الفصل الأول
الخلية The cell

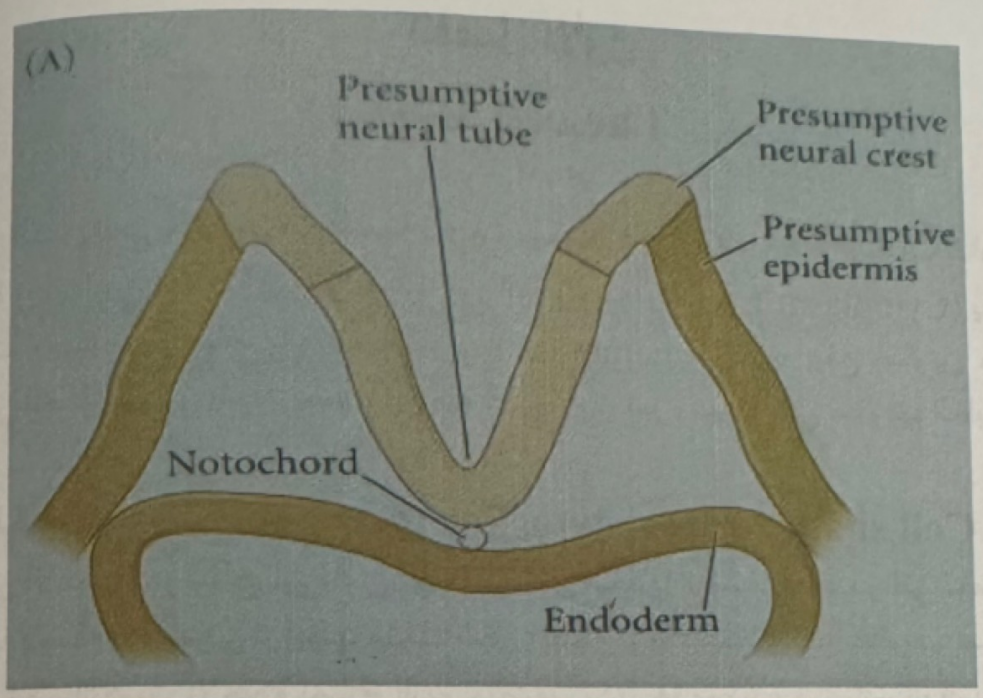
يتكون الكائن الحي من وحدات أساسية تعرف بالخلايا (Cells). وهذه الوحدات يتألف كل منها من نواة (Nucleus) تحتوي على المادة الوراثية ، وسايتوبلازم (Cytoplasm) يحتوي على عضيات مختلفة ، ويحاط بالغشاء الخلوي (Cell membrane). ينتج التكوين من السلوك المتناسق للخلايا والذي يتحدد بصورة كاملة عن طريق البروتينات التي تحتويها الخلية.

شكل الخلية والهيكل الخلوي Cell shape & the cytoskeleton

يؤدي الاخصاب والتفلج الى تكون اعداد قليلة من الخلايا المتشابهة جدا، والتي تحمل سطوحها جزيئات لاصقة تساعد في ترابطها متخذة شكل انسجة. وهذه الخلايا تبدأ باكتساب صفاتها لاحقا. وفي مراحل التكوين الاخيرة يصبح النمو متضمنا تكاثرها ومؤثرا في ذات الوقت على الشكل النهائي لها ، كما هو الحال في اجزاء الجسم والتي تنمو بمعدلات مختلفة.

والخلايا ذات قدرة على تغيير او تثبيت شكلها وعضياتها الداخلية وتنشط بتأثير مجموعة من جينات تؤثر في تركيبها وسلوكها. ومعظم هذه التغيرات تحصل في الأصل نتيجة قدح او تحفيز من قبل خلايا أخرى او من البيئة. ومن خلال الحركة او التغيير في الشكل تتولد في الخلايا قوى فيزيائية تنعكس في مظهر محدد. فالحركات المنسقة المكونة للمظهر والتي تلاحظ في عملية تكوين المعيدة وتؤدي الى تغير شكل الجنين باكمله ، تنتج في جزء منها عن تغيرات في الهيكل الخلوي ، وبالتالي فالخلايا الاكتوديرمية في الشريط الظهري للبرمائيات تختلف كثيرا اعتمادا على ما ستكّونه ، هل ستكوّن بشرة ام صفيحة عصبية ؟. كما ان انحناء الصفيحة العصبية لتكوين الانبوب العصبي ناتج عن قوى التقلص المتولدة من تغير شكل الخلايا في اماكن معينة من الطبقة الخلوية.

يتسطح شريط من الخلايا الاكتوديرمية على طول الخط الوسطي الظهري للمعيدة كبداية لتكوين الجهاز العصبي ، يعقب ذلك انخفاضه مكونا اخدودا عصبيا وطيات عصبية تحفز عن طريق بروتين اشاري يدعى نوجين Noggin).وهذا البروتين يساعد خلايا المنظِّم (Organizer) في التهيئة لتكوين المحور الظهري- البطني للجنين. واثناء تحول الصفيحة العصبية الى الانبوب العصبي تغير الخلايا شكلها كثيرا من خلال عملية التقلص في السطح القمي. وهذا التقلص يساعد في انحناء الصفيحة. ومع التقاء حافتي الاخدود يتكون انبوب عصبي (Neural tube) يصبح مغطى بخلايا اخرى مختلفة في شكلها ، فالخلايا البشرية المفترضة تصبح حرشفية (مسطحة) في حين انها تصبح عمودية اذا كانت ستصبح صفيحة عصبية (شكل1- 1).



شكل 1 - 1 تباين شكل الخلايا المكونة للبشرة المستقبلية عن تلك المكونة للانبوب العصبي

بالاضافة الى الشكل الخارجي المميز، فأن الخلايا تحافظ على درجة عالية من التنظيم الداخلي. فمثلا يكون توزيع مكونات سايتوبلازمية معينة في البيوض على درجات متفاوتة من الاختلاف، فبعض المناطق غنية بـ mRNA معين وبروتينات وحبيبات صبغية وعضيات اخرى، في حين ان أخرى لا تكون كذلك. كما يمكن للبيوض وخلايا اخرى ان تولّد تنظيما غير متناظر في سايتوبلازمها وذلك عن طريق النقل الموجه. اما عن كيفية محافظة الخلايا على حالة عدم التناظر فيها، فأن هناك ما يشير الى وجود ما يشبه المثب

تات لأبقاء المكونات الخلوية في اماكنها.

ويعود تغيير الخلايا لشكلها او كيفية المحافظة عليه او المحافظة على عدم التناظر في السايتوبلازم الى وجود شبكة من خيوط خلوية تعرف بالهيكل الخلوي (Cytoskeleton).

هناك ثلاثة انواع من الخيوط الهيكلية الخلوية هي :

1 – ألنبيبات الدقيقة (Microtubules)

2 – الخيوط الدقيقة (Microfilaments)

3 – الخيوط المتوسطة (Intermediate filaments)

فالنبيبات الدقيقة تعمل على تنظيم و انتقال العضيات والجزيئات في الخلية، فضلا عن محافظتها على الشكل العمودي الطويل في خلايا الصفيحة العصبية مثلا. ولهذا تفقد هذه الخلايا شكلها المميز

وتقصر عند معاملتها بالكولجسين (Colchicine) والحرارة المنخفضة والضغط العالي ، وكذلك تعمل عوامل اخرى من خلال تدميرها لهذه النبيبات.

وتكون الوظيفة الرئيسية للخيوط الدقيقة هي التفاعل مع بروتينات حركية مثل المايوسين ، اضافة الى توليد قوى تقلص. وهذا ما يظهر في الخلايا العضلية وغير العضلية التي تظهر فيها الحلقة المتقلصة اثناء الانقسام السايتوبلازمي ، حيث تشارك هذه الخيوط في تكوين حلقة متقلصة تحت السطح القمي للخلايا . كما تلعب دورا في تنسيق الشكل ، وبالتالي توفر اسنادا ميكانيكيا للخلية واستطالاتها ، فضلا عن تحركها (مثل الخلايا الملتهمة). وفي السايتوبلازم السطحي تحت الغشاء البلازمي ، فأن هذه الخيوط توفر شبكة تقاوم التشوهات وتسند الغشاء البلازمي.

وتكون التقوية واضحة في الخلايا الكبيرة مثل البيضة.

وتأخذ الخيوط المتوسطة شكل كيراتين في الخلايا الطلائية وتشكل خيوطا عصبية (Neurofilaments) في الخلايا العصبية ، ومن المحتمل ان تلعب دورا وظيفيا في تثبيت الصفائح الطلائية من خلال عملها كاوتار داخل خلوية .

اتصال الخلية – الخلية في التكوين

Cell– cell communication in development

لا يعد الجسم مجرد تجمع لأنواع خلوية مختلفة عشوائية التوزيع او خلايا ملتصقة تترتب بقطبية معينة مكونة انسجة تبني بدورها اعضاء تنسق اعمالها. لكنها وبطريقة ما عليها ان تترتب لانشاء اشكال وتراكيب وبالتالي اعضاء مختلفة وصنع ارتباطات مختلفة، رغم ان هذه الاعضاء تكاد تتركب من نفس أنواع الخلايا. وهذا البناء للشكل المنظم يعرف بتكوين الشكل (Morphogenesis) . ويظهر التشريح التفصيلي لانسجة مثل الشبكية العصبية للعين دقة وتعقيد التنظيم للعديد من انواع الخلايا.

هناك نوعين رئيسيين من التنظيم الخلوي في الاجنة:

أ- الارتباط القوي بين الخلايا حيث تترتب الخلايا الطلائية بشكل صفائح او انابيب.

ب- عدم ارتباط الخلايا ببعضها و العمل كوحدات مستقلة من خلال تكوينها لمواد خارج خلوية يمكن ان تبقيها منفصلة عن بعضها ، كما في الخلايا الميزنكيمية.

ويحصل تكوين الشكل من خلال وجود مجموعة محدودة من الاختلافات في العمليات الخلوية لهذين النوعين من التنظيم تتمثل في: اتجاه وعدد الخلايا المنقسمة ، تغير شكل الخلايا ، حركتها ، نموها ، موتها والتغير في مكونات اغشيتها الخلوية او انتاجها المفرز.

التصاق الخلية Cell adhesion

الالفة الخلوية Cell affinity

من الملامح المهمة لاسطح الخلايا هي وجود بروتينات لاصقة مختلفة في اغشية الخلايا المتنوعة تعرف باسم جزيئات الالتصاق الخلوي (Cell – adhesion molecules). وهذه الجزيئات تؤدي وظائف مختلفة ، فهي تربط الخلايا مع بعضها في انسجة، كما انها تمكّن الخلايا من الإحساس بطبيعة بيئة الوسط خارج خلوي المحيط ، والعمل كدليل في هجرتها كما في خلايا العرف العصبي التي تغادر الانبوب العصبي لتكوين تراكيب في أماكن أخرى من الجسم.

ويعود التصاق الخلية – الخلية بصورة رئيسية الى هذه البروتينات ، فضلا عن الكادرينات وبعض من الكلوبيولينات المناعية . لكن هناك بعض الاختلافات فيما بينها تكون مسؤولة عن تكوين التركيب النسيجي والاعضاء اثناء عملية التكوين. وقد اوضحت التجارب التي اجراها تاونز وهولت فريتر(Townes & Holtfreter ,1955) ما يأتي :

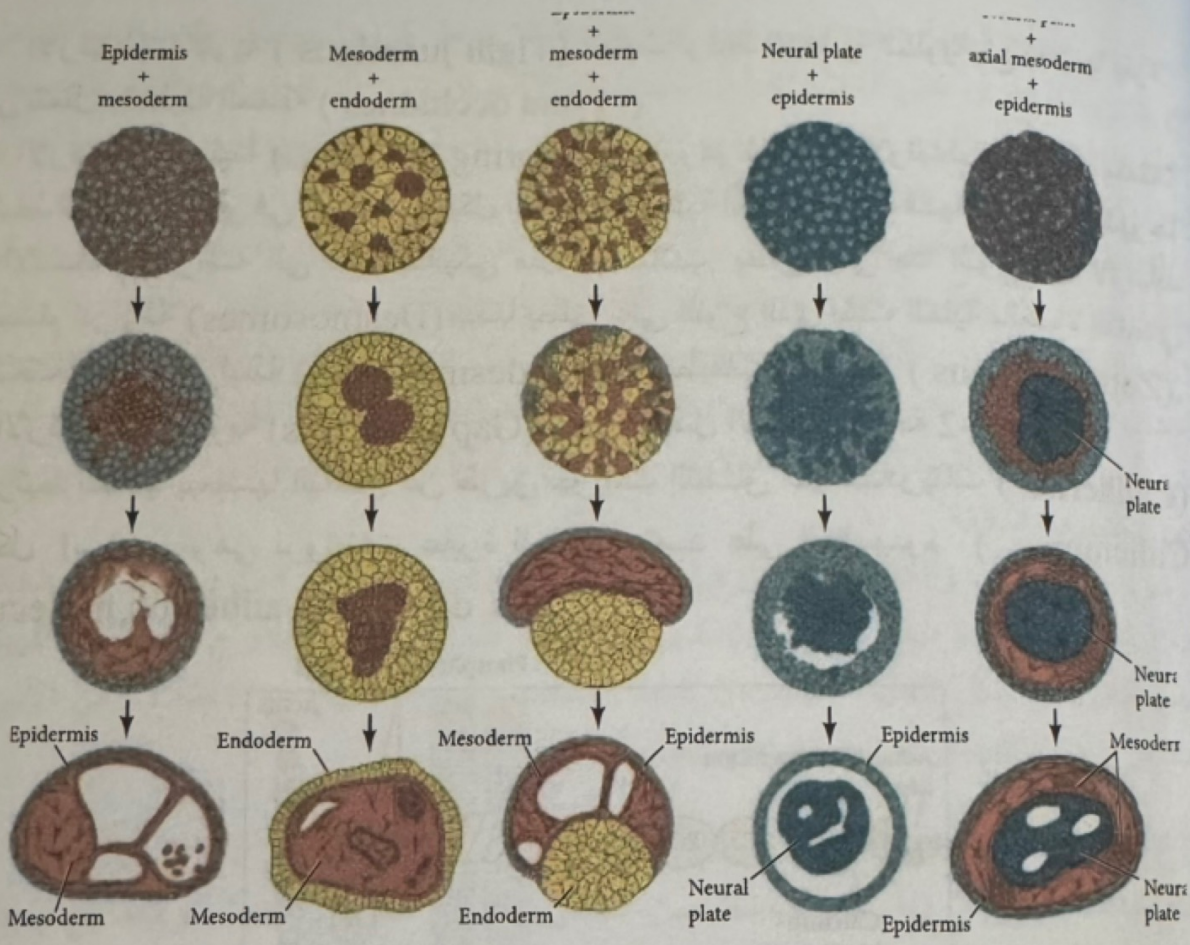
1 – ان الخلايا المعاد تجمعها تصبح منعزلة مكانيا. فبدلا من ان يبقى نوعين من الخلايا مختلطا ، فأن كل نوع يخرج الى منطقته. وهذا ما يلاحظ عند مزج خلايا البشرة (الاكتوديرم) مع خلايا الميزوديرم حيث تتحرك خلايا البشرة الى محيط التجمع ، وتتحرك الخلايا الميزوديرمية نحو الداخل ومن ثم فليس هناك اختلاطا بين الاثنين(شكل 1 - 2).

2- وجد الباحثون ان المواقع النهائية للخلايا المعاد تجمعها تعكس مواقعها المتوقعة في الجنين ، فتهاجر الخلايا الميزوديرمية المعاد تجمعها الى المنطقة المركزية وتصبح ملتصقة بسطح البشرة الداخلي. وفي النهاية يصبح الاكتوديرم على السطح والاندوديرم الى الداخل ويقع الميزوديرم بينهما.

وقد فسر هولت فريتر ترتيب الخلايا في طبقات بمصطلح الآلفة الاختيارية Selective affinity) ، فالسطح الداخلي للاكتوديرم ذو آلفة موجبة للخلايا الميزوديرمية وسالبة للاندوديرم ، بينما يكون الميزوديرم ذو آلفة موجبة لكل من خلايا الاكتوديرم والاندوديرم.

3 – ان الآلفات الاختيارية تتغير اثناء عملية التكوين.

وفي عام 1964 اقترح شتاينبرك (Malcolim Steinberg) فرضية الالتصاق التفاضلي (Differential dhesion hypothesis ، وقد استعمل في تجاربه انسجة معاملة بالتربسين مشتقة من الجنين.



شكل 1- 2 يظهر الالفة الخلوية

انواع الارتباط Junction types

يتم الحفاظ على سلامة الانسجة في الجنين من خلال تفاعلات الارتباط بين الخلايا نفسها ، وبين الخلايا والمادة البينية خارج خلوية ، كون هذه التفاعلات تحدد تلك الطرق والتي تبدأ عند الغشاء البلازمي ، حيث توجد البروتينات المثبتة فيه او المفرزة عبره . ويتم الاتصال الجزيئي بين الخلايا والى حد كبير من خلال التنوع الواضح وتفاعل بروتين – بروتين ، والذي يتضمن استنباط استجابات خلوية من تغيرات في استنساخ جين وايض كلوكوز ، الى هجرة خلايا وموتها. وتكون معظم الخلايا مرتبطة فيزيائيا مع بعضها في جميع الاوقات وبشكل تكوّن معه انسجة الجسم. وهذه الارتباطات الدائمة يطلق عليه ارتباط الخلايا (Cell junctions). وتساعد الاختلافات في ارتباط الخلايا في الحفاظ على الحدود بين الانسجة المختلفة والتراكيب ، فضلا عن تحديد ما سيكون عليه شكل النسيج ووظيفته ، وبدرجة كبيرة. وعموما يتكون أي عضو من نسيج طلائي وميزنكيمي يقع تحته.

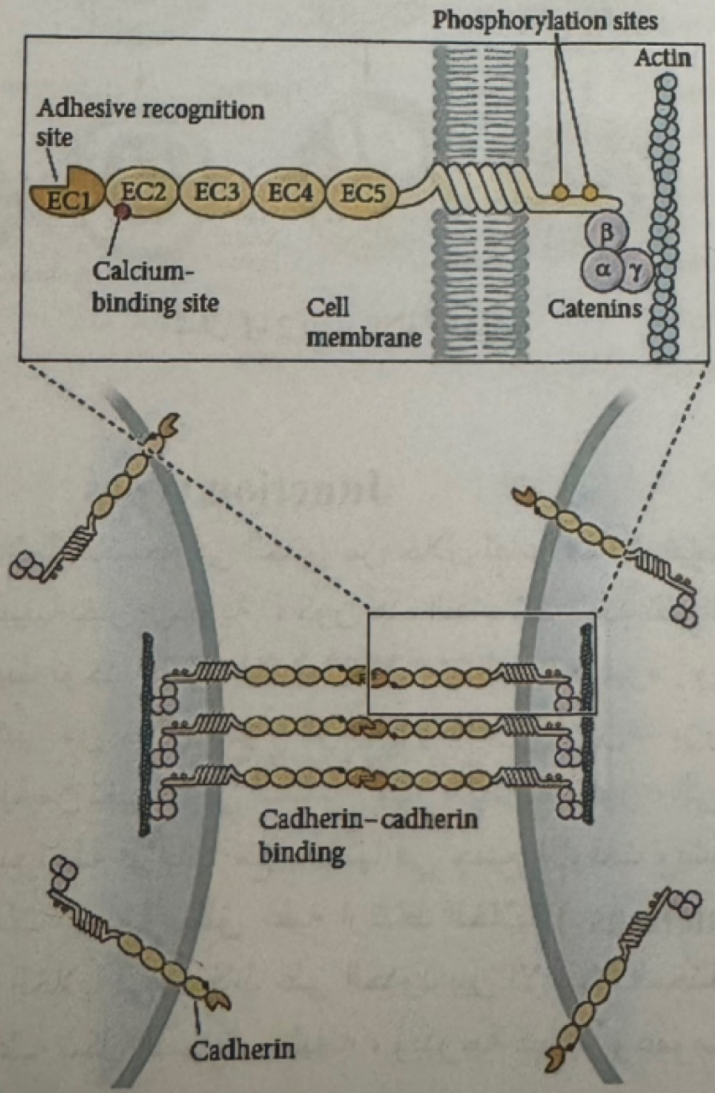
ويكون الارتباط على ثلاث انواع :

1 - الارتباطات القوية (Tight junctions) ، حيث ترتبط الاغشية الخلوية مع بعضها بقوة وهي تتمثل بالنطيقة المغلقة (Zona occludnes).

2 – الارتباطات المثبتة (Anchoring junctions)، وهو نوع من الارتباط الميكانيكي متمثلا بأرتباط الهيكل الخلوي في خلية مع الهيكل الخلوي في خلية أخرى. ولذلك فأنها تكون اكثر شيوعا في الانسجة المعرضة الى شد ميكانيكي مثل العضلات. يطلق على هذا النوع من الارتباط بالاجسام الرابطة (Desmosomes)،بينما يطلق على النوع الذي يثبت الخلية بالغشاء القاعدي بانصاف الاجسام الرابطة (Hemidesmosomes) ونطيقات الالتصاق (Zona adherens).

3 - الارتباطات الفجوية (Gap junctions) وفيها تنفصل الاغشية بفسحة 2-3 نانوميتر.

ترتبط الخلايا ببعضها البعض عن طريق جزيئات التصاق مثل الكادرينات (Cadherins) (شكل 1- 3) ، وهي بروتينات عابرة للغشاء تعتمد على الكالسيوم (Calicium – dependent adhesion molecules).



شكل 1- 3 ارتباط الخلايا عن طريق الكادرينات

توجد على سطح الخلية وتقوم بدور كبير في عملية الارتباط كونها جزيئات التصاقية تتفاعل مع كادرينات أخرى على الخلايا المجاورة مرسخة الالتصاق بين الخلايا والمحافظة عليه. كما انها ذات اهمية في الانعزال المكاني لأنواع الخلايا وانتظام شكل الحيوان ، فضلا عن عملها كجزيئات اشارية تغير من التعبير الجيني للخلية.

تتفاعل جزيئات الكادرينات مع جزيئات مماثلة لها في الخلايا المجاورة حيث يتم التثبيت في الخلية عن طريق معقد من البروتينات يدعى كاتنين (Catenin). وبذلك يتكون معقد من الارتباط الالتصاقي (كادرين – كاتنين Cadherin -catenin) يربط الخلايا الطلائية معا في وحدة واحدة ، وبالتالي فان منع عمل الكادرينات باستخدام مضادات حيوية او غلق بناءها يمكن له ان يمنع تكوين الانسجة الطلائية مسببا تفككها. كما يعمل ارتباط الكادرين بالاكتين على توفير قوى لتكوين النبيبات الدقيقة .

وتقوم الكادرينات والكاتنينات بالارتباط بالاكتين الخاص بالهيكل الخلوي، رابطة الخلايا الطلائية معا في وحدة ميكانيكية. كما يمكنها نقل الإشارات من المحيط خارج خلوي الى الهيكل مسببة التغير في شكل الخلية. وينجم الارتباط التفاضلي بين الخلايا عن الاختلاف في الأنواع وعدد جزيئات الالتصاق الموجودة على سطحها.

انواع الكادرينات Types of cadherins

لقد تم تحديد حوالي 30 نوع مختلف من الكادرينات في الفقريات حيث ترتبط مع بعضها البعض ، وتكون في العديد من الحالات خاصة بنوع الخلية. وعموما يرتبط الكادرين بكادرين من نفس النوع فقط حيث يكون الالتصاق قويا ، لكنه يمكن ان يرتبط أيضا ببعض الجزيئات الأخرى. كما ان كمية الكادرين على سطح الخلية يمكن ان يكون لها تاثير على الالتصاق .

تقوم الكادرينات بانجاز الوظائف الاتية :

- تعمل مجالاتها الخارجية على التصاق الخلايا معا.
- ترتبط الكادرينات باكتين الهيكل الخلوي مما يساعد في تجمع خيوط الاكتين مولدة قوى ميكانيكية لتكوين الصفائح والانابيب.
- يمكن للكادرينات ان تعمل على بدء ونقل الإشارات التي يمكن ان تقود الى تغيرات في التعبير الجيني للخلية.

اما الأصناف الرئيسية من الكادرينات التي يمكن التعرف عليها في اجنة الفقريات فهي :

1 - E - cadherin (الكادرين الطلائي) : وتظهر على جميع الخلايا الجنينية لأجنة اللبائن المبكرة وحتى في مرحلة خلية واحدة لكنها تنحصر فيما بعد في الانسجة الطلائية للاجنة والبالغين. كما يحتاج لها جنين سمكة الزبرا في تكوين الارومة العليا كصفيحة من الخلايا ، وهجرة خلاياها خلال تكوين المعيدة.

2 - P - cadherin (الكادرين المشيمي): وتظهر هذه الجزيئات على خلايا الارومة الغاذية وتساعد المشيمة على الالتصاق بالرحم.

3 - N - cadherin (الكادرين العصبي) وتظهر في خلايا الجهاز العصبي المركزي. وتلعب دورا في توسط الاشارات العصبية.

4 - Ep - cadherin (الكادرين-C) وقد وجد ان هذه الجزيئات ضرورية في المحافظة على الترابط بين البلاستوميرات في الـ Xenopus لمرحلة الاريمة. وهناك حاجة اليها في الحركات الطبيعية لتكوين المعيدة.

5 - Protocadherin (الكادرين الاولي) وهذه الجزيئات تفقد اتصالها بالهيكل الاكتيني عبر الكاتنين. وتلعب دورا في ابقاء الخلايا الطلائية المهاجرة معا.

6 – R- cadherin وتكون ذات أهمية بالغة في تكوين شبكية العين.

اما التصاق الخلية بالمادة البينية خارج خلوية والتي تحتوي على بروتينات مثل الكولاجين ، فيتم عن طريق ارتباط الانتكرينات (Integrins) الموجودة في غشاء الخلية مع جزيئات المادة البينية. وتحدد جزيئات الالتصاق المعينة التي تعبّر عنها الخلية ، أي من الخلايا هي التي يمكن ان تلتصق بها.

يظهر من ذلك ان الكادرينات ذات أهمية حاسمة خلال حدوث تغيرات مظهرية معينة، وان هجرة الخلية تحدث عبر تغيرات في الهيكل الخلوي الاكتيني. وهذه التغيرات يمكن ان توجه عن طريق تعليمات من النواة او من خارجها (من الجزيئات الكيميائية الجاذبة او من الوسط خارج خلوي).

الحركة الخلوية والهجرة Cellular movement & migration

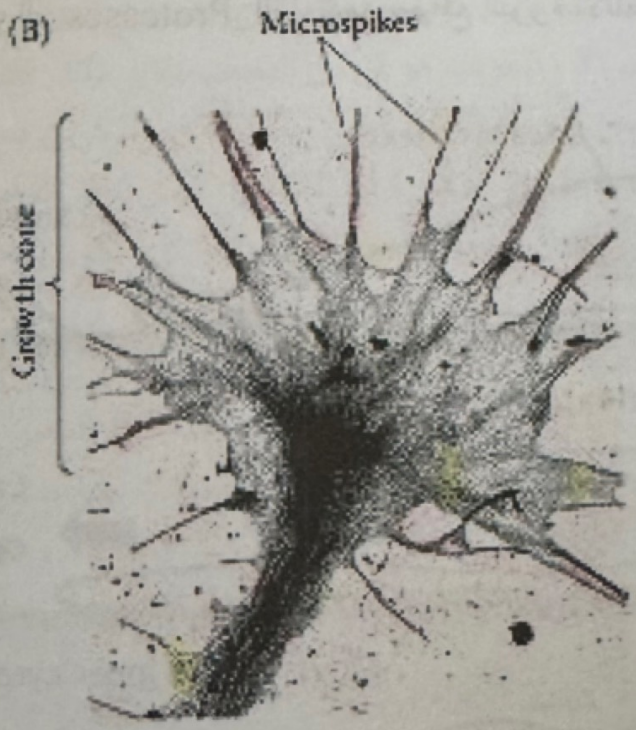
ترتبط حركة الخلية بحركة خيوط الاكتين والنبيبات الدقيقة او كلاهما ، فتعمل الخيوط المتوسطة على منع الامتداد الزائد للخلايا ، وتقوم خيوط الاكتين بمهام رئيسية في تحديد شكل الخلايا ، اذ تستطيع بعض الخلايا من تغيير شكلها بسرعة نظرا لامكانية تكّون خيوط الاكتين او ذوبانها.

وترتيب خيوط الاكتين في سايتوبلازم الخلية يسمح لها بالزحف ، والذي يعتبر ظاهرة خلوية ضرورية في حالات الالتهاب والتخثر وشفاء الجروح وانتشار السرطان.

وتعد حركة او هجرة الخلايا صفة عامة لخلايا الانسجة الطلائية و الميزنكيمية ، فخلايا الجنين تتحرك بشكل واسع خلال عملية تكوين المعيدة (تكوين ثلاث طبقات جرثومية) ، وكذلك في انطواء الانبوب العصبي والميزوديرم في جنين الفقريات. وتتحرك بداءات الخلايا الجرثومية على طريقٍ طويل من موقعها الاصلي الى اماكن المناسل. وتظهر خلايا الدم البيض المنتجة في نخاع العظم قدرة على الزحف ، فهي تنجذب الى منطقة الالتهاب من خلال الاشارات الصادرة ، وتهاجر خلايا العرف العصبي الى مناطق مختلفة من الجسم.

والية حركة الخلايا تكون اكثر وضوحا في الاورمات الليفية المتحركة على الأرضية ، فهي تمد بروزات مسطحة غنية بالخيوط الدقيقة تدعى، بالاقدام الصفائحية (Lamellapodia) (شكل 1- 4). وهذه الاقدام ترتبط بالارضية عن طريق الارتباطات البؤرية المحتوية على الانتكرينات ، والتي ترتبط بقوة مع الخيوط الدقيقة عن طريق معقد من بروتينات مرتبطة بالاكتين. ويعتقد بان الخلايا في الجنين تتحرك بنفس الطريقة.

تجهز القوة الدافعة للهجرة في النسيج الطلائي من قبل الخلايا عند الحافة العريضة ، فيما تتبعها بقية الخلايا مؤدية الى استطالتها في اتجاه وانكماشها في الاتجاه الاخر. اما الخلايا الميزنكيمية فانها تصبح عند حركتها مستقطبة وتهاجر خلال الوسط خارج خلوي (Extracellular milieu) وفي كلا الحالتين يكون هناك اعادة تنظيم بشكل واسع للهيكل الخلوي الاكتيني.



شكل 1- 4 امتداد البروزات السايتوبلازمية اثناء حركة الخلية

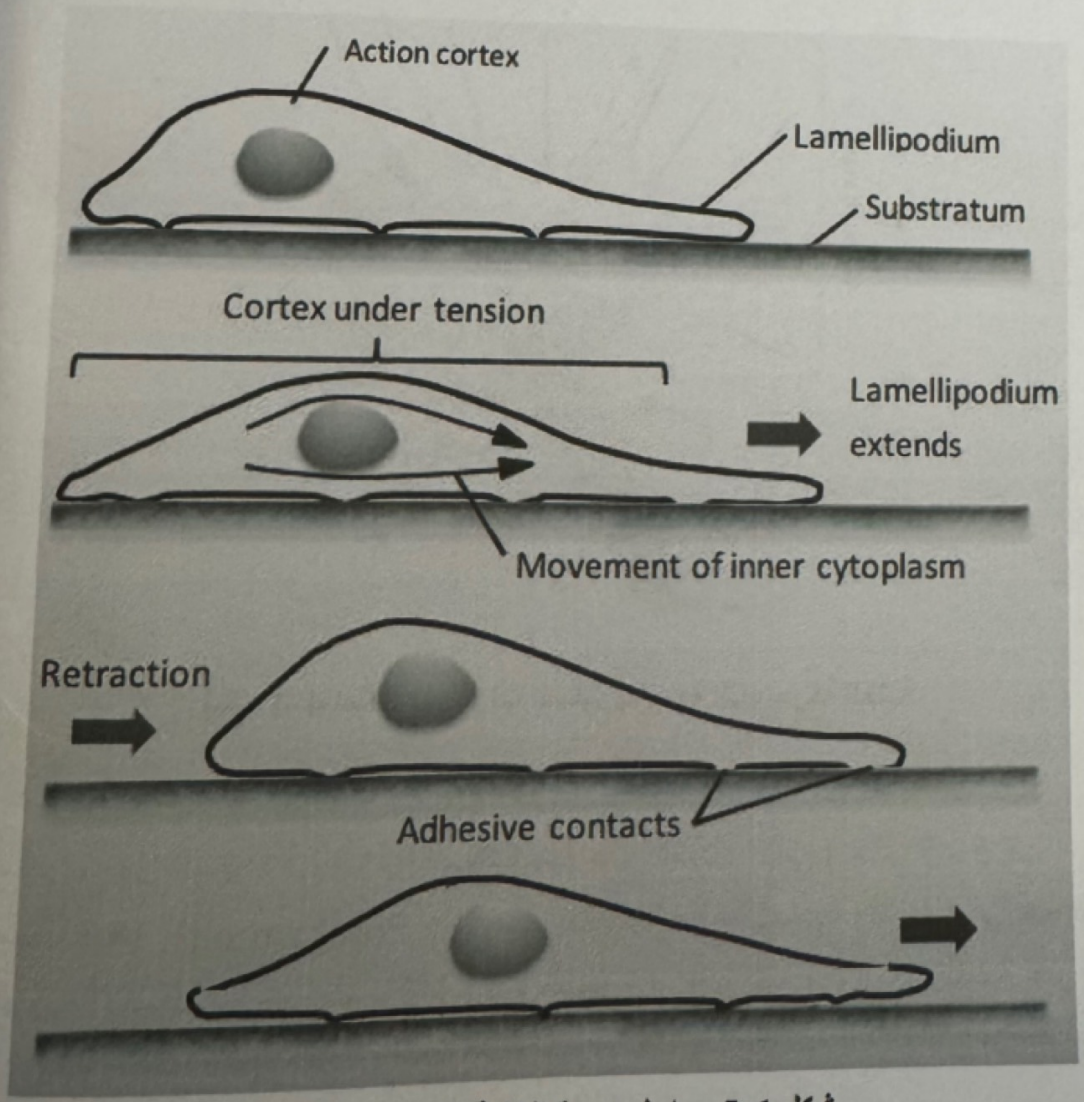
يمكن تقسيم مراحل الهجرة في الخلية الميزنكيمية على الشكل الاتي (شكل 1 - 5) :

1 – الاستقطاب (Polarization) ، حيث تتحدد الحافة الامامية والخلفية في هذه المرحلة. ويمكن توجيه الاستقطاب عن طريق اشارات منتشرة او اشارات من المادة البينية خارج خلوية والتي تؤدي الى اعادة تنظيم الهيكل الخلوي. ونتيجة لذلك يصبح الجزء الامامي من الخلية مختلفا تركيبيا عن الجزء الخلفي.

2 – بروز الحافة الامامية للخلية (Cells leading edge)، وتكمن القوة الميكانيكية لها في استقطابية الخيوط الاكتينية الدقيقة عند غشاء الخلية ، مولّدة حزم طولية متوازية او صفائح عريضة (مكونة اقدام صفائحية).

3 - التصاق (Adhesion) الخلية على الارضية خارج خلوية. اذ تحتاج الخلية المتحركة الى ما يدفعها ، فضلا عن الالتصاق بالمادة المحيطة. والجزيئات الضرورية هي بروتينات الانتكرين حيث تربط الوسط خارج خلوي بالهيكل الخلوي الاكتيني الداخلي. ونتيجة لهذا الارتباط ، يتكون على غشاء الخلية ما يعرف بالالتصاق البؤري (Focal adhesion) والذي يعمل على ربط غشاء الخلية بالمادة خارج خلوية ، فيما يقوم المايوسين ومنظماته بتوفير قوة دافعة.

4 – تحرر الالتصاق (Release of adhesions) ويحدث في الجزء الخلفي مما يسمح للخلية بالحركة نحو الامام. ومن المحتمل ان تفتح قنوات الكالسيوم الحساسة للامتداد ، وان تنشّط ايونات الكالسيوم المنطلقة انزيمات الـ Proteases التي تدمر مواقع البؤرة الالتصاقية.



شكل 1- 5 مراحل هجرة الخلية الميزنكيمية

فواحدة من أنواع الخلايا قد تستخدم الاكسونات 1، 2 ، 4 و5. وقد يستخدم نوع خلوي مختلف الاكسونات 1، 2 و 3 ، في حين يستخدم نوع ثالث جميع الخمسة ، وبالتالي فان جين واحد يمكن ان ينتج عائلة كاملة من البروتينات. والبروتينات المختلفة التي تشفر بواسطة نفس الجين تدعى تضفير الاشكال المتماثلة من البروتين (Splicing isoforms of the protein). ومن المعروف ان بعض الجينات (مثل تلك التي تشفر بروتينات الكلوبين في الهيموغلوبين) تنظم في جميع هذه المستويات.

انواع الاشارات الخلوية Types of cellular signaling

تستطيع الخلايا الاتصال مع بعضها عن طريق احدى ميكانيكيات الاتصال المعتمدة على المسافة بين مصدر الخلايا والخلايا المستجيبة (شكل 1- 9). وتبدأ الإشارة مع الرباطات (Ligands)، وهي جزيئات صغيرة اما ان تطلق من قبل الخلية او توجد على سطحها حيث ترتبط ببروتين مستقبل في خلية ثانية ، وربما اكثر من مستقبل. اما هذه الميكانيكيات فتتضمن:

- الاتصال المباشر (Direct contact)

يمكن ان تميز بعض الجزيئات الموجودة على الغشاء البلازمي لاحدى الخلايا من قبل المستقبلات على الغشاء البلازمي للخلية المجاورة عندما تكون الخليتان قريبتين من بعضهما ، ومن ثم من الممكن حدوث العديد من التفاعلات المهمة بين الخلايا في مرحلة التكوين المبكر عن طريق هذا النوع من الاتصال بين سطوح الخلايا. ويدعى هذا النوع ، بالاشارات من ذوات الافراز القريب (Juxtacrine signaling).

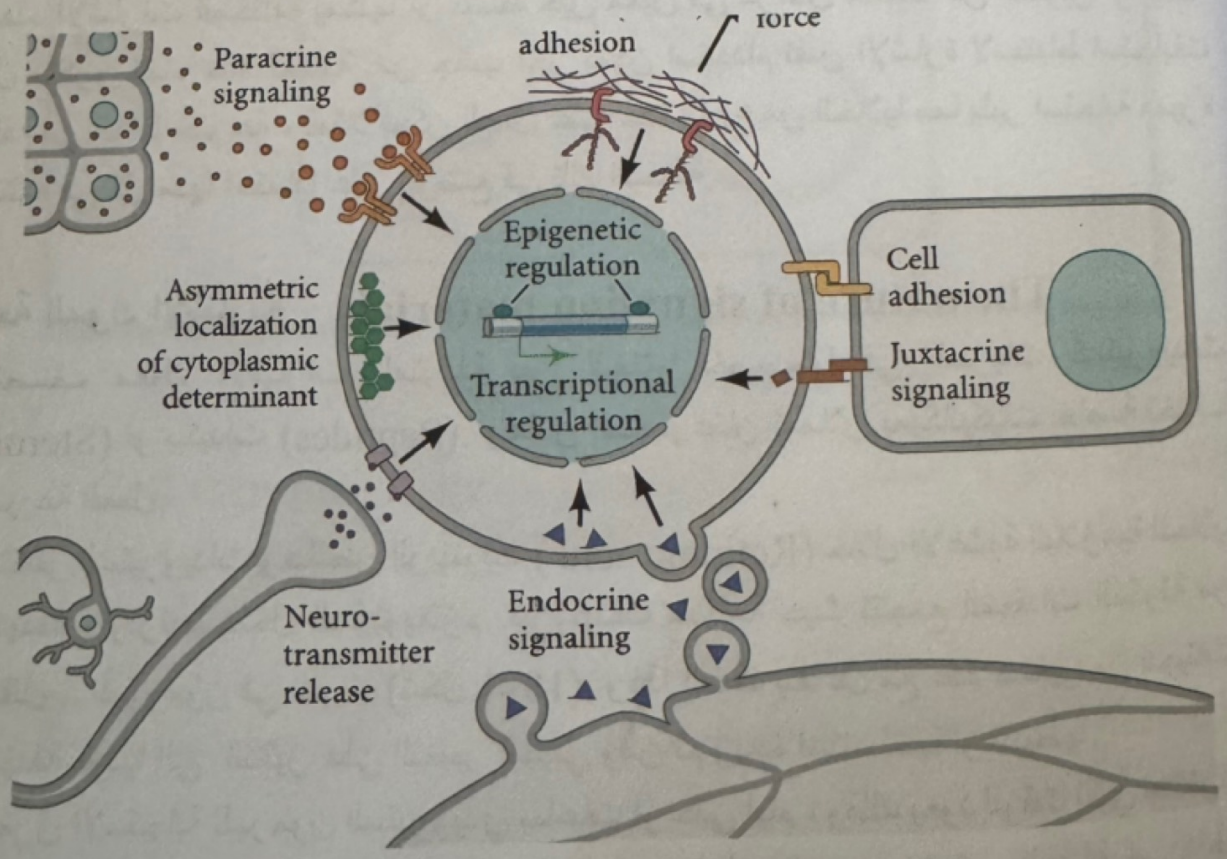
- الاشارات من ذوات الافراز الجانبي Paracrine signaling

تنطلق الجزيئات الاشارية المتمثلة بافراز بروتينات من الخلايا عن طريق الانتشار الى الوسط السائل خارج خلوي للخلايا الاخرى ، وينحصر تأثيرها في مكان قريب من الخلية المطلقة ، اذ تؤخذ هذه الجزيئات من قبل الخلايا المجاورة ، حيث تتحطم من قبل الانزيمات خارج خلوية او تزال بسرعة من السائل خارج خلوي بطريقة ما. وهذه الاشارات قصيرة العمر وذات تأثير موضعي ، وتلعب دورا مهما في التكوين المبكر وتنسيق انشطة المجاميع الخلوية المتجاورة ، ففي اريمة (Blastula) البرمائيات مثلا ترسل خلايا القطب الخضري اشارات الى الخلايا الحيوانية المجاورة لكي تكوّن الميزوديرم. والبروتينات المفرزة من الخلايا والتي تكون مصممة لاحداث استجابة في خلية أخرى يشار لها بالبروتينات الاشارية (Signaling proteins) ، بينما تدعى البروتينات داخل الغشاء والتي تعمل على ربط أي من البروتينات المرافقة للغشاء او البروتينات الاشارية ، بالمستقبلات (Receptors).

وتمثل المستقبلات في غشاء الخلية والتي ترتبط الى نفس النوع من المستقبلات في خلية أخرى ، بالرباط متماثل الالفة (Homophilic binding). وعلى النقيض فان الرباط متباين

الالفة (Heterophilic binding) يحدث مع أنواع المستقبلات المختلفة. والارتباط بمستقبل لاي نوع يغير من شكل او هيئة المستقبل. وهذا التغير الذي يحدث خارج الخلية يؤثر على شكل الهيئة للمستقبل داخل الخلية. وبالتالي فان التغير الأخير يمكن ان يمنح الجزء الداخلي للمستقبل صفة جديدة ليصبح بمقدوره تنشيط التفاعلات الانزيمية التي تشكل المسار التوصيلي للاشارة. وغالبا ما يتم ترحيل او نقل الإشارة من خلال التغيرات المتتالية في جزيئات المسار حيث تقود التغيرات المنسقة خلال ربط مجاميع الفوسفات او الجزيئات الصغيرة الأخرى($cAMP, Ca^{+2}$) في النهاية الى استجابة خلوية. وتكون مسارات نقل الإشارة التي تبلغ ذروتها في تنشيط التعبير الجيني في النواة عادة ،ابطأ في تلك التي تنشط المسارات الكيميائية الحياتية انزيميا او تعمل على تنظيم. بروتينات الهيكل الخلوي ، مؤثرة بذلك على الأنشطة الفسيولوجية او الحركة على التوالي وهذه المسارات أساسية في التكوين الحيواني.

- الاشارات من ذوات الافراز الداخلي Endocrine signaling تفرز الجزيئة الاشارية في هذا النوع نحو السائل خارج خلوي، ومنه قد تدخل جهاز الدوران للكائن لتصل الى مسافات بعيدة. وهذه الجزيئات ذات فترة بقاء هي الأطول. ومثالها الهورمونات الجنسية (Sex hormones) في الفقريات وهورمونات الانسلاخ (Molting hormones) في الحشرات.



شكل 1- 9 الإشارات بين الخلايا

- الإشارات المشبكية Synaptic signaling

توفر خلايا الجهاز العصبي اتصال سريع مع الخلايا البعيدة عن طريق جزيئاتها الاشارية التي تعرف بالنواقل العصبية (Neurotransmitters) والتي تطلق من الامتدادات الاصبعية الشكل للخلية العصبية نحو الخلية المستهدفة.

بالاضافة الى هذه الميكانيكيات ، فان بعض الخلايا ترسل اشارات لنفسها كاشارات افرازية ترتبط بمستقبلات خاصة على اغشيتها البلازمية. وهذه العملية تدعى إشارات الافراز الذاتي (Autocrine signaling)، ويعتقد بانها تلعب دورا مهما في دعم التغيرات التكوينية ، كما في العديد من عوامل النمو.تقع معظم المستقبلات على سطح الغشاء البلازمي. اما من الناحية الكيميائية فان بوابة قناة الايونات تفتح او تغلق عندما ترتبط الجزيئات الاشارية بالقناة لتسمح لايونات معينة بالانتشار.

يظهر من ذلك، ان انتشار الحث بين الخلايا يتم من خلال التفاعل المباشر بين الجزيئات (بين اثنين من البروتينات) الموجودة على اسطح الخلاي ، او عبر الفسح بين الخلوية وذلك بشكل جزيئات افرازية منتشرة (بروتين عموما) ، او من خلال الارتباطات الفجوية بين الخلايا. وهناك هدف اخر للاشارات الخلوية وهو، الهيكل الخلوي وذلك لتغيير شكل الخلية.

وهذه الإشارات المختلفة يمكنها ان تنشّط جين معين في مراحل مختلفة من التكوين او إيقافه بشكل متكرر اثناء هذه العملية. من جانب اخر يمكن استخدام نفس الإشارة لاستنباط استجابات مختلفة في خلايا متنوعة ، فمثلا يمكن العمل على عدة أنواع من الخلايا مما يثير استجابة مميزة ومختلفة في كل منها اعتمادا على الوضع في تلك اللحظة.

طبيعة المواد الاشارية The nature of signaling materials

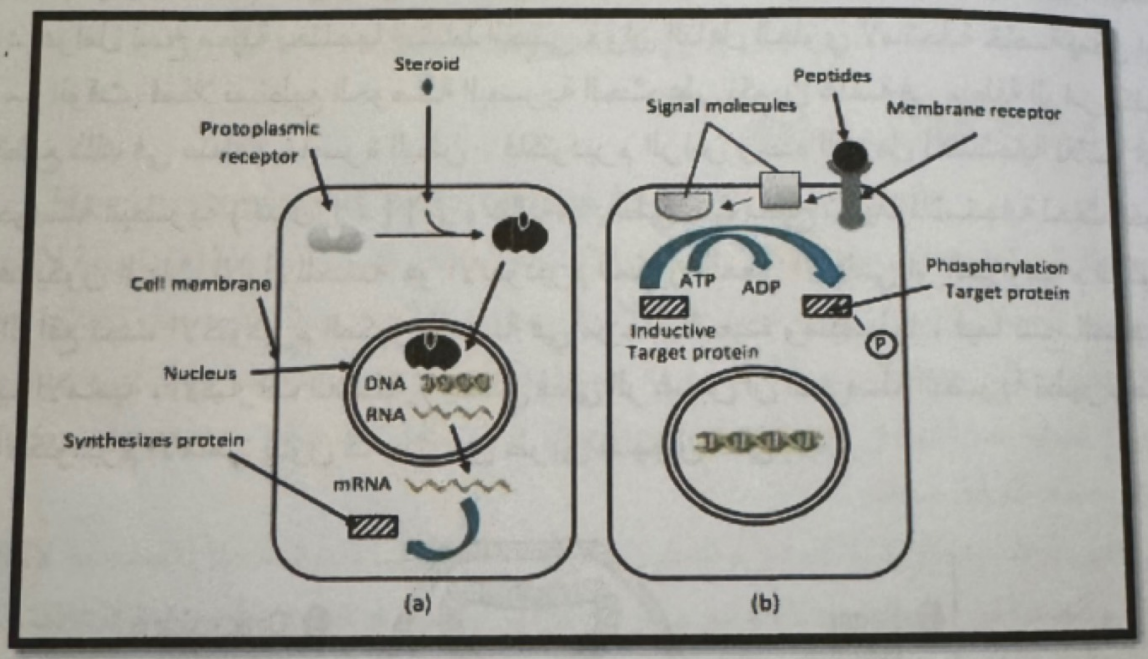
تصنف معظم الاشارات المتبادلة بين الخلايا خصوصا في الفقريات كستيرويدات (Steroids) او ببتيدات (Peptides). وهاتان المجموعتان تعملان بميكانيكيات خاصة تختلف في سرعة العمل.

تنتشر الستيرويدات وحامض الريتنويك (Retinoic acid) خلال الاغشية البلازمية للخلايا المستهدفة ، وترتبط داخل السايتوبلازم ببروتينات مستلمة حيث تتجمع المعقدات المكونة من المستقبل – الهورمون في النواة (شكل 1- 10). وهذا المعقد يتفاعل مع عدد صغير من الجينات المستهدفة مؤديا الى التاثير على التعبير الجيني ومن ثم زيادة استنساخها او تثبيطها.

تستغرق الاستجابة للهرمون الستيرويدي ساعات او حتى ايام ، وذلك يعود للوقت الذي تستغرقه عملية استنساخ ال RNA في النواة ، ومن ثم انطلاق الـ mRNAs العاملة الى داخل السايتوبلازم حتى تتم الترجمة الى بروتينات جديدة. وعلى النقيض من ذلك ، فان الببتيدات لا تعبر الاغشية البلازمية كونها تذوب في الماء بدلا من الدهون ، ومن ثم فانها تعمل كرباطات

(ligands) ترتبط بالمستقبلات البروتينية الغشائية على سطوح الخلايا المستهدفة ، حيث تسبب المستقبلات المحملة تنشيط بروتينات معينة موجودة اصلا في سايتوبلازم الخلية. ولذلك فان الخلية المستهدفة يمكن ان تستجيب للبيتيد بصورة اسرع من استجابتها للستيرويد. تبدأ مسارات التوصيل الاشاري مع العامل جنب الافرازي (Paracrine) او قرب الافرازي (Juxtacrine) مسببة تغيرات في هيئة مستقبل غشاء الخلية.

والشكل الجديد يمكن ان يؤدي الى نشاط انزيمي في المجال السايتوبلازمي للبروتين المستقبل مما يسمح للمستقبل بفسفرة بروتينات سايتوبلازمية أخرى ، ومن ثم سلسلة من تفاعلات تنشط عامل استنساخ (او مجموعة عوامل) ينشط او يثبط نشاط جين معين.



شكل 1 - 10 طبيعة المادة الاشارية وأسلوب انتشارها

الاشارات الخلوية /الحث Cell signaling / induction

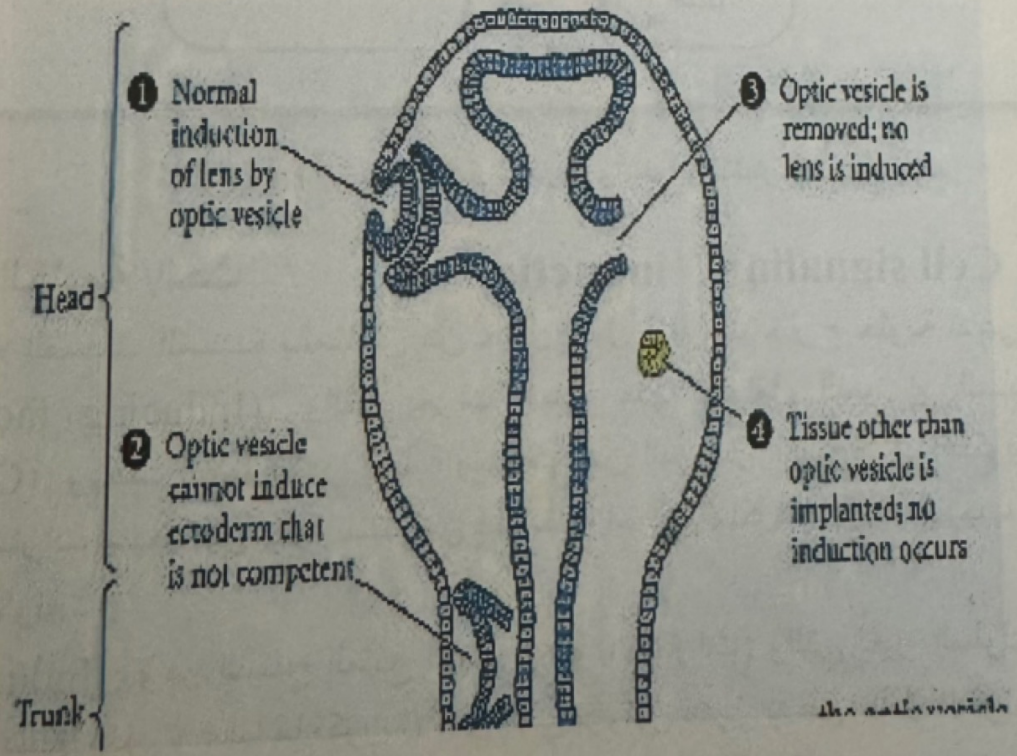
تنشأ معظم الصفات المحددة بالمناطق من خلال عمل إشارات خارج خلوية تدعى عوامل الحث (Inducing factors)، والتي يعرف العديد منها بعوامل النمو او السايتوكينات (Cytokines). ويعتمد تنظيم تمايز الخلية وسلوكها من المراحل المبكرة في التكوين وحتى البلوغ على اشارات منبعثة من خلية تستلم من قبل خلية اخرى. ولكل تفاعل حث يجب ان يوجد نوعين من المكونات :

- الحاث Inducer : وهو النسيج المنتج للاشارة (او الاشارات) والتي تغير السلوك الخلوي باتجاه تكوين نسيج اخر. وغالبا ما تكون الاشارة هي بروتين مفرز يدعى عامل الافراز الجانبي (Paracrine factor) يصنع من قبل الخلية او مجموعة من الخلايا حيث يفرز الى الفسح

خارج خلوية ، ليعمل على تغيير سلوك او تمايز الخلايا المجاورة. وبذلك يكون العامل الحاث هو إشارة خارج خلوية يمكن ان تغير المسار التكويني للخلايا التي تتعرض له.

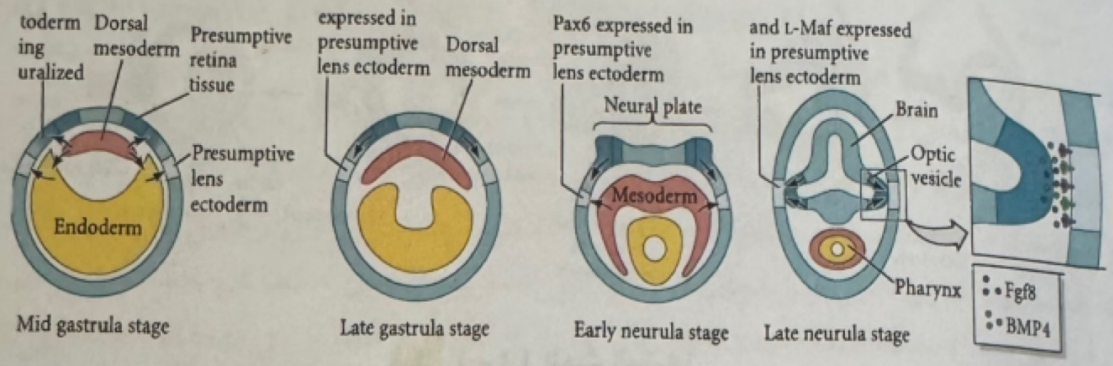
• المستجيب Responder: وهو النسيج المحتث. لذا تكون خلايا الانسجة المستجيبة ذات بروتين مستقبل للعامل الحاث وقادرة على الاستجابة للاشارة.

والتفاعلات الحاثة (Inductive) تتضمن انسجة الحث والاستجابة. وتعتمد القدرة على الاستجابة للاشارات الحاثة على كفاءة الخلايا المستجيبة او قدرتها على الاستجابة لاشارة حاثة معينة (مؤهلة Competence). ويتم تحديد الاستجابة المعينة لحافز بواسطة جينوم النسيج المستجيب. لكن ليست كل الانسجة مؤهلة للاستجابة الى اشارة حاثة حتى لو وجد البروتين المستقبل ، كونها لا تعتمد على وجود المستقبل المناسب، وانما على وجود ميكانيكية مناسبة أيضا ووجود عوامل نسخ معينة يحتاجها النشاط الجيني ، وان التأهل الخلوي لاستجابة خاصة يمكن ان تتغير مع الوقت. فمثلا تستطيع الحوصلة البصرية الحث على تكوين عدسة في منطقة الراس لكنها لا تستطيع ذلك في منطقة خاصرة البطن ، فاكتوديرم الراس وحده المؤهل للاستجابة للاشارات من الحوصلة البصرية (شكل 1 - 11). وغالبا ما يعطي حث نسيج تاهيلا للاستجابة لحاث اخر. فمثلا قد يكون الحاث الاول للعدسة هو الاندوديرم المكون للمعي الامامي او الميزوديرم المكون للقلب الواقع تحت الاكتوديرم المكون للعدسة في مرحلة المعيدة ومنتصفها ، فيما تنتج الصفيحة العصبية الامامية ، الاشارات اللاحقة. وبالتالي فعلى الرغم من ان الحوصلة البصرية تظهر كحاث ، فان الاكتوديرم الامامي يكون قد حثُ عن طريق نسيجين على الاقل.



شكل 1- 11 قدرة الحوصلة البصرية على الحث

اما الحوصلة البصرية فانها تطرح عوامل افراز جانبي (Paracrine) (شكل 1- 12).



iURE 4.16 Sequence of amphib-

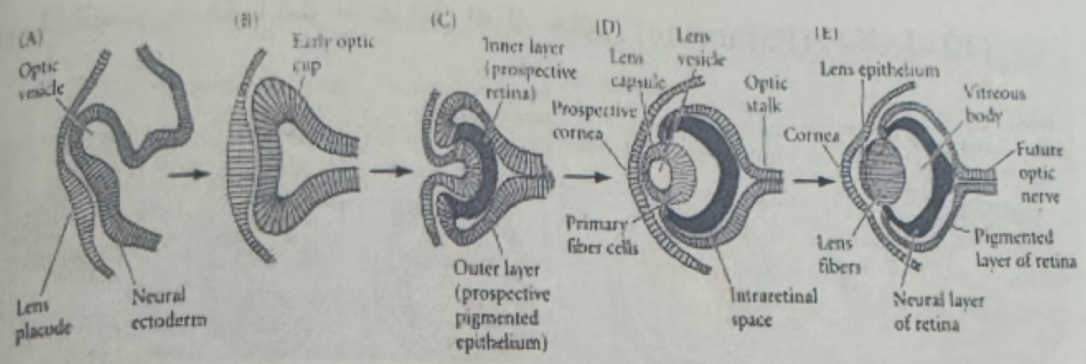
شكل 1- 12 الاستعداد والتاهل للحث

احداث الحث المتبادل والمتعاقب

Reciprocal and sequential inductive events

يحدث الحث المتبادل عندما يكون كل من الانسجة الحاثة والمحتثة مؤهلة للاستجابة لاشارات من بعضها البعض. أي ان هناك تبادلا في الادوار ، فعدسة العين مثلا تقوم حال تكونها بأفراز عوامل تعمل على حث الحوصلة البصرية نفسها على تكوين كوب بصري يتألف جداره من طبقتين : شبكية صباغية (Pigmented retina) وشبكية عصبية (Neural retina) ، وعندها يصبح الحاث محتثا.

وفي نفس الوقت ، يكون الاكتوديرم المكون للقرنية قد اكتسب تاهيلا معينا للاستجابة لاشارات حاثة تقوم العدسة بأرسالها الى الاكتوديرم الواقع فوقها ليصبح قرنية. ومثل هذه التفاعلات تدعى الحاثات المتبادلة (Reciprocal induction) (شكل 1 - 13). تصبح الخلايا الاكتوديرمية للقرنية عمودية وذلك تحت تاثير العدسة ومن ثم تقوم بأفراز طبقات متعددة من الكولاجين ، فيما تقوم الخلايا الميزنكيمية من العرف العصبي باستخدام هذا الكولاجين للدخول الى المنطقة وافراز مجموعة من البروتينات والتي تزيد من تمايز القرنية. اما الاشارة الثالثة فهي هورمون الثايروكسين (Thyroxine) الذي يعمل على سحب ماء النسيج ليجعله شفافا. من خلال ذلك يظهر وجود احداث حاثة متعاقبة ومسببات متعددة لكل حاث ، وان تسلسل الاحداث الحثية هو المسؤول عن تكوين العضو، فضلا عن كون الحاثات المناطقية المعينة يمكن ان تولّد تراكيب مختلفة من نفس الانسجة المستجيبة.



شكل 1 - 13 الحث المتبادل

وهناك قاعدة اخرى في الحث المتبادل وهي ، ان التركيب لا يحتاج لان يصبح كامل التمايز لكي تكون له وظيفة. فالحويصلة البصرية تحث الوسادة العدسية قبل تمايز الشبكية. والوسادة العدسية تحث تبادليا الحوصلة البصرية قبل تكوينها لاليافها المميزة. وبذلك فان النسيج يكون ذو اهمية وظيفية زائلة في بناء اعضاء الجنين قبل ان يصل مرحلة بلوغه الوظيفي. تحدث تفاعلات الافراز الجانبي (Paracrine) عندما تفرز خلية او نسيج ، بروتينات جنب افرازية ترتبط بمستقبلات غشاء الخلية في الخلايا المجاورة المستجيبة المؤهلة حاثة على حدوث تغيرات فيها من خلال مسارات تحويل الإشارة .

وقد تعمل تخصصات سطح الخلية والتي تشمل الاهداب والاقدام الصفائحية على تركز المستقبلات للافراز الجانبي (paracrine) او بروتينات المادة خارج خلوية. وقد وجد ان الامتدادات الشبيهة بالاقدام الخيطية (Filopodia - like) والتي تدعى بالخيوط الخلوية (Cytonemes) يمكن ان تنقل المرفوجينات (المرفوجينات هي جزيئات اشارية طويلة المدى تنتشر خلال كامل المجال ويتناقص تركيزها مع بعد المسافة عن المصدر، تؤثر على التعبير الجيني بشكل مختلف تبعا للتراكيز المختلفة. ويوصف العامل بالمرفوجين اذا وجدت اكثر من استجابة موجبة بتراكيز مختلفة للعامل الحاث بين الخلايا الاشارية والمستجيبة ، وقد تكون المكون الرئيسي للاشارات الخلوية).

اما التفاعلات قرب الافرازية (Juxtacrine) فهي تفاعلات حثية تحدث بين الخلايا المتجاورة او بين غشاء الخلية والمادة البينية المفرزة من قبل خلية أخرى.وهناك إشارات مضادة (Antagonistic) تعمل على غلق الحث ، وبالتالي منع الإشارة الحاثة من الوصول الى الخلية او الارتباط بالمستقبل على سطحها. وهي مهمة في عملية السيطرة على التكوين.

التفاعلات الارشادية والمسموحة

Instructive and permissive interactions

هناك نوعان مختلفين من الحث هما :

1 ـ التفاعل الارشادي (Instructive interaction) وهو اشارة من خلية حاثة تكون ضرورية لبدء التعبير الجيني. وفيه تستجيب الخلايا بشكل مختلف تبعا لاختلاف تراكيز الإشارة ، اذ يتم اتباع مسار تكويني مختلف في حالة انعدام وجود العامل الحاث . وبدون وجود الخلية الحاثة ، فان الخلية المستجيبة تكون غير قادرة على التمايز في مسارها المعين ، كما في حالة وضع حوصلة بصرية (تجريبيا) تحت منطقة جديدة من اكتوديرم الراس ، اذ انها تؤدي بهذه المنطقة الى تكوين عدسة. وهذا النوع من الإشارات الحاثة يمكن ان يسمى بالانتقائي (Selective signals) ، كونها تحدد استجابة واحدة من بين عدد قليل من الاستجابات الخلوية الممكنة (شكل 1- 11).

2ـ التفاعل المسموح(Permissive interaction) ويحدث عندما تكوّن خلية نوع واحد من الاستجابة للإشارة ، وتقوم بعملها عندما يصل مستوى تلك الإشارة الى حد معين. أي ان العامل الحاث ضروري لاستمرار تكوين الخلايا الهدف. وفيه يكون النسيج المستجيب قد تحدد ويحتاج فقط للبيئة التي تسمح للصفات بالتعبير ، فمثلا يحتاج العديد من الانسجة الى ارضية صلبة محتوية على fibronectin او laminin لكي تواصل طريق تكوينها. وهذه المواد لا تغير نوع الخلية المنتجة ، لكنها تمكن الخلايا التي تحددت من التعبير.

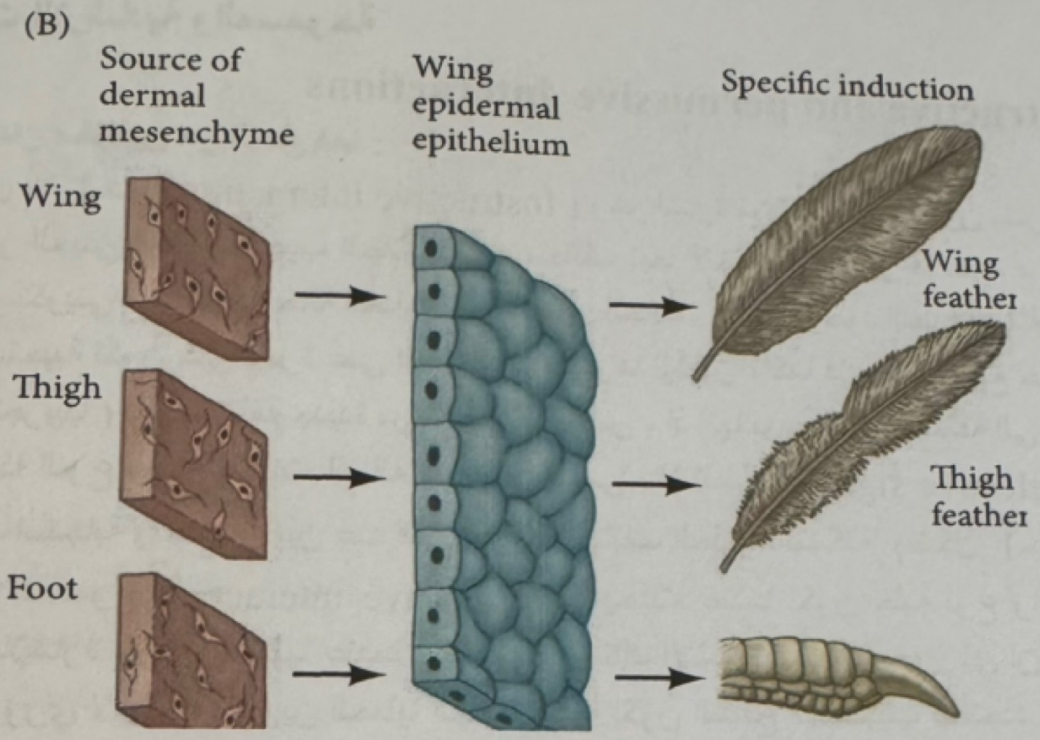
التفاعلات الطلائية الميزنكيمية Epithelial- mesenchymal interactions

تتالف جميع الاعضاء من نسيج طلائي يرافقه نسيج ميزنكيمي ، ولذلك فان التفاعلات الطلائية الميزنكيمية (Epithelial – mesenchymal interactions) من اهم الظواهر الموجودة في اجسام الحيوانات.

التخصص المناطقي للحث Regional specificity of induction

تظهر دراسة صفات التفاعل الطلائي الميزنكيمي في الجلد ما ياتي:

- وجود صفة التخصص المناطقي للحث، فالجلد مكون من بشرة خارجية وادمة. تقوم بشرة الجلد في الطير بافراز عوامل (بروتينات) تعطي اشارة الى الخلايا الادمية الواقعة تحتها بالتجمع فيستجيب النسيج المتكثف لذلك وتكون الاستجابة بشكل افراز عوامل تدفع بالبشرة الى تكوين تراكيب جلدية متخصصة مناطقيا. وهذه التراكيب يمكن ان تكون ريش عريض في الجناح ونحيف في الفخذ وحراشف ومخالب في القدم (شكل1 - 14). وقد اظهرت التجارب ان نفس النسيج الطلائي يكوّن تراكيب جلدية حسب المنطقة التي اخذ منها الميزنكيميا.



شكل 1- 14 الحث المناطقي في جلد الطيور

- وجود صفة التخصص الوراثي للحث (Genetic – specificity of induction) ، ففي الوقت الذي يقوم به النسيج الميزنكيمي بتوجية النسيج الطلائي الى المجاميع الجينية التي عليه تنشيطها ، فان النسيج الطلائي المستجيب لا يتبع تلك التعليمات الا عندما يسمح الجينوم بذلك.

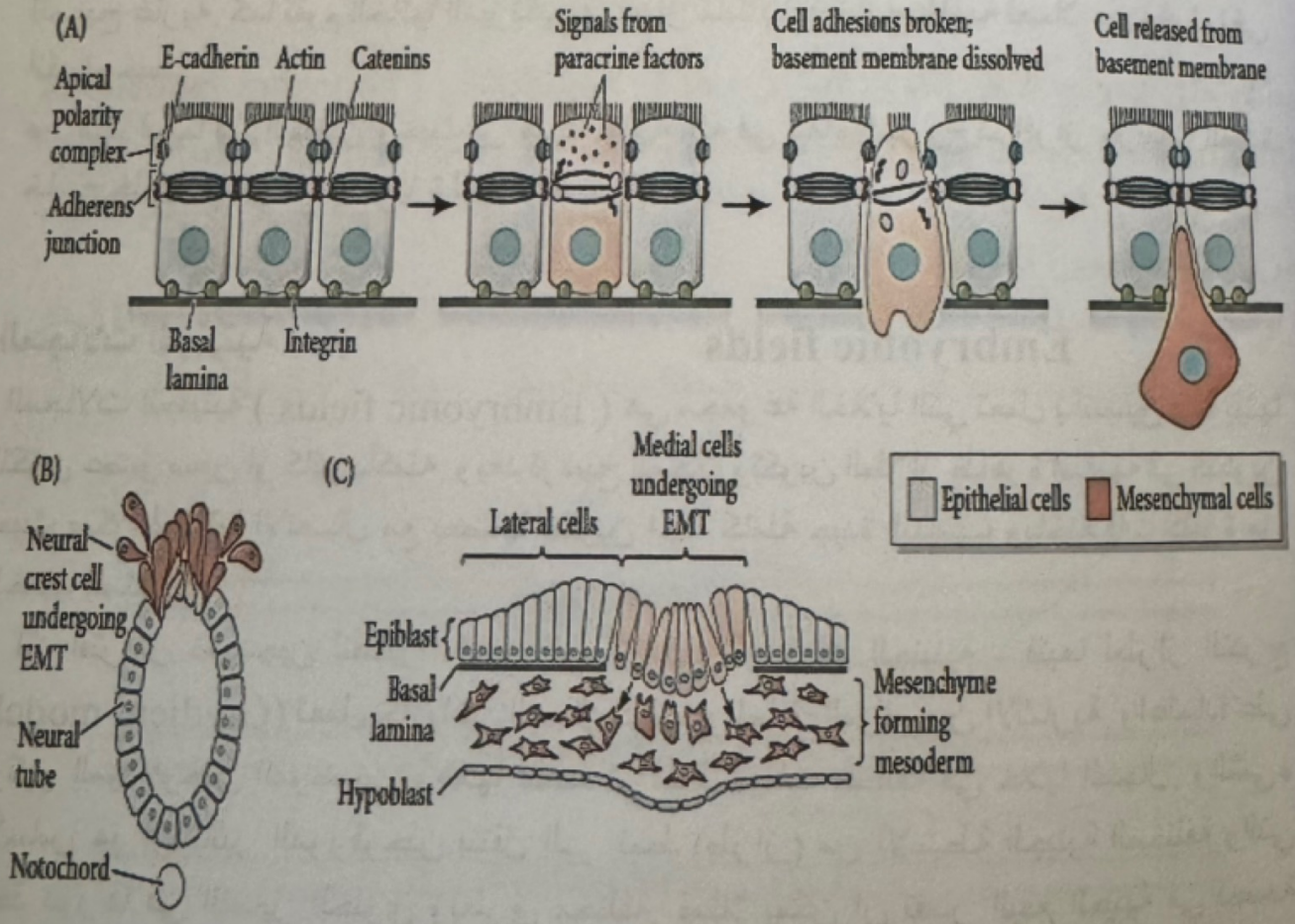
المـادة خـارج خلويـة The extracellular matrix

المادة خارج خلوية (Extracellular matrix) هي شبكة غير ذائبة مؤلفة من جزيئات كبيرة (Macromolecules) من الكولاجين وProteoglycans وأنواع من جزيئات Glycoproteins مثل الـ Fibronectin والـ Laminin. وتلعب الـ Proteoglycans ادوارا مهمة في استلام عوامل الافراز الجانبي ، واكثرها انتشارا هي الـ Heparin sulfate والـ Chondroitin sulfate. وهي تفرز من قبل الخلايا الى محيطها المباشر شاغلة الفسح بين الخلايا ، وتعد مصدرا للاشارات ، فضلا عن العمل على تحوير كيفية افراز مثل هذه الإشارات للتاثير في تمايز الخلايا وهجرتها . وهذه المواد مهمة في تكوين الحيوان ، فالتصاق الخلية ، هجرتها وتكوين صفائح طلائية وانابيب تعتمد على قدرة تلك الخلايا على تكوين ارتباطات بها. وهذه الارتباطات يجب ان تكون قوية للغاية في بعض الحالات كما في تكوين النسيج الطلائي. وفي حالات اخرى كما في هجرة الخلايا يجب ان تصنّع هذه المواد ثم تحطّم لتصنّع مرة اخرى. وقد تعمل المادة

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