

الفصل الثالث

البيولوجيا الجزيئية

حامض دنا - المادة الحقيقية للوراثة

بحلول السنوات الأولى من هذا القرن أصبح معروفا أن الكروموزومات تحوى كل من حمض دنا (دى أوكسى ريبونيوكلبيك) وبروتين. وكان يبدو أن حامض دنا هو نسيبا مادة بسيطة، لا تختلف إلا قليلا بين نوع وآخر من الأنواع الحية. أما البروتينات فهى جزيئات ضخمة، تتكون من أعداد كبيرة من عشرين حامضا أمينيا مختلفا. وبدا ما يستنتج من ذلك واضحا. فالبروتينات وحدها لها القدرة على أن تحمل فى شكل شفرة ذلك الكم الهائل من المعلومات اللازمة لتحديد الصفات الوراثية.

على أن هذا الجزء من المعرفة التقليدية ما لبث أن تم دحضه وكان المسئول عن ذلك أساسا هما عالم البكتريولوجيا الإنجليزى فريد جريفيث وعالم الكيمياء الأمريكى أوزوالد أفرى. وكان جريفيث يعمل فى وزارة الصحة فى لندن أثناء العشرينيات، عندما اكتشف أن السلالات المرضية من المكورات الرئوية Pneumo cocci (البكتريا التى تسبب الإلتهاب الرئوى فى كل من البشر والفرسان) تكوّن مستعمرات ناعمة عند زرعها على مادة الأجار المغذى، بينما السلالات غير المرضية تكوّن مستعمرات خشنة. وكلا النوعين يقتله التسخين. على أنه عندما لقحت

الفئران بمزيج من بكتريا مقتولة ناعمة (أى مرضية) وبكتريا حية خشنة (أى غير مرضية)، ظهر الإلتهاب الرئوى على الحيوانات وماتت. ووجد أن المكورات الرئوية التى عزلت من الفئران المريضة هى من النوع الناعم المرضى، وظلت هكذا عندما أعيد زرعها مرة أخرى. وإذن فقد حدث هنا تغيير دائم متوارث.

ومن الواضح أن ثمة «شيئا» قد انتقل من المكورات الرئوية المقتولة وعدّل من المادة الوراثية فى البكتريا الحية ليجعلها مرضية. أما أزوالد أفرى فكان يعمل مع ماكلين ماكارتى وكولن ماكرويد فى معهد روكفلر بنيويورك أثناء الأربعينيات، وقد حددوا أن هذا «الشيء» الذى انتقل هو حامض دنا. واكتشفوا أولا أنهم يمكنهم الوصول إلى هذا التحول الذى بينه جريفيث بالفئران، وذلك فى بساطة بأن يزرعوا المكورات الرئوية الخشنة الحية فى وجود البكتريا الناعمة المقتولة. وبعدها استخلصوا فى صورة نقية ما سموه المادة التحويلية ووجدوا أن حامض دنا يكون 99,98 فى المائة منها. وظل المشتككون يعتقدون لزم أن البروتين الذى يكون نسبة 0,02 فى المائة الباقية هو المسئول حقا عن التغير إلى الحالة المرضية. على أن معظمهم ما لبثوا أن أصبحوا من المقتنعين عندما أثبت أفرى وزملاؤه أن إنزيم الدنيز DNAase الذى يدمر حمض دنا يمنع وقوع ذلك التحول.

وجزئ دنا يحوى فوسفات ودى أوكسى ريبوز (سكر) وأربعة مواد تعرف بالقواعد - وهى الأدينين (أ)، والجوانين (ج)، والسيتوزين (س)، والثيمين (ث). وحتى أواخر الأربعينيات كان ثمة حاجة قوية ضد دور دنا كحامل للرسائل الوراثية، وهى أن هذه القواعد موجودة كما يبدو بكميات متساوية فى كل الكائنات. على أنه بإستخدام تكتيكات تحليلية أفضل أثبت إروين تشارجاف عالم الكيمياء الحيوية الأمريكى - التشيكى أن تركيب القواعد يختلف إختلافا هائلا فى الأنواع المختلفة. وقد أدى هذا الإكتشاف إلى دحض تلك العقيدة التى بقيت زمنا طويلا والتي تقول أن جزيئات دنا تتكون ببساطة من تكرار ترتيب للقواعد الأربعة الواحدة تلو الأخرى. وبدلا من ذلك فقد بين هذا الإكتشاف أن بنيات دنا يمكن أن تكون معقدة بما

يكفى لحمل رسائل شفرية. وزادت قوة احتمال أن يكون دنا هو حامل هذه المعلومات الوراثية عندما اكتشف تشارجاف أن تركيب دنا فى خلايا أى نوع بعينه هو تركيب ثابت دائم. وبقيت هناك ثلاثة أسئلة تحتاج لإجابة. كيف ترتبط معا القواعد والفسفات وسكر دى أوكسى ريبوز؟ كيف يتم نسخ بنية دنا؟ ما هى طبيعة الشفرة؟

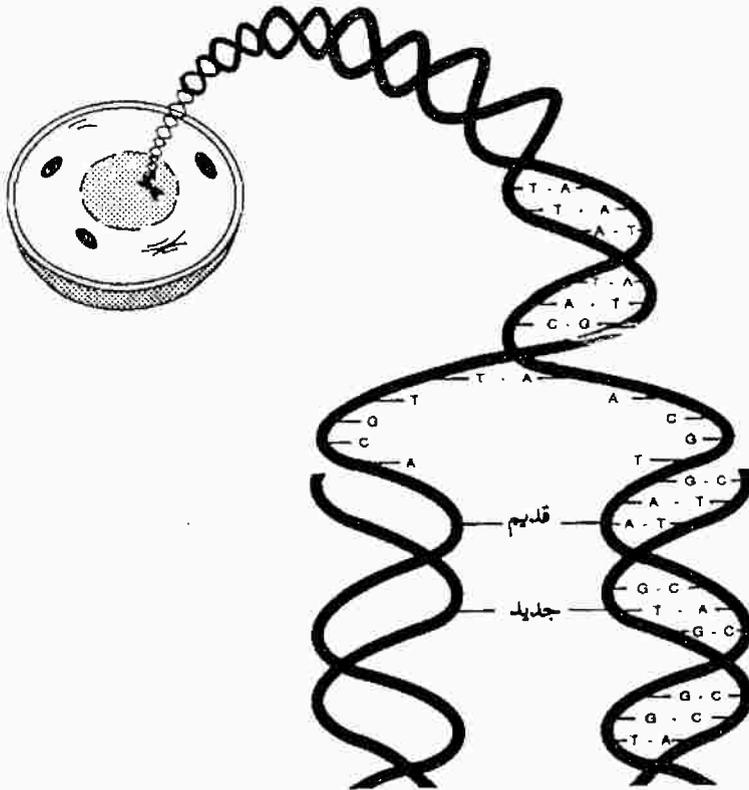
أشعة إكس، وبناء النماذج، واللولب المزدوج:

التكنيك الذى أمد بالمفتاح اللازم للإجابة عن هذه الأسئلة هو حيود أشعة إكس، وهو تكنيك أنشأه سير ويليام براج وابنه سير لورانس براج فى معمل كافنديش بكمبردج. فتمرر حزمة من أشعة إكس خلال بلورة، لتتفاعل مع ذراتها، وتخرج فى نمط معين، يتم تسجيله على أحد الأفلام، ويمكن تحليله ليكشف عن تركيب بنية المادة التى فى البلورة. وأثناء الأربعينيات كان هناك عالم آخر فى كمبردج هو الكيميائى النمى المولد ماكس بيروتز، وأخذ بيروتز يطبق هذه الطريقة على البروتينات، وأوضح بالتالى فى عام ١٩٥٣ تركيب بنية الهيموجلوبين. وأحرز زميله جون كندرو نجاحا مماثلا بالنسبة للميوجلوبين. وهذا البحث هو والدراسات الأخرى التى أجريت على حامضى دنا ورننا كان بمثابة إحدى علامات التقدم فى علم البيولوجيا الجزيئية - أى علم البحث فى بنية وسلوك الجزيئات الكبيرة التى تعتمد عليها الحياة.

أما عالم البيولوجيا الأمريكى جيمس واطسون هو وعالم الفيزياء الإنجليزى فرنسيس كريك، فقد استنبطوا تركيب بنية دنا. وقد استخدموا لذلك صوراً لأشعة إكس كانت نتاج أبحاث أجرتها فى كلية الملك بلندن روزالند فرانكلين هى والفيزيائى موريس ويلكنز، ولكن واطسون وكريك واصلا البحث بأن دأبا بتوسع على تخيل كل البنيات الممكنة، مع بناء نماذج لها، لينظروا بعدها فيما إذا كان النموذج يتلاءم مع المعطيات التجريبية. وبعد محاولات عديدة فاشلة أمكنهما فى عام

١٩٥٣ أن يطرحا نموذج اللولب المزدوج الذي يفسر تفسيراً متقناً الطريقة التي يمكن بها تخزين المعلومات الوراثية ونسخها أيضاً.

ففى المركز من جزئ دنا يوجد لولب من جديلتين متكاملتين من القواعد تجريان متوازيين ولكن فى إتجاهين معاكسين. والجديلتان ممسوكتان معا بروابط بين القواعد، بحيث يرتبط الأدينين دائماً بالثيمين، ويرتبط السيتوزين دائماً بالجوانين. وفى الخارج من الجديلتين توجد «أعمدة فقرية» تتكون من الفوسفات وسكر دى أوكسى ريبوز. وهكذا فإن الجزئ يتكون من تتابع من النيوكليوتيدات (قاعدة مربوطة بسكر مرتبط بفوسفات) (انظر شكل ١ ، ٣).



شكل (١ ، ٣) اللولب المزدوج ونسخ حمض دنا

شفرة الحياة:

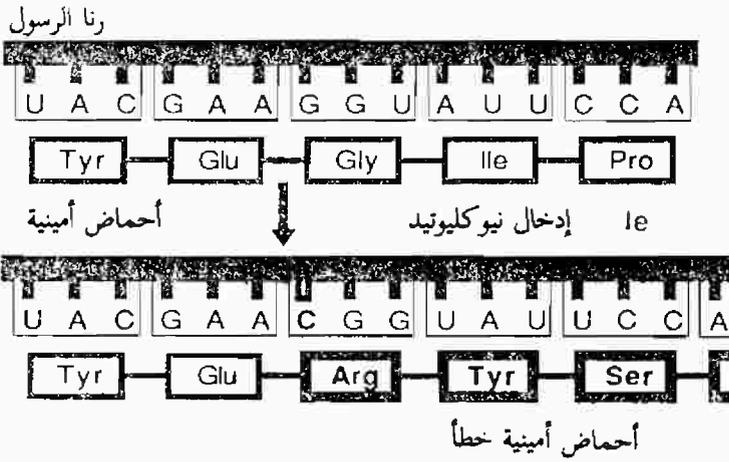
في شفرة مورس تدل النقط والشرط على الحروف الأبجدية، وبمثل ذلك تماما فإن ترتيب القواعد في دنا يحدد تتابع الأحماض الأمينية في البروتينات. فكل جين معين - أى كل فقرة معينة من دنا - يحدد التركيب المقابل لبروتين محدد (أو لجزء من البروتين). وقد أثبت فرنسيس كريك مع سيدنى برينر فى بحث لهما بكمبريدج أن كل حامض أميني يتحدد بمجموعة من ثلاثة قواعد. وبكلمات أخرى فإن المعلومات المشفرة فى تتابع من دنا يجب أن تقرأ من مجموعات متتالية كل منها من ثلاثة قواعد. وكمثل فإن ث ج ث هى شفرة للثريونين و ج ث ج شفرة للهيستيدين. وكما بالنسبة لأى رسالة أخرى، فإن جديلة دنا يجب أن تقرأ فى إتجاه واحد معين.

ولما كان لدينا أربعة قواعد مختلفة، نأخذ منها ثلاثة فى كل مرة، فإن هذا يمدنا بعدد من التباديل الممكنة هو $4 \times 4 \times 4 = 64$. وفى هذا ما يكفى وأكثر لتحديد الأحماض الأمينية العشرين التى توجد فى البروتين. والحقيقة أن واحدا وستين من هذه التباديل مخصصة لحامض أميني أو الآخر. فالثريونين مثلا لا تشفر له فحسب مجموعة ث ج ث وإنما تشرف له أيضا مجموعة ث ج ا، و ث ج ج، و ث ج س. أما التباديل الثلاثة الباقية (ا س ث، و ا ث ث، و ا ث س) فهى علامات لوقف إنتاج البروتين، مثل نقط الوقف فى نهاية الجملة (انظر جدول ١، ٣). وأول حامض أميني يتم إنتاجه هو دائما الميثيونين (حتى ولو تمت إزالته فيما بعد)، وهكذا فإن ثلاثى الميثيونين (ث ا س) هو علامة الإبتداء. وهذه الشفرة عامة لكل فيما عدا إختلاف بسيط فى الميتوكوندريا. فكل الكائنات الحية، إبتداء من البشر وفرس النهر وإنتهاء بعشب الحودان والبكتريا، تستخدم جميعا نفس النظام. وهناك دائما إطار صحيح واحد لقراءة أى تتابع وراثى معين. ومن الممكن الخروج عن ذلك عندما تزال قواعد أو تضاف قواعد زائدة. وتكون النتيجة هو نوع من الطفرة، طفرة إزاحة فى الإطار، وينجم عنها إنتاج بروتين معيوب ليست لديه القدرة على أداء دوره السوى فى الخلية (انظر شكل ٢، ٣).

جدول (١ ، ٣)

الشفرة الوراثية. الإختصارات تمثل الأحماض الأمينية المختلفة التي تحدها الشفرة

الموضع الثالث	الموضع الثاني				الموضع الأول
	س	ث	ج	ا	
ا ج ث س	سيس	تير	سر	في	ا
ا ج ث س	هيس	برو	ليو	ليو	ج
ا ج ث س	سير	أسن	ثر	الى	ث
ا ج ث س	جلى	أسب	ألا	فال	س
ا ج ث س	سيس	تير	سر	في	ا
ا ج ث س	هيس	برو	ليو	ليو	ج
ا ج ث س	سير	أسن	ثر	الى	ث
ا ج ث س	جلى	أسب	ألا	فال	س
ا ج ث س	وقف	وقف	سر	ليو	ا
ا ج ث س	ترب	وقف	سر	ليو	ا
ا ج ث س	أرج	هيس	برو	ليو	ج
ا ج ث س	أرج	هيس	برو	ليو	ج
ا ج ث س	أرج	جلن	برو	ليو	ج
ا ج ث س	أرج	جلن	برو	ليو	ج
ا ج ث س	سير	أسن	ثر	الى	ث
ا ج ث س	سير	أسن	ثر	الى	ث
ا ج ث س	أرج	ليس	ثر	الى	ث
ا ج ث س	أرج	ليس	ثر	ميث	ث
ا ج ث س	جلى	أسب	ألا	فال	س
ا ج ث س	جلى	أسب	ألا	فال	س
ا ج ث س	جلى	جلو	ألا	فال	س
ا ج ث س	جلى	جلو	ألا	فال	س



شكل (٢، ٣) طفرة إزاحة في الإطار

تحويل الرسائل إلى أفعال:

اللؤلؤ المزدوج لدينا بما فيه من رسائل شفرية وعلامات وقف وإبتداء، يشكل مكتبة المعلومات الوراثية اللازمة لحيوان بعينه أو نبات أو ميكروب بعينه. ودنا يلتف على نفسه بإحكام في «ملفات فائقة»، ومعظمه ينتظم هكذا في هيئة الكروموزومات التي تتشكل كخطوط في خلايا الحيوان والنبات ولكنها على شكل دائري في البكتيريا. وتحويل المعلومات المشفرة في دنا إلى بروتينات يتطلب وجود نوع آخر من الأحماض النووية - هو حامض الريبونيكلييك (رنا)، وهو من جدلية واحدة وفيه سكر الريبوز بدلا من سكر دى أو كسى ريبوز الوثيق الصلة به. وفيه أيضا قاعدة اليوراسيل (ي) بدلا من الثيمين.

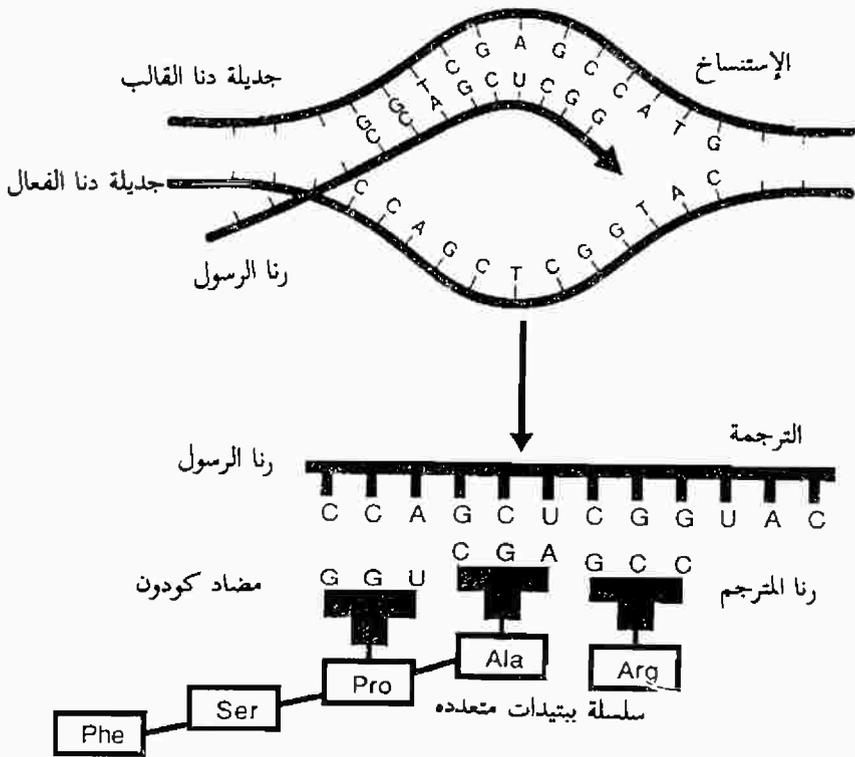
وعندما يلزم إنتاج بروتين معين حسب «التصميم الأزرق»^(*) للبرنامج الوراثي،

(*) تشبيه بالتصميم المعماري الذي يرسم على ورق أزرق، ليتم البناء بمقتضاه. (المترجم).

فإن اللولب المزدوج يفك التفافه عند النقطة المناسبة وتنفصل الجديلتان. ويرتبط أحد الإنزيمات المسمى مبلمر رنا بإحدى الجديلتين، وهي الجديلة المسماة جديلة الشفرة. وإذا يتحرك الإنزيم عبر قاعدة واحدة في كل مرة، فإنه يولف لكل قاعدة لبنة بناء جديدة مكتملة هي لبنة من رنا، ويربط اللبنة بعدها في سلسلة متنامية لحمض رنا الرسول، وهذا هو «الإستنساخ» (انظر شكل ٣، ٣). والتتابعات المكونة من ثلاثة قواعد متتالية في رنا الرسول والتي تشفر للأحماض الأمينية تسمى «كودونات».

ورنا الرسول هو نسخة متحركة من رسالة دنا المقابلة. وتخرج كل قطعة من رنا الرسول من خلال الغشاء النووي وتتحرك إلى غشاء ملتف يسمى الشبكة الأندوبلازمية حيث تتم «الترجمة» (انظر شكل ٣، ٣). والريبوزومات (التي تتكون هي نفسها من رنا وبروتين) هي التي تقوم بترجمة الرسالة إلى بروتين. ولكي تفعل ذلك، فإنها تحتاج إلى نوع ثالث من رنا يعرف «برنا المترجم». وكل جزئ من رنا المترجم يحمل حمضا أمينيا معينا، كما يحمل معه أنشودة من «مضاد الكودون» المناظر، وهذه قطعة صغيرة من رنا للإرتباط بكودون معين من رنا الرسول.

ويعمل الريبوزوم بمثابة أداة صيد تأتي بالجزئيات الملائمة من رنا المترجم لتكون معا. وعندما يتصل مضادا كودون من رنا المترجم مع كودونان متجاوران من رنا الرسول، فإن حمضهما الأمينيين يتدانان أيضا في أهبة لأن يتحدا معا كجزء من أحد البروتينات. ويمر الريبوزوم عبر رنا الرسول مارا بكودون واحد في كل مرة، ومضيفا الأحماض الأمينية المتتابعة إلى السلسلة، حتى يصل إلى إشارة وقف. وربما يكون الريبوزوم قد أنهى عمله وقتها، أو أنه قد يواصل حركته خلال منطقة بلا شفرة حتى يجد إشارة بدء لتتابع آخر ذي معنى. ويمكن لعدة ريبوزومات أن تتحرك عبر نفس جزئ رنا الرسول، ويولد كل واحد منها نفس البروتين. أما في البكتريا، حيث لا يوجد غشاء نووي يضطر رنا الرسول للمرور عبره، فإن الإستنساخ والترجمة يحدثان معا تقريبا متزامنين.



شكل (٣ ، ٣) تخليق البروتين بالإستنساخ والترجمة

واللولب المزدوج لصاحبيه وطسون وكريك يتمشى مع البراهين المأخوذة من حيود أشعة إكس ومن الدراسات الكيميائية، كما أن هذا اللولب يطرح أيضا حلا بارعا لمشكلة نسخ دنا، أى مشكلة طريقة نسخ الرسائل الوراثية من إحدى الخلايا أو الأجيال إلى التالى لها. ومن الواضح أنه يمكن أن ينفك التفاف الجديلتين المتكاملتين لتنفصلا، وتجذب كل منهما لبنات البناء اللازمة لإنشاء جديدة جديدة تزاملها (شكل ١ ، ٣). ونحن نعرف الآن أن هذه هى بالضبط الطريقة التى يتناسخ بها دنا. وفى أول الأمر تقوم إنزيمات إسمها «الجيريزات» Gyrase بفك التفاف الجديلتين. ثم تقوم إنزيمات أخرى هى مبلمرات دنا بإضافة لبنات البناء اللازمة لإعادة تخليق كل من الجديلتين المكملتين فتتم إعادة تكوين اللولب المزدوج.

العقيدة (الدوجما) - وإستثناءان:

حسب العقيدة الرئيسية للبيولوجيا الجزيئية، لا يمكن أن تسرى المعلومات إلا فى إتجاه واحد فقط - أى من دنا إلى رنا إلى بروتين. وهى أيضا تمر من دنا إلى دنا أثناء النسخ، وتمر من رنا إلى رنا فى بعض «الفيروسات» التى تكون مادتها الوراثية على شكل رنا فى (جديلتين اثنتين مزدوجتين). على أن المعلومات التى فى البروتينات لا تترجم قط وراء إلى دنا أو رنا. وهذا يتوافق مع الإعتقاد بأن الخصائص المكتسبة لا تتوارث. ولو كانت متوارثة، للزم أن تكون هناك آلية ما يتم عن طريقها أن تسبب هذه الخصائص تغيرات متوارثة فى بنية دنا.

وئمة استثناء واحد مهم لهذه العقيدة الأساسية. وهو استثناء يحدث فى فيروسات معينة تصيب الحيوانات، وتتكون مادتها الوراثية من رنا. وعندما تعدى هذه «الفيروسات الإرتجاعية» عائلهما، يكون لها القدرة على عمل نسخة لدنا من قالب رناها. والإنزيم المسئول عن هذه الظاهرة يسمى «إنزيم الإستنساخ العكسى»، وله إمكانات تطبيقية عديدة فى التحوير الوراثى.

وهناك شكوك متنامية بأنه قد تكون ئمة استثناءات لقاعدة أن الحياة كلها تتأسس

على الأحماض النووية. فهناك أمراض معينة تؤدي إلى تحلل بطيء في الجهاز العصبي، بما في ذلك مرض كريتزفيلد - جاكوب عند البشر وذات الأعصاب Scrapie في الغنم، وهي أمراض يبدو أنها تنجم عن الإصابة بجسيمات معدية تتكون مما لا يزيد قليلا عن أن يكون بروتينا، وتسمى هذه الجسيمات «بريونات». وإذا كانت هذه البريونات تحوى بالفعل دنا أو رنا فلا بد وأن يكون هذا الدنا أو الرنا بكميات ضئيلة جدا و / أو هو ذو طول صغير صفرا غير عادي. على أن البريونات لها القدرة على ضغط الزناد لإنتاج جسيمات بربون جديدة في الخلايا التي تعديها، ويتم هذا بأسلوب مماثل للفيروسات. ومن الألباز الأخرى أن دنا في الأنسجة السليمة يحمل تتابعات فيها شفرة لبروتين البريون. ومن الجائر، وإن كان ذلك لم يثبت بعد، أن يكون أحد البريونات هو السبب في مرض البقر بإعتلال الدماغ الإسفنجي أو ما يسمى «البقر المجنون» الذي ظهر للنور لأول مرة بين الماشية البريطانية في عام ١٩٨٦.

الانتظيم داخل الخلية الحية:

ما الذي يمنع كل الجينات التي في إحدى الخلايا من أن تنتج بروتيناتها بأقصى سرعة طول الوقت؟ والإجابة هي أنه بالإضافة إلى جينات تحديد البروتينات والتي تسمى الجينات البنيوية، فإن دنا يحوى أيضا جينات تعمل بمثابة المفاتيح. وهي تشغل الجينات البنيوية أو توقفها عن العمل حسب الطلب. وقد انبثقت معرفتنا لهذه الجينات من الأبحاث التي أجريت على إحدى خلايا البكتريا القادرة على العيش على أى من الجلوكوز أو اللاكتوز (سكر اللبن). وهذه الجرثومة تنتج إنزيمين، أحدهما لنقل اللاكتوز إلى الداخل من الخلية والآخر لهضمه، ولكنها لا تنتجهما إلا عندما يكون اللاكتوز موجوداً في البيئة المحيطة. وفي غياب اللاكتوز، يتم إيقاف عمل الجينات التي بها شفرة هذين الإنزيمين بواسطة أحد الكوابح، وهذا الكابح يقبع فوق أداة تشغيل مجاورة للجينين البنيويين، وبهذا فإنه يمنع مبلمرنا من أن

يستنسخ الرسائل المناسبة. واللاكتورز (الذى يعمل كحافز) يزيل هذا الكبح. ويتم بعدها ترجمة الجينات، فيتم إنتاج الإنزيمات بما يتيح لخلية البكتريا أن تهضم اللاكتورز. وثمة أمثلة كثيرة مشابهة لتنظيم عمل الجينات. والمجموعة المكونة من جينات بنوية متجاورة (وكثيراً ما تكون هذه جينات تشفر لخطوات متتالية لمسار أبيض معين) هي وأداة تشغيلها المشتركة تسمى معا (أوبيرون).

وإذا كانت الميكروبات تحتاج إلى القدرة على تشغيل وإيقاف عمل جينات معينة كاستجابة لتغيرات البيئة، فإن هذا لا يصدق عموماً على الخلايا الحيوانية، التي لها بيئة محيطة مستقرة تتكون من الأنسجة الأخرى ومن سوائل الجسد. ولهذا فرغم أن الخلايا التي في الأنسجة من مثل الجلد والعضلات والأعصاب، تحوى كلها في كروموزوماتها نفس حمض دنا، إلا أن الجينات اللازمة فحسب للوظائف المتخصصة لهذه الأنسجة هي التي تتم ترجمتها إلى أنزيمات وبروتينات أخرى. أما الجينات غير اللازمة فإنها في الواقع لا تضيع أثناء تمايز أنواع الخلايا المختلفة من خلية البويضة المخصبة الأصلية. ولكنها ببساطة لا يتم التعبير عنها. فخلية الجلد إذن لا تأخذ في السلوك كخلية للكبد، والعكس بالعكس. وثمة استثناء جزئى لهذه القاعدة وهو عندما يحدث نمو مخل على شكل ورم ما، وذلك عندما تتوقف آليات التحكم لسوية عن العمل.

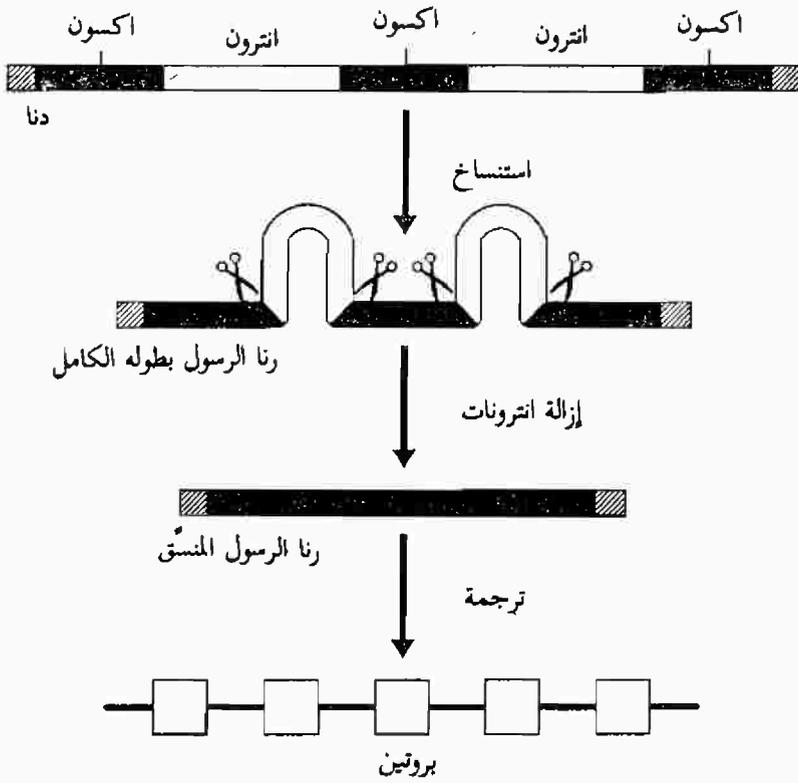
اللغو ومضاعفة الجهد:

رغم أننا نتصور الميكروبات ككائنات بدائية، إلا أننا عند مقارنة الحيوانات والنباتات، أى ما يسمى بالكائنات الأرقى، بالبكتريا نجد أن الأولى لا تنظم جيناتها بالأسلوب الإقتصادى الذى يتوقعه المرء بحيث تنتظم فى أوبرونات عالية الكفاءة ومكرسة لمسارات محددة. وكثيراً ما نجد أن الجينات المخصصة لوظائف مترابطة تكون متناثرة على كروموزومات مختلفة، وكل منها يتم تنظيمه والتعبير عنه على انفراد. والمفاجأة الأخرى هي أن قدرأ له أهميته من دنا (حوالى ٩٠ فى المائة فى الخلايا

البشرية) ليس له هدف معروف. وأحيانا يسمى هذا دنا «اللغو» أو «الكناسة» junk، وإن كان ما يقع منه بين الجينات كثيراً ما يحوى جينات زائفة - أى بقايا جينات لم تعد بعد تخدم هدفاً مفيداً مثلها فى ذلك مثل بعض أجزاء الجسم كالزائدة الدودية. وفيما يفترض فإن بعض هذا الدنا هو حقا كناسة. وإلا فكيف يمكن تفسير أن خلايا بعض أنواع السمندل مثلا لديها من دنا مقدار يبلغ عشرون مثلا لما فى الخلايا البشرية؟

و «الأنترونات» هى تتابعات لا شفرة فيها «تتخلل» الجينات النشطة فى الحيوانات والنباتات. وهى تتم قراءتها أثناء الإستنساخ، على أنه يتم بعد ذلك قص أجزاء رنا الرسول التى تشفر لها وذلك لتخليق رسالة متصلة ذات معنى. وأجزاء دنا التى تحوى معلومات مشفرة تسمى «الإكسونات» (انظر شكل ٤ ، ٣). ومعظم الكائنات الأرقى تحوى أيضا «فائض» من دنا، وهو يتكون من تتابعات قصيرة تتكرر مئات المرات. وبعض هذا الدنا الفائض قد يسهم فى التحكم فى أوجه نشاط الكروموزومات، على أن من المحتمل أن الكثير منه هو كناسة خالصة. والمادة الوراثية كلها التى عند كائن حى معين تعرف بأنها «طاقمه الوراثى».

وقد يبدو لأول وهلة أن ازدواج الجينات أمر فيه تبذير أو فائض، على أن هذا الإزدواج يمكن أن يؤدي لخدمة هدف حقيقى. وكمثل فإن دنا الحيوان والنبات يحمل جينات متماثلة كثيرة مسؤولة عن إنتاج البروتين الموجود فى الريبوزومات. وهذا ببساطة إنعكاس للحاجة إلى أعداد كبيرة من الريبوزومات للقيام بالترجمة. وهناك بعض أنواع من تكرار ظاهرى قد ثبت فى النهاية أنها انعكاس لبروتينات متميزة، وإن كانت متقاربة تقاربا وثيقا. وكمثل، فإن خلايا الإنسان وغيرها من خلايا الثدييات تحوى جينات عديدة تشفر للهيموجلوبين. وبعض هذه الجينات تنتج هيموجلوبين البالغين وبعضها الآخر ينتج هيموجلوبين الجنين - وهذا جزئى له بنية مختلفة اختلافا بسيطا يعكس الدور الذى يقوم به الجزئى فى حمل الأوكسجين فى الرحم. ويتم تشغيل وإيقاف الجينات المناسبة فى الوقت المناسب.



شكل (٤ ، ٣) تنسيق رنا الرسول

الجينات القافزة:

من أروع الاكتشافات بشأن سلوك دنا الإكتشاف الذى توصلت إليه عالمة الوراثة الأمريكية باربارا ماكلينتوك أثناء الأربعينيات والذى أعيد اكتشافه فى السبعينيات، وهو وجود جينات قافزة. وكانت ماكلينتوك تدرس الذرة فى معمل كولد سبرنج هاربور فى الولايات المتحدة عندما وجدت ما يبرهن على أن جينات معينة مسئولة عن صفات مثل لون البذرة، تقفز تلقائيا من أحد الكروموزومات للآخر. ولكن هذا لم يكن يحدث عن طريق الانتقال بالعبور. وبالتالي فإن رد فعل البيولوجيين الآخرين لبحثها كان بالتشكيك فيه شكا له قدره. على أنه بعد مرور ثلاثين عاما من ذلك، كشفت أبحاث أجريت على البكتريا عن نفس الظاهرة تقريبا - وهى أن جينات تشفر لمقاومة المضادات الحيوية تقفز من أحد البلازميدات إلى الآخر. ونحن نعرف الآن أن الجينات الحقيقية لا تقفز، وإنما هى تنتج نسخا لذاتها يتم إدخالها بعدها فى مواقع أخرى من الطاقم الوراثى. وعلى كل، فإنه يبدو أن الجينات القافزة، والتى تسمى الآن الترانسبوزونات، هى مصدر آخر مهم للتوليفات الجينية المستحدثة أثناء التطور. وقد تسلمت ماكلينتوك فى عام ١٩٨٣ أول جائزة نوبل فى الفسيولوجيا أو الطب تمنح لامرأة دون أن يشاركها أحد فيها.

كتاب الحياة - ومعه أخطاء مطبعية:

مقارنة المعلومات البيولوجية المحمولة فى الأحماض النووية والبروتينات مع الكلمات المكتوبة فى أحد الكتب، هى مقارنة فيها ماينور. فكتاب الطاقم الوراثى البشرى مثلا يمكن أن ننظر إليه على أنه يتكون من مجموعتين من ثلاثة وعشرين جزء، تمثل ثلاثة وعشرين زوجا من الكروموزومات المتماثلة الموجودة فى نواة الخلايا البشرية. والجزء المتوسط فيه حوالى ٢٠٠٠ صفحة منفصلة، واحدة لكل جين. وهذه قد تقع فى فصول صغيرة تحوى الجينات ذات صلة القربى، والتى يتلو أحدها الآخر فوق الكروموزوم. والمجموعة الكاملة من الأجزاء التى يمررها أحد الوالدين للطفل

تحوى توليفة اعتباطية للأجزاء التي تلقاها هذا الوالد من أبيه وأمه، مع إعادة توليف لبعض الصفحات المنفصلة في داخل كل جزء. وبهذا فقد يحوى جزء معين تم تمريره مقاطع مستقاة من أحد الوالدين تتناثر فيما بينها مقاطع مستقاة من الوالد الآخر.

ويستمر هذا التماثل أيضا فيما يتعلق بوجود معلومات على شكل شفرة - ذلك أن الحروف في إحدى الرسائل المطبوعة تتجمع ككلمات؛ وكذلك فإن القواعد في إحدى الخلايا الحية تتجمع كجينات. وعندما ينسخ دنا نسخا مضبوطا عندما تنقسم الخلية فإن في ذلك انعكاس لنسخ أحد المؤلفات المطبوعة بواسطة كاتب ناسخ أو منضد حروف. وترجمة تتابع القواعد إلى تتابع لأحماض أمينية لا يختلف عن الترجمة من إحدى اللغات المكتوبة إلى الأخرى. ومن الممكن أن تنشأ الأخطاء (الطفرات) في كل من النسخ والترجمة. بل وحتى نشاط التأليف الأدبي له ما يوازيه في الخلية الحية، وذلك عندما يحدث نسخ أمين لتتابع من اللغو أثناء الإستنساخ، ثم يتم تخليص النص منه قبل تمريرنا الرسول من خلال الغشاء النووي من أجل أن تترجمه الريبوزومات.

تحديد تتابع الجينات والبروتينات:

البيولوجيا الجزيئية هي وتطبيقاتها على التحوير الوراثي أمران يختصان أساسا بالمعلومات - أى الرسائل المحمولة في الأحماض النووية، والتي تتم ترجمتها ترجمة دقيقة إلى بنيات معقدة من الإنزيمات والبروتينات الأخرى. وتحديد تتابع الأحماض الأمينية في البروتينات وتتابع القواعد في الأحماض النووية هو بهذا ذو أهمية قصوى. وأول شخص اكتشف التتابع الكامل للأحماض الأمينية في أحد البروتينات هو عالم الكيمياء الحيوية الإنجليزي فريد سانجر، وذلك وهو يعمل أيضا في كامبردج أثناء الخمسينيات. وقد استخدم إنزيم من إنزيمات الهضم اسمه التريسين، وذلك ليحلل جزيئا بالغ التعقد هو هرمون الأنسولين، بحيث يحوله إلى شظايا

صغيرة. ثم أجرى بعدها فصل هذه الأجزاء المكونة باستخدام الكروماتوجرافى (وهو وسيلة تؤدي إلى ارتحال الجزيئات ذات الأحجام المختلفة بسرعات مختلفة عبر صفحة من الورق ينغمس أحد طرفيها فى سائل مذيب) وكذلك باستخدام «التفريد الكهربى» (حيث يتم إرتحال الجزيئات بمفعول تيار كهربى). وفى ثالث خطوة. حدد سانجر تتابع الأحماض الأمينية فى هذه الشظايا، وذلك قبل أن يعيد تجميع الشظايا القصيرة إلى أجزاء أطول ليستنتج تركيب بنية الجزيء الكامل.

وبحث سانجر هذا لهو إبتكار جد راق، وقد ربح جائزة نوبل فى ١٩٥٨ أى قبل أربعة أعوام من تلقى واطسون وكريك، وويلكنز، ثم بيروترز وكندرو لنفس الجائزة عن أبحاثهم على تركيب بنية دنا والبروتينات حسب الترتيب. على أن هذا البحث كان أيضا مجهداً أقصى الإجهاد. أما الآن فقد أصبحت عملية تحديد تتابع البروتين عملية تجرى أوتوماتيا: فالآلات الآن لها القدرة على تحديد تتابع مئات الأحماض الأمينية فى يوم واحد. وتم إرساء قواعد المعلومات فى سائر أنحاء العالم للإحتفاظ بكل من المتتابعات وتركيب البنيات ذات الأبعاد الثلاثة فى آلاف من مختلف البروتينات. وهذه المعلومات يمكن عرضها على شاشات الكمبيوتر، بما يتيح للباحثين أن يدرسوا الشكل التفصيلى للجزيئات، وأن ينظروا فى أمر التغيرات التى تصمّم لتعديل سلوك أحد الإنزيمات أو أى بروتين آخر.

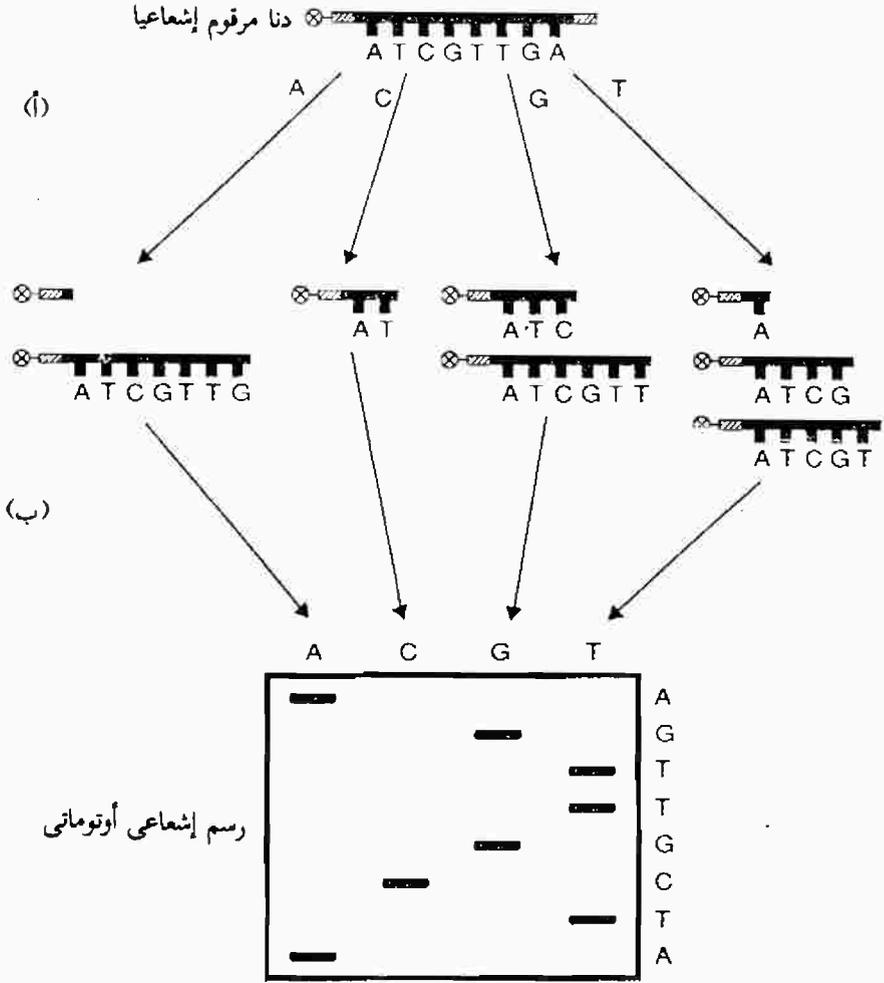
والتفريد الكهربى يمكن أيضا استخدامه لتحديد تتابع القواعد فى دنا. وأحد الطرق لتناول ذلك هو بفصل جدبلى اللولب المزدوج وإدخال جزيئات فوسفات مشع عند أحد أطراف شظية من الجديلة المفردة. وبعدها يتم تقسيم دنا المرقوم هكذا إلى أربع مجموعات، يعالج كل منها بطريقة مختلفة بحيث تقطع السلسلة فى موضع يقع مباشرة قبل واحدة من القواعد الأربع المختلفة. ثم تقارن بعدها أطوال الشظايا المختلفة باستخدام التفريد الكهربى. وكمثل، إذا نتج عن شق دنا فى الموضع الذى قبل قواعد الأدينين شظايا فيها ٦ قواعد و ٩ قواعد و ١٥ قاعدة فإن الأدينين يكون فيما ينبغى عند مواقع ٧ و ١٠ و ١٦. وبتجميع النماذج الأربعة معا يتكشف

التتابع الكامل للقواعد (انظر شكل ٥ ، ٣). وكما في حالة البروتينات فقد تم هنا أيضا إدخال آلات لتحديد التتابع أوتوماتيا، وبنوك المعلومات تحتفظ الآن بتتابعات لآلاف من الجينات وللأجزاء الأطول من دنا كما في البلازميدات. وقد تم تحديد الطاقم الوراثي الكامل لفيروسات معينة، وتوجد خطط في المستقبل لتحديد تتابع الطاقم الوراثي البشري بأكمله.

الجنس عند الميكروبات:

كما رأينا من قبل، فإن التكاثر الجنسي هو ميكانزم بالغ الأهمية لتوليد التنوع الوراثي. ولو كان الطفر العشوائي التلقائي هو المصدر الوحيد للحدثة لأصبح التطور بطيئا أشد البطء. ولكن ما الذي يأخذ مكان الجنس في الميكروبات من مثل البكتريا؟ إن الإجابة هي في ميكانزمات شتى أكثر تنوعا من الحياة الجنسية عند الهوموساينز (الجنس البشري) - وهذه الإجابة مهمة لأن الميكروبات تفيدنا من وجهين معاً، فهي أدوات ثمينة لفهم إنتقال الجينات في الطبيعة، كما أنها أيضا أول الكائنات التي استخدمت للتحوير الوراثي الإصطناعي.

في عام ١٩٤٤ كان هناك طالب طب في جامعة كولومبيا عمره تسعة عشر عاما واسمه جوشوا ليدربرج، وقد أخذ وقتها في إجراء بعض التجارب لتحديد الطريقة التي تم بها في تجارب أوزوالد أفرى دخول الدنا إلى المكورات الرئوية الناعمة بما يحدث فيها تحولها المرضى. وبعد ذلك بستين عمل ليدربرج في جامعة ييل مع عالم الكائنات الدقيقة ادوارد تاتم، وهناك أمكنه التوصل إلى حل المشكلة على نحو حاسم. وكان ذلك بأن استخدم سلالتين من البكتريا كلتاهما تحتاجان في نموها إلى أربعة عناصر غذائية مختلفة. ولكن إحدهما كانت تحوز الإنزيمات اللازمة، وبالتالي الجينات اللازمة لصنع عنصرين من هذه العناصر الأربعة، بينما السلالة الأخرى لها القدرة على صنع العنصرين الآخرين. وعندما وضع ليدربرج سلالتي البكتريا معاً على مستنبت تنقصه العناصر الغذائية الأربعة، ظهرت سلالة جديدة «لها



شكل (٥، ٣) تحديد تتابع دنا

ملحوظة: في (أ) دنا المشع يتم تقسيمه إلى أربعة مجموعات، كل منها يعالج بحيث ينكسر دنا في موقع يقع مباشرة قبل واحدة من القواعد الأربع. وفي (ب) تتم مقارنة أطوال الشظايا الناتجة باستخدام التبريد الكهربى.

القدرة» على النمو. وإحتمال أن يكون ذلك قد نتج عن طفر عشوائية هو عمليا صفر. واستنتج ليدربرج وناتم بالتالى أن الجينات الأربعة قد تجمعت معا بواسطة «إقتران جنسى» بين السلالتين الأصليتين.

ونحن نعرف الآن أن البكتريا «الذكر» أو بكتريا + خ تمتلك نوعا من البلازميدات يعرف بأنه عامل (خصوصية) خ، هو الذى يتحدد به إنتاج زوائد دقيقة تشبه الشعر، يمكن من خلالها أن ينتقل دنا بواسطة الإقتران بالبكتريا «الأنثى» (-خ) التى ينقصها عامل الخصوصية خ. ومن المعتقد أن يتم تمرير جديدة واحدة من دنا البلازميدى، حاملة الجينات فى ترتيبها المتسلسل الطبيعى. ثم يتم تخليق الجداول المكملة فى كل من المتلقى والمعطى. وتصبح كلتا الخليتين بعدها من خلايا (+خ). وأحيانا يتم فى إحدى خلايا البكتريا إندماج عوامل خ لفترة وجيزة مع دنا كروموزومى ثم تأخذ عوامل خ بعض هذه الجينات معها أثناء الإقتران. والإقتران بهذا هو أحد الميكانيزمات التى يتم من خلالها انتشار البلازميدات خلال العشائر البكتيرية.

وأحد الميكانيزمات الأخرى التى تنتقل بها الجينات من البكتريا هو الإستنقال Transduction، وقد تم إكتشاف الإستنقال على يد جوشوا ليدربرج وثورتون زندر. وفى هذه الحالة يتم عبور دنا من الكائن المعطى إلى المتلقى محمولا داخل «بكتريوفاج» - وهو نوع من الفيروسات يهاجم البكتريا بدلا من الحيوانات أو النباتات. ومثل الفيروسات الأخرى، فإن فيروسات الفاج تتكون مما لا يزيد إلا قليلا عن أن يكون حمض نووى ملفوف بغلاف بروتينى. وعندما يلاقى أحد الفاجات بكتريا مستهدفة له، فإنه يصبح ملتصقا بجدار الخلية ويحقن دناه لداخل الخلية. وبعدها فإن دنا الفاج يعيد توجيه ريبوزومات الخلية هى ورنال المترجم فى الخلية وغير ذلك من ماكيناتها، بحيث يتم إنتاج جسيمات فاج جديدة كاملة، وهذه يتم إطلاقها بعد عشرين دقيقة أو ما يقرب. على أنه يحدث أحيانا أن يتم إدماج شظايا من دنا البكتيرى فى الفيروسات الجيدة وهذه بدورها يتم حقنها مع دنا الفاج فى خلية بكتريا أخرى.

مطاردة دنا:

فى عام ١٩٥٢ استخدمت مارتا تشيز هي وألفريد هيرش أحد البكتيريوفاجات ليمدنا ببرهان أساسى آخر على أن دنا هو حامل المعلومات الوراثية وليس البروتين. وقد استخدمنا لذلك نظيرين مشعين «كأداتى ترقيم» لتحديد ما إذا كان دنا أو البروتين هو الذى يدخل الخلية البكتيرية ليحفز إنتاج الفاج الجديد. وكان أحد النظيرين من نظائر الفوسفور (وهو عنصر يوجد فى دنا ولا يوجد فى الغلاف البروتينى للفاج) والآخر نظير من نظائر الكبريت (والكبريت يوجد فى البروتين ولا يوجد فى دنا).

وفى أول الأمر زرع تشيز وهيرش الفاجات فى البكتريا، وهذه بدورها كانت تنمو على مستنبت يحوى كيموايات مرقومة بالإشعاع الذى يدل عليها. وقد أمدهما ذلك بسلالة من الفاجات تحوى أداتى الترقيم معا. ثم أضافا بعدها الفاجات المرقومة إلى بكتريا غير مرقومة، ليرى ماذا سيحدث للدنا والبروتين المرقومين. وبينت النتائج أن الحمض النووى، وليس البروتين، هو الذى دخل إلى البكتريا وضغط الزناد لتخليق المزيد من الفاجات.

أما ن. و. بيرى العالم الرائد فى علم الفيروسات فقد عاود النظر فى البحث بعد مرور سنين عديدة، ولاحظ أنه فى حين أن الإستنتاج قد ثبت صحته إلا أن أرقام تحاليل البروتين والدنا الذى دخل أحدهما الخلية وظل الآخر خارج جدارها هى أرقام أقل تحددًا عما يمكن توقعه. وطرح أن الحماس الذى تقبل به العلماء هذه النتيجة إنما يعكس لهفتهم لإثبات أن الأحماض النووية هى التى تحمل المعلومات الوراثية.

الجينات والطفرات والمرض:

فى الفصل التالى سوف نتحول عن أوجه تقدم البيولوجيا الجزيئية ووضعها الحالى كنسق من «العلم المحض»، لنتناول إنبثاق التطبيقات فى شكل تكنيكات تتيح التعديل

المتعمد للمادة الوراثية. وفي عالم الطب، كانت التوقعات بإمكان تحويل الجينات البشرية قد انطلقت أصلاً من إدراك أن تركيب بنية الجزيئات هو الأساس لأمراض معينة. وكان أحد الأمثلة المبكرة لذلك ما حدث في عام ١٩٤٩ عندما تمكن عالم الكيمياء الأمريكي لينوس باولنج من إرجاع السبب في أنيميا الخلية المنجلية إلى عيب محدد في تركيب بنية أحد الجزيئات - وهو الهيموجلوبين. وباستخدام التفريد الكهربى، أثبت باولنج أن الهيموجلوبين في مرض الأنيميا المنجلية يتميز عن الهيموجلوبين السوى. فهيموجلوبين البالغين يتألف من أربعة سلاسل، سلسلتان منهما من جلوبيين ألفا، طول كل منهما ١٤٠ حمضا أمينيا، وسلسلتان أخريان من جلوبيين بيتا، كل واحدة منهما فيها ١٤٦ حمضا أمينيا. ووجد باولنج أن الشذوذ الوحيد في الهيموجلوبينات الشاذة هو أن أحد أحماضها الأمينية، وهو حمض الجلوتاميك، يحل محله حمض الفالين عند الموقع السادس في سلسلة بيتا.

وأنيميا الخلية المنجلية مرض وراثى. ومن بين الأمثلة الأخرى للحالات التى يمكن إرجاع سببها إلى طفرة متوارثة مرض هنتجتون، الذى يسبب تأخرًا عقلياً يطرد تقدما، وحركات عضلية لا إرادية، ولكن أعراضه لا تظهر إلا بعد حوالى ٣٥ سنة من العمر أو حتى أكثر. على أن الأمراض الوراثية ليست كلها عائلية. فبعض الطفرات المسببة للمرض أو بعض أوجه الشذوذ فى الكروموزومات تنشأ أثناء تكوين الجاميتات أو أثناء التنامى المبكر للجنين. وأحد أمثلة ذلك هو متلازمة داون، التى تسبب تأخرًا عقلياً، وأن يكون بنيات الجسم أقل من المتوسط، وغير ذلك من أوجه الشذوذ. وهذه المتلازمة تنشأ عادة عن خطأ يحدث أثناء الإنقسام الميوسى، بما يؤدى إلى أن يكون للطفل ٤٧ كروموزوما بدلا من ٤٦، مع وجود ثلاث نسخ من كروموزوم ٢١ بدلا من النسختين السويتين. وفى هذه الحالات يكون لدى الوالدين المجموعة الكاملة السوية من الكروموزومات. وبالمثل توجد جينات سوية لدى والدى الأطفال المصابون بحالات مرضية ناجمة عن طفرات عشوائية أثناء تكوين الحيوان المنوى أو البويضة أو أثناء التنامى المبكر.

ومعظم الأمراض الوراثية تظل باقية في العشيرة السكانية بالوسيلتين معاً، أى بتمرير الجينات من الوالدين للذرية، أو بوجود مدخل ثابت من الطفرات الجديدة. ولأسباب لم تتضح بعد أيضاً كاملاً، هناك حالات معينة ترتبط بالذات مع أخطاء في أحد الجنسين أو الآخر. وكمثل، فإن متلازمة داون تكون مصاحبة لوقوع خطأ في الإنقسام الميوسى عند الأم أكثر منها عند الأب. ويصدق عكس ذلك في حالات بلاستوما الشبكية، وهذه حالة عائلية نادرة من سرطان الشبكية.

والطفرة قد تكون أيضاً السبب فى السرطان. فهناك واحد من تتابعات دنا معروف بإسم الجين المسرطن الأولى Proto - oncogene وهو فى الأحوال السوية يشفر لإنزيم أو لبروتين آخر ضرورى لنمو الخلية، وإذا حدثت فى هذا الجين طفرة فإن هذا قد يدفع من عملية الإنقسام الميوسى السوية لتصبح غير محكمة، بما يؤدى إلى ورم خبيث.

والخلايا لديها بالفعل ميكانيزماتها الخاصة للتعامل مع الطفرات. وكمثل، عندما يحدث ارتباط بين قاعدتى ثيمين متجاورتين (مما يؤدى إلى تحريف اللولب المزدوج ويسبب سوء تلاؤم أثناء النسخ) يقوم أحد إنزيمات إصلاح دنا بفلق جسر «الدايمر»^(*) ليستعيد الوضع السوى. وهناك أنزيمات أخرى أكثر تعقدا تقوم بالإصلاح بالاستئصال وتستطيع أن تزيل بالقص الجديدة التالفة، وأن تجمّع جديدة جديدة تلاؤم الجديدة المكتملة، وتحيكها فى مكانها المناسب.

وراثيات التنامى، وتمايز الخلايا:

مما يعرفه كل واحد منا أن الحمل البشرى مدته هى حوالى تسعة شهور، على أن ما ليس معروفاً للكُل فهو أن الخطة الأساسية لجسم الجنين يتم إرساؤها فى وقت

(*) الدايمر مركب ينتج عن إتحاد جزيئين متشابهين، والمقصود هنا فلُق الجسر الرابط لقاعدتى الثيمين. (المترجم).

مبكر جداً، خلال الأسابيع الأربعة الأولى من الحمل، أى فى وقت تكون المرأة فيه عادة غير متنبهة حتى لكونها حامل. ومع نهاية هذه الفترة من الإنقسام الخلوى النشط يكون الجنين بالفعل مما يمكن تمييزه كحيوان مصغر. فىكون لديه جهاز عصبى مركزى وعضلات وقلب وأحشاء، وذلك مع أنسجة أخرى من خارج الجنين تنشأ عنها المشيمة. أما أثناء ما يلى ذلك من التنامى، فإنه يتم «تمايز» الأنسجة والأعضاء تمايزاً أكثر، كما يتم قدر كبير من النمو، مما تدعمه التغذية الآتية من تيار دم الأم. وأثناء هذا الطور المتأخر يصبح الجنين بشرياً بصورة واضحة، بينما يكون الجنين أثناء ما سبق ذلك من التنامى مشابهاً شبيهاً ملحوظاً لأجنة الفقريات الأخرى.

والتنامى المبكر، أى إرساء الخطة العريضة للجسم، هو مسألة تخصيص للمناطق، أو أنه الطريقة التى يتم بها تشغيل الأجزاء المختلفة من الجنين فى المسارات الصحيحة للتنامى. وأحد الملامح الأخرى للتنامى هو التشكل morphogenesis، أى كيف تؤدي حركات الخلايا والأنسجة إلى إعطاء الشكل للجنين. وتشكيل الخط الأولى فى الجنين هو عملية جد نشطة للتشكل تؤدي إلى ظهور جنين له محور واضح من الرأس للذيل. أما ما يلى ذلك من هجرة الخلايا التى كانت تصطف أصلاً على طول المحور فهو أمر مهم فى تشكيل الوجه وجهاز الأعصاب الطرفية، وفى توزيع الخلايا الصبغية فى الجلد، وفى تكوين العضلات فى الأطراف.

ونحن نعرف أنه فيما عدا إستثناءات معينة، فإن كل نوى الخلايا التى فى الجسم البالغ تحوى مجموعة الجينات كاملة. وهكذا مثلاً، فإن جينات جلوبين ألفا وجلوبين بيتا موجودة فى نوى خلايا الكلية، مع أن هذه الجينات لا تعمل فى خلايا الكلية، وذلك لأنها لا تستنسخ إلى رنا. فالتمايز الخلوى هو أساساً مسألة تحكم وتنسيق لأنماط النشاط الجينى بحيث يتم تنشيط الجينات على الوجه الصحيح. وإذا كان التشكل هو مما يجب فى النهاية أن يعتمد على النشاط الجينى، إلا أنه أيضاً يتطلب خصائص خلوية تقع خارج نطاق ما نعتبر عادة أنه البيولوجيا الجزيئية.

من الذباب إلى الإنسان :

التفسيرات التي تُعطى لكيفية نمو الأجنة هي تفسيرات معقدة نسبيا حتى لو اقتصرنا على أن تضم فحسب الجوانب الرئيسية للتشكل وتخصيص المناطق والتمايز الخلوي. على أنه قد حدث مؤخرا تقدم هائل في فهمنا للأساس الجزيئي الوراثة لعملية تكوين الجنين في حيوان واحد، هو ذبابة الفاكهة *دروزوفيليا*. وقد بدأ هذا البحث على يد كريستين نوسلين - فولهارد هي وزملائها، وذلك بأن حددوا بطريقة منهجية الجينات التي تتحكم في تخصيص المناطق في الجنين. وبالمرج بين علمي الوراثة والبيولوجيا الجزيئية أمكن معرفة الكثير عن الطريقة التي تنشأ بها خطة جسد اليرقة من البيضة. وتكشفت صورة حيث يحدث أولا إسهام أموى يتطلب نمطا من بروتينات محددة الموقع أو أنواع من رنا الرسول يتم بناؤها في البيضة. وهذه الجزيئات ذات الموقع المحدد تتحكم في أنماط النشاط الجيني في نوى الجنين. وهي تقوم بهذا التحكم عند مرحلة يكون قد تم فيها تكوين نوى كثيرة في الجنين وتكون هذه النوى موزعة داخل سيتوبلازم وحيد - وهذا الملمح في تنامي *الدروزوفيليا* لا يحدث في تنامي الفقريات. وعندما يؤخذ محور الرأس - الذيل الجيني في الاعتبار، فإن الجينات المحكومة بجينات التشكل الأموية هي ما تسمى جينات الثغرة. وجينات الثغرة تعمل بدورها في توافق لتحديد عدد وإستقطابية الفصوص Segments المرئية بطول محور الرأس - الذيل لليرقة. وهي تفعل ذلك بالتحكم في جينات التفصيص. وكثير من جينات هذا المجال يكون دورها هو أن تنشط جينات معينة للموضع المختار وذلك في المكان الصحيح بالنسبة للنموذج الفصي. وجينات الموضع المختار هي في الحقيقة أول ما تم إكتشافه في العشرينيات والثلاثينيات من هذا القرن، من الجينات التي تؤثر في تخصيص المناطق في *الدروزوفيليا*. وهذه الجينات عندما تحدث فيها طفرة فإنها تؤدي إلى تحول أحد أجزاء الجسم إلى شكل جزء آخر، كأن تتحول مثلا قرون الإستشعار إلى سيقان، ولهذا السبب فقد تبين منذ زمن طويل أن طفرات الموضعية هي مما يؤثر في تخصيص المناطق بطريقة أساسية.

وكثيراً من الجينات التى فى هذه السلسلة الإنمائية، بما فيها جينات الموضع المختار، يكون فيها شفرة لعوامل استنساخ وظيفتها هى أن ترتبط بدنا عند مواضع التحكم المصاحبة لجينات معينة، وبالتالى فإنها تنشط أو تكبح استنساخها. وهناك جينات أخرى فى هذه السلسلة تقوم بوظيفتها بعد أن يحدث تشكيل خلايا الجنين، وهى تتحكم فى التخصيص بواسطة تفاعلات تنتقل من خلية للأخرى، وهذه التفاعلات تتطلب وجود بروتينات إشارية تفرزها إحدى الخلايا بنشاط، وهذه البروتينات ترتبط بالبروتينات المتلقية التى على سطح خلية أخرى.

وحيث أنه من الواضح أن جينات الموضع المختار تحوى شفرة لعوامل استنساخ، فإنه يُفترض أنها تتحكم فى مصير الخلايا التى يتم فيها التعبير عنها بأن تعمل بمثابة «مفاتيح تشغيل» تتحكم فى بطاريات لجينات أخرى وظيفتها هى أن تحدد تمايز الخلية. على أن هذه العمليات مازالت فى حاجة للتوضيح.

وفيما يتعلق بالدروزوفيليا، فإن من الممكن أن نفسر، بصورة عامة على الأقل، الطريقة التى يتفاعل بها عدد كبير من الجينات لإرساء النمط الفصى لليرقة. والإستنتاجات التى أمكن إستقائها من هذا المبحث هى:

١ - أنه يمكن الآن الوصول إلى توصيفات كاملة لتخصيص المناطق، وذلك بصورة تشير الإعجاب.

٢ - عدد الجينات المتفاعلة هو عدد كبير ولكنه ليس بالعدد الهائل.

٣ - من الواضح أن هناك جوانب من وراثيات فعالة هى أداة ضرورية فى هذا المجال.

أما فيما يتعلق بالأجنة الثديية فإن صغر حجمها وهشاشتها وتناميها داخل الرحم، قد أدى إلى أن يكون تقدم علم الأجنة الثديية فى أوله تقدماً بطيئاً عند مقارنته بمثيله فى اللافقرقيات مثل الدروزوفيليا أو الدودة الخيطية، أو الفقريات البرمائية،

وكلها كانت موضعا للكثير من أبحاث علم الأجنة الكلاسيكي. على أنه قد ظهرت
تكنيكات ثوّرت من هذا المجال مثل تكنيك التبييض الفائق، وزرع الجنين وتحويل
الجنين، ثم التكنيكات بالغة الأهمية المستخدمة لعزل الجينات ولصنع حيوانات غير
جينية. وسوف نناقش أمثلة من هذه التطورات فيما يلي من فصول الكتاب. ولعل
أبرز إسهام في مجال الثدييات هو ما أخذ عن الأبحاث التي أجريت على
الدروزوفيليا. فقد تم عزل الجينات التي اكتشف أن لها دور حاسم في تنامي الذبابة
واستخدمت كالمجسات بحيث يمكن عزل الجينات الثديية المناظرة لها لدراستها. وقد
ثبت في النهاية أن الكثير من جينات الذبابة لها حقا بالفعل جينات مناظرة في
الثدييات. وما لبث أن نشأ سؤال: هل هذه الجينات الثديية لها أدوار أساسية في علم
أجنة الثدييات، أم أن مشابقتها لجينات الذبابة ترجع ببساطة إلى الإبقاء على وظيفة
بيوكيميائية ليس لها دور في الثدييات في تخصيص المناطق؟ ومن الممكن الإجابة
عن هذا السؤال باستخدام التكنيكات الجديدة لعلم أجنة الثدييات. ويبدو أن الجينات
الثديية المناظرة لجينات الموضعة في الدروزوفيليا «هي» جينات مهمة للتنامي، ويتضح
هذا من إكتشاف أنها ليست فحسب بنيات لجينات مفردة أبقى عليها، بل إن
ما يحدث حقا هو الإبقاء أيضا على تجمعات بأسرها من الجينات مع الإحتفاظ بنظام
ترتيب الجينات المفردة داخل هذه التجمعات. وبالإضافة فإن هذا النظام فيه تناظر مع
الموقع الفيزيقي لنمط التعبير عن الجينات بطول محور الرأس - الذيل سواء في جنين
الذبابة أو جنين الفأر. وأسباب عملية الإبقاء الملحوظة هذه ليست معروفة، على أن
فيها إشارة لإبقاء على الوظيفة على مستوى عميق.

الخلايا المتمايزة:

طريقة تناول البيولوجيا الإنمائية كما وصفناه أعلاه يمكن أن تسمى بالتناول
«للأمم». فهي طريقة يتم فيها تحديد الجينات التي لها أهمية في تخصيص المناطق ثم
نتابع تأثيراتها من خلال البرنامج الإنمائي. وبدليل ذلك هو التناول «للخلف». وفي

هذه الطريقة يتم فحص مظهر للخلية مكتمل التمايز بحثا عن الجينات التي تتحكم في الجينات، الأخرى التي يكون نشاطها مختصا بهذا المظهر. ومن أمثلة هذه الجينات المختصة هناك جينات الجلوبيين في خط إنتاج خلايا الدم الحمراء وجينات الأجسام المضادة في الخلايا الليمفاوية. وقد تم في هذه الحالات التعرف على عوامل إستنساخ وظيفتها هي تنشيط هذه الجينات المختصة لتعمل على تمايز الخلايا. وأحد أمثلة ذلك هو عامل إستنساخ ميو (d) Myo D، الذي يساهم في تمايز الخلايا العضلية. ومن الأمور المهمة أنه قد وجد أن التعبير عن كميات كبيرة من ميو (د) يمكن بالفعل أن يسبب أن تمايز بعض الخلايا غير العضلية لتصبح عضلية. وميو (د) هو أحد أعضاء عائلة كبيرة من البروتينات يمكنها أن تتفاعل مباشرة أحدها مع الآخر لتكوّن ديمرات مختلطة لها خصائص متنوعة في تشغيل الجينات المختلفة أو إيقاف عملها. وأحد الأعضاء الأخرى في العائلة هو جين يساهم في تسبب سرطانات معينة، ويدعى الجين المسرطن الأولي سى - ميس C - myc، وهذا يؤكد العلاقة الوثيقة بين التمايز الخلوى السوى، وبين عرضه الشاذ أى السرطان.

الإشارات ما بين الخلايا فى التنامى، والتمايز، والموضعة:

من المهم حتى نفهم التمايز الخلوى أن نربط ما بين نشاط عوامل الإستنساخ التي لها دورها فى الشبكات المعقدة للبروتينات المتفاعلة، وما بين جزيئات تبادل الإشارات فيما بين الخلايا. وقد اكتشف حديثا أن مواقع النشاط (المتلقيات) بالنسبة للهرمونات الإستيرويدية وفيتامين د وفيتامين ا هى عوامل إستنساخ يتم تنظيم نشاطها بالإرتباط بالهرمون أو الفيتامين. وبهذا فإن من الواضح أن التأثيرات الأولية لهذه الهرمونات والفيتامينات التي لها دور نشط فى التمايز والتنامى تقع على مستوى إستنساخ الجين. ومن مهام البحث التي حدث تقدم فيها مهمة إكتشاف أدوار المتلقيات الخلوية التي تتلقى الجزيئات الأخرى لتبادل الإشارات ما بين الخلايا التي لها دور نشط فى التمايز والتنامى، وذلك مثل هرمونات النمو؛ وقد حدث تقدم

بالذات فيما يتعلق بالمسارات الموجودة داخل الخلايا والتي يتم عن طريقها نقل الإحساس الأول بالإشارة من المتلقى على سطح الخلية إلى تيار الفعاليات الوظيفية الذى يسرى من داخل الخلية. والمعرفة التى اكتسبناها بهذا الصدد تتصف بعمقها البالغ بحيث أن التطبيقات الإكلنكية الحالية ليست إلا بشائر صغيرة لما يمكن توقعه فى العقود القادمة، ومن أمثلة هذه التطبيقات حاليا تطوير مستحضرات دوائية جديدة كمضاد الإستروجين الذى يستخدم فى علاج سرطان الثدي، أو تخضير نظائر فيتامين (أ) التى تستخدم فى علاج الليو كيميا.