

الفصل الرابع والعشرون :

شيخوخة و موت الخلايا Senility and death of cells

تمر الخلايا عادة بمراحل مختلفة من التميز تصل خلالها إلى مرحلة تكيف على أداء الوظائف الخاصة بها . ويتبع مرحلة التميز هذه مرحلة الشيخوخة والتي تنتهى بموت الخلايا . وفى الأفراد البالغين تظل خلايا معينة بدون تمييز وتحفظ بقدرتها على التكاثر ولكن معظم انسجة الجسم تمر بمرحلة التمييز التى تليها تغيرات الشيخوخة . وفى هذه الحالة تتبع الانسجة واحدا من الطرز الآتية :

١ - خلايا متغيرة Labile cells

فترة حياة هذه الخلايا قصيرة وتظهر الشيخوخة مباشرة بعد بلوغها مرحلة متقدمة من التمييز الخلوى ، فخلايا الدم الحمراء مثلا والخلايا البيضاء المحيية تتكسر وتحطم باستمرار ويحل محلها خلايا جديدة ناتجة من انقسام وتكاثر خلايا نخاع العظام غير المميزة . وإضافة إلى ذلك هناك تجدد مستمر للخلايا الطلائية فى طبقة البشرة وقرنية العين وبعض الغدد والأغشية المخاطية . ويعتمد عمر هذه الخلايا على الكثير من العوامل بعضها ميكانيكى والآخر كيميائى .

٢ - خلايا مستقرة Stable cells

تحافظ هذه الخلايا على قدرتها على التضاعف أى الإزدياد فى العدد حتى نهاية عمر الفرد . ومن أمثلة ذلك الخلايا البرانشيمية للكبد والبنكرياس والغدد اللعابية والكلية والغدة الدرقية والعدة جارالدرقية والعضلات الملساء .

٣ - خلايا معمرة Perenniol cells

تمر هذه الخلايا بمرحلة تمييز مبكرة أثناء التكوين الجنينى ، يقل ويتوقف اثناءها تضاعف وازدياد عدد هذه الخلايا . وعند الوصول الى هذه الحالة يلاحظ أن عدد الخلايا المتميزة لا يزداد فى الحجم . ومثال هذا النوع من الخلايا الياف العضلات المخططة والخلايا العصبية التى تظهر تغيرات الشيخوخة مع النمو ولكنها تبقى إلى أن يموت الحيوان .

٤ - خلايا جنينية Embryonic cells

يوجد هذا النوع من الخلايا فى الأطوار الأولية للجنين قبل تكوين طبقاته الجرثومية الثلاث وقد وجدت هذه الخلايا فى كتلة الخلايا الداخلية لبلاستولة الفأر والجرذ . وهذه الخلايا سرعان ما تتكون ثم بعد عدة ساعات من تكوينها تظهر تغيرات الشيخوخة فى السيتوبلازم والنواة ثم تموت وتبلع بواسطة زميلاتها المجاورة لها .

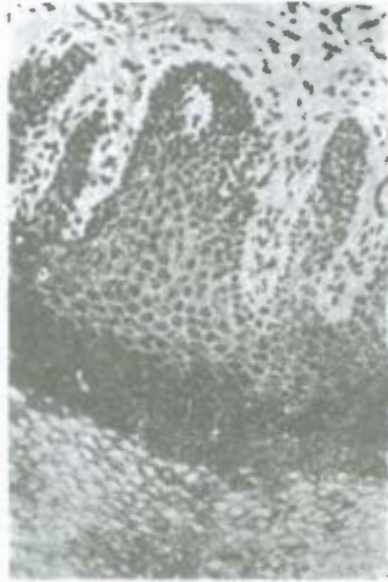
ولقد تمكن بعض العلماء (Lebland and walker, 1956) عن طريق استعمال النظائر المشعة من دراسة عملية تجديد الخلايا وقياس سرعة التجديد وحساب عمر الخلايا (وتعتمد هذه الطريقة أساسا على تكوين الحامض النووى الريبوزى الذى يسبق إنقسام الخلايا) .

تغيرات الشيخوخة Senility changes

- تغيرات خلوية اثناء الشيخوخة Cellular changes during senility
يصاحب شيخوخة الخلايا عادة بعض التغيرات السيتولوجية والسيتركيميائية . والتغير الواضح هو تجمع صبغيات الإنهاك أو الإجهاد التى تعرف أحيانا بصبغيات " البلى والتمزق Wear and tear pigments التى توجد عادة فى الخلايا العصبية ودرجة أقل فى خلايا الكبد والكلية والخصية والمبيض والغدة الدرقية . ويعتقد كابلمان ١٩٥١ أن صبغيات الشيخوخة تنتج من أكسدة الدهون غير المشبعة . ولكن هذا الرأى لم ينل القبول من موسى والبنهاوى ١٩٥٣ ، ١٩٥٥ . اللذان أظهرنا أن حبيبات الشيخوخة تتكون فى جهاز جولجى ثم تفرز حرة فى سيتوبلازم الخلية ، وبعد ذلك تهاجر إلى محور الخلية العصبية حيث تكون كثلة داكنة فى الخلايا المسنة .

وقد توصل مورى وستاوت (Murray & Stout; 1947) إلى نتائج مشابهة لذلك فى الخلايا العصبية السمبتاوية واعتبر هذا على أنه علامة على قرب موت هذه الخلايا . وهذه الحبيبات الصبغية لا تذوب فى مذيبيات الدهون ولكنها تصبغ بصبغة السودان الأسود Sudan black الخاصة بالمواد الدهنية . ويؤخذ وجود الحبيبات الصبغية هذه كعلامة من علامات شيخوخة الخلايا العصبية والرأى السائد أن تجمع الصبغيات فى الخلايا المسنة يرجع إلى الصعوبة المتصاعدة للتخلص من التنواتج قليلة الذوبان .

ويعتبر هذا علامة هامة من علامات شيخوخة الخلايا . ولقد شوهدت تغييرات أخرى في هذا الصدد منها تجمع قطيرات دهنية في السيتوبلازم ونقص وتفتت أجسام نسل ، وحدوث نقص واضح في أحجام الخلايا .



(شكل ١٣٩)

قطاع رأسى فى جلد إنسان

أ - (أ) المنطقة الانتهائية (الجرثومية) ب - (ب) منطقة التمييز
ج - المنطقة المحببة د - منطقة موت الخلايا هـ - منطقة التحول الى كيراتينين

وقد قام عدد كبير من العلماء بدراسة تغيرات الشيخوخة خارج جسم الحيوان فى مزارع الأنسجة . وقد وجد أن الخلايا التى تنمو فى مزارع الأنسجة تمر بمراحل عديدة تشبه مثيلاتها التى تنمو داخل الجسم ولكنها تحدث بمعدلات أسرع . وتشمل هذه المراحل زيادة فى كتلة الخلايا والتمييز والشيخوخة ثم الموت والتحلل ويصحب هذه المراحل عادة ظهور تجويفات وقطيرات دهنية فى السيتوبلازم قبل تحلل وتلاشى الخلايا .

وأثناء الشيخوخة تنكمش نواة الخلية وتزداد قابليتها للأصباغ ، ثم تتحلل المادة الكروماتينية Chromatolysis ويختفى التركيب البنائى المعروف للنواة . ويتبع ذلك موت

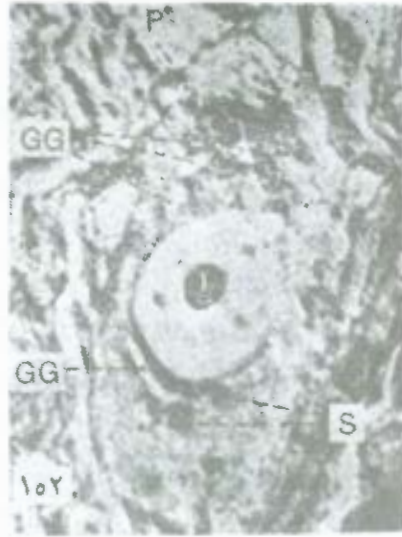
الخلية . وفى الخلايا العصبية يصحب الشيخوخة تقلص الحدود الخارجية للخلية وفقدان شفافية العصير النورى ونقص كبير فى مادة نسل ويحتوى حامض الأسكوربيك فى الخلية وتفتت جهاز جولجى وتكوين حبيبات أو صبغيات الشيخوخة . كما لوحظ تفسخ الليفات العصبية . وبالإضافة إلى ذلك فإن الجليكوزين فى خلايا العقد العصبية للحبل الشوكى يحل محل الميوكوبروتين Mucoprotein وفى حالة الشيخوخة يبدو التليف أيضا كظاهرة شائعة كما هو الحال فى الغدة الدرقية . وفى حالة الكبد تظهر أنوية عملاقة بالخلايا giant nuclei ، كما تشاهد محتويات غير مميزة داخل النواة نفسها .

ويصاحب هذه التغيرات الخلوية بعض التغيرات فى جسم الحيوان كله والتي لا يمكن فصلها عن التغيرات الخلوية . فتحدث زيادة فى محتوى الكالسيوم فى الدم وكثير من الأنسجة بما فيها العظام وقد وجد الباحثون زيادة محتوى الكالسيوم فى سيتوبلازم الخلايا البنائية ، وبويضات قنفذ البحر وبعض الأنسجة الأخرى . وهذه التغيرات قد ترجع إلى النقص فى نفاذية الخلية . وبالرغم من ذلك فقد وجد أن نقص الكالسيوم يطيل من العمر وبناء على ذلك فقد اقترح بأن الكالسيوم يرتبط بالريبونيكليوبروتين Ribonucleoprotein على سطح الخلية . ولقد وجد أيضا أن عملية الشيخوخة يصحبها نقص فى الماغنسيوم وزيادة فى الحديد والپوتاسيوم . أما بالنسبة للمواد العضوية فى الخلية فقد وجدت زيادة فى الكولسترول والبروتينات غير الذائبة . ونقصا فى كل من إنزيمات الفوسفاتيز الحامضى والفوسفاتيز القاعدى والاستيز مع تقدم العمر ، كما لوحظ أيضا نقص فى معامل تنفس الانسجة وتثبيط تخليق البروتينات فى الأنسجة .

أسباب الشيخوخة Causes of senility

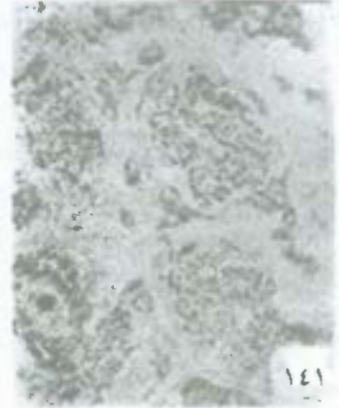
طرح العلماء العديد من الآراء لشرح اسباب شيخوخة الخلايا والتي يمكن تلخيصها فيما يلى :

١ - يرجع أحد الآراء سبب الشيخوخة إلى حدوث تغيرات فى الحالة الغروية للبروتوبلازم فيحدث نقص فى درجة الإنتشار مع فقدان الماء والشحنات الكهربية . وفى نفس الوقت تزداد المواد البروتينية المقاومة للإنزيمات لنقص المحتوى المائى . وتقرن الطبقة الطلائية المصنفة للجلد يمثل هذه الحالة من الشيخوخة .



(شكل ١٤٠)

خلية عصبية في حيوان مسن (شيخوخة مبكرة) بميكروسكوب التضاد (التباين)
 GG = صورة سلبية لجهاز جولجي ، P = حبيبات الشيخوخة مكدسة في محور الخلية العصبية
 S قطرات دهنية



(شكل ١٤١) تناقص أجسام نسل في خلايا عصبية مسنة .
 (شكل ١٤٢-١٤٣) اختفاء واضح لحبيبات حامض الاسكروبيك في الخلايا العصبية في مراحل
 الشيخوخة .

٢ - قد يرجع سبب الشيخوخة إلى تجمع بقايا المواد المتحللة وتكدس الغرويات فى السيتوبلازم وكذا نقص نفاذية الخلية بما يؤدي إلى اضطراب عملية الايض فى الخلية .

٣ - كما يرى بعض العلماء أن الوسط الذى تيعيش فيه الخلايا له أهمية كبير فى ذلك المجال ؛ فالتغيرات التى تحدث فى تكوين هذا الوسط قد تؤثر على النمو وتؤدي إلى الشيخوخة . ويعتقد العالم كودرى Codry أن الشيخوخة تحدث نتيجة لتغيرات فى الوسط الداخلى الذى تيعيش فيه الخلايا حيث تحدث العمليات المنظمة التى تحافظ على تماثل الدم والتى تتغير بتقدم السن كما تتغير أيضا سوائل أنسجة الجسم المختلفة .

٤ - ويعتقد بعض العلماء بان التنظيم الهرمونى لأنسجة الجسم يلعب بورا كبيرا فى شيخومة الخلايا . وتبعاً لهذا المفهوم فإن الشيخوخة ترجع إلى حدوث نقص فى تخليق وتكوين هرمونات التحكم كهرمونات الغدة النخامية (مثل هرمون النمو) وهرمونات الخصيات والمبايض . ويرجع ذلك إلى أن تكوين ووظيفة العديد من الفيتامينات والهرمونات ومساعدات الإنزيم تعتمد أساساً على هرمونات التحكم هذه .

٥ - أعزيت شيخوخة الخلايا التى شوهدت فى بعض الأنسجة إلى بعض العوامل الخارجية مثل تجمع نواتج الأيض ونقص الغذاء . كما يعتقد بعض العلماء بأن الوسط الداخلى يحتوى على بعض العوامل التى تؤثر على حياة الخلايا بمزارع الأنسجة .

٦ - يرى بعض العلماء الدارسين لظاهرة الشيخوخة أنها ترجع إلى عدة عوامل داخل الخلية نفسها . وهذا يعنى أن بعض الخلايا لا تعمل فقط على تمييز شكلها ووظيفتها ولكنها تحمل أيضا بداخلها ما يعمل على تحديد فترة حياتها .

ويستنتج مما سبق بأن سبب شيخوخة الخلايا هو عدة عوامل ربما تكون داخلية أو خارجية ولهذه العوامل القدرة على تحديد عمر الخلية .

موت الخلايا Death of cells

تؤدي شيخوخة الخلايا عادة إلى هدم عملية الحياة Catabiosis وبالتالي إلى موت الخلايا . وهناك الكثير ما زال غير معروف عن التغيرات الوظيفية الخلوية التى تحدث موت

الخلايا وتعرف عملية موت الخلايا هذه على أنها توقف لا رجعة فيه للظواهر الحيوية . وفى بعض الحالات يتم موت الخلايا بسرعة بواسطة عدة عوامل تعمل على التجلط الفورى للبروتوبلازم كما هو الحال عند تثبيت نسيج أو عند موت الخلايا بارتفاع درجة الحرارة وخلاف ذلك يتم أيضا الأنشطة الخلوية تدريجيا وقد تتعرض الخلية لتلف غير قابل للإصلاح ولكن قد تستمر بعض وظائفها لفترة معينة . وعند طحن نسيج معين فإنه يلاحظ استمرار بعض مظاهر الأيض كاستهلاك الأكسجين والتخمير وتحليل الجليكوجين لبعض الوقت ولكن العمليات تتحدد بسرعة مع الوقت إلى أن تختفى كلية .

ومن مظاهر موت الخلايا فقدان التكاثر والنمو والحركة . كما يلاحظ زيادة الحموضة فى الخلايا المثبتة مما يدل على حدوث عمليات أكسدة واختزال معينة ويكون امتصاص الخلايا للاشعة البنفسجية أقوى من الخلايا الميتة ويلاحظ أن الصبغات الحيوية مثل الأحمر المتعادل وازرق الميثيلين واليانس الأخضر تنتشر فى سيتوبلازم وأنوية الخلايا الميتة وفى مزارع الأنسجة . ونلاحظ التغيرات الآتية كمظاهر لموت الخلايا : انكماش الأقدام الكاذبة وتكور الخلايا ، وذوبان واختفاء الميتوكوندريا وانتشار الصبغات الحيوانية فى السيتوبلازم والنواة وتجلط وانكماش النواة .

تغيرات بعد الموت Poat-mortem changes

يجب أن يكون معلوما أن الموت السريع للخلايا الذى ينتج من تأثير بعض العوامل مثل المثبتات التى توقف أنشطة الإنزيمات أيضا لا تحدث تغيرات ما بعد الموت والتغيرات التى تحدث أثناء عملية الموت البطئ المتدرج للخلايا توصف بأنها " انتهاء الحياة " .

ولا تعتبر تغيرات " ما بعد الموت " وبعض تغيرات الموت البطئ ثابتة فى الأنواع المختلفة من الخلايا ، ولكن كقاعدة عامة فإنها تشمل نقصا فى لزوجة الخلية وزيادة فى سيولة السيتوبلازم . وفى بعض الأحيان تزداد اللزوجة ولكن يتجلط السيتوبلازم . وفى الحالة الأولى يكون موت الخلايا نتيجة سيولة السيتوبلازم . أما فى الحالة الثانية فيكون نتيجة لتجلط وتماسك السيتوبلازم .

وعادة ما يسبق موت الخلايا فترة تتميز بحدوث تغيرات فى الأيض المنتظم وتغيرات

اضمحلالية مختلفة ؛ فتظهر الحبيبات البروتينية فى السيتوبلازم والتي تعرف باسم " الانتفاخات المعتمة " cloudy swelling يسبق هذا تجمع الاحماض وأنخفاض الأس الايدروجينى للسيتوبلازم ويتبع هذه الظاهرة عادة إمتصاص شديد للماء . وفى النهاية يحدث تحلل وذوبان للخلية وتعرض الميتوكوندريا للتفتيت ثم إنفاخ هذه الحبيبات .

وتظهر فى النواة أيضا تغيرات " ما بعد الموت " ولكن عموما فإن التركيب البنائى للنواة وقابليتها للإصباغ تقاوم التحلل الذاتى لمدة طويلة ، وفى كثير من الأحيان تتزايد قابلية النواة للإصباغ وعادة ما يصحب تحلل النواة انكماش المادة الكروماتينية واختفاء تفاصيل التركيب البنائى لها . وتوضح دراسة الخلية بطرق القياسات الضوئية cytophotometric أن الزيادة فى قاعدية النواة " القلوية " لا تتناسب مع المادة الممتصة ولكن يرجع إلى النقص فى حجم النواة . ويلاحظ فى الخلايا الميتة نقص المحتوى البروتينى وفقدان تدريجى لحمض ح . د . ن (D.N.A) ، وهذا يدل على أن عملية تحلل البروتينات فى الخلية تتم أولا ثم بعد ذلك تبدأ انزيمات النواة نشاطها وتقوم بتحليل جزيئات الحامض النووى . كما تفقد النواة قدرتها على الأصباغ ويصحب ذلك أو لا يصحبه تفتت للنواة .

وترجع تغيرات بعد الموت فى الخلية لنشاط الإنزيمات داخل الخلية نفسها والتي تبدأ عملها بعد موت الخلية . وتعمل هذه الإنزيمات الميتة على تحلل الجزيئات الكبيرة وخصوصا جزيئات المواد البروتينية . وفى نفس الوقت فإن النقص فى الأوكسجين يساعد على التخمر اللاهوائى وإنتاج عدد من الأحماض وخاصة حامض اللاكتيك Lactic acid . ويزيد تجمع الجزيئات الصغيرة والأيونات الناتجة من عملية التحليل هذه من امتصاص الماء مما يؤدى الى انتفاخ الخلية ولقد وجد أن التجلط الغير عكسى " اللاعكسى " للبروتوبلازم يعتبر أحد مظاهر " ما بعد الموت " التى كثيرا ما يتبعها هضم وانتفاخ وسيولة الخلية .