دكتور محمد سعيد المكاوي

مشهد واحد يقود للإيمان

(معجزة انقسام الخلية)

شعبان 1447

يناير 2026

مشهد واحد يقود للإيمان

(معجزة انقسام الخلية)

دكتور محمد سعيد المكاوي

حقوق الطبع والنشر محفوظة للمؤلف

Copyright © 2026 Muhammad Said El-Mekkawy
All rights reserved.

الناشر: منصة أمازون-كيندل للكتب الرقمية

رقم أمازون: ASIN: B0GKJQ7HFQ

29 يناير 2026- 10 شعبان 1447

المؤلف

الدكتور/ محمد سعيد المكاوى ، باحث فى قضايا الفكر الإسلامى. ولد عام 1976م بمحافظة المنوفية فى مصر. تخرج من كلية الطب عام 2000م. حصل على الدكتوراة فى طب الأطفال عام 2011م ، ويشغل حاليا منصب أستاذ طب الأطفال بكلية الطب جامعة المنوفية. نشر للمؤلف عدد من البحوث فى المجلات الطبية الدولية، وعدد من الكتب فى الفكر الإسلامي. يرى المؤلف أن العالم في اللحظة الراهنة على حافة الهاوية بعد أن تخلى عن الإيمان، وباع العقل، وركع للشيطان، واندفع في هستيريا نحو الفناء. والإسلام هو الدين الوحيد القادر على إنقاذ البشرية من المصير الأسود، الذي يقترب يوما بعد يوم. وفي ظل حالة الجنون التي تسيطر على العالم ليس أمام المسلم إلا أن يدعو إلى الله، ويعمل بأقصى طاقته من أجل نشر الحق. والله يحكم لا معقب لحكمه ، وهو سريع الحساب.

هذا الكتاب

هذا كتاب موجز، يسلط الضوء على مشهد واحد من المشاهد الكثيرة، التي تموج بها الآلة العملاقة المسماة "جسم الإنسان". إنه مشهد انقسام الخلية. هذا المشهد يبدو لأول وهلة بسيطا قصيرا، لكنه يخفي وراءه تفاصيل مذهلة، تثبت أن هناك إلها عليما قديرا. الكتاب الحالي بمثابة تطبيق عملي لأفكار شتى، سبق أن أوردناها في كتاب "الحياة تثبت وجود الله". ورغم صعوبة فهم بعض تفاصيل الكتاب، إلا أن من الممكن للمثقف العادي أن ينهي قراءته في ساعات قليلة إذا ما وضع في اعتباره أن هدف الكتاب هو إظهار الجزئيات والتفاصيل والدقائق والأحداث الصغيرة، فهذا التعقيد ينفي تماما نشوء عملية انقسام الخلية بالمصادفة.ولا شك أنه كلما ازداد تعقيد أي عمل، أصبح حدوثه بالمصادفة أبعد احتمالا. وفي جملة واحدة نقول: « تعقيد جسم الإنسان يثبت وجود الله». والله ولي التوفيق.

دكتور محمد سعيد المكاوي

الفهرس

1.....

المؤلف 3

هذا الكتاب 3

الفهرس 4

قبل أن تفكر في الإلحاد 5

الشيطان يهرب من التفاصيل 8

لا مفر من التقسيم 11

الاستعداد للانقسام 13

الخطة العامة للانقسام 14

أحداث الانقسام 16

1-الطور التمهيدي 16

2-الطور التمهيدي الاستوائي 25

3-الطور الاستوائي 30

4-الطور الانفصالي 32

5-الطور النهائي 40

6-انقسام جسد الخلية 42

«كينيتوكور» معجزة داخل المعجزة 47

حتى لا يتحول الانقسام إلى دمار 58

1-سائق دورة الخلية (Cdk) 58

2-نقاط التفتيش 64

3-التحكم في تكسير البروتينات Proteolysis 74

4-جينات تحارب السرطان 75

ثمرة التعقيد 76

المراجع 77

كتب أخرى للمؤلف 79

قبل أن تفكر في الإلحاد

إن كنت تشك في وجود الله، وتحاول البحث عن الحقيقة، فلا تضيع وقتك في الكتب التقليدية. اذهب مباشرة إلى جسمك، وادرس بشكل جاد ما يحدث فيه. لا تكن مثل أولئك الهواة، الذين يقرأون فقط من أجل المتعة، والتسلية، وإضاعة الوقت.

تَصرف كما لو كنت طالبا، يقرأ دروسا صعبة حتى ينجح في الامتحان. أَعلم أن لديك مشاغل كثيرة، وأن السعي وراء الرزق، والفتيات، والفيسبوك، وكرة القدم يلتهم وقتك. حسنا، فلتؤجل اتخاذ قرار الإلحاد إلى أن يتوافر لديك الوقت، وتتعلم، وتقرر عن يقين.

إنك إن أردت شراء بيت، أو الزواج من امرأة، أو إقامة مشروع تجاري، أو الالتحاق بإحدى الكليات، فستسأل، وتتحرى، وتزن الأمور بميزان دقيق. فلماذا تسارع بمنتهى البساطة إلى المجاهرة بالكفر لمجرد شبهة عرضت إليك؟ هل أمر الدين أهون عليك من أمر الدنيا؟ إن الدين يعدك بالجنة، ويتوعدك بالنار، ويخبرك أن ما سيحدث لك بعد الموت أكبر من كل ما يمكن أن تربحه من الدنيا، أو تخسره منها. فإن كنت تملك ذرة من عقل، فأقبل على دراسة الكائنات الحية.

سيقول لك شيطانك: «هل جننت؟ أتعود بمحض إرادتك إلى أيام الدراسة بعد أن نجحت بشق الأنفس في الإفلات من أنيابها؟ دعك من هذا الهراء، واستمتع بالحياة السهلة، واغترف من ملذاتها، وأعرض عن ذلك الدين، الذين يسلب حريتك، ويكبل بصرك، ويغلق سمعك، ويمسك لسانك، ويغل يديك، ويقيد قدميك».

كن أذكى منه، ولا تكن مثل أولئك الحمقى، الذين يظنون أن السعادة في المخدرات. المخدرات تجعلك سعيدا، لكنها تحجب عنك الحقيقة، وتشعرك بلذة وهمية، بل إنها تدمر صحتك، وتؤدي بك حتما إلى الهلاك. والإلحاد لا يختلف كثيرا عن المخدرات، بل إنه أسوأ، لأن عاقبة المخدرات تلف الجسم، أما عاقبة الكفر، فهي نار جهنم الخالدة.

فاسمح لي أن أكون عونا لك على شيطانك، فأقدم لك هذا الكتيب، الذي يتضمن شرحا لإحدى الظواهر الحيوية، ألا وهي ظاهرة انقسام الخلايا. وقد حاولت بقدر الإمكان أن أبسط الشرح، وأقرب الأفكار إلى الأذهان بأسلوب به شيء من الأدب (رغم أننا لسنا من أهل الأدب). وفي

نفس الوقت حرصنا على عرض أغلب التفاصيل حتى لا يظن ظان أن ما يحدث في الجسم أمر يسير، يسهل حدوثه بالمصادفة دون تدبير من الله.

وإن كنت مصابا بداء الكسل الفكري، ولم يكن لديك أي صبر على المذاكرة التقليدية، فأعدك أن مجرد قراءتك لهذا الكتاب حتى دون أن تحفظه أو تفهمه كفيلة بتقريبك إلى الله، فلو زرت يوما مصنع سيارات، وسرت مع المهندسين خطوة خطوة، واستمعت إلى شرح تفصيلي عن طريقة صناعة السيارة من البداية حتى النهاية، فستبهر بما تراه حتى لو لم تفهم – أو تتذكر– كلمة واحدة مما قيل لك. وأؤكد لك أن من الممكن الانتهاء من قراءة الكتاب الحالي في ساعات قليلة، وهذا يمكن أن يفي تماما بالغرض، ويقودك إلى الإيمان بالله.

أما إن كنت من محبي العلم، فسيسهل عليك فهم محتويات الكتاب، وستخرج إن شاء الله بإيمان أكبر.

ونود أن نذكر أن هذا الكتاب كان في الأصل جزءا من كتابنا السابق (الحياة تثبت وجود الله). لكننا أحببنا أن ننشره منفردا عن بقية الكتاب بسبب تضخم الكتاب الأصلي، ولأننا نحمل معزة خاصة لهذا الموضوع، فقد كان الشرارة التي دفعتني للإقدام على الكتابة عن براهين وجود الله في جسم الإنسان بعد طول تردد. كانت البداية حين قرأت بحثا علميا يحاول فيه المؤلف إثبات أن من السهل نشوء الانقسام الميوزي (الذي ينتج عنه الحيوان المنوي والبويضة) بالمصادفة من الانقسام الميتوزي (الذي يحدث في بقية أنحاء الجسم). اغتظت بشدة من هذه المحاولة، وقلت في نفسي: ألا يعلم هذا الأفاك ما الانقسام الميتوزي؟ إنه مصيبة، ينبغي أن يتوارى منها الملحد خجلا. لقد كان الأجدر به أولاً أن يثبت أن حدوث الانقسام الميتوزي بالمصادفة ممكن قبل أن يتفاخر بحل مشكلة الانقسام الميوزي.

وقد ركبت الحافلة يوما، وجلست بجوار الشباك، فوقع بصري في أسر جمال الحقول وروعة الأشجار، فتعجبت: أي أحمق هذا الذي يطلب دليلا على وجود الله؟ إن وجود الله أمر بديهي، لا يحتاج لبرهان. مجرد وجود الطبيعة يستدعي وجود خالق للطبيعة، فلا شيء يحدث بلا سبب. وما بالك إن كنا نتكلم عن مخلوق محكم الخلق، بديع الصنعة مثل الإنسان، وغيره من الكائنات

الحية؟ لكن ما العمل في النفس البشرية، التي تعشق الجدل، وتهيم بالخصام؟ قال تعالى: **{وَكَانَ الْإِنْسَانُ أَكْثَرَ شَيْءٍ جَدَلًا}** [الكهف: 54].

لا بأس. ليس أمامنا إلا أن ننحي الفطرة جانبا، وننزل إلى مستوى الملحد، ونبارزه بنفس السيف الذي يشهره. وما علينا إلا العمل. والهدي هدى الله.

{رَبَّنَا عَلَيْكَ تَوَكَّلْنَا وَإِلَيْكَ أَنَبْنَا وَإِلَيْكَ الْمَصِيرُ (4) رَبَّنَا لَا تَجْعَلْنَا فِتْنَةً لِلَّذِينَ كَفَرُوا وَاغْفِرْ لَنَا رَبَّنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَزِيزُ الْحَكِيمُ} [الممتحنة: 4، 5]

دكتور/ محمد سعيد المكاوي
mekkawy55@gmail.com
mekkawy5@gmail.com
مصر – شعبان عام 1447 من الهجرة – يناير 2026م

الشيطان يهرب من التفاصيل

يقول أهل السياسة: "الشيطان يكمن في التفاصيل". لكن نحن نقول: "الشيطان يهرب من التفاصيل". المغالطة الكبرى للإلحاد أنه ينظر إلى الأمور من بعيد، ويتحاشى الخوض في التفاصيل، ففي التفاصيل هلاكه.

والمصيبة التي يمكن أن تزلزل أي ملحد هي أن ترميه بخبايا ما يحدث في أغوار جسد الكائن الحي حيث تصول الجزيئات وتجول دون أن يشعر بها أحد. كلما عرضت على الملحد خطوات ما يجري بالجسم، أثقلت كاهله بعبء أكبر من أجل تفسير كيف يمكن للمصادفات أن تنجح بهذا الشكل المتكرر. إن كل معلومة صغيرة في علم الأحياء تمثل طعنة في قلب الملحد. وما على المؤمن إلا أن يحمل في جعبته أكبر قدر من المعلومات ليلحق بالملحد أكبر قدر من الإصابات.

الإلحاد يقدم لنا نظرية، تبدو لأول وهلة منطقية تماما: الطفرات العشوائية أدت بالمصادفة لوجود جينات ضارة وجينات مفيدة. والكائن الذي لديه جين ضار يموت، أما الكائن الذي لديه جين مفيد، فيبقى حيا، وهذا هو ما يسمى بالانتخاب الطبيعي. وعلى ذلك فالإلحاد لا يعترف بوجود إله خالق، بل يعزو الإبداع أساسا إلى المصادفة المحضة، وما يلحقها من انتخاب طبيعي. وهذه هي الداروينية.

إنها نظرية الإلحاد الأثيرة، التي يراد لنا أن نصدق ببلاهة أنها تفسر كل شيء جميل. لكن حين يدرس المرء علم الأحياء، يكتشف أن **هناك غابة من الجزيئات داخل الخلية الحية.** وهذه الغابة تعج بنشاط هائل، هو أبعد ما يكون عن العشوائية. الخلية تحتوي على **عدد كبير من المصانع** التي تعمل معا في نفس الوقت. وكل مصنع يعمل به عدد من الجزيئات في تناسق تام. **وكل مصنع يعمل بتناغم مع المصانع الأخرى** كي يحقق مصلحة الكائن الحي في النهاية. وهذا التعقيد الشديد والنظام الصارم يقلب الطاولة في وجه الإلحاد، لأنه لا يترك مكانا للمصادفة.

وعلى ذلك، فإن أردت أن تهزم الإلحاد هزيمة ساحقة، فعليك أن تتجه مباشرة إلى الكائنات الحية كي تتعمق في دراستها، وتصل إلى **المستوى الجزيئي**، أي إلى الطريقة التي تتفاعل بها

الجزيئات والمركبات مع بعضها البعض لإحداث النظام. **وكلما زاد علمك بالتفاصيل، زاد يقينك بأن الإلحاد يهذي، وأن الله حق.**

إن معلومات أغلب الملحدين العرب والأجانب عن علم الأحياء تتوقف عند ذكريات باهتة، بقيت لديهم من الدراسة في المرحلة الإعدادية والثانوية. لكن **علوم الأحياء في السنوات الأخيرة تضخمت، وتعقدت،** والتحمت بعلم الكيمياء والفيزياء، وأصبح من الضروري عزو كل حدث في الجسم إلى جزيئات معينة. **والعملية التي كان يعتقد أنها تتم في خطوة واحدة، تبين أنها تحدث عبر سلسلة من الخطوات.** على سبيل المثال إفراز الإنسولين من البنكرياس ليس حدثا واحدا، بل يتم عبر خطوات كثيرة، تقوم بها جزيئات مختلفة في الخلية. ونفس الكلام ينطبق على تحلل الجلوكوز وصنع هرمونات الغدة الدرقية، وغيرها الكثير والكثير. **وكل هذا يزيد الإلحاد بلاهة.**

الملحد المعاصر لا يزال يعيش في الماضي حين كان علم الأحياء بسيطا، وكان من السهل على داروين أن يفسر طول عنق الزرافة بنظريته عن الانتخاب الطبيعي. اليوم أمست الداروينية أمرا مضحكا، يشبهها البعض بحكايات مسلية، تساعد الأطفال على الاسترخاء والنوم. وكبار علماء الأحياء الملحدين يدركون جيدا أن العلم قد تطور، إلا أنهم **لا يزالون يعتنقون نظرية داروين لأنهم لا يجدون بديلا غيرها، يخلصهم من فكرة الله، التي تجر عليهم مسئوليات لا قبل لنفوسهم الضعيفة بها.**

وسنتكلم الآن عن عملية حيوية يستخف بها أغلب الذين يسمعون عنها. سنتكلم عن تكاثر الخلايا الحية بواسطة الانقسام الميتوزي. الملحد الجاهل يتصور أن الخلية تضيق في المنتصف، ثم يتزايد الضيق إلى أن تنقسم في غضون ثوان معدودة إلى خليتين جديدتين، ثم أربع خلايا، ثم ثمانية، وهكذا.

الملحد يختزل الانقسام الخلوي إلى مشهد واحد فقط، هو تحول الخلية إلى خليتين. لكننا سنقوم بالاقتراب أكثر وأكثر من الانقسام الميتوزي لنعرف عنه أكثر مما يعرفه طلبة المدارس الثانوية، وأكثر مما يعرفه طلبة الطب، وطلبة كلية العلوم، بما في ذلك كثير من الحاصلين على الدكتوراه.

ونقول مقدما أن **قراءة هذا الكتاب لن تكون يسيرة**؛ فرغم أننا سنحاول قدر طاقتنا عرض الحقائق العلمية بوضوح، إلا أننا سنذكر أغلب التفاصيل. سنتعمق إلى أن نصل إلى الجزيئات والآليات الدقيقة، التي تتسبب في كل خطوة من خطوات الانقسام. فإن كنت عزيزي القارىء من هواة تلك العلوم، فأظن أنك ستستمتع بالقراءة، أو على الأقل ستهتم بها، وستصل معنا إلى نفس الاستنتاج بإذن الله. أما إن كنت لا تهوى مثل هذه الموضوعات، فأخبرك مقدما أنك ستشعر بالإرهاق الشديد من متابعة أسماء المركبات والبروتينات والمصطلحات، وهذا هو هدفنا بالضبط!

نعم هدفنا أن يشعر القارىء بالتعب، وهو يتابع تفاصيل انقسام الخلية حتى يدرك كيف أنها عملية في غاية التعقيد والمهارة والانضباط، ومن المستحيل أن يحدث كل هذا بالمصادفة. وهذا الهدف يمكن أن يتحقق **حتى لو لم يفهم القارىء كل التفاصيل**. ولا يعني هذا أننا سنتعمد الغموض. بالعكس. أنا لا أكره شيئا مثل كراهيتي للغموض. وقد عانيت لسنوات طويلة مع كتب الفلسفة لهذا السبب. وربما جعلني هذا أميل باستمرار لشرح الحقائق بأسلوب مبسط.

إن انقسام الخلية لا يقل تعقيدا عن مصنع ينتج السيارات. الإنسان السطحي يركب السيارة مستمتعا بجمالها وخفتها، وهو يظن أن كتلة من الحديد تدخل من باب إحدى الآلات لتخرج من الناحية الأخرى على هيئة سيارة جاهزة للركوب. لكنه ما أن يدخل إلى المصنع حتى **ينبهر بالتعقيد الهائل للصناعة حتى لو لم يكن يفهم في هندسة السيارات**. وبالمثل سنصحب الملحد الآن إلى الخلية لنتابع مشهدا واحدا، هو مشهد الانقسام، لنكتشف أن المشهد الواحد هو في حقيقته مسرحية كاملة، أبطالها مئات الجزيئات. وتعاون هذا الجيش من المركبات –التي لا تملك عقلا– من أجل تحقيق هدف واحد يستحيل أن يحدث بالمصادفة. فبأي منطق يمكننا تصديق دارون وعصابة التطور الإرهابية؟

وأنا على يقين أن هذا الكتيب كاف وحده لجعل الملحد يلقي بنفسه في أحضان الدين، ويخر لله ساجدا، هذا إن كان يهدف إلى الوصول للحقيقة. أما من اتجه إلى الإلحاد لشعوره بتضخم الذات، أو ليبرر لنفسه الانحلال والعربدة، فلن يقتنع بأي شيء. وعدم اقتناع مثل هذا الشخص لا يضر الدين، فمجرد وجود شخص مقتنع بأمر ما لا يعني أن هذا الأمر يجب أن يؤخذ بجدية، تماما مثلما يقتنع المجنون بأنه يلعب الكرة مع الأسود كل يوم. فلنبدأ، وعلى الله التوكل.

لا مفر من التقسيم

لكي يتكاثر البشر، فلا بد أن تحمل الأم في رحمها جنينا، ثم تلد بعد تسعة أشهر. أما خلايا الجسم، فهي لا تملك أرحاما، ولا يمكنها أن تلد، ولذا فهي تتكاثر بطريقة أخرى، وذلك بأن تنقسم الخلية الواحدة إلى خليتين. ويسمى هذا «الانقسام الميتوزي»[1،2]

ويحتوي جسم الإنسان على 10^{14} خلية، أي 100 ترليون خلية. وتنقسم الخلية الواحدة إلى خليتين صغيرتين. ثم تكبر كل خلية منهما بالتدريج، لتنقسم بعد فترة إلى خليتين جديدتين، فيصبح العدد أربعة، ثم 8، ثم 16. وهكذا.

وانقسام الخلايا أمر لا يمكن الاستغناء عنه، فلولاه لتلاشي جسم الإنسان أو كاد. فمن المعروف أن 10^{11} خلية (100 بليون خلية) من خلايا جسم الإنسان البالغ تموت كل يوم بطريقة طبيعية دون ضجيج عن طريق آلية "الموت المبرمج"[3،4]. ولو استمر موت الخلايا بهذا المعدل دون تعويض هذه الخسائر، فسيكون عدد الخلايا التي تموت كل عام مساويا لوزن الجسم كله.

وانقسام الخلايا هو الذي يؤدي لنمو الجنين، والتئام الجروح، والتحام الكسور، وزيادة عدد كرات الدم البيضاء لمهاجمة الجراثيم.

والفترة التي تمضي بين كل انقسام وانقسام تبلغ في العادة **24 ساعة**. لكن أحيانا يحدث الانقسام بسرعة هائلة كما **في حالة الجنين في أيامه الأولى، حيث تنقسم خلاياه كل 30 دقيقة فقط أو أقل.**

---

1) The cell: a molecular approach. By Geoffrey M. Cooper and Robert E. Hausman. Chapter Page 650-678. 4th edition. 2007. Sinauer Associates, Inc and ASM Press, Washington, D.C. Sunderland, Massachusetts

2) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 552-571. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

3) Programmed Cell Death (apoptosis)

4) Kim Newton, Andreas Strasser, Nobuhiko Kayagaki, and Vishva M. Dixit. Cell death. *Cell* 2024; 187 (2): 235-256

وانقسام الخلايا الجسدية المعتاد يسمى كما قلنا الانقسام الميتوزي، وهو يختلف عن الانقسام الاختزالي (الميوزي)، اللازم لإنتاج الحيوان المنوي والبويضة. وموضوع هذا الكتاب هو الانقسام الميوزي المعتاد.

الاستعداد للانقسام

لا تلد المرأة كل يوم، بل توجد فترة فاصلة بين كل ولادة والأخرى، تمارس خلالها المرأة أنشطتها المعتادة في رعاية أولادها وزوجها وبيتها، وتستعد للولادة التالية. وبالمثل لا تنتقل الخلية مباشرة من انقسام إلى انقسام آخر، بل تنقسم، ثم تتوقف عن الانقسام، ثم تنقسم، ثم تتوقف، وهكذا.

والفترة التي تفصل كل انقسام عن الآخر تسمى «الطور البيني» (Interphase)، وفيه تنمو الخلية، ويكبر حجمها إلى الضعف، وتجري تفاعلاتها الكيميائية المعتادة (الأيض)[5]، وتنسخ مادتها الوراثية، وتستعد للانقسام. وتستمر مرحلة الانقسام الميتوزي حوالي ساعة، بينما يمتد الطور البيني لأيام أو أسابيع.

وعلى ذلك، فالخلية تمر بدورات متعاقبة، تضم كل دورة منها طورين أساسيين، هما الطور البيني، والانقسام الميتوزي.

وينقسم الطور البيني بدوره إلى ثلاثة أطوار، هي:

1. «طور الفجوة الأول» (G1):[6] وهو يستمر لمدة 11 ساعة. وفيه تنمو الخلية في الحجم، وتجري تفاعلات الأيض الطبيعية، وتضاعف الأعضاء الصغيرة.
2. «طور التخليق» (S): ويستمر لمدة 8 ساعات. وفيه يتم تخليق نسخ جديدة من جزيئات "دي إن إيه"" لمضاعفة كميته حتى تحصل كل من الخليتين اللتين ستنشآن عن الانقسام على نفس العدد الكامل من الجينات دون نقص.
3. «طور الفجوة الثاني» (G2)[7]: ويستمر لمدة 4 ساعات. وفيه يستمر نمو الخلية، ويتم تخليق البروتينات اللازمة للانقسام الميتوزي.

والانقسام الميتوزي هو انقسام الخلية بحيث تحصل كل من الخليتين الناشئتين عن الانقسام على العدد الكامل من الكروموسومات (46 كروموسوم).

---

5) Metabolism

6) طور الفجوة الأولى Gap1 (G1)

7) طور الفجوة الثاني Gap2 (G2)

الخطة العامة للانقسام

يتكون الجسم من خلايا. وتتكون الخلية من نواة، تحتوي على **«الكروموسومات»**. ويحيط بالنواة سائل يسمى السيتوبلازم.

ولكي ينمو الجسم، فلا بد من زيادة عدد خلاياه. **وزيادة عدد الخلايا يتم بانقسام كل خلية إلى خليتين**، ثم أربعة، ثم ثمانية، وهكذا. وبالمثل يحتاج الجسم لانقسام الخلايا لتكوين خلايا جديدة لتعويض الخلايا التالفة كما يحدث في حالة حرق الجلد مثلا.

ويشترط في انقسام الخلية أن **توزع ثروتها بالتساوي على الخليتين الجديدتين**. وأهم ما تملكه الخلية هو المادة الوراثية الموجودة في النواة، والمتمثلة في الكروموسومات. ولو حدث الانقسام بحيث تحصل إحدى الخليتين الجديدتين على عدد أكبر من الكروموسومات مقارنة بالأخرى، لأدى هذا إلى كوارث قاتلة.

لكن توزيع كروموسومات الخلية الواحدة (46 كروموسوم) على خليتين بالتساوي يجعل كل منهما تحتوي على 23 كروموسوم فقط، أي تصبح مفتقرة لنصف العدد الطبيعي للكروموسومات، وهذا شيء لا قوام للحياة به. والحل هو أن **تضاعف الخلية عدد كروموسوماتها قبل أن تنقسم** بحيث تحوز كل من الخليتين الجديدتين على العدد الكامل من الكروموسومات (46 كروموسوم).

وكل «كروموسوم» عبارة عن قطعة من «دي إن إيه» مرتبطة مع «بروتينات». و"دي إن إيه" عبارة عن شريط مزدوج، أي شريطين مفردين مرتبطين معا. وذلك الجزء من "دي إن إيه" الذي يحمل معلومات لإنتاج بروتين أو جزيء "آر إن إيه" وظيفي يسمى **«جين»**.

والانقسام الميتوزي عبارة عن انقسام الخلية الجسدية إلى خليتين جديدتين، كل منهما في العادة تشبه الأخرى تماما[8]، وتشبه الخلية الأم. ولكي تكون الخليتان الجديدتان مشابهتين للخلية الأولى الأم، فلا بد **من نسخ "دي إن إيه"**[9]، فيصبح كل كروموسوم مكونا من **«كروماتيدين»** متشابهين. وكل كروماتيد عبارة عن شريط مزدوج من "دي إن إيه". والمفترض أن يؤدي انقسام

---

8) أحيانا يكون الانقسام غير متماثل، كما في حالة الخلية الجذعية، التي تنقسم لتعطي خلية جذعية، وخلية أخرى تنضج لتكون خلية متميزة.

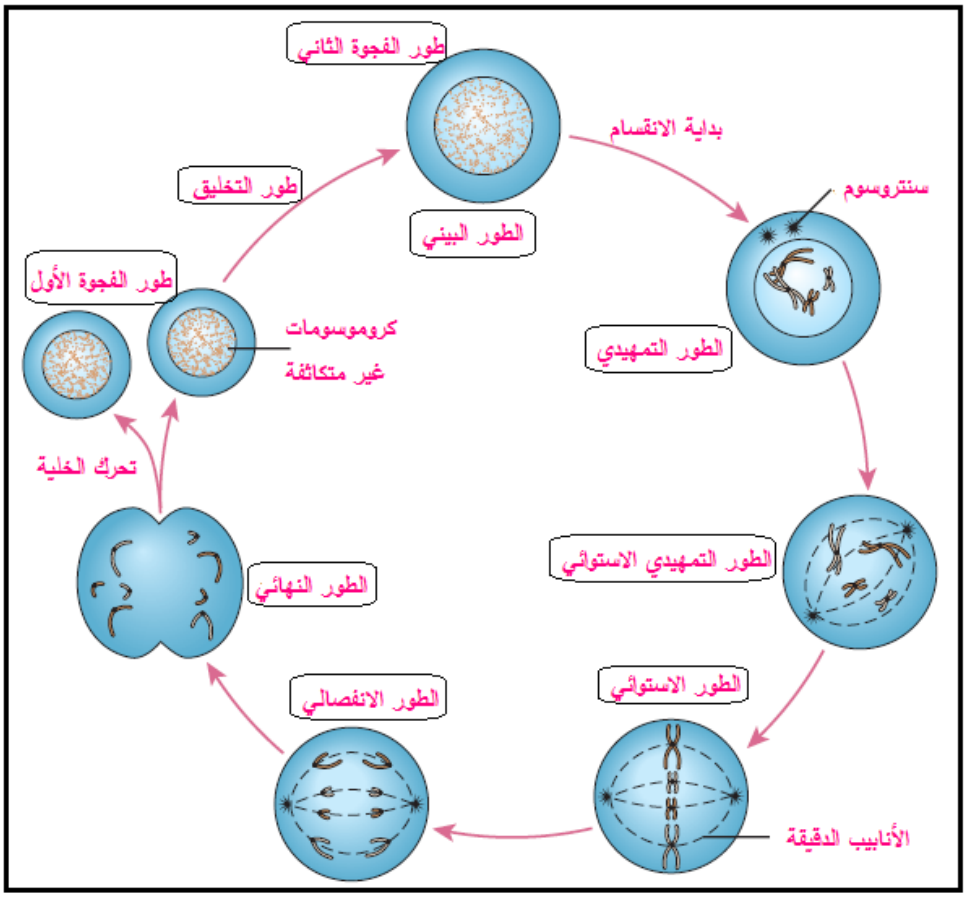
9) DNA replication

الخلية إلى ظهور خليتين جديدتين، تأخذ كل منهما واحدا من هذين الكروماتيدين، الذي سيسمى حينئذ **«كروموسوم»، ثم ينقسم جسد الخلية الأم كله** إلى جزأين، فتحصل كل منهما على جزء من السيتوبلازم[10].

10) أثناء الانقسام تكرس الخلية كل طاقتها لنشاط واحد، هو فصل الكروموسومات. ويترتب على ذلك أن أغلب الأنشطة الأيضية للخلية - بما في ذلك نسخ ""دي إن إيه"" إلى "آر إن إيه" Transcription وترجمة آر إن إيه إلى بروتينات Translation- تتوقف، وتصبح الخلية نسبيا غير مستجيبة للمثيرات الخارجية.

أحداث الانقسام

لا يحدث انقسام الخلية كومضة برق، تظهر وتختفي في لمح البصر، بل يمر **بأطوار متعددة** كما يلي:



شكل يبين أطوار دورة الخلية[11]

1-الطور التمهيدي

فض الاشتباك بين الكروموسومات

إن كان عندنا خيط طويل رفيع طوله 5000 متر، وكان متشابكا مع خيط آخر مشابه، ثم أردت أن تفصل الخيطين بحيث يذهب كل منهما لشخص واحد، فسيكون من الصعب جدا أن تفض

11) Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard. Thompson and Thompson genetics in medicine. Page 13. 8th edition. ISBN: 978-1-4377-0696-3. Copyright © 2016 by Elsevier Inc. Printed in Canada.

الاشتباك بينهما، وتمسك كل واحد من بدايته إلى ناهيته حتى يكون التوزيع متساويا. أما إن كان كل خيط ملفوفا حول بكرة، فسيحتل حيزا أصغر، ويصبح منفصلا عن الآخر، ويسهل التوزيع.

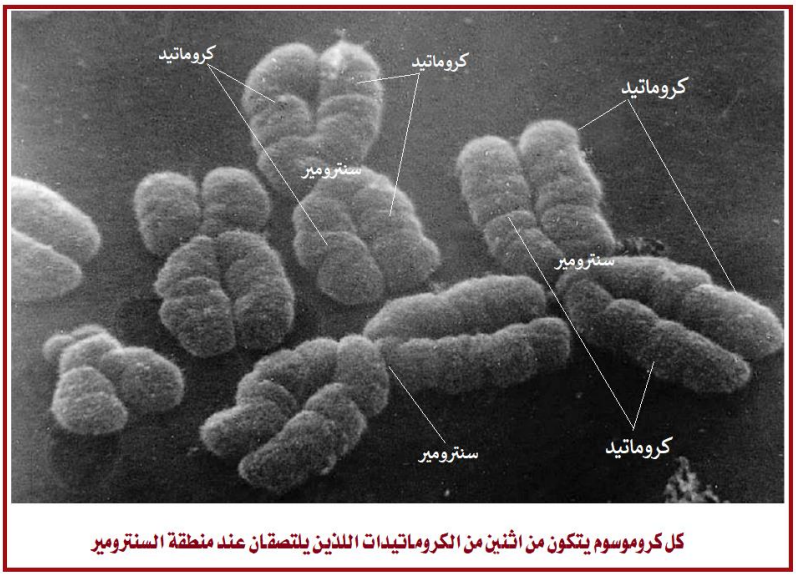
وأمر مشابه لهذا يحدث للكروموسومات، التي تكون في البداية شديد الطول، لكنها في الطور التمهيدي Prophase **تنضغط بمقدار ألف مرة**، لتصبح أقصر وأشد سمكا، ويصير كل منها متميزا عن الآخر. ويعرف هذا **بتكاثف الكروموسومات**، أو اكتناز الكروموسومات[12]. وبدون انضغاط الكروموسومات يتعذر فصلها بشكل سليم وعادل بين الخليتين الجديدتين. وفي الطور البيني تكون الكروموسومات في حالة تمدد، متخذة شكل خيوط هائلة الطول، وهذا مناسب لتضاعف ""دي إن إيه""، ونسخه إلى "آر إن إيه"، لكنه ليس ملائما لانفصال الكروموسومات. فإذا انضغطت الكروموسومات توقف نسخ "دي إن إيه" إلى "آر إن إيه" تماما.

وتكاثف الكروموسومات يتطلب وجود بروتين، يسمى «كوندنسين» Condensin. ويتم تنشيط "كوندنسين" إذا أضيف إليه فوسفات بواسطة **مركب (Cdkl/cyclin B)**. ويتخذ "كوندنسين" شكل دائرة تحيط بحلقات "دي إن إيه" الفائق الالتواء[13]. وبدون هذا المركب لا يمكن للكروموسومات أن تتكاثف.

ويحتاج «كوندنسين» إلى إنزيم يسمى «توبو أيزوماريز» Topoisomerase لكي يكون قادرا على الارتباط ب "دي إن إيه"، وثنيه على شكل حلقات فائقة الالتواء[14]، فيؤدي هذا لأن تصبح الكروموسومات (المكونة من "دي إن إيه") أقصر طولا، وأشد سمكا، ومتمايزة عن بعضها.

ويتكون الكروموسوم في هذه المرحلة من كروماتيد Chromatid ملتصق مع كروماتيد آخر كما لو كانا أخوين[15]، وذلك نتيجة تضاعف "دي إن إيه" في الطور البيني السابق، فكل كروماتيد يحتوي إذن على جزيء من "دي إن إيه".

12) Chromosome condensation or chromosome compaction.
13) Supercoiled DNA Loops
14) Supercoiled Loops
15) Sister Chromatids



شكل يوضح تركيب الكروموسوم (بعد تضاعف "دي إن إيه") من كروماتيدين يرتبطان مع بعضهما عند منطقة ضيقة من الكروموسوم تسمى السنترومير[16]

وفي البداية يرتبط الكروماتيدان الأخوان معا على امتداد طولهما بمساعدة بروتين آخر، يسمى **«كوهيسين» Cohesin**، وهو عبارة عن حلقة، تحيط بجزيئي "دي إن إيه".

وفيما بعد يتم إزالة معظم «كوهيسين» من أذرع الكروموسومات أثناء تكاثفها **باستثناء منطقة السنترومير**، ولهذا يظل كل كروماتيدين أخوين ملتصقين عند السنترومير فقط. وانفصال كوهيسين يتم عن طريق إضافة فوسفات إلى «البروتينات المقترنة بكوهيسين»[17]، **وذلك بواسطة إنزيمين** هما **(Aurora B kinase) و (Polo-like kinase)**. وبعد ذلك يتم إزالة كوهيسين من الكروموسوم بواسطة **بروتين اسمه (WAPL)**.

وسبب بقاء «كوهيسين» عند السنترومير هو وجود **إنزيم مزيل للفوسفات** Phosphatase، يقوم بإزالة أي مجموعات فوسفات يتم إضافتها إلى البروتين بواسطة إنزيمات «كَينيز»[18]. **وبهذا تتأخر إزالة «كوهيسين» من السنترومير إلى مرحلة لاحقة** حين يكون الوقت مناسبا لانفصال الكروماتيدين بشكل كامل كما سنرى لاحقا[19].

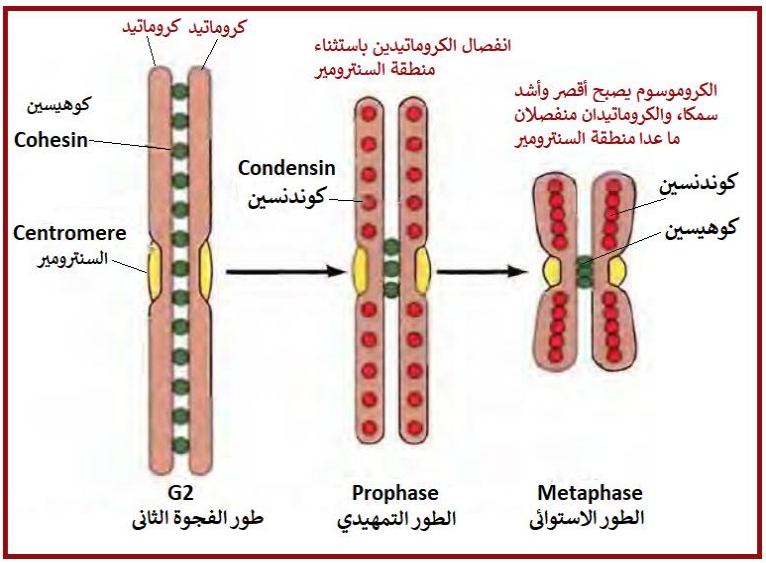
---

16) Peter D. Turnpenny, Sian Ellard, and Ruth Cleave. Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. Chapter 3 (Chromosomes and cell division). 16th edition. ISBN: 978-0-702-079665. Copyright © 2022 by Elsevier, Ltd.

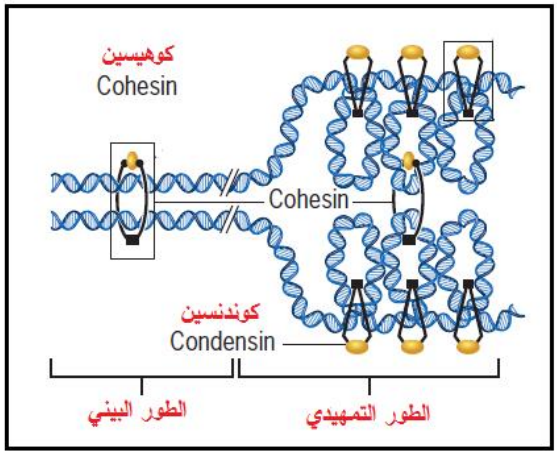
17) Cohesin-associated proteins.

18) Kinases

19) إن قام العلماء بتثبيط إنزيم Phosphatase تجريبيا، فإن هذا يؤدي إلى انفصال الكروماتيدين مبكرا عن بعضهما قبل الطور الانفصالي، وهذا أمر شديد الخطورة.



شكل يوضح تكاثف الكروموسوم بحيث يصبح أقصر وأشد سمكا بفعل بروتين "كوندنسين". ولاحظ كيف يقوم بروتين "كوهيسين" في البداية بلصق الكروماتيدين بطول الكروموسوم كله. وفيما بعد تتم إزالة "كوهيسين" باستثناء منطقة السنترومير، ولهذا يبقى الكروماتيدان ملتصقين عند هذه النقطة[20].



تكاثف الكروموسومات بفعل "كوندنسين" وارتباط جزيئي "دي إن إيه" (الكروماتيدين بمساعدة "كوهيسين"[21]

وسائل النقل والمواصلات

الخطة العامة لقسمة الكروموسومات بالتساوي بين الخليتين الجديدتين تبدأ بحشد كل الكروموسومات المتناثرة في الخلية إلى مكان واحد في المنتصف. وبعد ذلك ينفصل الكروماتيدان المكونان لكل كروموسوم، ثم يذهب كل منهما إلى أحد جانبي الخلية، حتى إذا انقسمت الخلية

20) The cell: a molecular approach. By Geoffrey M. Cooper and Robert E. Hausman. Chapter 16, Page 673. 4th edition. 2007. Sinauer Associates, Inc and ASM Press, Washington, D.C. Sunderland, Massachusetts

21) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 555. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

إلى خليتين جديدتين أصبحت كل منهما تحتوي على كروماتيد مشابه للآخر تماما، وكل كروماتيد سيعتبر حينئذ كروموسوم مستقلا جديدا.

وفي الطور التمهيدي تبدأ الكروموسومات في التحرك من كل حدب وصوب متجهة نحو منتصف الخلية. وهذا يتطلب وجود آلات خاصة. وهذه الآلات هي «البروتينات الحركية»[22]، التي تقوم بدفع الكروموسومات كي تذهب إلى منتصف الخلية[23].

والبروتينات الحركية تنقل كثيرا من المواد من مكان لآخر في الخلية، وهي **تشبه القطار، الذي لا يستطيع المشي إلا على قضبان.**

والقضبان أو المسارات التي تنقل عليها البروتينات الحركية الكروموسومات تسمى «**الأنابيب الدقيقة**» Microtubules. وهذه الأنابيب طويلة، ومجوفة، وغير متفرعة، وتتكون نتيجة تراص وحدات من بروتين يسمى «**تيوبيولين**» Tubulin[24]. وسنرى فيما بعد أن الأنابيب الدقيقة تلعب الدور الأساسي في نقل الكروموسومات من منتصف الخلية إلى القطبين كما لو كان كل منها خيط سنارة، يصطاد سمكة. وتصطف الأنابيب الدقيقة على هيئة «**مغزل**» ذي «**قطبين**» يسمى «**المغزل الميتوزي**»[25].

ومن الحقائق المهمة جدا التي سنعرف أهميتها لاحقا إن شاء الله أن الأنابيب الدقيقة لها طرفان: «**طرف موجب**»، ينتهي بصف من وحدات «بيتا تيوبيولين». والطرف الآخر هو «**الطرف السالب**»، الذي ينتهي بصف من وحدات «ألفا تيوبيولين».

---

22) Motor proteins

23) تقترن البروتينات الحركية بكل من الكينيتوكور وأذرع الكروموسومات.

24) توجد الأنابيب الدقيقة في كل خلايا حقيقيات النواة تقريبا. وهي أحد مكونات هيكل الخلية الثلاثة، التي تشمل أيضا خيوط أكتين Actin Filaments، والخيوط المتوسطة Intermediate Filaments. وتؤدي الأنابيب الدقيقة مهمة دعم الخلية ، أي إكسابها الصلابة كما تفعل العظام في الإنسان، وكما يفعل العمود في الخيمة. وتمنح الأنابيب الدقيقة الشكل المميز لكل خلية، كما تحافظ على الأماكن المميزة لكل عضو من أعضاء الخلية مثل جهاز جولجي، والشبكة الإندوبلازمية. والدليل على ذلك أن عقار مثل كولشيسين يقوم بتفكيك الأنابيب الدقيقة، فتتبعثر مكونات جهاز جولجي في مختلف أرجاء الخلية بدلا من مكانها الطبيعي كشريط واحد خارج النواة. وتتولى الأنابيب الدقيقة كذلك مهمة نقل المكونات الموجودة بالخلايا.

وتدخل الأنابيب الدقيقة في تكوين المغزل الميتوزي أثناء انقسام الخلية، كما تتواجد في لب الأهداب Cilia and flagella.وإذا نظرنا إلى الأنابيب الدقيقة في مقطع عرضي فسنجد أنها تتكون من شعيرات بدائية Protofilaments، عددها 13، ويجاور بعضها بعضا على شكل دائرة. وتتفاعل الشعيرات المتجاورة مع بعضها بروابط غير تساهمية للحفاظ على تماسك الأنبوب الدقيق. وتتكون كل شعيرة بدائية من تجمع وحدات بنائية مزدوجة، تتكون كل واحدة منها من وحدة ألفا تيوبيولين α-tubulin ووحدة بيتا تيوبيولين β-tubulin، وكلاهما عبارة عن بروتين كروي Globular يشبه الآخر. وتصطف وحدات ألفا وبيتا بالتبادل بشكل طولي على امتداد الأنبوب الدقيق. انظر:

Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 310-317. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

25) Mitotic Spindle

وتنشأ الأنابيب الدقيقة[26] من عضو صغير، يسمى **«سنتروسوم»** Centrosome[27]، الذي يتكون من «سنتريول» مجاور لسنتريول آخر، ويحيط بهما ما يسمى «المادة المحيطة بالسنتريول»[28]. ولانقسام الخلية لا بد من تواجد اثنين من السنتروسومات، وليس سنتروسوم واحدا كما هو الحال قبل الانقسام. ويتم ذلك كما يلي:

1. في البداية تحتوي الخلية على سنتروسوم واحد، مكون من «سنتريول»[29] متعامد مع «سنتريول» آخر. وهذان **السنتريولان ينفصلان عن بعضهما بفعل «إنزيم فاصل»** Separase [30] ، يقوم بكسر الرابطة البروتينية[31] بين السنتريولين، فيصبحان غير مرتبطين بقوة[32].
2. وفيما بعد[33]، يبدأ **نسخ كل واحد من السنتريولين، وذلك بظهور سنتريول بدائي صغير** Procentriole بجوار كل واحد من السنتريولين القديمين المراد نسخهما ومتعامد عليه. وفيما بعد يتحول كل سنتريول بدائي إلى سنتريول كامل الطول في بداية الانقسام الميتوزي. وعلى ذلك **ينقسم السنتروسوم الواحد إلى اثنين من السنتروسومات** في بداية الانقسام الميتوزي. وأثناء انفصال السنتروسومين يقوم كل منهما بتنظيم ألياف الأنابيب الدقيقة، التي تكون المغزل.

وتضاعف السنتروسوم يحفزه إضافة فوسفات إلى أحد بروتينات السنتروسوم بواسطة **«بروتين Cdk2»**[34]. وتضاعف السنتروسوم عملية محكمة للغاية. **ولو تكونت سنتروسومات إضافية لانقسمت الخلية بشكل غير طبيعي، وقد يؤدي هذا لحدوث السرطان.**

---

26) Microtubule assembly

27) عندما تتقدم الخلية عبر طور الفجوة الثاني (G2) إلى طور الانقسام الميتوزي، فإن الأنابيب الدقيقة التي تنتمي لهيكل الخلية تتفكك استعدادا لإعادة التجمع كمكونات من الآلة المسماة المغزل الميتوزي. وتفكك هيكل الخلية في الطور البيني يتم عن طريق تثبيط البروتينات التي تعمل على استقرار الأنابيب الدقيقة (مثل "البروتينات المقترنة بالأنابيب الدقيقة" Microtubule-associated proteins ، وتنشيط البروتينات التي تعمل على زعزعة استقرار الأنابيب الدقيقة.

28) Pericentriolar material

29) Centriole

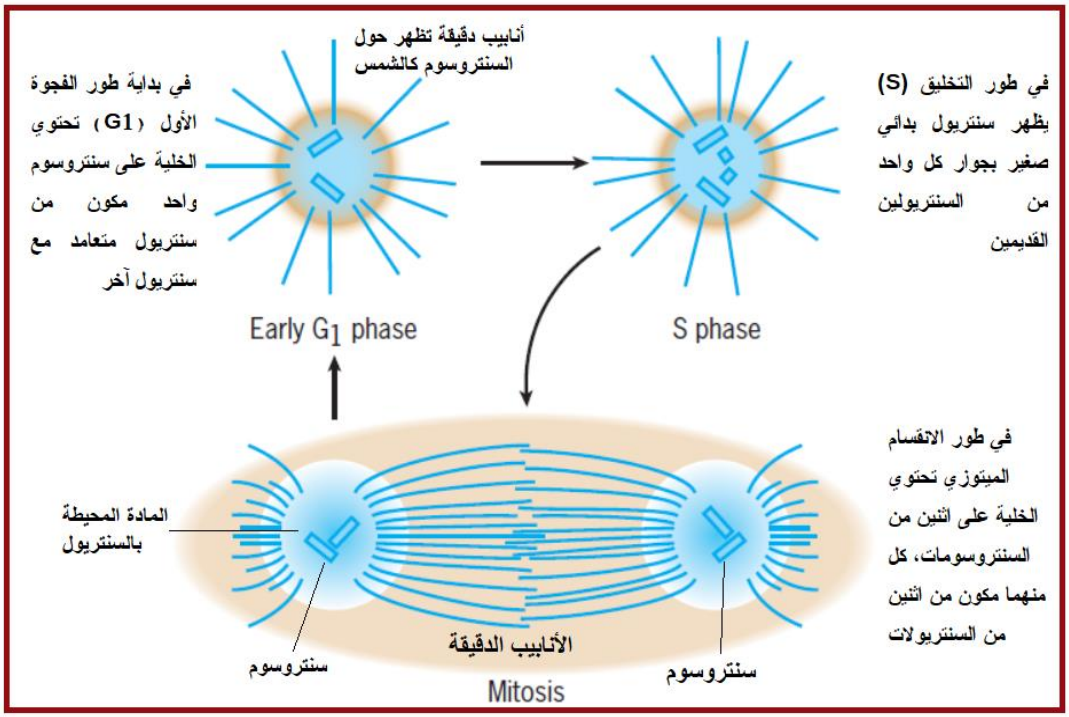
30) ينشط هذا الإنزيم في نهاية الانقسام الميتوزي

31) Proteinaceous link

32) يصبحان غير مرتبطين بقوة أثناء طور الفجوة الأول.

33) حين يبدأ نسخ "دي إن إيه" أثناء مرحلة التخليق S، يبدأ نسخ كل واحد من السنتريولين

34) هذا البروتين مسئول أيضا عن تضاعف "دي إن إيه"



شكل يوضح تضاعف السنتروسوم، وانقسامه إلى اثنين من السنتروسومات حيث يذهب كل منهما إلى أحد جانبي الخلية. لاحظ أيضا ظهور الأنابيب الدقيقة حول كل سنتروسوم كالشمس المنفجرة، وتحرك كل سنتروسوم إلى أحد جانبي الخلية. وفي النهاية تكون الأنابيب الدقيقة شكلا يشبه المغزل[35]

وتبدأ أول مرحلة من مراحل تكوين المغزل بظهور أنابيب دقيقة شبيهة **بالشمس المنفجرة** أو زهرة النجمة[36] حول كل واحد من السنتروسومين كما في الشكل السابق.

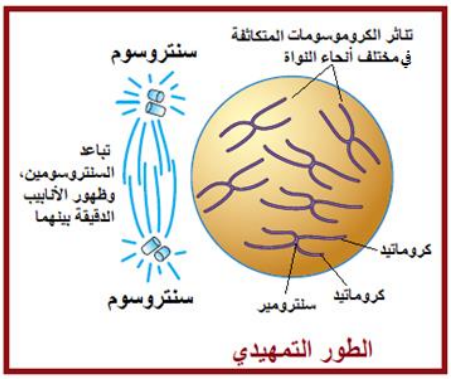
وتنمو الأنابيب الدقيقة بإضافة وحدات من مادة (تيوبيولين) إلى أطرافها الموجبة، بينما تبقى أطرافها السالبة مرتبطة بالمادة المحيطة بالسنتريول[37]. ويعتقد أن **إضافة فوسفات إلى بروتينات المادة المحيطة بالسنتريول بواسطة إنزيم** Polo-like kinase يلعب دورا أساسيا في تحفيز نشوء نوى الأنابيب الدقيقة للمغزل أثناء الطور التمهيدي.

35) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 557. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.
36) Aster
37) Pericentriolar material (PCM) of the centrosome.

وبعد أن ينفصل **السنتروسومان عن بعضهما**، يذهب كل منهما في اتجاه مضاد للآخر على أحد جانبي الخلية، **فيصبح في الخلية مغزل ذو قطبين**[38]، وعلى كل من قطبيه سنتروسوم[39]. وأثناء انفصال السنتروسومين تزداد الأنابيب الدقيقة الممتدة بينهما في العدد والطول.

ومن الواضح أن **تباعد قطبي المغزل إلى الجانبين ملائم لتحريك الكروموسومات** إلى مركز الخلية في الطور التمهيدي، ثم شدها مرة أخرى بعد الانقسام إلى أحد جانبي الخلية. وسبب هذا التباعد هو البروتينات الحركية من عائلة «**كينيزين-5**»، التي تمتلك أربعة رءوس، وتتحرك في اتجاه الأطراف الموجبة للأنابيب الدقيقة، وترتبط بالأنابيب الدقيقة المتوازية القادمة من اتجاهين متضادين من كل من القطبين، فتجعل الأنابيب تنزلق عبر بعضها، ويحدث التباعد.

ونحن نرى أن قطبي المغزل لو تباعدا عن بعضهما لمسافة صغيرة فقط، لكانت المسافة الفاصلة بين الكروماتيدين الناشئين عن انقسام كل كروموسوم مسافة صغيرة، فإن بدأ جسد الخلية ينقسم فيما بعد، فربما لا يتمكن أخدود الانقسام من المرور بالضبط بين كل كروماتيدين، فتحظى إحدى الخليتين الجديدتين بالكروماتيدين، ولا تحصل الخلية الأخرى على شيء، وهذه مصيبة لكل منهما. ولهذا كان من الضروري أن تزداد المسافة بين قطبي المغزل بأقصى درجة. وهذه آية مكانية، تثبت وجود الله الخالق.



شكل يبين تناثر الكروموسومات المتكاثفة بشكل عشوائي داخل النواة، وظهور سنتروسوم جديد إلى جوار القديم، وتحرك السنتروسومين بعيدا عن بعضهما، ليصبح كل منهما قطبا للمغزل المكون من الأنابيب الدقيقة.[40]

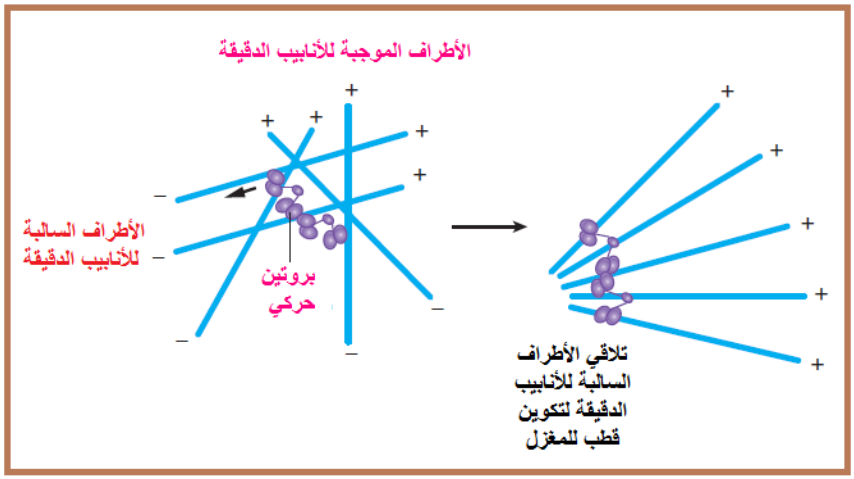
38) Bipolar mitotic spindle

39) عقب الانقسام الميتوزي يتوزع سنتروسوم واحد لكل من الخليتين الجديدتين.

40) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 553. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

وهكذا يتكون المغزل، الذي يضم شبكة هائلة من الأنابيب الدقيقة، التي ستعمل كخيوط، تجذب كل واحد من الكروماتيدين الأخوين المتجاورين إلى أحد جانبي الخلية، بحيث توزع ثروة الخلية الأم من المادة الوراثية على ابنتيها بالتساوي. سبحان الله!

ورغم أهمية السنتروسوم لتكوين المغزل إلا أن العلماء لاحظوا أن **بعض أنواع الخلايا تفتقر لوجود السنتروسوم، ومع ذلك تظل قادرة على تكوين المغزل** الميتوزي بشكل طبيعي نسبيا. وفي مثل هذه الحالات تظهر نوى المغزل بالقرب من السنترومير (الموجود في الكروموسوم) وليس في الموضع المعتاد عند قطبي المغزل. وبعد ذلك تقوم **الأطراف السالبة للأنابيب الدقيقة بالتلاقي والاندماج معا لتكوين كل من قطبي المغزل بفعل أنشطة البروتينات الحركية**، وذلك لأن كل بروتين حركي له عدة رءوس مرتبطة بأنابيب دقيقة مختلفة، وتؤدي حركة هذه البروتينات الحركية إلى جعل الأطراف السالبة للأنابيب الدقيقة تتلاقى لتكون قطب المغزل. وعلى ذلك يعتقد العلماء أن **هناك آليتين مختلفتين لتكون المغزل: إحداهما معتمدة على السنتروسوم، والأخرى مستقلة عنه**. ويبدو أن الآليتين تعملان معا في نفس الخلية.



شكل يوضح كيف تقوم البروتين الحركية Motor proteins بتنظيم الأنابيب الدقيقة الموجودة في حالة فوضى في ظل غياب السنتروسوم. انظر كيف تقوم البروتينات الحركية بالعمل على تلاقي الأطراف السالبة للأنابيب الدقيقة معا لتكوين قطب للمغزل. علامة (+) تشير إلى الأطراف الموجبة (القريبة من الكروموسومات) للأنابيب الدقيقة. بينما تشير علامة (-) إلى الأطراف السالبة القريبة من قطبي المغزل[41].

وإذا أردنا استرجاع أسماء الجزيئات التي ذكرنا مساهماتها في الطور التمهيدي، فستكون كالتالي:

41) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 557. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

1- بروتين كوندنسين
2- بروتين كوهيسين
3- إنزيم «توبو أيزوماريز»
4- إنزيم(Aurora B kinase)
5- إنزيم (Polo-like kinase).
6- بروتين WAPL
7- إنزيم مزيل للفوسفات Phosphatase
8- الأنابيب الدقيقة Microtubules، وهي تتكون من وحدات من البروتين.
9- السنتروسوم.
10- الإنزيم الفاصل» Separase
11- «بروتين Cdk2»
12- البروتينات الحركية المرتبطة بالأنابيب الدقيقة، وهي عائلتان، هما "دينين" السيتوبلازمي، و"كينيزين".

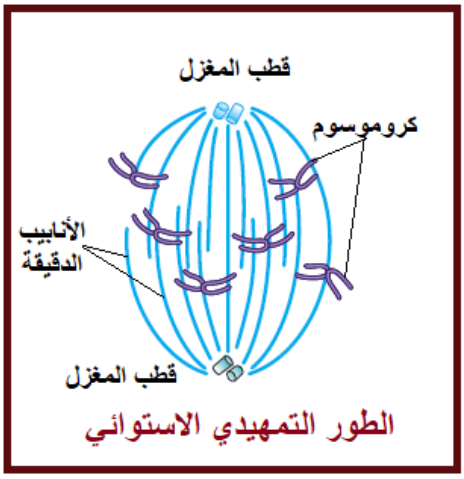
وبهذا نجد أنفسنا أمام منظومة مكونة من 12 عضوا على الأقل، تتولى مهمة إدارة أحداث الطور التمهيدي فقط. فهل نشأت هذه المنظومة بالمصادفة، لتقوم بهذا العمل الرائع، أم أننا أمام إبداع إلهي خالص؟

2-الطور التمهيدي الاستوائي

فتح الصندوق لتوزيع الثروة

تكمن ثروة الخلية في النواة، التي تحتوي على الكروموسومات الحاملة للجينات. لكن النواة محاطة بغلاف، كما لو كانت صندوقا مغلقا على ثروة كبيرة. ولهذا إن شرعت الخلية في الانقسام، كان لا بد من فتح الصندوق حتى تستخرج محتوياته من الكروموسومات، وتتوزع بالتساوي على الخليتين الجديدتين.

وبهذا يبدأ الطور التمهيدي الاستوائي Prometaphase بتحلل غلاف النواة، لأن المغزل يتكون في السيتوبلازم، بينما تتكاثف الكروموسومات في نواة الخلية، ولهذا كان **لا بد من تحطيم غلاف النواة كي تتمكن الأنابيب الدقيقة من الاتصال بالكروموسومات.**



الطور التمهيدي الاستوائي[42]

والمكونات الثلاثة الرئيسية لغلاف النواة يتم تفكيكيها بعمليات منفصلة. وتشمل هذه المكونات «مركبات ثغور النواة»[43]، و«أغشية النواة»[44]، و«صفيحة النواة»[45] (صفيحة النواة هي شبكة من الخيوط تقع تحت غشاء النواة).

وتبدأ كل هذه العمليات بإضافة الفوسفات إلى البروتينات المختلفة بواسطة «إنزيمات كينيز الميتوزية»[46] خاصة مركب «Cyclin B–Cdk1».

تؤدي إضافة الفوسفات إلى عدد من بروتينات "مركبات ثغور النواة" وغشاء النواة الداخلي إلى تفكك مركبات ثغور النواة، وانفصال غشاء النواة الداخلي عن بروتينات "لامين" Lamin والكروماتين.

وتتفكك «صفيحة النواة» نتيجة إضافة فوسفات إلى بروتينات "لامين"، فيؤدي هذا إلى تمزق «خيوط لامين»[47].

وبالنسبة لأغشية النواة، يتم في البداية تحطيمها ميكانيكيا حين تتمزق الثغور الموجودة في غلاف النواة بواسطة جزيئات «دينين» Dynein السيتوبلازمية المرتبطة بغشاء النواة الخارجي.

---

42) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 553. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.
43) Nuclear pore complexes
44) Nuclear membranes
45) Nuclear Lamina
46) Mitotic Kinases
47) Lamin Filaments

وفي الطور التمهيدي الاستوائي **يكتمل تجميع المغزل الميتوزي، وتتحرك الكروموسومات إلى وسط الخلية**. وقبل ذلك كانت الكروموسومات متناثرة عبر كل أرجاء النواة قبل تحللها.

السمكة تصطاد السنارة!

يتكون كل كروموسوم من كروماتيدين. ويرتبط كل كروماتيد عند منطقة السنترومير بمركب ضخم يسمى «**كينيتوكور**». وكل كينيتوكور يرتبط بدوره بالأنابيب الدقيقة القادمة من أحد قطبي المغزل.

والكينيتوكور يشبه المغناطيس، الذي يرتبط بكل كروموسوم من على جانبيه كي يجذب الأنابيب الدقيقة لتشد بدورها أحد نصفي الكروموسوم (الكروماتيد) إلى أحد جانبي الخلية. وإذا اعتبرنا أن الكروموسوم مثل السمكة، وأن الأنابيب الدقيقة مثل السنارة لكونها تجر الكروموسومات أثناء الطور الانفصالي من منتصف الخلية في اتجاه القطبين، فسيكون من الطريف أن يوجد على جانبي الكروموسوم علامة لالتقاط الأنابيب الدقيقة، **وكأن السمكة هي التي تريد من السنارة أن تصطادها!**

ومن الأهمية بمكان أن ترتبط الأنابيب الدقيقة بالكروموسومات بشكل دقيق للغاية لأن **الخطأ قاتل**[48]، وهذا يحدث كما يلي:

1. في البداية يرتبط الكينيتوكور **بالجدار الجانبي لإحدى الأنابيب الدقيقة** وليس بنهايتها. وبعد ذلك **تنزلق بعض الكروموسومات بشكل نشط على امتداد الأنبوب الدقيق** بمساعدة البروتينات الحركية[49] المرتبطة بالكينيتوكور.
2. يميل الكينيتوكور في الحال إلى الارتباط بشكل مستقر **بالطرف الموجب لواحد أو أكثر من الأنابيب الدقيقة** القادمة من أحد قطبي المغزل (كروموسوم أحادي التوجه)[50]، وهذه حالة مؤقتة غير مستقرة.

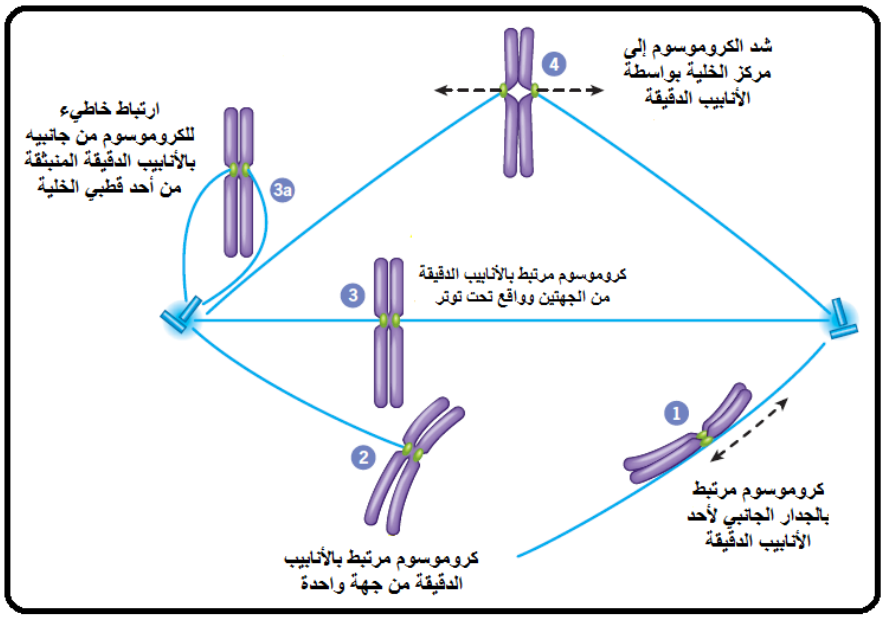
---

48) كما قلنا من قبل، يمكن للأنابيب الدقيقة أن تنمو ابتداء من جهة الكروموسوم، وذلك بإضافة وحدات من بروتين تيوبيولين، لتصبح بعد تكونها جزءا من المغزل. كما لوحظ أن الأنابيب الدقيقة يمكن أن تنمو من جوانب الأنابيب الدقيقة الأخرى الموجود سابقا. وكل هذه الآليات تساهم في زيادة تركيز الأنابيب الدقيقة داخل المغزل، وهذا يضمن أن الكروماتيدين الأخوين لكل كروموسوم يصبحان في النهاية مرتبطين بالأنابيب الدقيقة الممتدة من القطبين المتضادين.

49) Motor proteins

50) يسمى هذا Mono-oriented Chromosome

3. في الخطوة الثالثة يلتقط الكينيتوكور الآخر غير المرتبط بشيء الأنابيب الدقيقة الخاصة به من القطب الآخر للمغزل، فيصبح الكروموسوم ثنائي التوجه[51]، أي يكون واقعا تحت توتر نتيجة شده من **الأنابيب الدقيقة القادمة من القطبين المتضادين** للمغزل.
4. في الخطوة الرابعة يتحرك الكروموسوم الثنائي التوجه **إلى مركز الخلية** كجزء من الطور الاستوائي.



شكل يبين الاحتمالات المتعددة لارتباط الأنابيب الدقيقة بالكروموسومات [52]

حشد الكروموسومات إلى المنتصف

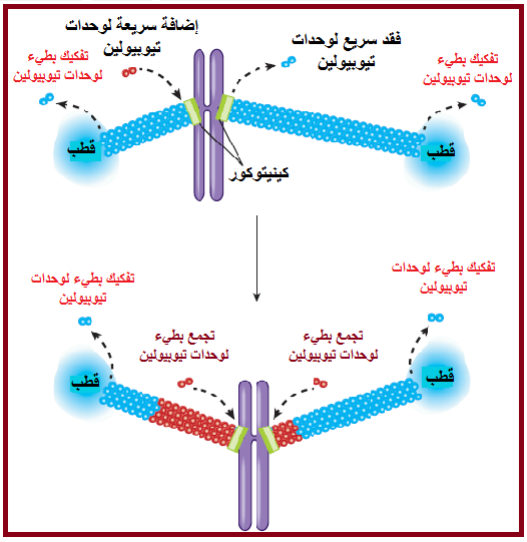
ترتبط الكروموسومات بالأنابيب الدقيقية القادمة من القطبين، فتتأرجح بين اتجاه القطب والقطب المضاد **إلى أن تستقر في النهاية عند مركز المغزل في منتصف المسافة بين القطبين**. ويعتقد أن سبب هذا التأرجح هو أن البروتين الحركي (دينين السيتوبلازمي)[53] يحاول تحريك الكروموسومات في اتجاه القطب، أي تجاه الطرف السالب للأنابيب الدقيقة. لكن هذا الفعل تعارضه بروتينات حركية أخرى من عائلة "كينيزين"[54]، تحاول تحريك الكروموسومات ناحية الطرف الموجب للأنابيب الدقيقة. كما يؤدي نمو الأنابيب الدقيقة أيضا إلى دفع الكروموسومات بعيدا عن القطب.

---

51) Bi-oriented chromosome
52) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 559. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.
53) يوجد عند الكينيتوكور
54) يوجد عند الكينيتوكور وعند أذرع الكروموسومات

إذن القوى اللازمة لتحريك الكروموسومات إلى منتصف الخلية في الطور التمهيدي الاستوائي توفرها **البروتينات الحركية** المقترنة بكل من الكينيتوكور وأذرع الكروموسومات. كما **تلعب الأنابيب الدقيقة دورا رئيسيا في تسهيل حركة الكروموسومات**، وذلك كما يلي:

يرتبط كل كروموسوم بالأنابيب الدقيقة القادمة من أحد قطبي المغزل. لكن طول الأنابيب الدقيقة على الجانبين يمكن أن يكون مختلفا بحيث يكون كبيرا على جانب وصغيرا على الجانب الآخر. فكيف يمكن تعديل هذا الاختلاف في الطول غير المرغوب فيه؟ الحل هو **تقصير طول الأنابيب الدقيقة الأطول المرتبطة بأحد الكينيتوكورين، وزيادة طول الأنابيب الدقيقة الأقصر المرتبطة بالكينيتوكور الآخر**. ويعتقد أن هذه التغيرات في الأطوال تحكمها الاختلافات في قوة الشد الواقعة على الكينيتوكورين الأخوين. وتقصير الأنابيب الدقيقة واستطالتها يحدث أساسا عن طريق فقد أو اكتساب وحدات تيوبيولين عند الأطراف الموجبة (المتصلة بالكروموسومات) للأنابيب الدقيقة. وهذا النشاط الديناميكي يحدث بينما يبقى الطرف الموجب لكل أنوب دقيق مرتبطا بالكينيتوكور. **وفي النهاية يتحرك كل كروموسوم إلى مستوى في وسط المغزل**، وتصبح الأنابيب الدقيقة القادمة من كل قطب **متساوية في الطول.**



في الرسم العلوي نجد أن الأنبوب الدقيق على الجانب الأيمن أطول منه على الجانب الأيسر، فتقوم الخلية مع مرور الطور التمهيدي الاستوائي **بزيادة طول الأنبوب القصير (من خلال إضافة سريعة لوحدات تيوبيولين)، وإنقاص طول الأنبوب الطويل (من خلال إزالة سريعة لوحدات تيوبيولين)، حتى يتساوى الأنبوبان، ويستقر الكروموسوم في وسط الخلية، كما في الشكل السفلي.**

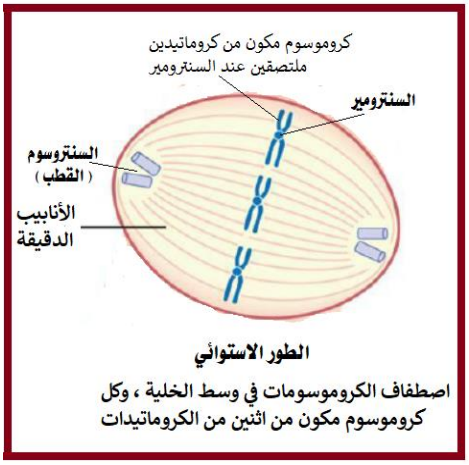
ويظهر الشكل السفلي أيضا عملية أخرى أشد بطئا بكثير، وهي تحدث بشكل متواصل أثناء الطور التمهيدي الاستوائي والطور الاستوائي، وفيها يتم إضافة وحدات تيوبيولين للطرف القريب من الكروموسوم لكل واحد من الأنابيب الدقيقة على الجانبين، بينما يتم إزالة أو تفكيك وحدات تيوبيولين عند طرف الأنبوب المجاور للقطب. ومحصلة ما سبق تساوي الطول على الجانبين.[55]

---

55) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 560. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

3-الطور الاستوائي

يبدأ الطور الاستوائي حين تصبح **كل الكروموسومات مصطفة في وسط الخلية**، حيث يتكون كل كروموسوم من كروماتيدين أخوين (متشابهين)، يلتصقان عند نقطة السنترومير.



-1 اصطفاف الكروموسومات في وسط الخلية[56]

والحفاظ على الكروموسومات مستقرة في وسط الخلية أثناء الطور الاستوائي سببه الشد المتساوي في القوة والمتضاد في الاتجاه الذي تمارسه البروتينات الحركية (المقترنة بالأنابيب الدقيقة) على الكروموسومات، إذ يحاول بعضها شدها تجاه الطرف الموجب للأنابيب الدقيقة (تجاه وسط الخلية)، ويحاول البعض الآخر شدها تجاه الطرف السالب (تجاه القطب).

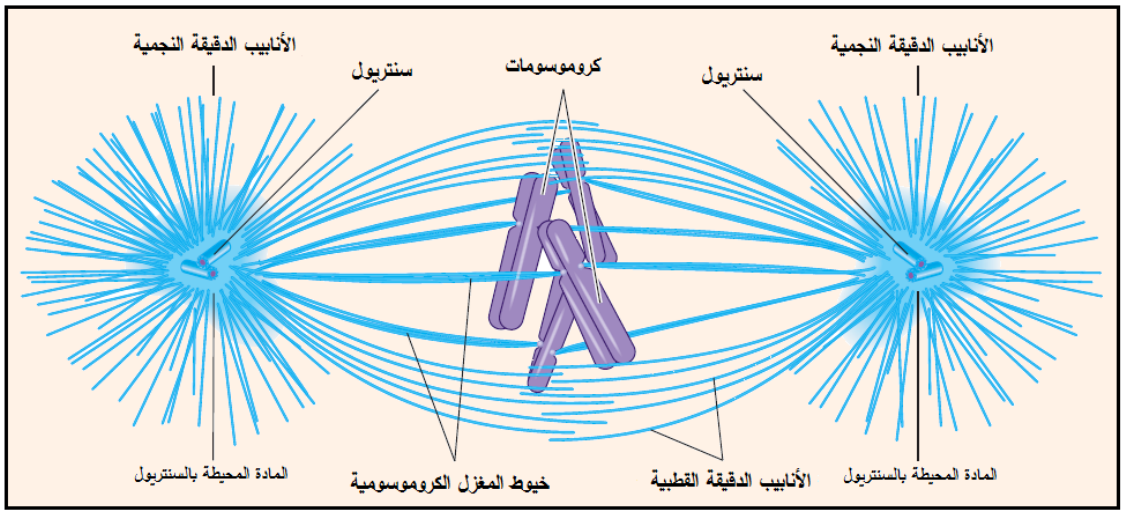
وتنقسم الأنابيب الدقيقة للمغزل أثناء الطور الاستوائي إلى ثلاثة أنواع:

1. **الأنابيب الدقيقة الكروموسومية**[57]: وهي تمتد من قطب المغزل إلى الكروموسوم (عند الكينيتوكور). ويرتبط كل كينيتوكور بحزمة من 20–30 أنبوبة دقيقة، تُكون شعيرة المغزل[58].
2. **الأنابيب الدقيقة القطبية**[59]: تمتد بين القطبين. وهي تكون سلة هيكلية[60]، تحافظ على السلامة الميكانيكية للمغزل.

---

56) Peter D. Turnpenny, Sian Ellard, and Ruth Cleave. Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. Chapter 3 (Chromosomes and cell division: Cell division). 16th edition. ISBN: 978-0-702-079665. Copyright © 2022 by Elsevier, Ltd.
57) Chromosomal (or kinetochore) microtubules
58) Spindle Fiber
59) Polar (or interpolar) microtubules
60) Structural basket

3. **الأنابيب الدقيقة النجمية**[61]: وهي تبدو كالأشعة التي تنطلق من السنتروسوم نحو الخارج إلى المنطقة الموجودة خارج جسم المغزل. وهي تساعد على تحديد موضع المغزل في الخلية، وربما تساعد في تحديد مستوى انقسام الخلية[62].



شكل يبين الأنواع المختلفة للأنابيب الدقيقة[63]

وتبدو الأنابيب الدقيقة ثابتة الطول أثناء الطور الاستوائي، وسبب ذلك أن وحدات تيوبيولين **تضاف** بشكل تفضيلي إلى **الأطراف الموجبة (المركزية)** لكل من الأنابيب الدقيقة الكروموسومية والقطبية، بينما **تُفقد** وحدات تيوبيولين بشكل تفضيلي من **الأطراف السالبة (الخارجية)** للأنابيب عند القطبين، فيبقى الطول ثابتا[64].

وإزالة وحدات تيوبيولين من الأنابيب الدقيقة يحدث بفعل الإنزيمات المُفَكّكة Depolymerases[65] من أعضاء عائلة «كِينيزين-13»[66]، التي تتواجد عند كل من الطرَف الموجب والسالب للأنابيب الدقيقة[67].

---

61) Astral microtubules

62) Plane of cytokinesis

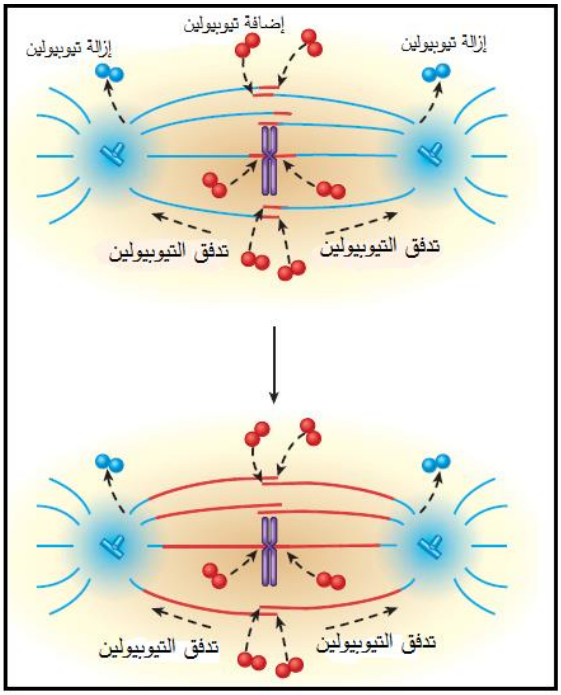
63) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 561. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

64) تكون نتيجة هذا الحذف والإضافة تحرك وحدات تيوبيولين خلال الأنابيب الدقيقة من مركز الخلية نحو القطب في الطور الاستوائي، وهذا يسمى «تدفق التيوبيولين» Tubulin flux. ولمزيد من الدقة نقول أن وحدات تيوبيولين تفقد وتضاف بسرعة عند الأطراف الموجبة للأنابيب الدقيقة الكروموسومية، إلا أن الوحدات التي تضاف أكثر من تلك التي تفقد، لذا فالمحصلة هي إضافة وحدات تيوبيولين عند الطرف الموجب. وفي نفس الوقت تكون المحصلة عند الأطراف السالبة للأنابيب الدقيقة هي فقد وحدات تيوبيولين. وبهذا تتحرك وحدات تيوبيولين على امتداد الأنابيب الدقيقة الكروموسومية من عند الكينيتوكور متجهة نحو القطب.

65) تسمى الإنزيمات المفكِّكَة الحركية Depolymerizing kinesins، وهي تتطلب وجود أدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP.

66) Kinesin-13

67) الدليل على أهمية الإنزيمات المفككة أن العلماء إن ثبطوا نشاطها عند أي من القطبين، لحدث اضطراب كبير في انفصال الكروموسومات أثناء الطور الانفصالي.



ثبات طول الأنابيب الدقيقة أثناء الطور الاستوائي نتيجة إزالة وحدات تيوبيولين عند قطب المغزل (الطرف السالب للأنابيب)، وإضافة وحدات تيوبيولين عند الكروموسوم (الطرف الموجب للأنابيب)، فيؤدي هذا إلى تدفق وحدات تيوبيولين من المركز إلى القطب بمعدل 1 ميكروميتر في الدقيقة [68]

4-الطور الانفصالي

انفصال الأخوين

يحزنني كثيرا فراق الأخ لأخيه. أما في الكائنات الحية، فانفصال الكروماتيدين الأخوين ضرورة هدفها أن يتحول كل كروماتيد إلى كروموسوم مستقل في خلية جديدة، فيزداد عدد الخلايا، وينمو الجسم، وتتجدد أنسجته.

ويبدأ الطور الانفصالي Anaphase حين **ينفصل الكروماتيدان الأخوان المكونان لكل كروموسوم عن بعضهما، ويبدأ كل منهما في التحرك نحو قطب الخلية المناظر له.** فكيف يتم ذلك؟

إن الكروماتيدين يكونان في البداية ملتصقين معا بفعل **بروتين «كوهيسين» Cohesin**، الذي يمكنك أن نشبهه بالصمغ. ولفصل الكروماتيدين لا بد من **تدمير «كوهيسين»**، وهذا يتطلب

68) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 562. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

بدوره **إنزيم يسمى «سيباريز» Separase**. وإطلاق إنزيم سيباريز يتطلب **تدمير بروتين اسمه «سيكيورين» Securin**. وقد سمي "سيكيورين" بهذا الاسم على ما يبدو لأنه يؤمن الارتباط بين الكروماتيدين الأخوين. إذن كيف يتم تدمير "سيكيورين"؟

مهمة تدمير "سيكيورين" يتولاها **بروتين معقد، يسمى «APC»**. وهذا البروتين يوجد منه نوعان[69]، أحدهما يسمى **(APC ^{Cdc20})**، الذي يتم تنشيطه قبل بدء الطور الاستوائي، فيقوم بتدمير **(سيكيورين)**[70].

إذن الأحداث تسير بالترتيب الزمني التالي:

تنشيط بروتين (APC^{Cdc20}) –> تدمير بروتين "سيكيورين" –> إطلاق إنزيم سيباريز–> تدمير بروتين "كوهيسين" –> انفصال الكروماتيدين المتلاصقين

وبالقرب من نهاية الانقسام الميتوزي يتم تثبيط (APC ^{Cdc20})، فيقوم النوع الثاني المسمى (APC ^{Cdh1}) بالعمل على تدمير «سيكلين بي» Cyclin B[71]، فينخفض نشاط Cdk1،[72] فتخرج الخلية من الانقسام الميتوزي إلى طور الفجوة الأول.

تباعد الأخوين بعد الانفصال

وهكذا **ينفصل الكروماتيدان الأخوان المتلاصقان**، فيسمَّى كل واحد منهما حينئذ كروموسوم. **لكن هذا الانفصال لا يكفي وحده، إذ لا بد أن يتحرك كل كروماتيد ناحية القطب** كي يذهب إلى إحدى الخليتين الجديدتين بعد الانقسام. وهذه الحركة بطيئة جدا، إذ تبلغ 1 ميكرومتر في الدقيقة. والبطء الشديد يضمن انفصال الكروموسومات بدقة وبدون تشابك[73].

---

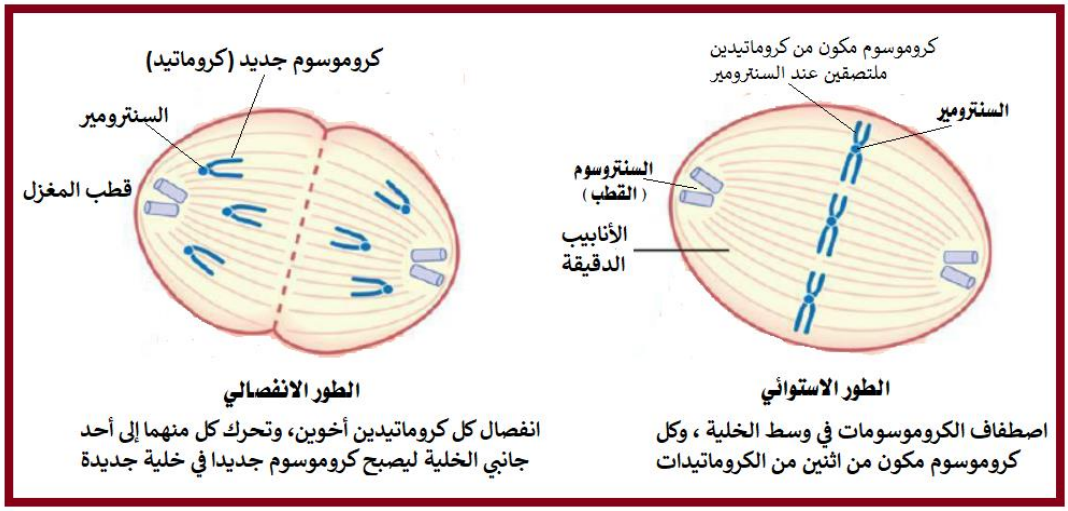
69) يحتوي APC على عدد من الوحدات الجزئية في قلبه، إضافة إلى بروتين مُكيِّف Adaptor protein ، يلعب دورا أساسيا في تحديد أي البروتينات ستخضع لعمل APC. وهناك نسختان تبادليتان من هذا البروتين المكيف-هما (Cdc20) و(Cdh1) – يحددان اختيار البروتين الذي سيؤثر عليه APC أثناء الانقسام الميتوزي. وعلى ذلك فهناك نوعان من APC، أحدهما يحتوي على Cdc20 (ويسمى APC Cdc20)، والآخر يحتوي على Cdh1 (ويسمى APC Cdh1).

70) يتم تدمير سيكيورين عن طريق إضافة يوبيكويتين إليه

71) يتم هذا عن طريق إضافة يوبيكويتين إليه، وهي العملية التي بدأها APCCdc20.

72) سيكلين بي في الحالة العادية ينشط Cdk1

73) Entanglement



الكروموسومات في كل من الطول الاستوائي والطور الانفصالي[74]

والسؤال الآن هو: كيف يتحرك كل كروماتيد ناحية القطب بعد انفصاله عن الكروماتيد الآخر؟

تنشأ حركة الكروماتيدات (الكروموسومات الجديدة) نحو القطب نتيجة **تناقص أطوال الأنابيب الدقيقة التي تمتد من القطب إلى الكروموسومات** بسبب فقد وحدات تيوبيولين من **كل من أطرافها الموجبة** (المتصلة بالكروموسوم)، **وأطرافها السالبة** (القريبة من القطب)[75].

وجدير بالذكر أن هناك نوعين من الطور الانفصالي: أولا «**الطور الانفصالي A**»، الذي يشير إلى حركة الكروموسومات في اتجاه القطبين بسبب فقد وحدات تيوبيولين من طرفي الأنابيب الدقيقة الممتدة بين القطب والكروموسوم. ثانيا «**الطور الانفصالي B**»، الذي يشير إلى تباعد قطبي المغزل عن بعضهما بسبب إضافة وحدات تيوبيولين إلى الأطراف الموجبة للأنابيب الدقيقة الممتدة بين القطبين، التي تنزلق أيضا عبر بعضها البعض، فيؤدي هذا إلى زيادة طول المغزل، وتباعد القطبين عن بعضهما أثناء الطور الانفصالي.

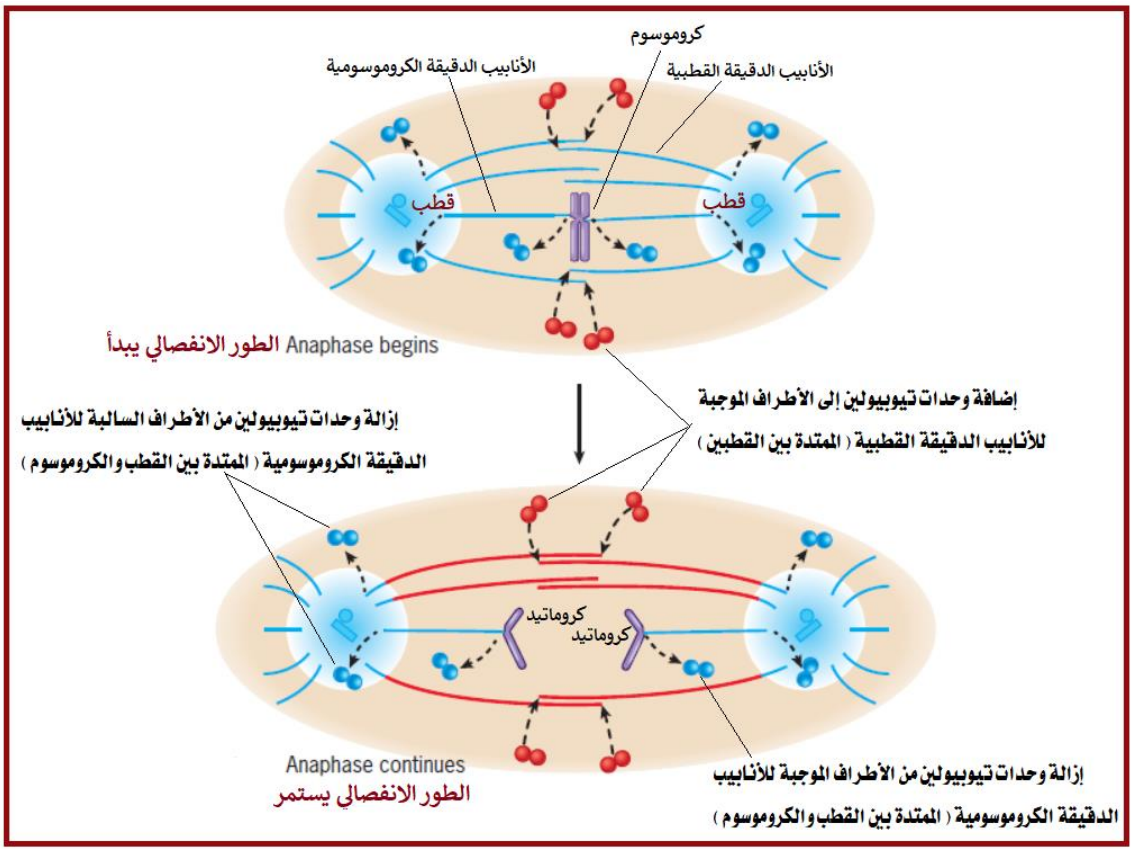
وعلى ذلك **فوحدات تيوبيولين تضاف بشكل تفضيلي إلى الأنابيب الدقيقة القطبية، لكنها تُنزع في نفس الوقت من الأنابيب الدقيقة الكروموسومية الموجودة في نفس المغزل.**

---

74) Peter D. Turnpenny, Sian Ellard, and Ruth Cleave. Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. Chapter 3 (Chromosomes and cell division: Cell division). 16th edition. ISBN: 978-0-702-079665. Copyright © 2022 by Elsevier, Ltd.

75) هذا الفقد يشبه ما كان يحدث أثناء الطور التمهيدي الاستوائي والطور الاستوائي. والفرق الأساسي بين الطور الاستوائي والطور الانفصالي هو أن وحدات تيوبيولين تضاف إلى الأطراف الموجبة للأنابيب الدقيقة أثناء الطور الاستوائي، فتظل أطوال الأنابيب الدقيقة الكروموسومية ثابتا، بينما تفقد وحدات تيوبيولين من الأطراف الموجبة أثناء الطور الانفصالي، فينتج عن ذلك قصر أطوال الألياف الكروموسومية.

فانظر إلى الهندسة والتخطيط. ولو ترك الأمر للمصادفة، فربما زاد طول كل الأنابيب أو قصر طولها جميعا، فيضطرب انقسام الخلية. وهكذا يتم تعديل أطوال الأنابيب الدقيقة كي تناسب المرحلة التي تمر بها الخلية. فسبحان الله العظيم!

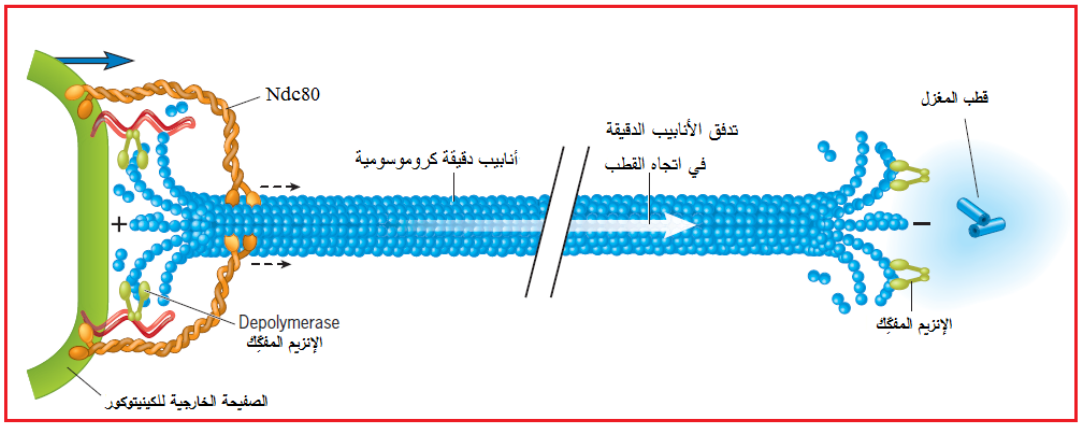


أثناء الطور الانفصالي **يتم فقد وحدات تيوبيولين من كل من الطرفين الموجب والسالب** للأنابيب الدقيقة الكروموسومية (التي تمتد من القطب إلى الكروموسوم)، **فيقصر طولها، وتتحرك الكروماتيدات المنفصلة في اتجاه القطبين**. وفي نفس الوقت تضاف وحدات تيوبيولين إلى الأطراف الموجبة للأنابيب الدقيقة القطبية (التي تمتد بين القطبين) -التي يمكنها أيضا أن تنزلق عبر بعضها البعض-فيؤدي هذا لانفصال القطبين.[76]

وهناك جوانب أخرى مدهشة تتعلق بحركة الكروموسومات. لقد تعجب العلماء من بقاء الكروموسوم مرتبطا بالأطراف الموجبة للأنابيب الدقيقة رغم أنها تفقد وحدات تيوبيولين. ووجد أن السبب في ذلك يرجع إلى أن الكينيتوكور الخارجي لكل كروموسوم يحتوي على مكون أساسي يسمى Ndc80، الذي يتخذ شكل **شعيرات جزيئية**[77] **مثبِتة**، تمتد للخارج مكونة روابط ضعيفة نسبيا مع أحد الأنابيب الدقيقة وراء طرفها الموجب بقدر قليل. ويحيط بكل واحد من الأنابيب

76) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 564. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.
77) Molecular fibrils.

الدقيقة 6-9 من هذه الشعيرات المثبِتة. وتشير الدراسات إلى أن **الرءوس الطرفية لمركبات Ndc80 قادرة على أن تسافر على امتداد الأنابيب الدقيقة في اتجاه طرفها السالب**. وبهذا يعمل Ndc80 كأداة تساعد على اقتران تفكيك الأنابيب الدقيقة بانفصال الكروموسومات. والقوة التي تتطلبها حركة الكروموسومات تأتي من إطلاق **طاقة إجهاد**[78] أثناء تفكك الأنابيب الدقيقة. وهذه الطاقة المنطلقة تستغل بواسطة الأطراف الملتوية للشعيرات المتفككة[79] لجعل حركة رءوس Ndc80 تتحرك **في اتجاه واحد فقط** نحو القطب (الطرف السالب).



شكل يبين كل يعمل Ndc80 على بقاء الأنابيب الدقيقة مرتبطة بالكروموسوم رغم تفكك وحدات التيوبيولين من طرفها الموجب المرتبط به، وكيف يؤدي إلى حركة الكروموسوم في اتجاه واحد نحو القطب أثناء الطور الانفصالي[80]

وإضافة إلى ما سبق يعتقد العلماء أن **البروتينات الحركية**[81] الموجودة في الكينيتوكور – مثل «دينين السيتوبلازمي» Cytoplasmic dynein – قد يكون لديها القدرة على توليد قوة دافعة لتحريك الكروموسومات أثناء الطور الانفصالي.

هندسة الأنابيب

هناك هندسة مدنية، وهندسة ميكانيكية، وهندسة طيران، وهندسة كهرباء. واسمحوا لي الآن أن أقترح نوعا جديدا، أسميه "هندسة الأنابيب الدقيقة".

لست الآن من هواة الهندسة رغم غرامي القديم بالرياضيات. ومع ذلك لا أخفي إعجابي الشديد بالعمليات الهندسية الدقيقة التي تمارسها الخلية فيما يتعلق بالأنابيب الدقيقة.

---

78) Strain Energy
79) Depolymerizing protofilaments
80) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 565. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.
81) Motor proteins

وبنظرة عامة إلى ما سبق نجد أن الأنابيب الدقيقة تتعرض أثناء مراحل انقسام الخلية **لعمليات مدهشة من الهدم والبناء** عن طريق نزع أو إضافة وحدات تيوبيولين المكونة لها. وهذه العملية تتم بدقة بالغة بحيث تكون **أطوال الأنابيب الدقيقة مناسبة للمرحلة التي تمر بها الخلية، وكأننا أمام فنان ينحت ويضيف ليصنع تمثالا**، أو **مهندس يمسك بشريط قياس لحساب الأطوال.**

فانظروا إلى الملخص التالي، وهو فائق الأهمية:

1. **في الطور التمهيدي الاستوائي:** تكون الكروموسومات (كل منها مكون من كروماتيدين) متناثرة عشوائيا عبر أرجاء الخلية. **ولو انقسم جسد الخلية على هذا الوضع**، فمن المحتمل جدا أن يذهب كروماتيدان أخوان موجودان في أحد الجوانب إلى نفس الخلية الجديدة، بينما تخلو الخلية الأخرى من كليهما، وهذا أمر قاتل. وسيحدث نفس الأمر حتما مع كروموسومات أخرى. ولهذا ينبغي إحضار كل الكروموسومات إلى منتصف الخلية، ثم تحريك كل كروماتيد نحو أحد القطبين بنفس المعدل الذي يتحرك به رفيقه أو أخوه.
وجلب الكروموسومات نحو منتصف الخلية يتطلب تقصير الأنابيب الدقيقة الطويلة الموجودة على أحد الجانبين، وتطويل الأنابيب الدقيقة القصيرة على الجانب الآخر حتى يتحرك الكروموسوم من جانب الخلية إلى وسطها بالضبط. **ولو استمرت العملية السابقة دون توقف**، لانعكس الوضع، فتصبح الأنابيب التي كانت في البداية قصيرة أطول من الأنابيب التي كانت في البداية طويلة، فينتقل الكروموسوم من أحد جانبي الخلية إلى الجانب الآخر، فنعود لنفس المشكلة. وعلى ذلك **فمن المدهش أن تتوقف عملية تصحيح أطوال الأنابيب عند حد معين.** فكيف فعلت الخلية ذلك، وهي لا تمتلك عيونا؟ قطعا فعلتها بواسطة جزيئات. وهل نشأت تلك الجزيئات بالمصادفة؟ هل تمتلك المصادفة مثل هذه الدقة البالغة، أم أنه الله الخالق المبدع؟

2. **في الطور الاستوائي:** ينبغي أن تظل الأنابيب الدقيقة ثابتة الطول. والحفاظ على هذا الثبات يتطلب **وجود تساو تام بين عدد وحدات** تيوبيولين التي تَنزع من الأطراف الخارجية (السالبة) للأنابيب الدقيقة ووحدات تيوبيولين التي تضاف إلى الأطراف الداخلية (الموجبة)

لتلك الأنابيب. فهل اكتسبت الخلية بالمصادفة آليات، مكنتها من تلك القدرة الفائقة على حساب عدد وحدات تيوبيولين المنزوعة، والأعداد الأخرى المضافة؟

3. **في الطور الانفصالي:** ينبغي تقصير طول الأنابيب الدقيقة المرتبطة بالكروموسوم على الجانبين حتى يتحرك الكروماتيد (الكروموسوم الجديد) إلى قطب الخلية بحيث إذا انقسم جسم الخلية فيما بعد، مر الحد الفاصل بمنطقة تخلو من الكروموسومات حتى لا يذهب كروماتيدان أخوان إلى نفس الخلية الجديدة بالخطأ، فهذا أمر خطير. ويتم تقصير الطول عن طريق إزالة وحدات تيوبيولين من كل من الطرف الخارجي (السالب) والطرف الداخلي (الموجب) للأنابيب الدقيقة الكروموسومية. **ولو قصرت الأنابيب على أحد الجانبين، واستطالت على الجانب الآخر**، لأصبح كلا من الكروماتيدين في جانب واحد من الخلية، فإذا حدث انقسام جسد الخلية فيما بعد، ذهب كلاهما إلى نفس الخلية الجديدة، وهذا أمر قاتل. **وتحدث نفس المشكلة لو قصر طول الأنابيب على أحد الجانبين، وظل الطول ثابتا على الجانب الآخر، أو قصر بمعدل أبطأ**، ففي هذه الحالة يذهب أحد الكروماتيدين إلى أحد جانبي الخلية، بينما يبقى الآخر في منتصف الخلية، فإذا انقسم جسد الخلية كان من المحتمل أن يذهب الكروموسوم الموجود في المنتصف مع رفيقه إلى نفس الخلية، بينما تترك الخلية الأخرى خالية من كليهما. وهذا يعرف ب Anaphase lag.

سنجد أيضا في هذه المرحلة أن وحدات تيوبيولين تضاف إلى الأطراف المركزية (الموجبة) للأنابيب الدقيقة القطبية، فتزاد طولا، ويتباعد قطبا المغزل.

مراقبة عمليات الصيد

معين الإعجاز الإلهي لا ينضب. لقد اكتشف العلماء أن **الخلية تحتوي على نظام مراقبة**، يتابع عملية انقسام الخلية، **فإن عثر على خطأ في اصطياد الكروموسومات، أي في ارتباط الكروموسومات بالأنابيب الدقيقة، تدخل لتعطيل الطور الانفصالي إلى أن يتم تدارك الخطأ**، فيستأنف انقسام الخلية.

ونظام المراقبة هذا يسمى «نقطة تفتيش تجمع المغزل» Spindle Assembly Checkpoint. الذي يعمل عند الانتقال من الطور الاستوائي إلى الطور الانفصالي. ودوره الأساسي يظهر حين يخفق أحد الكروموسومات في أن يصطف بشكل صحيح في وسط الخلية أثناء الطور الاستوائي. **وهنا يتدخل نظام المراقبة لتأجيل بدء الطور الانفصالي إلى أن يعود الكروموسوم المخطيء إلى مكانه الصحيح عند خط استواء الخلية. ولولا ذلك لأدى انقسام الخلية إلى عدم تساوي توزيع الكروموسومات بين الخليتين الناشئتين**، فتحصل إحدى الخليتين الجديدتين على 47 كروموسوم، وتحصل الأخرى على 45 كروموسوم[82]، مع أن المفترض أن يكون العدد الطبيعي في كلتيهما 46 بالضبط[83].

لكن كيف تستطيع الخلية –التي لا تمتلك عقلا– أن تحدد ما إذا كانت الكروموسومات مصطفة بشكل صحيح أم لا؟

إن أهم الحالات التي تتطلب تدخل نظام المراقبة هي حالة كروموسوم، ارتبط على أحد جانبيه بالأنابيب الدقيقة القادمة من قطب واحد فقط، ولم يترتبط بشيء على الجانب الآخر. إن حدث ذلك، فإن آلية غير مفهومة **تجعل الكينيتوكور غير المرتبط بأنابيب دقيقة يقوم بتجميع مركب من البروتينات اللازمة لنقطة تفتيش المغزل.** ووجود هذه البروتينات عند الكينيتوكور يرسل إشارة لآليات دورة الخلية بالتوقف، ويمنعها من الدخول في الطور الانفصالي. حتى إذا صحح هذا الكروموسوم خطأه، وارتبط بالأنابيب الدقيقة القادمة من كلا القطبين، وتواجد في مكانه الصحيح في وسط الخلية، فإن مركب بروتينات نقطة التفتيش يغادر الكينيتوكور، وتتقدم الخلية إلى الطور الانفصالي.

ويعد **بروتين Mad2** أحد المكونات الأساسية لنقطة تفتيش المغزل. ويمكن لهذه البروتين أن يتحول من حالة خاملة إلى حالة نشطة، أو العكس. وأثناء الدخول إلى الانقسام الميتوزي يتم اجتذاب **Mad2 الخامل** إلى الكينيتوكور بواسطة بروتين Mad1، **فيتحول Mad2 إلى الشكل النشط**[84]، ويصبح قادرا على **الارتباط ب Cdc20** (منشط APC[85] الذي تكلمنا عنه سابقا).

---

82) وهذا يسمى Aneuploidy

83) يؤكد هذا أن النقص الوراثي في أحد بروتينات نقطة تفتيش المغزل يسبب لدى بعض الأطفال مرضا اسمه MVA، يتسم بوجود نسبة مرتفعة من الخلايا المحتوية على عدد غير صحيح من الكروموسومات مع احتمال كبير جدا لحدوث السرطان.

84) الشكل النشط من Mad2 يجند وينشط جزيئات Mad2 أخرى.

85) APC activator

وعندما يرتبط Cdc20 مع Mad2 يصبح APC غير قادر على تدمير **بروتين «سيكيورين»**، الذي يمنع في الحالة الطبيعية فصل الكروماتيدين، **وبهذا يظل الكروماتيدان الأخوان مرتبطين معا بواسطة بروتين «كوهيسين»**. فإن ارتبط الكينيتوكور بإحدى الأنابيب الدقيقة، فإن مركب Mad1-Mad2 يتم الإطاحة به بعيدا عن الكينيتوكور.

وتتدخل نقطة تفتيش المغزل أيضا إن ارتبط **الكينيتوكور على كل من جانبي الكروموسوم بالأنابيب الدقيقة القادمة من نفس القطب**[86]. ولو لم يتم تصحيح هذا الخطأ، لانتقل الكروماتيدان إلى نفس الخلية بعد الانقسام، بينما تخلو الخلية الأخرى من كليهما. وهذا خطأ قاتل. ويحتمل أن الخلية تنتبه إلى هذا الخطأ عن طريق نقص التوتر[87] على الكينيتوكورين الموجودين على الكروموسوم، وهذا التوتر ينشأ في الحالة الطبيعية عندما يكون الكروماتيدان مشدودين بواسطة الأنابيب الدقيقة من القطبين المتقابلين.

وتصحيح الارتباطات الخاطئة للكروموسومات بالأنابيب الدقيقة يتطلب أولا فك هذه الارتباطات بفضل عمل إنزيم (أورورا بي كينيز) Aurora B kinase، الذي يتواجد عند السنترومير أثناء الطور التمهيدي الاستوائي والطور الاستوائي. وهذا الإنزيم يتواجد عند الكروموسوم المرتبط بشكل خاطيء، فيقوم بإضافة فوسفات إلى البروتينات المسئولة عن ارتباط الكينيتوكور بالأنابيب الدقيقة –مثل بروتين Ndc80 والإنزيم المفكّك (كينيزين) Kinesin Depolymerae– فيؤدي هذا إلى زعزعة ارتباط الأنابيب الدقيقة بالكينيتوكور على الجانبين. **ومتى تحرر الكينيتوكور على كل جانب من ارتباطه الخاطيء بالأنابيب الدقيقة، أصبحت لديه فرصة جديدة للارتباط بشكل صحيح** بالأنابيب الدقيقة من كلا القطبين[88].

فهل نشأ نظام المراقبة الصارم بالمصادفة كما يزعم الإلحاد؟ سبحان الله العظيم!

5-الطور النهائي

حين تصبح الكروموسومات بعد انفصالها قريبة من قطب الخلية، فإنها تميل إلى التجمع في كتلة، وهذه علامة على بداية الطور النهائي لانقسام الخلية Telophase. وأثناء هذا الطور

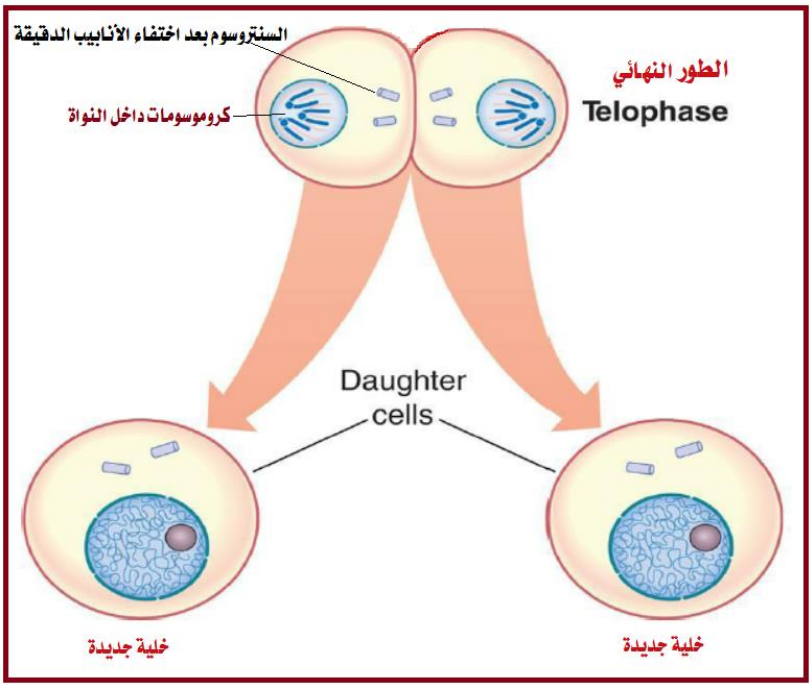
---

86) يسمى هذا Syntelic attachment

87) Tension

88) وقد تأكد العلماء من أهمية دور إنزيم (أورورا بي كينيز) حين ثبطوا نشاطه، فأدى انقسام الخلية إلى انفصال خاطيء للكروموسومات.

تعود الخليتان الناتجتان عن الانقسام إلى حالة الطور البيني، فيتفكك المغزل، ويعاود غلاف النواة الظهور، وتتناثر الكروموسومات أكثر وأكثر إلى أن تختفي عن الأنظار تحت المجهر.



الطور النهائي وانقسام الخلية الواحدة إلى خليتين، واختفاء الكروموسومات داخل النواة، واختفاء الأنابيب الدقيقة[89]

ويتميز الانقسام الميتوزي عموما **بحركات كبيرة** لمكونات الخلية. **ففي الطور التمهيدي** يتحرك قطبا المغزل إلى الطرفين المتقابلين للخلية. **وفي الطور التمهيدي الاستوائي** تتحرك الكروموسومات إلى خط استواء المغزل، أي وسطه. **وفي الطور الانفصالي A** تتحرك الكروموسومات من وسط المغزل إلى القطبين. **وفي الطور الانفصالي B** يستطيل المغزل.

وهذه الحركات المختلفة أثناء انقسام الخلية تتم بواسطة **محركات جزيئية**[90] أو بروتينات محرِكة[91]، وهي تشمل بروتين (دينين) Dynein السيتوبلازمي، وعددا من البروتينات ذات الصلة بكينيزين[92]. وتوجد البروتينات الحركية عند قطبي المغزل، وعلى امتداد ألياف المغزل، وداخل الكينيتوكور، وعلى أذرع الكروموسومات. والصورة العامة لوظائف هذه البروتينات الحركية كما يلي:

89) Peter D. Turnpenny, Sian Ellard, and Ruth Cleave. Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. Chapter 3 (Chromosomes and cell division: Cell division). 16th edition. ISBN: 978-0-702-079665. Copyright © 2022 by Elsevier, Ltd.
90) Molecular motors
91) Motor proteins
92) Kinesin-related proteins

- **البروتينات الحركية الموجودة على امتداد الأنابيب الدقيقة القطبية** ربما تساهم في الحفاظ على القطبين متباعدين.

- **البروتينات الحركية الموجودة على امتداد الأنابيب الدقيقة القطبية المتراكبة في منطقة خط استواء المغزل** ربما تكون مسئولة عن الارتباط العرضي بين الأنابيب الدقيقة المتوازية في اتجاه متضاد[93]، وانزلاق بعضها على بعض، وبالتالي إطالة المغزل أثناء الطور الانفصالي B.

- **البروتينات الحركية الموجودة على الكروموسومات** ربما تكون مهمة لتحريك الكروموسومات أثناء الطور التمهيدي الاستوائي، وفي الحفاظ على الكروموسومات في منتصف الخلية أثناء الطور الاستوائي، وفي فصل الكروموسومات أثناء الطور الانفصالي.

6-انقسام جسد الخلية

ها قد انفصلت الكروموسومات بعد تضاعفها مكونة مجموعتين مستقلتين، كل منهما داخل نواة جديدة. لكن ينبغي بعد ذلك أن تنقسم الخلية نفسها إلى **خليتين جديدتين** بعملية أخرى، اسمها «تحرك الخلية» Cytokinesis.

وأول علامة على تلك العملية[94] هي ظهور انخفاض صغير ضيق حول سطح الخلية، يزداد عمقا ليكون **ما يشبه «الأخدود»**[95] (أخدود الانقسام)، الذي يواصل التحرك للداخل نحو مركز الخلية حتى يشطرها إلى خليتين.

---

93) Cross-linking antiparallel microtubules.

94) سنتكلم هنا عن انقسام الخلية الحيوانية. أما عن انقسام الخلية في النبات، فأمرها مختلف لأن جدار الخلية النباتية غير قابل للتمدد نسبيا. ولهذا تنقسم الخلية بآلية مختلفة؛ فخلافا للخلية الحيوانية التي تضيق بواسطة أخدود يتقدم نحو الداخل ابتداء من السطح الخارجي للخلية، سنجد أن الخلية النباتية تنشيء جدارا خارج الخلايا Extracellular wall داخل الخلية أثناء انقسامها. ويبدأ تكوين الجدار في مركز الخلية، ثم ينمو للخارج ليقابل الجدران الجانبية الموجودة.

وتكوين جدار خلية جديد يبدأ بإنشاء سلف بسيط يسمى (صفيحة خلوية) Cell plate. والمستوى الذي تتكون فيه الصفيحة الخلوية عمودي على محور المغزل، لكن خلافا لحالة الخلية الحيوانية، فإن المستوى لا يتحدد بوضع المغزل، ولا يتحدد في وقت متأخر من الانقسام الميتوزي. وبدلا من ذلك، سنجد أن توجه كل من المغزل والصفيحة الخلوية يحدده حزام من الأنابيب الدقيقة الموجودة في القشرة يسمى (الحزام السابق للطور التمهيدي) Preprophase band، الذي يتكون في نهاية مرحلة G2. وبالرغم من أن هذا الحزام يكون قد تفكك بحلول الطور التمهيدي الاستوائي، إلا أنه يترك أثرا أو بصمة غير مرئية، تحدد موضع الانقسام في المستقبل.

وأول علامة على تكون الصفيحة الخلوية تظهر في نهاية الطور الانفصالي مع ظهور (الفراجموبلاست) Phragmoplast في مركز الخلية المنقسمة، وهو يتكون من عناقيد من الأنابيب الدقيقة المتداخلة94 الموجودة مع خيوط الأكتين، والحويصلات الغشائية، ومواد أخرى. والأنابيب الدقيقة للفراجموبلاست، التي تنشأ من بقايا المغزل تعمل كمسارات لحركات حويصلات إفرازية94 صغيرة مشتقة من جهاز جولجي إلى المنطقة. وتَحول الحويصلات المشتقة من جهاز جولجي إلى الصفيحة الخلوية يبدأ بإرسال الحويصلات لأنابيب صغيرة Tubules تشبه الأصابع لتندمج مع

وسبب ظهور أخدود الانقسام هو تكون ما يعرف **بالحلقة الانقباضية**[96]، التي تنشأ بسبب تجمع **«خيوط أكتين»**[97] و**«خيوط ميوسين»**[98] –التي تتناثر بينها– على شكل حلقة عند خط استواء الخلية (منتصفها) في القشرة الواقعة تحت غشاء الخلية.

وانقباض الحلقة يتم بسبب انزلاق خيوط أكتين بمساعدة ميوسين، فيؤدي هذا إلى شد قشرة الخلية وغشاء الخلية الموجود فوقها نحو مركز الخلية، فتضيق منطقة خط استواء الخلية[99].

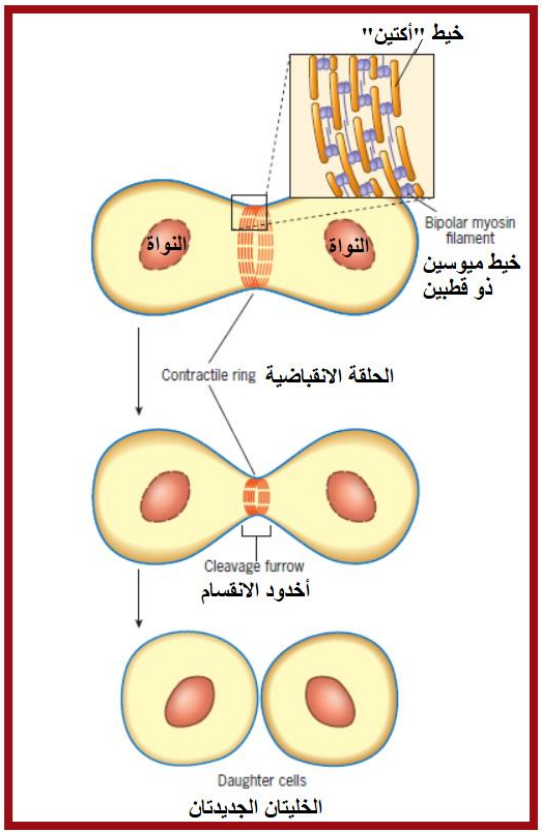
ولو خلت إحدى الخلايا من خيوط "ميوسين" لانقسمت نواتها إلى نواتين كالمعتاد، لكن يظل جسد الخلية واحدا دون انقسام.

والمكان الذي يظهر عنده «أخدود الانقسام» يكون مقابل نفس المكان، الذي كانت الكروموسومات تشغله أثناء الطور الاستوائي، أي بين قطبي المغزل[100]. وبهذا تذهب كل مجموعة من الكروموسومات بعد انفصالها إلى إحدى الخليتين الجديدتين.

الحويصلات المجاورة لتكوين شبكة أنبوبية متشابكة في مركز الخلية. وبعد ذلك يتم توجيه حويصلات إضافية على امتداد الأنابيب الدقيقة للحواف الجانبية للشبكة. وتواصل الحويصلات التي تصل حديثًا عملية تكوين الأنابيب الصغيرة واتحادها، وهو ما يؤدي إلى امتداد الشبكة في اتجاه خارجي. وفي النهاية تتصل الحافة الرائدة للشبكة النامية بغشاء البلازما عند حدود الخلية. ثم تفقد الشبكة الأنبوبية فجواتها السيتوبلازمية، وتنضج لتصبح حاجزا متصلا مسطحا. وأغشية الشبكة الأنبوبية تصبح هي الأغشية البلازمية للخليتين الجديدتين المتجاورتين، أما الإفرازات الموجودة في الحويصلات فتساهم في تكوين الصفيحة الخلوية الموجودة في الوسط. وحين تكتمل الصفيحة الخلوية يضاف السليولوز ومواد أخرى لإنتاج جدار خلية ناضج.
ملخص ما سبق أن الحويصلات الإفرازية المشتقة من جهاز جولجي المجاور تصطف على امتداد خط استواء الخلية، وتبدأ في الاندماج مع بعضها البعض. وتكون أغشية الحويصلات أغشية الخلية للخليتين الناتجتين من الانقسام، وستعطي محتويات الحويصلات المادة التي تشكل الصفيحة الخلوية، التي تفصل الخليتين.

95) Furrow
96) Contractile ring
97) Actin filaments
98) Myosin filaments

99) منظومة أكتين وميوسين التي تقسم الخلية تشبه نفس المنظومة التي تؤدي إلى انقباض العضلات.
100) أيا كان موضع القطبين



شكل يوضح ظهور أخدود، يقسم الخلية الواحدة إلى خليتين بعد انقسام الكروموسومات، ومعاودة ظهور النواة[101]

وحين تأملت هذه العملية أدركت كم هي رائعة، وأنها لا يمكن أن تكون من صنع مصادفات عشوائية، بل هبة من الله العليم الحكيم. تأملوا معي:

1. **لو كانت خيوط أكتين متناثرة في مختلف أنحاء الخلية دون أن تحتشد في مكان واحد** عند الحلقة الانقباضية، لذهبت انقباضات خيوط أكتين هباء، وما كان للخلية أن تنقسم على الإطلاق.
2. **ولو تكون أخدود الانقسام في مكان آخر، كأن يكون متعامدا على مستوى اصطفاف الكروموسومات،** فقد يترتب على ذلك ذهاب النواتين الجديدتين إلى نفس الخلية، بينما تصبح الخلية الأخرى بلا نواة. ولو حدث انقسام الخلية قبل تكون النواتين وفي ظل هذا المستوى الخاطيء لأخدود الانقسام، فسيكون نتيجة ذلك أن تحتوي إحدى الخليتين الجديدتين على نسختين من نصف العدد الكلي للكروموسومات، وتحتوي الخلية الأخرى على نسختين من كل واحد من الكروموسومات المتبقية، ومثل هذه الخلية لا يمكن أن تحيا.

---

101) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 569. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

3. كذلك **لو أزيح أخدود الانقسام إلى أحد الجانبين** بحيث يكون قريبا من أحد القطبين، وبعيدا عن الآخر، فستصبح إحدى الخليتين صغيرة، والأخرى كبيرة، وهذا قد يؤثر على تركيب النسيج ووظائفه. كذلك ربما تذهب النواتان معا إلى نفس الخلية، وتخلو الخلية الأخرى من كلتا النواتين لأن الأخدود الفاصل ليس في المنتصف بالضبط. ومثل هذه الخلايا لا يمكنها أن تحيا بشكل طبيعي.
4. **ولو تكونت الحلقة الانقباضية في قلب الخلية على بعد مسافة كبيرة من غشاء الخلية** على امتداد طولها، فلن يؤدي انقباض الحلقة إلى شد غشاء الخلية نحو الداخل، ولن يحدث أخدود، ولن ينقسم جسد الخلية.
5. **ولو كانت الحلقة الانقباضية قريبة من غشاء الخلية في ناحية، وبعيدة عن الغشاء من الناحية الأخرى**، فلن يتقارب جانبا الأخدود، وسيتأخر انقسام الخلية أو يتعذر.

فهل تم اختيار موضع الأخدود الذي سيقسم الخليتين بالمصادفة؟ **هذه آية مكانية، تثبت وجود إله خالق مدبر.**

سنجد أيضا أن **الأخدود الذي يقسم جسد الخلية لو ظهر قبل أن ينفصل الكروماتيدان** وقبل أن يتباعدا عن بعضهما، أو قبل ذلك حين كانت الكروموسومات متناثرة عبر أرجاء الخلية في الطور التمهيدي، فلن يتم توزيع الكروموسومات بالتساوي على الخليتين عقب الانقسام، وهذا أمر قاتل. وعلى ذلك فتوقيت ظهور الأخدود وانقسام الخلية محدد بدقة بحيث يعقب انفصال الكروموسومات وتباعدها. فهل حدث هذا بالمصادفة؟ لا أظن. نحن أمام **آية زمانية بديعة، تضاف إلى الآية المكانية.** وهذا دليل آخر على وجود الله.

وأثناء تحول الخلية الواحدة إلى خليتين يتم **إضافة المزيد من غشاء الخلية إلى سطح الخلية عبر الحويصلات السيتوبلازمية** التي تتحد مع الأخدود المتقدم الذي يقسم الخلية. وفي النهاية يتلاقى سطحا الأخدود معا، فتنقسم الخلية إلى خليتين، وهذه الخطوة تتطلب عمل مركبات، تسمى ESCRT complexes[102].

102) هذه هي نفس البروتينات المسئولة عن تقسيم أو قطع الحويصلات الموجودة داخل تجاويف الإندوسومات.

وخيوط أكتين يتم تجميعها في قشرة الخلية بواسطة **بروتين «فورمين»**[103].

وتجمع أكتين وميوسين عند أخدود الانقسام ينظمه **«بروتين RhoA»**، الذي إن ارتبط بجزيء GTP أدى إلى تجميع خيوط أكتين، وتحفيز النشاط الانقباضي لميوسين[104].

ويتفق العلماء على أن **موضع أخدود الانقسام يحدده موضع المغزل في الطور الانفصالي،** الذي يؤدي إلى تنشيط بروتين RhoA في حلقة ضيقة داخل القشرة. لكن ما يحير حقا هو كيفية اختيار هذه المنطقة بالذات داخل القشرة؟

أظهرت الدراسات أن **الحلقة الانقباضية تتكون عند منتصف المسافة بين قطبي المغزل.** ومكان تجمع خيوط أكتين وميوسين تحدده إشارة نابعة من قطبي المغزل، وهذه الإشارة تنتقل إلى قشرة الخلية عبر الأنابيب الدقيقة النجمية. وأظهرت الدراسات أن هناك **بروتين، يسمى (سينترالسبيندلين)**[105] Centralspindlin يتواجد عند الأطراف الموجبة للأنابيب الدقيقة عند منتصف جسد المغزل، حيث يعتقد أنه ينشط RhoA لبدء تكوين أخدود الانقسام.

واكتشف العلماء أيضا أن هناك مركبا ثانيا، اسمه **«مركب الراكب الكروموسومي»** Chromosomal passenger complex، الذي يتراكم عند منتصف المغزل، ويعتقد أنه ينظم تكوين أخدود الانقسام. وأحد أهم أعضاء مركب الراكب الكروموسومي هو إنزيم **(أورورا بي كينيز)**[106]، الذي يبدو أنه ينظم توقيت التقاء سطحي الأخدود، **فيضمن أن انقسام الغشاء لا يقع إن كانت الكروموسومات موجودة عند منتصف جسد المغزل.**

---

103) Formin

104) إن تم تثبيط RhoA أو إزالته من الخلية، فلن يتكون أخدود لتقسيم الخلية.

105) يشمل مركب (سينترالسبيندلين) (بروتينا شبيها بكينيزين)kinesin-like protein ، ومنشطا ل RhoA.

106) Aurora B kinase

«كينيتوكور» معجزة داخل المعجزة

إن كان مشهد انقسام الخلية في مجمله معجزة، فدور أحد ممثلي هذا المشهد المسمى «كينيتوكور»[107] Kinetochore وحده معجزة كاملة[108، 109، 110،111].

لكي يتم توزيع الكروموسومات بالتساوي بين الخليتين بعد الانقسام الميتوزي، فلا بد أن يذهب كل واحد من الكروماتيدين الأخوين إلى كل واحدة من الخليتين الجديدتين. **فلو ذهب كلاهما إلى نفس الخلية، ولم تحصل الخلية الأخرى على أي منهما**، لماتت كلتا الخليتين، أو تعرضتا لخلل شديد في عملهما. لكن كيف يمكن إحداث هذا التوزيع العادل داخل خلية صغيرة، لا ترى محتوياتها بالعين المجردة؟ الحل بسيط جدا ومعقد جدا في نفس الوقت.

إن كل كروموسوم مكون من اثنين من الكروماتيدات، يلتصقان معا عند نقطة السنترومير. وسيكون على الخلية أن تفصل كل منهما عن الآخر بحيث يذهب كل واحد إلى إحدى الخليتين الجديدتين ككروموسوم مستقل. **ويمكنك أن تشبه الكروماتيدين بسمكتين**، تسبحان بجوار بعضهما في وسط النهر. كما يوجد اثنان من الصيادين، يجلس كل منهما على أحد شاطئي النهر، وفي يده سنارة. وسيكون على كل صياد أن يجذب السمكة المواجهة له. لكن يجب أن تكون العملية دقيقة حتى لا يصطاد أحدهما السمكتين معا، كما يجب أن يتم اصطياد السمكتين في نفس الوقت قبل أن تمرا على حاجز في وسط النهر، فيدفعهما إلى نفس الجانب. والكينيتوكور ضروري لتحقيق هذا الهدف.

لا بد من وجود البروتين المسمى «كينيتوكور»، الذي **يلتصق بالسطح الخارجي للسنترومير** عند كل واحد من الكروماتيدين. ووجود هذا البروتين ضروري كي **ترتبط به الأنابيب الدقيقة للمغزل،**

---

107) كلمة (كينيتوكور) تعني حرفيا (مكان الحركة) Movement place.

108) Masatoshi Hara and Tatsuo Fukagawa. Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:2981–2995. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03472-4

109) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 556-557. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.

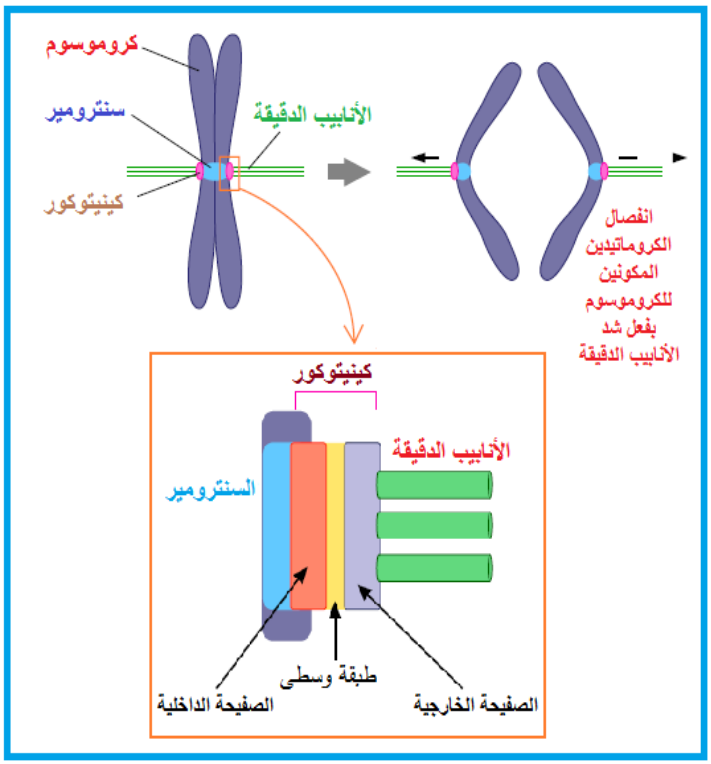
110) Masatoshi Hara and Tatsuo Fukagawa. Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:2981–2995. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03472-4

111) Ajit P. Joglekar and Alexander A. Kukreja. How kinetochore architecture shapes the mechanisms of its function. Curr Biol. 2017 August 21; 27(16): R816–R824. doi:10.1016/j.cub.2017.06.012.

التي تجذب كل واحد من الكروماتيدين إلى جانب الخلية المقابل له. فكأن كينيتوكور يعمل بمثابة كوبري يربط بين الأنابيب الدقيقة والسنترومير أثناء انقسام الخلية.

والحقيقة أن كينيتوكور ليس مصنوعا من بروتين واحد، لكنه مكون من **أكثر من 100 نوع مختلف من البروتينات**. وبما أن كل بروتين يحتاج في العادة إلى جين واحد لإنتاجه[112]، فهذا يعني أن **على الملحد أن ينتظر وقوع مائة مصادفة على الأقل** كي يتم تكوين مائة جين حتى يكون في الخلية شيء اسمه كينيتوكور. ومحال أن يهضم العقل كل هذه المصادفات، والمنطق يحتم وجود إله خالق مدبر.

وتنتظم بروتينات الكينيتوكور في ثلاث طبقات: **«طبقة داخلية»** (صفيحة داخلية)[113] تتجمع حول السنترومير بشكل دائم طوال دورة الخلية، تليها **«طبقة وسطى»**، ثم **«طبقة خارجية»** (صفيحة خارجية)[114] مجاورة للأنابيب الدقيقة، وهي تتجمع فقط أثناء انقسام الخلية.



شكل يوضح مكان تواجد الكينيتوكور عند السنترومير، وارتباطه بالأنابيب الدقيقة التي تشد الكروماتيدات. لاحظ أيضا أن الكينيتوكور يتكون من 3 طبقات (خارجية ووسطى وداخلية)[115]

---

112) قد يتكون البروتين من أكثر من سلسلة من الأحماض الأمينية (سلسلة ببتيدية)، ومن ثم سيكون بحاجة لأكثر من جين كي ينتجه. ومن ناحية أخرى يمكن للجين الواحد أن ينتج عددا من البروتينات بواسطة آلية الربط التبادلي Alternative Splicing مثلا. ولهذا يمكننا ان نقول على سبيل التبسيط أن كل بروتين يحتاج إلى جين واحد.

113) Inner plate = Constitutive centromere-associated network (CCAN)

114) Outer plate

إن الكينيتوكور يشبه الآلة المعقدة، التي تتكون من 100 قطعة، والتي **يحتاج تركيبها لمهارة خاصة جدا.**

وصنع آلة معقدة يتطلب أن يكون **كل جزء من أجزائها متناغما في شكله وتركيبه مع الأجزاء الأخرى** بحيث يمكن إدخال بعضها في بعض. وبنفس الطريقة سنجد أن المائة بروتين التي يتكون منها الكينيتوكور قد صنعت بإحكام شديد **ليس فقط لكي يتوافق بعضها مع بعض، بل صنعت بحيث ينجذب كل جزء منها للآخر دون حاجة لمهندس** يعاني من تركيبها.

الكينيتوكور آلة ذاتية التركيب، وكأن هناك شركة تبيع للمستهلك **سيارة مفككة على هيئة صندوق كبير به مختلف أجزاء السيارة:** الإطارات وعجلة القيادة والمحرك والنوافذ والمقاعد. وكل ما على المستهلك أن يفتح الصندوق، ويفرغ محتوياته على الأرض، **فيتحرك كل جزء ليرتبط بالجزء المناسب له دون مساعدة من أحد.**

مثل هذا الاختراع العبقري لم يتوصل إليه أحد حتى الآن في العالم، لكنه موجود منذ ملايين السنين داخل الخلية، ويسمى الكينيتوكور. **والأعجب من ذلك أن هناك أناسا، يسمون أنفسهم عقلاء، ويعتقدون أن الكينيتوكور نشأ وحده بالمصادفة دون إله!** أيها العقلاء كيف صنعت المصادفة 100 بروتين بحيث يكون لكل منهم مواصفات شكلية خاصة، تجعله قادرا على الارتباط ببروتينات معينة دون غيرها، فيكون البناء النهائي مفيدا للخلية؟ **حقا الكفر بالله جنون.**

ثم لاحظ أن **كل بروتينات الكينيتوكور ينبغي أن تنشأ في نفس الوقت،** لأن وجود بعضها دون الآخر يجرد الكينيتوكور من فائدة:

لو وجدت بروتينات الصفيحة الخارجية وحدها، لما ارتبط الكينيتوكور بالسنترومير في الكروموسوم.

ولو وجدت بروتينات الصفيحة الداخلية وحدها، لما ارتبط الكينيتوكور بالأنابيب الدقيقة.

---

115) Masatoshi Hara and Tatsuo Fukagawa. Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:2981–2995. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03472-4

ولو وجدت كل من الصفيحة الداخلية والخارجية فقط، لما ارتبطا معا في غياب الطبقة الوسطى.

ولو وجد الكينيتوكور بكامله دون وجود بروتين آخر، يسمى "سينب–إيه"، لظل الكينيتوكور هائما على وجهه في الخلية دون أن يتمكن من تثبيت نفسه على الكروموسوم.

ولو وجد بروتين "سينب–إيه" دون وجود بروتين يسمى HJURP، لما ارتبط بروتين "سينب–إيه"، ولا الكينيتوكور بالكروموسوم.

وقطعا من السفه أن يعتقد المرء أن أكثر من مائة مصادفة حدثت **في نفس الوقت ونفس الكائن الحي،** فخلقت في خلاياه الكينيتوكور مع العلم أن **كل واحد من الجينات اللازمة لإنتاج المائة بروتين ينشأ في حد ذاته عن طريق عشرات أو مئات الطفرات العشوائية.**

إن الكينيتوكور يثبت أن **الملحد إما أحمق، أو كذاب.**

كانت هذه هي فكرة الكينيتوكور وإعجازه بشكل عام. والآن هيا بنا إلى التفاصيل الدقيقة لمن أراد مزيدا من الخزي للإلحاد:

1. **لا تقتصر الصعوبة على ضرورة وقوع مصادفات كثيرة لتكوين الكينيتوكور، إذ لا بد أن يلتصق الكينيتوكور بالسنترومير، وهذا يتطلب وجود بروتين آخر، هو (سينب–إيه) CENP-A**[116]. ومن الضروري أن ينجذب «سينب–إيه» أولا إلى السنترومير ليقوم بعدها بجذب كينيتوكور إلى السنترومير. ولو غاب "سينب–إيه"، لما استطاع الكينيتوكور الانجذاب إلى الكروموسوم، ومن ثم لن تستطيع الأنابيب الدقيقة الارتباط بالكروموسوم.

   أ. **انجذاب "سينب–إيه" إلى السنترومير ليس عملية سهلة، فهذا يتطلب أن تفرق الخلية بينه وبين "هستون–3" التقليدي**، الذي يشبهه[117]. ويتم هذا **بواسطة بروتين اسمه (HJURP)**[118]، الذي يرتبط بمنطقة معينة[119] من "سينب–إيه"، تميز هذا

---

116) هذا البروتين نوع من هستون إتش-3 Histone H3 variant.
117) يتشابهان بنسبة 62% في تتابعاتهما.
118) HJURP: Holliday Junction Recognizing Protein
119) تسمى هذه المنطقة CATD.

الأخير عن "هستون–3". ونتيجة لارتباط (HJURP) ب "سينب– إيه"، يتم توجيه HJURP إلى السنترومير.

ب. لا يتم توجيه HJURP إلى السنترومير مباشرة، بل عن طريق تفاعله مع بروتين آخر، اسمه «**Misl8 complex**»

ت. يتكون Misl8 complex بدوره من ثلاثة بروتينات هي: (Mis18α) و (Mis18β) و (Mis18BP1). وهنا نجد أن HJURP يرتبط مباشرة ب Mis18BP1.

ث. في خلايا الإنسان يرتبط Mis18BP1 أيضا **ببروتين، «سينب-سي» CENP-C** الذي ينتمي إلى الكينيتوكور الداخلي، ومن خلال هذا التفاعل يتم توجيهه إلى السنترومير.

ج. يتخذ "سينب– سي" موضعه عند السنترومير بواسطة تفاعله المباشر مع "سينب– إيه". وهذه إحدى الآليات التي **تضمن إيداع "سينب–إيه" بشكل حصري على السنترومير بشكل ذاتي الاضطراد.**

2. **الوقت الذي يودع فيه "سينب-إيه" على السنترومير مضبوط بدقة بالغة** ومتناسق بشدة مع تقدم دورة الخلية بحيث يودع مبكرا في طور الفجوة الأولى. وحدوث اضطراب في توقيت إيداع "سينب–إيه" يؤثر على التقدم الطبيعي للانقسام الميتوزي. وهذا التنسيق الزمني يتطلب إنزيمين هما: (CDK)[120] وإنزيم (Polo-like Kinase 1)، وذلك كما يلي:

- **يقوم إنزيم PLK1 بمساعدة إيداع "سينب– إيه"**على السنترومير من خلال إضافة فوسفات إلى عدد من البروتينات، بما في ذلك مركب Misl8.

- **وبالعكس يعمل إنزيم CDK على منع إيداع "سينب–إيه" على السنترومير:** يقوم CDK بإضافة فوسفات إلى Mis18BP1، فيقلل توجهه نحو السنترومير، ويمنع تفاعله مع Misl8α وMis18β. كذلك يقوم CDK بإضافة فوسفات إلى HJURP، فيقلل من قدرته على التركز على السنترومير. وبهذا يتم إيداع جزيئات جديدة من "سينب– إيه" على السنترومير فقط عقب انفصال الكروموسومات عندما يكون نشاط إنزيم CDK في أقل درجاته.

120) Cyclin Dependent Kinase (CDK)

3. **متى تم إيداع CENP-A على السنترومير، فإنه يظل مستقرا بشكل ملحوظ** في الخلايا السريعة الانقسام حيث تبقى جزيئاته الفردية على مدى عدة انقسامات متوالية للخلية[121].

4. **يقوم CENP-A بعد إيداعه على السنترومير باجتذاب البروتينات المكونة للطبقة الداخلية من الكينيتوكور**. وهذه الطبقة الداخلية تتكون من شبكة، اسمها CCAN[122]، تظل موجودة على السنترومير طوال دورة الخلية، وهي تتكون من 16 بروتين مختلفا، تنتظم في 5 مركبات معقدة، لكل منها دور مميز في تنظيم البنية الكلية. فاقرأ ما يلي، ولا تهتم بالأسماء، ولاحظ فقط تفاعل المركبات مع بعضها:

أ. البروتينان الوحيدان داخل الكينيتوكور اللذان يتفاعلان مباشرة مع **CENP-A**. هما" **CENP-N**" و"**CENP-C**".

ب. يشكل **CENP-N** مركبا واحدا بشكل إجباري مع **CENP-L**، يسمى **CENP-LN**. وهذا المركب الواحد يتفاعل مباشرة مع كل من **CENP-C** و**CENP-HIKM**.

ت. يتفاعل **CENP-HIKM** مع كل من **CENP-C** و**CENP-LN** و-**CENP-TWSX** بشكل مباشر.

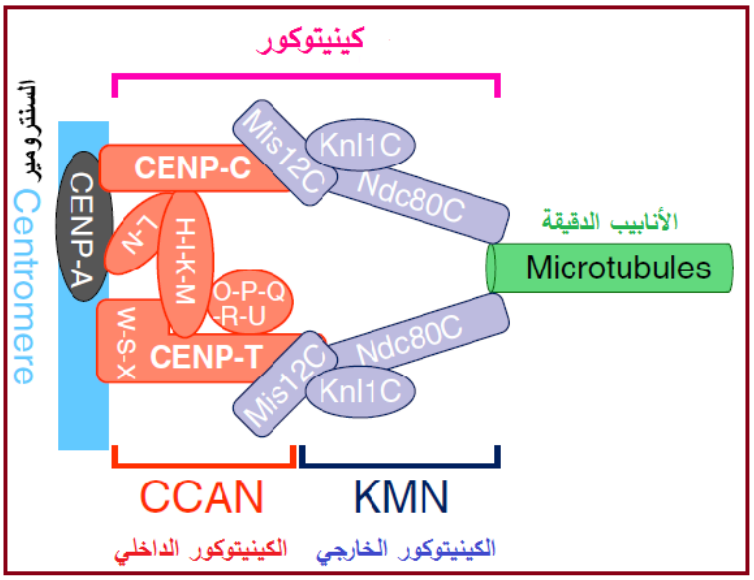
ث. يستطيع **CENP-TWSX** الارتباط مع "دي إن إيه" عند السنترومير، ومع البروتينات الأخرى.

ج. في النهاية يتم جذب مركب **CENP-OPQUR** إلى الكينيتوكور من خلال تفاعله مع **CENP-C/HIKM/LN**. ومركب **CENP-OPQUR** هو المركب الطرفي في طبقة الكينيتوكور الداخلية، ولذا فنقصه لا يؤثر على تجمع مكونات الطبقة الداخلية الأخرى، لكن له فوائد أخرى منها أنه يسهل الوظائف الضرورية لتقدم الانقسام الميتوزي، وهذا يشمل تجنيد **CENP-E** و **(PLK1)**، وربما يتفاعل بشكل مباشر مع الأنابيب الدقيقة.

---

121) بما أن الحفاظ على CENP-A على السنترومير يتوقف على دورة الخلية، فهذا يثير التساؤل عن الكيفية التي يتم بها الحفاظ على السنترومير في تلك الخلايا التي لا تنقسم بنشاط، بل تبقى في حالة كمون وهدوء لسنوات أو عقود (مثل خلايا الكبد). إن من المهم لهذه الخلايا الهادئة أن تحتفظ بقدرتها على الانقسام في المستقبل، ولذا فمن الأهمية بمكان أن تحتفظ بمكونات السنترومير لفترات طويلة كعلامة على موضع السنترومير. وبما أن العلامة الأساسية على موضع السنترومير هي وجود CENP-A، فلهذا لو أزيل CENP-A من الكروموسومات لأزيلت هوية الكروموسومات، ولما أمكن انفصالها في المستقبل. وأحد التفسيرات المطروحة أن CENPA والمكونات الأخرى للكينيتوكور الداخلي مستقرة بشكل استثنائي. وهناك تفسير بديل أن الخلايا الهادئة تغير ديناميكيات الكينيتوكور الداخلي (CCAN) لتحفيز إيداع CENP-A وتجديد بروتينات السنترومير. وقد أظهرت الدراسات أن CENP-A يمر بحالة تقلب turnover تدريجي -لكنه متسق-عند السنترومير حيث يتم إيداعه بالشكل التقليدي، كما يتم طرده لخلق ما يشبه الثقوب كي يتم إيداع جزيئات جديدة. والفشل في إيداع جزيئات CENP-A جديدة في الخلايا الخاملة يؤدي إلى خلل في فصل الكروموسومات حين تعاود هذه الخلايا الانقسام في المستقبل. وبالعكس سنجد أن تلك الخلايا المتميزة بشكل نهائي Terminally differentiated cells مثل خلايا عضلة القلب التي تتوقف إلى الأبد عن الانقسام، هذه الخلايا تفقد CENP-A من السنترومير لأنها لن تنقسم مرة أخرى.

122) CCAN: Constitutive centromere-associated network



شكل يبين ارتباطات البروتينات المكونة للكينيتوكور. لاحظ ارتباط السنترومير بالكينيتوكور، وارتباط الكينيتوكور بالأنابيب الدقيقة[123].

5. في مرحلة الانقسام الميتوزي تقوم **الطبقة الداخلية للكينيتوكور بجذب الطبقة الخارجية من الكينيتوكور** لكي تتفاعل بدورها مع الأنابيب الدقيقة. وبالتحديد يقوم كل من **CENP-C** و **CENP-TWSX** بالتفاعل مباشرة مع البروتينات المكونة للطبقة الخارجية.

6. يتكون لب الطبقة الخارجية للكينيتوكور من 10 بروتينات، تسمى في مجموعها **(شبكة كي إم إن) KMN network**، وهي تنتظم في ثلاثة مركبات جزئية هي **(Knl1)** و **(Mis12)** و **(Ndc80)**.

7. يتم جذب (شبكة كي إم إن) إلى الكينيتوكور عن طريق مسارين من خلال وساطة مركبين، هما **CENP-C** و**CENP-T**.

أ. **أول مركبين ينجذبان للكينيتوكور الخارجي هما و (Mis12) و (Knl1)**، ويتم هذا من خلال التفاعل المباشر بين **(Mis12)** و**(CENP-C)**. وهذا التفاعل الأخير يسهله إضافة فوسفات إلى **Mis12** بواسطة **إنزيم (Aurora B)**[124].

ب. عند الدخول إلى الانقسام الميتوزي وبداية تحطم غلاف النواة **يتم جذب Ndc80 إلى الكينيتوكور** بواسطة آليتين: أولا يقوم **Mis12** عبر تفاعله مع **CENP-C** بجذب جزيء واحد من **Ndc80**. ثانيا: يستطيع **CENP-T** الارتباط مباشرة مع

123) Masatoshi Hara and Tatsuo Fukagawa. Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:2981–2995. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03472-4

124) Mitotic kinase

جزيئين اثنين من **Ndc80** عقب إضافة فوسفات إلى موقعين مختلفين من **CENP-T** بواسطة الإنزيم الميتوزي **CDK1**.

8. **يعتبر مركب (Ndc80) هو مستقبل الكينيتوكور الرئيسي الذي يرتبط بالأنابيب الدقيقة.** ومع ذلك يتم تجنيد بروتينات أخرى قادرة على الارتباط بالأنابيب الدقيقة[125] إلى الكينيتوكور للعمل على تقوية هذا التفاعل واستقراره:

أ. **يقوم مركب Ska1** بتعزيز ارتباط (**Ndc80**) بالأنابيب الدقيقة. وجذب**Ska1** إلى الأنابيب الدقيقة يبدأ في الطور التمهيدي الاستوائي.

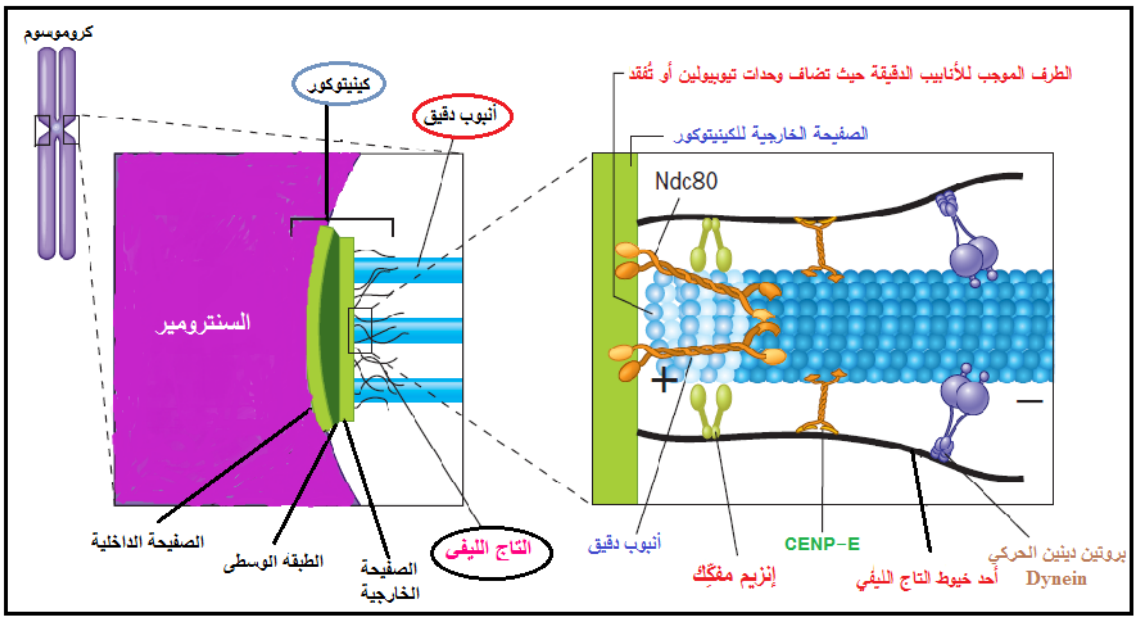
ب. عندما يحقق الكينيتوكور ارتباطا مستقرا مع الأنابيب الدقيقة، **يتم جذب مركب، يسمى Astrin–SKAP protein complex ليتركز على الكينيتوكور** الثنائي التوجه في الطور الاستوائي، ويستمر إلى الطور الانفصالي. ويعتقد أن هذا المركب يلعب دورا مهما في العمل على استقرار الارتباطات بين الكينيتوكور والأنابيب الدقيقة.

9. إن أخفق الكينيتوكور في الارتباط بالأنابيب الدقيقة، فإنه يتمدد ليكون بنية شبيهة بالهلال، تسمى (**الإكليل الخيطي**) أو (**التاج الليفي**) Fibrous Corona، الذي ينشأ من السطح الخارجي للطبقة الخارجية للكينيتوكور. **ووظيفة التاج الليفي أن يسهل التقاط الأنابيب الدقيقة**[126]**. فإن تمكن الكينيتوكور الخارجي من الارتباط بالأنابيب الدقيقة، تعرض للانضغاط أو الاكتناز** بسبب نزع أغلب مكونات التاج الليفي. **وهذا الاكتناز يقلل من احتمال ارتباط الكينيتوكور بالأنابيب الدقيقة من الجهة الأخرى للخلية، فلو حدث ذلك، لذهب الكروموسومين إلى نفس الجهة**، واستأثرت بهما إحدى الخليتين الجديدتين دون الأخرى. وهذا أمر في غاية الخطورة.

---

125) Microtubule-binding proteins

126) يعزز التاج الليفي أيضا "نقطة تفتيش تجمع المغزل" Spindle Assembly Checkpoint (SAC)



شكل يوضح خيوط التاج الليفي وارتباطها بالأنابيب الدقيقة[127]

أ. يتكون التاج الليفي أو الخيطي من عدة بروتينات، تشمل **CENP-E** و **CENP-F**، وبروتين (سبيندلي) **Spindly**، ومركب **RZZ** (الذي يتكون من 3 وحدات هي **Rod-Zwilch-Zw10**)، ومركب (دينين/ديناكتين) **dynein/dynactin**، **وبروتينات SAC** [128]، والبروتينات المقترنة بالأنابيب الدقيقة[129].

ب. ويرجع تمدد الكينيتوكور إلى عمل بروتين (**Spindly**) ومركب **RZZ**، وبدونهما لا يحدث هذا التمدد في حالة غياب الأنابيب الدقيقة.

ت. مجيء مركب **RZZ** إلى الكينيتوكور يعتمد على وجود مركبين هما (**Knl1**)[130] و (**Bub1**)[131]. ويعقب هذا تجنيد بروتين **Spindly**.

ث. **وبعد تحقق الارتباط مع الأنابيب الدقيقة يتم انتزاع أغلب مكونات التاج الليفي بعيدا** عن طريق نقلها ناحية القطب بواسطة بروتين (دينين)، فيصبح الكينيتوكور مكتنزا. وإن تغير تركيب بروتين **Spindly** بواسطة إحدى الطفرات التي تمنع ارتباطه ببروتين (دينين)، فإن الكينيتوكور يظل متمددا حتى أثناء الطور الاستوائي،

---

127) Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Page 556. Eighth edition. By Janet Iwasa and Wallace Marshal. Wiley. 2016.
128) Spindle Assembly Checkpoint (SAC)
129) Microtubule-associating proteins

130) يعتبر أحد وحدات الكينيتوكور الخارجي.
131) يعتبر أحد بروتينات نقطة تفتيش تجمع المغزل SAC

وهذا يؤدي لحدوث ارتباط خاطيء للأنابيب الدقيقة، وانفصال خاطيء للكروموسومات.

ج. وعملية الاكتناز السابقة لا تتضمن إزالة كل من **CENP-E** و**CENP-F**، اللذين يبقيان على الكينيتوكور حتى الطور الانفصالي لأنهما يؤديان أدوارا أخرى في انفصال الكروموسومات.

10. لا بد من متابعة ارتباط الكروموسومات بالأنابيب الدقيقة بحيث يرتبط كل كينيتوكور بالأنابيب الدقيقة الموجودة في ناحيته فقط حتى يكون توزيع الكروموسومات توزيعا عادلا على الخليتين الناشئتين من الانقسام. وهذا يتم كما يلي:

أ. يقوم **إنزيم Aurora B kinase** بزعزعة التفاعلات بين مكونات الكينيتوكور الخارجي والأنابيب الدقيقة، وذلك من خلال إضافة فوسفات إلى كل من بروتين Ndc80 ومركب Ska1، فيقلل هذا من ارتباط كل منهما بالأنابيب الدقيقة، وبالتالي **يفسد الارتباطات غير الصحيحة بين الكروموسومات والأنابيب الدقيقة.**

ب. **وبعد تحقيق الارتباطات الصحيحة بين الكينيتوكور والأنابيب الدقيقة** يتم إزالة الفوسفات من كل من (Ndc80) و(Ska1) بواسطة نشاط اثنين من إنزيمات إزالة الفوسفات[132]، هما (PP1) و (PP2A-B56)، فيصبح كل من (Ndc80) و(Ska1) قادرا على الارتباط بشكل مستقر مع الأنابيب الدقيقة.

ت. لمتابعة انفصال الكروموسومات بدقة لا بد من وجود مجموعة أخرى من البروتينات، التي تكون في مجموعها ما يسمى **ب «نقطة تفتيش تجمع المغزل»[133]**، التي تفضل الاقتران بالكينيتوكور غير المرتبط. **والوظيفة الأساسية لنقطة التفتيش هذه هي منع بداية الطور الانفصالي إلا بعد أن تصبح كل الكروموسومات مرتبطة بشكل مستقر بالأنابيب الدقيقة.** ويتم تنظيم نقطة التفتيش بواسطة نشاط اثنين من المركبات هما MCC[134] (الذي يمنع بداية الطور الانفصالي) وAPC/C[135] (الذي

132) Mitotic phosphatases
133) Spindle Assembly Checkpoint
134) Mitotic Checkpoint Complex
135) Anaphase Promoting Complex/Cyclosome (APC/C)

يحفز بداية الطور الانفصالي والخروج من الانقسام الميتوزي من خلال تدمير بروتينات الانقسام الميتوزي المهمة).

وإضافة إلى دور الكينيتوكور الخارجي في ربط الأنابيب الدقيقة بالكروموسومات، فإنه يعمل أيضا كثقالة[136] تجذب بروتينات نقطة تفتيش تجمع المغزل[137]. وعندما يتحقق الارتباط المستقر بالأنابيب الدقيقة، ويصبح الكينيتوكوران الأخوان ثنائيا الاتجاه، يتم تثبيط نقطة تفتيش تجمع المغزل للسماح بتقدم الانقسام الميتوزي. ويتضمن هذا التثبيط تفكيك[138] (MCC)، وإزالة بروتينات نقطة التفتيش بواسطة دينين (Dynein)، وإزالة الفوسفات من مكونات الكينيتوكور ونقطة التفتيش بواسطة (PP1) المتمركز على الكينيتوكور من خلال تفاعله مع (Knl1) و (PP2A-B56).

****

كانت هذه هي الآلة التي تسمى الكينيتوكور.

هل فهمت شيئا؟ قل لا، ولا تخجل، فالتفاصيل فعلا في غاية التعقيد. وحتى من يفهمها فسينسى أغلب ما فهم بعد دقائق. **والمدلول المهم لكل هذا هو أن هذه البنية المعقدة الناجحة المكونة من 100 بروتين يستحيل أن تكون قد ظهرت إلى الوجود بمحض المصادفة.** المسألة محسومة. ولا إله إلا الله. محمد رسول الله.

---

136) Scaffold

137) على سبيل المثال يتم جذب MCC إلى الكينيتوكور بواسطة إضافة فوسفات إلى Knl1 بواسطة (Mps1).

138) Disassembly

حتى لا يتحول الانقسام إلى دمار

لولا انقسام الخلايا ما نما الجنين، ولا كبر الطفل، فزيادة حجم الجسد تتطلب انقسام الخلية الواحدة إلى خليتين، ثم أربعة، ثم ثمانية، ثم ألف، وهكذا. وانقسام الخلية يؤدي لتجدد خلايا الدم والجلد والأمعاء، وغيرها. لكن انقسام الخلايا يجب أن يخضع لرقابة شديدة حتى لا يؤدي إلى نمو أورام سرطانية قاتلة. ينبغي أن تنقسم الخلايا بحساب وفقا لحاجة الجسم، فالانقسام المتواصل يؤدي لكارثة. فكيف تحقق الخلايا هذه الموازنة الدقيقة؟ سترون الآن أعجوبة، بل معجزة، **فالخلية التي يمكن اختزالها كيميائيا إلى ذرات جامدة، تتصرف بشكل مدهش ودقة بالغة، منفذة خطة معقدة محكمة، تجبرك على أن تعترف بوجود عقل إلهي جبار، لا مصادفة عمياء حمقاء كما يزعم الإلحاد.**

وسنقوم الآن بعرض الآليات التي تتحكم بها الخلايا في الانقسام الميتوزي حتى لا يحيد عن غرضه، فينقلب إلى نقمة.

1-سائق دورة الخلية (Cdk)

لكل سيارة سائق. **والسائق الذي يقود دورة الخلية عبر مراحلها المختلفة هو إنزيم معين،**[139]يقوم بنقل مجموعة الفوسفات إلى البروتينات اللازمة لانقسام الخلية. ولذا فإن زاد نشاط هذا الإنزيم، دخلت الخلية إلى طور الانقسام. ويسمى هذا الإنزيم **«كينيز المعتمد على سيكلين»**[140]أو (Cdk).

وسبب هذه التسمية أن نشاط الإنزيم يتطلب وجود بروتين آخر، يسمى **«سيكلين»** Cyclin. فإذا ارتفع مستوى «سيكلين»، زاد نشاط «Cdk». وإذا انخفض مستوى سيكلين، انخفض معه نشاط Cdk، فتخرج الخلية من الانقسام الميتوزي إلى الطور البيني.

---

139) هذا الإنزيم من نوع «كينيز» Kinase. وكلمة Kinase مشتقة من كلمة يونانية هي Kinein، مضاف إليه مقطع (ase) وهو مقطع يستخدم في نهاية أسماء الإنزيمات.

140) Cyclin-dependent kinase

وأثناء طول التخليق وطور الفجوة الثانية يرتفع مستوى السيكلينات الميتوزية[141]، فترتبط بإنزيم (Cdk)، لكن نشاط هذا الإنزيم يظل منخفضا لسبب سنعرفه بعد قليل. وفيما بعد في نهاية طور الفجوة الثانية (G2) يزداد نشاط الإنزيم، فتدخل الخلية إلى طور الانقسام.

وسبب تفاوت نشاط إنزيم Cdk هو أن أمره ليس بيده، ونشاطه لا يتوقف حتى على "سيكلين" وحده، بل يتحكم فيه بالإضافة إلى ذلك أربعة إنزيمات، اثنان منهم من نوع "كينيز" Kinases الذي يضيف الفوسفات إلى البروتينات، والاثنان الآخران من نوع "فوسفاتيز" Phosphatases، الذي يزيل الفوسفات من البروتينات. وإليكم الإنزيمات الأربعة كما في حالة انقسام الخميرة مثلا:

1- **يعمل إنزيم اسمه CAK [142]على تنشيط Cdk:** يقوم هذا الإنزيم بإضافة مجموعة فوسفات إلى حامض أميني حرج في Cdk (هو ثريونين رقم 161)، وهذا ضروري لنشاط Cdk، لكنه ليس كافيا.

2- **يعمل إنزيم اسمه Wee1 على تثبيط Cdk:** يقوم Wee1 بإضافة مجموعة فوسفات إلى الحامض الأميني "تيروسين" رقم 15 الموجود في Cdk، فيؤدي إلى إيقاف نشاطه. وإضافة الفوسفات إلى هذا الحامض الأميني بالذات يوقف نشاط الإنزيم بصرف النظر عن إضافة الفوسفات إلى أي حمض أميني آخر. بعبارة أخرى فإن التثبيط الذي يحدثه إنزيم (Wee1) يطغى على التنشيط الذي يحدثه إنزيم CAK.
إذن إنزيم Wee1 يبقي إنزيم Cdk في حالة خمول حتى نهاية طور الفجوة الثاني (G2). وإن أحدث العلماء طفرة في الجين المنتج ل Wee1 فإن الخلايا تنقسم في مرحلة مبكرة، منتجة خلايا أصغر.

3- **يعمل إنزيم اسمه Cdc25 على إعادة تنشيط Cdk:** ويتم هذا من خلال قيامه بإزالة الفوسفات من حامض تيروسين رقم 15 (الذي سبق الكلام عنه) في نهاية طور الفجوة الثاني (G2) عندما تصل الخلية إلى حجم معين حرج، فيستعيد Cdk نشاطه، ويقوم بدوره بإضافة فوسفات للبروتينات اللازمة لانقسام الخلية في الوقت المناسب تماما. وإن

141) Mitotic cyclins
142) Cdk-activating kinase

أتلف العلماء جين Cdc25 بواسطة إحدى الطفرات، فإن الخلية لا تنقسم، بل تواصل النمو.

4- وبنهاية الانقسام الميتوزي يقوم **إنزيم رابع من نوع "فوسفاتيز"** Phosphatase بإزالة الفوسفات من حامض ثريونين رقم 161، فيفقد Cdk نشاطه، وتدخل الخلية إلى طور الفجوة الأولى (G1). وبعد ذلك يتم تحطيم السيكلين الحر.

****

ومن مجمل ما سبق يشعر المرء بدهشة بالغة.

إن كلا من إنزيم Wee1 وإنزيم Cdc25 يستهدفان حامضا أميني واحدا من بين مئات الأحماض الأمينية الموجودة في إنزيم Cdk، **وكأن كلا منهما جندي، يصوب بمهارة عجيبة على رأس قائد، يقف وسط حشد كبير من الجنود.** فهل نشأ هذان الإنزيمان بمحض المصادفة؟ والأعجب أن يتفق الاثنان على استهداف نفس الحامض الأميني، وهذا أكبر من قدرة العقل على التصديق.

كما أن إنزيم Cdk يؤدي دوره في انقسام الخلية بدقة بالغة رغم أن أمره ليس خالصا له، **فهو أشبه بعبد يملكه خمسة شركاء متشاكسون** (4 إنزيمات إضافة إلى سيكلين)، كل منهم يحاول أن يوجهه بطريقة مختلفة، فتكون محصلة هذا التخبط نجاح وعمل باهر! **وسبب ذلك أن البروتينات الخمسة تعمل وفق خطة زمنية**، فهي تنشط في أوقات معينة دون سواها حتى لا تتضارب أفعالها، وهذه آية زمانية أخرى، فالبروتينات هنا تشبه الجنود، الذين لا يؤدون مهامهم فقط، بل يؤدونها في التوقيت المناسب بالضبط، وهذا أصعب بكثير. وهو يثير سؤالا محرجا للإلحاد: **هل تمتلك الخلية ساعة؟ وأين تلك الساعة؟ ومن ضبط الساعة؟ إنه الله.**

ثم إن وجود واحد فقط من هذه البروتينات الخمسة يؤدي إلى خلل بالغ، لأنه سيجعل Cdk إما نشطا فقط أو خاملا فقط، وهذا لا يصلح لكي تمضي دورة الخلية بشكل صحيح. معنى هذا أن **الجينات المنتجة للبروتينات الخمسة لا بد أن تكون متواجدة في الخلية في نفس الوقت.** ولو كانت الجينات تنشأ بالمصادفة العشوائية كما يقول الداروينيون الملحدون، **فنحن بحاجة إلى**

حدوث خَمس ضربات حظ في نفس اللحظة. وهذا أمر لا يصدقه عقل. ولا مفر من الإيمان بالتدبير الإلهي.

******

ومصيبة الإلحاد لا تتوقف عند ذلك، فمنطقه يوجب القول بوقوع عدد من المصادفات أكبر من ذلك بكثير:

إن إنزيم Cdk **لا يمثل نهاية القصة،** فهو يؤثر على دورة الخلية من خلال **بروتين «ريتينوبلاستوما»** Retinoblastoma، الذي يعتبر الحارس الأعظم لدورة الخلية، لأنه ينظم انتقال الخلية من طور الفجوة الأول إلى طور التخليق. وهذا الانتقال يتطلب تنشيط جينات كثيرة بواسطة عوامل نسخ مختلفة مثل **عوامل النسخ من عائلة E2F.**

وفي طور الفجوة الأول سنجد أن بروتين ريتينوبلاستوما يرتبط في الحالة العادية مع بروتينات E2F، فيمنعها من تنشيط الجينات اللازمة لطور التخليق مثل Cyclin E و DNA polymerase-α.

وعند اقتراب نهاية طور الفجوة الأول يتم إضافة فوسفات إلى بروتين ريتينوبلاستوما بواسطة إنزيمات Cdk، وهذا يؤدي إلى فك الارتباط بين E2F وريتينوبلاستوما، فيسمح هذا لعامل النسخ E2F بتنشيط الجينات اللازمة للدخول لطور التخليق. والخلية التي تفقد جين ريتينوبلاستوما تفقد القدرة على تثبيط E2F، وتفقد بالتالي قيدا مهما على الدخول إلى طور التخليق، وانقسام الخلية[143].

وعلى ذلك، **فالملحد محتاج لمصادفات أخرى لإنشاء جين ريتينوبلاستوما، وعوامل النسخ (E2F). وهذا يزيد مهمة الإلحاد صعوبة.**

******

(143) *E2F* مجرد واحد من عشرات البروتينات التي يستطيع pRB الارتباط بها، وبالتالي ربما يكون له وظائف أخرى.

وإمعانا في إحباط الملحد، نخبره أن الخلية تحتوي على **سبعة مركبات على الأقل قادرة على تثبيط إنزيم** Cdk[144]، وهي تشمل (p15)، (p16)، (p18)، (p19)، (p21)، (p27)، (p57)، وكل منها قادر على إيقاف دورة الخلية[145]. ولو لم يكن بالخلية مثل هذه المثبطات، لمالت إلى الانقسام دون رادع، وهذا أمر في غاية الخطورة، **وهو يعني أن الملحد يحتاج لسبع مصادفات أخرى.**

سنجد كذلك أن التوازن بين إنزيم (Wee1 kinase) وإنزيم (Cdc25) –اللذين يؤثران على نشاط Cdk– تحدده إنزيمات أخرى من نوع «كينيز»[146] (التي تضيف الفوسفات) ونوع «فوسفاتيز»[147] (التي تزيل الفوسفات). **فهل أنشات المصادفة تلك الإنزيمات أيضا؟**

وإضافة إلى ذلك، فهناك **«عوامل النمو»**[148]، التي تمثل بداية انطلاق دورة الخلية من خلال قدرتها على تنشيط Cdk. بيد أن عوامل النمو لا تحدث هذا التنشيط مباشرة، بل تفعله بواسطة جزيئات أخرى تشمل RAS، RAF، MYC. **فهل نشأت هذه الجزيئات أيضا بالمصادفة أم بتدبير الله؟**

تعسا لذلك الملحد الذي يضع كل آماله على أشباح، اسمها المصادفات.

وسيموت الملحد كمدا إن علم أن الثدييات تمتلك عدة أنواع من كل من (سيكلين) و(Cdk)، وليس نوعا واحدا فقط كما هو الحال في الخميرة.

هناك Cyclin A2, cyclin B1, cyclin E1, cyclin E2.

وهناك Cdk1, Cdk2, Cdk4, Cdk6.

---

144) Cdk inhibitors

145) تثبيط كل واحد من مركبات Cdk يؤدي إلى توقف دورة الخلية عند نقطة معينة، وذلك كما يلي:
*تثبيط (Cdk4) و (Cdk6) يؤدي إلى توقف دورة الخلية عند طور الفجوة الأول.
*تثبيط Cdk1/cyclin A يؤدي إلى توقف دورة الخلية عند طور الفجوة الثاني.
*تثبيط Cdk1/cyclin B يؤدي إلى توقف دورة الخلية عند طور الفجوة الثاني/الانقسام الميتوزي.
*تثبيط Cdk2/cyclin A يؤدي إلى توقف دورة الخلية عند طور التخليق.
*تثبيط Cdk2/ cyclin E يؤدي إلى توقف دورة الخلية عند طور الفجوة الأول.

146) Kinase
147) Phosphatase
148) Growth factors

وكل نوع من سيكلين يقترن بنوع معين فقط من Cdk دون غيره؛ فمثلا Cyclin E-Cdk2 يقود الخلية إلى طور التخليق (S)، بينما Cyclin B1-Cdk1[149] يقود الخلية إلى الانقسام الميتوزي. وفي بعض الأحيان تثبط إنزيمات Cdk الأنشطة غير المرغوب فيها داخل الخلية، فمثلا يقوم Cyclin B1-Cdk1 أثناء طور الفجوة الثانية (G2) بمنع الخلية من تكرار نسخ "دي إن إيه" بعد أن تم نسخه بالفعل أثناء مرحلة التخليق (S).

فهل ظهرت كل هذه الأنواع أيضا بالمصادفة؟

والمصيبة الأكبر للإلحاد أن هذه الأنواع المختلفة من Cdk لا تنشط في نفس الوقت، وإلا كانت وبالا على الخلية. ولهذا تتفاوت أنشطتها زمانيا حسب طور دورة الخلية، وذلك كما يلي:

- **في بداية طور الفجوة الأول (G1)** يكون نشاط Cdk منخفضا بشدة، وهذا يساعد على تكوين المركبات السابقة لنسخ "دي إن إيه" Prereplication complexes[150].

- **في منتصف طور الفجوة الأول** يزداد نشاط Cdk بسبب ارتباط كل من (Cdk4) و (Cdk6) ب (cyclin D1) و(Cyclin D2) و(Cyclin D3). ومن بين البروتينات التي تتأثر بأنشطة هذه الأنواع من Cdk بروتين ريتينوبلاستوما. وإضافة الفوسفات إلى هذا البروتين الأخير يؤدي إلى تنشيط[151] عدة جينات مثل (cyclin E) و (cyclin A) و (Cdk1) وكذلك البروتينات التي تتولى نسخ "دي إن إيه".

- **الانتقال من طور الفجوة الأول إلى طور التخليق** يقوده أنشطة كل من (cyclin E–Cdk2) و (cyclin A–Cdk2).

- **الانتقال من طور الفجوة الثاني إلى طور الانقسام الميتوزي** يقوده نشاط (cyclin A–Cdk1) ثم (cyclin B1–Cdk1)، اللذين يضيفان فوسفات إلى مركبات كثيرة مثل بروتينات هيكل الخلية والهستونات وبروتينات غلاف الخلية.

---

149) Cyclin B1–Cdk1= mammalian Maturation Promoting Factor (MPF)

150) تتكون عند مناطق بدء نسخ أو تضاعف "دي إن إيه" Origins of replication.

151) تنشيط الجنات معناه حثها على إنتاج "آر إن إيه".

ووجود هذه الأنواع الأربعة الأساسية من Cdk في الثدييات ليس ترفا، فلا أحد منها يغني على الآخر بشكل مطلق[152].

******

وسيزداد الملحد إحباطا حين يعلم أن كل واحد من البروتينات التي تتحكم في دورة الخلية ينتجه جين واحد أو أكثر. ولكي يرتفع مستوى البروتين في لحظة معينة، فهو يحتاج لعوامل نسخ Transcription factors كي تحفز إنتاجه بواسطة الجين. وعوامل النسخ هي أيضا بروتينات. والبروتينات تحتاج إلى جينات. والجينات تحتاج لعوامل نسخ.

وهكذا **يصاب العقل بالدوار من شبكة العلاقات المعقدة بين الجزيئات.** التشابك هو السمة الأساسية للجسم. **ومثل هذا التشابك بين أعضاء منظومة ما يجعل نجاحها أشد صعوبة، ويجعل مآلها غالبا إلى الفوضى. فلا مكان في مثل هذه الحالات لفكرة المصادفة. ولا بد من التسليم بوجود إله خالق مدبر.** لا إله إلا الله. محمد رسول الله.

2-نقاط التفتيش

اكتشف العلماء أن الخلايا الحية تتصرف بشكل صارم تجاه أي انحراف، فهناك ما يعرف "بنقاط التفتيش" Checkpoints، وهي عبارة عن آليات مراقبة موجودة في الخلايا، هدفها تعطيل دورة

---

152) على سبيل المثال تظهر التجارب في الفأر يلي:

- **إن خلت الخلايا من جين Cdk1** لما حدث انقسام ميتوزي، فيموت الجنين في وقت مبكر جدا (جنين مكون من خلتين فقط)، لأن هذا الجين ضروري بشكل مطلق لانقسام الخلايا.
- **إن كانت الخلايا تحتوي فقط على جين (Cdk1)، ولا تحتوي على كل من جين (Cdk2) و (Cdk4) و (Cdk6)**، لاستطاع الجنين أن ينمو، وتتكون له أعضاء كاملة، لكن سيقل عدد طلائع الخلايا المنتجة للدم، وخلايا عضلة القلب، فيموت الجنين قبل الولادة. والخلايا المأخوذة من هذا الجنين تستطيع الانقسام في المزرعة في المختبر، لكن الانقسام سيكون بطيئا. وهذه الحقيقة تعني أنه كما هو الحال في الخميرة، فإن Cdk1 هو النوع الوحيد من إنزيمات Cdk المطلوب لانقسام الخلية عبر كل مراحل دورة الخلية. بعبارة أخرى، فإنه بالرغم من أن الأنواع الأخرى من Cdk يتم إنتاجها في أوقات مختلفة من دورة خلايا الثدييات، فإن Cdk1 قادر على أن يغطي غيابها، وقادر على أن يضيف فوسفات لكل البروتينات المطلوبة عبر كل مراحل دورة الخلية. وهذا مثال تقليدي على "الزيادة عن الحاجة" Redundancy حيث يستطيع أحد البروتينات أن يؤدي وظائف لا يؤديها في الحالة الطبيعية. غير أن غياب أحد هذه ال Cdk غير الضرورية يؤدي إلى اضطرابات في دورة الخلية على الأقل في أنواع معينة من الخلايا. معنى هذا أن وجود الأنواع الأخرى من إنزيمات Cdk ليس ترفا.
- **إن كانت الخلايا تحتوي فقط على (Cdk1) و (Cdk2)، وتخلو من كل من (Cdk4) و (Cdk6)**، قلت طلائع الخلايا المنتجة للدم، فيموت الجنين.
- **إن كانت الخلايا تحتوي على جين (Cdk1) و (Cdk6) لكنها تخلو من (Cdk2) و (Cdk4)**، قلت خلايا عضلة القلب، فيموت الجنين.
- **إن كانت الخلايا تحتوي على (Cdk1) و (Cdk4)، لكنها تخلو من (Cdk2) و (Cdk6)**، فإن الجنين يعيش، ويولد، ويكبر، لكنه يكون عقيما بسبب وجود خلل في الانقسام الميوزي (وهو يختلف عن الميتوزي).
- **إن خلت الخلايا من (Cdk4)**، فإن الجنين ينمو بدون خلايا منتجة للإنسولين.
- **إن خلت الخلايا من (Cdk2)**، فإنها ستنمو بشكل طبيعي لكن سيكون لديها عيوب خاصة في الانقسام الميوزي.

الخلية إن تعرضت للخطر. سترون الآن أننا أمام عمل إداري عبقري. وأحمق من ينسب هذا العمل البارع للمصادفة، وينكر وجود الله؟

أ- نقطة تفتيش تلف "دي إن إيه" DNA-damage checkpoint

إن تعرضت الخلايا لكيماويات أو إشعاعات[153]، تُتلف "دي إن إيه"، فإن دورة الخلية تتوقف مؤقتا، فلا تتقدم الخلية للطور التالي[154]. وهذا التوقف يستغل لإصلاح تلف "دي إن إيه"، وذلك لأن مواصلة الانقسام تجعل الخلايا الناشئة محتوية على طفرات ضارة، كما أن تلف "دي إن إيه" يساهم في إعادة ترتيب الكروموسومات[155]، وهذا قد يحول الخلية إلى خلية سرطانية مميتة.

وتوقف دورة الخلية عند طور الفجوة الأول وطور التخليق يحول دون نسخ "دي إن إيه" التالف. **وتوقف دورة الخلية عند طور الفجوة الثاني** يسمح بإصلاح الكسور في شريطي "دي إن إيه" قبل بدء الانقسام الميتوزي. وإن لم يتم إصلاح الكسر المزدوج في شريطي "دي إن إيه"، فإن الجزء المكسور من الكروموسوم لا ينفصل بشكل سليم لأنه لا يكون مرتبطا بالسنترومير وهو ينجذب إلى قطب المغزل أثناء الطور الانفصالي.

لكن إن وجدت نقاط التفتيش أن تلف "دي إن إيه" شديدا، وغير قابل للإصلاح، فإن التصرف يكون إما بقتل تلك الخلية التي تهدد الكائن الحي (وهذه عملية أشبه بالانتحار، أو بالأحرى الاستشهاد من أجل المصلحة العليا)، **أو بإحداث توقف دائم في دورة الخلية**، يسمى "الشيخوخة" Senescence. وحالة الشيخوخة معناها أن الخلية تبقى حية، وتبقى نشطة في عمليات الأيض، لكنها تتوقف تماما عن الانقسام كما في خلايا الميلانين Melenocytes. ويمكن أحيانا لخلايا المناعة أن تلتهم تلك الخلايا الهرمة.

كما تتدخل أنظمة المراقبة في حال عدم اكتمال عمليات حيوية حرجة كما ينبغي مثل نسخ ("دي إن إيه") أثناء طور التخليق، واصطفاف الكروموسومات أثناء طور الانقسام الميتوزي.

---

153) مثل أشعة جاما أو الأشعة فوق البنفسجية.

154) إن تعرضت خلية للإشعاع أثناء طور الفجوة الأول، فإن الخلية تتأخر في التقدم إلى طور التخليق، أي تخليق "دي إن إيه". وإن تعرضت الخلية للإشعاع في طور التخليق، فإنها تؤخر المزيد من تخليق "دي إن إيه". وإن تعرضت الخلية للإشعاع في طور الفجوة الثاني، فإنها تؤخر الدخول إلى طور الانقسام الميتوزي.

155) Chromosomal rearrangements

وأنظمة المراقبة ليست مباني أو منشآت، ولكنها منظومة من البروتينات. وكثير من هذه البروتينات لا تلعب دورا في تقدم دورة الخلية في الحالة الطبيعية، ويتم استدعاؤها فقط في حالة حدوث خلل خطير.

ويتم تنشيط نقاط التفتيش بواسطة **منظومة من «الحساسات»** Sensors، التي تتعرف على تلف "دي إن إيه" أو اضطرابات الخلية الأخرى.

والآن يمكننا بكل ثقة أن نقول للملحد: إن كنت تعتقد أن هذا النظام الصارم الموجود داخل الخلية نشأ بالمصادفة دون تدبير من إله، فأنت بحاجة لطبيب أمراض عقلية أو نفسية؟

وأحد أهم مكونات نقطة تفتيش تلف "دي إن إيه" **إنزيم يسمى (ATM)**، وآخر يسمى (**ATR**)[156]، وهما يعملان معا على تنشيط إنزيم **Chk1** وإنزيم **Chk2**.

فإن تعرضت الخلية للأشعة الضارة، وهي تستعد لبدء الانقسام الميتوزي، فإن **ATR يتم تجنيده واستقدامه** إلى المناطق المحتوية على شريط مفرد من "دي إن إيه" (كما يحدث أثناء إصلاح تلف "دي إن إيه")، حيث يقوم ATR بإضافة فوسفات إلى إنزيم (Chk1)، فينشطه، فيقوم Chk1 بدوره بإضافة فوسفات إلى Cdc25،[157] فيثبطه (يثبط كلا من "Cdc25A " و "Cdc25C"). وكما قلنا من قبل، فإن Cdc25 يلعب في الحالة الطبيعية دورا مهما في الانتقال من طور الفجوة الثاني G2 إلى الانقسام الميتوزي من خلال إزالة الفوسفات من Cdk1. وبهذا فغياب Cdc25 من النواة يترك Cdk1 في حالة خمول، وتتوقف دورة الخلية.

سنجد أيضا أن مركبا اسمه MRN يعمل بمثابة «مستشعر» لاكتشاف كسور شريط "دي إن إيه"، فيقوم بجذب وتجنيد ATM، الذي يقوم بدوره بإضافة فوسفات إلى إنزيم Chk2 كي ينشطه، فيقوم الأخير أيضا بتثبيط Cdc25.

---

156) كلا الإنزيمين من نوع Proein kinase ينشط (ATM) بشكل خاص إن حدث في الخلية انكسار في شريطي "دي إن إيه" أو أحدهما بسبب الأشعة السينية. وبروتين (ATR) يتم تنشيطه كذلك في حالة كسر شريط "دي إن إيه" (بفعل الأشعة فوق البنفسجية) أو حالات أخرى مثل عدم اكتمال استنساخه.

157) إضافة الفوسفات يجعل Cdc25 هدفا لبروتين مكيف Adaptor protein، فيرتبطان معا في السيتوبلازم، فيؤدي الارتباط فيؤدي الارتباط إلى تثبيط نشاط Cdc25.

وبهذا نجد أن العمل المشترك ل (ATR) و (ATM) يؤدي لتنشيط (Chk1) و (Chk2)، اللذين يقومان بدورهما بتثبيط Cdc25، فيترتب على ذلك تثبيط مركبات Cdk/cyclin عند نقطة تفتيش طور الفجوة الأولى وطور التخليق وطور الفجوة الثاني[158].

وأهم ما يفعله (ATM) و(ATR) أنهما يقومان **بإضافة فوسفات إلى موقع محدد في عامل النسخ[159] المسمى p53**، فيمنع هذا ارتباطه ببروتين **MDM2**، الذي كان يتولى مهمة تدميره. فإذا قل تدمير **(p53)** ارتفع مستواه، فيؤدي إلى تنشيط عدد من الجينات، منها **جين p21**، الذي يعد واحدا من مثبطات Cdk[160]، فيترتب على ذلك بقاء **بروتين "ريتينوبلاستوما"** مرتبطا بعامل النسخ E2F، فتتوقف دورة الخلية.

كما اكتشف العلماء وجود صلة بين المسارين السابقين، حيث يقوم Chk2 بإضافة فوسفات إلى P53، فيقل تدميره بواسطة MDM2. وهذه آلية أخرى تعمل على رفع مستوى p53[161].

ويستحق **p53** أن نتوقف عنده بعض الشيء.

ب- حارس الجينوم: بي 53

أهم جينات نقاط التفتيش هو جين p53، الذي إن تعرض للتلف، تعرض الجسم للإصابة بالسرطان. ولهذا يسمى p53 حارس المحتوى الجيني Guardian of the genome، **وأكبر دليل على أهميته** أن أغلب الأورام السرطانية تفقد وظيفة p53 إما بسبب طفرة في جينه أو بآليات أخرى[162].

---

158) عند نقطتي تفتيش طور الفجوة الأول وطور التخليق يقوم كل من (Chk1) و (Chk2) بتحطيم مركب Cdc25A، الذي يعتبر ضروريا لتنشيط (Cdk2). وبالتالي، فتحطيم Cdc25A يؤدي لتثبيط Cdk2.
وعند نقطة تفتيش طور الفجوة الثاني يقوم كل من (Chk1) و (Chk2) بتثبيط Cdc25C، الذي يعد في الحالة الطبيعية مسئولا عن تنشيط Cdk1/cyclin B. وبهذا يتم منع تقدم الخلية إلى الانقسام الميتوزي.

159) Transcription factor.

160) أحد مثبطات Cdk الأخرى يسمى **p27**، الذي يثبط مركب Cyclin A-Cdk2. وتنشط مثبطات Cdk –مثل p21 وp27-أيضا أثناء تميز الخلايا (إلى خلايا دم أو عضلات أو غيرها). فقبل أن تبدأ الخلايا في التميز بقليل، تنسحب من دورة الخلية، وتتوقف عن الانقسام. ويعتقد أن مثبطات Cdk إما أن تسمح بالانسحاب من دورة الخلية، أو تمنعها.

161) Hirao, A., Kong, Y.-Y., Matsuoka, S., Wakeham, A., Ruland, J., Yoshida, H., Liu, D., Elledge, S. J., Mak, T. W. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. Science 287: 1824-1827, 2000.

162) مثل بروتينات فيروسية مسرطِنة أو زيادة نشاط جين MDM2 الذي يدمر p53.

ويودي p53 دوره أساسا من خلال الارتباط ب "دي إن إيه"، فهو **"عامل نسخ"، يعدل أنشطة الجينات في إنتاج البروتينات،** فيزيد نشاط بعض الجينات، ويقلل نشاط بعضها الآخر[163]. وإن تعرضت الخلية لتلف "دي إن إيه"، قام p53 بتغيير نشاط[164] عدد كبير من الجينات المنخرطة في دورة الخلية، والموت المبرمج للخلايا، وشيخوخة الخلايا Senescence.

وأحد أهم الجينات التي ينشطها p53 هو **«جين p21»**، الذي يثبط Cdk، الذي يقود الخلية في الحالة الطبيعية عبر نقطة تفتيش طور الفجوة الأول. وبالتالي فإن تعرضت الخلية للتلف في طور الفجوة الأول، ارتفع مستوى بروتين p53، فينشط جين p21، **وتتوقف مسيرة دورة الخلية. وهذا يمنح الخلية فرصة لإصلاح تلف "دي إن إيه" قبل بدء نسخه.** ويساهم p53 في المهمة الأخيرة عن طريق تنشيط **«جين» GADD45**، الذي يحفز إصلاح تلف "دي إن إيه". وإن لم يتم إصلاح هذا التلف بسبب طفرة في p53 نشأت خلايا غير طبيعية، تكون عرضة لأن تصبح خلايا سرطانية.

أما إن كان تلف "دي إن إيه" هائلا، فإن p53 يقوم بتنشيط الجينات المسئولة عن قتل الخلايا بواسطة النخر أو الموت المبرمج.[165] وأحد الجينات التي ينشطها p53 من أجل إحداث الموت المبرمج للخلايا هو **«جين »BAX**. وبهذا يتخلص الجسم من خلايا، قد تتحول إلى سرطان.

ويمتلك p53 آثارا أخرى غير التأثير على نشاط الجينات، فهو يستطيع **الارتباط بشكل مباشر بعدد من بروتينات عائلة Bcl-2**، بما يؤدي للموت المبرمج للخلايا.

وفي الحالة الطبيعية لا يبدي p53 نشاطا يذكر، لأنه يتعرض للتدمير باستمرار، فلا يطول عمره لأكثر من دقائق، وذلك بسبب تعرضه **للهجوم الدائم من «إنزيم MDM2»**[166]، الذي يربطه بجزيئات يوبيكويتين، فيؤدي إلى تدميره سريعا في البروتياسوم، كما يرتبط **MDM2** ب **p53**، فيمنعه من تنشيط الجينات المختلفة[167]. هذا في الحالة العادية.

---

163) يحفز p53 أيضا نسخ مجموعات من "آر إن إيه" الضخمة العديمة الشفرات المتواجدة بين الجينات Large intergenic noncoding RNA (lincRNAs) التي تقوم بتثبيط عدد من الجينات. وأحد هذه الجزيئات هو p21-lincRNA الذي يعد الوسيط الذي ينوب عن p53 في تثبيط نشاط الجينات. ويحفز p53 كذلك نسخ جزيئات "آر إن إيه" الدقيقة MicroRNA (miRNAs)، التي تساهم في تنظيم نسخ الجينات المختلفة.

164) Gene expression

165) "الموت المبرمَج" Apoptosis و "النخر" Necrosis.

166) يعتبر هذا الإنزيم رابط ليوبيكويتين Ubiquitin Ligase

167) وجد العلماء أيضا أن عوامل النمو Growth Factors التي تحفز تقدم دورة الخلية تزيد من تنشيط جين p19ARF (أو p14 في الإنسان)، الذي يمنع MDM2 من تدمير p53.

أما إن تعرض "دي إن إيه" للتلف، فإن بروتين ATM ينشط (وربما أيضا ينشط ATR)، فيقوم بإضافة فوسفات إلى p53، فيصبح غير قادر على التفاعل مع MDM2، فيزداد مستوى p53 داخل النواة، فيقوم بتنشيط مختلف الجينات.

وإن احتوت إحدى الخلايا على نُسخ إضافية من جين MDM2، فإن هذا يحول دون زيادة مستوى بروتين p53، ويحول دون توقف دورة الخلية في حالة حدوث تلف ل "دي إن إيه". **وبالعكس إن تم إزالة جين MDM2** من أجنة فئران التجارب فإنها تموت في مرحلة مبكرة من نمو الجنين بسبب زيادة مستوى p53 الذي يؤدي لموت الخلايا المبرمج.

وعلى هذا فمستوى نشاط p53 في الخلية محسوب بدقة، فنقص نشاطه يصيب الجسم بالسرطان والموت، وزيادة نشاطه يوقف انقسام الخلايا، ويؤدي إلى الموت أيضا. فهل أحسنت المصادفة وزن الأمور بهذا الشكل، أم أن وراء الستار إلها حكيما يمسك بمقاليد الأمور؟

إن افتراض أن جين p53 قد نشأ لأول مرة بالمصادفة في أحد الكائنات الحية، فحماه من السرطان، وأعانه على البقاء، هذا افتراض خاطيء، **لأن p53 إن وجد وحده، فسيكون ضارا لأنه سيمنع انقسام الخلية، ويقتلها، ولذا فهو يحتاج لوجود جين MDM2 كي يكبح جماحه، ويدمره**، ويمنعه من إيقاف انقسام الخلية دون داع.

وإن افترضنا **أن جين MDM2 قد ظهر إلى الوجود أولا لأداء بعض الوظائف الأخرى في الخلية، ثم جاء p53 بعد ذلك بالمصادفة، فهذا لن يحل المشكلة، لأن المصادفة المطلوبة لتكوين جينp53 ستتضاعف**، إذ سيكون عليها أن تشكل لنا بروتين، يتحكم في انقسام الخلية، وفي نفس الوقت يكون ذا تركيب، يجعله قادرا على الارتباط ب **MDM2** وخاضعا له، أي سيكون مطلوبا من المصادفة أن تلبي شرطين، لا شرطا واحدا. وهذا أمر يصعب تصديقه. **إذن كلا من (p53) و (MDM2) ظهر إلى الوجود في نفس الوقت**. ومن الصعب جدا أن تقع مصادفتان بهذا الشكل دفعة واحدة.

الحمد لله الذي هدانا لهذا، وما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله.

ت- **نقطة تفتيش "دي إن إيه" غير المنسوخ** Unreplicated-DNA checkpoint

إن لم تتمكن الخلية من نسخ (مضاعفة)[168] كل محتواها من "دي إن إيه"، فإنها لا تواصل الانقسام. والفضل في ذلك يرجع إلى وجود ما يشبه نقطة التفتيش التي تراقب عملية النسخ. والجزيئات الرئيسية في نقطة التفتيش هذه تشمل إنزيمين، هما (ATR) و (Chk1)، وهما في نفس الوقت عضوان في نقطة تفتيش تلف "دي إن إيه".

واقتران ATR بشوكة النسخ[169] (المنطقة التي يتباعد فيها شريطا "دي إن إيه" أثناء نسخهما، ويضاف إلى كل منهما نيوكليوتيدات جديدة) يؤدي إلى تنشيط عمله الإنزيمي، فينشط بدوره إنزيم Chk1، فيقوم بتثبيط إنزيم CDC25 الذي يعمل في الحالة الطبيعة على تنشيط Cdks. ونتيجة لذلك تظل مركبات Cyclin A/B-CDK1 غير نشطة، وغير قادرة على إضافة فوسفات إلى الجينات اللازمة لبدء الانقسام الميتوزي. ويظل ATR يحرك هذه السلسلة إلى أن يتم نسخ كل "دي إن إيه" في الخلية.

ث-**نقطة تفتيش تجمع المغزل** Spindle assembly checkpoint[170،171]

دور نقطة تفتيش تجمع المغزل أن تمنع الخلية من الدخول إلى الطور الانفصالي **حين يخفق كينيتوكور واحد أو أكثر في الارتباط بشكل صحيح بالأنابيب الدقيقة.**

وسبق أن قلنا أنه لا بد من انفصال الكروموسومات بالتساوي أثناء انقسام الخلية حتى تحصل كل من الخليتين الجديدتين على نسخة تطابق الأخرى. **ويتم هذا التوزيع العادل عن طريق ارتباط الكينيتوكور بالسنترومير**، ليعمل كمغناطيس يلتقط الأنابيب الدقيقة للمغزل، التي تشد الكروموسوم فيما بعد جهة قطب الخلية. وهذه العملية عشوائية وتتطلب وقتا. وإن لم يكن هناك ما يكفي من الوقت، فإن الكروموسومات لا ترتبط بشكل صحيح، فيؤدي هذا إلى حصول إحدى

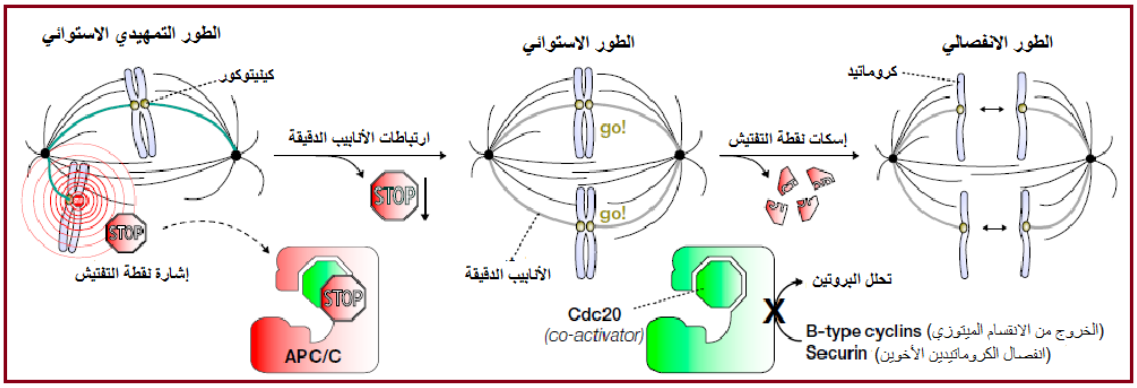
168) Replication
169) Replication fork
170) Lara-Gonzalez P, Pines J, Desai A. Spindle assembly checkpoint activation and silencing at kinetochores. Semin Cell Dev Biol. 2021 Sep;117:86-98. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.06.009.
171) Kops GJPL, Snel B, Tromer EC. Evolutionary Dynamics of the Spindle Assembly Checkpoint in Eukaryotes. Curr Biol. 2020 May 18;30(10):R589-R602. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.021.

الخليتين على كروماتيدين، وعدم حصول الخلية الأخرى على شيء[172]، وهذا **يؤدي إلى العيوب الخلقية أو السرطان أو الموت.**

وتعمل نقطة التفتيش هذه عن طريق تثبيط الإنزيم المحفز للطور الانفصالي (APC/C).[174،173] ونحن نعلم أنه أثناء الانقسام الميتوزي يتم تنشيط APC/C بواسطة بروتين Cdc20، **فيقوم المركب الناتج (APC/C^{cdc20}) بتدمير مانعات الطور الانفصالي، وهما سيكيورين Securin وسيكلين–بي Cyclin B**، وبالتالي ينفصل الكروماتيدان الأخوان، وتخرج الخلية من الانقسام الميتوزي.

فإن حدث أن كان الكينيتوكور غير مرتبط بالأنابيب الدقيقة، فإنه يولد إشارة، تؤدي إلى تثبيط نشاط APC/C^{cdc20} على "سيكيورين" و"سيكلين بي"، وبهذا يبقى سيكيورين سليما، فيتعطل انفصال الكروموسومات. وكلما زاد عدد الكينيتوكورات غير المرتبطة زادت قوة هذه الإشارة التصحيحية.

والعمل الأساسي للكينيتوكور غير المرتبط هو أن يحفز تكوين «**مركب نقطة التفتيش الميتوزية**»(**MCC**)[175] ، وهو مثبط قوي لإنزيم APC/C^{cdc20}.



شكل يوضح مخطط عام لنقطة تفتيش تجمع المغزل[176]

172) يسمى هذا Aneuploidy

173) Anaphase promoting complex

174) يعمل هذا الإنزيم كرابط ليوبيكويتين E3 ubiquitin ligase

175) Mitotic checkpoint complex

176) Kops GJPL, Snel B, Tromer EC. Evolutionary Dynamics of the Spindle Assembly Checkpoint in Eukaryotes. Curr Biol. 2020 May 18;30(10):R589-R602. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.021.

ويتكون مركب MCC من 4 وحدات، هي (Cdc20)، (Mad2)، (Bub3)، (BubR1/Mad3) على شكل مركبين جزئيين، أولهما (Mad3/BubR1-Bub3) الذي يتواجد باستمرار طوال دورة الخلية، وثانيهما هو (Mad2-Cdc20)، الذي يحفزه الكينيتوكور غير المرتبط. وتثبيط **APC/C^{cdc20}** يتم أساسا بواسطة (BubR1/Mad3).

والخطوة الأولى في نقطة التفتيش هذه هي تجنيد مركب (Mad1-Mad2) إلى الكينيتوكور غير المرتبط بالأنابيب الدقيقة. وهذا التجنيد غير مفهوم جيدا إلا أنه يتضمن عدة "مستقبلات" في الكينيتوكور هي مركب (Ndc80) ومركب (RZZ)، ومركب (Bub1-Bub3). ويعتبر نشاط إنزيم (Mps1) لا غني عنه لتجنيد مركب (Mad1-Mad2).

وبعد أن يتخذ مركب (Mad1-Mad2) موضعه على الكينيتوكور يتم تجنيد جزيئات Mad2 حرة من السيتوسول.

وتؤدي الأحداث فيما بعد إلى تحويل Mad2 بعد تجنيده إلى شكل قادر على الارتباط ب Cdc20. وبعد ذلك يتفاعل مركب (Mad2-Cdc20) بسرعة مع مركب (BubR1-Bub3) لتجميع مركب MCC كاملا، الذي ينتشر بعيدا ليثبط نشاط (APC/C^{cdc20}).

فإن حدث بعد ذلك ارتباط للكينيتوكور، تم إسكات إشارة نقطة التفتيش من خلال عدة آليات:

- تزيد الأنابيب الدقيقة قدرة البروتين الحركي "دينين" على نزع بروتينات نقطة التفتيش (مثل Mad1-Mad2) من الكينيتوكور.
- تقوم الإنزيمات من نوع (فوسفاتيز) الموجودة عند الكينيتوكور بإزالة فوسفات من بروتين Knl1، وبالتالي تزيل Bub1-Bub3 من الكينيتوكور.
- ارتباط الأنابيب الدقيقة بواسطة Ndc80 يزيح Mps1 من الكينيتوكور.
- هناك آليتان أخريان لا يعتمدان على الكينيتوكور يساهمان في تفكيك MCC.

ج- نقطة تفتيش انفصال الكروموسومات Chromosome-segregation checkpoint

تراقب نقطة تفتيش انفصال الكروموسومات موضع الكروموسومات المنفصلة في نهاية الطور الانفصالي، **وتحدد ما إذا كان Cdc14 النشط متاحا** لتحفيز الخروج من الانقسام الميتوزي.

ومن المعروف أن Cdc14 يقوم بإزالة الفوسفات من Cdh1، الذي يعتبر عاملا نوعيا ل APC.

وأثناء الطور البيني وبداية الانقسام الميتوزي يكون Cdc14 محصورا داخل النوية وغير نشط.

وتضم نقطة التفتيش هذه في الخميرة[177] عدة بروتينات[178]. ومن أهم مكوناتها إنزيم يسمى **Tem1**. وأثناء الطور الانفصالي يرتبط Tem1 بجسم قطب المغزل[179،180] الأقرب لبرعم الخلية الوليدة الجديدة[181].

وعند جسم قطب المغزل يظل Tem1 غير نشط ومرتبطا ب GDP بواسطة بروتين من نوع GAP[182]. **والبروتين الذي ينشط Tem1 يسمى GEF**، وهو يتخذ موضعا له في **قشرة البرعم**، ويكون غائبا عن الخلية الأم.

وحين تؤدي استطالة الأنابيب الدقيقة للمغزل في نهاية الطور الانفصالي إلى وضع الكروموسومات المنفصلة بشكل صحيح داخل البرعم (أي إلى إدخال جسم قطب المغزل الوليد إلى البرعم)، **فإن Tem1 يتصل ب GEF ويتحول إلى حالة نشطة مرتبطة ب GTP**، فيترتب على ذلك إضافة فوسفات إلى مرساة anchor داخل النواة **كانت تربط Cdc14** وتثبطه، **فيتحرر Cdc14** إلى السيتوبلازم والنيوكلوبلازم في كل من البرعم والخلية الأم.

وإذا توافر Cdc14 النشط أمكن للخلية أن تكمل الطور النهائي.

وإن أخفقت الكروموسومات المفردة في الانفصال إلى البرعم، فإن Tem1 يبقى في حالة غير نشطة، ولا ينطلق Cdc14 من النوية، ويتم منع الطور النهائي لدورة الخلية.

وقد تم اكتشاف بروتينات في الحيوانات الأعلى، تناظر البروتينات السابقة.

---

177) الكائن الحي المسمى *S. cerevisiae*

178) تسمى شبكة الخروج من الانقسام الميتوزي= Mitotic exit network

179) Spindle pole body (SPB)

180) جسم قطب المغزل الذي تنشأ منه الأنابيب الدقيقة يكافيء السنتروسوم في الحيوانات المتطورة.

181) Daughter cell bud.

182) GTPase accelerating protein (GAP)

3-التحكم في تكسير البروتينات Proteolysis

تلجأ الخلية الحية إلى تنفيذ ما يشبه **عمليات اغتيال** للتخلص من جزيئات مؤثرة بهدف التحكم في دورة الخلية. وطبعا تختلف الخلية الحية عن دول مجرمة، تدمن اغتيال الشرفاء مثل إسرائيل، فالخلية تتخلص من مركبات مفيدة، لو استمرت تعمل بنفس نشاطها بعد انتهاء مهمتها، لأحدثت أضرارا بالغة بالخلية.

وإحدى الطرق المهمة لتحطيم البروتينات تتم عبر قيام بعض الإنزيمات بربط بروتين صغير[183] اسمه «يوبيكويتين»[184] بالبروتين المراد تدميره، فإن تم الارتباط أصبح بإمكان مركب ضخم اسمه «بروتياسوم»[185] التعرف على البروتين، وتكسيره.

وتحطيم بروتين (سيكلين) يتم من خلال هذه الطريقة[186]. ويعتبر **(SCF) و (APC)**[187] أمثلة على المركبات التي تعمل **كإنزيمات لربط يوبيكويتين**[188] بهدف تدمير البروتينات.

وينشط مركب SCF من نهاية طور الفجوة الأول مرورا بالمرحلة المبكرة من الانقسام الميتوزي، وهو يتولى **تدمير (سيكلين)** في طور الفجوة الأول وطور التخليق، **وتدمير مثبطات Cdk**، وكذلك بروتينات أخرى في دورة الخلية.[189]

ويعمل مركب APC أثناء الانقسام الميتوزي، فيدمر عددا من البروتينات المهمة بما في ذلك سيكلينات الانقسام الميتوزي[190]، فتخرج الخلية من الانقسام الميتوزي، وتدخل دورة خلوية جديدة.

---

183) على الأقل 4 بروتينات.

184) Ubiquitin

185) Proteasome

186) تسمى هذه الطريقة (مسار يوبيكويتين-بروتياسوم) Ubiquitin-proteasome pathway

187) Anaphase Promoting Complex

188) Ubiquitin ligase

189) إن تم إتلاف جين SCF بواسطة إحدى الطفرات بحيث تمنعه من تدمير بروتينات مهمة (مثل سيكلين في طور الفجوة الأول وطور التخليق)، أو مثبط Cdk المسمى Sic1، لترتب على ذلك منع الخلايا من الدخول إلى طور التخليق، ونسخ "دي إن إيه".

190) Mitotic cyclins

4-جينات تحارب السرطان

انقسام الخلايا ضرورة للحياة، لكن لو ظلت الخلايا تنقسم دون توقف، لهلك الجسد. وقد اكتشف العلماء في العقود الأخيرة أن هناك مئات من الجينات، التي تعمل على منع الإصابة بالسرطان، وهي تسمى Tumor-suppressor genes. **وأغلب هذه الجينات تعمل على كبح جماح انقسام الخلايا، ولهذا يؤدي فقدها إلى انقسام الخلايا بشكل سريع، وهذا هو السرطان.**

وبعض هذه الجينات تمنع نوعا واحدا فقط من السرطان، بينما يمنع جين مثل p53 خمسين في المائة من كل أنواع السرطان. وإليكم قائمة بأهم الجينات التي تمنع السرطان:

- **جين APC:** يمنع حدوث سرطان القولون والمستقيم. وهو يعمل كعامل نسخ.
- **جين BRCA1:** يمنع حدوث سرطان الثدي. وهو يعمل في إصلاح "دي إن إيه".
- **جين (MSH2) و (MLH1):** يمنعان حدوث سرطان القولون والمستقيم. وهما يعملان في إصلاح أخطاء التوافق في "دي إن إيه"[191]
- **جين E-Cadherin:** يمنع حدوث سرطان الثدي والقولون وغيرها. وهو يعمل كأحد جزيئات ارتباط الخلية[192].
- **جين INK4a:** يمنع حدوث سرطان البنكرياس وسرطان الجلد[193]. وهو يعمل كمثبط ل Cdk، كما يعمل على استقرار مستوى p53.
- **جين NF1:** يمنع حدوث ورم الأعصاب الليفي[194]. وهو ينشط إنزيم GTPase الخاص ب Ras.
- **جين NF2:** يمنع حدوث سرطان أغشية المخ[195]. وهو يربط غشاء الخلية بهيكلها.
- **جين TP53:** يمنع حدوث سرطان الغدد الليفية، والسرطانات من نوع ساركوما[196]، وغيرها. وهو عامل نسخ يتحكم في دورة الخلية، ويحدث الموت المبرمج للخلايا.
- **جين PTEN:** يمنع حدوث سرطان الثدي والغدة الدرقية. وهو يعمل كإنزيم phosphatase.
- **جين RB:** يمنع حدوث سرطان الشبكية. وهو يرتبط ب E2F (منظم لنسخ دورة الخلية).
- **جين VHL:** يمنع حدوث سرطان الكلى. وهو يعمل في إضافة (يوبيكويتين) للبروتينات، وتدميرها.
- **جين WT1:** يمنع حدوث "سرطان ويلمز"[197]. وهو عبارة عن عامل نسخ.

---

191) Mismatch repair
192) Cell adhesion
193) Melanoma
194) Neurofibroma
195) Meningiomas
196) Sarcoma
197) Wilms tumor

ثمرة التعقيد

ها قد انتهينا من الكلام عن انقسام الخلية، وعانينا من كثرة الأسماء والمصطلحات والأفكار العميقة. لكن الثمرة كانت رائعة، والمحصول وفير.

إن أكبر صفعة يمكنها أن توجهها لملحد أن تخبره بما تفعله الجزيئات داخل الجسم. هذه متاهة تصيب الإلحاد بالمذلة. إن الطريقة التي يدار بها الجسم شديدة التعقيد، ومن شدة تعقيدها أن **مجرد قراءتها وفهمها- دع عنك حفظها-أمر بالغ الصعوبة حتى على المتخصصين وحملة الدكتوراه.**

أذكر منذ 23 سنة أنني قرأت أن هناك بروتين، اسمه "كينيتوكور". وكنت أظن أن هذه معلومة أتميز بها عن غيري من الأطباء، لكن حين بدأت أقرأ عنه بتوسع، اكتشفت تعقيدا، يصيب المرء بالجنون، فالكينيتوكور يتكون من أكثر من مائة بروتين، والتفاعلات بينها تحتاج لتركيز شديد ووقت طويل حتى يفهم المرء فقط ماذا يحدث. ونفس الأمر ينطبق على العمليات الأخرى مثل نسخ "دي إن إيه"، وأطوار دورة الخلية، ونقاط التفتيش.

ولو فكر عالم ملحد في أن يصنع خلية حية، أو يصمم عملية محدودة مثل انقسام الخلية، فإنه **سيعاني أشد المعاناة** من مجرد وصف مجرى الأحداث، وتحديد تتابع الوقائع. فإن نجح في تلك المهمة المضنية، فسيكون عليه بعد ذلك أن **يصمم جزيئات** قادرة على تنفيذ الخطة التي وضعها. لكن مجرد تصميم إنزيم واحد يحتاج لترتيب أحماض أمينية كثيرة بطريقة معقدة، فما بالك بتصميم بقية الجزيئات؟

وإذا كان مجرد التصميم النظري لخلية حية دون مثال سابق أمرا أشبه بالمستحيل، فكيف يجرؤ سفيه على القول بأن المصادفة هي التي خلقت الخلية؟ كيف للمصادفات أن تحقق ما عجز عنه عباقرة البشر؟ الإلحاد يتلخص في جملة واحدة، هي: **«المجنون أكثر نجاحا من العاقل»!**

لا إله إلا الله. محمد رسول الله.

تم الكتاب بحمد الله.

المراجع

1. **Ajit P. Joglekar and Alexander A. Kukreja**. How kinetochore architecture shapes the mechanisms of its function. Curr Biol. 2017 August 21; 27(16): R816–R824. doi:10.1016/j.cub.2017.06.012.

2. **Hirao, A., Kong, Y.-Y., Matsuoka, S., Wakeham, A., Ruland, J., Yoshida, H., Liu, D., Elledge, S. J., Mak, T. W**. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. Science 287: 1824-1827, 2000.

3. **Janet Iwasa and Wallace Marshal.** Karp's Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments. Eighth edition. Wiley. 2016.

4. **Kim Newton, Andreas Strasser, Nobuhiko Kayagaki, and Vishva M. Dixit.** Cell death. *Cell* 2024; 187 (2): 235-256.

5. **Kops GJPL, Snel B, Tromer EC.** Evolutionary Dynamics of the Spindle Assembly Checkpoint in Eukaryotes. Curr Biol. 2020 May 18;30(10):R589-R602. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.021.

6. **Lara-Gonzalez P, Pines J, Desai A.** Spindle assembly checkpoint activation and silencing at kinetochores. Semin Cell Dev Biol. 2021 Sep;117:86-98. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.06.009.

7. **Masatoshi Hara and Tatsuo Fukagawa.** Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:2981–2995. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03472-4

8. **Masatoshi Hara and Tatsuo Fukagawa.** Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:2981–2995. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03472-4

9. **Masatoshi Hara and Tatsuo Fukagawa.** Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression. Cellular and Molecular Life Sciences (2020) 77:2981–2995. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03472-4

10. **Peter D. Turnpenny, Sian Ellard, and Ruth Cleave.** Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. 16th edition. ISBN: 978-0-702-079665. Copyright © 2022 by Elsevier, Ltd.

11. **Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard.** Thompson and Thompson genetics in medicine. 8th edition. ISBN: 978-1-4377-0696-3. Copyright © 2016 by Elsevier Inc. Printed in Canada.

12. **Geoffrey M. Cooper and Robert E. Hausman.** The cell: a molecular approach. 4th edition. 2007. Sinauer Associates, Inc and ASM Press, Washington, D.C. Sunderland, Massachusetts

كتب أخرى للمؤلف

1- هل أهان الإسلام الرقيق؟ نظرات جديدة فى قضية قديمة

2- هل معجزات الأنبياء مستحيلة؟

3- أكذوبة الملحد الطيب: إثبات فساد الأخلاق فى غياب الدين

4- ما بعد الحداثة تجتاح ديار الإسلام

5- لماذا آمنتُ بالآخرة؟

6- من يحكم الأسرة في الإسلام: الرجل أم المرأة؟

7- الزواج المبكر بين حقائق الإسلام وأساطير الإعلام

8- المرأة المسلمة: قيود بلا إهانات

9- الحياة تثبت وجود الله