جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية-كلية العلوم

قسم علوم الحياة

دراسة تأثير الكالسيوم على خلايا الكبد

بحث مقدم الى مجلس كلية العلوم قسم علوم الحياة في جامعة القادسية وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس

شيماء هاشم ياسر

بإشراف

أ.م. د: - علي عبد الحسين غزاي

1440هـ

2019م

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿وَلَمَّا بَلَغَ أَشُدَّهُ وَاسْتَوَىٰ آتَيْنَاهُ حُكْمًا وَعِلْمًا وَكَذَٰلِكَ نَجْزِي

الْمُحْسِنِينَ﴾

صدق الله العلي العظيم

القصص (١٤)

الاهداء

بدأنا بأكثر من يد وقاسينا أكثر من هم وعانينا الكثير من الصعوبات وها نحن اليوم والحمد لله نطوي سهر الليالي وتعب الأيام وخلاصة مشوارنا بين دفتّي هذا العمل المتواضع.

لوجهك اللهم خالصا أقدم عملي قاصدا نيل رضاك.

الى منارة العلم المصطفى.... الى الاميّ الذي علم المتعلمين سيد الخلق اجمعين الرسول الكريم (ص)

الى أبا الائمة وخليل النبوة ويعسوب الايمان واما المتقين..... الامام علي (ع)

الى من بذل جهد السنين لكي يصنعني ومن سعى وشقي كي انعم بالراحة والهناء الى من بذل جهد السنين لكي يصنعني ..... والدي العزيز

الى من غرس في روحي حب العلم الذي علمني ان ارتقي في سلم الحياة بحكمة

وصبر ..... خالي العزيز

الى الينبوع الذي لا يمل العطاء الى الشفاه التي اكثرت الدعاء لي كلما نطقت ..... امي الحبيبة

الى رفيق دربي وسندي وعوني ..... زوجي الغالي

الى الرياحين اللواتي رأيت عبرهن الوجود الى اللواتي احيا من اجلهن في الحياة..... بناتي واخواتي

الى من ساندوني وحاكوا سعادتي بخيوط منسوجة من قلوبهم..... اخوتي

الى الذين علموني حروفا من ذهب وكلمات من درر وعبارات من أسمى وأجلى عبارات العلم.

الى من صاغوا لنا حروفاً ومن فكرهم منارة تنير لنا مسيرة العلم والنجاح لي اساتذتي الكرام واخص بالذكر استاذي الفاضل علي عبد الحسين غزاي

اهدي ثمرة هذا الجهد المتواضع

شيماء الحيدري

© Ladie Lynn
http://ladielynn.com

الشكر والتقدير

لقد حباني الله بنعمة طلب العلم فله الحمد والشكر ما بقيت وبقي الليل والنهار .

الحمد لله الاول قبل الانشاء والاحياء والآخر بعد فناء الأشياء العليم الذي لا ينسى من ذكره ولا ينقص من شكره وصلى الله على أشرف الخلق والمرسلين محمد الأمين (ص)

بعد أن منّ الله علي بإتمام كتابة بحثي هذا فانه يسعدني ويسرني ان أتقدم بخالص شكري وعظيم امتناني الى استاذي الفاضل الدكتور علي عبد الحسين غزاي على ما قدمه لي من النصح والتوجيه حتى الانتهاء من البحث فله مني كل الشكر والاحترام والتقدير .

كما أتقدم بالشكر الجزيل الى الذين علموني التفاؤل والمضي الى الامام اساتذتي الافاضل وأتمنى لهم دوام الصحة .

أسدى الله الجميع الخير والتوفيق

شيماء الحيدري

© Ladie Lynn
http://ladielynn.com

الخلاصه

الكالسيوم له دور مهم في تنظيم الانقسام الخلوي الكثير من الادلة التي اشارت الى ان الكالسيوم يعمل كإشارة لبدء دورة الانقسام الخلوي من خلال الانقسام الخيطي او الاعتيادي و انتهاء بالانقسام الاختزالي على الخلايا بحسب ان تكمل اربع مراحل خلال الانقسام الخلوي وهي : النمو ، مضاعفه ال DNA ،مضاعفه الجسيمات المركزيه، أنفصال الكروموسومات الدورة الخلوية تستأنف مجراها .خلال (١٠) دقائق ايض البروتين ومعدل تكوين البروتين يتضاعف ٢٠ مرة الاشارة المسؤولة عن تقدم الانقسام الخلوي هي زيادة في تركيز ايونات الكالسيوم (ca) داخل الخلايا بعض التجارب في دراسات سابقة اشارات الى ان الزيادة في تركيز ايونات الكالسيوم مهم وضروري لاستئناف الانقسام الخلوي الزيادة في تركيز ايونات الكالسيوم بالقدر الكافي مهمة وضرورية لزياده ايض الخلايا وزيادة فعاليتها من اجل اتمام عملية (الاخصاب) في كل الخلايا حقيقية النواة ايونات الكالسيوم في كل الخلايا الحقيقية النواة نواقل الكالسيوم تطلق او تحرر من المخزون الداخلي للكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا هذا الكالسيوم الموجودة في داخل الخلايا يأتي اليها عبر قنوات الكالسيوم الموجود في الغشاء الخلوي نواقل الكالسيوم توجد في مناطق محددة في الخلية ان نواقل الكالسيوم لها دور مهم كذلك في الادوار المختلفة من الانقسام الاعتيادي والمراحل المتعاقبة وخاصة في الطور الاستوائي و الطور الانفصالي والمرحلة الانتقالية اثناء انقسام السيتوبلازم

المقدمة

INTRODUCTION

المقدمة Introduction

هنالك عاملان يؤثران على السيطرة للانقسام الخلوي احداهما يأتي من خارج الخلية والاخر من داخل الخلية تستجيب للإشارات الخارجية مثل العوامل النمو وبالتالي فان الانقسام يحدث اعتمادا على عوامل الخلية مثل حجم الخلية واكمال تضاعف في جينوم. سوف نناقش دورة الانقسام الخلوي من تطور الفكرة هي هنالك نقاط محددة يجب ان تحدث خلال دورة انقسام الخلية الدخول الى الانقسام الاعتيادي بعد تخليق ال DNA والخروج من الانقسام الاعتياديMitosis)) بانفصال الكروموسومات . الدورة الخلوية للخمائر تعطي الفرصة لمعرفة البروتينات التي تنظم الدورة الخلوية باستخدام التقنيات الوراثية و الجزئية تحدد الجينات الطافرة. هنالك ادلة في الوقت الحاضر كل خلايا حقيقية للنواة تحلل العوامل البروتينية المتشابهة لخليا الخمائر وفي تنظيم الدورة الخلوية او دورة انقسام الخلية نقاط السيطرة على الانقسام الخلوي ممكن معرفتها بشكل اسهل في خلايا البيوض لان هذا الخلايا انشأت توقفات طبيعية اثناء الانقسام الخلوي ممكن السيطرة عليها من قبل اشارات خارجية . تجارب الدراسات السابقة التي اجريت على قنفذ البحر (Sea urchin) ان نقاط السيطرة على الانقسام الخلوي تبدأ بالانقسام الاعتيادي وتنتهي بالانقسام الاختزالي يجب ان نناقش ان الالياف الداخلية التي تنظم او تسيطر على الانتقال من طور الى اخر اثناء الانقسام الخلوي الطريقة الامثل لفهم الاشارات السايتوبلازمية بوجود نواقل التي تخلق داخل الخلية للوصول الى الهدف . و احد هذه النواقل او الرسل هو الكالسيوم والذي من الممكن ان يكون له دور مهم في تنظيم الانقسام الخلوي الكثير من الادلة التي اشارت الى ان الكالسيوم يعمل كإشارة لبدء دورة الانقسام الخلوي من خلال الانقسام الخيطي او الاعتيادي و انتهاء بالانقسام الاختزالي على الخلايا بحسب ان تكمل اربع مراحل خلال الانقسام الخلوي وهي :

1-النمو

2-مضاعفة الـDNA،

3-مضاعفة الجسيمات المركزية

4-انفصال الكروموسومات

بشكل عام البدء بتكوين او تخليق الDNA—(S phase) يتم من خلال مراقبه نمو الخلية لينتقل الى الانقسام الخيطي او الاعتيادي الذي يحدث فقط عن اكتمال التكوين الـــ DNA ويحتاج الى مضاعفه الجسيمات المركزية اشارات الكالسيوم الانقسام الخلوي

Cell cycle and calcium Signals.

الدورة الخلوية تستأنف مجراها .خلال (١٠) دقائق ايض البروتين ومعدل تكوين البروتين يتضاعف ٢٠ مرة الاشارة المسؤولة عن تقدم الانقسام الخلوي هي زيادة في تركيز ايونات الكالسيوم (ca) داخل الخلايا بعض التجارب في دراسات سابقة اشارات الى ان الزيادة في تركيز ايونات الكالسيوم مهم وضروري لاستئناف الانقسام الخلوي الزيادة في تركيز ايونات الكالسيوم بالقدر الكافي مهمة وضرورية لزياده ايض الخلايا وزيادة فعاليتها من اجل اتمام عملية (الاخصاب) في كل الخلايا حقيقية النواة ايونات الكالسيوم Caمهم في كل العوامل الخارجية والداخلية من اجل نمو وانقسام الخلايا في خلايا اللبائن التركيز الخارجي الواطئ من ٠,١ملي مول الى ١ملي مول يؤدي الى انخفاض تدريجي في معدل انضاج وتكاثر الخلايا ايونات الكالسيوم الخارج خلوية ضروري لإتمام انضاج وتكاثر خلايا اللبائن عند وضع الخلايا الليفية للإنسان او الفئران وهي في طور التكاثر في وسط زراعي يحتوي على ايونات الكالسيوم بتراكيز واطئة سوف يؤدي الى توقف الانقسام الخلوي هذه الخلايا لكن إعادة تركيز الكالسيوم الى المستوى الطبيعي سوف يؤدي الى تضاعف ال DNAخلال ساعات واستمرار الانقسام الخلوي.

الخلايا تكون حساسة جدا الى انخفاض تركيز ايونات الكالسيوم في الوسط المحيط بها في مرحلتين من دورة حياة الخلية وهي في الانقسام الاعتيادي او الخيطي وفي مرحلة

تضـاعف ال DNAعندما تحضـر الخلايا الليفية للإنسـان للانقسـام والتضـاعف بواسـطة عوامل النمو لكن مع انخفاض تركيز الكالسيوم في اي وقت خلال ال٨ ساعات الاولى بعد التحضير بتلك العوامل سوف يؤدي الى تثبيط تضاعف ال . DNAوهذا التوقف يعزى الى التركيز الواطئ لل CO^{+2} للحاجة الى الكالسـيوم لإتمام تكاثر الخلايا تختلف حسـب درجه التحول الخلوي حيث ان الخلايا الورمية او السـرطانية تسـتمر في التكاثر بالانقسـام في التراكيز الواطئة من الكالسـيوم عكس الخلايا الليفية في الانسـان وخلايا جلد الفئران التي تكون شديدة الحساسية لأي نقص في تركيز ايونات الكالسيوم في المحيط الخارجي للخلايا حيث ان خلايا جلد الفئران يتناقص معدل تخليق او مضـاعفة ال DNAلها عندما ينخفض تركيز ايونات الكالسـيوم في الوسـط بتلك الخلايا ٠,٠٥ملي مول بالإضـافة الى ذلك فأن حاجة الخلايا الى التركيز الامثل لأيونات الكالسيوم ايضـاً ضـرورية لإتمام واكمال عملية الانقسـام الخلوي واكمال دورة حياة الخلية اشـارت ايونات الكالسـيوم و الانقسـام الخلوي Ca+signals and the cell cycle

في كل الخلايا الحقيقية النواة نواقل الكالسـيوم تطلق او تحرر من المخزون الداخلي للكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا هذا الكالسيوم الموجودة في داخل الخلايا يأتي اليها عبر قنوات الكالسيوم الموجود في الغشاء الخلوي نواقل الكالسيوم توجد في مناطق محددة في الخلية بالإضـافة الى ذلك الاختلاف في موفرة وتواجد ايونات الكالسـيوم في سـيتوبلازم الخلايا يتغير باختلاف الخلايا مع ذلك فان هذه الايونات دور مهم كناقل او رسـول ثاني هذا الخصـائص الموقعية والزمانية هذه الايونات تمكن معظم الخلايا من اسـتخدام ايونات الكالسيوم كإشارات للاستجابة لمعظم الفعاليات الفسيولوجية الخاصة بالنمو والتكاثر على الرغم من ان معظم الهرمونات وعوامل النمو تسـاعد في عبور معظم نواقل الكالسـيوم داخل الخلايا لان طبيعة ايونات الكالسـيوم تسـمح للخلايا بفك شـفرة هذه الهرمونات وعوامل النمو وبالتالي تحفز الخلايا للاستجابة لتأثير هذه الهرمونات وعوامل النمو خلال الانقسـام الخلوي فأن نواقل الكالسـيوم تتخصـص اثناء التحضـير للانقسـام الاعتيادي او الخيطي في دراسـات اخرى سـابقة وجد ان خلايا الكبد الطلائية عوامل النمو فيها تحفز زيادة في تركيز ايونات الكالسيوم ووجد ان هنالك زيادة في تركيز ايونات الكالسيوم اثناء

الانقسام الاعتيادي او الخيطي هذه الخلايا لذلك فأن وفرة ايونات الكالسيوم في هذه الخلايا تشابه لما هوه موجود في بقية الخلايا من حيث وفرة ايونات الكالسيوم CO^{+2} اثناء الانقسام الخيطي ومضاعفة ال. DNA

وهو كذلك ان نواقل الكالسيوم لها دور مهم كذلك في الادوار المختلفة من الانقسام الاعتيادي والمراحل المتعاقبة وخاصة في الطور الاستوائي و الطور الانفصالي والمرحلة الانتقالية اثناء انقسام السيتوبلازم.

دراسات اجريت على قنفذ البحر ووجد من خلال هذه الدراسات ان هنالك زيادة في ايونات الكالسيوم CO^{+2} اثناء الطور الاستوائي وكذلك هذه الانتقال الى الطور الانفصالي وسياسة هجرة الكروموسومات الى قطبي الخلايا البنوية الناتجة من هذا الانقسام وبداية تحطيم او تجزئة الغشاء البلازمي تمهيدا للانقسام السيتوبلازمي دور ايونات الكالسيوم اثناء الانقسام الاعتيادي The role of Calcium lons during Mitosis

ايونات الكالسيوم هي عوامل مهمة في جوانب متعددة من الاتصال و الايض وحركة الخلايا حقيقة النواة بسبب قلة التركيز المتبقي لهذه الايونات ومعامل الانتشار العالي لها ايونات الكالسيوم نواقل خلوية داخلية مهمة و مفيدة بسبب ان الكالسيوم يتراكم في الفجوات الغشائية وبتالي يطلق بسرعة الى السيتوبلازم حسب حاجة الخلية.

في العديد من الاحداث و الاطوار الحركية في الخلايا حقيقية النواة التي تستخدم الكالسيوم كالإشارة او عامل مساعدة الكالسيوم ويطلق من الشبكة الاندوبلازمية للخلايا العقلية ينشأ التقلص في الخلايا العضلية المخططة من خلال فسفرة المايوسين في تلك الخلايا وبالتالي تقلص العضلات الملساء ايونات الكالسيوم تنظم اتجاه وحركة الاهداب في الطحالب الابتدائيات.

التجارب السابقة لدراسات اخرى اشارت الى ان تجمع الانابيب الدقيقة يثبط بواسطة ايونات الكالسيوم وهذه الملاحظات دعت خلال الانقسام الخيطي وبالتحديد اثناء الطور الانفعالي حيث ان ايونات الكالسيوم تعمل كعامل مساعد التوجيه حركة الكروموسومات باتجاه قطبي الخلية من خلال تنظيم اتجاه حركة هذه الكروموسومات.

هنالك معلومات استنتجت من الدراسات السابقة تؤكد هنالك علاقة بين ايونات الكالسيوم و الانابيب الرقيقة في الخلايا الحية الدراسات التي اجريت على نماذج من الخلايا وقطع من الصحيفة الاستوائية اشارت الى ان لأيونات الكالسيوم علاقة بانفصال الكروموسومات اثناء الطور الانفصالي في الانقسام الخلوي الاعتيادي حيث ان الكروموسومات تكون حساسة للكميات او تراكيز قليلة من الكالسيوم وبالتالي فأن خيوط المغزل تكون حساسة لإضافة كميات قليلة جدا من الكالسيوم تصل الى ٠,٥ ملي مول هذه الكمية القليلة من الكالسيوم المضافة الى الوسط الزراعي توجه حركة او تساهم في توجيه حركة الكروموسومات باتجاه قطبي الخلية اثناء الانقسام الخيطي ،وكذلك وجد ان سحب كمية من الكالسيوم من الوسط الزراعي المخصص لتنمية وانضاج الخلايا خارج الوسط الزراعي يؤدي الى تثبيط تخليق او مضاعفة ال DNA وتوقف الانقسام الخلوي لذلك فان الخلايا تجمع كمية مناسبة من ايونات الكالسيوم خلال الفجوات الغشائية في السيتوبلازم واي نقص او تلف لهذه الفجوات يؤدي الى التأثير الضار على حيوية ونمو هذا الخلايا

المواد وطرق العمل

MATERIAL AND METHODS

المواد وطرق العمل:-

الحيوانات المستخدمة في الدراسة The animal used in Experiment

تم الحصـــول على الجرذان البيض (*Rattus norvegieus*)Albino Rats من البيت الحيواني في كلية العلوم جامعة القادســـية. وتم تربية الحيوانات في البيت الحيواني لكلية العلوم جامعة القادسـية حيث تم توزيعها في اقفاص خاصــة مغطاة بأغطية معدنية مشـبكة ومحكمة فرشـت ارضــية هذه الاقفاص بنشــارة خشــب نظيفة وتمت العناية بشــكل جيد بنظافة الاقفاص وتبديل النشـــارة مرتين كل ســـبعة ايام وتم اخضـــاعها لظروف المختبرية نفســـها من حيث التهوية والاضاءة وزودت بالماء بشكل مستمر على طول مدة التجربة.

المعاملات الغذائية:-

اســتخدمت العليقة الاســاســية (عليقة حيوانات الســيطرة Control) تكونت هذه العليقة من ماء مقطر فقط أما المجموعة الثانية فجرعت ب محلول الكالسيوم بتركيز ٤٠ ملغم / مل

الدراسة النسيجية Histological study

تم تحضير المقاطع النسيجية من الأعضاء الاتية

(الكبد Liver ،الكليةKidney) وبحسب طريقة (Bancroft et al,2013) لعمل المقاطع النسيجية وكما يأتي :-

1- التثبيت Fixation :- تم تثبيت العينات مباشرة بعد اخذها من الحيوانات في محلول الفورمالين 10% ولمدة لا تقل عن يومين.

2-سحب الماء (الأنكاز) Dehydration:- تم تمرير العينات بسلسلة تصاعدية التركيز من محاليّل الكحول الاثيلي (70%،90%) ولمدة ساعتين لكل تركيز وساعة واحدة لتركيز (100%)

3- الترويق Clearing: روقت العينات بمادة الزايلين النقي لمدة (2-3) ساعة .

4-التشريب Filtertion:- تم تشريب العينات بشمع البرافين الذائب بدرجة حرارة (58

-63 مْ) لمدة ثلاث ساعات مع تبديل الشمع في كل مرة.

٥- الطمرEmbedding :- نقلت العينات الى قوالب محتوية على شمع البرافين بدرجة انصهار(58-63 مْ) ثم طمرت العينات بشكل مناسب للحصول على المقاطع النسيجية الملائمة وتركت القوالب في درجة حرارة الغرفة لحين تصلب الشمع ثم وضعت في الثلاجة لحين التقطيع.

٦- التقطّيع Sectioning:- استعمل جهاز المشراح الدوارRotery Microtome لغرض

عمل المقاطع النسيجية بسمك (5-6) مايكرومتر، اذا قطعت العينات على شكل اشرطة ثم تم نقلها الى حمام مائي بدرجة حرارة (45-50مْ) لغرض فرش المقاطع وانبساطها ثم نقلت الى شرائح زجاجية وتركت لتجف وبدرجة حرارة الغرفة ولمدة يوم كامل.

٧- التلوين Staining:- تم تلوين المقاطع النسيجية بصبغة الهيموتوكسلين – ايوسين على

وفق خطوات Wood and Ellis (1994) وكما يأتي :-

أ- تمت ازالة الشمع من الشرائح الزجاجية وذلك بغمرها بالزايلين لمدة (15) دقيقة حتى تتم ازالة الشمع نهائيا.

ب - تم وضع الشرائح الزجاجية في محلول الكحول المطلق والزايلين بنسبة 1:1 لمدة دقيقتين.

ت - مررت الشرائح بسلسلة تنازلية التركيز من الكحول الاثيلي

(100%،90%،70%،50%) لمدة دقيقتن لكل تركيز وضعت في الماء المقطر بعدها.

ث -غمرت الشرائح بصبغة الهيماتوكسلين لمدة 12دقيقة.

ج - غسلت الشرائح بالماء الجاري بشكل جيد حتى تزال الصبغة الزائدة.

ح - تم استكمال ازالة الصبغة باستعمال الكحول المحمض Acid-Alcohol والمحضرة من (1-5.0 حامض الهيدروكلوريك(HCL) في 70% كحول لمدة ثواني قليلة لكي يتحول لون صبغة الهيماتوكسلين الزرقاء الى حمراء بفضل الحامض.

خ - وضعت الشرائح الزجاجية في الماء الجاري لمدة 3 دقائق لحين عودة اللون الازرق اليها.

د -غسلت الشرائح بالماء الجاري.

ذ - تم تصبيغ الشرائح بصبغة الأُيوسين المائية ذات تركيز 1% لمدة (3-5) دقائق.

ر - غسلت الشرائح بالماء الجاري.

ز - سحب الماء من الشرائح الزجاجية بسلسلة تصاعدية التركيز من الكحول الاثُّلي (50%،70%،90%،100%) لمدة دقةتين لكل تركز.

س -غمرت الشرائح في محلول الكحول المطلق والزايلين بنسبة (1:1) لمدة دقيقتين.

ش - روقت العينات بمادة الزايلين النقي لمدة (15) دقيقة.

ص- وضعت قطرات من مادة D.P.X اللاصقة وغطيت الشرائح بأغطية زجاجية وتركت لتجف لكي تكون جاهزة للفحص.

التصوير المجهري: -

صورت الشرائح المجهرية بعد فحصها بالمجهر الضوئي المركب Compound Light Microscope من نوع Nikon Eclipse 50i واستعمل المجهر الضوئي المزود بكاميرا تصوير للمقاطع النسيجية من نوع Nikon Digital Sight DS-L1 . المثبتة على جهاز الحاسوب الالكتروني.

النتائج والمناقشة

RESULTS AND DISCUSSION

النتائج والمناقشة:-

الكَالسيوم عنصر كيميائيّ يرمز له بالرمزCa ، وعدده الذريّ هو 20، ويقع ضمن المجموعة الثانية من الجدول الدوري، وله ستّ نظائر مختلفة، وهو من المعادن القلويّة الترابيّة، ولونه أبيض وينتج لهباً أحمر عند احتراقه، ويتفاعل مع الماء ليكوّن هيدروكسيد الكالسيوم، ويحتلّ المرتبة الخامسة من العناصر المتوافرة في الأرض، وهو عنصر مهمّ لحياة الكائنات الحيّة، كما أنّ له أهميّة صناعيّة كبيرة.

يعتبر الكالسيوم من أكثر المعادن وجوداً في جسم الإنسان، ويشكل قرابة 2% من الوزن الكلي للجسم، ويوجد معظمه في الهيكل العظمي، بينما يوجد الباقي في الأسنان، وبلازما الدم، وأنسجة الجسم اللّينة (بالإنجليزية soft tissues) : والسوائل الموجودة خارج الخلايا (بالإنجليزيةExtracellular fluids) : [١] إذ يستخدمه الجسم لبناء العظام والأسنان، والعديد من الوظائف المهمّة والضّرورية جداً كإرسال واستقبال الإشارات العصبيّة، والمساعدة على إفراز الهرمونات والإنزيمات، والحفاظ على معدل طبيعي لنبضات القلب، وتخثّر الدم، وانقباض وانبساط العضلات وغيرها،[٢] كما أنّ تناول كمياتٍ كافيةٍ من الكالسيوم تقي من الإصابة بهشاشة العظام (بالإنجليزية : osteoporosis)خصوصاً لدى النساء، ومن المهم جداً حصول الأطفال على كامل احتياجاتهم اليومية من الكالسيوم للوقاية من إصابتهم بمرض كساح الأطفال (بالإنجليزية : rickets)، ولنمو عظامهم بشكلٍ طبيعي وكثافةٍ مثاليةٍ.[٣] ومن الجدير بالذكر أن للكالسيوم استخدامات دوائية أخرى، إذ يقوم الطبيب بصرف الكالسيوم بهدف معالجة حالات أخرى، مثل: ارتفاع المغنيسيوم، والفسفور، والبوتاسيوم في الدم، كما توجد أدلةٌ على مساعدة الكالسيوم في الوقاية من ارتفاع ضغط الدم، بالإضافة إلى أنّ الكالسيوم وفيتامين د مجتمعَين يقيان من سرطان الثدي لدى النساء.

أهميّة الكالسيوم للإنسان

الكالسيوم عنصر مهمّ في حياة الكائنات الحيّة، ومن وظائفه: بناء العظام والأسنان منذ بدء تكون الهيكل العظمي لدى الجنين، وحتى سن العشرين، وبعد ذلك يستخدم للحفاظ على كثافة العظام، فالعظام خلايا حيّة تقوم بعمليّات الهدم والبناء باستمرار، ويحتاج الجسم لفيتامين د لامتصاصه في الأمعاء، وترسيبه في العظام، ونقصه يؤدّي إلى هشاشتها، حيث يخزّن الجسم حوالي تسعة وتسعين من الكميّة المتواجدة في الجسم في العظام. المساهمة في عمليّة تخثّر الدم، فهو أحد عامله. تنظيم ضربات القلب. تنظيم عمل الأعصاب. تكوين المادّة الوراثيّة. عامل مهّم في انقباض العضلات، وانبساطها. يدخل في تكوين العديد من إنزيمات الهضم مثل اللايبيز الذي يقوم بتحليل الدهون. لكنّ تناول الكثير منه يؤدي إلى تراكم الحصى في الكلى خاصّة عند تناوله مع الكافايين، واضطراب العضلات، والإمساك..

اشارت ايونات الكالسيوم والانقسام الخلوي

Ca^{+2} signals and the cell cycle

في كل الخلايا الحقيقية النواة نواقل الكالسيوم تطلق او تحرر من المخزون الداخلي الكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا هذا الكالسيوم الموجود في داخل الخلايا يأتي اليها عبر قنوات الكالسيوم الموجود في الغشاء الخلوي نواقل الكالسيوم توجد في مناطق محددة في (الخلية) بالإضافة الى ذلك الاختلاف في موفرة وتواجد ايونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا يتغير باختلاف الخلايا مع ذلك فأن هذه الايونات دور مهم كناقل او رسول ثاني هذا الخصائص الموقعية ولزمانية هذه الايونات تمكن معظم الخلايا من استخدام ايونات الكالسيوم كأشرات للاستجابة لمعظم الفعاليات الفيسولوجية الخاصة بالنمو والتكاثر

على الرغم من ان معظم الهرمونات وعوامل وعومل النمو تساعد في عبور معظم نواقل الكالسيوم داخل الخلايا لان طبيعة ايونات الكالسيوم تسمح للخلايا بفك شفرة هذه الهرمونات وعوامل النمو وبالتالي تحفز الخلايا للاستجابة لتأثير هذا الهرمونات وعوامل النمو خلال الانقسام الخلوي فأن نواقل الكالسيوم تتخصص اثناء التحضير للانقسام الاعتيادي او الخيطي في دراسات اخرى سابقة وجد ان خلايا الكبد الطلائية عوامل النمو فيها تحفز زيادة في تركيز ايونات الكالسيوم ووجد ان هنالك زيادة

في تركيز ايونات الكالســـيوم اثناء الانقســـام الاعتيادي او الخيطي هذا الخلايا لذلك فأن وفرة ايونات الكالسيوم

في هذا الخلايا تشـابه لما هو موجود في بقية الخلايا من حيث وفرة ايونات الكالسـيوم اثناء الانقسـام الخيطي ومضاعفة الـ . ((DNA))

وهو كذلك ان نواقل الكالســـيوم لها دور مهم كذلك في الاطوار المختلفة من الانقســـام الاعتيادي ومرحلة المتعاقبة وخاصـــة في الطور الاســـتوائي والطور الانفعالي والمرحلة الانتقالية اثناء انقسام السيتوبلازم .

دراســات اجريت على قنفذ البحر Sea urchinووجد من خلال هذا الدراســات ان هنالك زيادة في ايونات الكالسـيوم CO^{+2}اثناء الطور الاسـتوائي وكذلك هذه الانتقال الى الطور الانفصـــالي وســـياســـة هجرة الكروموســـومات الى قطبي الخلايا البنيوية الناتجة من هذا الانقسام وبداية تحطيم او تجزئة الغشاء البلازمي تمهيداً للانقسام السيتوبلازم

دور ايونات الكالسيوم اثناء الانقسام الاعتيادي

The role of Calcium Ions during Mitosis

ايونات الكالســـيوم هي عوامل مهمة في جوانب متعددة من الاتصـــال والايض وحركة الخلايا حقيقية النواة بسـبب قلة التركيز المتبقي لهذه الايونات ومعامل الانتشـار العالي لها ايونات الكالسيوم نواقل خلوية داخلية مهمة ومفيدة بسبب ان الكالسيوم يتركم في الفجوات الغشـائية وبالتالي ويطلق بسـرعة الى السـايتوبلازم حسـب حاجة الخلية . في العديد من الاحداث والاطوار الحركية في الخلايا حقيقية النواة التي تسـتخدم الكالسـيوم كالاشـارة او عامل مسـاعدة الكالسيوم ويطلق من الشبكة الاندوبلازمية للخلايا العقلية ينشـأ التقلص في الخلايا العضـــلية المخططة من خلال فســـفرة المايوســـين في تلك الخلايا وبالتالي تقلص العضلات الملساء ايونات الكالسيوم تنظم اتجاه وحركة الاهداب في الطحالب الابتدائيات.

التجارب الســـابقة لدراســـات اخرى اشـــارت الى ان تجمع الانابيب الدقيقة يثبط بواســـطة ايونات الكالســـيوم هذه الملاحظات دعت خلال الانقســـام الخيطي وبالتحديد اثناء الطور الانفعالي حيث ان ايونات الكالسـيوم تعمل كعامل مسـاعد التوجيه حركة الكروموسـومات باتجاه قطبي الخلية من خلال تنظيم اتجاه حركة هذاه الكروموسومات

هنالك معلومات استنتجت من دراسات سابقة تؤكد هنالك علاقة بين ايونات الكالسيوم و الانابيب الرقيقة في الخلايا الحية الدراسات التي اجريت على نماذج من الخلايا وقطع من

الصفيحة الاستوائية اشارت الى ان لأيونات الكالسيوم علاقة بانفصال الكروموسومات اثناء الطور الانفعالي في الانقسام الخلوي الاعتيادي حيث ان الكرموسومات تكون حساسة للكميات او تراكيز قليلة من الكالسيوم وبالتالي فأن خيوط المغزل تكون حساسة لإضافة كميات قليلة جداً من الكالسيوم تصل الى ٠,٥ ملي مول هذه الكمية القليلة من الكالسيوم المضافة الى الوسط الزرعي توجه حركة او تساهم في توجيه حركة الكروموسومات باتجاه اقطاب الخلية اثناء الانقسام الخيطي ، وكذلك وجد ان سحب كمية من الكالسيوم من الوسط الزرعي المخصص لتنمية وانضاج الخلايا خارج الوسط الزرعي يؤدي الى تثبيط تخليق او مضاعفة الـ

DNAوتوقف الانقسام الخلوي لذلك فأن الخلايا تجمع كمية مناسبة من ايونات الكالسيوم خلال الفجوات الغشائية في السايتو بلازم واي نقص او تلف لهذا الفجوات يؤدي الى التأثير الضار على حيوية ونمو هذا الخلايا

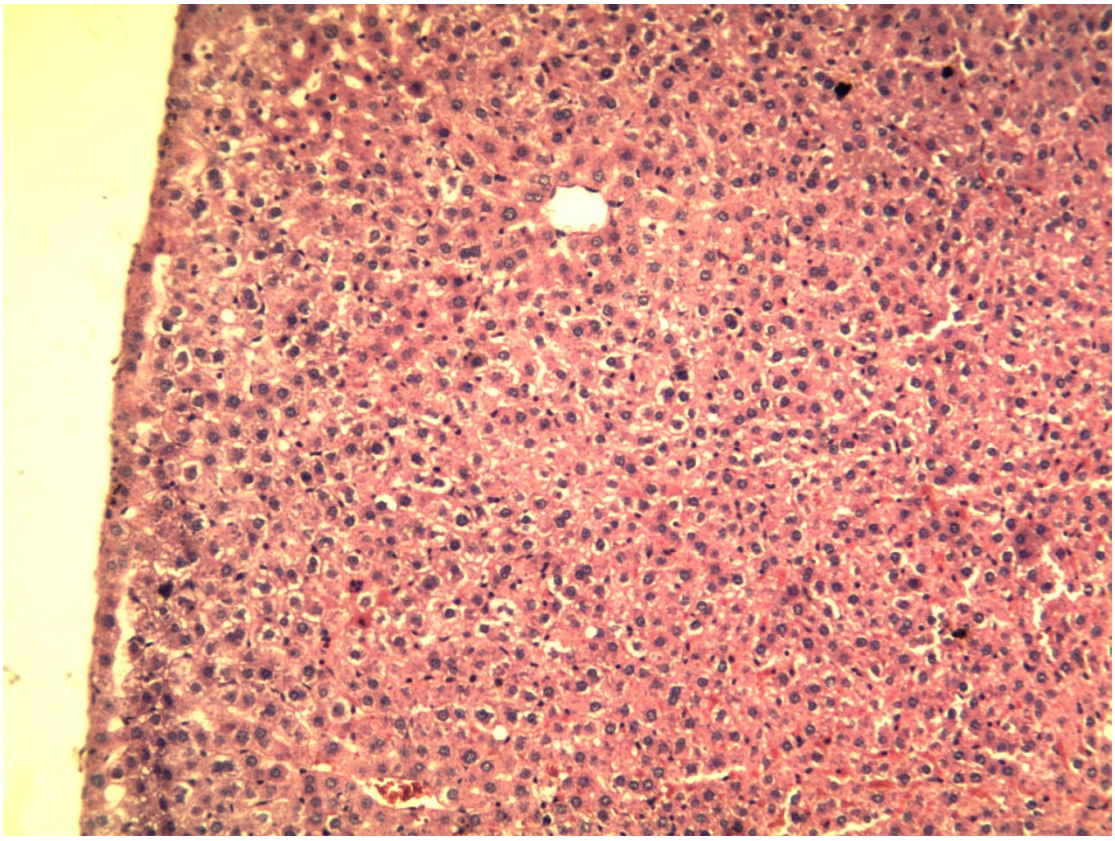
الدورة الخلوية تستأنف مجراها . خلال (١٠) دقائق ايض البروتين ومعدل تكوين البروتين يتضاعف ٢٠ مرة الاشارة الخلوية المسؤولة عن تقدم الانقسام الخلوي هي زيادة في تركيز ايونات الكالسيوم (CO^{+2})داخل الخلايا بعض التجارب في دراسات سابقة اشارات الى ان الزيادة في تركيز ايونات الكالسيوم مهم ووضروري لاستئناف الانقسام الخلوية الزيادة في تركيز ايونات الكالسيوم بالقدر الكافي مهمة وضرورية لزيادة ايض الخلايا وزيادة فعاليتها من اجل اتمام عملية (الاخصاب) في كل الخلايا حقيقية النواة ايونات الكالسيوم Caمهم في كل العوامل الخارجية والداخلية من اجل نمو وانقسام الخلايا في خلايا اللبائن التركيز الخارجي الوطيء من ٠,١ ملي مول الى ١ ملي مول يؤدي الى انخفاض تدريجي في معدل انضاج وتكاثر الخلايا ايونات الكالسيوم الخارج خلوية ضروري لاتمام انضاج وتكاثر خلايا اللبائن عند وضع الخلايا الليفية للانسان او الفئران

وهي في طور التكاثر في وســـط زرعي يحتوي على ايونات الكالســـيوم بتراكيز واطئة ســـوف يؤدي الى توقف الانقســـام الخلوي هذه الخلايا لكن اعادة تركيز الكالســـيوم الى المستوى الطبيعي سوف يؤدي الى تضاعف الدنا خلال ساعات واستمرار الانقسام

الخلوي الخلايا تكون حســـاســـة جداً الى انخفاض تركيز ايونات الكالســـيوم في الوســـط المحيط بها في مرحلتين من دورة حياة الخلية وهي في الانقســـام الاعتيادي او الخيطي وفي مرحلة تضاعف الـــ DNA عندما تحضر الخلايا الليفية للإنسان للانقسام والتضاعف بواسطة عوامل النمو لكن مع انخفاض تركيز الكالسيوم في اي وقت خلال الـــ ٨ ساعات الاولى بعد التحظير بتلك العوامل ســـوف يؤدي الى تثبيط تضـــاعف الـــــ DNA . وهذا التوقف يعزى الى التركيز الواطئ للـــــ CO^{+2} الحاجة الى الكالسيوم لإتمام تكاثر الخلايا تختلف حســـب درجة التحول الخلوي حيث ان الخلايا الورمية او الســـرطانية تســـتمر في التكاثر بالانقســـام في التراكيز الوطئة من الكالســـيوم على عكس خلايا الليفية في الانســـان وخلايا جلد الفئران التي تكون شديدة الحساسية لأي نقص في تركيز ايونات الكالسيوم في المحيط الخارجي للخلايا حيث ان خلايا جلد الفئران يتناقص معدل تخليق او مضـــاعفة الـ DNA لها عندما ينخفض تركيز ايونات الكالســـيوم في الوســـط بتلك الخلايا ٠,٠٥ ملي مول بالاضـــافة الى ذلك فأن حاجة الخلايا الى التركيز الامثل لايونات الكالســـيوم ايضـــاً ضرورية لاتمام واكمال عملية الانقسام الخلوي واكمال دورة حياة الخلية.

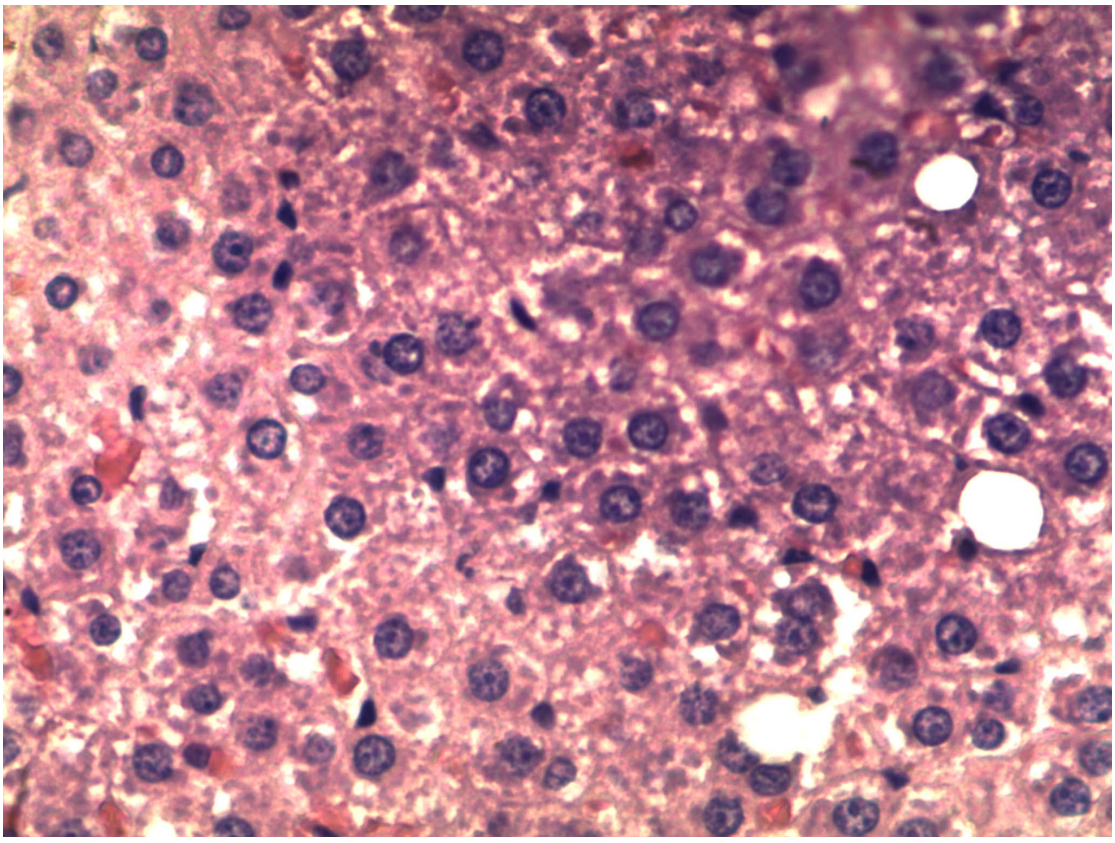
تمت قراءة المقاطع النسيجية من قبل الأستاذ الدكتور خليل كزار جلاب المعاون الإداري لعميد كلية الطب البيطري وهي كالاتي

أولا: - مجموعة السيطرة Control



في كبد Liver جرذان السيطرة نلاحظ نسيج طبيعي للكبد حيث تظهر الخلايا الكبدية مرتبة بشكل شعاعي حول الوريد المركزي والخلايا الكبدية ذات شكل سداسي طبيعي وذات نواة مركزية

ثانيا: - مجموعة اختبار تأثير الكالسيوم Ca في الكبد



في هذه المجموعة نلاحظ تنكس Necrosis دهني بسيط في الخلايا الكبدية حيث تظهر منتفخة وذات نواة محيطية مما يعطيها شكل الخاتم (Ring- like shape) وكذلك نلاحظ تكاثر الخلايا كوفر مع نزف في النسيج الكبدي واحتقان في الوريد المركزي مع توسع الجيبانيات.

بعض الخلايا الكبدية تظهر ثنائية النواة (Hepatocytes) bineucleuted والقنوات الصفراوية تظهر طبيعية

المصادر

REFERENCES

المصادر

1.Ares M, Pörn-Ares M, Thyberg J, et al. Ca2+ channel blockers verapamil and nifedipine inhibit apoptosis induced by 25-hydroxycholesterol in human aortic smooth muscle cells. J lipid Res 38: 2049-2061, 1997.

2. Balci A, Sahin FI. Gossypol induced apoptosis in the human promyelocytic leukemia cell line HL 60. Tohoku J Exp Med 189: 51-57, 1999.

3. Beiderbeck-Noll A, Sturkenboom M, Van Der Linden P, et al. Verapamil is associated with an increased risk of cancer in the elderly: the Rotterdam study. Eur J Cancer 39: 98-105, 2003.

4. Tadeusz R, Agnieszka W. Current and Emerging Therapies for Acute Myeloid Leukemia. Clin Ther 31: 2349-2370, 2009.

5. Roderick HL, Cook SJ. Ca2+ signalling checkpoints in cancer: remodelling Ca2+ for cancer cell proliferation and survival. Nat Rev Cancer 8: 361-375, 2008.

6. Chaube S, Tripathi A, Khatun S, et al. Extracellular calcium protects against verapamil-induced metaphase-II arrest and initiation of apoptosis in aged rat eggs. Cell Biol Int 33: 337- 343, 2009.

7. Cheng S, Wu Q, Yang F, et al. Influence of DL-β-hydroxybutyric acid on cell proliferation and calcium influx. Biomacromolecules 6: 593-597, 2005.

8. Yedjou GC, Moore P, Tchounwou P. Dose- and time-dependent response of human leukemia (HL-60) cells to arsenic trioxide treatment. Int J Environ Res Public Health 3: 136-140, 2006.

9. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. Antioxid Redox Signal 10: 1923- 1940, 2008.

10. Durmaz R, Deliorman S, Uyar R, et al. The effects of anticancer drugs in combination with nimodipine and verapamil on cultured cells of glioblastoma multiforme. Clinical Neurol Neurosurg 101: 238-244, 1999.

11. Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. Science 274: 1664-1672, 1996.

12. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet 368: 1894-1907, 2006.

13. Hartwell LH, Weinert TA. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. Science 246: 629-633, 1989.

14. Murray A, Hunt T. The cell cycle: an introduction. New York, W.H. Freeman and Co, 1993: 153-156.

15. Oktem G, Serap U, Uysal A, et al. Kanser kök hücresi ve Notch yolalaginda umut veren ortak embriyonik dönem inhibisyonu. Cerrahpasa Med J 40: 23-27, 2009.

16. Redner A, Lanzkowsky P. Leukemias. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th edition. San Diego, Elsevier Academic Press, 2005: 415-52.

17. Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. Exp Hematology 37: 649-658, 2009.

18. Nagashima H, Goto T. Calcium channel blockers verapamil and diltiazem impaired rubraoxin B-casused toxicity in HL60 Cells. Toxicol Lett 118: 47-51.