**النمو والتكاثر**

تكون الخلايا حقيقية النواة متشابه بشكل أساس ولذلك يمكن دراستها في الاحياء المجهرية حقيقية النواة حتى يمكن توفير معلومات عن أساسيات السيطرة عليها في خلايا الاحياء الراقية وتأتي السرطانات في مقدمتها، وهي أكثر تعقيدا من الخلايا بدائية النواة وهذا ينعكس على مختلف الجوانب المتعلقة بها، فنمو الخلية يمر بدورة معقدة تسمى دورة الخلية Cell cycle والتي يمكن ان تستمر ساعات.

وتكون ضمن احداث منظمة مسيطرة عليها وتمر اثناء النمو بطورين اساسية وهي الطور البيني Interphase وطور الانقسام الخيطي Mitosis، والطور البيني يلي انقسام السايتوبلازم Cytokinesis لتكوين خليتين بنوية جديدة، ويشكل الانقسام الخيطي وانقسام السايتوبلازم حوالي 5% من مدة دورة الخلية، اما الباقي 95% فتقضيه الخلايا في الطور البيني الذي يمثل المدة الواقعة بين انقسامين خيطية او نووية متتالية. وتمر الخلايا ضمن مراحل محددة يكون النمو والفعاليات الحيوية مستمرة ما عدا تضاعف DNA الذي يحدث في طور معين. واجهزة التنظيم اثناء الدورة اضافة الى السيطرة الصارمة على أحداث الدورة تربط مع الاشارات والمحفزات الآتية من خارج الخلايا و من داخلها والتي تسيطر على تكاثر الخلايا.

واثناء الطور البيني تكون الكروموسومات رفيعة وغير مكثفة ومنتشرة في النواة لذلك تظهر النواة متجانسة من الناحية المظهرية. اما على المستوى الجزيئي والوظيفي فان الطور يمثل المرحلة التي تنمو فيها الخلية وتضاعف مادتها الوراثية ويتضاعف حجمها أيضاً وبشكل مرتب وبأحداث متوالية لغرض تهيئة الخلية للانقسام.

اما عملية تخليق DNA وتوقيته فانه يؤدي الى تقسيم دورة الخلية الى مراحل متميزة كما موضحة في الشكل الآتي (شكل 1).

والمراحل

• هي M الذي يمتد على مدى مراحل ثانوية هي :

- الطور التمهيدي Prophase

- طور التقابل او الاستوائي Metaphase

- الطور الانفصالي Anaphase

- الطور النهائي Telophase

**أما مراحل دورة الخلية فهي :**

• (Gap 1) G1 المرحلة التي تلي طور الانقسام وتمثل المرحلة بين عملية الانقسام الخيطي وبداية تخليق DNA في الخلايا الجديدة وأثناء هذه المرحلة تكون الخلايا نشيطة من الناحية الايضية وتنمو باستمرار ولكن لا تتضاعف مادتها النووية.

• (Synthesis) S وهو طور أو مرحلة تخليق DNA وتضاعفه وهو الطور الذي يلي G1.

• (Gap2) G2 المرحلة التي تأتي بعد اكتمال تضاعف DNA وفيه تستمر الخلايا بالنمو ومضاعفة مكوناتها للتهيئة لعملية الانقسام الخيطي.

وتختلف المراحل او الاطوار في المدة التي تستمر فيها اعتمادا على نوعية الخلايا والظروف المحيطة. وفي الخلايا المعتدلة النمو وبوجود ظروف مثلى يمكن ان تستغرق G1 اغلب الوقت اذ تشغل حوالي 50-45% من دورة الخلية، اما عمليات تخليق DNA فقد تشغل حوالي ثلث مدة الدورة 33%، G2، والتي تعقب عمليات التخليق فتشغل حوالي 17% ويشغل طور الانقسام M أقل الأوقات حوالي 4%.

وتختلف مدة دورة الخلية في الأنواع والأجناس المختلفة فدورة حياة الخميرة Saccharomyces cerevesiae تصل الى حوالي 90 دقيقة في حين ان مزارع خلايا الإنسان قد تطول الى 24 ساعة، وتحصل الاختلافات ضمن النوع الواحد فالخلايا الجنينية في الإنسان والتي تكون سريعة النمو فتصل مدة دورتها الى حوالي 30 دقيقة ولا يحصل في هذه الدورة نمو وانما تتلاحق المراحل فيها بسرعة.

والخلايا في مرحلة G1 يمكن ان تدخل مرحلة الهجوع Go والتي تبقى فيها نشطة من الناحية الايضية ولكن لا تنقسم الا اذا استلمت اشارات او محفزات في البيئة المحيطة. ويمكن تمييز الخلايا في المراحل المختلفة بطرق مختلفة ومنها قياس DNA، فالخلايا في المرحلة G1 تكون مزدوجة الكروموسومات لذلك يكون DNA ممثلا لـ n ) 2n تمثل العدد الفرداني لكروموسومات الخلية)، اما اثناء التخليق S فان الخلايا يكون محتواها من DNA بين n 2 – 4n، والخلايا في مرحلة G2 حاوية على n 4 وكذلك اثناء طور الانقسام، ثم تقل كمية الى n 2 بعد انقسام السايتوبلازم.

**تنظيم دورة الخلية**

ان استمرار الخلايا بدورتها ينظم بواسطة اشارات خارجية تأتي من البيئة المحيطة او بواسطة اشارات داخلية تأتي من داخل الخلية، والاشارات يمكن تنسيقها في المرحلة المختلفة بواسطة نقاط السيطرة Check points التي تسمح للخلايا بالمرور من مرحلة الى اخرى واي خلل يحصل في تنظيم الدورة او نقاط السيطرة يؤثر على باقي احداث الدورة ويوقفها وبذلك تكون السيطرة على محورين التوقيت وترتيب الاحداث، وأهم نقاط السيطرة هي الموجودة في نهاية G1 والتي اكتشفت في خميرة الخبز S. cerevisiae تسمى Start والتي يقابلها في الخلايا الحيوانية نقطة التقييد Restriction point. وهي موضحة في الشكل (شكل 2).

وعند عبور الخلايا النقطة تبدأ في تخليق DNA اي الدخول الى مرحلة S وعند اكتمالها تكون الخلايا مهيأة للانقسام، ومن الاشارات الخارجية التي تستجيب لها نقطة السيطرة (START) توفر المواد الغذائية بالنسبة للخمائر وغيرها من الكائنات المجهرية حقيقية النواة، اما الاشارات الداخلية مثل حجم الخلية، كما ان الخلايا تتوقف عند هذه النقطة عند وجود اشارات التزاوج وهي بيتيدات الفرمونات التي تعطي للخلايا فردانية الكروموسومات الاشارة للدخول الى مرحلة التزاوج والاندماج مع خلية اخرى. وعليه تكون النقطة بمثابة قرار بالنسبة للخلايا اما التوقف او الاستمرار فيما اذ شعرت الخلايا بوجود المواد الغذائية الكافية لاستمرار دورة حياتها او الدخول الى مرحلة الهجوع اي Go.

وتساعد نقطة START أيضاً في تنسيق عملية تضاعف DNA وانقسام الخلية وهذا التنسيق يكون مهما بالنسبة للخلايا المتبرعمة وهي العملية التي تؤدي الى انتاج خلايا مختلفة الحجم وليس كما يحدث في باقي انواع الخلايا ، ولأجل ان تحافظ الخلايا على حجم معين فان الخلايا الصغيرة او البرعم يجب ان ينمو الى الحجم المحدد للخلية الام قبل الانقسام ولذلك فان الخلايا الصغيرة تقضي وقت اطول في مرحلة G1 مقارنة بالخلية الام. وتختلف الخلايا ومنها الخمائر في عمليات السيطرة فمثلا الخميرة Schizosaccharomyces pombe تكون السيطرة فيها عند المرحلة G2، اذ تقوم الخلايا بتحديد مدى توفر المواد الغذائية وحجم الخلية ثم تدخل الى مرحلة الانقسام، وهذه توجد في احياء اخرى.

وتكون نقاط السيطرة مهمة في الانتقال من مرحلة الى اخرى وبدونها تكون الخلايا معرضة للهلاك، فمثلا من الضروري ضمان ان الخلايا قد اكملت تضاعف DNA حتى تستمر في عملية الانقسام وإلا لا تستطيع الخلايا الناتجة استلام نسخ كاملة من المواد الوراثية، فبواسطتها يمكن السيطرة على اكمال مرحلة بالكامل قبل الدخول في مرحلة جديدة.

ومن نقاط السيطرة الاخرى هي الموجودة عند G2 وهي التي تمنع بدا الانقسام قبل انتهاء تضاعف DNA وهذه النقطة تتحسس وجود DNA غير المتضاعف الذي يعطي اشارة لوقف دورة الخلية الى حين اكمال تضاعف DNA ثم بعد ذلك يزال التثبيط لتدخل الخلايا الى طور M ويتوزع DNA المتضاعف على الخلايا الجديدة. كما ان الدورة يمكن ان تتوقف عند هذه النقطة عند حصول ضرر للـ DNA بواسطة الاشعاع او اي من العوامل الاخرى. والحقيقية ان DNA المتضرر يمكن ان يوقف دورة الخلية أيضاً عند G1 لحين اجراء الاصلاحات، اما التوقف هنا فهو لإجراء الاصلاحات أيضاً بعملية Homologous recombination الذي يحتاج الى وجود نسختين من الكروموسومات ولا يشبه الاصلاحات التي تجري في G1.

وفي خلايا اللبائن فان توقف الخلايا عند نقطة السيطرة في G1 يتم بواسطة البروتين P53 الذي يؤدي الى حدث الاستجابات عند وجود DNA متضرر، وقد وجد ان اغلب انواع السرطانات تكون الخلايا حاوية على P53 مطفر، كما ان فقدان البروتين لوظيفته يؤدي الى استمرار الخلايا من G1 الى طور التخليق ويتضاعف DNA المدمر ويمرر الى الخلايا الجديدة بدون اصلاح، وتوارث مثل هذا DNA المتضرر يؤدي الى زيادة حدوث الطفرات وعدم ثباتية جينوم الخلايا والتي تساهم في تطور السرطانات.

ونقطة السيطرة الاخرى التي تحافظ على سلامة الجينوم موجودة في مرحلة الانقسام، وهذه تسجل اصطفاف الكروموسومات على خيوط المغزل لضمان توزيعها بشكل متساوي على الخلايا البنوية. وعند عدم انتظام الكروموسومات بشكل صحيح تتوقف عملية الانقسام عند طور التقابل Metaphase قبل انعزال الكروموسومات المتضاعفة الجديدة، وتبقى الكروموسومات مصطفة على خيوط المغزل الى ان يكتمل اصطفاف الجميع لغرض توزيعها.

كل هذه الاحداث تعتمد على مدى الضرر الحاصل للـ DNA او الخلل في دورة الخلية فالاستجابة يمكن ان تحصل على مستويين :

1- استجابة سريعة والتي تستغرق حوالي دقائق وتعتمد اساسا على عمليات الفسفرة وتفكيك البروتينات المنظمة.

2- الاستجابة البطيئة والتي تشمل حث تخليق البروتينات المثبطة لدورة الخلية والذي يمكن ان يطول الى ساعات.

ولضمان ان تضاعف DNA يحدث مرة واحدة لكل دورة خلية فهناك مجموعة من البروتينات وهي MCM proteins التي ترتبط الى مناطق اصل تضاعف الكروموسومات وتكون معقدات مع (ORC) Origin replication complex كما موضح في الشكل (3).

وتعمل بروتينات MCM بمثابة عوامل تسمح لبدء عملية تضاعف DNA ويحقق ذلك بواسطة ارتباط البروتينات الى اصول تضاعف DNA في G1 لتسمح للـ DNA بالتضاعف في المرحلة التي تليها وعند بدء عملية التضاعف تنفك بروتينات MCM من نقطة الاصل وبذلك فان التضاعف لا يمكن ان يبدأ الى ان تمر الخلايا في طور الانقسام وتدخل مرحلة G1 مرة ثانية في دورة جديدة.

وعلى المستوى الجزيئي فان كل الاحداث المذكورة أعلاه تتم بواسطة الكاينيزات والبروتينات المدورة Cyclins التي تنظم بشكل دقيق في معقدات من Cyclin – dependent kinases (Cyclin – Cdks). والخطوط العريضة لعمليات السيطرة تكون :

1- يحصل تنشيط للكاينيزات Cdks بارتباطها بالمدورات او وحدات ثانوية منها.

2- كل معقد من المدور والكاينيز ينشط الذي بعده.

3- تدمير المدورات يضمن سير الاحداث باتجاه واحد.

4- تثبيط المعقدات من الكاينيزات والمدورات التي يكون بالفسفرة او بالارتباط الى بروتينات مثبطة، والذي يؤدي الى تقليل عملية تثبيط الكاينيزات وبالتالي ابطاء عملية مرور الخيلة بالأحداث الخاصة بالدورة الخلوية.

وقد سميت البروتينات المنشطة بالمدورات نظراً لارتفاع تراكيزها بالتخليق وانخفاضها بعمليات التحلل البروتيني ولذلك تكون فعاليات الكاينيزات مرتبطة بوجود واختفاء المدورات الدوري.

يتجمع ويرتبط بكل من الكاينيز Cdk 4 و Cdk 6 التي تدخل النواة وتقوم بفسفرة بروتين (Rb) Retinoblastoma والبروتينات التابعة له p107 و P130. وفسفرة Rb بدورها تنشط مجموعة بروتينات عائلة E2F وهي عوامل انتساخ تساعد في انتساخ البروتينات اللازمة للـ G1 و S.

والاشارات التي تؤدي الى تنشيط المدور D تؤدي أيضاً الى حث التعبير عن مرور آخر هو E اضافة الى اثنين من المثبطات المعتمدة على المعقدات الناتجة من الكاينيزات والمدورات وهي P21 cip1، P27 kip1 هذه ترتبط بالمعقد D-Cdk2 يؤدي الى تثبيطه، و E-Cdk 2 هو الذي يساعد D – Cdk 6 في فسفرة Rb في النواة المذكور أعلاه، وهذه الفسفرة تكون ضرورية للعمليات التي تحدث في طور التخليق S سواء في مرحلة البدء او العمليات المتعلقة بالتضاعف واستمراره.

وفي G1 يتم التعبير عن مدورات اخرى هي A ، B التي ستساعد في تضاعف DNA وتضمن حدوثه مرة واحدة في الخلية. و A يزيد من كفاءة التضاعف بحثه للتعبير عن الجينات المسئولة عن تخليق الهستونات وبروتينات اخرى لازمة لعملية التضاعف. وكما ذكر اعلاه بعد تضاعف DNA تتكون خيوط المغزل لسحب الكروموسومات المتضاعفة والتي تنتهي في الطور النهائي Telophase والتي تمتاز بانخفاض كثافتها وظهورها بشكل مادة كروماتينية والتي يليها الانقسام السايتوبلازمي، وتكون هذه العمليات تحت سيطرة كاينزات اخرى وهي (Cdc 2) Cdk 1 والمدورات A و B ويظهر الاخير في طور التخليق ويبقى مستواه مرتفعا في مرحلة G2 و M.

وبعد انتهاء عملية تنزيع المادة النووية يتم توزيع العضيات الخلوية بالتساوي مثل المايتوكوندريا او غيرها وفي حالة وجود نسخة واحدة من العضيات فانها تقسم بالتساوي ثم يكمل نموها في الخلايا الجديدة كما في حالة اجسام كولجي، وتختفي بعد ذلك المدورات A و B . واضافة الى ما ذكر من اشتراك المدورات A و B في ضمان عدم بدء دورات تضاعف جديدة للـ DNA فان هناك بروتينات اخرى تشارك فيها ومنها (APC) Anaphase promoting complexes.

ويلاحظ ان المراحل النهائية تتم السيطرة عليها بعمليات الفسفرة بواسطة الانزيمات Cdk – (Cak) activating kinase اضافة الى اشتراك بعض البروتينات Cdk inhibitors (CkIs). اما تدمير المدورات فيتم عن طريق المدمر Ubiquitin pathway وبواسطته يتم التخلص من البروتينات التي أدت دورها، اذ تضاف ثمالة المدمر إليها وتقاد لتحلل بواسطـــــــة proteasome S26 وهو احد التراكيب الخلوية المتخصصة يقوم بتحليل البروتينات غير المطوية او البروتينات المطموغة بالمدمر Ubiquitin –tag.

وتتم الدورة بكاملها بتعاون يحصل بين الفعاليات التي تحصل في السايتوبلازم مع تلك التي تحصل في النواة وذلك بتخصص بعض المكونات في مواقعها مثلا في النواة او السايتوبلازم. اضافة الى وجود بعض البروتينات التي تقوم بحركة مكوكية بين النواة والسايتوبلازم وهي السمة المميزة للـ CdKs اذ تتحرك وفق الحاجة إليها.

**النمو في الفطريات**

الاعفان والخمائر من الخلايا حقيقية النواة ذات الانتشار الواسع رغم أنها أحياء غير متحركة، وتتكاثر جنسيا ولا جنسيا بتكوين الكونيديا خفيفة الوزن التي تساعدها في الانتشار، كما انها تنمو على أوساط بسيطة وتحتاج الى الكربون والنتروجين المختزلة لأنها لا تستطيع ان تثبت الكربون او النتروجين المؤكسدة.

تتكاثر الخمائر بتكوين البراعم والتي تمثل Blastospores، والبعض الاخر تتكاثر بالانشطار، كما ان البعض منها وعند وجود ظروف غير ملائمة تكون مايسليوم كاذب او حقيقي.

اما الاعفان فتكون دورة حياتها بعض الأحيان معقدة وتظهر فيها بعض الحالات الشاذة مثل حدوث Parasexual cycle خاصة في الأحياء ذات الأهمية الكبيرة في مجالات الانتاج الحيوية وتستغل هذه الدورات في تحسين السلالات. وهذه الدورة تعد طريقة تكاثر غير طبيعية ويحصل فيها Mitotic recombination.

ويتم الالتحام بين هايفات غير متميزة متجاوزة لتكون هايفة بنواتين وفي أغلب الأحيان تبقى النواتان ثابتة في الهايفة مكونة تركيب متباين النوى Heterokaryon، وفي حالات خاصة تندمج النواتان لتكون نواة ثنائية الكروموسومات، او يمكن ان تحدث عمليات عبور بين الكروموسومات اثناء الانقسام الخيطي وعندها تعطي خلايا فردانية الكروموسومات الا انها تحوي على كروموسومات متأشبة Recombinant chromosomes.