

الخلايا الجذعية والموت المبرمج

هاني خليل رزق (*)

Sunt lacrimae rerum et mentem mortalia tangunt.

L. Publius Vergilus Maro (Virgil)

(70-19 B.C.), Aeneid, 1, 462.

حياة الإنسان تجربة مفعمة بالحزن، وقدر نهايتها مُكْرَبٌ.

«ببليوس فيرجيليوس مارو» (فيرجيل)

(١٩-٧٠ قبل الميلاد)، «الإنيادة»، ٤٦٢، ١.

أولاً - مقدمة عامة

تشتمل هذه المقدمة على عدد من المفاهيم والتعاريف الأساسية، التي توضح مفهوم الخلايا الجذعية، وأهميتها فيما يتعلق بالجسم البشري. كما تنطوي هذه المقدمة على تعريف الموت الخلوي المبرمج، وغير المبرمج أو العرضي (النخر الخلوي)، والدورة الخلوية، والبروتين P53 ومشابهاته، وعلاقة هذه البروتينات بالسرطن، وأهمية الموت الخلوي المبرمج التخلقي، والبروتينات الوصيفة، وإنزيمات الكاسباز، والمعالجة بالخلايا الجذعية.

١ - الخلايا الجذعية:

كما هو معلوم؛ فإنَّ جسم الإنسان البالغ يتكون وسطياً من مئة ألف

(*) ألقى عضو مجمع اللغة العربية بدمشق الدكتور هاني رزق هذه المحاضرة بتاريخ

٢٠١٥/١٢/٣٠.

مليار (١×١٠^{١٤}) خلية. يستموت منها بالموت الخلوي المبرمج programmed cell death، أو الانتحار الخلوي cell suicide، أو الاستموات apoptosis (ثلاثة مُسمّيات لظاهرة واحدة)؛ يستموت منها إذن في كل ثانية نحو مليون خلية. أي إنَّ خلايا جسمنا كافة تستموت كل ثلاث سنوات تقريباً. ويجري التعويض عن الخلايا المستموتة بوساطة الخلايا الجذعية. والخلايا الجذعية هي خلايا جنينية توجد في نسيج الجسم كافة، مهية كي تنقسم عندما تستموت أو تموت خلية معينة في النسيج. فتعوض الخلية البنت الناتجة عن الانقسام عن الخلية المفقودة. وبذلك يبقى عدد خلايا الجسم ثابتاً تقريباً. وهذا هو الاستتباب homeostasis الخلوي. وبهذا المعنى؛ فإنَّ الخلايا الجذعية تعتبر أقدم الخلايا في الجسم، لذا فهي أكثر الخلايا عرضة للتسرطن: بسبب انقساماتها المتكررة أولاً، وبسبب قدمها ثانياً. وكما سنرى، يمكن الحصول على هذه الخلايا من نسيج مختلفة.

٢- الموت المبرمج أو الاستموات:

ظاهرة فيزيولوجية سوية، تعوض بوساطته الخلايا الجذعية عن الخلايا المستموتة. وتشتمل سيرورة الاستموات، كما سنرى، على عدد من التفاعلات الكيميائية الحيوية، يقودها بصورة رئيسة، البروتين P53 ومشابهاته (P21, P63, P73)، ومستقبلات الموت، وإنزيمات الكاسباز، والجسيمات الكوندرية، وإنزيم السيتوكروم c.

٣- النخر الخلوي cell necrosis :

النخر الخلوي هو موت خلوي طارئ، يحدث في كل مرة تتعرض فيه الخلية لأذية ما، كتكسّر جزيء DNA مثلاً بسبب الجذور الحرة (مثل ذرة الأوكسجين، التي تحمل إلكترونات واحداً، O⁻)، أو المواد الكيميائية المؤذية،

أو الرضح trauma الخلوي، الذي ينشأ بتأثير ميكانيكي، أو حراري، أو نقص التروية، وبخاصة فقد الغلوكوز أو الأكسجين.

٤ - الدورة الخلوية cell cycle :

يبدأ الانقسام الخلوي، في خلال تكون الفرد، في إثر إخصاب البيضة، التي تنقسم قرابة ٤٥ مرة كي تعطي ما يقرب من مئة ألف مليار خلية (أي ^{٤٥}٢). ولكي تنقسم الخلية لتعطي خليتين بنتين عليها أن تمر بالدورة الخلوية. وتتألف هذه الدورة، كما سنبيّن لاحقاً، من أربعة أطوار، هي: الفسوة ١ أو G1، (G من gap)، والطور S؛ أي طور إنشاء DNA (S من إنشاء synthesis)، والفسوة ٢ (G2)، والطور M (M من انقسام mitosis، حيث يحدث انقسام الخلية إلى خليتين ابنتين متساويتين بنية وشكلاً). ففي G1 تستعد الخلية لإنشاء DNA. وفي الطور S تضاعف الخلية في نهاية هذا الطور جزيئات DNA من 2n (أو 2C) إلى 4n (أو 4C). وكما نعلم؛ فإنّ الخلية البشرية تحوي ٤٦ جزيئاً من DNA - صبغياً-، نصفها أتى من الأم، والنصف الآخر أتى من الأب. وكل جزيء من الأم يماثله جزيء من الأب، تماثلاً بنيوياً وشكلياً، ويعرف الفرد الصبغي الواحد بالصبغي المماثل homologous chromosome، ما عدا حالة الصبغين الجنسيين، حيث تحوي الخلية الأنثى الصبغين XX، والخلية الذكرية الصبغين X و Y). أي إنّ الخلية الواحدة تشتمل في نهاية الطور S على ٩٢ جزيئاً من DNA، أو صبغياً. أمّا في أثناء G2؛ فإنّ الخلية تضاعف جميع عضياتها organelles، وجزيئاتها (من أيونات معدنية إلى الجزيئات البروتينية السكرية، وغيرها من الجزيئات). ويحدث في الطور M انشطار الخلية الأم إلى خليتين ابنتين. وعندما تبدأ الخلية بالتمايز، تتوقف عن الانقسام، وتنسحب إلى الفسوة G0، حيث تصبح

وظيفية ذات دور في حياة الفرد محدد تماماً. إنَّ السواد الأعظم من خلايا جسمنا موجود في الطور Go. ولا تعود الخلية إلى الدورة إلا إذا تحولت إلى خلية سرطانية. وما دامت أن الخلية في الدورة الخلوية؛ فإنَّ أجلها لَمَّا يتحدد بعد. ولكن ما إن تصبَّح وظيفية؛ فإن عمرها يغدو محدوداً، وستستموت في لحظة ما قادمة. لذا؛ فإنَّ الخلايا السرطانية خالدة لأنها لا تتوقف عن الانقسام، ومثالها خلايا (هيللا) Hela (من Henrietta Lax، سيدة زنجية من مدينة (شيكاغو) أُصيبت بسرطان عنق الرحم، وأخذت منها في العام ١٩٥٢ هذه الخلايا، التي وصلت إلى مختبرات العالم كلها، التي تُعنى بالدراسات السرطانية والخلوية. كما أنَّ هذه الخلايا أُرسلت إلى الفضاء بغرض دراسة تأثير الثقالة، وما تزال حتى الآن حية نشطة).

٥- البروتين P53 والتسرطن:

يسمى هذا البروتين أيضاً حارس الجينوم the guardian of the genome. يمكن للخلية وهي في الطور S أن تتعرض لمواد ضارة، وبخاصة الجذور الحرة الناتجة إمَّا من الاستقلاب الخلوي السوي، وإمَّا نتيجة التعرض للإشعاع؛ فتتكسر عند جزيئات DNA ذات الحلزون المزدوج بسبب تحطم الروابط الهيدروجينية، التي تسبب تشافع شريطي الحلزون. ولكي لا تتحول الخلية إلى خلية سرطانية بسبب هذا التكسر؛ فإنَّ البروتين P53 والبروتينات الأخرى المشابهة (P73، P63، P21) يحصر الخلية في الطور S، ويمنعها من التقدم في الدورة. تأمر هذه البروتينات عندئذ إنزيمات تصليح DNA (repairing enzymes) كي تقوم بتصليح التكسر، وإعادة الجزيء إلى حالته السوية. فإذا كانت الكسور قابلة للتصليح، يُنجز ذلك، ويرفع P53 الإحصار عن الخلية، التي تستأنف عندئذ الدورة، وتتقدم إلى الطور G2؛ فالطور M.

أمّا إذا كانت الكسور جسيمة، ولا تستطيع إنزيمات تصليح DNA رَأب صدوعها؛ فيأمر P53 الخلية أن تستموت، ويمنعها من التقدم في الدورة. إنّ هذا يعني أنّ P53 يضحى بالخلية المُتأذية بُغية الحفاظ على الجسم (الجينوم)، لأنه إذا سَمَح لهذه الخلية بالانقسام؛ فقد تتحول إلى خلية سرطانية تقضي على كامل الجينوم. ومن هنا أتى اسم هذا البروتين: حارس الجينوم. وكما سبق أن ذكرنا؛ فإنّ الخلايا الجذعية مؤهبة أكثر من غيرها كي تصبح خلايا سرطانية لسببين اثنين: ١- تهيؤها المستمر كي تعود إلى الدورة الخلوية لتتقسم، وتعوض عن الخلايا المستموتة. ٢- كونها أقدم الخلايا في الجسم.

٦- الموت الخلوي المبرمج التخلقي **morphogenetic death** :

يحدث في أثناء تنامي الجنين تكوّن بُنى معينة نتيجة استموات الخلايا في مرحلة زمنية محددة تماماً من حياة الجنين. ويحدث هذا الاستموات حتى ولو نُقلت البنية إلى موضع آخر في الجنين لا يحدث فيه موت خلوي؛ فتستموت الخلايا المنقولة في اللحظة نفسها، التي تستموت فيها الخلايا الشاهدة (التي بقيت في مكانها). وهذه هي حال تكون الأصابع في صفيحتي اليد والقدم الجنينيتين، وحال تمزق الصفيحتين الفموية والشرجية، وانفتاح التجويفين الفموي والشرجي، وأيضاً حال الأفلاح البلعومية، وتجوّف المري. ويمكن اعتبار هذا النمط من الاستموات بحق موتاً خلويّاً مبرمجاً حقيقياً لأنه مبرمج من داخل الخلية (لا يحدث نتيجة تأثير عوامل خارجية) من جهة؛ ولأنّه يُؤدي ، من جهة أخرى، إلى تكوّن بُنى وظيفية أساسية لنظامية التنامي الجنيني.

٧- البروتينات الوصيفة **chaperon proteins** :

تُعرف هذه البروتينات أيضاً ببروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins (HSP)، أو بروتينات الكَرْب stress proteins. تنجز هذه الطائفة من البروتينات، التي تتراوح كتلتها الجزيئية النسبية بين ١٥ و ٩٠ كيلو دالتون، الوظائف الأساسية التالية: أ- تسهر على حسن التنامي الجنيني السوي، وعلى نظامية إنشاء الجزيئات البروتينية السوية. ب- تقي بروتينات الخلية من التمسوخ denaturation (ومن ثم تنقذ الخلية من الموت) في حال التعرض المؤقت لحالات الكرب (ارتفاع درجة الحرارة أو انخفاضها، أو نقص الغلوكوز أو الأوكسجين، أو حالات الرضح، وهلمَّ جراً). ج- تعمل على التخلص من البروتينات الهرمة، أو ذات الإنشاء السيء، أو الطافرة. إن هرم البروتينات الوصيفة يؤدي بالخلية إلى الاستموات، ومن ثم فإنَّ تجددتها يتسبب في إطالة عمر النسيج أو العضو.

لقد جرت هندسة خلايا كبد الفأر جينياً كي تُعبَّر باستمرار عن البروتينات الوصيفة المستقبلية للبروتينات المُتمسخة؛ فبقي الكبد فتياً عمره ستة أشهر، في حين أنَّ عمر بقية أعضاء جسم الفأر أصبح ٢٢-٢٦ شهراً (إنَّ هذا العمر للفأر يعادل في الإنسان العمر ٨٠-٨٥ عاماً). بناء على ذلك، استنتج الباحثون، الذين قاموا بهذه الدراسة، أنَّ الكِبَر يرجع إلى تراكم البروتينات المتمسخة الناتجة عن الكرب، بسبب هرم البروتينات الوصيفة، التي أصبحت غير قادرة على نقل هذه البروتينات المُتمسخة إلى الجسيمات الحالة، التي تعمل على التخلص منها. ويرجع أيضاً إلى تناقص إنشاء البروتينات الوصيفة. إنَّ الإنتاج المستمر لهذه البروتينات الوصيفة يحول إذن دون حدوث الكِبَر.

٨- إنزيمات الكاسباز caspase enzymes :

إنزيمات الكاسباز هي طائفة من الإنزيمات يزيد عددها على ١٣ إنزيمًا، يرمز لها بالرمز C، وأشهرها C9؛ إنها تعمل كشلال يتضخم فعله من خطوة لأخرى. تحكّمه إنزيمات الكاسباز الرابطة الببتيدية في السلاسل البروتينية بين حمض السيستئين c، وحمض الأسبارتيك asp، ومن هنا أتى اسمها c-asp-ase. إنَّ إنزيمات الكاسباز تتفعل في الموت الخلوي المبرمج في إثر تَفْعُل مستقبلات الموت death receptors الموجودة في غشاء الخلية؛ فتشرع إنزيمات الكاسباز بتكسير (حلمهة) السلاسل الببتيدية في بنى الخلية المستموتة.

٩- المعالجة بالخلايا الجذعية:

يتلخص مبدأ المعالجة بالخلايا الجذعية باستبدال خلايا جذعية محرّضة لأن تكون عديدة الإمكان (iPS) induced pluripotent stem cells بخلايا مستموتة في عضو من أعضاء الجسم. وتؤخذ الخلايا الجذعية إمّا من جلد المريض (الأرومة الليفية fibroblast)، وإمّا من النسيج الشحمي (الخلايا الشحمية adipocytes). تُزرع هذه الخلايا في وسط خاص كي تحرض لتصبح خلايا جذعية محرّضة عديدة الإمكان (iPS)، ثم تزرع مكان الخلايا المستموتة.

ثانياً - الخلايا الجذعية:

يبدأ التنامي السوي للفرد البشري (أي تكوّن الفرد ontogeny) بالبيضة المخصبة (الزيجوت zygote). وعلى اعتبار أنّ هذه الخلية الفريدة (التي لن يتكرر أبداً ما يساويها مساواة تامة) ستكوّن الفرد كاملاً؛ يُقال عنها إنّها كلية الإمكان totipotent. وبعد أن تنقسم في الزجاج in vitro مدة خمسة أيام تقريباً، يصل الجنين المتنامي مرحلة الكيسة الأريمية blastocyst. وتتألف

الكيسة الأريمية، التي ما تزال بحجم البيضة المخصبة (أي ما يقرب من ٦٠ - ٦٥ ميكرون) من قرابة ١٥٠ خلية، وتشتمل على نمطين من الخلايا: خلايا الأرومة الغازية trophoblast، التي ستكوّن الأغشية الجنينية (المشيمة placenta)، وخلايا الكتلة الخلوية الداخلية (*inner cell mass) (أو ما يعرف بالقرص الجنين embryonic disk، أو الزر الجنيني embryonic button)، التي ستكوّن جسم الجنين. وعلى اعتبار أنّ بإمكان الخلية الواحدة (خلية أرومية blastocyte) من الكتلة الخلوية الداخلية أن تتمايز إلى جميع أنماط الخلايا الوظيفية (أنماط نسيج الفرد كلها)؛ فلقد عُرفت بالخلية كثيرة الإمكان (pluripotent)، أو الخلية الجذعية (stem cell)، سواء أخذت هذه الخلية من الأرومة العلوية (epiblast) (خلايا الطبقة الخارجية للكتلة الخلوية الداخلية، ويكون حجمها أصغر قليلاً من حجم خلية من الطبقة الداخلية)، أو من الأرومة السفلية (hypoblast). ومع تقدم التنامي الجنيني، تتمايز خلايا الكتلة الداخلية (التي كانت تتألف حتى الآن من نمطين خلويين) نتيجة تكوّن المُعيدة (gastrulation)، متفارقة إلى ثلاثة أنماط خلوية، ينطبق النمط الواحد منها فوق الآخر: الأديم الظاهر (ectoderm)، والأديم المتوسط (mesoderm)،

(*) يتألف القرص الجنيني في الأسبوع الثاني تقريباً من طبقة خلوية سطحية هي استمرار للأرومة الغازية، التي تشكل السطح الخارجي المحيطي للكيسة الأريمية؛ ومن الكتلة الخلوية الداخلية، التي تتألف من نمطين خلويين؛ يشكلان طبقتين خلويتين: خارجية، هي الأرومة العلوية epiblast. وداخلية، هي الأرومة السفلية hypoblast، خلاياها أكبر قليلاً من خلايا الأرومة العلوية. ويفصل بين الطبقتين جوف مجهري يمثل تطورياً الجوف الأريمي blastocel، أو جوف التقسم. ويهاجر في مرحلة المُعيدة gastrula جزء من خلايا الأرومة العلوية منغلقة في هذا الجوف كي تشكل التلم البدائي primitive streak، والأديم المتوسط (انظر: رزق، هاني، مقدمة في علم الجنين، الصفحات ١٢٧-٢١٣، مطبوعات جامعة دمشق، ١٩٨٧).

والأديم الباطن (endoderm). إن مصائر خلايا هذه الطبقات الثلاث أصبح مقيداً في الحالة السوية بعض الشيء، ولا تُعطي كل طبقة منها، في التنامي السوي، إلا أنماطاً خلوية محددة تماماً. كما لا يمكن لخلية من أديم معين أن تتمايز إلى خلية أديم آخر، مع العلم بأنه يمكن مخبرياً قلب خلايا الأديم الواحد صنعياً إلى خلايا الأديم الآخر بمناملة (manipulation) تشتمل على تأثير مواد كيميائية معينة. زد على هذا التفارق في المصير أن خلايا الأديم الظاهر تتنافر تنافراً تمزيقياً مع خلايا الأديم الباطن إذا ما أضحت على تماس معها. وبمعنى آخر؛ فإن خلية الأديم الواحد فقدت جزءاً من كمونها؛ فهي لا تستطيع بدهاءة أن تكوّن أنماط خلايا الجنين كافة. إنَّها مرحلة بداية ظاهرة التعبير الجيني التفارقي (differential gene expression). ويُقال عن خلية من خلايا الأديم الواحد إنَّها متعددة الإمكان (polypotent). ومع تقدم التعبير الجيني التفريقي؛ فإنَّ كل طبقة أولية من الطبقات الثلاث ستشكل بداءاتها الأولية الخاصة بها. وإذا ما زُرعت خلية من خلايا البداءة الواحدة في وسط آخر؛ فإنَّها لن تعطي متميزة إلا خلايا العضو نفسه. ويقال عندئذ عن هذه الخلية إنَّها عديدة الإمكان (multipotent). ويمكن للبداءة الأولية للعضو أن تنمو وتتمايز من حيث الشكل والحجم؛ فتتحول إلى بداءة ثانوية، ثم ثالثة، وتحقق شكل العضو البالغ، الذي يغدو وظيفياً. وتكون الخلية الواحدة في البداءة الثالثة قد وصلت مرحلة التمايز النهائي (terminal differentiation)، وخضعت للانقسام الكمومي (النوعي)، وبدأت بإنشاء البروتين التمايزي الخاص؛ فتحقق الشكل الأمثل لإنجاز الوظيفة المنوطة بها بأعلى مردود ممكن؛ ووظيفة ليست سوى الخاصية الكيميائية الحيوية الفيزيولوجية للبروتين التمايزي. ويكون مصير الخلية قد حُدد وثبَّت نهائياً، وكذلك أجلها: لن

تنقسم بعد ذلك أبداً، وسيوافيها الموت عاجلاً أم آجلاً؛ فتعوض عن فقدها خلية جذعية متأهبة لتتنقسم بغية التعويض. ولا تعود الخلية المتميزة الوظيفية إلى الدورة الخلوية إلا إذا انقلبت إلى خلية سرطانية؛ فلا تتوقف عندئذ عن الانقسام إلا بموت الجسم الحاضن لها. ويُقال عن الخلية المتميزة الوظيفية إنها أحادية الإمكان (unipotent). وتكون هذه الخلية في الفضوة (Go)؛ أي إنها خرجت من الدورة الخلوية.

لا بد لنا أن نستنتج منطقياً من هذه المقدمة الموجزة الحقائق التالية:

أ- يموت بالاستموات (أو الانتحار الخلوي، أو الموت الخلوي المبرمج) في جسمنا مليون (1×10^6) خلية في الثانية الواحدة؛ أي إنَّ خلايا جسمنا، التي يبلغ عددها وسطياً مئة ألف مليار (1×10^4) خلية، تستموت كل ثلاث سنوات تقريباً. أمَّا خلايا الدماغ، التي يبلغ عددها مئة مليار (1×10^{11}) خلية فقط؛ فيستموت منها في الثانية الواحدة ألف خلية.

ب- إنَّ كل نسج الجسم وأعضائه تحتوي على خلايا جذعية خاصة بكل نسيج من هذه النسج. وتكون هذه الخلايا الجذعية جاهزة دائماً كي تنقسم فتيلياً إلى خليتين ابنتين.

ج- يحدث التعويض عن الخلية المستموتة بانقسام خلية جذعية في النسيج ذاته انقساماً نووياً متساوياً تماماً، وانقساماً سيتوبلازمياً غير متساوٍ. ويعطي هذا الانقسام الفتيلي خلية أمَّ حجمها أكبر قليلاً، تبقى خلية جذعية جاهزة للانقسام من جديد عندما تدعو الحاجة إلى ذلك. وخلية ابنة، تتميز لتعوض عن الخلية المفقودة. وعلى ما يبدو؛ فإنَّ الاستموات يحدث عندما تهرم البروتينات الوصفة (بروتينات الكرب أو بروتينات الصدمة الحرارية)؛ فتغدو غير قادرة على نقل البروتينات التالفة إلى الجسيمات الحالة. فتتراكم

هذه البروتينات الهرمة السامة في السيتوبلازما؛ فتطلب عندئذ الخلية الموت بضرورة الاستموات.

د- كما ذكرنا غير مرة، فإنَّ الخلية الموجودة في الدورة الخلوية (التي تنقسم باستمرار) ليس لها أجل محدد؛ فهي بهذا المعنى خلية خالدة. إنَّ خلايا (هيلا Hela) والخلايا السرطانية كافة هي خلايا خالدة.

ه- بالنظر إلى أنَّ الخلايا الجذعية هي خلايا جنينية كثيرة الإمكان؛ فإنَّها تعتبر أقدم الخلايا في الجسم مقارنة بالخلايا المتميزة الوظيفية. إنَّ هذه الحقيقة تعني - إضافةً إلى كون الخلايا الجذعية متأهبة باستمرار كي تعود إلى الدورة الخلوية وتخضع للانقسام - أنَّ هذه الخلايا مكبوبة prone على التسرطن. وفي الحقيقة؛ فإنَّ الخلايا المولدة للأورام تُشارك الخلايا الجذعية خِلالاً عديدة، ويشمل ذلك الأجل غير المحدود، والمقدرة على توليد طيف واسع من الأنماط الخلوية. لذا؛ فإنَّ هذه الخلايا المولدة للأورام تُعدُّ في واقع الأمر خلايا جذعية سرطانية. ويُعتقد أنَّ الخلايا السليفة (progenitors) الخبيثة انبثقت نتيجة قصور تنظيمي أصاب خلايا جذعية معينة، أو أعقاباً (offsprings) مباشرة لهذه الخلايا. بناءً على ذلك؛ يحق للمرء أن يتساءل فيما إذا لم تكن الخلايا الجذعية هي المتهم الحقيقي في نشوء السرطان.

و- تُعدُّ الخلايا الجذعية مسؤولة عن الاستتباب الخلوي للجسم؛ فهي التي تحافظ على بقاء عدد خلايا الجسم ثابتاً تقريباً؛ أي نحو مئة ألف مليار (1 × 10¹⁴) خلية.

وكما سبق أن ذكرنا؛ فلقد قُدِّر أنَّ عدد الخلايا، التي تموت في الجسم البشري بالاستموات (apoptosis)، أو الموت الخلوي المبرمج (programmed

(cell death)، أو الانتحار الخلوي (cell suicide)، كل ٢٤ ساعة يبلغ مئة مليار (١٠×١٠^{١١}) خلية (قراية مليون خلية في الثانية الواحدة). وبكلمة أخرى، وكما ذكرنا للتو، فإنَّ خلايا جسمنا كافة تموت كل ثلاث سنوات تقريباً. ويجري التعويض عن الخلايا المستموتة من قبل الخلايا الجذعية. إنَّ هذه الحقيقة، التي لا بد من تأكيدها، كانت وراء استعمال الخلايا الجذعية في معالجة العديد من الأمراض، معظمها ذات أصل وراثي. وهذا ما ينطبق على الخلايا بيتا في جُزيرات (لانغرهانس islets of Langerhans)، (بول لانغرهانس Paul Langerhans) (١٨٠٢-١٩٠٩) في البنكرياس في مرضى النمط I (type I) من داء السكري المنوط بالأنسولين (insulin-dependent diabetes mellitus type I). وغالباً ما يحدث المرض في سن الطفولة. ويُعزى السبب في موت الخلايا بيتا المفترزة للأنسولين إلى تفاعل مناعي ذاتي (autoimmune reaction). كما يمكن تطبيق معالجة الخلايا الجذعية أيضاً (بين أمراض تنكسية أخرى) على العصبونات المتكسفة، التي كانت تفرز الدوبامين، الموجودة في الجسم المخطط (corpus striatum)، وفي المادة السوداء (substantia nigra) لمرضى (باركنسون Parkinson) (جيمس باركينسون James Parkinson ١٧٥٥-١٨٢٤). وتجدر الإشارة إلى أن الاستعمال الأول لخلايا دماغية جنينية (يفترض أنَّها خلايا جذعية عصبية) أُجريت لمعالجة هذا الداء، وذلك في تسعينيات القرن الماضي. بناء على ذلك؛ فإنَّ المعالجة بالخلايا الجذعية (استبدال الخلايا الجذعية بالخلايا التالفة) تبدو وكأنَّها المعالجة المثالية لمعالجة هذه الأمراض، التي تكاد تكون مستعصية على العلاج الدوائي أو الجراحي. لهذا السبب؛ فإنَّ الأبحاث، التي تتناول الخلايا الجذعية، وكذلك المعالجة بهذه الخلايا،

كانت وراء افتتاح العلماء (باحثين وسرييريين)، وكذلك الشركات الدوائية، التي تهتم بالمعالجات السريرية، وأيضاً وسائل الإعلام، بالعود المأمولة، التي اشتملت عليها هذه الخلايا. لذا؛ فإنَّ بيولوجيا وطب الخلايا الجذعية اكتسبا منذ العام ١٩٩٥ وحتى الآن الخاصيات المميزة والشهرة ذاتها، التي اتسمت بها، في نهاية تسعينيات القرن الماضي، المعالجة الجينية.

ولأسباب جلية الوضوح كان على العلماء أن يبحثوا عن مصادر أخرى للخلايا الجذعية غير الكيسة الأرومية البشرية. ولقد اكتشفوا في نهاية المطاف مصدرين اثنين: خلايا الجلد (خلايا الأرومة الليفية)، وخلايا الأرومة الشحمية (adipoblasts)، والخلايا الشحمية (adipocytes) في النسيج الشحمي. وبالنظر إلى المقدرة الاستثنائية التجديدية، التي تتميز بها خلايا الكبد (hepatocytes)؛ فإنَّ بالإمكان استعمالها خلايا جذعية، مع العلم أنَّ الحصول عليها أشد تعقيداً. وعلى ما يبدو؛ فإنَّ النسيج الشحمي يحوي خلايا جذعية (ناضجة)، جاهزة كي تتحول مباشرة إلى خلايا جذعية دون الحاجة إلى عمليات زرع تحضيرية كي تحولها إلى خلايا كثيرة الإمكان (pluripotent). في حين أنَّ خلايا الجلد صعبة الانقياد نسبياً، إذ لا بد من زرعها (كي تُعرض لتصبح خلايا كثيرة الإمكان) مع نوع معين من الفيروسات على خلايا مُطعمة (feeder)، غالباً فأرية (murine) الأصل كي تعرض على الانقسام. فتسمى عندئذ الخلايا الجذعية كثيرة الإمكان المُحَرَّضة (iPS) induced pluripotent stem cells).

ومع أنَّ الخلايا الجذعية المولدة للدم (HSC) hematopoietic stem cells)) لِنَقِي العظم قد استُعملت بنجاح لمدة تزيد على ٤٠ عاماً لتجديد جميع أنماط خلايا الدم؛ فإنَّ التقنية تقتضي غرسها مباشرة في نَقِي العظم المتلقي؛

أي في ملاذها (niche) الطبيعي. وإضافةً إلى ذلك؛ فإنَّ (HSC) مُبرمجة مسبقاً كي تمتاز لتعطي جميع أنماط خلايا الدم. بناءً على ذلك؛ فإنَّ على الخلايا (iPS)، التي يمكن أن تستعمل كخلايا جذعية (سواء كانت خلايا شحمية، أو خلايا أرومة ليفية، أو خلايا كبدية) كي تأخذ مكان الخلايا المستموتة؛ عليها إذن أن تخضع لسيرورتين اثنتين: إعادة البرمجة كي تصبح خلايا شبيهة بالخلايا الجذعية الجنينية؛ أي خلايا جذعية جنينية كثيرة الإمكان من ناحية. وأن تخضع من ناحية أخرى لعدد من الانقسامات التكاثرية، تنجز بعدها الانقسام الكومومي (النوعي) التمايزي النهائي؛ فتغدو عندئذ وظيفة قادرة على أن تأخذ مكان الخلايا المستموتة.

أما فيما يتعلق بمسألة إعادة البرمجة؛ فلقد تبين من التجارب الأولى، التي أُجريت من قبل (بريغز Briggs) و(كينغ King) في العام ١٩٥٢، ومن قبل (غوردون) Gurdon في العامين ١٩٦٢ و١٩٦٦؛ تبين إذن أنَّ على النواة المنقولة أن تعاني تبدلات جذرية كي تصبح نواة خلية جنينية، منها مثلاً أن تنتفخ انتفاخاً كبيراً جداً.

ولدى استعمال خلايا (iPS) في المعالجات السريرية، فإنَّ حدوث الانقسام الكومومي التمايزي النهائي، وتحول الخلية إلى نمط وظيفي معين، سيكون منوطاً في المقام الأول بالوسط الصغري لملاذ خلايا (iPS) المُغتَرَسَة. ويشمل الوسط الصغري ما يلي: أ- الحالة الفيزيولوجية لخلايا الملاذ، التي تكون على تماس مباشر مع (iPS) المُغتَرَسَة. ب- البنية الوظيفية للحمة (matrix) خارج الخلايا الخاصة بالملاذ نفسه. ج- نوعية وطبيعة الزاد (input) والنتاج (output) الإشاريين لخلايا الملاذ؛ أي التخاطب المتصالب، الذي يحدث بين خلايا الملاذ، وبين خلايا (iPS) المُغتَرَسَة.

د- نسبة المقابلة (matching) بين غُدَيَات ومُذَابَات (solutes) الوسط الصِغري لخلايا (iPS) قبل الغرس وبعده، وبخاصة فيما يتعلق بالتركيب الفيزيائي والكيميائي للوسط، الذي ستعرض له خلايا (iPS).
 وخلاصة القول إنَّ المعالجة بخلايا (iPS) ستصبح المعالجة المثلى عندما نعرف تماماً كيف نضبط بدقة مطلقة تقريباً جميع العوامل، التي تتحكم بإعادة البرمجة، والعدد الدقيق للانقسامات الفتيلية، التي ستخضع لها خلايا (iPS)، ومرحلة حدوث الانقسام الكومومي التمايزي لهذه الخلايا في الإنسان، وليس فقط بالحيوان أو في الزجاج. وإذا لم يحدث ذلك؛ فإنَّ عواقب المعالجة بخلايا (iPS) قد تغدو كارثية، وقد تكون تكلفتها خارج حدود التحمل: حياة المريض المعالج. ومن الجلي أنَّ أي مناملة (manipulation) غير سوية لخلايا (iPS) قد يحولها إلى خلايا مؤذية؛ فتسلك طريق الخباثة (malignancy).

ثالثاً - الموت الخلوي المبرمج

١ - جين البروتين ٥٣ (P53)

لقد اكتشف الجين p53 في العام ١٩٩٧، ويتوضع في الذراع القصير (p) للصبغي البشري رقم ١٧. ويُرمز الجين p53 البروتين P53، الذي يشتغل كعامل انتساخ، ويوجد في الخلية عادة بكمية ضئيلة جدًّا، وبشكل جزئي غير ثابت. بيد أنَّ إنشائه بكميات كبيرة يحدث في حالات إصابة DNA الخلية بأذية ما، وبخاصة تشدُّف الصبغيات. ويؤدي هذا الإنشاء الغزير (في حالة الإصابة) إلى ثبات جزيء P53 بنيةً ووظيفةً. وتتمثل إحدى الوظائف المنوطة بـ P53 بعمله (حاجز تفتيش) (checkpoint) للدورة الخلوية في الطورين G1 وG2، وأحياناً في الطور S، وهذا الأمر يتيح تصليح DNA إذا

كانت الأذية غير فادحة. وبالنظر إلى أن الجين p53 تسهر على سلامة الجينوم كي يبقى سويًا بنيويًا، ومن ثمّ وظيفيًا؛ فإنّ إخفاقه في هذه المهمة (بسبب الأذية البليغة مثلاً)، يجعله يصدر أمراً للخلية المتضررة كي تنتحر بالموت الخلوي، أو بالاستموات، بغية إنقاذ كامل الجينوم (تمام الجسم). لهذا السبب؛ فإنّ بعض الباحثين أطلق على P53 اسم حارس الجينوم (the guardian of the genome). وسنعمد فيما يلي إلى تليخيص وظائف P53، ووظائف شبيهاته P53-likes (P21 و P63 و P73) كجزء من نظام ضبط الجودة في الخلية.

٢ - P53 والدورة الخلوية:

عندما تدخل الخلية الطور G1 ثم S ثم G2 (G من gap فضوة، و S من synthesis إنشاء أو تركيب DNA) من الدورة الخلوية؛ فإنّ الجذور الحرة (free radicals) (مثلاً، O^-) الذي يفلت من سيرورة الفسفرة التأكسدية في دورة (كربس) Krebs في الكونديريات، و H_2O_2 و $H_3 O^-$ و O_3 ، التي تنتج عن تأين الماء بسبب تعرض الخلية لفوتونات ذات توترات عالية؛ أي ذات أطوال أمواج قصيرة، وبخاصة الأشعة فوق البنفسجية والسينية وغاما، وجميع الجزيئات، التي تحوي جذوراً تفاعلية (reactive)؛ فإنّ الجذور الحرة هذه تكسر الروابط الهيدروجينية بين شريطي حلزون DNA المزدوج، وكذلك ضمن الشريطة الواحدة، الأمر الذي يعرض الخلية، وبخاصة في الطور S، للطفر. يأمر P53 عندئذ بإيقاف الدورة الخلوية في الطور G2 أو G1، ويصدر أمراً لنظام إنزيمات تصليح DNA (DNA repairing enzyme system) كي يتولى الاهتمام بالأذية. فإذا ما كان التكسر قابلاً للتصليح، ينجز النظام المهمة، ويرفع P53 الإحصار عن الدورة، وتتابع الخلية إلى الطور S أو إلى

M. أمّا إذا كانت أذية DNA بالغة (غير قابلة للتصليح)، ولكي يتم تجنب احتمال استحالة هذه الخلية إلى خلية سرطانية، يمكن أن تدمر كامل الجسم (الجينوم كلية)؛ فإنّ (P53) يضحى بالخلية المتأذية في سبيل إنقاذ الجينوم. بناء على ذلك؛ فإنّ (P53) يأمر بموت الخلية بالاستموات (أو الموت الخلوي المبرمج، أو الانتحار الخلوي) بإجبارها، عن طريق مستقبلات الموت (death receptors) الموجودة على سطوحها، على فتح قنوات Ca^{2+} و Na^{+} الموجودة في الغشاء الخلوي. فتغرق عندئذ الخلية و(كوندرياتها) بهذين النوعين من الأيونات، وهذا الأمر يُفَعِّلُ شلال إنزيمات الكاسباز (caspase enzymes cascade). فَيَشَدِّدُ عندئذ DNA النواة والكوندريات، ويحدث الموت الخلوي. إنّ أيونات Na^{+} تضخ من الوسط الداخلي (خارج الخلية) إلى العُصارة الخلوية بوساطة مضخات الصوديوم، التي تستعمل (ATP) كمصدر للطاقة، وكذلك الحال فيما يتعلق بـ Ca^{2+} ، التي تدخل الخلية عبر قنوات خاصة بها. وعلاوة على ذلك؛ فإنّ مَسَامَ نوعية توجد في أغشية (الكوندريات)، تُعرف بمَسَامِ النفوذية العابرة (للكوندريات). (mitochondrial permeability transition pores (MPTP)) تنفتح؛ فتتيح لإنزيمات السيتوكروم (إنزيمات الفسفرة التأكسدية في سلسلة إنزيمات التنفس) أن ترتحل من (الكوندريات) إلى العُصارة الخلوية. إنّ (السيتوكروم $c^{(*)}$ cytochrome c)

(*) يوجد إنزيم السيتوكروم c في الكوندريات، وتكوّن جزءاً أساسياً من سلسلة إنزيمات نقل الإلكترونات التنفسية. وتمثل الوظيفة الأساسية للكوندرية، كونها من بدائيات النوى prokaryote، بتعايشها مع الكائنات الحية الأخرى حقيقيات النوى eukaryotes كي تقيها من تأثير الأوكسجين السام. لقد حدثت. سرورة التعايش قبل ٢, ١ مليار عام؛ أي قبل ٣٠٠ مليون عام من افتراق العالمين الحيواني والنباتي عن بعضهما البعض قبل ٨, ١ مليار عام. وبالنظر إلى أنّ الوظيفة الرئيسة (للكوندريات) =

تُعَدُّ، عندما تصبح في العُصارة الخلوية، مفعلاً شديداً لسيرورة الاستموات، ذلك أنها تُفَعِّل بقوة شلال إنزيمات الكاسباز. وكما ذكرنا سابقاً، فإنَّ إنزيمات الكاسباز هي نوع خاص من بروتينات proteasates السيستئين (تَحَلِّمُه البروتين مباشرة بعد ثمالة السيستئين وقبل ثمالة الأسبارتيك)؛ فالكاسباز تُحَلِّمُه إذن الرابطة الببتيدية بين السيستئين Cys وحمض الاسبارتيك Asp. وكما ذكرنا سابقاً؛ فإنَّ اسم هذه السلسلة من الإنزيمات أتى نتيجة ضغم c و asp وase. إنَّ إنزيمات الكاسباز تستهل إذن الاستموات.

٣- P53 والسرطان

إنَّ مُسَبِّبات السرطان متباينة وعديدة بتباين وبتعدد المكونات الرئيسة للخلية عندما تصبح شاذة، وبتباين وبتعدد أنماط خلايا الجسم، وبتباين

= التخلص من التأثير السام للأكسجين باستعماله في أكسدة (إحراق) الغُدِّيَّات؛ فإنَّ جينومها لم يتغير تغيراً جوهرياً طوال ذلك الزمن الطويل (١, ٢ مليار عام)، ومن ثمَّ فإنَّ بنية السيتوكروم c (اللاعب الرئيس في سيرورة نقل الإلكترونات) ليس فقط لم تتغير بل إنَّها تحورت قليلاً كي تغدو أكثر كفاية ومردوداً. إنَّ جزيء الإنزيم صغير الحجم نسبياً، ويتألف من ١٠٤ ثمالة حمض أميني، ٢٦ منها حافظت على ذاتها محافظة غير قابلة للتحويل خلال ١, ٥ مليار عام: من الجراثيم حقيقيات النوى المنشئة ضوئياً photosynthetic، والجراثيم نازعة النتروجين denitrifying، حتى نباتات وحيوانات اليوم كافة. وبحكم طبيعة ipso facto هذه الوظيفة؛ فإنَّ زمرة الهيم في الإنزيم، وفي الهيموغلوبين، وما يقابلها في جزيء الكلوروفيل، حافظت على تركيبها الكيميائي محافظة لم يصبها التغير أبداً. إنَّ بنية السيتوكروم c لأكثر من ٨٠ نوعاً من حقيقيات النوى ذات التوزع الواسع قد حُدِّدت تحديداً دقيقاً بالسلسلة المباشرة للبروتين. إنَّنا نعتقد أنَّ هذه الثمالات الستة والعشرين المحافظة محافظة غير قابلة للتغير أساسية للإنزيم كي تنجز وظيفتها كناقل للإلكترونات. في حين أنَّ تخالفات الثمالات الثماني والسبعين الأخرى، التي جرت طوال ١, ٢ مليار عام، إنَّما حدثت بصورة أساسية بهدف تعزيز وظيفة الإنزيم كناقل للإلكترونات.

وبتعدد المواد والعوامل المسببة أو المحرّضة على التسرطن، سواء أكانت داخلية التأثير أم خارجيته. ويمكن الاعتقاد عملياً أنّ عدد أنماط السرطان يساوي عدد الأنماط الخلوية، الذي يبلغ قرابة (٢٠٠) نمط. وإذا أردنا أن نتعرف الآلية الجزيئية الحقيقية، التي تقسر الخلية كي تنقسم انقسامات مستمرة وعشوائية، خارجة عن سيطرة الاستتبابية العامة للجسم؛ فعلى أن نفهم لماذا على البيضة البشرية المخصبة أن تنقسم انقسامات يبلغ عددها قرابة 45 انقساماً كي تعطي ما مجموعه مئة ألف مليار (1×10^{14}) خلية تقريباً، تكوّن جسم الإنسان البالغ، والتي عليها أن تستموت كل ثلاث سنوات تقريباً (بمعدل مليون خلية في الثانية الواحدة)؛ حيث تقوم الخلايا الجذعية بالتعويض عنها. وكما سبق أن ذكرنا؛ فإنّ خلايا الجسم تتوزع فيما يقرب من مئتي نمطٍ مختلف، تنتظم في عشريّة من أنواع النسيج الرئيسيّة. ومن الواضح أنّ الخلية السرطانية تنقسم انقسامات لا ضابط لها، ولا نهاية، حتى تستولي على كامل الجسم. وبهذا المعنى؛ فإنّ الخلايا السرطانية تعتبر خلايا خالدة، في حين أنّ للخلايا الصحيحة السوية عمراً محدداً تماماً، تعينه اللحظة، التي تتمايز فيها الخلية؛ فتغدو وظيفية: إنّها ستموت عاجلاً أم آجلاً. وبحكم حقيقة الأمر (ipso facto)؛ فإنّ المسرطنات (carcinogens)، سواء أكانت ذات منشأ خلوي داخلي، أم خارجي، تبدي تأثيرها في جزئي (DNA) في الأطوار G1 أو G2 أو S، وليس أبداً في الطور M.

ولقد اتضح أنّ أكثر من ٨٠ في المئة من أنواع السرطان يصيب الخلايا الظهارية، ولعل ذلك يرجع إلى أنّ هذا النمط الخلوي يتعرض مباشرة وأكثر من غيره من الأنماط لتأثير العوامل الخارجية. ولقد تبين أيضاً أنّ أكثر من ٥٠ في المئة من الأورام الصلبة، بما في ذلك سرطان الثدي والرئة

والقولوني المستقيمي (colonorectal) إنما يرجع إلى إنشاء خفيض لـ P53، أو إلى الغياب الكلي لهذا الإنشاء: إمَّا لأنَّ الجين p53 قد طُفرت ففقدت وظيفتها، أو لأنَّ الكبح (suppression) أصابها. ومن نافلة القول إنَّ p53 تكبح عادة الجينات الورمية البدئية (proto-oncogenes)، التي تستهل سيرورة السرطن. وبدون هذه الرقابة الكابحة؛ فإنَّ الجينات البدئية الورمية تنشط كي تتسبب في حدوث السرطان. كما اتضح أيضاً أنَّ أنماطاً عديدة من السرطان تغدو عصية على المعالجات السرطانية التقليدية نتيجة تعطل وظيفة P53. ويمكن القول عموماً إنَّ الإشعاع المؤين للماء ينه إنشاء P53.

وبالمقابل؛ فإنَّ تعطل وظيفة P53 يمكن أن يحدث إمَّا بكبح الجين p53 بوساطة الجينات الورمية البدئية ذاتها، وإمَّا بتخريب p53 بوساطة البروتيازوم (proteasome). وفي الحقيقة؛ فقد وُجد أنَّ فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) human papilloma virus، الذي يخمج مهبل وعنق رحم معظم النساء، يُرْمِزُ الإنزيم E3، التي تعمل على (بيكنة) (ubiquitination) (ربط جزيء اليوبيكويتين بالبروتين) البروتينات، وعلى تخريب P53 بوساطة نظام البروتيازوم. ولكي يتفادى فعل P53، ويفلت من تأثيرها الكابح، فإنَّ الفيروس ينتج E3، التي (تبيكن P53)، وتوسمه للتخريب بوساطة البروتيازوم. وفضلاً على ذلك؛ وجد أن الإنزيم E3 تكون مُفعلة في أكثر من ٩٠ في المئة من سرطان عنق الرحم. وعلى اعتبار أنَّ السرطن يحدث نتيجة فاعلية HPV؛ تم حديثاً تحضير لقاح ضد هذا السرطان بحقن HPV ذي الفوعة (virulence) المخففة إمَّا حرارياً أو كيميائياً. ويُعد هذا اللقاح البسيط أول لقاح مضاد للسرطان تم تحضيره حتى الآن.

ويمكن تلخيص ما سبق بقولنا إنَّ الجين p53 والبروتين P53 يكونان

بحالة تيقظ دائمة، ويسهران باستمرار على التأكد من أن سرطاناً ما لن يتكوّن نتيجة انقسام خلوي معيب بـ DNA مصاب أو طافر. كما أن P53 يكبح الجينات الورمية البدئية. وعلى العكس من ذلك؛ فإنّ نقصاً في إنتاج P53، أو الغياب الكلي للبروتين (نتيجة طفور p53، أو تخريب P53 بواسطة نظام البروتيازوم) سيتسبب بحدوث دورة خلوية شاذة بـ DNA متأذٍ، مع احتمال تنامي السرطان، كما ويستحث الفيروسات، التي تتخلص من p53 بسيرورة البيكنة. فبدون P53 ذي وظيفة نظامية؛ فإنّ الجينوم (الجسد) سيغدو فريسة السرطان؛ وسيقضي عاجلاً أو آجلاً. وهذا هو السبب، الذي جعل P53 يستحق امتياز تسميته (كما سبق أن ذكرنا) حارس الجينوم.

٤ - P53 والموت التخلقي

يوجد البروتين 53 (p53) عادة في الخلية السوية، وكما سبق أن ذكرنا، بكمية ضئيلة، وبحالة جزيئية غير ثابتة. ويحرض تشدّد DNA على إنشائه، ويحثُّ على ثباته. ويقتضي التنامي الجيني السوي (تكون الفرد ontogeny) استموات أنواع عديدة من الخلايا في أعضاء مختلفة كي تقوم هذه الأعضاء بوظائفها على نحو سوي. وهذا ما يدعى بالموت التخلقي (morphogenetic). وتتمثل الأعضاء الرئيسة من جنين الإنسان، التي يتناولها الموت التخلقي، بما يلي: ١- الصفيحتان (plates) الفموية (stomodeum)، والشرجية (المستقيمة) (proctodeum). ٢- الأفلح البلعومية (pharyngeal clefts). ٣- المريء (esophagus) (على الأقل في الطيور). ٤- راحة اليد (handplat) ٥- صفيحة القدم (footplate).

وفيما عدا المريء، وراحة الكف و صفيحة القدم؛ فإنّ الموت التخلقي يؤدي إلى تمزق صفيحتي الفم والشرح، مؤدياً إلى انفتاح البلعوم على التجويف الفموي، وانفتاح المستقيم على الشرج. كما يسبب أيضاً انفتاح الأفلح

البلعومية. ويفترض أنّ هذا الموت التخلقي، الذي يستهله P53، يبدأ التضاد (antagonism) بين خلايا كل من الأديم الظاهر (ectoderm)، والأديم الباطن (endoderm)، التي يسبب التنامي الجنيني هجرة هذه الخلايا كي تصبح على تماس بعضها مع بعض. وعلى أبحاث المستقبل أن تتعرف الآلية الجزيئية، التي تكمن وراء هذا التضاد. أمّا فيما يتعلق بانفتاح المريء الجنيني، الذي يكون في البداية على شكل جبل صلب، وتكوّن أصابع (fingers)، وأبأخس (toes) القدم من صفائح جنينية مستمرة، فإنّه يتم باستموات، أو بموت خلوي مبرمج، أو بانتحار خلوي صريح وواضح، مُبْتَنًا تَشْبَهُ صَارِمًا بوساطة مجموعة من الجينات تُفَعَّل في لحظة محددة تمامًا بقطع النظر عن موقع الخلايا، التي ستستموت. فعندما جرى نقل بداءة صفيحة اليد أو القدم إلى موقع آخر من الجنين لا يصيبه الاستموات (كالجُسيدات somites مثلاً)؛ فإنّ تكوّن الأصابع أو الأبأخس بالاستموات الخلوي حدث في اللحظة نفسها، التي حدث فيها في الصفيحة الشاهدة (التي بقيت في مكانها). أي إنّ الوسط الصغري للخلايا لا علاقة له باستمواتها، وأنّ هذا الاستموات مبرمج من داخل الخلية، حيث تتفَعَّل جينات، أو بروتينات محددة تمامًا؛ فتستهل هذا الموت المبرمج ذاتيًا.

* * *

المصادر والمراجع

- Berg, J. M. et al. Biochemistry, W.H. Freeman and Company, New York (2002).
- Clark, M.F. and Baker, M.W. Sci. Am. 295 (1), 52-59 (2006).

- Cookson, C. Sci. Am. 293 (1), A6-A11 (2005).
- Gilbert, S.F. Developmental Biology, Sinaur Associates, Inc. Publisher, Sunderland, Massachusettes, U.S.A. (1994).
- Klingler, C. La Recherche 382, 38-43 (2005).
- Lanza, R. and Rosenthal, N. Sci. Am. 290 (6), 90-99 (2004).
- Lochaurn, M. La Recherche 379, 22 (2004).
- Lodish, H. et al. Molecular Cell Biology, W.H. Freeman and Company, New York (2000). Park, A. Time, P.11 (Sep.06.2010).
- Ratel, H. Science et Avenir 706, 16 (Dec. 2005).
- Rizk, H.K. Am. Zool. 11 (4), 311 (1971).
- Rizk, H.K. Arch. Anat. Hist. Embr. Norm. Exp. 54, 113-122 (1971).
- Rizk, H.K. Evolution Oriented, Genome Personalised (in press).
- Rizk, H.K. and Hamilton, H.L. Am. Zoo1.3 (4), 11 (1963).
- Rizk, H.K. et Ruch, J.V. Compte Rendus de Séance de la Societé de Biologie 165 (5), 1130-1136 (1971).
- Rizk, H.K. et Ruch, J.V. ibid 166 (2,3), 433-438 (1972).
- Rizk, H.K. et Ruch, J.V. ibid 166 (10), 1378-1380 (1972).
- Rizk, H.K. et Ruch, J.V. Arch. Biol. (Liège) 83, 481-497 (1972).
- Watson, J.D. DNA, the Secret of life, Alfred Knoff, New York (2003).
- Weinberg, R.A. Sci. Am. 62-70, September (1992).
- رزق، هاني. موجز تاريخ الكون، من الانفجار الأعظم إلى الاستنساخ البشري، دار الفكر، دمشق (2003).
- رزق، هاني. الجينوم البشري وأخلاقياته: جينات النوع البشري وجينات الفرد البشري، دار الفكر دمشق (2007).
- رزق، هاني. العقل والدماغ البشري، دار الفكر دمشق (2015).