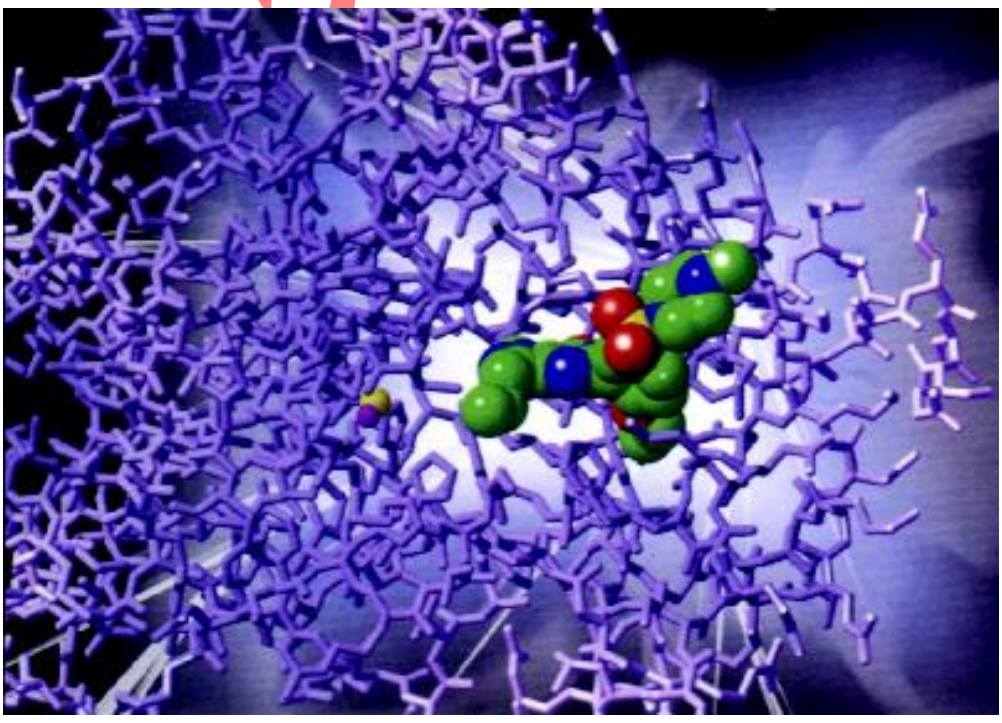
الاتصال الخلوي Cell Communication

أولا: الانترنيت الخلوي The cellular Internet

لا يمكن لأحد أن ينكر أهمية الاتصالات في حياتنا مثل الهواتف الخلوية، و الشبكات، و البريد الالكتروني و الرسائل المباشرة. و بذلك فان دور الاتصال في حياتنا حاسم على المستوى الخلوي، و الاتصال بين خلية و أخرى أساسي للكائنات الحية عديدة الخلايا كالإنسان. يجب على العدد الهائل من الخلايا في جسم الانسان أن تتصل بعضها مع بعض من أجل تنسيق نشاطاتها بطريقة تمكن الكائن الحي من التطور من بيضة ملقحة، ليعيش و يتناسل بدوره. و يعد الاتصال بين الخلايا مهما للكثير من الكائنات الحية وحيدات الخلية.

لقد تمكن البيولوجيون من خلال دراسة كيفية ارسال الخلايا اشارات الى بعضها البعض و كيفية تفسير الخلايا للإشارات الواردة اليها من اكتشاف آليات عامة للتنظيم الخلوي تعد شاهدا اضافيا على الارتباط التطوري لكل الحياة. و تظهر نفس المجموعة الصغيرة من آليات التأشير الخلوي بشكل متكرر في العديد من الأبحاث البيولوجية، بدءا من التطور الجنيني وصولا الى فعل الهرمون ثم الى السرطان. فمثلا ينجم توسع الأوعية الدموية عن مسلك تأشير شائع بين خلية و أخرى، و حالما تتوقف الاشارة فان الاستجابة تتوقف بفعل الانزيم المشار اليه باللون الارجواني في الشكل (82).

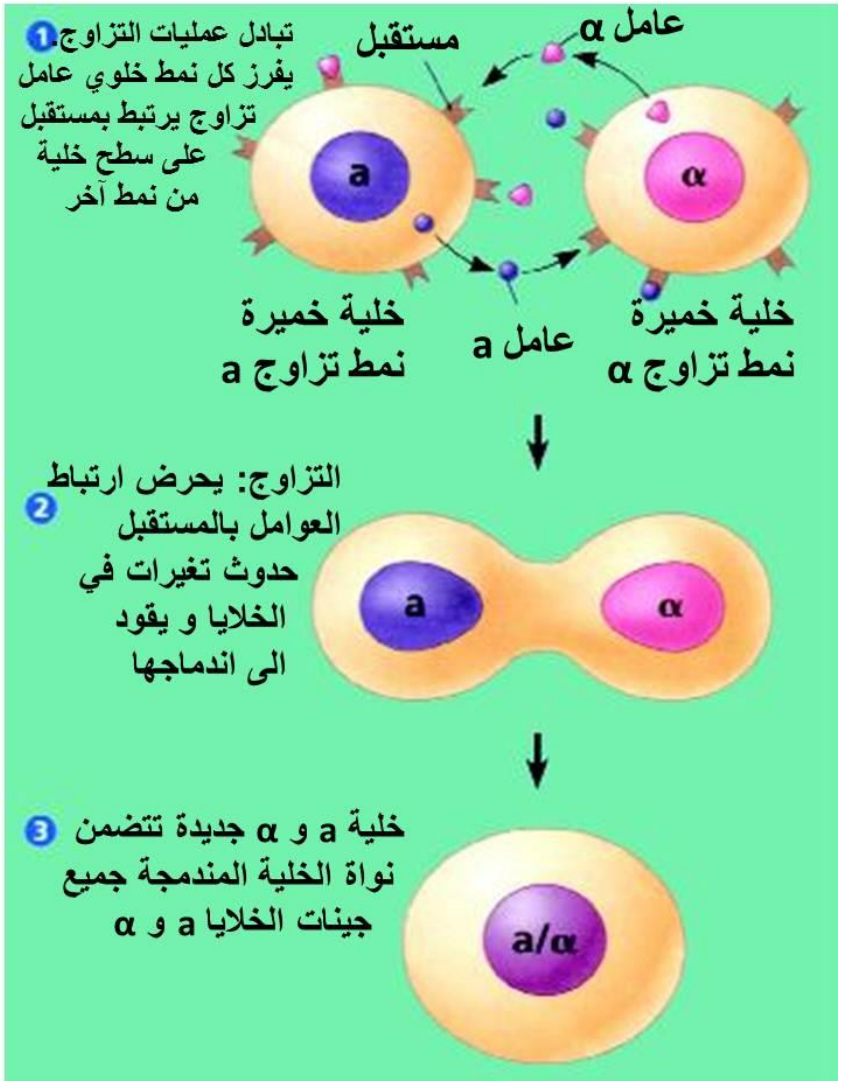


الشكل (82): الفياغرا (متعدد الألوان) مرتبط بأنزيم (بنفسجي) يلعب دورا في مسلك الاشارة

و يظهر الشكل أيضا جزيئة متعددة الألوان تحصر عمل هذا الأنزيم و تحافظ على توسع الأوعية الدموية. و غالبا ما تستعمل هذه المركبات التي تثبط عمل الانزيمات لغايات علاجية.

ثانيا: تطور التأشير الخلوي Evolution of cell signaling

يشكل الجنس أحد عناوين محادثات الخلية على الأقل للخميرة Saccharomyes cerevisiae، التي استخدمت منذ آلاف السنين لصنع الخبز، و النبيذ، و الجعة. و تعلم الباحثون أن خلايا هذه الخميرة تميز أزواجها عن طريق اشارات كيميائية. و هناك جنسان أو نمطان للتزاوج يدعيان عامل a و α (الشكل 83)، تفرز خلايا من نمط التزاوج a اشارة كيميائية تدعى عامل α، يستطيع ان يرتبط ببروتينات مستقبلة نوعية على خلايا α مجاورة.

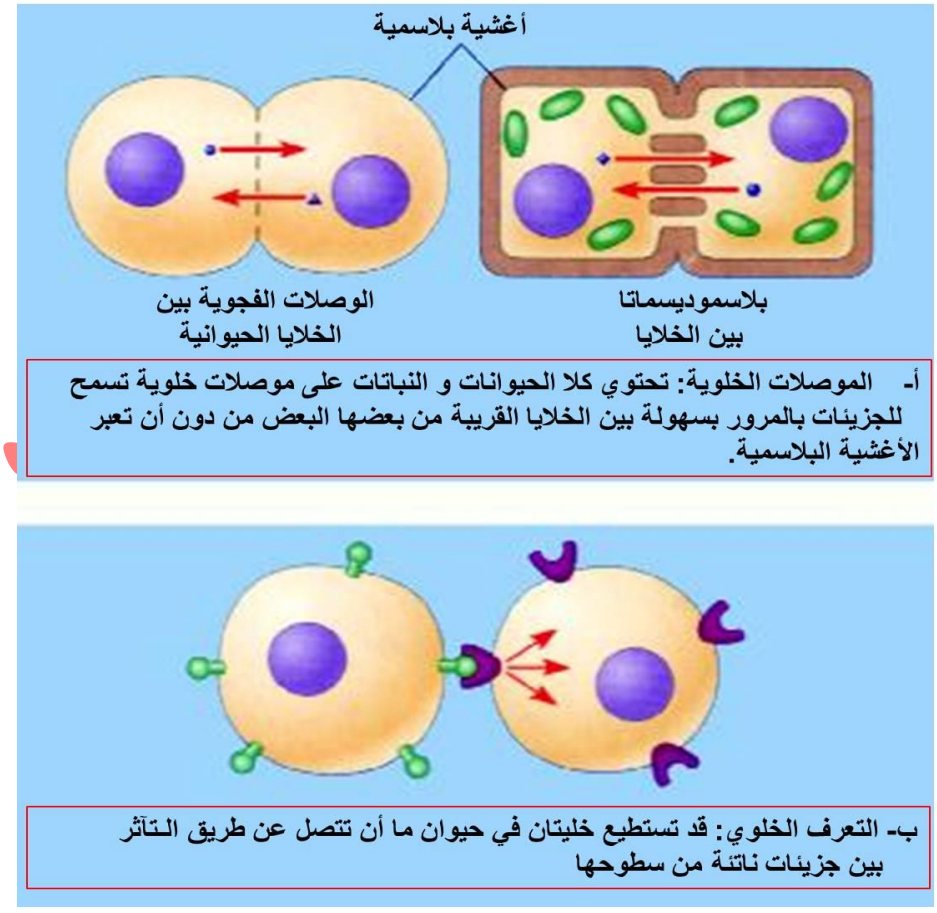


الشكل (83): الاتصال بين خلايا خمائر متزاوجة. تستعمل خلايا Saccharomyces cerevisiae التأشير الكيميائي للتعرف على خلايا من نمط تزاوج معاكس و تبتدئ عملية التزاوج، و يدعى نمطا التزاوج و اشارتهما الكيميائية المتماثلة، أو عوامل التزاوج ب a و α.

و في نفس الوقت تفرز خلايا α عامل α، و الذي يرتبط بمستقبلات على خلايا a و من دون الدخول فعليا الى الخلايا، يسبب عامل التزاوج نمو الخلايا باتجاه بعضها البعض و يؤديان الى تغيرات خلوية أخرى. و النتيجة هي اندماج أو تزاوج خليتين من نمطين متعاكسين. و تحتوي الخلية الناتجة عن هذا التزاوج على جميع المورثات الموجودة في الخليتين الأصليتين، على شكل خليط من المواد الوراثية يمد سلالات الخلية بمزايا ستظهر في الانقسامات اللاحقة.

ثالثا: التأشير موضعي و التأشير بعيد المسافة local and long– distance signaling

كما هو الحال في خلايا الخمائر، فان خلايا الكائن الحي العديد الخلايا تتصل عادة عن طريق مراسيل كيميائية تستهدف خلايا قد تكون متجاورة مباشرة أو لا تكون. تملك الحيوانات و النباتات موصلات خلوية و التي، حيث وجدت، تصل مباشرة سيتوبلاسما الخلايا المتجاورة (الشكل 84– أ). في هذه الحالات تستطيع مواد التأشير المنحلة في العصارة الخلوية أن تمر بحرية بين الخلايا المتجاورة.



الشكل (84 أ – ب): الاتصال بين الخلايا عن طريق الاتصال المباشر

و من أهم أنماط التأشير نذكر:

أ- **التأشير بالتعرف الخلوي** : قد تتخاطب خلايا الحيوانات عبر طريق اتصال مباشر بين جزيئات على سطح الخلية مرتبطة بغشاء (الشكل 84- ب). يدعى هذا النوع من **التأشير بالتعرف الخلوي** cell- cell reconition، و يعد مهما في عمليات التطور الجنيني و الاستجابة المناعية.

ب- **التأشير نظير الصماوي**: تفرز في حالات أخرى كثيرة جزيئات المراسيل من خلية التأشير. يسافر بعضها مسافات قصيرة فقط، تؤثر هكذا منظمات موضعية، على خلايا مجاورة لها. و تعد عوامل النمو أحد أصناف المنظمات الموضعية في الحيوانات، و هي مركبات تقوم بتنبيه خلايا هدف مجاورة كي تنمو و تتضاعف. يستطيع عدد كبير من الخلايا أن يستقبل و يستجيب في آن واحد لجزيئات عامل النمو المنتجة من قبل خلية مفردة بالقرب منها. و يدعى هذا النمط من التأشير الموضعي في الحيوانات **بالتأشير نظير الصماوي** (الشكل 85- أ).

ت- **التأشير المشبكي** : هناك نمط آخر أكثر تخصصا في التأشير الموضعي يدعى **التأشير المشبكي**، يحدث هذا النمط في الجهاز العصبي للحيوانات. تقدح اشارة كهربائية على طول الخلية العصبية افراز اشارة كيميائية على شكل جزيئات نواقل عصبية تنتشر عبر المشبك، الذي هو المكان الضيق بين الخلية العصبية و الخلية الهدف، التي غالبا ما تكون خلية عصبية أخرى (الشكل 85- ب).

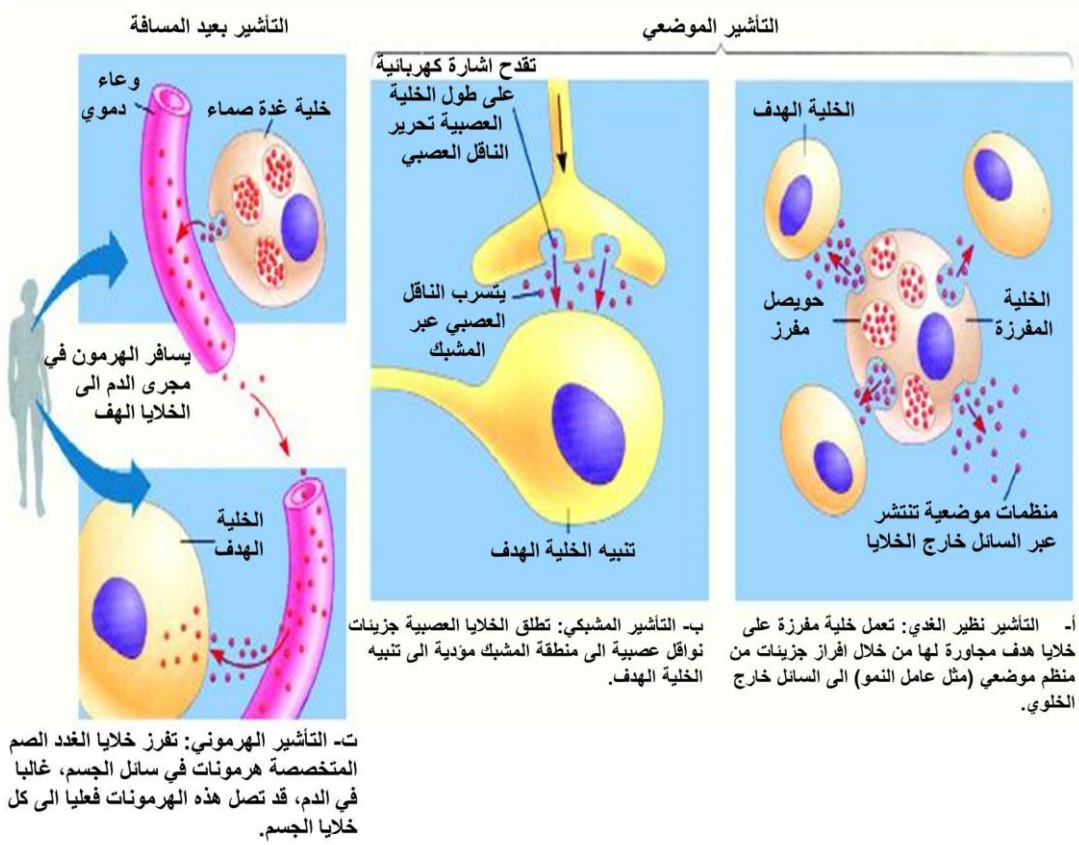
ث- **التأشير الصماوي** : تستعمل الحيوانات و النباتات كيميائيات تدعى الهرمونات للتأشير بعيد المسافة. ففي حال التأشير الهرموني في الحيوانات ، و الذي يعرف أيضا **بالتأشير الصماوي**، تقوم خلايا متخصصة بتحرير جزيئات هرمونية الى الأوعية في جهاز الدوران الذي يقوم بدوره بنقل هذه الهرمونات الى الخلايا الهدف في أقسام أخرى من الجسم (الشكل 85- ت).

ان انتقال الاشارة عبر الجهاز العصبي يمكن أن يعتبر أيضا مثالا على **التأشير بعيد المدى**. تسافر الاشارة الكهربائية على طول خلية عصبية و من ثم تتحول الى اشارة كيميائية تعبر المشبك الى خلية عصبية.

ماذا يحدث عندما تصادف الخلية اشارة ما؟

يجب أن يتم التعرف الى الاشارة عن طريق جزيئة مستقبلة نوعية، و من ثم تغيير المعلومات التي تحملها الاشارة الى شكل آخر، بمعنى تحويلها طاقيا داخل الخلية قبل أن تستجيب الخلية.

د. حسان حسن



أ- التأشير نظير الغدي: تعمل خلية مفرزة على خلايا هدف مجاورة لها من خلال افراز جزيئات من منظم موضعي (مثل عامل النمو) الى السائل خارج الخلوي.

ب- التأشير المشبكي: تطلق الخلايا العصبية جزيئات نواقل عصبية الى منطقة المشبك مؤدية الى تنبيه الخلية الهدف.

ت- التأشير الهرموني: تفرز خلايا الغدد الصم المتخصصة هرمونات في سائل الجسم، غالبا في الدم، قد تصل هذه الهرمونات فعليا الى كل خلايا الجسم.

الشكل (85– أ ، ب، ت): الاتصال الخلوي الموضعي و البعيد المسافة في الحيوانات. في التأشير الموضعي و البعيد المسافة تستطيع خلايا هدف نوعية فقط أن تتعرف و تستجيب لإشارة كيميائية مقدمة.

رابعا: المراحل الثلاث للإشارات الخلوية: نظرة أولية

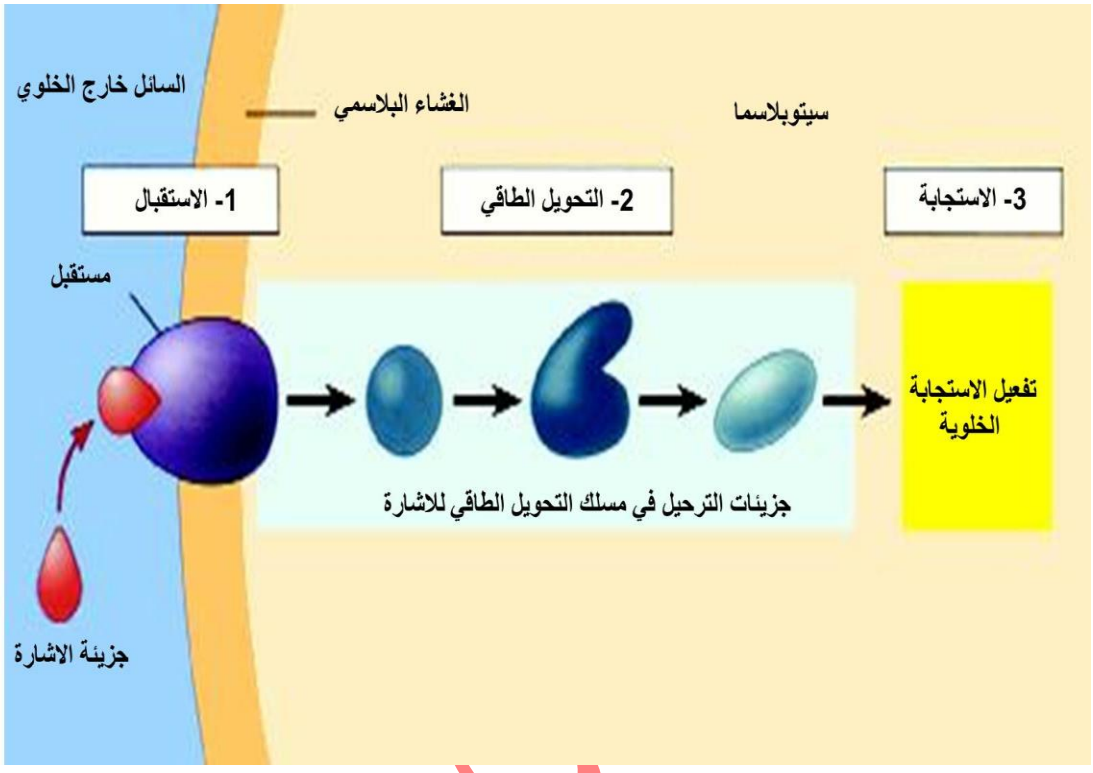
ان فهمنا الحالي لكيفية تأثير المراسل الكيميائية عبر مسالك التحويل الطاقي للإشارة يعود بالأصل الى العمل الرائد ل ايرل سذرلاند و الذي حصل بموجبه على جائزة نوبل عام 1971.

لقد اقترح أن العملية التي تتم في النهاية المستقبلة لمحادثة خلوية يمكن أن تقسم الى ثلاث مراحل هي : – الاستقبال، – التحويل الطاقي، – الاستجابة (الشكل 86).

أ– الاستقبال: هو قيام الخلية الهدف باكتشاف جزيئة اشارة قادمة من خارج الخلية. و يتم اكتشاف الاشارة الكيميائية عندما ترتبط بالبروتين المستقبل المتوضع على سطح الخلية أو بداخلها.

ب– التحويل الطاقي: ان ارتباط جزيئة الاشارة يغير بطريقة ما البروتين المستقبل لتبدأ عملية التحويل الطاقي. ان مرحلة التحويل الطاقي تحول الاشارة الى شكل يؤدي الى استجابة خلوية نوعية.

ت– الاستجابة: في المرحلة الثالثة من التأشير الخلوي تقدح اشارة التحويل الطاقي في النهاية استجابة خلوية نوعية. يمكن أن تكون الاستجابة على شكل أي نشاط خلوي يمكن تصوره مثل التحفيز عن طريق أنزيم، (الغليكوجين فوسفوريلاز مثلا)، أو تفعيل جينات نوعية في النواة و غيرها.



الشكل (86): نظرة شاملة على التأشير الخلوي : يتم تقسيم التأشير الخلوي الى ثلاث مراحل انطلاقا من منظور استقبال الخلية للرسالة: – استقبال الاشارة، – التحويل الطاقي للاشارة، – الاستجابة الخلوية.

الاستقبال (ترتبط جزيئة الاشارة بالبروتين المستقبل محدثة تغييرا في شكله)

يقوم البروتين المستقبل الموجود على أو في الخلية الهدف بالسماح للخلية بأن تسمع الاشارة و أن تستجيب لها. تعد جزيئة الاشارة متممة من حيث الشكل لموقع محدد على المستقبل حيث ترتبط هناك مثل المفتاح في القفل أو الركازة في الموضع المحفز من الأنزيم. تتصرف جزيئة الاشارة على أنها ربيطة، و هي تسمية لجزيئة ترتبط نوعيا بجزيئة أخرى غالبا ما تكون أكبر منها حجما.

ان معظم مستقبلات الاشارة هي من بروتينات الغشاء البلاسمي. و تكون ربائطها منحلة بالماء و كبيرة جدا بحيث يصعب عبورها بحرية عبر الغشاء البلاسمي. لكن هناك مستقبلات اشارة أخرى متوضعة داخل الخلية و سنناقشها فيما يلي قبل العودة الى مستقبلات الغشاء.

1- المستقبلات داخل الخلوية:

توجد البروتينات المستقبلة داخل الخلايا اما **في السيتوبلاسما** أو في **نواة الخلية** الهدف. يمر مرسال كيميائي عبر الغشاء البلاسمي للخلية الهدف من أجل الوصول لهذا المستقبل. و يستطيع عدد من جزيئات التأشير الهامة القيام بهذا لكونها اما جزيئات كارهة للماء أو أنها صغيرة بشكل كاف لتجتاز الباطن الفوسفوليبيدي للغشاء.

و تتضمن المراسيل الكيميائية الكارهة للماء الهرمونات الستيروئيدية و هرمونات الدرق في الحيوانات. يمثل سلوك هرمون التستوستيرون الهرمونات الستيروئيدية، حيث يسافر هذا الهرمون المفرز من الخصية عبر الدم و يدخل جميع خلايا الجسم. يرتبط هرمون التستوستيرون بالبروتين المستقبل له في سيتوبلاسما الخلية الهدف و التي تحتوي على مستقبلات له دون غيرها من الخلايا، مؤديا الى تفعيل هذه الخلية (الشكل 87). و عند ارتباط الهرمون بالمستقبل يقوم الشكل الفعال من البروتين المستقبل بدخول النواة و تشغيل جينات نوعية تتحكم بالخصائص الجنسية الذكرية.

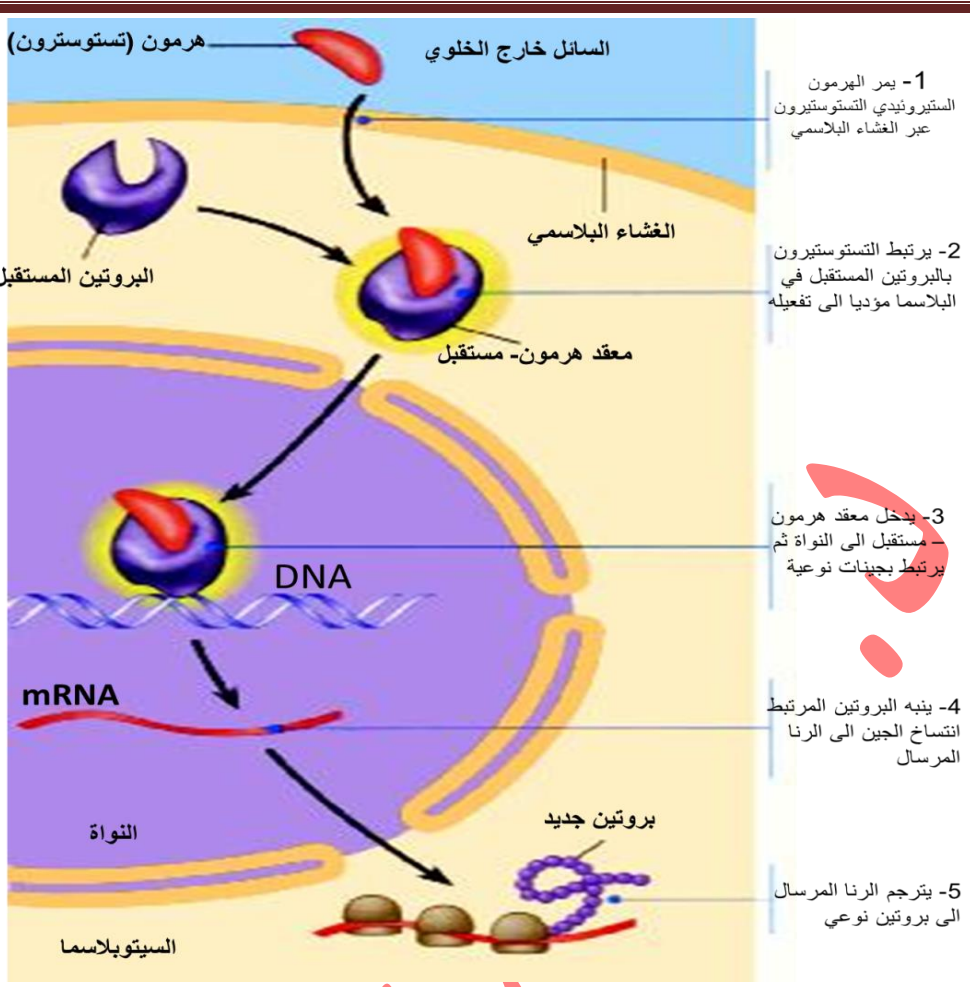
كيف يقوم المعقد الفعال (المكون من هرمون – مستقبل) بتشغيل الجينات؟

من المعروف أن الجينات في دنا الخلية تعمل عن طريق انتساخها و تحويلها الى RNA مرسال ، و الذي بدوره يترك النواة و من ثم يترجم الى بروتين نوعي بواسطة الريبوزومات في السيتوبلاسما (الشكل 87). تتحكم بروتينات خاصة تدعى عوامل الانتساخ باختيار الجينات التي سوف يتم تشغيلها و التي سوف يتم انتساخها الى ال (RNA) المرسال في خلية معينة و في وقت معين. يلعب مستقبل التستوستيرون عند تفعيله دور عامل الانتساخ الذي يقوم بتشغيل جينات نوعية.

و بعمله كعامل انتساخ، ينفذ مستقبل التستوستيرون بنفسه عملية التحويل الطاقي الكامل للإشارة. هذا و تعمل معظم المستقبلات داخل الخلوية الأخرى بنفس الطريقة، على الرغم من أن العديد منها موجود في النواة قبل أن تصل اليها جزيئة الاشارة (على سبيل المثال مستقبل هرمون الدرق).

و انه لمن المثير للاهتمام معرفة أن العديد من هذه البروتينات المستقبلة داخل الخلوية متشابهة من حيث البنية، مما يوحي بقرابة تطورية.

د. حسان حسن



الشكل (87): التآثر بين الهرمون الستيروئيدي و المستقبل داخل الخلوي.

2– مستقبلات في الغشاء البلاسمي:

ترتبط أغلب جزيئات الاشارة المنحلة بالماء بمواقع نوعية على البروتين المستقبل المنغمس داخل الغشاء البلاسمي للخلية. ان مستقبلا كهذا يقوم عندما ترتبط به ربيطة بنقل المعلومات من المحيط خارج الخلوي الى داخل الخلية عن طريق التغير في الشكل أو عن طريق التكدس. نستطيع أن نرى كيف تعمل مستقبلات الغشاء اذا نظرنا الى ثلاثة أنماط رئيسية هي: –

- المستقبلات المرتبطة بالبروتين –G.
- مستقبلات التيروزين كيناز.
- مستقبلات القنيوات الأيونية.

- المستقبلات المرتبطة بالبروتين –G: هو مستقبل في الغشاء البلاسمي يعمل بمساعدة بروتين يدعى G. يستعمل العديد من جزيئات الإشارة المختلفة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G با فيها عوامل التزاوج في الخمائر. تختلف هذه المستقبلات من حيث مواقع الإرتباط من أجل التعرف على جزيئات الإشارة و بروتينات G داخل الخلية. و بالرغم من ذلك فإن البروتينات المستقبلة المرتبطة بالبروتين G

متشابهة بشكل واضح من حيث البنية. إذ يملك كل منها سبعة حلزونات (α) في عرض الغشاء. تمتلك عائلة كبيرة من البروتينات المستقبلة في حقيقيات النوى هذه البنية الثانوية. إن منظومات المستقبل المرتبطة بالبروتين G منتشرة بشكل واسع و لها وظائف متعددة، تتضمن أدواراً في التطور الجيني و الاستقبال الحسي. فعلى سبيل المثال تعتمد الرؤية و الشم في الإنسان على تلك البروتينات.

إن منظومات البروتينات تؤثر في العديد من الأمراض البشرية، بما فيها الأخماج (الأنتانات) الجرثومية. إن البكتيريا المسببة للكوليرا، و السعال الديكي، و التسمم الوشيقي و أنتانات أخرى، تجعل ضحيتها مريضاً عن طريق إنتاج سماً يتدخل بعمل البروتين G. و لقد أدرك الباحثون في مجال الأدوية أن 60 %من كل الأدوية المستعملة اليوم تستمد تأثيرها من خلال السيطرة على مسالك البروتين G.

- مستقبلات التيروزين كيناز: يستطيع مستقبل التيروزين كيناز أن يطلق أكثر من مسلك للتحويل الطاقي للإشارة في وقت واحد. و بذلك يساعد الخلية في تنظيم و تنسيق أوجه كثيرة تخص نموها و تناسلها. يعد هذا المستقبل صنفاً أساسياً من مستقبلات الغشاء البلاسمي يختص بامتلاكه فاعلية أنزيمية.

و نشير إلى أن الكيناز هو أنزيم يحفز انتقال مجموعات الفوسفات. يعمل القسم البروتيني للمستقبل الممتد داخل السيتوبلاسما كأنزيم يدعى بالتيروزين كيناز، و هو يحفز انتقال مجموعات فوسفات من ال ATP إلى الحمض الأميني التيروزين على البروتين الركازة. و بهذا تعد مستقبلات التيروزين كيناز مستقبلات غشائية تربط جذور فوسفات بالتيروزين. يمكن لمعقد مستقبل التيروزين كيناز أن يفعل عشرة أو أكثر من مسالك التحويل الطاقي المختلفة و الاستجابة الخلوية.

إن القدرة على إطلاق العديد من المسالك من خلال ارتباط واحد لربيطة يعتبر الإختلاف الأساسي بين مستقبل التيروزين كيناز و المستقبل المرتبط بالبروتين G. يمكن لمستقبلات التيروزين كيناز الشاذة التي تشكل مثنويات حتى في غياب جزيئات الإشارة أن تسهم في بعض أنواع السرطان.

- مستقبلات القنيوات الأيونية: إن القنيوة الأيونية ذات البوابة المحروسة بالربيطة نمط من مستقبلات الغشاء، تمتلك منطقة تعمل كبوابة عندما يغير المستقبل شكله. عند ارتباط جزيئة الإشارة كربيطة بالبروتين المستقبل ، تفتح البوابة أو تغلق و بذلك تتيح أو تحصر تدفق شوارد نوعية، مثل الصوديوم أو الكالسيوم، عبر قنيوة المستقبل. و مثل المستقبلات الأخرىفإن هذه البروتينات ترتبط بالربيطة في موقع نوعي على الجانب خارج الخلوي.