

دورة الخلية

The cell cycle

يعتبر الانقسام أهم حدث في حياة الخلية. مثلما يستعد الأبوان لميلاد طفلها، حيث ترغب الخلية الأم أن تسير الأحداث بسلاسة عندما تنقسم إلى خليتين. ابنتين. وتحقق دورة انقسام الخلية في الخلايا المعقدة لكل الكائنات من تبرعم الخميرة إلى الحوت الأزرق.

حجم الخلية محدود، وهذا يعني أن الأجسام الأكبر تتمتع بخلايا أكثر. ويعتبر الحوت الأزرق هو أكبر حيوان، حيث يحتوي جسمه على 100 كوادريليون خلية أي (10^{17})، جاءت جميعها من بويضة أحادية مخصبة. أما جسم الإنسان البالغ فيتكون من 37 تريليون خلية أي (3.7×10^{13}) وتتجدد يومياً بلايين الخلايا. يترك انقسام الخلية كثيراً من الأماكن على سبيل الخطأ أي يفقد تحكمه وقد ينتهي الأمر للإصابة بالسرطان. ولتقليل إمكانية حدوث أشياء خاطئة، تتحقق الخلايا حقيقيات النوى من الظروف في عدة مراحل قبل الانقسام.

الخط الزمني

1970م	1970م	1965م
اكتشف هارتويل Hartwell أول جين معتمد على سايكليين كينازي (CDK) cyclin-dependant kinase في تبرعم الخميرة.	طرح راو Rao وجونسون Johnson أن التقدم بين طوري الدورة في اتجاه واحد.	أثبت ويليامسون Williamson أن الخميرة والكائنات متعددة الخلايا تشترك في نفس الدورة.

الأطوار

«تولد» الخلايا حقيقيات النوى عبر الانقسام و«تموت» عندما تنقسم. وتتكون دورة هذه الحياة من أربعة أطوار: المرحلة التحضيرية، حيث تنمو كل خلية أكبر أثناء طور النمو الأول، ثم مرحلة اصطناع المادة الوراثية، حيث يحدث تكرار للـDNA أثناء التركيب، يأتي بعد ذلك طور النمو الثاني مرحلة اصطناع بروتينات المغزل، حيث يتحقق من نسخ المادة الوراثية بينما يوزع الانقسام المتساوي - في المرحلة الرابعة والأخيرة - الكروموسومات المكررة بين النواتين. تنقسم بعد ذلك الخلية الأم إلى خليتين ابنتين. ويمكن أن تأخذ هذه الدورة دقائق أو أيامًا بناءً على الخلية؛ ومتوسط دورة خلايا الإنسان يوم واحد حيث تأخذ أول ثلاثة أطوار أغلب الوقت وتعرف باسم «الطور البيئي». لا تستطيع بعض أنواع من الخلايا أن تستكمل دورتها أبدًا مثل العصبونات (الخلايا العصبية) وعضلة القلب وعضوًا عن ذلك تأخذ قسطًا من الراحة وتستأنف بعدها الانقسام.

في عام 1970، أثبت باحثا السرطان بوتوراو Potu Rao وروبرت جونسون Robert Johnson أن الخلايا لا تستطيع أن تعود للخلف من خلال الدورة. كما قاما بفصل الخلايا عند أطوار مختلفة ودمجها مرة أخرى معًا لخلق هجين. وعندما تندمج خلايا الطور الأول وخلايا طور التكوين تبدأ نواة خلايا الطور الأول باصطناع الـDNA. لكن عندما تندمج خلايا الطور الثاني وخلايا

1988م

تم التوصل إلى أن عامل تعزيز النضج ناتج عن الاندماج بين السايكلين والكيناز المعتمد عليه.

1987م

أثبت نيرس Nurse أن انشطار الحميرة يمكن أن يستخدم في جينات الإنسان المعتمدة على السايكلين الكينازي (CDK) لدورة الخلية.

1982م

حدد هانت Hunt ارتفاع وانخفاض مستويات بروتين السايكلين أثناء الدورة.

طور التكوين تقوم نواة الخلية وحدها بتصنيع الـDNA. وهذا يثبت أن خلايا الطور الثاني لا تدخل طور تكوين الـDNA حتى بعد أن تكون قد انقضت دورتها في الانقسام المتساوي.

نقاط التفتيش

أطوار الدورة

يتكون انقسام الخلية من أربع مراحل هي: النمو، تكوين الـDNA، التحقق من نسخ المادة الوراثية وتوزيع الكروموسومات المتكررة بين النواتين. بعد طور الانقسام المتساوي تنقسم الخلية الأم إلى خليتين ابنتين. وتغادر بعض الخلايا الدورة وتدخل في حالة عدم انقسام ثم تستأنف الانقسام بعد ذلك.



على الرغم من وجود نقاط تفتيش في الخلايا السرطانية إلا أنها تتصرف بشكل غير اعتيادي! في عام 1965، استخدم عالم الأحياء الدقيقة دونالد ويليامسون Donald Williamson الإشعاع في تتبع تركيب الـDNA أثناء نمو خميرة الخبز وأثبت أن أطوارها تتماشى مع خلايا جسم الإنسان المتعددة، بمعنى أن الكائنات أحادية الخلية يمكن أن تُستخدم كنموذج لدراسة دورة خلية حقيقية النواة بشكل عام. إن العطرات التي

تعطل انقسام الخلية تنهي بصورة طبيعية دورة الحياة، لكن طفرات الخميرة التي توصل إليها هارتويل كانت حساسة للحرارة لكنها نمت بصورة طبيعية عند درجة حرارة 25°C (75°F) بدلاً من 36°C (96.8°F). لقد حقق ذلك مفتاحاً لتشغيل وإغلاق الانقسام. حيث توقفت سلالات مختلفة عند نقاط مختلفة، لذلك فإن كل طفرة وجيناتها يمكن أن تُخصص لأحد

أطوار الانقسام. في عام 1970، وصف هاتويل العشرات من الطفرات والجينات المخصصة لكل طور، لكن يعتبر أكثر جين مثير هو «دورة انقسام الخلية CDC28». واسمه الشائع «ابدأ» لأنه يحدد أيًا من الخلايا تدخل الطور الأول. ويعتبر هذا ما أدى إلى فكرة نقاط التفتيش.

بعد أن قرأ عالم الوراثة البريطاني بول نيرس Paul Nurse بحث هارتويل، اهتم بالخميرة، لذلك ذهب إلى جامعة إدنبرة للتعلم على يد عالم الحيوان مردوخ ميتشيسون Murdoch Mitchison، فدرس انشطار خميرة سكيراء الجعة *Schizosaccharomyces pombe*. كما وجد نيرس أن السلالات حساسة للحرارة بما في ذلك الطفرات التي تندفع خلال دورة الخلية. ولذلك، تنقسم هذه الخميرة قبل النضوج وتقل عن الحجم الطبيعي، وبالتوافق مع اللفظة الأسكتلندية «صغير» فقد أطلقوا على الطفرات «الدقيقة». في عام 1975، أثبت نيرس أن جين CDC2 «الدقيق 2» يحدد أي خلية تمرر الطور الثاني إلى نقطة التفتيش الخاصة بالانقسام المتساوي.

يعتبر CDC2 مركزياً في دورة الخلية. ففي عام 1982، استخدم نيرس تقنية تعرف باسم «استكمال تهجين الأنواع»، لتحديد الجينات التي تحفظ القدرة على المرور من نقاط التفتيش. ويتضمن ذلك وضع جينات CDC مختلفة داخل DNA المعدل ويعرضها لطفرة حساسة للحرارة لتختبر أيًا منها ومن ثم النمو. اكتشف نيرس أن جين CDC2 في انشطار الخميرة مماثل لوظيفة جين CDC28 في تبرعم الخميرة حيث يحدد جين «ابدأ» في دورة الخلية عن طريق إحالة تهجين الأنواع والجينات. إنه لأمر مثير للدهشة فبالرغم من أن هذه الكائنات أحادية الخلية إلا أنها من سلف واحد مشترك عاش منذ أكثر من بليون سنة. في عام 1987، عمل نيرس في معهد أبحاث السرطان في لندن واستخدم نفس التقنية ليثبت أن DNA الإنسان يمكن أن ينقذ أيضاً مطفر الخميرة. وبناءً عليه فقد حدد جين

«ربما من المعقول أن يتساءل البعض ماذا فعل باحثو الخميرة في معهد أبحاث السرطان».

بول نيرس Paul Nurse

CDC2 في الإنسان.

الدورات

التحكم في السرطان

تتكسر الخلايا غير الطبيعية عبر حواجز تعطل النمو والانقسام، من بينها نقاط التفتيش في دورة الخلية، إذن تسمى البروتينات التي توقف السرطان «مضبطات السرطان» التي تفحص ما إذا كانت الخلية سوف تتقدم من طور لتاليه. يعتبر P53 (بروتين الورم 53) هو من أهم المضبطات الرئيسية الذي يتحقق من تلف DNA ومن ثم فإنه يلقب بـ «حارس الجينوم». إذا كشف P53 عن أي تلف، يغير P53 من شكله ويشغل العديد من الجينات من بينها تلك الجينات التي تصنع البروتينات التي تصلح المادة الوراثية. كما أنها تحفز P21 الذي يثبط نشاط البروتينات المعتمدة على السايكلين الكينازي CDK ويوقف الدورة عند نقطة التفتيش: الطور الأول (النمو) وطور اصطناع المادة الوراثية. يعتبر البروتين المثبط لنمو الأورام Rb مثبطاً رئيسياً آخر. قد تحددت جيناته في الأطفال الذين يرثون سرطاناً نادراً في العيون يعرف باسم ورم أرومي شبكي retinoblastoma، لكن ثبت منذ اكتشافه أنه يحمي من كل الأورام. عندما يتصل Rb بالنشط بروتين E2F، يمنع E2F من الارتباط بالـ DNA ويحفز جينات مثل P53 الذي يجعل الخلايا تتخطى نقطة التفتيش: الطور الأول (النمو) وطور اصطناع المادة الوراثية. لكن إذا قام CDK بتنشيط البروتين المثبط لنمو الأورام Rb لا يمكنه أن يلتصق بروتين E2F ويسمح بالتقدم إلى الطور التالي. وبناءً عليه فإن مضبطات الأورام تعتبر كالفراجل التي توقف محرك السرطان عبر دورة الخلية. ومن ثم تعتبر الطفرات في جينات P53 وRb أو السايكلين وCDK مساهمة في الإصابة بالسرطان.

يصنع جين CDC البروتين الذي يتحكم في التطور خلال نقاط التفتيش. وإذا كانت تلك البروتينات دائماً نشطة، تستطيع الخلايا أن تنفذ من خلال الحواجز. إذن ما الذي يحكم المراقبين؟ أثناء دراسة بويضات قنفذ البحر *Arbacia Punctulata*. عام 1982، أثبت عالم الكيمياء الحيوية البريطاني تيم هانت Tim Hunt أن بعض البروتينات تُصنع وتُهدم خلال دورة كل خلية، حيث تزداد مستوياتها وتقل دورياً وأطلق عليها اسم سايكلينات cyclins وطرح أنها قد تكون متعلقة بعامل تعزيز النضج MPF، ذلك الجزيء الذي قضى العلماء عقدين من الزمان وهم يحاولون العثور عليه.

في عام 1988، اكتشف العديد من الباحثين ومن بينهم بول نيرس أن عامل تعزيز النضج MPF المتملص هو عبارة عن اندماج اثنين من البروتينات: سايكلين B و CDC2. يُعرف بروتين CDC الآن بالكيناز المعتمد على السايكلين cyclin-dependant kinase (CDK) بمعنى أن (CDC2) هو CDK1 في الإنسان). وتعتبر الكينازات إنزيمات تنشط البروتينات الأخرى عن طريق إضافة الفوسفات لها، التي تفسر كيف يتحكم زوجا السايكلين الكينازي CDK في الأيض حيث يبذل CDK البروتينات الأخرى بينما ترتفع وتقل مستويات شريكها في الدورة ليضمن أن CDK ليس نشطاً دائماً. فعلى سبيل المثال، يرتفع مستوى السايكلين أثناء الطور الأول لحث تركيب الـ DNA ثم ينخفض أثناء طور اصطناع المادة الوراثية.

وتعتبر البروتينات المثبطة للأورام مثل pRB و p53 نشطة دون تقصير لتساعد في منع السرطان لكن مفعولها يبطل عن طريق زوجين محددين من السايكلين الكينازي CDK عندما تبدو ظروف انقسام الخلية واضحة. تحتوي الخمائر على واحد من السايكلين وواحد من CDK أما جسم الإنسان فيحتوي على عشرات من الاثنين. وعلى الرغم من أن بلايين السنين من التطور قد فصلت الأنواع وأثبتت أن نظام التحكم قد نشأ مبكراً عبر تاريخ الكائنات حقيقيات النواة، فقد دعم تلك الحقيقة أن دورة انقسام الخلايا المعقدة ضرورية لأي من تبرعم الخميرة والحوت الأزرق.

الفكرة الرئيسة

تفحص الخلايا المعقدة بانتظام أن الانقسام يسير بسلاسة