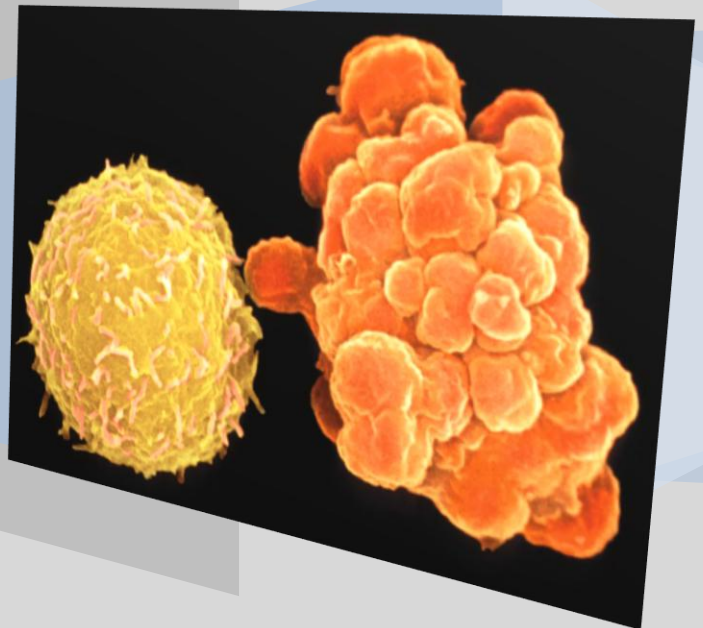
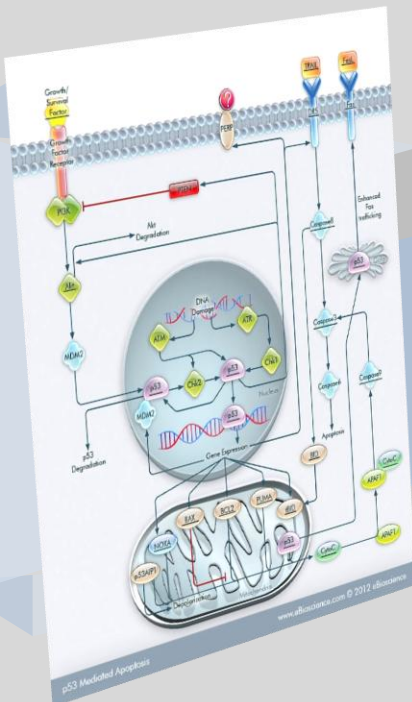


الطريق لعلاج الأمراض

المستعصية الموت الخلوي المبرمج

حلقة بحث مقدمة بمادة العلوم من إعداد: أحمد ناصر
بإشراف المدرس: نضال حسن.



جدول المحتويات:

- 3.....المقدمة
- الباب الأول: الموت الخلوي وآليته العامة.
- 4.....الفصل الأول: طرق موت الخلية وخواصها.
- 8.....الفصل الثاني: آلية الموت الخلوي المبرمج وتأثيرها على الخلية.
- الباب الثاني: الآلية الجزيئية للموت الخلوي المبرمج.
- 13.....الفصل الأول: الآلية الجينية والتحت خلوية للتحكم بالموت الخلوي المبرمج.
- 21.....الخاتمة
- 22.....فهرس الصور
- 23.....المصادر والمراجع

- المقدمة -

تعد الخلية الوحدة البنائية الأساسية في جميع الكائنات الحية وأصغر شكل قادر على الحياة بنفسه (حسب النظرية الخلوية) وتنقسم الأحياء حسب عدد الخلايا المكونة لها إلى وحيدة الخلية (كالبارامسيوم....) أو متعددة الخلايا (الإنسان-الطيور-الثدييات....) لكن الخلايا كأى شكل آخر من أشكال الحياة تبقى قابلة للمرض والإصابة بالعدوى مما يعرضها في الكثير من الأحيان للموت الذي يسمى في هذه الحالة "الموت الخلوي".

و جسم الإنسان متجدد بطبيعة تركيبه البيولوجي و يحوي نوعين أساسيين من الخلايا (الهدمية - البنائية) و اللذان يتحكمان بدورة حياة الجسم العامة العمرية مما يقتضي توليد خلايا جديدة و بالمقابل القضاء على بعض الخلايا في كل يوم من حياة الجسم البشري و بالطبع الخلايا الميتة تشمل الخلايا المريضة أو المصابة بعدوى ما التي ينتقيها الجسم عن غيرها ثم يبدأ سلسلة من العمليات الخلوية و تحت الخلوية التي يمكن أن تشبه بسلسلة أوامر التدمير الذاتي لهذه الخلايا مما يمكن الجسم من التحكم الكامل بالخلايا و تعدادها و توزعها في الأنسجة و حماية الجسم الدائمة عن طريق القضاء على الخلايا المصابة أو المريضة بدون أن تعدي أو تأثر على الخلايا الأخرى المجاورة مما ينقذ الجسم من الإصابة بالأمراض لمرات كثيرة عن طريق إرسال أوامر تشبه أوامر التدمير الذاتي إلى خلايا محددة في الأنسجة بواسطة التواصل الخلوي الطويل أو القصير المدى عبر جسم الإنسان بإشراف الجهاز المناعي.

نهدف من هذا البحث إلى معرفة:

ما هو الموت الخلوي المبرمج؟؟؟؟

ما هي تطبيقاته وإسقاطاته في جسم الإنسان؟؟؟؟

كيف نميزه عن الموت الخلوي الطبيعي؟؟؟؟

ما هو سبب هذه الظاهرة وما أصدائها وتأثيراتها على جسم الإنسان؟؟؟؟

كيف تعالج أجسامنا هذه الظاهرة وكيف نتحكم بحدوثها بخلايا محددة؟؟؟؟

كيف يتم إرسال أوامر تشبه أوامر التدمير الذاتي بين خلايا منتشرة في مناطق

مختلفة من الجسم؟؟؟؟

- الموت الخلوي و آليته العامة -

- الفصل الأول: طرق موت الخلية وخواصها:

يتعرض جسم الإنسان لموت عدد كبير من الخلايا في اليوم الواحد وبنفس الوقت لإنتاج عدد من الخلايا لتعويض النقص والمحافظة على نمو الجسم وتعتبر هاتان العمليتان أساسيتان بالتحكم بنمو الجسم وتطوره والمحافظة عليه وتقسم طرق الموت الخلوي لعدة نذكر منها:

1-النخر الخلوي¹ Necrosis :

النخر هو المظهر الشكلي لموت الخلية وتوقف وظائفها بشكل كامل وينتج عن:

• هضم الخلية بالأنزيمات:

- 1- من الخلية نفسها: تنحل الخلية من قبل أنزيماتها الموجودة في الجسيمات الحالة.
- 2- من خلايا أخرى: أي من قبل أنزيمات تملكها خلايا أخرى أنت إلى منطقة الخلية قد تكون مناعية أو مصابة بنوع من الطفرات.

• تخرب البروتينات: denaturation:

إن البروتينات هي التي تشكل الأنزيمات فتتمسخ البروتينات يؤدي إلى عدم عمل الأنزيمات مما يسبب توقف انحلال الخلية ولكن أيضا يحصل توقف لكل عمليات الخلية الاستقلابية.

المظهر المجهرى للنخر:

- ازدياد أخذ الخلية للأيونين بسبب ارتباط الأيونين بالبروتينات المتمسكة وتبدو السيتوبلازما متجانسة أو فجوية أو محببة.

مراحله:

- 1- تكاثف النواة Karyopyknosis أي يتكثف الكروماتين ويتكثف ويتلون بشدة بالهيماتوكسيلين.
- 2- يحدث تحلل للنواة Karyolysis أو قد يحدث تجزؤ النواة Karyorrhexis أي تنقسم النواة إلى عدة أجزاء وبعد يوم إلى يومين تختفي النواة.

¹ الموت الخلوي cell death – موقع العيادة السورية.

نماذج النخر الخلوي:

- و تتعلق بسيطرة إحدى آليتي النخر الخلوي.
 - سيطرة الهضم الأنزيمي ويؤدي إلى النخر المميع.
 - سيطرة تمسخ البروتينات ويؤدي إلى النخر الخثري.
- وهناك أنواع أخرى من النخر مثل: الجبني والشحمي والليفي....

مصير الخلايا والأنسجة المنخورة :

كما نعلم فإن النخر هو أذية نسيجية غير قابلة للرجوع حيث أنه عند مناطق اتصال الجزء المنخور مع النسيج السليم يحصل ارتكاس التهابي على شكل شريط ذو لون أحمر وتحرر أنزيمات حالة من البالعات تؤدي إلى بلعمة وامتصاص النسيج المنخور ثم يتشكل نسيج حبيبي غني بالأوعية الدموية ثم ينمو ويملاً مكان النخر ويزداد تكاثر الخلايا الليفية وألياف الكولاجين وتتشكل ندبة مكان الجزء المنخور و إذا لم يرتشف الجزء المصاب بشكل كامل يتكلس مع مرور الزمن وفي بعض الحالات يتميع الجزء المنخور ويتحول إلى كيسة مملوءة بسائل مائي تسمى كيسة كاذبة ونجدها في الدماغ أو البنكرياس.

2 – الموت الخلوي المبرمج apoptosis:**تعريف الموت الخلوي المبرمج:**

تتميز الكائنات متعددة الخلايا بأن خلاياها هم أعضاء في مجتمع عالي التنظيم. عدد الخلايا في هذا المجتمع منظم بشكل كبير ليس ببساطة بالتحكم بمعدل انقسام الخلايا ولكن أيضاً بالتحكم بمعدل موت الخلايا. عندما لا يبقى للخلية حاجة تقوم بالانتحار بتفعيل برنامج موت خلوي ولذلك تسمى هذه العملية الموت الخلوي المبرمج وتعرف أكثر علمياً باسم apoptosis (وذلك من كلمة يونانية تسمى "التساقط" كما من الشجرة).²

ففي العام 1972 لاحظ الاسترالي Kerr المختص بعلم الأمراض ورفيقاه الاسكتلنديان Currie وWyllie ظاهرة غريبة تتعلق بالموت الخلوي في أنسجة الكائنات الحية وخاصة الثدييات. فقد لاحظ هؤلاء الباحثون أن هناك عملية استبعاد لخلايا معينة مثل الخلايا المسنة أو المصابة أو المتساقطة خلال التكوين الطبيعي للحيوان أو تلك التي بها طفرات دون خلايا أخرى في نفس النسيج وذلك بطريقة منظمة وبدرجة عالية من الدقة³

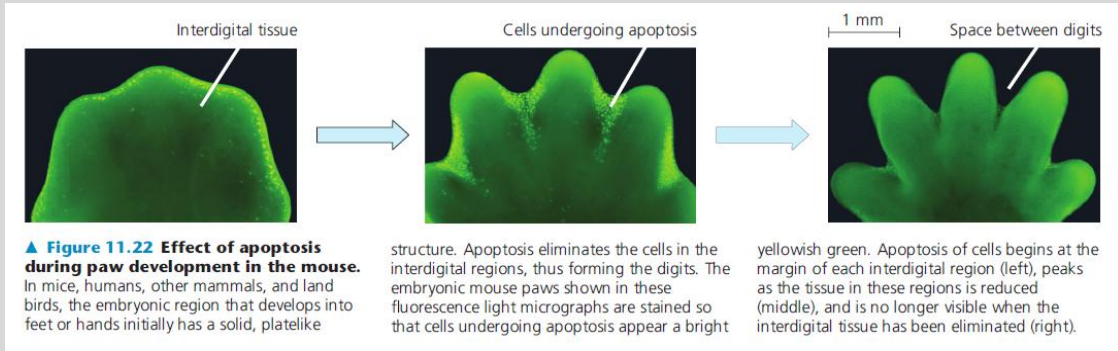
وقد وضع العالم Kerr تعريف للموت الخلوي المبرمج على أنه: ظاهرة البيولوجية الأساسية مع آثار واسعة النطاق في حركية النسيج.⁴

² Molecular Biology of the Cell. Fourth edition -- NCBI Bookshelf.

³ (Pentikainen, 2002; Rathmell and Thompson, 2002; Croft *et al.*, 2005)

⁴ Classification of cell death – NCBI

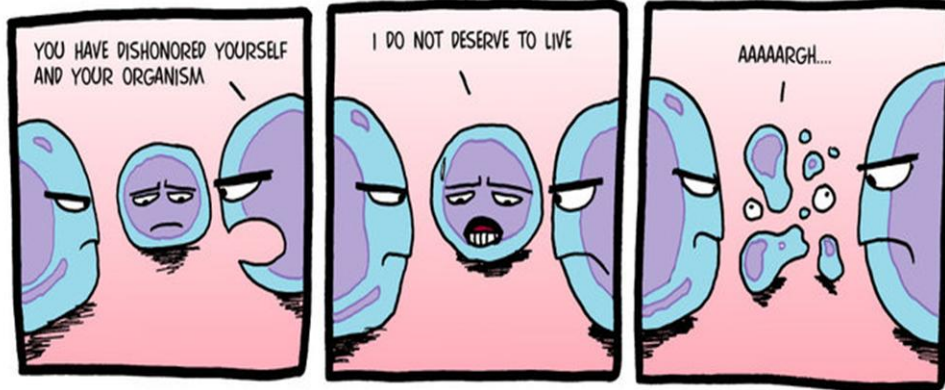
كما أثارت ظاهرة الموت الخلوي المبرمج تساؤل العديد من العلماء المهتمين بمجال بيولوجيا الخلية من حيث ماهية الأسباب التي أدت إلى حدوث ذلك الموت المفاجئ للخلية. ثم بدأت ملاحظات العلماء بأن ذلك الموت الخلوي المبرمج قد يحدث بسبب العديد من العوامل فقد يحدث نتيجة افتقاد الخلية لأحد العناصر الهامة واللازمة لاستمرار حياتها أو نتيجة لتلف DNA أو المعاملة بعقاقير ذات سمية خلوية أو بالتعرض للأشعة أو فقد إشارات البقاء أو الجهد التأكسدي... الخ. كل هذه العوامل قد تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج الذي يحدث كنتيجة لاستجابة الخلايا لإشارات داخلية وخارجية المنشأ⁵



الشكل-1- يظهر في هذه الصور إحدى الاستخدامات للموت الخلوي المبرمج في الجسم حيث تمثل الصورة زوال الأغشية بين أصابع الفأر في أولى مراحل حياته.

إن تكاثر الخلايا وحدث الموت الخلوي المبرمج هما عمليتان أساسيتان وضروريتان لصيانة الأنسجة وثباتها في جسم الإنسان وغيره من الحيوانات. وكلتا العمليتين تتضمنان سلسلة من الأحداث الجزيئية المعقدة⁶ وأثناء نمو الكائن تكون عملية إنتاج الخلايا أكثر من عملية الموت الخلوي المبرمج.⁷

⁵ (Dibartolomeis and Mone, 2003)
⁶ (Schutte *et al.*, 2004)
⁷ (Meier *et al.*, 2000)



APOPTOSIS
cellular
harakiri

الشكل-2-

3 - التمييز بين الموت الخلوي المبرمج والموت الخلوي بالتتكزز أو النخر:

يحدث الموت الخلوي بالتتكزز أو النخر عندما تصاب الخلية بصورة بالغة أو عندما يتوقف الدم عنها ومن ثم حرمانها من الأكسجين على سبيل المثال. ويمثل الانتفاخ سمة واضحة، فالعضيات الداخلية - وأشدها وضوحاً الميتاكوندريا - والخلية بكاملها تنتفخ وتتمزق وتحدث هذه التأثيرات لأن الإصابة تمنع الخلية من ضبط التوازن الخاص بسائلها وأيوناتها، أي الماء والجزئيات المشحونة (لاسيما أيونات الصوديوم والكالسيوم) التي تُضخ عادة خارج الخلية لكنها في حالة الإصابة تتدفق إلى داخل الخلية.⁸

مما يؤدي إلى انفجار الخلية مطلقة محتوياتها إلى الفراغات بين الخلوية المجاورة، مما يعرض الخلايا المجاورة للأذى أو الموت إذ أن الأجسام المحللة Lysosomes قد تسبب قتل الخلايا المجاورة وقد تكون النتائج جسيمة. ويمثل الالتهاب سمة مميزة أخرى، فالبلعميات

VanCruchten and VanDen, 2002; Giorgio *et al.*, 2005⁸

الكبيرة الجواله والخلايا الدموية البيضاء الأخرى للجهاز المناعي تتجمع حول الخلايا المنخورة وتلتهمها.⁹

ويساعد الالتهام على الحد من العدوى (Infection) وعلى إزالة الحطام، إلا أن فاعلية الخلايا الدموية البيضاء وإفرازاتها ربما تؤدي أيضاً النسيج السليم المجاور وفي بعض الأحيان يكون ذلك الأذى واسعاً. أما عند مراقبة الخلية التي تعاني الموت الخلوي المبرمج، فيلاحظ أنها تمر بعدة خطوات، وكان أول من قام بتوضيح تلك الخطوات الباحث Wyllie (1980) من خلال ما شاهده على خلايا الغدة الدرقية التي عوملت بهرمونات Glucocorticoids فلم يرى أي انتفاخ ولكن الخلية الميتة بهذه الطريقة انكشمت نتيجة لخروج الماء منها وانسحبت بعيداً عن جاريتها وسرعان ما بدت وكأنها تغلي، لتشكل فقاعات (حويصلات Blebs).

الخلاصة:

يمكن اعتبار الموت الخلوي المبرمج هو طريقة الجسم المفضلة و الأكثر اعتماداً لتنظيم الأنسجة و تعدد الخلايا و توزيعها مع المحافظة على السلامة الخلوية للجسم بقتل أي خلية مصابة أو ضعيفة و إيقاف انتشار الأمراض أو الالتهابات و لهذه التقنية دور كبير في نمو الجسم و تطوره فتعتبر المتحكم الرئيسي بهذا الأمر.

و نجد أن دراسة هذه التقنية تتقاطع مع الكثير من الأبحاث المرضية و السرطانية حيث يلاحظ عند المصابين بمرض السرطان و المشكلات الالتهابية نقص في معدل الموت الخلوي المبرمج بسبب تشكل طفرات جينية في الحمض النووي للخلايا مسؤولة عن تنظيم تركيب الحمض النووي و المحافظة عليه من الأذى أو إصدار الأوامر لبدء الموت الخلوي المبرمج للخلية بحالة الأذى الكبير.

الفصل الثاني: آلية الموت الخلوي المبرمج وتأثيرها على الخلية:

ولقد قسمت مراحل تدمير الخلية التي تعاني الموت الخلوي المبرمج إلى ثلاث مراحل هي:

1 - مرحلة التحرر من النسيج:

⁹ Leist and Jaattela, 2001; Orlando et al., 2006

تتفصل الخلية خلال هذه المرحلة من الحشوة الخارج خلوية وتصبح مستديرة وتبتعد عن الخلايا المجاورة.

2 - مرحلة التحوصل وظهور الفقاعات:

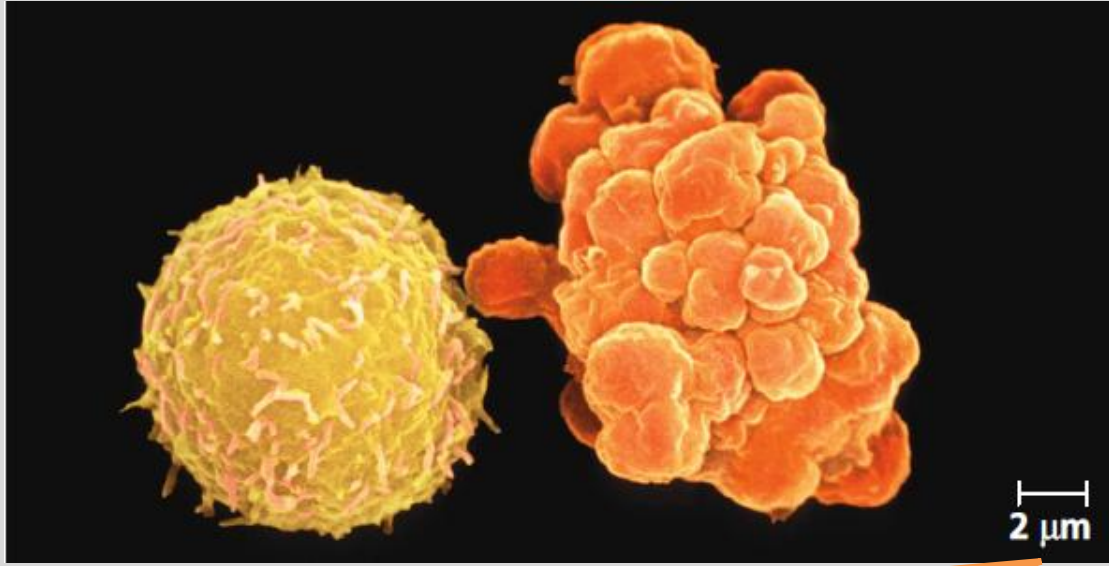
تتكتمش خلال هذه المرحلة خيوط الأكتين والميوزين Actin-myosin وتقترن بمحاورها مع الهيكل السيتوبلازمي وغشاء الخلية لتتكون الحويصلات والفقاعات.

3 مرحلة التكثف:

تتكثف الخلايا خلال هذه المرحلة وتتجزأ إلى تراكيب محاطة بأغشية محكمة تسمى بأجسام الموت الخلوي المبرمج Apoptotic bodies التي تحتوي على السيتوسول والكروماتين المتكثف أو المتغلظ والعضيات.¹⁰ أما النواة التي تبدلت قليلاً أثناء عملية الموت الخلوي بالتتكثف، فتتخضع لتغيرات درامية ثابتة أثناء عملية الموت الخلوي المبرمج أبرزها تكثف كروماتين النواة مشكلاً كتلة واحدة أو أكثر بالقرب من غلاف النواة وكذلك انكماش الخلية و السيتوبلازما تحت تأثير قوة قابضة Contractile force ناشئة من ألياف الهيكل الخلوي كما يتبع ذلك تحطيم البروتينات التركيبية للنواة كانشقاق الصفيحة النووية (اللامينا) Lamina وخيوط الأكتين، كما أن هناك تغيرات شكلية أخرى تتمثل في فقدان الزغبات الدقيقة Microvilli الارتباط بين الخلايا. وهناك أيضاً بعض التغيرات الكيموحيوية مثل نقل الدهن الفوسفاتي Phosphatidylserine إلى الطبقة الخارجية لغشاء الخلية وزيادة أيونات الكالسيوم Ca^{++} داخل الخلية وتجزؤ الDNA.¹¹

Orlando *et al.*, 2006¹⁰

Cohen and Duke, 1992; Cohen, 1994; Delafuente *et al.*, 2002; Chua *et al.*, 2003; Bello *et al.*, 2004; Humphrey ¹¹ *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2005



الشكل 3- الموت الخلوي المبرمج لكرية دم بيضاء . يمكن المقارنة بين كرية دم بيضاء طبيعية في اليسار و أخرى يحدث فيها الموت الخلوي المبرمج على اليمين. الخلية المصابة تنقلص و تشكل فقاعات التي بالنهاية تنفصل و تنقسم الخلية و تتحلل.

يتم التهام أجسام الموت الخلوي المبرمج بواسطة الخلايا البالعة الكبيرة وبذلك يتم إزالتها من النسيج دون أن تستثير أي استجابة التهابية.¹² ويمكن المقارنة بين خصائص الموت الخلوي المبرمج والموت الخلوي بالتكزز من خلال **الجدول (1)**.

الجدول (1): يوضح الخصائص الشكلية للتكزز والموت الخلوي المبرمج :

الموت الخلوي بالتكزز	الموت الخلوي المبرمج
Morphological features الخصائص الشكلية	
- فقدان لسلامة الغشاء البلازمي.	- تحوصل الغشاء البلازمي وعدم فقدان ماهيته
- يبدأ بانتفاخ السيتوبلازما والميتاكوندريا.	- تجمع الكروماتين عند الغلاف النووي.
- ينتهي بتحلل كلي للخلية.	- يبدأ بانكماش السيتوبلازما وتغلظ النواة.
- عدم تكون حويصلات.	- ينتهي بتجزؤ الخلايا إلى أجسام صغيرة.
- انتفاخ العضيات وتحللها.	- تكون حويصلات (أجسام Apoptotic).
	- تتكون في الميتاكوندريا ثغوب تتضمن بروتينات العائلة bcl-2.
Biochemical features الخصائص الكيموحيوية	
- عملية تفتقد تنظيم الاتزان الداخلي للأيونات.	- عملية شديدة التنظيم وتتضمن خطوات تنشيط وخطوات إنزيمية.

- يحتاج إلى طاقة (عملية نشطة، لا تحدث عند 4 م°).	- لا يحتاج إلى طاقة (عملية سلبية، تحدث عند 4 م°). أيضاً عند 4 م°).
- تجزؤ غير عشوائي لل DNA (سلم ال DNA) ويحدث بعد التحلل.	- تجزؤ عشوائي للDNA ويحدث قبل التحلل.
- تحرر عوامل متنوعة مثل Cytochrom-C و AIF من الميتاكوندريا إلى السيتوبلازما.	
- تنشيط لسلسلة Caspases.	
الأهمية الفسيولوجية Physiological significance	
- يؤثر على خلايا فردية.	- يؤثر على مجاميع خلوية.
- يستحث بواسطة محفزات فزيولوجية (فقدان عوامل النمو - تغير في البيئة الهرمونية وغيرها).	- يستحث بواسطة اضطرابات غير فسيولوجية (السموم - الفيروسات المحللة - نقص الأوكسجين).
- الالتهام بواسطة الخلايا المجاورة أو الملتهمة.	- الالتهام بواسطة الخلايا الملتهمة.
- لا تحدث استجابة مناعية.	- تحدث استجابة مناعية.

أهمية الموت الخلوي المبرمج:

تعتبر عملية الموت الخلوي المبرمج هامة للاتزان النسيجي وبقاء الجسم صحيحاً وسليماً على قيد الحياة. فهي عملية منّظمة ومُنظمة في الوقت ذاته "Regulated and ¹³ regulator

وتعتبر هذه العملية من أهم عمليات التنظيم الفسيولوجي دون المستوى النسيجي، وهي في غاية الأهمية لنمو وحيوية الأنسجة والأعضاء في الكائنات الحية عديدة الخلايا في الظروف الفسيولوجية والمرضية.¹⁴ فخلال التكوين الجنيني، يتم إنتاج العديد من الخلايا الزائدة التي تخضع في النهاية للموت الخلوي المبرمج وبذلك تساهم في تشكيل العديد من الأنسجة والأعضاء. ولقد لوحظ الموت الخلوي المبرمج من خلال العديد من الوظائف الحيوية الطبيعية خاصة أثناء فترة التشكل مثل تخلص الجنين من الوترات (الأغشية) Webs بين الأصابع وإزالة الذيل في طور أبي ذنبية وعملية التحول في الحشرات.¹⁵ وسقوط طبقة الرحم الداخلية في الإناث خلال الدورة الشهرية.

¹³ (Pentikainen, 2002; Schutte *et al.*, 2004; Vondracek *et al.*, 2006)

¹⁴ Bello *et al.*, 2004; Vondracek *et al.*, 2006

¹⁵ Duke *et al.*, 1996; Canova *et al.*, 1998; Zuzarte-luis and Hurle, 2002; Bello *et al.*, 2004

عموماً إن عملية الموت الخلوي المبرمج لها أهمية حيوية واسعة الانتشار. فهي تلعب دوراً هاماً في عمليات التكوين والتميز والتكاثر والتنظيم البدني الداخلي ووظيفة الجهاز المناعي وإزالة الخلايا المصابة والضارة. ولذلك فإن الخلل في وظيفة أو تنظيم هذا الموت الخلوي المبرمج يسبب حالات مرضية متنوعة. إن العيوب في عملية الموت الخلوي المبرمج التي تؤدي إلى إختلالات في العوامل الجزيئية المحفزة لهذه العملية مؤدية إلى منع حدوثها تؤدي إلى نشوء بعض الأمراض الناتجة عن تراكم الخلايا الشاذة مثل السرطان والالتهابات الفيروسية وأمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases مثل التهاب المفاصل الرثياني.¹⁶

وتحدث أو تزداد أمراض التصلب العصبي والإيدز Aids وداء الزهايمر Alzheimer وداء باركنسون Parkinson وداء هنتنغتون Huntington نتيجة للموت الخلوي المكثف.¹⁷

لا تدخل الخلية مباشرة في الموت الخلوي المبرمج، بل إن هناك تقدير أولي لنسبة الضرر بواسطة حساسات التلف Damage sensors التي تتمثل في عدة جينات أشهرها جين P53 الذي يكون تأثيره معتمداً على موقع الضرر ونوعه واتساع دائرته. فإذا كان الضغط الخلوي كبيراً، فإن الخلية تموت بالتتركز؛ أما إذا كان الضغط دون مستوى موت الخلية بالتتركز واستطاعت بروتينات الخلية أن تحميها وتقاوم الأذى حتى يزول فالخلية تعود لطبيعتها. أما إذا كان مستوى الأذى متوسطاً ولم تستطع بروتينات الخلية حمايتها، ينشط حينذاك برنامج الموت الخلوي المبرمج.

تُصنَع معظم الخلايا مجموعات بروتينية كأسلحة للتدمير الذاتي، فإذا كانت الخلية مفيدة للجسم، فإنها تقيد تلك الأسلحة، أما إذا أصيبت الخلية بأذى وأصبحت تشكل خطراً على جسم الكائن الحي فإن تلك البروتينات المميّنة تتحرر وتبدأ عملها.

* * * * *

¹⁶ Dibartolomeis and Mone, 2003; Nagata *et al.*, 2003; Kang *et al.*, 2006; Vondracek *et al.*, 2006
¹⁷ Wild, 1998; Fadeel *et al.*, 1999; Reed, 2002; Fleischer *et al.*, 2006

الآلية الجينية و التحت خلوية للتحكم بالموت الخلوي المبرمج

الفصل الأول: الآلية الجينية والتحت خلوية للتحكم بالموت الخلوي المبرمج:

الآليات الجينية لمسارات إشارة الموت الخلوي المبرمج:

Molecular Mechanisms of Apoptosis signaling pathways:

منذ ملاحظة ظاهرة الموت الخلوي المبرمج على أيدي العلماء وحتى الآن انهمك عدد لا يحصى من الباحثين بمعرفة كيف ومتى تقتل الخلايا نفسها. وما زالت هناك أسئلة كثيرة دون أجوبة، لكن تم التوصل لبعض المبادئ الأساسية.¹⁸

فقد بينت بعض الدراسات أن ثمة جينات خاصة تستحث عند استعداد الخلية للموت بهذا الشكل وقد أطلق على هذه الجينات اسم الجينات المميتة أو جينات موت الخلية نظراً لطبيعة عملها.

1 - إشارات موت متنوعة تنشط مسارات إشارة مشتركة:

Various death signals activate common signaling pathways:

يتم تنظيم الموت الخلوي المبرمج بطريقة دقيقة للغاية ويتفاعل العديد من العوامل المتنوعة من خارج أو داخل الخلايا منها ربط وكبح المستقبلات السطحية للخلية أو تلف ال DNA كمسبب للعيوب في آليات إصلاحه أو بمعاملته بعقاقير ذات سمية خلوية أو الأشعة أو فقد إشارات البقاء أو بإشارات متناقضة لدورة الخلية أو بإشارات موت تكوينية.¹⁹

وبالرغم من التنوع الكبير في إشارات الموت، إلا أنها جميعاً تؤدي في النهاية إلى تنشيط جهاز موت خلوي مشترك يتسم بالخصائص المميزة للموت الخلوي المبرمج.

¹⁸ Duke *et al.*, 1996
¹⁹ Ishizaki *et al.*, 1995; Weil *et al.*, 1996

2 - أنزيمات الكاسبيس Caspases enzymes:

وجد أن موت الخلايا المبرمج يعتمد على بعض الإنزيمات الهاضمة للبروتينات Proteases والتي تسمى بالكاسبيس (Caspases).

وهذه الإنزيمات مسؤولة عن التفكيك الخلوي المبرمج حيث تلعب دوراً مركزياً مهماً في شبكة إشارة الموت الخلوي المبرمج. وحتى الآن، تم التعرف على 7 أنواع مختلفة من الكاسبيس في ذبابة الدروسوفيلا *Drosophila* و 15 نوعاً مختلفاً في الثدييات منها Caspase 11,12 حددت فقط في الفئران.²⁰

والياً، توضع الكاسبيس في مجموعتين هما: المجموعة المبدئة Initiator caspases والمجموعة المنفذة Executioner caspases.

عندما يتم تنشيط إنزيمات الكاسبيس عن طريق المحفزات المختلفة من داخل أو خارج الخلية، فإنها تعمل على تنشيط الإنزيم الهاضم لل DNA والمسمى Caspase-activated DNase (CAD)؛ وتتم هذه العملية كالتالي:

أ - يكون الأنظيمان CAD و ICAD الكابح له مرتبطين ارتباطاً بروتيني قوي مما يكبح CAD من الدخول للنواة.

ب - عند تنشيط الكاسبيس، يحطم الأنظيم التركيب البروتيني وتفكيك الارتباط الأنزيمي بين CAD و ICAD لينطلق إنزيم CAD حراً في السيتوبلازما.

ج - بعد ذلك يدخل إنزيم CAD إلى النواة ويبدأ بتجزئة ال DNA.²¹

3 - مسارات الموت الخلوي المبرمج:

Intrinsic pathways:

أ - مسارات داخلية:

²⁰ Duke et al., 1996; Cohen, 1998; Richardson and Yung, 1999; Denault and Salvesen, 2002; Eckhart et al., 2005

²¹ A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD - NCBI

تتضمن الكاسبس-9 الذي يتم تنشيطه خلال أحداث موت أولية Proapoptotic ميتاكوندرية عندما يسمى بجسم الموت الخلوي المبرمج Apoptosome وهو عبارة عن معقد إشارة موت بروتيني سيتوسولي يتم تكوينه بعد تحرر Cytochrom-C من الميتاكوندريا، ويتألف من [ATP, Procaspases-9, ApaF-1, Cytochrom-C]. الذي يقوم بتنشيط الكاسبس المبدئة، والتي بدورها تنشط الكاسبس المنفذة - عن طريق التحلل البروتيني لكل من Procaspase 3, 6, 7 والتي تقوم بتجزئة مجموعة من الركائز البروتينية الخاصة بما فيها الكاسبس الأولية نفسها لتعمل على تسهيل وتضخيم إشارة الموت ويحدث موت الخلية بمظاهره الشكلية والكيموحيوية التي تشاهد عادة. ²²

Extrinsic pathways:

ب - مسارات خارجية:

يمكن تفعيل procaspases من خارج لخلية عن طريق تفعيل مستقبلات الموت على سطح الخلية. على سبيل المثال يمكن أن تحفز الخلايا الموت المبرمج عن طريق إنتاج بروتين يدعى رابط Fas التي تربط لمستقبلات البروتين على سطح الخلية الهدف. البروتينات تتجمع و تجند و تنظم بروتينات رابطة التي تصل بين جزيئات procaspase-8 التي تلتصق ببعضها و يتم تفعيلها مما يؤدي لتفعيل الكاسبس المبدئة و بداية سلسلة الموت الخلوي المبرمج, ²³ و هناك مستقبلات أخرى للموت الخلوي المبرمج مثل TNFR-1 و CD95 . (سعود، 2007)

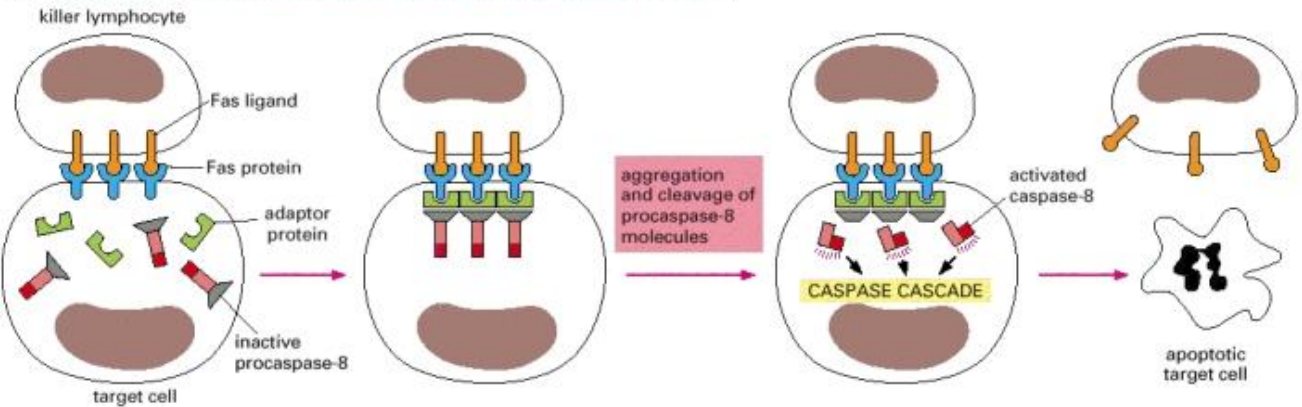
تعتبر العائلة bcl-2 هي المسؤولة عن الوصل بين المسارات والميتاكوندريا ولاسيما عضوها Bid الذي يقطع بواسطة الكاسبس-8 وينتقل بشكله المبتور tBid للميتاكوندريا ولذلك تكون الخلية سرطانية عند وجود طفرات أو مشاكل في DNA تؤدي إلى زيادة كمية bcl-2.

Susin et al., 1999; Stoica et al., 2001; Acehan et al., 2002; Green et al., 2002; Diaz et al., 2003; Bello et al., 2004; Shi et al., 2004

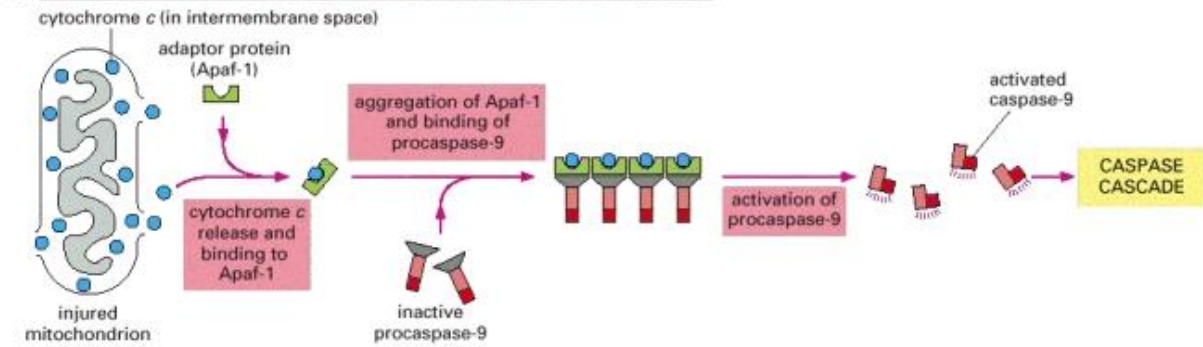
Molecular Biology of the Cell. 4th edition -- NCBI Bookshelf. ²³

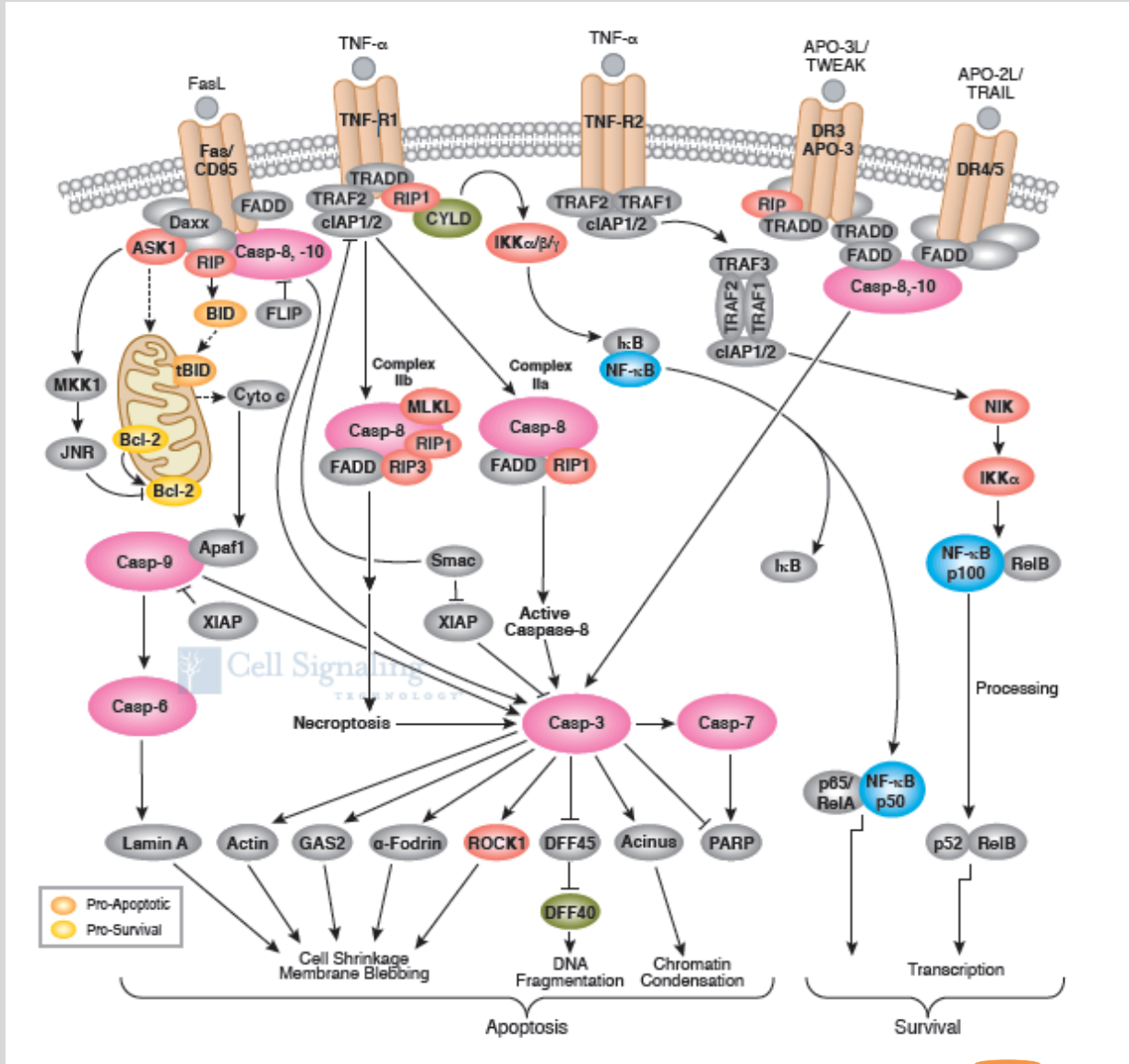
الشكل-4 في القسم الأول يتبين طريقة ارتباط ربيطات الفاس ببروتيناتها مما أدى إلى تفعيل كاسبيد كاسبيس وإصابة الخلية الهدف بسلسلة الموت الخلوي المبرمج. أما في القسم الثاني فيظهر طريقة تفعيل الموت الخلوي المبرمج من داخل الخلية عن طريق الميتاكوندريا التي أدت لارتباط البروتينات وتفعيل كاسبيس 9 الذي أدى لتفعيل procaspase ونشوء كاسبيس كاسبيد.

(A) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM OUTSIDE THE CELL (EXTRINSIC PATHWAY)



(B) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM INSIDE THE CELL (INTRINSIC PATHWAY)





الشكل 5- يبين بالشكل مسارات الموت الخلوي المبرمج الخارجية و تتابع سلسلة الكاسبيس في الخلية وصولاً إلى الموت المبرمج للخلية.

4 - الميتاكوندريا كمنظمات مركزية لمسارات الموت الخلوي المبرمج الداخلية:

بالإضافة إلى تضخيم وتسهيل مسارات الموت الخلوي المبرمج الخارجية، فإن الميتاكوندريا تلعب، أيضاً، دوراً مركزياً في تقوية وتكامل وانتشار إشارات الموت الناشئة داخل الخلية كتلف ال DNA والضغط التأكسدي والتجوية والإشارات المستحثة بالعقاقير المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان.²⁴

Rathmell and Thompson, 2002; Bello, *et al.*, 2004; Park *et al.*, 2005²⁴

إن معظم ظروف تحفيز الموت الخلوي يتضمن تغيرات مفاجئة في نفاذية أغشية الميتاكوندريا وتعطيل قدرة النقل الغشائي الداخلي أو ما يسمى بتحويل النفاذية (PT) نتيجة تغيرات في شحنات الغشاء وفتح قنوات الأيونات المعروفة بثغور تحويل النفاذية الميتاكوندريّة Mitochondrial PT Pores, وفتح تلك القنوات يجعل الماء والمواد المذابة التي لها كتلة جزيئية تقل عن 1.5 كيلو دالتون (ك د), تقريباً, تدخل إلى الحشوة بين الغشائين الداخلي والخارجي, مما يمزق الغشاء الخارجي وتحرر البروتينات الميتاكوندريّة إلى السيتوبلازما وبالتالي تنشيط جسم الموت الخلوي المبرمج وسلسلة الكاسبيسس وعوامل أخرى مثل (AIF)

25

إن الخلايا التي تمتلك القدرة على حث الموت الخلوي المبرمج بطريقة مباشرة ومعتمدة على الـ Caspase وبصورة رئيسية تسمى بالنوع - 1، بينما إذا كانت الإشارة الآتية من المستقبل المنشط لا تنتج سلسلة إشارات الـ Caspase وبقوة كافية لتنفيذ موت الخلية بنفسها فإن الإشارات تحتاج إلى تضخيم عن طريق مسارات الموت الخلوي المعتمدة على الميتاكوندريا وتسمى في هذه الحالة بالنوع 2. (سعود، 2007)

الفصل الثاني: صفات الأنظيمات والجينات المتحكمة بالموت الخلوي المبرمج:

الجين P53 مزيل الورم - حارس الجينوم:

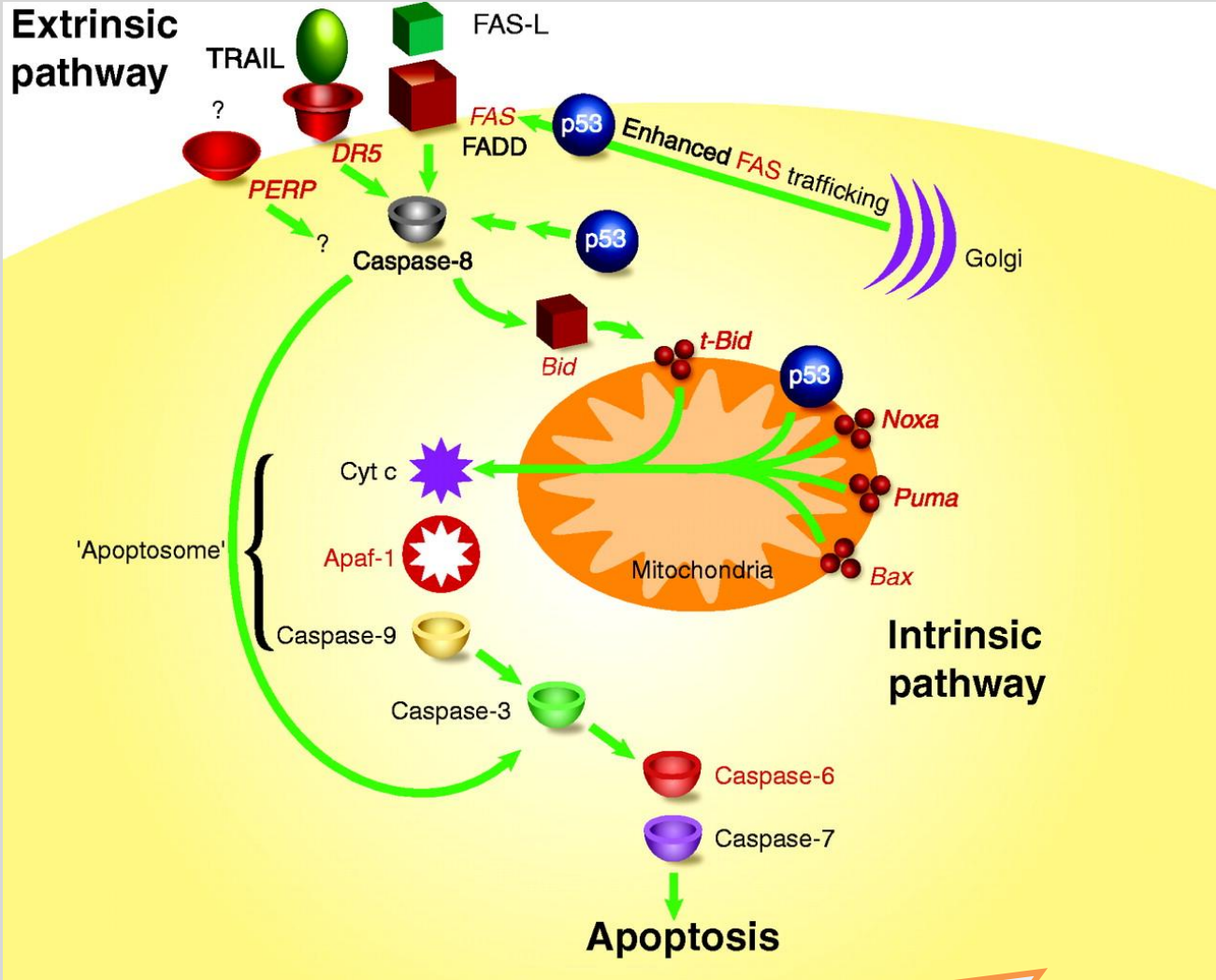
إن التعرض للإجهاد الخلوي قد يؤدي إلى تفعيل قاعم الورم P53 الذي يعتبر مسؤول عن تنشيط نمو الخلية وإيقاف نموها لوقت الإصلاح والترميم في مراحل محددة من نمو الخلية وإما تنشيط سلسلة عمليات الموت الخلوي المبرمج بعد تقييم الأضرار وإما حدوث موت الخلية بالتكرز ويؤثر على هذا القرار منها:

- 1- نوع الخلية.
- 2- درجة الإجهاد المحقق للخلية.
- 3- وجود الأنظيمات أو البروتينات المسؤولة عن تنشيط أو تثبيته P-53.

وينقذ هذا الجين الـ DNA من كثير من الأضرار ويحافظ على البنية الوراثية الصحيحة ونلاحظ في أكثر الحالات السرطانية وجود طفرات في هذا الجين.

يتحكم الجين بالعملية عن طريق شبكة P-53 المنتشرة بالخلية والتي تعمل عبر مسارين هما:

- 1- خارجي: مسار مستقبلات الموت الذي يفعل سلسلة الكاسبيس ويؤدي لبداية العملية.
- 2- داخلي: مسار الميتاكوندريا الذي يعتمد على التأثير بتوازن عائلة bcl-2 مما يسمح بتشكيل جزيء الموت الخلوي المبرمج وتفعيل الكاسبيس.²⁶



الشكل 6- نموذج للموت الخلوي المبرمج بواسطة الجين P53. هذا النموذج يصور دور ووظيفة P53 في مساري الموت الخلوي المبرمج الداخلية والخارجية. جينات P53 الهدف ظاهرة باللون الأحمر. التقاء كل من المسارين الداخلي والخارجي عبر Bid موضح...

جين bcl-2:

جين مسرطن Oncogene يلعب دوراً مهماً في كبح الموت الخلوي المبرمج. فلقد دلت الأبحاث على أن الخلايا التي أنتجت مستويات عالية من تعبير هذا الجين أو تمت إصابتها به كانت مقاومة للموت الخلوي المبرمج الذي تم حثه مما أدى إلى تكون أورام سرطانية مما يدلنا على أهمية هذا الجين وجين P53 اللذان عن طريقهما يتم التحكم بالأورام والسرطانات.

هناك بعض الجدل حول كيفية تنظيم عائلة Bcl-2 للموت الخلوي المبرمج. وأحد الآراء يفترض أن أعضاء Bcl-2 من الممكن أن تنظم تنشيط الكاسبيس وبطريقة مباشرة، بينما يفترض الرأي الآخر أن هذه العائلة تعمل وبصورة رئيسية على حماية وسلامة الميتاكوندريا. إلا أن المرجح هو أن المهمة الأساسية لأفراد عائلة Bcl-2 في الثدييات هي حماية وسلامة الميتاكوندريا وتنظيم تحرر البروتينات الميتاكوندرية إلى السيتوبلازما. كما أن أعضاء Bcl-2 المضادة للموت الخلوي المبرمج يكبح نشاط أعضاء Bcl-2 التي تسمح للموت الخلوي Proapoptotic عن طريق ارتباطها بحقولها وبالتالي تثبيط أحداث الميتاكوندريا التي تسمح بإحداث مراحل الموت الخلوي المبرمج الأولية.

- الخاتمة -

نستنتج بعد قراءة هذا البحث بأن الموت الخلوي المبرمج هو العملية التنظيمية الأساسية التي يستخدمها جسم الإنسان للتنظيم النسيجي و التخلص من الخلايا المصابة في نسيج معين و أن هذه العملية يتم التحكم بها من ناحية تحت خلوية أكثر من خلوية و يجب تعميق البحث بدراسة الأنظيمات و الجينات المسؤولة عن العملية و لاسيما bcl-2 , P53 المتحكمان الأساسيان بهذه العملية و نرى بأن تقاطع هذا البحث مع الكثير من الأبحاث المرضية و السرطانية يمكن استخدامه في العديد من العلاجات السرطانية عن طريق حقن و صيالات في منطقة الخلايا المستهدفة لتفعيل مستقبلات الموت كما يمكن حقن بروتينات لتخفيف كميات bcl-2 في الخلية مما يعيد التوازن للعملية و يمكن المعالجة عن طريق معالجة أي طفرات في P53 لأن هذا الأمر لا يزال مفتاح العملية منذ بداية الأبحاث حتى الآن و هذه هي الناحية التي يتوجه العلم للتركيز عليها و دراستها و هذا ما يؤكد إمكانية التحكم بهذه العملية لمعالجة العديد من الأورام و الإصابات.

- فهرس الصور -

- الشكل-1-الصفحة 6:

صورة توضيحية لمنطقة الأغشية بين الأصابع في يد الفأر خلال عدة مراحل من نموه كجنين.

Campbell Biology – unit 2 the cell – Cell communication- Page 225

- الشكل-2-الصفحة 7:

صورة فكاوية تخيلية لتوضيح فكرة الموت الخلوي المبرمج بتأثير الخلايا على بعضها

الباحثون السوريون – الموت الخلوي المبرمج

<http://www.syr-res.com/article/R3798.html>

- الشكل-3-الصفحة 10:

صورة ثلاثية الأبعاد توضح الخواص الشكلية بين كرية بيضاء سليمة وكرية بيضاء تخوض عملية الموت الخلوي المبرمج.

Campbell Biology – unit 2 the cell – Cell communication- Page 223

- الشكل-4-الصفحة 16:

مخطط تخيلي يمثل مسارات الموت الخلوي المبرمج الداخلية والخارجية

Programmed Cell Death (Apoptosis) - NCBI:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26873/>

- الشكل-5-الصفحة 17:

مخطط يظهر مسارات الموت الخلوي المبرمج الأنزيمية الكاملة في الخلية بالتفصيل:

Death Receptor Signaling Pathway – Cell Signaling Technology:

<http://www.cellsignal.com/common/content/content.jsp?id=paths-ways-apoptosis-death>

- الشكل-6-الصفحة 19:

صورة توضيحية توضح عمل مستقبلات الموت وطريقة تفعيلها البروتينية لمسارات الموت الخلوي المبرمج.

Apoptosis - the p53 network – journal of the cell:

<http://jcs.biologists.org/content/116/20/4077/F1.expansion.html>

المصادر والمراجع:

- 1- بحث الموت الخلوي المبرمج – جامعة الملك سعود
<http://faculty.ksu.edu.sa/sksa7/Pages/%D8%A7%D9%84%D9%85%D9%88%D8%AA%D8%A7%D9%84%D8%AE%D9%84%D9%88%D9%8A%D8%A7%D9%84%D9%85%D8%A8%D8%B1%D9%85%D8%AC.aspx>
- 2- A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD – NCBI:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422506>
- 3- Programmed Cell Death (Apoptosis) – NCBI:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26873/>
- 4- Classification of cell death -NCBI:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744427/>
- 5- Cell Death الموت الخلوي -موقع العيادة السورية
<http://www.syrianclinic.com/vb/threads/8460%D8%A7%D9%84%D9%85%D9%88%D8%AA-%D8%A7%D9%84%D8%AE%D9%84%D9%88%D9%8A-Cell-Death>
- 6- Apoptosis - the p53 network - journal of cell science:
<http://jcs.biologists.org/content/116/20/4077.full>