

التعبير الجيني

Gene expression

في نهاية المطاف، تحدد الجينات خصائص كائناتها وتشفر البروتينات التي تملي سمات الخلايا. وتحدد المعلومات الوراثية أكثر من مجرد تسلسل البروتين فهي تؤثر على التعقيدات الحيوية.

إن اختراع تقنيات علم الأحياء الجزيئي مثل تقنية التطفير عام 1927 جعلت العلماء يدرسون التأثيرات الجينية على مستوى كيميائي بيولوجي. في ذات الآونة، قام الباحثون بتجاوز عمال المعامل في إجراء تجاربهم وتوسيع مجموعة نماذج الكائنات فاستعانوا بدروسوفيلا ملانوغستر (ذبابة الفاكهة السوداء البطن). في حين قام برنارد دودج Bernard Dodge بإجراء تجاربه في الحديقة النباتية بنيويورك على عصيباء مبوغة سميكة Neurospora Crassa عفن الخبز، ثم زار بعد ذلك توماس هانت مورغان في جامعة كولومبيا وقال له إن هذا النوع من عفن الخبز أفضل حتى من ذبابة الفاكهة. وفي عام 1928، عندما توجه مورغان إلى معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا (Caltech) أخذ معه عفن الخبز للاستعانة به في الأبحاث.

الخط الزمني

1941م	1961م	1961م
أدت تجارب بيدل وتاتوم إلى فرضية «جين واحد، إنزيم واحد».	أثبت جاكوب ومونو أن المفاتيح الجينية تتحكم في نسخ الـ DNA.	ثبت أن الشفرة الجينية تتكون من عدم تداخل شفرة الكلمات ثلاثية الأحرف.

أيضاً رأى عالم الوراثة الأمريكيان جورج بيدل وإدوارد تاتوم إمكانية استخدام

الطفرات الصامتة

تتكرر الشفرة الجينية لأن الـ 64 كودوناً ثلاثية الأحرف (يشفر الكلمات) التي تترجم إلى 20 حمضاً أمينياً. يعبر كل من GGA و GGG عن الجلايسين تحديداً. وكأغلب الأحماض الأمينية يشفرها كودونان أو أكثر، ثم لا تبدل بعض التغيرات تسلسل البروتين، لذلك فقد افترض أن تلك الطفرات كانت صامتة لسعات الكائنات ومن ثم الانتخاب الطبيعي. لكن في عام 1980 لاحظ علماء الوراثة مثل ريتشارد جراتنام وتوشمشي إيكمورا شيئاً غريباً أن بعض الكودونات تفضل على الأخرى على الرغم من أن كلا AAC, AAT تشفر الأسباراجين إلا أن AAC أكثر شيوعاً في DNA الإشريكية القولونية. يختلف الانحياز استعمال الكودون بين الأنواع والمستويات المتوافقة لجزيئات tRNA الناقل، مقترحين أن هذا الانحياز يحسن الترجمة. وجد الشكل في كل شيء بداية من الخميرة إلى ذبابة الفاكهة لكنه لا يوجد في الثدييات بالرغم من أنك إذا قارنت الجينات في أنواع مختلفة فستجد أن هناك تغيرات بعينها في الـ DNA تُجتنب أثناء التطور. إذن ما الذي حدث؟ بينما قد توجد كودونات ليست مهمة من ناحية متتالية البروتين، نعرف الآن أنها مهمة لتصحيح التعبير الجيني. وعلى سبيل المثال تحتاج آلية التوصيل (إزالة الإلكترونات) حروفاً معينة لتحديد الإكسونات. حتى الطفرات الصامتة تسبب أمراضاً للإنسان لتثبت أنها ليست صامتة بعد كل ذلك.

العصبياء المبوغة. كما اعتقد بيدل الذي كان يدرس ذباب الفاكهة في معهد Caltech عام 1930 أن العفن سيكون نموذجياً في ملاحظة تأثير الطفرات على عملية الأيض والتفاعلات الكيميائية الحيوية التي تُبقي الكائنات الحية على قيد الحياة. تصنع العصبياء المبوغة غذاءها بنفسها من الطعام لكن في عام 1941 قام بيدل وتاتوم بتعريضها للأشعة السينية (x-rays)، فبعض منها فقد القدرة على إنتاج بعض الأشياء مثل فيتامين

2003م

بدأ مشروع التشفير لتحديد العناصر الوظيفية في جينوم الإنسان.

1980م

تم التوصل إلى أن الطفرات التي لا تغير تسلسل البروتين يمكن أن تؤثر على التعبير الجيني.

1977م

اكتشف روبرتس وشارب انقسام الجينات وتوصيل الـ RNA.

بي 6 وأصبحت لا تنمو إلا في أطباق بيترى Petri عندما تُمد بالغذاء المفقود. وقد أثبت هذا أن الجينات تعمل عند نقاط محددة في مسار أيضي، كما وضعنا فرضية أن الإنزيمات تحفز التفاعلات الكيميائية الحيوية. وهذه الفرضية معروفة باسم «جين واحد، إنزيم واحد».

تلعب البروتينات أدواراً عديدة بخلاف دورها كإنزيمات. ففي ستينيات القرن الماضي، كشفت الشفرة الجينية أن تسلسل الـ DNA يُحدّد الأحماض الأمينية في البروتين مثل سلسلة بوليبيبتيد. ومن ثم أصبحت الفرضية «جين واحد، بروتين واحد». تم إثبات الخطوات من الجين إلى البروتين؛ حيث تُنسخ المعلومات الموجودة في الـ DNA إلى الـ RNA (قراءة ونسخ) ثم تُترجم إلى البروتين (فك التشفير). لكن

«أدرك علماء الكيمياء الحيوية أن المادة الوراثية جزء لا يتجزأ من الأجهزة التي تعمل معها».

تتضمن هذه العملية -نعني التعبير الجيني- جورج بيدل George Beadle

خطوات أخرى عديدة. قد يتفكك الـ DNA من الجزيئات الأخرى في الكروموسومات ويصبح البولبيبتيد فقط بروتيناً مطوياً للداخل ذا شكل ثلاثي الأبعاد. ومن هنا برزت خطوتان كشفتنا عن دليل السمات الأساسية للجينات: المفاتيح والأجزاء.

المفاتيح الجينية

كيف تتحكم الخلايا عندما يتم تصنيع البروتينات؟ في عام 1961، أثبت العالمان الفرنسيان فرنسوا جاكوب وجاك مونو أساسيات النسخ الذي يقوم على عنقود مكون من ثلاثة جينات لأيض اللاكتوز من «أوبرون اللاكتوز» في الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (بكتيريا معوية). حيث أثبت العالمان الفرنسيان أن تلك الجزيئات التي تعرف اليوم «بعوامل النسخ» تلحق نفسها بتسلسل الـ DNA بالقرب من الجينات وتتمكن من تشغيلها وإيقافها. بالنسبة «لأوبرون اللاكتوز» يتم طي المفاتيح عندما يكون السكر مثل اللاكتوز

حاضرًا، لكن أغلب الجينات تتحكم عن طريق إشارات تكشف عن عوامل النسخ لربطها بالـDNA. طرح جاكوب ومونو أن الـRNA يعتبر رسالة مؤقتة بسبب تكسره السريع عن طريق الإنزيمات. مثل زر عداد ضاغط يتحكم في المصاييح الموفرة للطاقة في رواق، تعني طبيعة الـRNA الناقلة أن مفاتيح الـDNA تنظم تركيب البروتين بشكل مباشر، وبينما تُصنع البروتينات يُنسخ الـDNA إلى الـRNA بنشاط.

يعتبر التنظيم النسخي في الخلايا حقيقيات النوى أكثر تفصيلاً. ولأن البكتيريا ليس لها نواة فالنسخ والترجمة يحدثان في آن واحد. بالإضافة إلى أن حقيقيات النواة لديها كثير من المفاتيح الجينية. ويعتبر المحفز promoter هو المفتاح الرئيسي الذي يقع حيث يبدأ النسخ. أما معزز المفاتيح فهو بعيد فوق الكروموسوم لكنه قريب من المحفز عن طريق عوامل النسخ التي ترتبط بالـDNA، ويعتبر كل منهما مثل أطراف الخيط المجدول الذي يكون لولبًا. تحفز عوامل النسخ إنزيم البوليميراز في الـRNA لنسخ الـDNA إلى الـmRNA الرسول.

إذا افترضنا أن سمات الكائنات تحددها البروتينات، قد تتوقع أن الاختلافات بين الأفراد تعود إلى تسلسل تشفير البروتين في الـDNA. لكن على الأقل لا تعتبر هذه الفرضية صحيحة بالنسبة للإنسان، فعلى سبيل المثال؛ إذا قارنا تسلسل التشفير الخاص بشخصين لا علاقة لهما ببعضهما البعض، سنجد أنه متطابق في المتوسط بدرجة 99.9٪. إذن ما الذي يجعل كل منا لا نظير له؟ في عام 2003، بدأ المعهد الوطني الأمريكي لأبحاث الجينوم البشري مشروع التشفير (موسوعة عناصر الـDNA) لتحديد كل المتتاليات الوظيفية في الجينوم التي بينت مسؤولية المفاتيح الجينية عن كثير من المتغيرات بين الأفراد. ولذلك، يؤثر تغيير حروف الـDNA على قدرة عوامل النسخ في أن ترتبط بمتتالية محددة على المفتاح الذي يؤثر عند تشغيله على كيفية قراءة خلايا الـDNA. من ثم لا يعتبر النشاط الجيني مفتاحًا قاطعًا للتشغيل والإيقاف إنما مفتاح تحكم مثل مفتاح التحكم في درجة الإضاءة.

أجزاء الجينات

إذا كانت الجينات تحدد الملامح، فسوف يكون منطقيًا للأنواع المعقدة أن تحمل جينات أكثر. ففي تسعينيات القرن الماضي، وهذه الأسباب، تنبأ العديد من علماء الأحياء بأن الجينوم البشري قد يحمل 100.000 جين. لكن عندما نُشرت أول مسودة عن تسلسل الـ DNA الكامل في عام 2001، كشفت أن الجينوم البشري يحتوي فقط على 30.000 جين، لكن التقديرات الحديثة وضعتها عند 20.000 جين فقط، مثل الدودة الخيطية تقريبًا. لكن يحتوي جسم الإنسان على 37 تريليون خلية من 200 نوع مختلف بينما طول الدودة الخيطية 1 ملليمتر وتحتوي على 1000 خلية.

يكمن سر التعقيد في انقسام الجينات. انقضت معظم أوقات القرن العشرين، وتناظر مورغان بين «الخرز فوق الخيط» و«الـ DNA فوق الكروموسومات» صاغ كيف رأى العلماء الجين. في عام 1977، بينما كان يدرس العالمان ريتشارد روبرتس وفيليب شارب الفيروسات الغذائية اكتشفا أنه عند تعيين تسلسل الـ RNA على الـ DNA الخاص به وكان الـ DNA أكثر طولًا من الـ RNA، اتضح لهما أن الجينات تحتوي على قطع. كما أكدت الدراسات أن خلايا الجينات غير الفيروسية مثل الهموجلوبين تعرف الانقسام الجيني أيضًا. قد لا يتماشى نموذج الخرز فوق الخيط مع شكل الجينات فوق الكروموسوم، لكن من الممكن أن يُطبق مع متتالية تشفير البروتين، حيث تنقسم الجينات إلى إكسونات exons يقطعها مجال طويل من الإنترونات introns. وتحتوي الجينات البشرية في المتوسط على 10 إنترونات في حين يعتبر بروتين التيتين الخاص بتشفير العضلات أطول الجينات لأنه يحتوي على 363 إكسونًا. كما لا يشفر الإنترون معلومات جينية لأنه يُمسح عندما يُنسخ الـ DNA إلى الـ Pre-mRNA الرسول السابق. وتتم عملية التوصيل عن طريق آلة جسيم التوصيل spliceosome التي تحتوي على محفزات عديدة للـ RNA ومئات من البروتينات. ويصنع جسيم التوصيل لولبًا بين إكسونين قد يحتويان على إنترون أحادي أو مقاطع

متعددة، حيث يقوم جسيم التوصيل بتجاوزهما لينضم إلى الإكسونات. ولذلك، قد يكون اللولب إنترونًا أحاديًا أو مقاطع متعددة.

مثلما يقوم محرر الأفلام بقطع مشاهد الفيلم من البكرة ثم تركيب الباقي معًا، تقوم الخلايا أيضًا بقص ولصق الإكسون لإنتاج مزيج مختلف من mRNA الرسول أو البروتينات المتعددة من جين واحد. حيث يولد التركيب التبادلي تنوعًا مذهلاً من البروتينات. على سبيل المثال يحتوي جين جزئي خلايا متلازمة داون الملتصق Dscam في ذبابة الفاكهة على 95 إكسونًا كما أنه قادر على إنتاج أكثر من 38.000 بروتين. ويساعدنا هذا على تفسير كيف يمكن أن تكون الكائنات الحية أكثر تعقيدًا بدون الكثير من الجينات؛ فمثلًا حوالي 20٪ من جينات الدودة الخيطية تُركب بالتبادل في حين أن أكثر من 90٪ من جينات الإنسان تشفر بروتينات متعددة.

الفكرة الرئيسة

يقوم الـ DNA بخطوات عديدة في عملية صنع البروتين