

# 4

## المنطق الجزيئي

وصف ماركو بولو جسراً، حجراً بحجر. «ولكن أي الحجارة تدعم القوس؟» يسأل قبلاي خان. «الجسر ليس مدعوماً بحجر ما أو آخر،» يجيب ماركو بولو، «ولكن بخط القوس الذي تشكله». بقي قبلاي خان صامتاً، وهو يفكر. ثم أضاف، «لماذا نتحدث معي عن الحجارة؟ إن القوس فقط هو الذي يهمني». أجاب بولو، «بدون الحجارة لا يوجد قوس».

إيتالو كالفينو (1)

بروتين لكل مهمة

الأغشية: تحفظ الانفصال، وتقرب من بعض الطاقة، والعمل والحيوية

المعلومات الجينية

طي البروتينات: إعطاء معنى لرسالة

الحفاظ على السيطرة: التنظيم والاتزان البدني

التجميع الذاتي: الجزيئات في بنيات وحدة الكيمياء الحيوية

التطور الجزيئي: علامات عمل عامل غير بارع

عندما ينطلق علماء الكيمياء الحيوية لمعالجة مشكلة، فإن أول خطوة يقومون بها عادة هي طحن النسيج المعقد من الخلايا لتشكيل عجينة (متجانسة، كما نقول في مهنتنا). إن هذا عمل عنيف، يمثل تقليصاً شديداً

لمستوى التنظيم. تسمح لنا هذه الطريقة بالتعامل مع المواد الحية كخليط من المواد الكيميائية، وتشجع المرء على عزل وتنقية المكونات المنفردة؛ يحذر كل طالب جامعي ألا يشتت التفكير النظيف على الأنزيمات القذرة! من المؤكد أنه يتم التضحية بشيء ما في هذه العملية العنيفة - ليس فقط الحياة نفسها، ولكن كامل النظام الفراغي الذي يثير إعجاب أي شخص ينظر في الصور المجهرية.

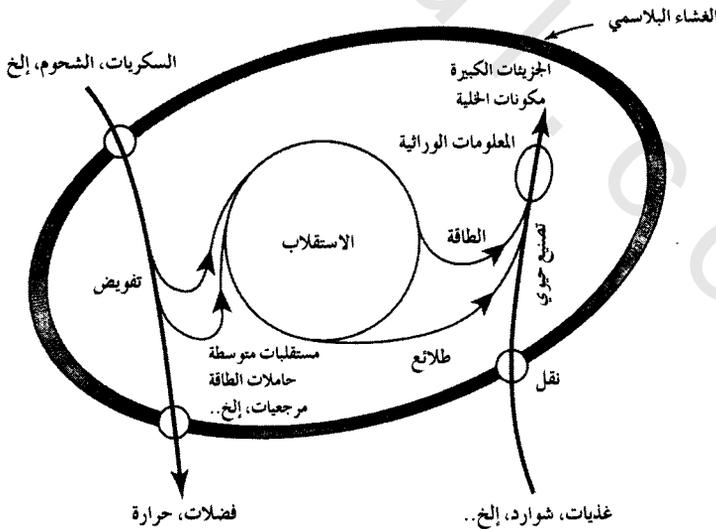
لكن لا يهم، لا يزال علماء الكيمياء الحيوية يتعلقون بفكرة أنه لا يمكن ضياع شيء لا يمكن إعادة تحصيله بعملية التجانس، وباعتبار وجود الجزيئات الكبيرة، فإن جميع الأمور الضرورية موجودة ولا ينقص منها شيء. نعلم حق المعرفة أن هذا لا يمكن أن يكون صحيحاً، لكن التركيز على الجزيئات يحدد ذلك المستوى من المعرفة الذي نسميه الكيمياء الحيوية أو علم الأحياء الجزيئي، ويرسم هويتنا المهنية.

دعونا حالياً ندع مستويات النظام التي تضيع بطحن النسج، ونرى الإنجازات المدهشة التي ظهرت من الفحص الدقيق لأجزاء الحياة. تجرى جميع نشاطات الأشياء الحية من قبل الجزيئات، وبالتالي فإنها تنشأ في النهاية عن بنيات الجزيئات وتفاعلاتها. بدون أن نستسلم للنظرة غير المتناسقة بأن كامل علم الأحياء إذاً هو علم أحياء جزيئي، فإننا يجب أن نقول أن المرء لا يمكن أن يفكر عادة في ظاهرة من ظواهر الحياة دون أن يأخذ بالاعتبار الأساس المادي. لا يمكن أن يكون هناك قوس بدون حجارة. إضافة إلى ذلك، فإن المستوى الجزيئي يقدم مقدمة ممتازة لاستكشاف النظام الحيوي عامة. ينتشر الانتظام، والهدف، والتعقيد في كامل الحقل. يمكننا أن نلاحظ جزيئات منفردة تتجمع إلى بعضها لتقوم بوظائف جديدة ظاهرة، كل منها أكبر بكثير من مجموع أجزائها. يمكننا أن نتبين تعميمات تنطبق على جميع العضويات على سطح الأرض؛ إنها تصلح محلياً أن تكون قوانين لعلم الأحياء، وتؤكد لنا أن كامل الحياة هي من نوع واحد. نجد أيضاً تنوعاً

في كل شيء عدا الأفكار الأساسية جداً؛ تعطي هذه قواعد الطفرات والانتقاء، والقيود والاحتمالات، في تكوين النظام الحي. ويمكننا أن نتأمل في السؤال العميق، ما الذي نتوقع أن نجده لو أننا التقينا بالحياة وراء المجموعة الشمسية.

يجد علماء الكيمياء الحيوية وعلم الأحياء الجزيئي متعة في تفاصيل موضوعهم؛ إن مفتاح إيجاد النظام بين المواد الوفيرة هو مفهوم الوظيفة. يصرح الفقيه ألبرت لينينجير على الصفحة الافتتاحية لكتابه المدرسي (2) أن «العضويات الحية تتكون من جزيئات لا حياة فيها»، لكن هذه الجزيئات جزيئات خاصة. تختلف جزيئات الحياة عن الجزيئات الموجودة في العالم غير الحي، ليس في صفاتها الكيميائية، بل في صفاتها الحيوية: مع قليل من الاستثناءات، مثل منتجات الإفراغ، فإن كل جزيء يقوم بعمل خدمة للعضوية ككل. لا معنى لفكرة الوظيفة عندما تطبق على مكونات الغضار أو البترول، لأن تلك الجزيئات هي نتاج القوى الفيزيائية والكيميائية فقط، لكن الوظيفة تصبح ضرورية عندما نسأل لماذا الأوراق خضراء بينما الدم أحمر اللون. تدل الوظيفة على هدف، وبالتالي، على النظام. «إن الجزيئات التي تتشكل منها الأشياء الحية تعمل وفق جميع القوانين المألوفة للكيمياء، لكنها تتفاعل أيضاً مع بعضها البعض وفقاً لمجموعة أخرى من القوانين، سنشير إليها مجتمعة على أنها المنطق الجزيئي للحالة الحية» (2). سنشير في هذا الفصل في الطريق على أعقاب لينينجير. إن معظم محتويات الفصل من الحقائق مأخوذة من الكتب المدرسية التقليدية، وسيجد طلاب الكيمياء الحيوية القليل من الجديد فيه، ولكن بالنسبة للعامة فإنه مثل رشف القليل من الماء من خرطوم الإطفاء. حاولت أن أجعل هذا الفصل مفيداً للقارئ العام بالتأكيد على المبادئ وحذف التفاصيل؛ يمكن قراءة بعض هذه التفاصيل في كتاب بروس رينزبيرغر المفيد (3)، الموجه بالخاصة لجمهور العامة.

في غرضنا في هذا الفصل، يمكن أن نفكر في الخلية على أنها معمل كيميائي متطور ومعقد (الشكل 1.4). تدخل المادة، والطاقة، والمعلومات إلى الخلية من البيئة، بينما تخرج منتجات الإطراح والحرارة. إن هدف كامل العملية هو مضاعفة التركيب الكيميائي وتنظيم كامل الخلية الأصلية، مما يجعل خليتين تنموان حيث كانت توجد خلية واحدة من قبل. حتى في أبسط الخلايا، يتطلب ذلك تفاعلات متعاونة لعدة آلاف من الجزيئات الكبيرة منها والصغيرة، ويحتاج إلى مئات من التفاعلات الكيميائية المتزامنة. تقوم هذه بتحطيم الطعام، واستخلاص الطاقة، وصنع الطلائع، وتجميع المكونات، وقراءة وتنفيذ التعليمات الجينية والحفاظ على تناسق النشاط المسعور. يشير مصطلح «الاستقلاب» إلى مجموع كامل هذه العمليات الكيميائية، وهو مشتق من الكلمة اللاتينية «للتغيير». إن علم الكيمياء الحيوية إذاً، هو دراسة الأسس الكيميائية للنشاط الحيوي. إن هدفي هنا هو بالضرورة متواضع كثيراً: أن أقدم للقارئ المصطلحات، والاكتشافات، و الأفكار التي لا بد منها للتفكير الأعمق بطبيعة الحياة.



الشكل 1.4 الخلية كمعمل كيميائي.

## بروتين لكل مهمة

إن الطالب المبتدئ الذي يواجه لأول مرة غزارة التفاعلات الكيميائية التي تحصل في كل خلية، يميل لأن يشك بأن كل تفاعل يمكن أن يكون له فرصة بأن يحصل، يحصل بالفعل. تصحح النظرة الأدق ذلك الانطباع الخاطئ: في الواقع، إن الاستقلاب الخلوي انتقائي جداً وله دائماً هدف. يتوسط كل تفاعل كيميائي أنزيم محدد عمله هو أن يمكن ذلك التفاعل من السير بمعدل عال، عادة بتخصص عال وبأقل مقدار متشكل من المنتجات الجانبية التي لا فائدة منها. خطوة بسيطة فخطوة، تحطم مجموعة أنزيمات الخلية الأطعمة إلى مستقلبات ومن ثم إلى مكونات للخلية، مسخرة الطاقة من بعض التفاعلات لتقوم بتفاعلات أخرى (الشكل 1.4). تختار الأنزيمات القنوات التي تجري فيها المادة والطاقة. يمكن دراستها كجزيئات منفردة وكثيراً ما تدرس كذلك، لكنها تشتق معناها من كونها جزءاً من كل أوسع، الشبكة الاستقلابية.

كانت طريقة قيام الأنزيمات بعملها المحفز الغذاء، والذي يفوق بعدة مقاييس عمل الحافزات غير العضوية، دائماً سؤالاً أساسياً في الكيمياء الحيوية. لب الموضوع هو الارتباط النوعي، الصميم، المتين، للركيزة أو (الركائز) بالأنزيم. إن البروتينات (وجميع الأنزيمات هي في الواقع بروتينات) ليست لطخاً لا شكل لها، بل هي أشياء منحوتة، مجهزة بشقوق وفجوات تسمح بتطابق جزيئات معينة، بينما تنبذ الجزيئات الأخرى. يشتمل الارتباط عادة على تغيير في شكل كل من الركيزة والأنزيم، بما في ذلك حصول شدات وقوى تساهم في آلية التحفيز. إضافة إلى ذلك، فإن مكان التحفيز يعطي مجموعات نشيطة كيميائياً على شكل سلاسل جانبية لحموض أمينية تساهم فعلاً في التفاعل. إن الموقع التحفيزي، مفصل، لأداء مهمة خاصة، رابطاً بنيته بوظيفته.

يرمز مجين الإشريكية القولونية لحوالي 4,000 بروتيناً، ومجين الخمائر لـ

6,000؛ يلزم حوالي 50,000 بروتيناً أو أكثر لصنع الإنسان. ما الذي تقوم به جميعها؟ إن الكثير من البروتينات هي أنزيمات، ولكن بالطبع ليس كلها. تشكل بعضها سككاً لحركة العضيات، التي يتوسطها هي نفسها بروتينات محركة. تعمل البروتينات كمستقبلات للإشارات من ضمن الخلية أو من العالم الخارجي؛ إنها تنقل الغذيات، ومنتجات الإطراح والفيروسات عبر الأغشية. تعدل أيضاً البروتينات عادة نشاطات البروتينات الأخرى، أو نشاط الجينات. المبدأ العام هو أنه، عدا عن تخزين ونقل المعلومات الجينية وإنشاء الأقسام المستقلة، فإن كل ما تقوم به الخلية تقريباً يجري عن طريق البروتينات.

إن شرح الجوانب الوظيفية المتعددة للبروتينات ليس كيميائياً بقدر ما هو فيزيائي. يمكن لسلاسل الحموض الأمينية أن تطوى على عدة أشكال، كروية وخطية، يتحدد كل منها بتسلسل الحموض الأمينية التي تشكل البروتين المعني. عندما تطوى، فإن كلاً منها يشكل شكلاً فريداً له نموذج الخاص من الملامح البنيوية: العصيات والمفصلات، المنصات والقنوات، الثقوب والشقوق. الأكثر من هذا أن البروتينات بنيت مرنة وحركية كثيراً ما تغير شكلها عندما تتفاعل مع الروابط أو مع بعضها البعض. إن مجال الأشكال الثابتة التي يمكن أن تأخذها سلاسل الحموض الأمينية أوسع من مجال الصفوف الأخرى من الجزيئات الكبيرة، خاصة الحموض النووية، وتسمح لها مرونتها بالقيام بشتى الأفعال الميكانيكية التي تتطلبها الآلات الجزيئية.

تشكل البروتينات كحواجز وعناصر بنيوية جزءاً من التقليد الكيميائي الحيوي؛ أصبحنا نرى حديثاً أن الكثير من البروتينات أجهزة ميكانيكية تعتمد على الحركة المزودة بالطاقة للقيام بمهامها. حتى الأنزيمات يمكن أن ينظر لها بشكل مفيد من وجهة النظر هذه: مع تنامي حجم قائمة بنيت الأنزيمات أصبح معروفاً أن المواضيع النشيطة وعناصرها كثيراً ما تخضع لإعادة الترتيب كجزء من حلقة التحفيز ونظامها. توجد بروتينات أخرى لتقوم بالحركة الصريحة، إما للجزيئات أو للأشياء الأكبر. تنقل الحوامل الناقلة مواضع

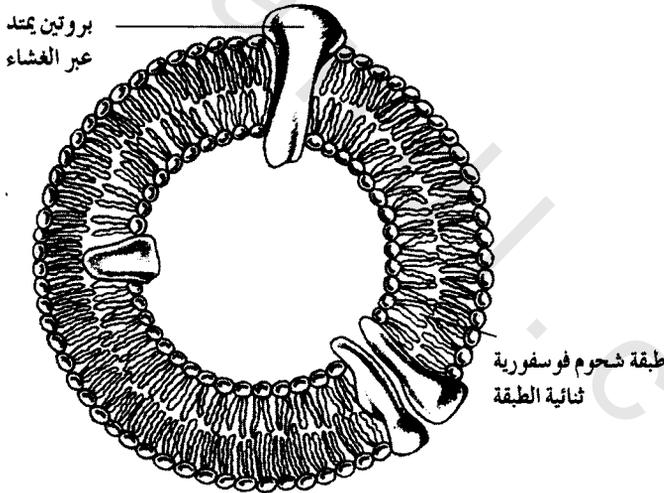
الارتباط من سطح غشاء إلى سطح آخر، ومن ثم تعود بها من جديد؛ تربط الحلقة الميكانيكية أحياناً مع مصدر للطاقة، محولة الناقل إلى مضخة. إن طلاب حقيقيات النوى يجدون باستمرار المزيد من البروتينات المحركة التي تنقل الحويصلات، أو الصبغيات، أو عناصر الهيكل الخلوي من مكان إلى آخر. أكثر الأمثلة شهرة هو الميوزين، الذي تكمن تغيرات شكله الدورية وراء تقلص العضلات وبعض أمثلة الحركة الخلوية. ولا تنسوا الجسيمات الريبية والبوليميرازات التي تنسخ وتضاعف المعلومات الجينية: إن الحركات التي تستخدم الطاقة أساسية في عملياتها. بينما تكشف الأفعال الجزيئية للحياة، تقدم الخلية نفسها كمجمع من الآلات الصغيرة؛ تلوح الهندسة الميكانيكية في الجريان الخفي للطاقة والمعلومات.

لا تمر الكثير من التعميمات في علم الأحياء دون توثيق، وينطبق ذلك على حالة البروتينات كأدوات لجميع المهام: من المدهش، أن بعض المهام تقوم بها الحموض الريبية النووية. يشكل الـ «ر.ن.أ. RNA» حوالي ثلثي كتلة الجسيمات الريبية تقريباً، وهو يلعب دوراً محفزاً في ربط الحموض الأمينية مع بعضها في أثناء عملية تشكل البروتين. يساهم الـ «ر.ن.أ. RNA» في بنية ووظيفة الكثير من العضيات الأقل شهرة، مثل الجزيئات التي تدخل في نقل البروتينات عبر الأغشية. الأكثر لفتاً للنظر، هو أن الـ «ر.ن.أ. RNA» يعمل لوحده أحياناً كحافز. يساهم الـ «ر.ن.أ. RNA» المحفز، أو الأنزيم الريبية، بشكل أساسي في منابذة الـ «ر.ن.أ. RNA»، وهي لا تتحدى هيمنة البروتينات في خط التحفيز. لكن اكتشافها في الثمانينات رمى جانباً الاتفاق العام بأن جميع الأنزيمات يجب أن تكون بروتينات، واقترح خطأً جديداً بالكامل للطلاب في بحث منشأ الحياة.

### الأغشية: تحفظ الانفصال، وتقرب من بعض

إن بنية الخلايا الحية مختلفة كثيراً عن بنية البيئة التي تعيش فيها. إن

هذا ممكن لأن كل خلية محاطة بغشاء، رقيق جداً ومرن، غير نفوذ جوهرياً للجزيئات الكبيرة والصغيرة. تتكون الأغشية الحيوية من الشحوم الفوسفورية (أو، في البدائيات، الشحوم الإيتيرية الموافقة)، التي تشكل تلقائياً بنية مغلقة ثنائية الطبقة (الشكل 2.4). يبعد اللب الزيتي للغشاء ثنائي الطبقتين الجزيئات المنحلة بالماء، وبذلك يشكل حاجزاً لانتشار معظم المواد؛ إن الماء نفسه، والأكسجين، والغازات الأخرى هي من بين المستثنيات. إن الأغشية ضرورية للحياة مثل الجينات والبروتينات: «لكي تبقى حياً يجب أن تتماسك ضد التوازن، وتحافظ على اللا توازن، وتخزن ضد ضياع الطاقة، ويمكنك فقط أن تقوم بذلك بأغشية في نمطنا هذا من العالم» (4).



الشكل 2.4. بنية الأغشية الحيوية: تشكل الشحوم الفوسفورية البنية الأساسية، إن البروتينات التي تمتد عبر الأغشية تتوسط مرور الغذائية والجزيئات الأخرى.

النتيجة الطبيعية هي أن الخلايا تحتاج إلى طرق خاصة لنقل الغذائية إلى الداخل ومنتجات الإطراح إلى الخارج. يتحقق ذلك، مع القليل من

المستثنيات، بمساعدة بروتينات تمتد على عرض الغشاء، واصلة الأوساط المائية في الداخل والخارج. إن البروتينات الناقلة تماثل الأنزيمات في التعرف على مواد معينة وربطها، لكن معظمها لا يحفز أي تفاعل كيميائي، بل فقط ينقل المادة من طرف إلى آخر بتحويل توجه موقع الارتباط من سطح إلى آخر. ترتبط إعادة التوجيه في حالات معينة بمصدر للطاقة، مما يسمح للبروتين الناقل بأن «يضخ» المادة ضد ممال في التركيز، بينما يسهل بعضها الآخر مجرد الانتشار المتوافق مع الميل. قد يحتوي الغشاء البلاسمي للخلية على ما يقارب مئة حافز نقل مختلف، كل منها نوعي إلى حد أو آخر لمادة معينة.

تحمل البروتينات الناقلة المواد؛ بينما تتعامل المستقبلات مع المعلومات. تحس الخلايا الجرثومية وجود الغذائية في الوسط حولها بواسطة بروتينات خاصة تمتد على عرض الغشاء البلاسمي. عندما يتحد غذي ممكن مع البروتين المستقبل، فإن الأخبار تنتقل عبر الغشاء بتبدلات في التشكيل؛ تفعل هذه بدورها أنزيماً أو سلسلة من الأنزيمات. إن ما يمر عبر الغشاء ليس مادة ولا طاقة، لكنه إشارة: «الآن،» أو أحياناً «هنا».

لا تظهر الجراثيم إلا غشاء واحداً، الغشاء البلاسمي الذي يحدد الخلية؛ لكن في الخلايا حقيقية النوى، تشكل الأغشية داخل الخلايا مظهراً جلياً. يشتمل كل غشاء داخل خلوي على فراغ معين تكوينه ووظيفته متميزان إلى حد ما، يتصل مع السائل السيتوبلاسمي عن طريق حافزات نقل متخصصة. إن هذه الحفازات حركية أيضاً، تتحد مع بعضها وتنفصل بطريقة محكمة ووظيفية.

لا يقتصر المرور عبر الأغشية على الغذائية الصغيرة ومنتجات الإطراح. تتوضع الكثير من المكونات في الخلية الجرثومية خارج الغشاء الخلوي: جدار الخلية، ومجموعة من الأنزيمات، والبروتينات التي تعمل

كمستقبلات للإشارات البيئية، والسياط، وعضيات السطح الأخرى. لذلك يجب على الخلايا أن تفرز جزيئات معقدة كثيراً، بما فيها طلائع الجدار وبروتينات كاملة، ويجب عليها في نفس الوقت أن تحافظ على سلامة غشائها المحيط. إن دور الأغشية، مثل دور البحر في التاريخ البشري، مزدوج: إنها تفصل بين الأقسام بينما تسهل جريان المادة والمعلومات. عندما يفكر المرء بالأغشية، فإنه يقف على الحدود بين الجزيئات والخلية.

### الطاقة، والعمل والحيوية

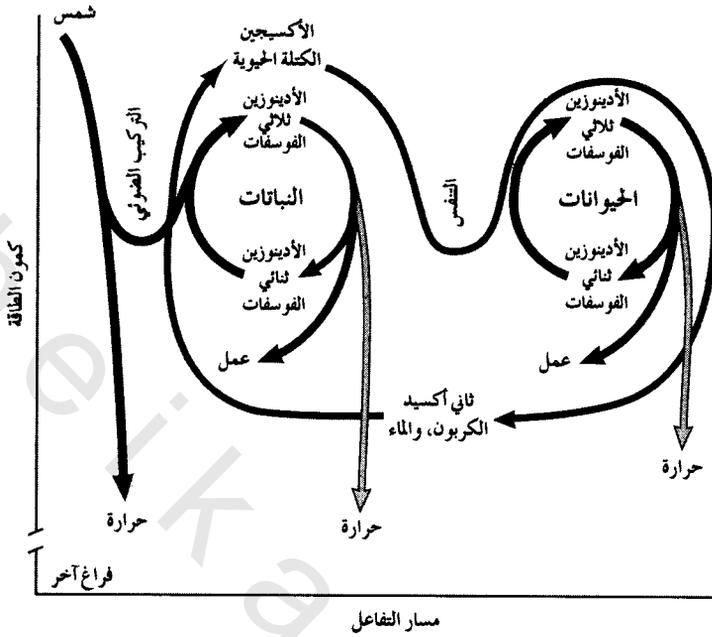
إن جريان المادة عبر الخلايا والعضويات هو في الواقع عملية يومية؛ أما جريان الطاقة فلا يدرك بالحس، لكنه بالمثل جوهري جداً، ويتوسط كلاً من الجريانين شبكة معقدة من التفاعلات الكيميائية التي تشكل الاستقلاب الخلوي. إن القدرة على التقاط الطاقة وتسخيرها لأداء أنواع متنوعة من العمل شرط ضروري للحياة. بإدراك الطاقة ودورها في علم الأحياء، وصل البحث عن القوة الحية إلى نهايته.

يمكن تمثيل الاقتصاد الخلوي باختصار بالرسم الجرياني الذي تتحول فيه الغذيات والطاقة والمعلومات إلى المزيد من الخلايا ومنتجات الإطراح والحرارة (الشكل 1.4). يشتمل النمو والتكاثر والترميم على تصنيع جزيئات كبيرة وصغيرة، يصنع كل منها عبر خطوات كيميائية متلاحقة. يمكن وصف معظم هذه الخطوات على أنها «عمل» من حيث أنها لا تحصل عفويًا. خذ البروتينات. إن الميل الطبيعي للبروتينات هو أن تتباعد؛ لكي تصنع البروتينات، فإن التفاعل يجب أن يجري مرتقياً تلة حرارية ديناميكية، بعيداً عن التوازن. يصح نفس الشيء مع عمليات كيميائية حيوية أخرى: نقل الغذيات ضد ميل من التراكيز، توليد قوى فيزيائية أو كمونات كهربائية، وحتى النقل الدقيق للمعلومات الجينية، كلها تمثل عملاً من الناحية الحرارية الديناميكية. يمكن أن تحصل هذه الأعمال فقط لأن الخلايا تزوج وظيفة

العمل بمصدر الطاقة. في الواقع، تعرف الطاقة بالشكل التالي: هي القدرة على القيام بالعمل. تدور الطاقة الحيوية حول مصادر الطاقة الحيوية، والآليات التي تزدوج فيها الطاقة مع العمل المفيد (5).

إن الكون مشتعل بالطاقة، لكن العضويات الحية تعتمد على مجرد أنواع قليلة منها. إن المصدر النهائي للطاقة لمعظم العمليات الحيوية هو ضوء الشمس. إن جزءاً قليلاً من الضوء الذي يصل إلى سطح الأرض يمتص من قبل حبيبات اليخضور، وهي عائلة من الجزيئات التي توجد في جهاز التركيب الضوئي للأشنيات، والنباتات وجراثيم معينة. يبدأ امتصاص الضوء سلسلة معقدة من التفاعلات الكيميائية التي تحول (أو تنقل) طاقة الضوء إلى شكل كيميائي (الشكل 3.4). تستخدم الطاقة عندئذ، مرة أخرى عبر تفاعلات كيميائية، لتقوم بالكثير من المهام التي تجدها الأشياء الحية مفيدة، وهي تتحطم في النهاية إلى حرارة وتشتع في الفضاء. إن العضويات التي لا تستطيع أن تقوم بالتركيب الضوئي (الحيوانات، الفطور، ومعظم الجراثيم) تحصل على الطاقة من تحطيم المواد العضوية، عادة بالأكسدة (التنفس). حيث أن المادة العضوية مشكلة بالأساس بالتركيب الضوئي، فإن كامل الكرة الحيوية تعيش على إحسان الشمس. لم يخطئ القدامى عندما اعتبروا الشمس ينبوع الحياة!

تأخذ المستنثيات من هذه النظرة المتمركزة على الشمس للطاقة الشاملة شكل الجراثيم التي تعيش من العمليات غير العضوية، مثل إرجاع ثاني أكسيد الكربون إلى الميثان أو أكسدة كبريت الهيدروجين. درست بعض هذه الجراثيم «الكيميائية التغذوية» بالتفصيل، خاصة المولدة للميثان التي تعيش في المعدة الأولى للبقرة، لكن لا يعرف إلا القليل عن معظمها حتى من قبل علماء الأحياء الدقيقة. ينتمي الكثير من المتغذيات كيميائياً لمقاطعة البدائيات. تزدهر عادة في البيئات غير الملائمة غير التقليدية اللا هوائية، أو الحامضة جداً أو الحارة جداً، التي تجعل دراستها صعبة؛ لم يستطع زرع الكثير منها



المشكل 3.4. جريان الطاقة عبر العضويات الحية. يلتقط جزء من الطاقة الضوئية التي تصل الأرض من قبل عضويات التركيب الضوئي، على شكل كتلة حية وأدينوزين ثلاثي الفوسفات. تولد الحيوانات ومعظم العضويات الدقيقة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات بتحطيم المادة العضوية، المنتجة في الأساس بالتركيب الضوئي. يتحطم الأدينوزين ثلاثي الفوسفات خلال أداء العمل. تنتشر الطاقة في النهاية كحرارة. يشير الخط القاتم إلى جريان الكربون، بينما يشير الخط الأفتح لجريان الطاقة.

أبدأ في مزارع نقية. كانت الممارسة التقليدية هي اعتبار المتغذيات كيميائياً على أنها مثيرة للفضول، مثيرة كيميائياً حيوياً، لكن ذات أهمية ضئيلة لميزانية طاقة الأرض؛ قبل خمس عشرة سنة أعطيتها أهمية قليلة فقط (5). لكن ذلك قد يكون فعلاً منظوراً خاطئاً، لسببين. الأول، أن الجراثيم تظهر بشكل متزايد في أماكن كان يظن سابقاً أنها عقيمة، خاصة في الصخور العميقة الساخنة لقشرة الأرض. إن أماكن السكن التي تناسب العضويات التي تستطيع أن تعيش على العمليات الجيولوجية الكيميائية للحصول على الطاقة تبدو الآن واسعة جداً حتى أن سكانها قد يشكلون جزءاً كبيراً من الكتلة

الحية في العالم (6). ثانياً، هناك أسباب تدعو للشك بأن أبكر العضويات قد اعتمدت على مصادر الطاقة اللاعضوية (7). إذا صح ذلك، فإنه سيبدل مفهومنا عن كل من جريان الطاقة الشامل وعلاقتها بمنشأ الحياة.

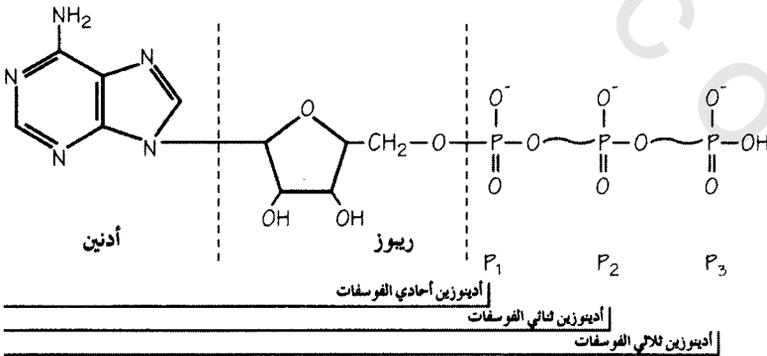
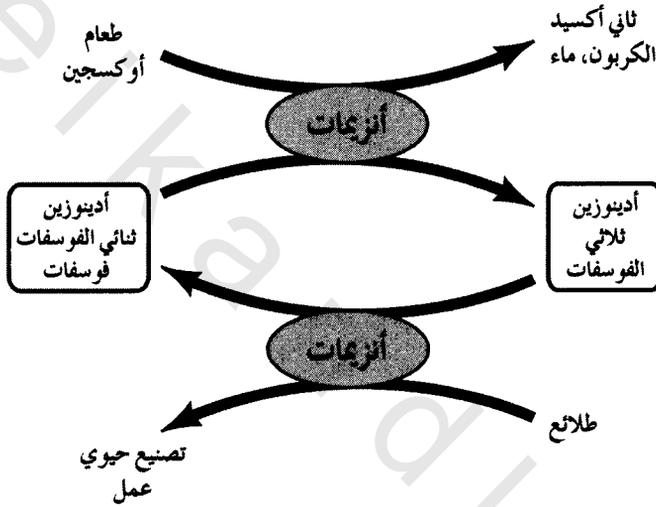
إن الطاقة بالنسبة لعلم الأحياء تعادل ما يمثله المال بالنسبة للاقتصاد، الطرق التي تشتري بها العضويات البضائع والخدمات، وحيث أن معظم هذه الأخيرة كيميائية في طبيعتها (التركيب الضوئي مثلاً)، فإن الطاقة يجب أن تقدم بشكل كيميائي. يمكن لعدد من الجزيئات الصغيرة أن تعمل كمتبرعات بالطاقة للتفاعلات الكيميائية، ويعمل واحد منها كعملة عالمية للطاقة: الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (الشكل 4.4 أ)، الذي هو عضو في صميم مجموعة المستقبلات الحيوية. يساهم الأدينوزين ثلاثي الفوسفات في معظم العمليات التي يدعمها. تخدم مجموعة الأدينوزين كيد إمساك ترتبط بالبروتينات التي تتعامل مع الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، حيث تكون مجموعات الفوسفوريل الثلاثة هي النهاية العاملة للجزيء. تنقسم المجموعة الفوسفورية النهائية (أحياناً آخر إلى مجموعتين) في سياق نقل الطاقة لتعطي ثنائي الفوسفات (أو وحيد الفوسفات، بالترتيب). هناك رغبة لا يمكن مقاومتها، مع أنها غير صحيحة، بأن نتخيل الطاقة الاستقلالية محافظاً عليها، أو مختزنة، في «الروابط عالية الطاقة» التي تربط المجموعات الفوسفورية. لوضع كل شيء في نصابه، إن الميل الشديد للأدينوزين ثلاثي الفوسفات لأن يتخلى عن المجموعات الفوسفورية، إما للماء أو لجزيئات أخرى، هو الذي يجعله حاملاً مناسباً لنقل الطاقة الكيميائية. يمكننا أن نفترض، لعدة أغراض، أن علم الطاقة الحيوي يتألف من العمليات التي تنتج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (والمستقبلات الأخرى «الغنية بالطاقة»)، وتلك التي تستهلك تلك المستقبلات (الشكل 4.4 ب). كما في الاقتصاد، فإن الارتباط بين العرض والطلب حركي جداً. تبقى الطرق الرئيسية للطاقة، التنفس والتركيب الضوئي، معدلات الأدينوزين ثلاثي الفوسفات/الأدينوزين ثنائي

الفوسفات عالية، بعيداً جداً عن التوازن، ويسمح ذلك بدوره للأدينوزين ثلاثي الفوسفات بأن يخدم كمترع بالطاقة، مبعداً التفاعلات التي يساهم فيها عن التوازن. إن عمليات التركيب الضوئي، وأيضاً تلك العمليات التي تشمل على الحركة أو النقل، تستمد الطاقة إما من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات أو من أحد حوامل الطاقة الأكثر تخصصاً، وترتبط هذه الأخيرة بالزوج أدنين ثلاثي الفوسفات/الأدينين ثنائي الفوسفات، بنظام من معدلات أسعار التحويل.

كيف تصنع إذاً العضويات الأدينوزين ثلاثي الفوسفات الذي تحتاج إليه؟ إن الطريقتين الأساسيتين اللذين يولدان الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ويعيدان توليده يسميان الفسفرة المؤكسدة والفسفرة الضوئية - وهما تحصلان بالتنفس وامتصاص الضوء على الترتيب. يعتمد كلاهما على عمل سلاسل من الشكل 4.4. يعمل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات كعملة الطاقة المركزية في العمليات الحيوية. (أ) الأدينوزين ثلاثي الفوسفات؛ تمثل الخطوط المنحنية «الروابط عالية الطاقة» التي تكمن وراء عمل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات. (ب) الاكتساب والصرف: كيف تزواج حلقة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات العمليات المنتجة للطاقة مع العمليات المستهلكة لها.

البروتينات الحافزة المغروسة في الغشاء: الغشاء الداخلي للمتقدرات، أو الغشاء الثيلاكويدي لحبيبات اليخضور أو الغشاء البلاسمي لجراثيم معينة. بقيت كيفية إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات لغزاً عدداً من السنين، إلى أن اكتشف أن العملية في أساسها كهربائية. إن كلاً من السلسلة التنفسية، وهي مجموعة حاويات من البروتينات التي تتوسط أكسدة المواد بالأكسجين، وسلسلة التركيب الضوئي المماثلة، يولدان تياراً من البروتينات عبر الغشاء الذي تتوضع فيه هذه البروتينات. تفعل هذه التيارات تشكل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، وتخدم أيضاً بشكل مباشر كمصدر للطاقة لوظائف عمل معينة. يمكننا إذاً أن نفكر بالأدينوزين ثلاثي الفوسفات وتيار البروتون (بشكل أدق،

كمونات البروتون) كعملات للطاقة بديلة عن بعضها وقابلة للتحويل. يدفع لبعض الوظائف بعملة واحدة، وبعضها الآخر بالعملة الأخرى. لكن هذا الموضوع، مثل المواضيع الأخرى التي تلعب فيها الأغشية دوراً، يأخذنا عبر الحدود التي تفصل العمليات الجزيئية عن العمليات الخلوية؛ سوف نعود لذلك في الفصل 5.

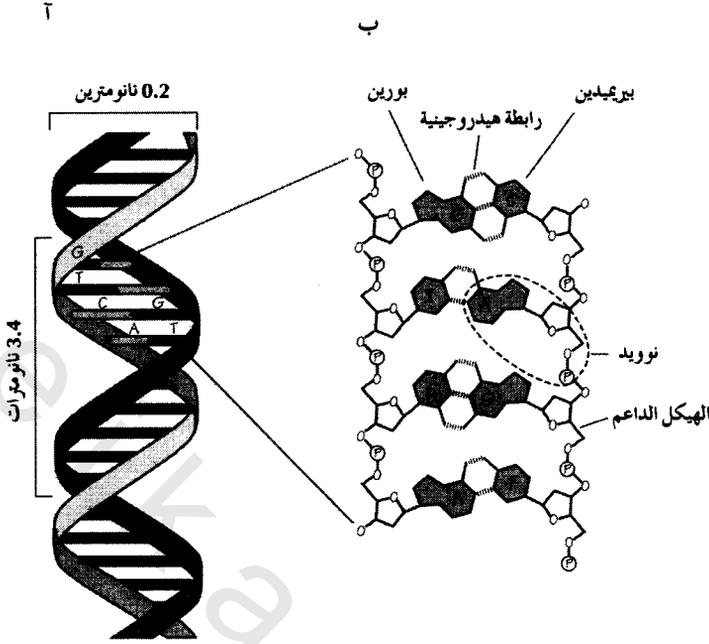


## المعلومات الجينية

إن السمة المميزة للعضويات الحية، التي لا يشاركها فيها أي شيء آخر، هي احتواؤها على برنامج جيني يعين التكوين الكيميائي لتلك العضوية. إن للبرنامج سمتين جوهريتين متعلقتين ببعضهما البعض، أولاً، «تقرأها» العضوية، ويتم التعبير عن المعلومات المحتواة فيها. ثانياً، تتضاعف بكل أمانة كلما تكاثرت العضوية. تحصل أخطاء نادرة خلال التضاعف، وتستمر من ذلك الوقت فصاعداً وتغير عادة البرنامج الجيني. يحدد الانتقاء الطبيعي المطبق على العضوية وليس على الجينات، ما إذا كانت هذه الطفرات ستتفش أو تفشل. تغير الطفرات النمط الجيني، ويقيم الانتقاء الطبيعي النمط الظاهري الناتج.

اكتشفت الطبيعة الكيميائية للمادة الجينية، الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين أو الـ «د.ن.أ. DNA»، منذ أكثر من نصف قرن بقليل، سنة 1944، ونشر التقرير عن بنيتها بعد عقد من الزمن. سرعان ما أصبح الحلزون المزدوج رمز فرع جديد من المعرفة، علم الأحياء الجزيئي، الذي موضوعه الأساسي هو طبيعة، وتضاعف، والتعبير عن المعلومات الجينية (وخلال العقد الأخير من الزمن، المناهضة بها للأعراض البشرية). يبرز اكتشاف كيفية بناء الجينات وما الذي تقوم به كواحد من أرقى الإنجازات الفكرية في القرن العشرين. إن الكتب المدرسية، الملزمة بطبيعتها بحمل عبء كبير من تفاصيل الحقائق، نادراً ما تنقل أكثر من الملامح الأساسية لتلك الحادثة الفريدة. يمكن للقارئ الفضولي أن يجد الكثير من البصيرة في العلم والشخصيات المعنية في مقالات سنتن وتشارغاف، وخاصة في سرد هـ. ف. جلدسون الحي واللطيف لنشوء علم الأحياء الجزيئي (8).

يحمل الـ «د.ن.أ. DNA» النوعية الجينية. تنشأ الوظائف الجينية للـ «د.ن.أ. DNA» مباشرة من بنيته الكيميائية (الشكل 5.4). يتألف الـ «د.ن.أ.



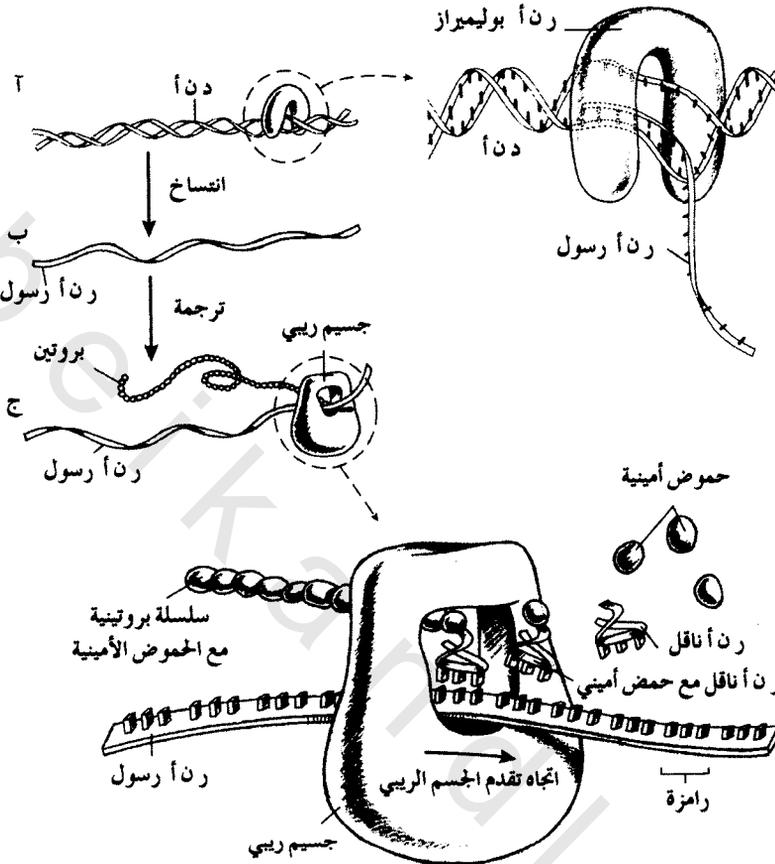
الشكل 5.4، الأسس الكيميائية للوراثة. (أ) الحلزون المزدوج. (ب) فك التفاف الحلزون، لتحديد النوويدات، وأسس البورين والبيريميدين، والروابط الهيدروجينية التي تمسك السلسلتين مع بعضهما البعض. أ. أدنين، غ. غوانين، سي. سيتوزين، ت. تيمين.

DNA من سلسلتين من كثرات النوويدات، ملتفتين إحداهما حول الأخرى مشكلتين حلزوناً مزدوجاً. إن تسلسل نوويدات إحدى السلسلتين مكمل لتسلسل الأخرى: حيث تحتوي إحداهما على أساس الأدينين، يقابله في الأخرى التيمين؛ وحيث تحتوي الأولى على الغوانين، تقابله في الثانية السيتوزين. إن الروابط الهيدروجينية الضعيفة لكن الكثيرة بين الأسس المتكاملة هي التي تمسك السلسلتين إلى بعضهما البعض. تدل هذه البنية مباشرة على النوعية الجينية، إن «المعلومات» التي تميز إحدى الجينات عن الأخرى، تكمن في تتابع النوويدات. الأدق من ذلك، حيث أن الهيكل السكري - الفوسفاتي هو نفسه في جميع جزيئات الـ «د.ن.أ. DNA»، فإن النوعية يجب أن تحمل بتسلسل أسس البورين والبيريميدين التي تبرز من

ذلك الهيكل (الشكل 5.4). تتكون الطفرات من تغيرات في طبيعة أو ترتيب هذه الأسس. لقد أدرك منذ البداية أن البنية المزدوجة يمكن أن تتضاعف بدقة تامة عندما تنقسم الخلية: يسمح للسلسلتين بفك الالتفاف والانفصال عن بعضهما، ويعمل كل تسلسل منهما كقالب تتشكل عليه السلسلة الجديدة المكتملة لذاتها. نعلم الآن أن تلك هي، من ناحية المبدأ، الكيفية التي يتضاعف فيها الـ «د.ن.أ. DNA»، وهي عملية يتواسطها أنزيم الـ «د.ن.أ. DNA» بوليميراز. لكن الآلية الحقيقية، هي في الواقع أكثر تعقيداً لسببين. أولاً، إن سلسلتي الـ «د.ن.أ. DNA» المتكاملتين تتوضعان باتجاهين متعاكسين (توازي مضاد)، ولذلك يجب أن يجري نسخهما بآليات مختلفة، وثنائياً، لأن هناك حاجة لأدوات خاصة لازمة للتأكد من أن عملية النسخ أقرب ما تكون إلى الخلو - من - الخطأ. يجدر أن نكرر هنا أنه، ما خلا الفيروسات، فإن الـ «د.ن.أ. DNA» مادة جينية عالمية، ويمثل تضاعفه آلية مررت فيها المعلومات من جيل إلى الجيل التالي على مدى أكثر من ثلاثة بلايين سنة.

الـ «د.ن.أ. DNA» يصنع الـ «ر.ن.أ. RNA» الذي يصنع البروتين. حتى قبل أن تفهم طبيعة المادة الجينية، فقد تم إدراك أن الجينات تحدد بشكل ما صفات البروتينات، وأنه، كقاعدة، تشرف كل جينة على بروتين واحد معين. تلك هي الطريقة التي تحدد فيها الجينات الخلايا. لكن الحلزون المضاعف لم يشرح بحد ذاته كيف تحدد الجينة بنية ووظيفة البروتين الموافق. كان يجب أن يكتشف ذلك خطوة بخطوة، وكان يجب تخيل جميع الخطوات قبل أن تشاهد. كان كل من الـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول، والـ «ر.ن.أ. RNA» الناقل، والجسيمات الريبية، - وحتى تلك المجموعة الشاملة من عشرين حمض أميني - يمثل قفزة من الخيال، ترجمت لحقيقة بالتفكير وبالكثر من الساعات الشاقة على طاولة المختبر.

تدرس هذه الخلاصة اليوم لكل طالب في المرحلة الثانوية (الشكل



الشكل 6.4. سر الحياة: منظور جزيئي. (الزاوية العلوية اليسرى) كيف تتضاعف المعلومات الجينية، وتنتسخ إلى رنا رسول، وترجم إلى بروتينات. (الزاوية العلوية اليمنى) الانتساخ. الرنا بوليميراز هو الأنزيم الذي يربط النويدات مع بعضها بالنظام الذي يكمل شريط الدنا الذي ينتسخ. (الأسفل) الترجمة ووظيفة الجسيمات الريبية. تربط الجسيمات الريبية الحموض الأمينية في سلسلة متنامية؛ يقدم الرنا الناقل الحموض الأمينية المفعلة؛ ويحدد الرنا الرسول ترتيب، أو تسلسل، الحموض الأمينية.

6.4). تحدد الجينات بنية البروتينات لأن تسلسل الأسس في الـ «د.ن.أ. DNA» يحدد تسلسل الحموض الأمينية في البروتين الموافق. نسمي ذلك نقل «المعلومات»، التي هي ترتيب محدد من الرموز، من الـ «د.ن.أ. DNA» إلى البروتين. تتحدد بشكل سنة هوية ووظيفة البروتين بشكل كامل بتسلسل

حموضه الأمينية؛ تطوى سلسلة الحموض الأمينية الخطية فوراً إلى شكل معين ثلاثي الأبعاد، وتعتمد وظيفة البروتين على هذا الشكل. يمكن، في الجراثيم، وضع مخطط تسلسل الحموض الأمينية نقطة فنقطة حسب تسلسل النويدات في الجينة الموافقة. إن الخلايا حقيقية النوى أكثر تعقيداً، حيث تحتوي على امتدادات من الـ «د.ن.أ DNA» التي لا ترمز لتسلسل حموض أمينية. تقص هذه القطع عندما يتم التعبير عن الجينات؛ لا يزال عمل هذه القطع موضع جدال. إن مجموعة القواعد التي تحدد أيّاً من تسلسل الأسس يعين كلاً من الحموض الأمينية العشرين المعيارية هو ما يعرف بـ «رموز الجينات». إنه راموز ثلاثي لا يوجد فيه تداخل: تحدد ثلاثة أسس متتالية كل حمض أميني (أدينين أدينين تحدد الفينيل ألانين؛ أدينين أدينين تيمين تحدد الليوسين)، وهذه إحدى الأمور المشتركة الشاملة في العضويات الحية. إن قائمة الرموز التي تحدد أيّاً من الثلاثيات تحدد أيّاً من الحموض الأمينية العشرين ليس لها أساس نظري، وكان يجب أن تتحدد بالتجربة.

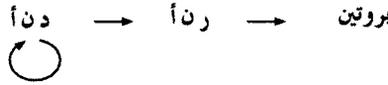
إن أي تبدل في تسلسل الـ «د.ن.أ DNA»، عندما يتضاعف، يورث منذ تلك اللحظة فصاعداً؛ ذلك هو الأساس الكيميائي للطفرات، وبالتالي الكثير من التنوع الجيني ضمن المجموعة السكانية. كثيراً ما يسبب هذا التبدل في التسلسل (لكن ليس دائماً) تبديلاً موافقاً في تسلسل الحمض الأميني الذي تعينه تلك الجينة، وإن الكثير من هذه التبدلات (ولكن ليس كلها على أية حال) تؤدي إلى تبدل حاصل في شكل ووظيفة البروتين الناتج. تأخذ الطفرات عدة أشكال: قد تنتج عن أخطاء نادرة في التضاعف أو من أذيات بيئية مثل الأشعة؛ وقد تكون محددة بأساس وحيد أو قد تشمل ضياع جزء من الصبغي يحمل الكثير من الجينات. لكنها كلها تشترك في أمر واحد: في الطبيعة، تحصل الطفرات بشكل عشوائي. تحصل التنوعات بحوادث مصادفة غير متوقعة.

على الرغم من أن الآليات التي يحدد فيها تسلسل النويدات تسلسل

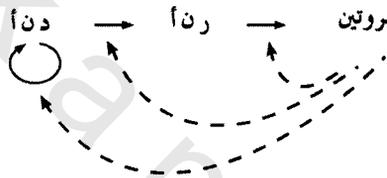
الحموض الأمينية آليات معقدة، فإن المبادئ بسيطة جداً (الشكل 6.4). باختصار، يتنسخ أولاً تسلسل أحد شريطي الـ «د.ن.أ DNA» إلى شكل أكثر قابلية للنقل، شريط منفرد من جزيء الـ «ر.ن.أ RNA» يخرج إلى السيتوبلازما. إن إنتاج هذا الـ «ر.ن.أ RNA» الرسول هو مهمة الـ «ر.ن.أ RNA» بوليميراز، وإن تسلسل الأسس في الـ «ر.ن.أ RNA» الرسول مكمل لتسلسل الـ «د.ن.أ DNA»، أساساً بأساس (عدا عن قطع الـ «د.ن.أ DNA» غير المرمزة التي تقص). يؤلف الـ «ر.ن.أ RNA» الرسول شريط تسجيل يقرأ، ويترجم إلى لغة البروتينات، من قبل الجسيمات الريبية. تثبت الجسيمات الريبية، وهي مركبات معقدة بحد ذاتها، اصطفاف الحموض الأمينية، حمض لكل ثالث من النويدات كما تحده قائمة الروامز، ومن ثم تربطها ببعضها البعض. تقوم الجسيمات الريبية، مع الجزيئات المتبرعة بالطاقة المتعلقة بالأدينوزين ثلاثي الفوسفات، بالعمل الكيميائي لكنها لا تساهم بأية معلومات: إن التسلسل الذي تصطف فيه الحموض الأمينية يتحدد بالكلية بشريط الـ «ر.ن.أ RNA» الرسول. لكن الآليات الجزيئية معقدة بشكل مروع. على سبيل المثال، لا يمكن للـ «ر.ن.أ RNA» الرسول أن يتعرف على الحموض الأمينية مباشرة. إنه يتعرف على الحموض الأمينية المرتبطة بأداة تكييف، جزيء «ر.ن.أ RNA» صغير يسمى الـ «ر.ن.أ RNA» الناقل، الذي يصطف على راموز الـ «ر.ن.أ RNA» الرسول بأحد أطرافه بينما يقدم الطرف الآخر الحمض الأميني الصحيح للجسيم الريبى (الشكل 6.4).

تلخص النتيجة في الجملة المألوفة «الـ «د.ن.أ DNA» يصنع الـ «ر.ن.أ RNA» الذي يصنع البروتين». حيث «يصنع» تعني «أن تحدد تسلسل»، حيث أن صنع جميع هذه الجزيئات هو في الواقع مسؤولية أنزيمات معقدة مثل الـ «ر.ن.أ RNA» بوليميراز أو الجسيمات الريبية. يصح نفس الشيء بالنسبة للـ «د.ن.أ DNA» تسلسل الجيل التالي، لكن من الخطأ جداً الحديث عن الـ «د.ن.أ DNA» أنه جزيء ذاتي التضاعف.

يجب أن يوجد أنزيم يسمى الـ «د.ن.أ. DNA» بوليميراز لمضاعفة أي تسلسل للدنا. يمكننا أن نلخص جريان المعلومات بالتسلسل الخطي



لكن خط الإنتاج يقوم بالتلقيح الراجع: في كل مرحلة من المراحل، هناك حاجة لبروتينات معينة يعينها أو يرمز لها الـ «د.ن.أ. DNA» تقوم بالعمليات الكيميائية.



إن أي طريق للاتصال عرضة للخطأ. لقد حسب أن العملية الأساسية لصنع البروتين الملخصة أعلاه تضع حمضاً أمينياً خاطئاً مرة على الأقل في كل 200 حالة. هذا ليس جيداً بما يكفي في الواقع، حيث أن الكثير من البروتينات لا توجد إلا في نسخ قليلة في كل خلية ويمكن للخطأ أن يكون قاتلاً. إن النسبة الفعلية للخطأ أقرب إلى واحد في كل 4000، ويتحقق ذلك بمساعدة بروتينات ملحققة «مصححة لقراءة» انتساخ الـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول وتراقب أداء الجسيمات الريبية. إن تصحيح القراءة أهم حتى عند تضاعف الـ «د.ن.أ. DNA»، ويضمن ذلك معدل الطفرات القليل إلى أساس واحد في كل مليون لكل دائرة تضاعف، أو حتى أقل من ذلك.

المبدأ المركزي: إن نقل التعليمات الجينية من الـ «د.ن.أ. DNA» للبروتينات له مظهر جوهري آخر: إنه وحيد الاتجاه. تتدفق المعلومات من الـ «د.ن.أ. DNA» إلى الـ «ر.ن.أ. RNA» (وفي ظروف خاصة، بالاتجاه

المعاكس أيضاً)، ومن ثم إلى البروتين، ولكن لا تتدفق أبداً من البروتين للحموض النووية. دعوني أضع هذه العبارة بشكل أكثر صحة. ينعكس تغير التسلسل في الجينة، أي الطفرة، بتغير في تسلسل الحموض الأمينية للبروتين الذي ترمز له الجينة. تتم وراثه الطفرة أيضاً في نسخ تلك الجينة. لكن تغير تسلسل الحموض الأمينية لبروتين (الذي يحصل، على سبيل المثال، ببعض العمليات الكيميائية) لن يورث أو يحافظ عليه في أي تسلسل للدنا. حتى لو كان البروتين المتغير أنزيمياً يضاعف الـ «د.ن.أ. DNA»، فإن معدل أو دقة تحفيزه قد تتأثر ولكن لا يمكن أن يحصل تأثير نوعي (قابل للتكرار) على تسلسل مضاعفات الـ «د.ن.أ. DNA».

كان كريك (9) هو الذي وضع مبدأ أن المعلومات تتدفق باتجاه واحد من الحموض النووية إلى البروتينات ولكن ليس أبداً بالاتجاه المعاكس، وسمي المبدأ «بالمبدأ المركزي في علم الأحياء». كما في القوانين الحرارية الديناميكية، فإن المبدأ لا يعتمد على الدليل المباشر ولكن على غياب أي استثناء معروف. يمثل المبدأ المركزي، على المستوى الجزيئي، المبدأ الحيوي المعروف جيداً أن الصفات المكتسبة لا تورث (والذي، بالمناسبة، له بعض الاستثناءات؛ انظر الفصل 7). لا يمكن الوصول إلى معلومات التسلسل إلا عن طريق الجينات. يجب أن يتم التغيير على مستوى الـ «د.ن.أ. DNA»، عادة عبر طفرة. ويحكم على المعنى الحيوي، أو قيمة، هذا التعديل على مستوى البروتين، المستوى الوظيفي المعبر عنه في العضوية ككل. يبدو أنه لا توجد أية طريقة يمكن فيها للتبدلات في البيئة أن تحدث طفرات محددة في الجينات. مهما كانت الحاجة ماسة، فلا بد أن يحصل التغيير عبر الطفرات بالصدفة.

### طي البروتينات: إعطاء معنى لرسالة

تتدفق المعلومات الجينية بنمط خطي من تسلسل الأسس في الـ «د.ن.أ. DNA» إلى تسلسل الحموض الأمينية في البروتينات. لا مناص من

المقارنة بالحروف والكلمات، يتعزز ذلك باستخدام الاصطلاحات المجازية في المهنة (ترمز الرسائل على شريط تسجيل، تصحح القراءة، تنتسخ وترجم، مقترنة أحياناً مع بعضها، أحياناً يكون لها معنى، أو معنى مضاد، وفي أسوأ الأحوال تكون بلا معنى)، ويمكن تقييم نوعية المعلومات المنقولة باستخدام الحسابات المشتقة من الأبحاث التي أجريت وقت الحرب لتقييم دقة الاتصالات. لكن التسلسلات هي مجرد خيوط من الرموز التي ليس لها أهمية ضمنية. إن ما يهم في نهاية اليوم في العملية الجينية هو تعيين شكل البروتين الذي يقوم بالوظيفة الحيوية. إن طي متعدد الببتيدات الناشئ، وتحوله من وحيد البعد إلى ثلاثي الأبعاد، هو ما يعطي الرسالة معناها.

لقد اكتشف كريستيان أنفينسن وزملاؤه المبادئ التي تتحكم بهذا التحويل منذ أربعين سنة. وجدوا بالعمل على الأنزيم الصغير ريونوكلياز أن البروتين «الممسوخ» (أي غير المطوي) يعيد طي نفسه تلقائياً إلى شكله الأصلي خلال أقل من دقيقة، مستعيداً في نفس الوقت نشاطه الحافز. عدا عن الدائرة المناسبة، فلا حاجة لأي مصدر للطاقة أو أية مادة أخرى. لقد أجريت تجارب من هذا النوع بالكثير من البروتينات الأخرى أيضاً، وأدت كلها إلى نفس الاستنتاج العام: إن ترتيب الحموض الأمينية كاف تماماً لأن يحدد التشكيل ثلاثي الأبعاد للبروتين، وفاعليته الحيوية أيضاً. يقتضي ذلك أن الشكل والوظيفة ضمنياً أساساً في التسلسل المرمز للجنة الموافقة. إذاً، من ناحية المبدأ، فإن القوى المسؤولة عن تحديد شكل البروتين موضوع فيزيائي وكيميائي فقط، ويجب أن يتوقع شكل البروتين من تسلسل حموضه الأمينية. لا يمكن إجراء ذلك بعد، وقد تكون مشكلة طي البروتين أكبر فجوة باقية في نسيج علم الكيمياء الحيوية التقليدي.

قبل أن نستمر، يجب علينا أن نذكر اختلاطاً. في الخلايا الحية، يقوم صنف من البروتينات المسماة تشايرونين (التي تعمل على منع التفاعل غير الملائم بين السطوح المتممة لبعضها) بالمساعدة في طي كثيرات الببتيد

حديثه التكوين. في الكثير من الحالات، خاصة في كثيرات البتيد الكبيرة الحجم، فإن تدخل التشابيرونين ضروري جداً للطبي (مرة أو عدة مرات) بسرعة وبشكل دقيق. لكن ذلك لا يتناقض مع التعميم بأن جميع المعلومات اللازمة لإعطاء شكل البروتين توجد في تسلسل الحموض الأمينية. إن التشابيرونينات هي حافزات، وليست أكثر من مجرد ذلك. إن الطفرة في الترميز لتسلسل الحموض يؤثر على شكل البروتين ووظيفته؛ أما الطفرات في التشابيرونينات فلا تؤثر فيهما.

على الرغم من أننا لا نستطيع في الوقت الحالي أن نتنبأ بالشكل الذي يعطيه طبي بعض تسلسلات الحموض الأمينية، فإن مبادئ تشكيل البروتين تعطي بعض الدلائل تجاه ذلك الهدف. أولاً، إن كل بروتين تشكيل فريد، يتألف من عناصر متكررة مثل حلزونات ألفا وصفائح بيتا؛ تنشأ هذه بسرعة وبشكل يمكن التنبؤ به من دزينة أو اثنتين من الحموض الأمينية. ثانياً، يتقيد العدد المحتمل للتشكيلات كثيراً بالشرط الذي يقتضي أن تكون الحموض الأمينية المحبة للماء مكشوفة؛ إلى الخارج بينما يجب أن تكون الحموض الكارهة للماء مطمورة في الداخل، والأكثر من هذا، أن التشكيل الصحيح هو الذي يجعل عدد الروابط الهيدروجينية بين الحموض الأمينية المتجاورة أعظماً. إن البروتينات هشة بشكل شديد، وإن وضع حمض أميني واحد في موضع خاطئ يكفي لزعة ثبات كامل البنية. أخيراً، يمكن بسهولة حساب أن طبي البروتين لا يمكن أن يحصل بالتجارب المتعاقبة للأشكال المحتملة؛ لا يوجد الوقت الكافي بأي حال من الأحوال للبحث العشوائي. بدلاً من ذلك، يتم طبي البروتين باتباع طريق فريد إلى حد ما، يتضمن تفاعلات عامة ومحلية. إن تحديد هذه الطرق الحركية، التي قد تختلف من بروتين إلى آخر، هي حالياً موضع تركيز أبحاث مكثفة. من الواضح أن ترتيب الحموض الأمينية الجيد هو الذي ينطوي إلى شكل فعال، ويقوم بذلك بسرعة وبشكل صحيح في كل مرة.

لماذا ظهر أن طي البروتين أحجية صعبة الحل إلى هذا الحد؟ ربما لأنها تطرح، في العالم الدقيق، أكبر سؤال عن التكون التشكلي الحيوي. تتجمع عدة أقسام، كل منها معروف بالتفصيل، لكي تصنع وحدة أكبر بكثير لا يتعلق شكلها بشكل عناصرها إلا بعلاقة بعيدة. مثل الدراجة أو الخلية، فإن كل بروتين هو كل أكبر من مجموع أجزائه. إن شكل البروتين هو صفة تظهر بعد تشكله، لا يمكن تنبؤها بسهولة من معرفة تكوينه الكيميائي.

### الحفاظ على السيطرة: التنظيم والاتزان البدني

يجب على الجراثيم (الإشريكية القولونية على سبيل المثال) التي تنمو على وسط يتألف فقط من أملاح غير عضوية وسكر الغلوكوز، أن تشكل جميع مكوناتها من البداية. من الواضح أن التفاعلات الكيميائية الكثيرة التي يتضمنها ذلك منظمة بدقة، لأن الخلية تتجنب عادة الإنتاج الناقص أو الزائد من المكونات. دعنا الآن نضيف إلى الوسط مستقلاً واحداً أساسياً، الحمض الأميني التريبتوفان. تستجيب الخلايا باقتصاد مدهش وإغلاق مباشر لإنتاج التريبتوفان الداخلي: تثبط الأنزيمات في طريق الصنع الحيوي للتريبتوفان، ويتوقف إنتاج الأنزيمات نفسها. تتم كل من الاستجابتين بارتباط التريبتوفان ببروتين بروتوبلاسمي، وهو الذي يقيس، في الواقع، مدى توفر المستقبل.

إن التوازن الداخلي هو القاعدة في الاستقلاب الخلوي: تبقى البيئة الداخلية ثابتة ضمن حدود ضيقة. يبقى تركيز الشوارد، ودرجة الحموضة، والضغط الحلولي ثابتة بشكل أساسي. إن معدلات معظم التفاعلات الاستقلابية، والعمليات الشاملة مثل انقسام الخلية، خاضعة للضبط، بالتنسيق والتنبه على حد سواء. يتحقق ذلك عن طريق شبكة معقدة من الإشارات، تتوازي وتتداخل مع الشبكة الاستقلابية، والتي هدفها هو تقديم المعلومات عن حالة بعض المعايير، وتستعمل هذه المعلومات لتعديل معدل واحد من التفاعلات الكيميائية على الأقل. إن معنى «المعلومات» في الوضع الحالي ليس

هو نفس المعلومات الجينية التي بحثت في مقطع سابق، لكن الأنواع المختلفة من المعلومات تشترك في مظاهر أساسية مشتركة: إذا كانت الطاقة هي القدرة على الفعل، فإن المعلومات هي القدرة على توجيه ما يتم فعله (10).

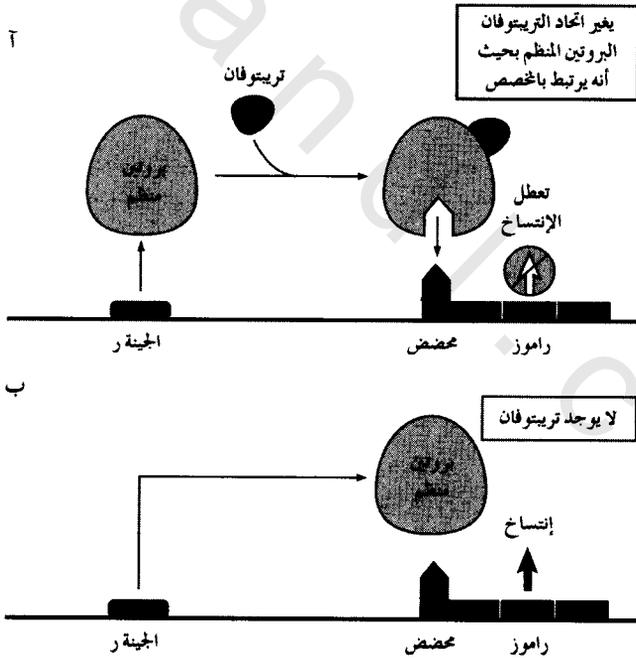
إن بعض الجزيئات التي تعطي تراكيزها رسالة أو إشارة هي نفسها مركبات استقلابية متوسطة، مثل التريبتوفان. لا تقوم جزيئات أخرى إلا بحمل المعلومات (مثل شوارد الكالسيوم أو الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي). إن الكثير منها صغير الحجم، وهناك أخرى منها تتألف من بروتينات أو أجزاء من البروتينات (مثل التسلسلات الموجهة التي توجه بروتينات معينة إلى مواضع مخصصة). تتكلم بعض الإشارات، الموجهة إلى الخلية ككل، إلى مستقبلات السطح، بينما تنسق إشارات أخرى العمليات داخل الخلايا. ينظم بعضها نشاط الأنزيمات، بينما تتحكم إشارات أخرى بالتعبير عن الجينات. إن الهدف العام لهذه الشبكة من الإشارات بسيط جداً: ثبات جميع العمليات، والاستعمال الفعال للموارد، والارتكاس المناسب لتغيير البيئة.

إن أحد المبادئ المتكررة لآليات التنظيم هو أن ترافق بروتين مع جزيء آخر (ربطة) يسبب تغير شكل البروتين، وترافق تغير الشكل مع تغير في النشاط. قد تكون الربطة شاردة، أو جزيء مؤشر آخر أو بروتين آخر، وإن التغير في النشاط قد يشير إلى معدل التحفيز أو القدرة على الترافق مع جزيء كبير آخر. إن تنظيم تصنيع التريبتوفان الحيوي، المذكور سابقاً، مثال على ذلك. يرتبط أحد الأنزيمات الباكراة في الطريق بالتريبتوفان في موضع تنظيم خاص؛ يغير ذلك شكل البروتين. ويتناقص النشاط الأنزيمي نتيجة لذلك. يقوم التريبتوفان بذلك بتأثير تلقيم راجع يضبط إنتاج التريبتوفان نفسه. في حالات أخرى، يحصل التغير التنظيمي في الشكل عن طريق التعديل الكيميائي للبروتين: تفعل الكثير من الأنزيمات (أو تخمد) بانتقال مجموعة فوسفوريل من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات استجابة لمحرضات بيئية معينة.

هناك سلاسل من هذه «الكينازات» التي يفعل واحد منها الآخر، وكل منها يمكن أن يكون هدفاً لإشارة. إن المفهوم الشائع بأن البروتينات تخدم إما كحافزات أو كعناصر في البناء مفهوم غير كامل: تحقيقاً لعدة غايات من الأكثر فائدة أن نؤكد على دورها كعناصر كومبيوتيرية في شبكة التعامل مع المعلومات (11).

إن تنظيم التعبير الجيني ذو أهمية شديدة خاصة في الوقت الحالي، إن إمكانية انتساخ وترجمة جينة معينة، والمعدل الذي يتم فيه ذلك، يخضعان لسيطرة أنواع مدهشة من الأجهزة المنظمة. إن أكثر هذه الأنظمة إلفة، وأول ما توضح منها (من قبل فرانسوا جاكوب و جاك مونود، اللذين فازا بجائزة نوبل لعملهما سنة 1965)، تأخذ شكل بروتينات منظمة ترتبط بمنطقة من الـ «د.ن.أ DNA» أعلى من منطقة التسلسل المرمز («الجينة» بمعنى الكلمة)، وبالتالي إما تخدم الانتساخ أو تشجعه. إن الهدف هو عادة «ر.ن.أ RNA» بوليميراز: قد يسد البروتين المنظم مدخل البوليميراز إلى النقطة التي يبدأ فيها الانتساخ، أو عوضاً عن ذلك قد يشجع ذلك الترافق. في حالة التصنيع الحيوي للتريبتوفان، فإن إنتاج أنزيمات تصنيع التريبتوفان في الإشريكية القولونية يتثبط عندما يوجد التريبتوفان (الشكل 7.4). يتحد التريبتوفان مع بروتين سيتوبلاسمي مثبط؛ يشجع ذلك على ترافق المثبط مع تسلسل دنا محدد، وبالتالي إنقاص انتساخ كامل مجموعة جينات التريبتوفان، المتجمعة مع بعضها في ترادف. لكن ذلك ليس كامل القصة. يعتمد مستوى ثان من التحكم، والذي يسمى بالإضعاف، على ترجمة الرسالة: بوجود التريبتوفان الحر تعاق حركة الجسيمات الريبية، مما يميل للقيام بالتلقيح الراجع على الترجمة لإيقافها. إن استعمال أجهزة تنظيم متعددة، وغير متعلقة ببعضها، ووفيرة نموذجي جداً؛ إن هدف العملية ليس البساطة والأناقة، ولكن جعل كل من نشاط وإنتاج أنزيمات التصنيع الحيوي للتريبتوفان حساس جداً لمحتوى السيتوبلاσμα من التريبتوفان.

إن دارات التحكم، خاصة تلك التي تشاهد في الخلايا الحقيقية، أكثر تعقيداً من العمليات التي تخضع للتنظيم، وكثيراً ما تشتمل على عدد أكبر بكثير من المكونات. إن تنظيم التعبير الجيني في الخلايا حقيقية النوى يعتمد على نفس المبادئ كتلك المذكورة أعلاه، أي، ارتباط البروتينات المنظمة بتسلسل الـ «د.ن.أ DNA» المنظم، وتعديل هذا الارتباط بالإشارات المختلفة. لكن «مفاتيح التشغيل» أكثر تعقيداً، حيث أنها تدمج الوارد من نصف دزينة من الاتجاهات في وقت واحد. نتيجة لذلك، يجب أن تخصص حصة كبيرة من المعلومات الجينية لإنتاج العناصر المنظمة. إن المكسب هو شبكة معقدة من المنظمات التي تربط الانتساخ بالوظائف الخلوية الأخرى، ناسجة إياها جميعاً في شبكة اندماجية.



الشكل 7.4. تنظيم تصنيع الأنزيمات: حالة التريبوتوفان. (أ) تنتج الجينة المنظمة بروتيناً منظماً يتحد مع التريبوتوفان؛ يبدل ذلك تشكيل البروتين بحيث يتحد مع المشجع، مانعاً ترجمة الجينات البنوية وراه. (ب) في غياب التريبوتوفان يفشل البروتين المنظم بالاتحاد ويستمر الانتساخ. (لا يظهر الإضعاف هنا).

## التجميع الذاتي: الجزيئات في بنيات

تقوم بعض الجزيئات بمهامها على انفراد؛ إن الكثير من الأنزيمات انفرادية، وكذلك الـ «ر.ن.أ. RNA» الناقل. لكن معظم الوظائف الحيوية تعتمد على بنيات أكبر وأكثر تعقيداً، تتألف من سلاسل كثيرة من الببتيدات الكثيرة المنفردة (كما هو الحال في الخضاب) أو أنها تتجمع من عدد من الجزيئات الكبيرة المتنوعة. يشتهر الـ «د.ن.أ. DNA» أنه يتألف من شريطين ملتفين في تواز معكوس يحتويان على تسلسلين متتامين. تتكون الجسيمات الريبية من حوالي 50 بروتيناً متميزاً وثلاثة أنواع (أحياناً أربعة) من الـ «ر.ن.أ. RNA»، موزعة بين وحدتين فرعيتين كبيرتين؛ إن ف<sub>1</sub> ف<sub>10</sub> أدينين ثلاثي الفوسفاتاز التي تضخ البروتونات عبر أغشية ثلاثيات النوى (الفصل 5) ليست أصغر بكثير. تنشأ مثل هذه المعقدات عديدة الجزيئات عادة من الترافق العفوي لجزيئاتها المكوّنة، مع القليل أو بدون أي مورد من الطاقة أو التوجيهات الإضافية. للوهلة الأولى (وتذكروا كم من المبهمات يمكن أن يختفي تحت هذا الغطاء الرقيق)، إن جميع المعلومات اللازمة لإنتاج شكل ووظيفة المعقد تقدمها محتوياته الجزيئية، كما تحدد قطع الأحاجي الصورة الكلية. الأكثر من هذا، حيث أن شكل، كل بروتين هو فقط وظيفة تسلسل حموضه الأمينية، التي يرمز لها بدورها من قبل جينة، فإن المجين يرمز ضمناً لشكل ووظيفة المعقد المجمع.

إن قطاع التجميع الذاتي واسع، حيث يمتد ليشمل الكثير من مكونات وعضيات الخلية المألوفة. كشفت هذه الظاهرة في بداية الخمسينيات في سياق البحث عن طبيعة الفيروسات. يمكن أن يفكك فيروس فسيفساء التبغ إلى الـ «ر.ن.أ. RNA» (الذي هو، في هذا المثال، المادة الجينية) ووحدات البروتين الفرعية للصدفة الخارجية؛ يعود تجمع الجزيئات الكبيرة المنقاة بسهولة لإعادة تشكيل جزيئات فيروسية معدية. يتجمع فلاجيلين الجراثيم في خيوط سوطية، وتتجمع بروتينات السطح في بدائيات معينة في طبقات مميزة

على شكل S. تظهر الخلايا حقيقية النوى تجمع التيوبولينات التلقائي في أنابيب دقيقة، والأكتين في خيوط دقيقة، والميوزين في «خيوط ثخينة». تتجمع الأجسام النووية من الهستونات وتحيط نفسها لتشكل دنا؛ إن ثقوب الغشاء النووي، التي تتوسط العبور إلى داخل وخارج النواة، هي أيضاً نتيجة التجمع الذاتي. كما أن القطاع ليس محصوراً بتجمع البروتين. تتشكل طبقتنا الشحوم الفوسفورية، الوحدة الأساسية للأغشية الحيوية، تلقائياً عندما تعلق الشحوم الفوسفورية في الماء. إن أكثر التشكيلات ثباتاً هي الحويصلات المغلقة، حيث تكون جميع رؤوس المجموعات المستقطبة بتماس مع الماء بينما تحشد غير المستقطبة مع بعضها في القسم الداخلي من الغشاء الشحمي (الشكل 2.4).

يمكننا أن نوسع الشبكة إذا أكدنا، ليس على غياب الوارد من المصادر الخارجية للطاقة أو المعلومات، ولكن على الدرجة التي تكوّن فيه البنيات الجزيئية مستويات أعلى من التنظيم الخلوي. إن طي البروتين، الذي يتحدد بالكلية بالتسلسل الأساسي للحموض الأمينية، هو مثال على هذا. يمكن لأقسام من هذا التسلسل أن تخدم حتى كبطاقة عنوان، موجهة البروتين إلى مستقره في الخلية: تتحدد البروتينات المخصصة للإفراز، أو للدخال في الأغشية، أو للاندماج في المتقدرات، والنوى و العضيات الأخرى بملامح لتسلسل حموضها أولشكلها. تدل التقارير الحديثة على أن جهاز الانقسام الكلي يمكن أن يعتبر وحدة ذاتية التجمع، وكذلك نواة حقيقيات النوى ككل.

إن فكرة أن التنظيم الحيوي يتحدد كلياً بالبنية الجزيئية هي فكرة شائعة، ومغرية، ومقنعة، وصحيحة إلى حد ما - وهي مع ذلك خاطئة تماماً. أمل أن يتعلق الكثير من العلماء بقول ليدريغ: «إن نقطة الإيمان هي هذه: اصنع الجزيئات الكبيرة في الوقت المناسب وبالكمية المناسبة، وستهم العضوية بنفسها» (13). لكن هذه العقيدة أبسط من أن تناسب المعلومات

الحديثة. إنها تتجاهل أن هناك حاجة للخلية ككل لخلق الوسط الملائم لكي يحصل التجمع الذاتي. الأكثر من ذلك أن كل من خلايا حقيقيات النوى وطلائعيات النوى تتأكد من تحكمها بالتجمع الذاتي، لذلك يحصل هذا التجمع فقط كجزء من هدف أوسع. نقف هنا مرة أخرى على الحدود التي تفصل الكيمياء الحيوية عن علم الأحياء الخلوي، وهذا الفصل عن الفصول اللاحقة.

### وحدة الكيمياء الحيوية

إن عالم الكيمياء الذي يبحث في تكوين العضويات الحية ينتهي بنتيجتين: أولاً، حتى أبسط الخلايا خليط معقد يحتوي على الألوفا من الجزيئات المختلفة، تبقى صفاتها ثابتة بشكل أساسي جيلاً بعد جيل. ثانياً، من وجهة النظر الكيميائية، فإن الحشائش والأرانب متماثلة كثيراً، وتشكل محتوياتهما الجزيئية قسماً ضئيلاً فقط من المركبات المعروفة في الكيمياء. تحتوي جميع الخلايا عملياً على نفس المجموعة من الجزيئات الصغيرة - الحموض الأمينية، الفوسفات السكرية، النوويدات، حموض الديكاربوكسيل، ربما مئة مركب مع بعضها البعض، محلولة في الماء، تشكل حوالي تسعة أعشار الكتلة الكلية. تقوم شوارد البوتاسيوم دائماً بدور الشاردة الأساسية داخل الخلايا، رغم أن شوارد الصوديوم هي التي تغطي في البيئة. كما أن الجزيئات الكبيرة في العضويات تصنع كلها حسب نفس الخطة. إن جميع البروتينات بعددها الضخم تصنع من نفس المجموعة العامة من عشرين حمض أميني، والتي ترتبط بسلاسل غير متفرعة بروابط تسمى الروابط الببتيدية. تشكل مجموعة من خمسة نوويدات جميع الجزيئات المتنوعة من الـ «ر.ن.أ RNA» والـ «د.ن.أ DNA»، ما عدا نوويد سادس يشاهد فقط في عدد يعد على الأصابع من الفيروسات. إن التنوع بين السكاكر والشحوم أكبر إلى حد ما، لكن الذخيرة تبقى محدودة جداً.

يجب ألا يؤدي ذلك لاستنتاج أن جميع العضويات الحية متطابقة كيميائياً. إن لوحة الكيمياء الحيوية حدودها: توجد الستيروئيدات في حقيقيات النوى ولكنها نادراً ما توجد في طلائعيات النوى، كما أن جدار الخلية الغليكوغيني البكتيري يقتصر على الجراثيم الحقيقية. بينما تصنع البدائيات أغشيتها من الشحوم المتعلقة بالإيتر وليس المتعلقة بالإستر، تميز الأصبغة والفيرومونات أنواعاً معينة من الكائنات. لكن ما يميز بشكل أساسي الهوية الكيميائية لكل نوع هو مجموعة الحموض الأمينية وتسلسل النويدات التي تحدد مجموعتها الكاملة من الجزيئات الكبيرة. هناك <sup>100</sup>200 طريقة لربط عشرين حمض أميني مع بعضها في بروتين يتألف من 100 حمض أميني طويلاً، مما يفسح مجالاً كبيراً للتنوع. عند مقارنة التسلسل، فإن الجزيئات الكبيرة حتى للأصناف القريبة جداً من بعضها، على الرغم من أنها متشابهة كثيراً، فإنها دائماً تقريباً متميزة، ويمكن إيجاد درجة من التنوع حتى بين أفراد النوع الواحد. إننا ننظر إلى وحدة في التصميم، مع مدى واسع من التنوع في التفاصيل. تمتد الوحدة أبعد من كيمياء الجزيئات إلى بناء معقدات كبيرة مؤلفة من عشرات من العناصر الجزيئية، وإلى تمفصل الطرق الاستقلابية مع بعضها. يمكن للمرء في كل من هاتين المنطقتين أن يحدد مجموعة لبية مركزية من العمليات المشتركة بين جميع العضويات الحية بتباين ضئيل نسبياً، ومحيط واسع من التنوع المتزايد.

يعطي تصنيع البروتين مثلاً، على طول الطريق من الطريقة التي يحدد فيها تسلسل النويدات تسلسل الحموض الأمينية إلى الآلية التي تنتج السلاسل البروتينية. لدينا هنا مجموعة شاملة من العضويات والجزيئات، المتعاونة في نظام ثابت له هدف مشترك: الـ «ر.ن.أ. RNA» بوليميراز، والـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول، والـ «ر.ن.أ. RNA» الناقل، والأنزيمات التي تفعل الحموض الأمينية وتربطها بالـ «ر.ن.أ. RNA»، والجسيمات الريبية، ومجموعة منتقاة من التميم العامل. للتأكيد، إن مكونات الجزيئات

المستخلصة من العضويات المتنوعة متشابهة فيما بينها لكنها ليست متطابقة. تختلف الجسيمات الريبية بين الجراثيم وحقيقيات النوى كثيراً في الحجم، والتركيب، والحساسية للمثبطات، ولقد استعمل التسلسل المتباعد لكل من الـ «ر.ن.أ. RNA» والبروتينات لتتبع التاريخ العرقي للعضويات التي جاءت منها العضويات المدروسة (الفصل 3). مع ذلك، فإن الطبيعة العامة للنظام، أي ما الذي يقوم به وكيف يتم ذلك، شاملة جوهرياً: مثل السيارات والشاحنات، التي تبدي تنوعاً شديداً على تصميم معياري واحد.

إن أكثر الأمثلة البليغة للوحدة الكيميائية الحيوية هو، بالطبع، الراموز الجيني. ليس فقط أن الـ «د.ن.أ. DNA» هو الحامل الشامل للمعلومات الجينية (مع كون فيروسات الـ «ر.ن.أ. RNA» الاستثناء الوحيد)، بل أن قائمة التوافق التي تربط ثلوثاً معيناً من النوويدات بحمض أميني معين قائمة شاملة. في جميع العضويات، يعطي الغوانين يوراسيل يوراسيل الفالين، واليوراسيل أدنين يوراسيل التيروزين. هناك استثناءات (في متقدرات الخمائر، مثلاً، فإن رامزة الإيقاف المعيارية يوراسيل غوانين أدنين تقرأ على أنها تريبتوفان)، لكنها نادرة ولا تتحدى القاعدة.

إذا التفتنا الآن إلى الشبكة الاستقلابية، تلك الشبكة من التفاعلات المترابطة التي تنتج بها الجزيئات، وتحطم، وتبدل من شكل إلى آخر، فإننا نجد أن الوحدة والتنوع متوازنان حتى أكثر. خذ تحليل الغليكوجين، الطريق الذي يحطم فيه السكر بشكل هوائي بالإنتاج المتزامن للطاقة المفيدة. إن هذا الطريق شائع جداً بين حقيقيات النوى وطلائعيات النوى، وكان يعتبر في وقت ما أحد الأمور الشاملة في الحياة. من الواضح أن الحال ليست كذلك: يغيب الطريق عند الجراثيم التي تقوم بالتركيب الضوئي، ويغيب كما يبدو، عند البدائيات. كذلك فإن طرق التصنيع الحيوي للحموض الأمينية منتشرة بكثرة لكنها ليست شاملة: تستخدم الجراثيم والفطور طرقاً مختلفة لتوليد اللايزين. أما عن توليد الطاقة، فهناك مجال واسع معروض من الوحدة إلى

التنوع. إن الأدينوين، والفوسفات الثلاثية، ونوويدات البيريدين، والفلافينات، وتيارات البروتونات ملامح شاملة. توجد البروتينات الناقلة للإلكترونات مع مجموعات ضميم الهيم في كل مكان تقريباً؛ من الواضح أن هذه المجموعات تشكل عائلة من البروتينات الأقرباء التي تخدم وظيفة عامة. لكن الأنزيمات التي تتوسط المدخل إلى المصادر البيئية للطاقة تختلف كثيراً بين العضويات التي تعتمد على الضوء، أو المواد العضوية مسبقاً الصنع، أو العمليات العمليات غير العضوية.

كان أ. جيه. كلويفر والكلية الهولندية لعلماء الفيزياء الحيوية هم أول من أعلن بوضوح عن وحدة الكيمياء الحيوية قبل نصف قرن، ويمثل هذا بالفعل أكثر البصائر عمقاً في طبيعة الحياة. نعتبر ذلك دليلاً غير قابل للجدل أن الحياة على الأرض هي من نوع واحد، وأنها انحدرت من سلف مشترك. يمثل اللب الشامل الوراثة المشتركة، ويظهر المحيط المتنوع التباعد اللاحق بالاختلاف والانتقاء الطبيعي. يمكن تكون المقالة «من التنوع، الوحدة» شعاراً لعلم الأحياء؛ على شرط أن نضيف «ومن الوحدة، التنوع».

### التطور الجزيئي: علامات عمل عامل غير بارع

إن الحياة الجزيئية لا تشكل سوى قسماً ضئيلاً من المواد العضوية المعروفة لدى الكيميائيين: لماذا فقط هذه المواد وليس مواد أخرى؟ إن إحدى التعليلات المحتملة هي الضرورة الكيميائية: إن هذه الجزئيات، وهذه الجزئيات فقط، تملك الصفات المطلوبة لأداء وظيفتها. لا يشك أحد أن بنية وصفات الجزئيات الحيوية تلائم الأدوار التي تقوم بها، لكن لا يوجد أي سبب للاعتقاد بملاءمة وحيدة، وهناك أدلة كثيرة تناقض هذه الفكرة. إن ما يقوم به الأدينوزين ثلاثي الفوسفات يستطيع أن يقوم به أيضاً الغوانوزين ثلاثي الفوسفات؛ لا يمكن تفسير حقيقة أن الأدينوزين ثلاثي الفوسفات هو العملة الشاملة للطاقة بينما يقوم الغوانوزين ثلاثي الفوسفات بمهام متخصصة (في

صنع البروتين وإشارات الخلية) بالاختلاف في البنية الكيميائية. بنفس الطريقة، وعلى الرغم من الجهود المضنية، فلم يكتشف أحد علاقة كيميائية مقنعة بين ثلاثيات النوويدات والحموض الأمينية التي ترمز هذه الثلاثيات إليها. هناك نظرية أكثر احتمالاً بكثير، يقبلها علماء الأحياء المعاصرون بشكل شامل، تقول بأن العشرين حمض أميني والنوويدات الخمسة، والأدينوزين ثلاثي الفوسفات وبقية المستقبلات اللبية، كانت جزءاً من التكوين الطبيعي لخط الخلايا السلف الذي انحدرت منه جميع العضويات المعاصرة. إن هذه الجزيئات منغرسه بشكل عميق جداً في نسيج الكيمياء الحيوية الخلوية بحيث أن أي تعديل فيها سيكون قاتلاً. إن الجزيئات التي ليست جزءاً من اللب العام محيطية من حيث أنها نشأت فيما بعد في خط ما أو آخر.

التأريخ الجزيئي: لم ينج من منشأ المستقبلات المركزية إلا أثر ضئيل جداً؛ لكن الجزيئات الكبيرة تحافظ في أصل بنيتها على سجل تطورها. في منتصف الستينيات، عندما أصبح تسلسل الحموض الأمينية للبروتينات معروفاً لأول مرة، أدرك أن تسلسل بروتينات خضاب الحيتان والدلفين متطابقة تقريباً، بينما كان خضاب الحصان مختلف كثيراً بشكل عام، كلما كانت القرابة بعيدة بين العضويات الآباء، كلما كانت الفروق أكبر في التسلسل، مما يدل على أن خضابات جميع الفقاريات قد انحدرت من تعديل متتال من شكل سلفي من الخضاب. وكما هو متوقع، فقد تبين أن الفوارق تتراكم بمعدل ثابت تقريباً، بحيث أن درجة الاختلاف يمكن أن تخدم كمقياس للوقت الذي مضى منذ أن تباعد بروتينان من سلف مشترك. يمكن للمرء أن يستعمل الجزيئات الكبيرة كواسمات لتعقب تطور العضويات، داعماً الدليل المؤلف من رقع كثيرة لسجل المستحاثات؛ عوضاً عن ذلك، يمكن للمرء أن يتعقب السلف بتعديلات البروتينات الأقارب، مثل تلك التي تتوسط تمثيل المستقبلات.

لقد بدلت تكنولوجيا الجزيئات الحديثة، خاصة تطوير طرق للتحديد

السريع لتسلسل كميات صغيرة جداً من البروتينات أو الحموض النووية، العلوم الرجعية للتصنيف والتاريخ العرقي للعضيات. يمكننا الآن أن نفحص التطور على المستوى الجزيئي، حيث تنشأ الاختلافات الجينية، وبالتالي أصبح من الممكن الدخول إلى تاريخ الحياة كما لم يسبق له مثيل من قبل. إن حقيقة أن أسلاف بعض الأنواع قد تباعدت عن غيرها منذ 5 إلى 6 ملايين سنة قد أصبحت الآن سمة ثابتة في الكتب المدرسية، لكنها كانت تعتبر مريعة عندما أشار إليها الفقيه آلان ويلسون من دراسة تسلسل الحموض الأمينية منذ ثلاثة عقود مضت. يدور الجدل الآن حول تسلسل الـ «د.ن.أ» DNA: إن دنا المتقدرات القليل يتباعد بسرعة كبيرة بحيث أنه يمكن أن يستعمل لتعقب الحوادث التطورية الحديثة، مثل ظهور وانتشار الإنسان الحديث، والذي يبدو أنه قد بدأ منذ حوالي 200,000 سنة مضت. على الطرف النقيض، فإن «ر.ن.أ RNA» الجسيمات الريبية محافظ عليه بصرامة، ولقد تطور ببطء شديد فحافظ على القرابة التي امتدت بلايين السنين. يعتمد التاريخ العرقي للجراثيم كثيراً على تسلسل «ر.ن.أ RNA» الجسيمات الريبية (الفصلان 3 و 8). تؤكد هذه المداخلة الاكتشاف العميق بأن جميع العضويات الحية يمكن أن توضع في ثلاثة مقاطعات: الجراثيم الحقيقية، والبدائيات، وحقيقيات النوى (الشكل 2.3). تمكننا نفس الطرق الآن من تصنيف الجراثيم التي لا يمكن أن تزرع والتي لم يرها أبداً أي عالم أحياء دقيقة، ومن بين هذه الجراثيم أنواع تتفرع من أساس شجرة الحياة ذاتها. يتهاوى الآن كامل المجرى مثل القناني الخشبية عندما تهاجمها أجهزة تحديد التسلسل الأوتوماتيكية. أعترف بالشكوك المثارة حول الفوائد الموعودة لصحة وسعادة البشر، لكن لا يمكن لأحد أن يشك بأثر المعلومات الجديدة على فهمنا للتطور الحيوي.

إن إحدى الفوائد المباشرة هي حل مشكلة قديمة محيرة. كما أشار مونود في كتابه المثير للجدل، الصدفة والضرورة، فإن بنية كل بروتين

عشوائية «بالمعنى الدقيق أنه، لو أننا كنا نعرف الترتيب الدقيق لـ 199 حمض في بروتين يحتوي على 200، فإنه من المستحيل أن نضع أية قاعدة، نظرية أو تجريبية، تمكننا من أن نتوقع طبيعة الحمض الذي لم يتحدد بعد بالتحليل» (14). يصح نفس الشيء دون شك فيما يتعلق بتسلسل النويدات في الـ «ر.ن.أ RNA» والـ «د.ن.أ DNA»؛ مع ذلك فإن جميع العضويات تبذل جهداً كبيراً للتأكد من الإنتاج الصحيح وإعادة الإنتاج الصحيح لهذه الخيوط من الرموز التي تبدو بدون معنى. يكمن حل المعضلة في الطبيعة التاريخية لجميع الجزيئات الكبيرة التي تعطي المعلومات. يمكن للمرء أن يتنبأ الحمض الأميني التالي بنجاح كبير من معرفة تسلسل بروتين قريب في نفس العضوية أو في عضوية أخرى. ليس الأمر قانوناً كيميائياً ولكنه وظيفة حيوية تتحكم بالتسلسل، الذي يمكن تتبع تغير مظهره بالتأريخ الجزيئي. بالمناسبة، فإن حقيقة أن وظيفة بروتين ما تعتمد على شكله، وليس مباشرة على تسلسل حموضه الأمينية، يساعدنا في فهم الحالات الكثيرة التي يفضل الحفاظ فيها على الشكل ثلاثي الأبعاد من الحفاظ على التسلسل. على سبيل المثال، إن تسلسل بروتين انقسام الخلايا فتس ز لا يرتبط إلا بشكل بعيد جداً بتسلسل التيوبولين، ولكن عندما يقارن المرء الشكل الكلي لهما، فإن التشابه يلفت النظر فعلاً (الفصل 6).

عندما ينظر المرء في الجزيئات الكبيرة كوثيقة تاريخية، فإن المفاهيم القديمة للتشاكل والتناظر الوظيفي تأخذ معانٍ جديدة. إن الأعضاء المتشاكلة هي الأعضاء التي تشترك بسلف مشترك؛ مثلاً، جناح الخفاش يتشاكل مع يد وذراع البشر مع أن هذه الأعضاء تخدم وظائف مختلفة تماماً. على العكس من ذلك، فإن أجنحة الخفاش والفراشات مختلفة تماماً في بنيتها ومنشئها، ويمكن أن يسميا متناظرتان وظيفياً. الجديد هو أنه يتم الحفاظ على الجزيئات المسؤولة عن العمليات الخلوية الأساسية، مما يظهر تشاكلاً عميقاً أخفاه التغيير المتعاقب على المستوى العضوي. وهكذا فإن البروتينات التي تكمن

وراء انقسام الخلايا في الخمائر والخلايا الحيوانية لا يدرك أنها متشاكله فحسب ولكنها قد تكون قابلة للتبديل في القيام بالوظيفة؛ إن الجينات التي ترمز للبروتينات التي تعطي نموذج مخطط الجسم في الحشرات والفقاريات لها ملامح عامة مشتركة، مع أن طرق التكوين الجنيني مختلفة جداً بينهما. لقد بدأ معنى هذه الاكتشافات يظهر الآن فقط (الفصل 9). تدل هذه الاكتشافات، أقل ما يمكن، على أن الإنتاج المستمر للتطورات الجديدة يرتكز على أساس متين من المحافظة والتقييد.

مصادر التنوع الوراثي. لقد عرف الأساس الجزيئي للطفرات البسيطة، التي تتسلل بخطوات بطيئة من نوويد إلى نوويد، في وقت باكر من بداية علم الجينات الجزيئي. لقد توسع العدد الضخم من التبدلات الوراثية بشكل هائل، مما جعل فهمنا للمجين أوسع بكثير. تبقى في الصورة طفرات الأساس الواحد، والتأشيب، والخبث. لكن يبدو الآن أن مصدراً واسعاً من الجينات الجديدة يأتي من تضاعف الجينات، التي يتبعه تباعد متتابع؛ يمكن فهم الكثير من حالات التشاكل ضمن البروتينات التي لها وظائف متفاوتة بشكل كبير على هذا الأساس. تستوعب المجينات عناصر جينية متحركة متنوعة، وكثيراً ما تحافظ عليها، (الفيروسات، الترانسبوسونات، البلاسميدات)، وهذه العناصر تجعل من الممكن حصول انتقال لجينة عبر مسافة تصنيفية واسعة؛ من بين ذلك جينات الجراثيم للأنزيمات الحالة للسكر التي يبدو أنها قد جاءت من حقيقيات النوى، وديسميونات السوبر أكسيد للمتحولة الحالة للنسج، التي يبدو أن لها أصل جرثومي. وعلى مستويات أعلى بكثير من النظام، يعطي التعايش الداخلي مصدراً أساسياً للتنوع الجيني: إن المتقدرات وحببيات اليخضور تمثل بكل تأكيد تذكراً على مثل هذه الحوادث. في الحالة الأولى، نقلت معظم التعليمات الجينية للمتعايش في الحصيلة إلى المجين النووي للضيف حقيقي النوى، لكنها لا تزال تحافظ على آثار من مصدرها من طلائعيات النوى.

بين الانتقاء والتحمل. يتباعد تسلسل البروتينات بمعدل ثابت نسبياً عبر مئات الملايين من السنين: بين الغلوبينات، يستبدل حمض أميني بآخر كل أربع ملايين سنة تقريباً. إن هذه منحة عظيمة لطلاب التأريخ العرقي للعضيات، لأنه يعطيهم «ساعة جزيئية» تقريبية. لكن ثبات الإيقاع يثير أسئلة هامة فيما يتعلق بدور الانتقاء الطبيعي في توجيه «تصميم» البروتينات. إذا كان كل تبدل في التسلسل تأقلمياً ويقدم أداء أفضل، فإن المرء لا يمكن أن يتوقع أن يحصل التبدل في معدل ثابت. يدل السلوك الشبيه بالساعة، بدل ذلك، على أن معظم تبادلات الحموض الأمينية ذات تأثير حيادي في عواقبها، وأن الانتقاء الطبيعي لا يلعب سوى دوراً ثانوياً في تطور البروتينات. لم يهدأ الجدل بين الطبيعيين والانتقائيين بالكلية، لكنه بدأ يتجه نحو أرض حيادية (15). من الواضح أن هناك ميل للحفاظ على ثمالات الحموض الأمينية (أو التسلسلات القصيرة) التي تدخل في وظيفة البروتين الحيوية؛ يمكن أن يكون المثال على ذلك الحموض الأمينية التي يشكل اجتماعها موقع تحفيز للأنزيمات. ولكن يبدو أن الأغلبية العظمى من الثمالات الأخرى أقل أهمية وهي حرة بأن تتفاوت ضمن الحدود التي يفرضها ثبات البروتين أو طيه ككل. إن التطور، كما أشار فرانسوا جاكوب منذ زمن طويل ليس مهندساً أو مصمماً بل عاملاً غير بارع.

يبدو أيضاً أن درجة واضحة من تحمل الخطأ تميز بعض المجينات. إن مجينات الجراثيم، التي تتكون كلها تقريباً من تسلسل مفيد يرمز لتسلسل الحموض الأمينية أو للعناصر المنظمة، تعطي انطباعاً بأنها منضبطة جداً. أما مجينات حقيقيات النوى، خاصة مجينات العضويات الأعلى، فإنها معاكسة تماماً. إنها تميل لأن تكون أكبر بكثير من مجينات طلائعيات النوى، وهي تحمل حملاً كبيراً من الـ «د.ن.أ. DNA» الذي يبدو غير فعال. في ذبابة الفواكه، إن الجزء من الـ «د.ن.أ. DNA» الذي يرمز لشيء ما يقارب الثلث؛ وهو في البشر العشر أو أقل، وأقل من 1 في المئة في بعض النباتات

المزهرة. ينبذ الباقي عادة على أنه «دنا قمامة»، لكن هناك بعض الشك عما إذا كان هذا اللقب مستحقاً. ليس من الواضح كثيراً لماذا تقاطع جينات حقيقيات النوى عادة بدنا «بيني»، أي امتدادات غير مرمّزة من الـ «د.ن.أ. DNA»، والتي تنتسخ لكنها تطرح بعد ذلك من الـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول. يقول رأي مطلع بتردد أن الـ «د.ن.أ. DNA» البيني ليس بقايا مجينات تطور باكر، بل أنه بقايا «مستحثات» من اندخال أحدث بكثير لعناصر الجينات المتحركة مثل الفيروسات؛ هنا أيضاً، فإن الشك منفتح الذهن ربما كان سبيل الحكمة. مهما كانت طبيعة ومنشأ العدد الزائد من الـ «د.ن.أ. DNA»، فإن المجين يبدو أكثر تنوعاً حتى، أو أقل تقيداً، من المنتجات التي يعينها.

ربما كان ممكناً من ناحية المبدأ أن نطرح عبء الـ «د.ن.أ. DNA» غير الوظيفي، والذي لا بد أنه سيكلف العضوية شيئاً ما، لكن تكاليف الانتظام قد تكون أكبر. بالإضافة إلى ذلك، فإن الفراغ الجيني قد يعطي فوائده الخاصة، حيث يسمح بنوع من المرونة التطورية التي لا تتوفر لطلائعيات النوى. هل يمكن أن تكون هناك علاقة بين المجينات الكبيرة، المتحملة للخطأ لحقيقيات النوى وقدرتها الواضحة على التنوع الشكلي والفيزيولوجي؟ مهما يكن، ومع أن معظم زملائي الجزيئيين قد يتمنون ألا يكون الأمر كذلك، فإن علم الأحياء هو علم تاريخي بشكل عضال؛ حتى جزيئاته قد أصيبت بالعدوى. يميل المرء لأن يقول، مع الاعتذار لتيودوسياس دوبزانسكي، أن القليل من علم الكيمياء الحيوية له معنى بدون المحتوى التاريخي.