونات الغشائية الاخرى لتعيد ترتيب هيكلها الخلوي الاكتيني.

ومن ومن الامثلة التي يكون فيها هذا التحول نشطا :

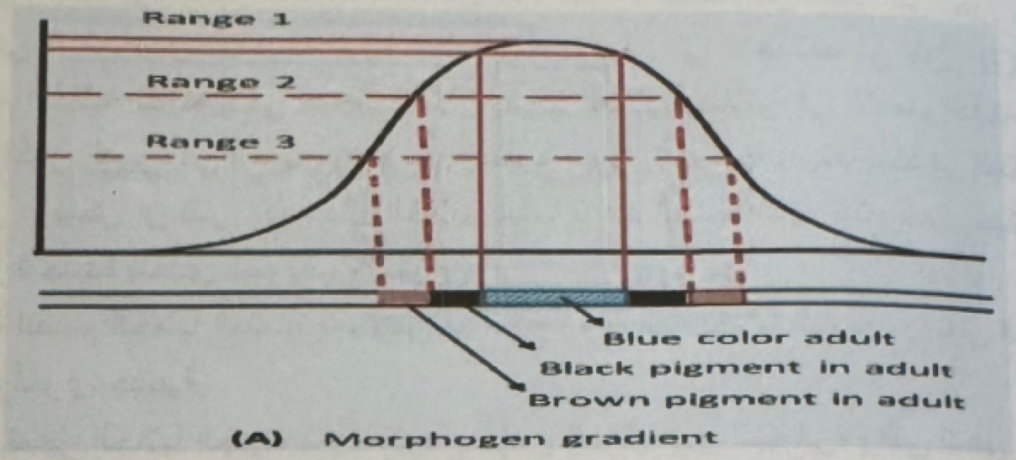
- تكوين خلايا العرف العصبي اقصى المنطقة الظهرية للانبوب العصبي.
- تكوين الميزوديرم في جنين الطير والتي تكون فيها الخلايا جزء من الطبقة الطلائية ، لكنها تصبح ميزوديرمية وتهاجر الى داخل الجنين.
- تكوّن اسلاف الفقرات (Vertebrae precursors) من البدينات، حيث تنفصل هذه الخلايا من البدينات وتهاجر حول الحبل الشوكي المتكون.
- انبثاث السرطان (Cancer metastasis) في جسم المصاب حيث تغادر الخلايا التي هي جزء من كتلة سرطانية صلبة الورم ، لتغزو انسجة اخرى مكونة اوراما سرطانية في الجسم ففي هذا الانبثاث يعاد تنشيط العمليات التي تولّد الانتقال الخلوي في الاجنة ويتحطم تنظيم الكادرينات ، فضلا عن اعادة تنظيم الهيكل الخلوي الاكتيني مما يسمح للخلايا السرطانية بالهجرة لتصبح غازية. كما تقوم الخلايا الميزنكيمية بافراز مادة بينية خارج خلوية فضلا عن دخولها في انقسام خيطي.
- مهم ايضا في البالغين ، حيث ان هناك حاجة اليه في شفاء الجروح.ثم افراز جزيئات للمادة خارج خلوية والتي تكون مميزة للخلايا الميزنكيمية.

المجالات الجنينية Embryonic fields

المجالات الجنينية (Embryonic fields) هي مجموعة الخلايا التي تعمل بالتنسيق فيما بينها لتكوّن عضو معين او كائن بأكمله. ويعد ترسيخ المجال وتكوين الطراز ظاهرة اساسية في التكوين حيث يمكن للخلايا الاتصال مع بعضها لتكوين اجنة كاملة جيدة التناسب وباختلافات كثيرة من الخلايا المشاركة.

لقد افترض نموذجين لتفسير تكوين الطراز في المجالات الجنينية ، فتبعا لطراز التدرج (Gradient model) تعمل خلايا في المجال كمصدر لمادة المرفوجين الاشارية. واعتمادا على تركيز المورفوجين الموضعي ، فانها تنشّط او تثبّط جينات مختلفة في خلايا المجال. والشيء الاساس هو ان تاثير المورفوجين ينتقل الى نمط (طراز) من الانشطة الجينية المختلفة والتي تاخذ دورها في التمايز الخلوي وبطرق مختلفة. فمثلا يمكن ان تفسر البقع العينية في اجنحة الفراشة من خلال الافتراض بقيام الخلايا في مركز البقعة بأنتاج المورفوجين. ويكون ظهور الالوان المختلفة في الجناح البالغ اعتمادا على تركيزه الموضعي الذي تعرضت له الخلايا عند المراحل المبكرة من التكوين. فالخلايا العاكسة للضوء الازرق تنشأ عندما يكون تركيز

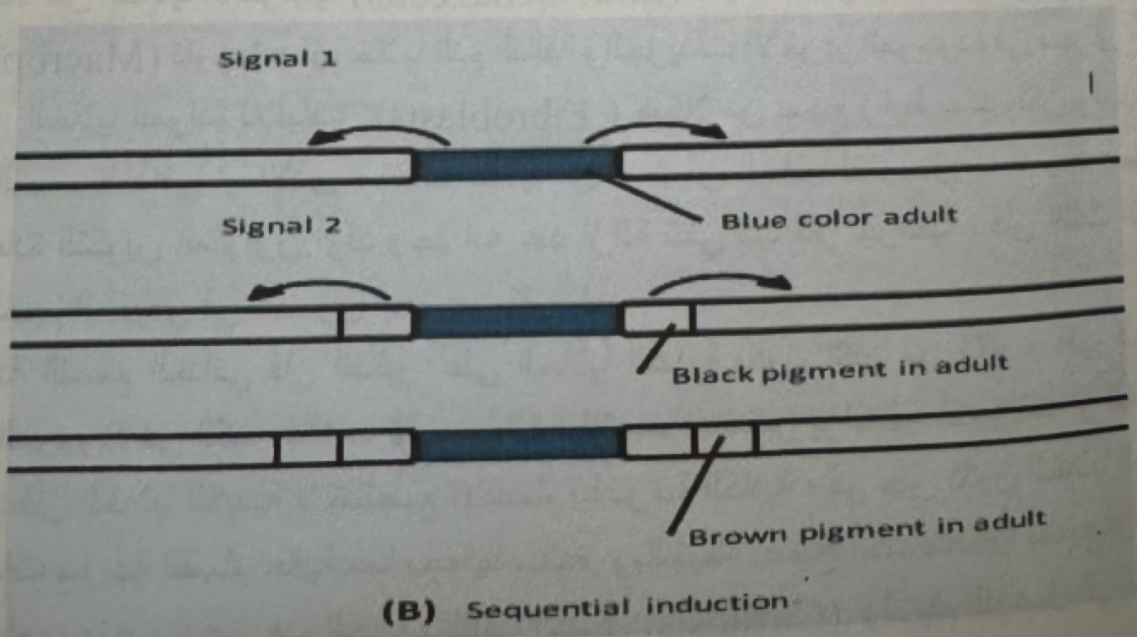
المورفوجين في اعلاه في حين تنشأ الخلايا المكونة للصبغة السوداء عند التركيز الاوطأ التالي. اما الخلايا ذات الصبغة البنية الفاتحة فتظهر في الحلقة التالية (شكل 1 - 16).



شكل 1 - 16 المجال الجنيني حسب طراز التدرج

يطلق على النموذج الاخر لتكوين الطراز ، طراز الحث المتتالي (Sequential induction model) ،حيث تفترض سلسلة تفاعلات قصيرة المدى بين الخلايا المتجاورة ، ففي حالة البقعة العينية في جناح الفراشة يجب ان تتصل الخلايا التي تعكس الضوء الازرق مع مجاوراتها عن طريق اشارة قصيرة المدى.

وعلى ضوء هذه الاشارة تتكون صبغة سوداء . وهذه الخلايا ترسل بدورها اشارة قصيرة المدى اخرى الى مجاوراتها لتحفزها على تكوين صبغة بنية فاتحة ... وهكذا (شكل 1 - 17).



شكل 1- 17 طراز الحث المتتالي

Cell division

الانقسام الخلوي

تتصف خلايا معظم الانواع بأنها ذات فترة حياة اقصر من حياة الكائن ككل ، ولذلك فانها تموت باستمرار وتستبدل في معظم الانسجة. ومعدل هذه الدورة تختلف من نسيج الى اخر. ويعود الاختلاف في الزمن الذي تستغرقه دورة الخلية بشكل رئيس الى الاختلاف في طول G1 حيث توقف معظم الخلايا انقسامها في هذه المرحلة. تتجدد الخلايا الطلائية في الامعاء الدقيقة خلال ايام قليلة. وتكون الدورة في العديد من الانسجة بطيئة بصورة طبيعية ، بينما تأخذ في البنكرياس سنة او اكثر. ويمكن ان تثار لأستبدال الخلايا عندما تزداد الحاجة اليها. تنتج خلال حياة البالغ خلايا متمايزة جديدة بأحدى الطريقتين التاليتين :

1 - امكانية انقسام الخلايا المتمايزة ، ومن ثم انتاج زوج من الخلايا البنوية من نفس النوع او خلية بنوية وأخرى جذعية.

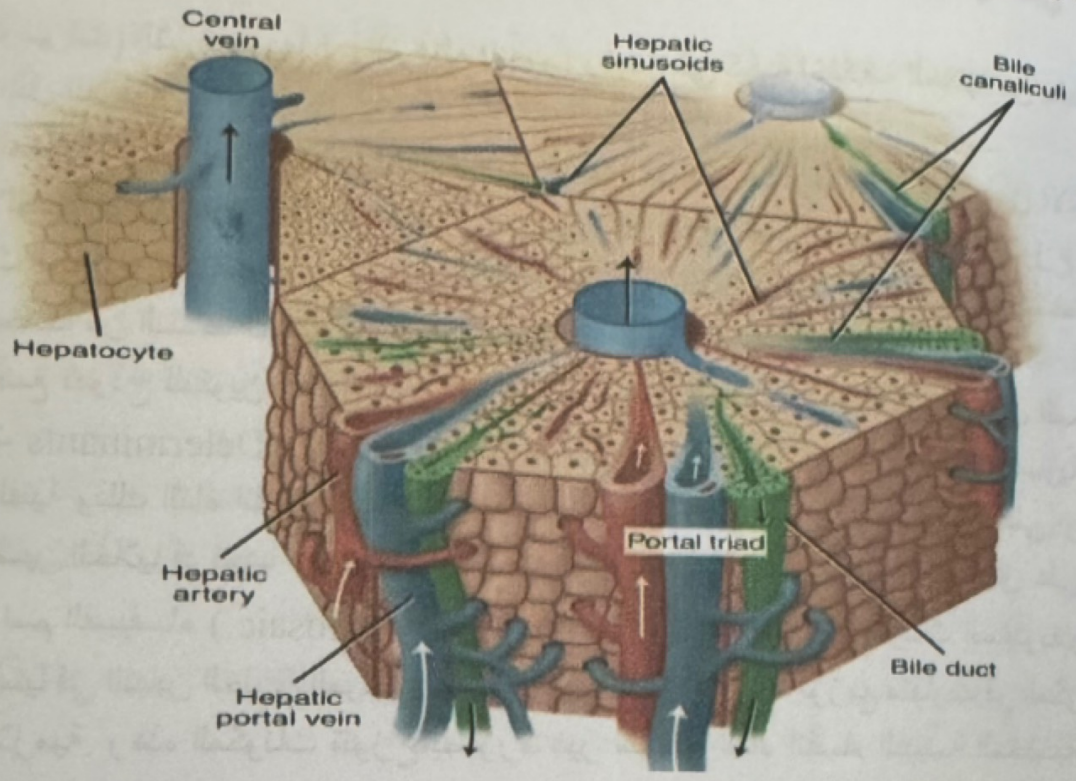
2 - امكانية تمايز الخلايا الجديدة من مستودع خزين الخلايا غير المتمايزة والتي تدعى بالخلايا الجذعية (Stem cells).

انقسام الخلايا في حالة التمايز

Cell division in the differentiated state

تتصف دورة الخلايا المتمايزة في النسيج الطلائي للعديد من الغدد بكونها بطيئة في انقسامها وصولا الى موتها. ومثال على ذلك الخلايا الكبدية (Hepatocytes) (شكل 1 - 18) ، اذ يتألف نسيج الكبد أساسا من هذه الخلايا والتي تتصف بكونها ذات عمر طويل وانقسام بطيء جدا، فضلا عن الخلايا الاندوثيلية (Endothelial cells) المبطنة للاوعية الدموية وخلايا ملتهمة (Macrophages) تقوم بتحطيم خلايا الدم التالفة والجزيئات الاخرى الموجودة في مجرى الدم، فيما توفر الخلايا المولدة للالياف (Fibroblasts) هيكلا من نسيج رابط ساند. لكن واستجابة لحالات التسمم الغذائي او الاذى ، تنقسم خلايا كل نوع من الخلايا لتعويض ما قد يفقد بسرعة اكثر لاعادة التكوين المتوازن. وقد وجد انه عند ازالة ثلثي كبد فار جراحيا ، فأن الثلث الباقي يستعيد الحجم الطبيعي في غضون اسبوعين تقريبا.

وفي حالة التسمم الغذائي فان التأثير على الخلايا الكبدية يكون اكثر من تأثيره على الخلايا الاخرى الموجودة في الكبد. فاذا ما تعرض الكبد للتسمم المستمر بواسطة الكحولات او العقاقير الاخرى ، فأن الخلايا الكبدية لا تستطيع الانقسام بالسرعة الكافية ، في حين تكون الخلايا المولدة للالياف ذات سرعة انقسام عالية مما يجعلها سائدة. وبالنتيجة يصبح الكبد محشوا بنسيج رابط لا يمكن التخلص منه. وتدعى هذه الحالة بالتليف الكبدي (Cirrhosis). ولم يتم التوصل الى معرفة الاشارات التي تحفز خلايا الكبد على الانقسام او كيفية التنسيق في لك.



شكل 1 - 18مجسم يوضح فصيص كبدي

تنقسم الخلايا الاندوثيلية المتمايزة المبطنة لجهاز الدوران. فخلال النمو وشفاء الجروح والتجديد (Regeneration) تقوم الاوعية الدموية بتجهيز جميع الانسجة المطلوبة ، وتنشأ الجديدة منها من خلايا اندوثيلية مكونة للاوعية الدموية. تكوّن هذه الخلايا في البداية بروزا يصبح صلدا متخذا شكل انبوب حيث تدعى هذه العملية بتكوين الاوعية الدموية (Angiogenesis) ، فيما تدعى المواد المحفزة لها ، بعوامل تكوين الاوعية الدموية. وهذه العوامل تنطلق من قبل الخلايا المحيطية استجابة لهبوط الاوكسجين ، او حدوث جرح. وقد عزل العديد منها ، عرف بعضها بعوامل نمو الخلايا المولدة للالياف (Fibroblast growth factors) وعوامل النمو المتحول (Transforming growth factors) ، والتي تحفز ايضا على تكاثر الخلايا المولدة للالياف ، وتعمل كأشارات حاثة خلال عملية تكوين الاجنة (Embryogenesis).

المحددات السايتوبلازمية المتمركزة

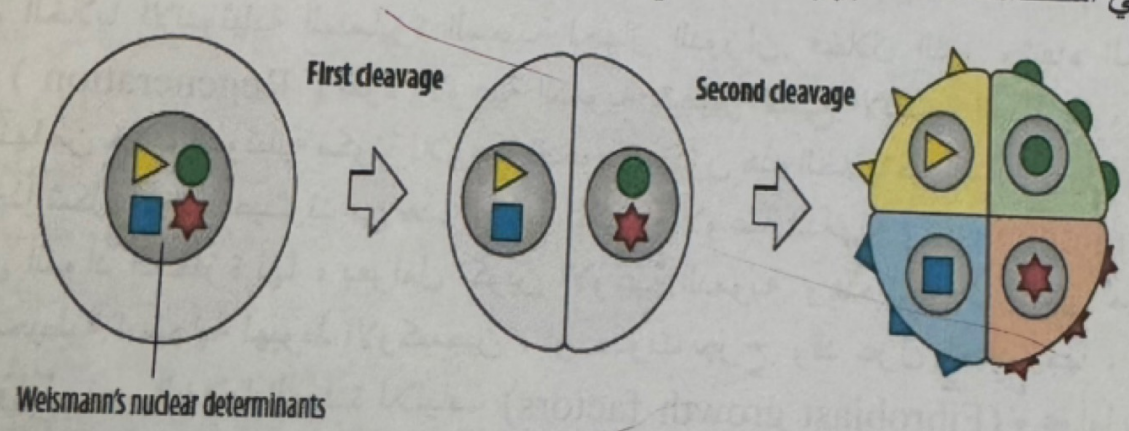
Localized cytoplasmic determinants

تنقسم البيضة المخصبة مرارا وتكرارا مكونة خلايا بنوية جنينية تتوارث المحددات السايتوبلازمية {المحددات السايتوبلازمية المتمركزة Localized cytoplasmic determinants, : هي المكونات السايتوبلازمية المتمركزة والتي تؤثر على مصير الخلايا

(البلاستوميرات) التي تحتويها } والتي تلعب دورا رئيسيا في كيفية اختلاف الخلايا عن بعضها في المراحل اللاحقة .

من الممكن رؤية بعض الخلايا تخضع لانقسام غير متماثل ظاهرة للعيان في بعض الاجنة وهذا الانقسام غالبا ما يترافق مع تكوين سايتوبلازمي غير متماثل قبل انقسامه تتوزع فيه المحددات السايتوبلازمية بصورة متباينة. ومثل هذا التباين يدفع بالخليتين البنويتين الى استحضار انماطا مختلفة من النشاط الجيني في انويتها ، وبالتالي احداث مسارات تكوينية مختلفة.

لقد وضع نموذج للتكوين عام 1880 تحتوي فيه نواة البيضة على عدد من العوامل المحددة (محددات Determinants). وقد افترض بان هذه المحددات ستتوزع بصورة غير متساوية في الخلايا الفتية وذلك اثناء انقسام البيضة المخصبة مسيطرة بذلك على التكوين المستقبلي. وبهذا يكون مصير الخلايا قد تحدد مسبقا من خلال العوامل المستلمة اثناء التفلج ، وقد اطلق على هذا النموذج اسم الفسيفساء (Mosaic) (شكل 1 - 19). ويلعب تمركز المكونات السايتوبلازمية دورا أساسيا في التباين الخلوي الموجود في الحيوان ، فالبيوض ذات توزيع متفاوت في المكونات السايتوبلازمية. وهذه المكونات تتوزع بصورة غير متماثلة اثناء انقسام البيضة المخصبة بين البلاستوميرات (Blastomeres) المختلفة ، مما يؤدي الى عدم تشابه المحيطات السايتوبلازمية ، وبالتالي استحداث انشطة جينية متباينة في البلاستوميرات تقود الى مسارات تكوينية مختلفة.



شكل 1 - 19نموذج وايزمان لتوزيع المحددات

صفات المحددات السايتوبلازمية المتمركزة

Properties of localized determinants cytoplasmic

تتالف المحددات السايتوبلازمية المتمركزة من مكونات مختلفة ، فتعمل الـ mRNAs الموروثة من الام ومنتجاتها البروتينية كمحددات سايتوبلازمية على الرغم من احتمالية وجود جزيئات نشطة اخرى.

- من المحتمل ان تثبّت المحددات نفسها خلال عملية التمركز بالهيكل الخلوي والذي يعمل كوسيلة نقل ايضا اضافه الى كونه موقعا للتثبيت.

- تعمل بعض العضيات في السايتوبلازم مثل الحبيبات الليفية (Fibrous granules) والجزيئات المحية (Yolk molecules)المصطبغة ومكونات او عضات حية اخرى كمخازن مؤقتة وعلامات (Markers) مرئية للمحددات المتمركزة ، في حين توجد محددات سايتوبلازمية اخرى خالية من هذه العلامات. وهناك بعض المكونات السايتوبلازمية المتواجدة ليس لها تأثيرا على تحديد (Determination) الخلية.
- تؤدي معظم المحددات المتمركزة عملها بواسطة التنشيط (Activation) كون وجودها يؤدي الى تكوين تركيب معين ، والا فأنه لا يتكون ، اي ان حدوث تنشيط معين يمنح خلية او منطقة في جنين قدرة على تكوينها. وفي حالة عدم حدوث ذلك فانها تصبح خارج قدرتها.
- تعمل بعض المحددات السايتويلازمية من خلال التثبيط (Inhibition) وذلك عبر منع الخلايا من تكوين اجزاء جنينية معينة. وتلك الخلايا قد تكون لها القابلية على تكوين اكثر من تركيب ، لكن المحدد المثبط يحصر قابليتها بدون اضافة قابلية جديدة.
- تنظم المحددات البروتينية في حالتها النشطة، التعبير الجيني (Gene expression) ، او تتفاعل مع المواد المتمركزة الاخرى الموجودة في السايتوبلازم.

البرنامج التوليدي والبرنامج الوصفي

Generative program and descriptive program

توجد جميع المعلومات حول التكوين الجنيني في البيضة المخصبة. لكن كيف يتم تفسير المعلومات لتكوين الجنين ؟

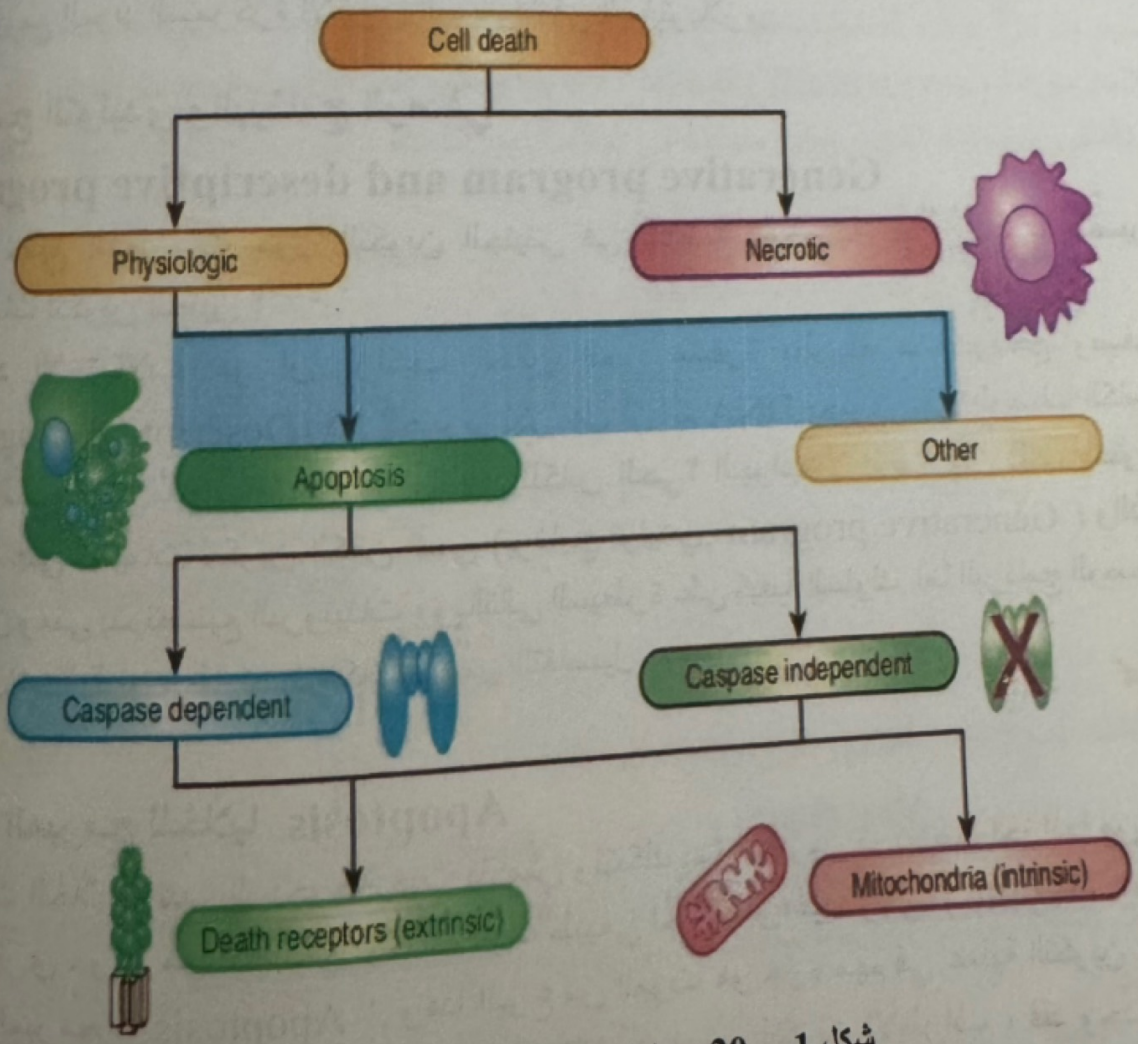
ان احد الاحتمالات هو ان تراكيب الكائن الحي مشفرة بطريقة ما كبرنامج وصفي (Descriptive program) في الجينوم. لكن هل ان الـ DNA يحتوي على الوصف الكامل للكائن الحي الذي سيعطيه؟ هل هو مخطط للكائن الحي؟ الجواب لا. وبدلا عن ذلك، يحتوي الجينوم على تعليمات لتكوين الكائن الحي (برنامج توليدي, Generative program) والذي يحدد أين ومتى يتم تصنيع البروتينات ، وبالتالي السيطرة على كيفية السلوك. اما البرنامج الوصفي فهو مثل مخطط او خطة تصف كائنا ببعض التفاصيل.

الموت المبرمج للخلايا Apoptosis

تموت الخلايا بسبب الشيخوخة حيث تنكمش وتتفكك بسرعة ومن ثم تمتص اجزائها من قبل خلايا أخرى ، وهو موت طبيعي. وهناك موت طبيعي اخر اطلق عليه ويلي (Wyllie) " موت الخلايا المبرمج ، Apoptosis ". وهذا النوع من الموت هو جزء مهم في عملية التكوين ، وقد اكتشف في السبعينيات من قبل ويلي وزملائه اثناء دراستهم لتكوين الأطراف ، فقد وجدوا ان الخلايا المتضررة تنتفخ عادة وتنفجر لتقود الخلايا المجاورة الى نفس العمل وذلك استجابة

لاشارات خارجية او داخلية تؤدي بها الى الانتحار. وقد وجد ان ذلك يتم من خلال قيام مجموعة من الجينات مثل bc1-x1 و bc1-2 بالحث على ذلك ، وان هناك عوامل تدفع بها الى الموت المبرمج. ومن العوامل الرئيسية هي التعرض لمؤثرات خارجية مثل المسرطنات او عوامل داخلية مثل حدوث الاكسدة الطبيعية داخل الجسم نتيجة تراكم الجذور الحرة التي تسبب ضررا مباشرا على الـ DNA.

فقد تتعرض الكروموسومات الى ظروف معينة تؤدي الى تحطمها او فقدان جزء منها او ارتباط جزء مكسور بكروموسوم اخر. وبقاء خلايا بهذه المواصفات قد تسبب ضررا بالغا للجسم لذلك يكون من الضروري التخلص من هذه ، وفي ذات الوقت المحافظة على حالة التوازن في الجسم. ويتم ذلك من خلال تنشيط انزيمات الـ Caspases الموجودة داخل الخلايا ، دافعا بها الى الموت الخلوي المبرمج،وهناك مساران للموت المبرمج : احدهما داخلي (Intrinsic) يركز على المايتوكوندريا لموت الخلايا ، والأخر خارجي (Extrinsic) يعتمد على مستقبلات عامل التنخر الورمي (Tumor necrosis factor , TNF) لقدح هذه العملية (شكل 1 - 20).



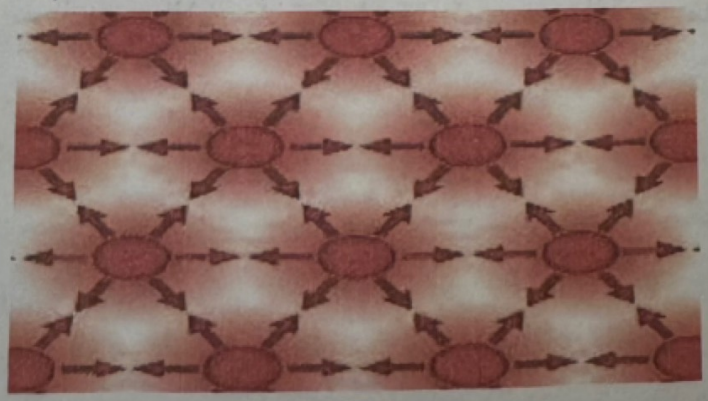
شكل 1 - 20 مسارات الموت الخلوي المبرمج

تبدي الخلية المتعرضة للموت المبرمج تغيرات شكلية تشمل انكماشها وتغير الخواص السطحية لها مثل اختفاء الزغيبات السطحية وانفصال اجزاء من السايتوبلازم وابتعادها عن سطح الخلية بظاهرة تدعى التفقع (Blabbing)، فضلا عن تكثف المادة الكروماتينية وسحب عوامل النمو من الخلية. وتقوم انزيمات Endonucleases بتقطيع المادة الوراثية الى قطع صغيرة. ونتيجة لهذه التغيرات تنحل الخلية الى اجزاء صغيرة تدعى جسيمات الموت المبرمج Apoptotic) (bodies ، والتي يمكن ان تكون استجابة نشطة لاشارة ما حيث تلتهم وتهضم من قبل الخلايا الملتهمة.

تلاحظ هذه الظاهرة في الشريط الخلوي الموجود بين الاصابع في المراحل الجنينية ، والتي بموتها تنفصل الاصابع عن بعضها البعض. وقد وجد ان الخلايا في الطيور تعتمد على إشارات من الصفاق لاعلامها عن أي الأصابع يجب ان تتكون ، وان هناك جزيئة اشارية تشارك في موت الخلايا المبرمج في الانسجة الأخرى مثل منع استمرار نمو الانياب الضخمة بعد تشكل تيجانها. كما ينطوي تكوين الجهاز العصبي على موت اعداد كبيرة من الخلايا العصبية. ويلعب موت الخلايا المبرمج دورا مهما في تكوين النيماتودا حيث يموت جزء من الخلايا الجسدية اثناء التكوين. ويعود احد أسباب اهتمام العلماء بعملية موت الخلايا المبرمج الى البحث عن مدى إمكانية استخدامها في محاربة السرطان عبر تنشيط العملية في الخلايا السرطانية ، وبالتالي دفعها الى تدمير نفسها.

التثبيط الجانبي (Lateral inhibition)

تترتب العديد من التراكيب في الجسم مثل الريش على جلد الطيور على مسافات منتظمة من بعضها البعض. وهذه المسافات يمكن ان تحصل من خلال ميكانيكية التثبيط الجانبي (lateral inhibition). فمجموعة الخلايا التي لها جميعا القابلية على التمايز بطريقة معينة تكوّن فسح منظمة من خلال تثبيط الخلايا المجاورة للقيام بنفس العمل. والتثبيط الجانبي غالبا ما يكون نتيجة التمايز الخلوي وافراز جزيئات مثبطة تعمل موضعيا على اقرب الخلايا المجاورة لمنعها من التكوين بصورة مماثلة (شكل 1 - 21).



شكل 1 - 21التثبيط الجانبي

التنظيم في التكوين Regulation in development

تستخدم الاجنة المختلفة طرقا مختلفة في تنسيق تكوين البلاستوميرات ، ومن ثم نشوء فرد بأعتماد التفلج الثابت (او ما يطلق عليه بالتكوين الموزائيكي Mosaic development,) او التفلج المتغير (التكوين المنظم) Regulative development فيعتبر الجنين او المنطقة الجنينية ذات تكوين موزائيكي عندما تكون خارطة القدرة والخارطة المصيرية متماثلتان ، اي ان جميع خلاياه محددة (Determined).

يظهر التكوين الموزائيكي في الجنين او المنطقة الجنينية عندما يتم تقطيعه الى قطع حيث تأخذ كل قطعة بالتكون بنفس الطريقة التي تتكون فيها في حالة التكوين الطبيعي. وعلى النقيض من ذلك ، فأن الجنين يكون ذو تكوين منظم عندما تكون قدرة خلاياه اكبر من مصائرها ، اي ان الخلايا لا زالت غير محددة وبالتالي فان لها القدرة على تكوين خلايا مختلفة. وتدعى قدرة خلية او منطقة جنينية للأنحراف عن مصيرها والاستجابة الى الظروف المختلفة ، بالتنظيم (Regulation). ولاجنة قنفذ البحر قدرة ملحوظة على ذلك ، فقد وجد Driesch (1892) ان كل بلاستوميرة من مرحلة الخليتين او اربع خلايا لجنين قنفذ البحر يمكن ان تكوّن يرقة بنفسها، في حين ان الاجنة التي تكون خلاياها في المراحل المبكرة جدا من التكون وتبعا لمصيرها المبكر (من خلال المحددات فيها) تتبع ما يعرف بالموزائيكي.

كما يلاحظ ان معظم الحيوانات تدخل اخيرا من تكوين موزائيكي. اما في اي من الاوقات المبكرة يحدث الانتقال من التكوين المنظم الى الموزائيكي ، فذلك لا يعتمد على نوع الحيوان فقط ، وانما على المنطقة الجنينية المدروسة ايضا. ففي الوقت الذي يكون فيه التكوين في بعض مناطق الجنين من النوع الموزائيكي ، فأنه يكون في مناطق اخرى لا زال من النوع المنظّم. فمثلا تكون الشفة الظهرية للثقب الارومي لبرمائي قد تحددت في الوقت الذي لا زالت فيه معظم مناطق المعيدة المبكرة قادرة على التنظيم.

و تكوين التوائم (Twining) هو نوع شائع من التكوين المنظم ، فالكثير من الاجنة لها هذه القدرة في مرحلة خليتين ، والبعض الاخر تستبقيها حتى تصبح مؤلفة من مئات او الاف الخلايا.