

5

الخلية التي يمكن فهمها تقريباً

«أنا الآن في منتصف العمر، ولكن في الخريف أبحث عنها دائماً مرة أخرى بأمل. في يوم ما عندما تكون الأوراق حمراء، أو متساقطة، وقبل أن تذهب الطيور مباشرة، أضع قبعتي ومعطفي القديم، وعلى الرغم من اعتراض زوجتي بأنني سأصاب بالزكام، فإنني أبدأ البحث. أنزل بحذر على درجات الشقة وأتسلق، بدلاً من أن أقفز، فوق الجدار. بعد ذلك بمسافة قليلة أصل إلى الحقل المهمل المليء بالعيان البنية اللون وقرنات البذور الفارغة».

لورين أيزلي (1)

ما هي التهجئة الموجودة في الجينات؟

النظام الحركي للاستقلاب

حدود التجمع الذاتي

أسطورة الثورة

قراءة ذهن الأحياء الدقيقة

ما مدى تنظيم السيتوبلازما؟

ماذا إذا؟

هناك أكثر من طريقة للبحث عن أسرار الحياة، والكثير من الأمكنة التي يمكن أن توجد فيها - أو، على الأقل، يبحث عنها فيها. وجد لورين أيزلي،

عالم الطبيعة والشاعر، الذي كان يتأمل في حقل في الضواحي بين «البذور وأصداف الخنافس وأرجل الجراد المتروكة» وجد «شيئاً لا يمكن أن يفسر بوضوح بالنزول إلى الفيروس النهائي أو البلورات أو جزيئات البروتين؛» وحدث أن «الحياة ليست ما يفهم منها» (1). في نفس الوقت تقريباً، منذ حوالي نصف قرن من الزمن، أصبح علماء الأحياء الدقيقة على قناعة بأنه إذا أردنا أن نكتشف طبيعة الحياة، فإننا يجب أن نركز جهودنا على عالم الجراثيم، خاصة الإشريكية القولونية. إن ما نبحت عنه نحن وأيزلي هو نفس الشيء، ولكن السر يبدي نفسه في أبسط العضويات وحيدة الخلية بأكثر الأشكال بدائية، لذلك فإن الأمل في الحصول على نتيجة موافقة أكبر.

لقد أجريت العملية الأساسية آلاف المرات في المختبرات المنتشرة في جميع أنحاء العالم. تؤخذ بضعة خلايا من الإشريكية القولونية (تكفي خلية واحدة من حيث المبدأ) من مزرعة سابقة بمساعدة أنشطة معدنية معقدة، وتنقل إلى وسط زرع طازج عقيم يحتوي على الفوسفات، والكبريت، والأمونيوم، وشوارد البوتاسيوم؛ وكذلك على عدد من العناصر النادرة؛ وحفنة من السكر. يوضع الدورق عندئذ في حاضنة، ويفضل أن يكون ذلك على قاعدة هزازة. في اليوم التالي يكون السكر قد استهلك، ويكون الوسط مليئاً بالخلايا، بلايين في كل ميليمتر، كلها تطابق الزرعة الأصلية. يوجد هنا في هذا العالم الصغير كامل سر الحياة. بينما تنمو الخلايا وتكاثر، فإنها تنظم عدداً ضخماً من الذرات في تشكيل جديد شديد الترتيب، محولة الطاقة إلى تنظيم. إن كل خلية دوامة تدور في تيار المادة والطاقة وهي تحافظ مع ذلك على كيانها، فهي نموذج مخصص في المكان والزمان. إن نشاط هذه الخلية وسلوكها يحققان هدفاً، من حيث أنهما يساهمان في نجات الخلية ونموها وتكاثرها. بينما تتكاثر الخلايا، فإنها تعيد إنتاج نوعها الخاص دون أي نوع آخر؛ المثل يولد المثل. كما أن خلايا الإشريكية القولونية لا تنشأ أبداً تلقائياً، بل أن كل خلية تأتي من خلية سابقة. عندما نفهم حقاً (إذا كنا

سنفهم على الإطلاق) كيف ولماذا تقوم حتى أبسط الخلايا بهذه الأعمال الفذة الرائعة، فإننا سنكون قد قطعنا شوطاً طويلاً في بحثنا عن سر الحياة.

نما مشروع الإشريكية القولونية من أبحاث أندريه لوف، وفرانسوا جاكوب وجاك مونود، حيث بدأ في باريس مباشرة قبل الحرب العالمية الثانية واستمر بشكل متقطع تحت الاحتلال الألماني. ازدهرت هذه الأبحاث بسرعة، ليس لأن الإشريكية القولونية ذات أهمية خاصة (إنها ساكن تافه، وعادة غير مؤذي، في أمعاء البشر)، ولكن لأنه ثبت أنها ملائمة بالخاصة كعضوية تجارب. وكلما زاد ما نعلمه عنها، كلما زاد عدد الأسئلة التي يمكن طرحها، وكلما خطط لمزيد من التجارب في الحقل. بدأ البرنامج بالضرورة على نمو، وتغذية، واستقلاب، وجينات، وسلوك الخلايا الحية. لكن سرعان ما أخذ البحث منحى تحليلياً بشكل واضح، توافقاً مع الحفاظ على مفهوم أصيق للهدف: تفسير جميع نشاطات الخلية على ضوء بنية وتفاعلات مكوناتها الجزيئية. هذا لا يماثل تماماً البحث لفهم الخلية الحية، لكنه يحقق أهدافاً أسهل منالاً. لم تهجر الأبحاث على مستوى الخلايا والعضويات، لكنها الآن بلا ريب خارج التيار الأساسي؛ تتركز معظم الأبحاث الحالية على أسئلة محدودة ومتخصصة، مثل تنظيم جينة بمفردها أو الآليات الجزيئية لتفاعل محدد. إذا أخذ بحد ذاته، فلقد كان الجهد ناجحاً بشكل باهر. لا يجب عليك أن تنظر أبعد من الخلاصة الضخمة التي أطلق عليها الإشريكية القولونية والسالمونيلا (2): يسجل هذا الكتاب المؤلف من 2,800 صفحة ذات العمودين وأكثر من 20,000 مصدر كل شيء معروف تقريباً عن هاتين العضويتين القريبتين من بعضهما البعض، وهو يمثل ما يشبه موسوعة عن عملية حياة الإشريكية القولونية. لقد تحدد لتوه التسلسل الكامل لمجين الإشريكية القولونية، وفي غضون سنين قليلة، عندما ستعزى وظيفة لمنتج كل جينة، فإن كأسنا من المعلومات سوف تمتلئ حتى تفيض.

نستطيع، نحن علماء الأحياء الدقيقة، أن نفخر بإنجازاتنا التعاونية،

لكن المحررين للكتاب أنفسهم يوحون بأنهم يشعرون (كما أشعر) بالتخمة وعدم الشبع في نفس الوقت. مثل إيزلي، يحس المرء بأن هناك شيء لم يشرح بوضوح تام في التفكيك محدود الذهن نحو المستوى الجزيئي. حتى مع جريان تيار المعلومات دون هوادة أبعد مما يمكن أن يستوعبه أي شخص، فإن العضوية ككل قد تحطمت إلى قطع وأشلاء. بين قائمة الجزيئات والجينات المزدهرة، والعدد المتنامي من الخلايا تحت المجهر، يوجد خليج لن يتم اجتيازه تلقائياً عندما ستتوفر جميع الحقائق المفقودة. لا، لن تحقق معرفة تسلسل كامل المجين المطلوب، لأن الخلايا الحية لا تظهر نفسها من هذه الجينات التي اخترناها حتى الآن في قواعد البيانات. نحن نعلم الآن حوالي نصف جينات الإشريكية القولونية والمنتجات التي ترمز لها، لكن لا توحى أي من هذه المعلومات بخلية أسطوانية الشكل ذات قبة دائرية. جاء الوقت لإعادة وضع الخلية على بعضها البعض، شكلها ووظيفتها وتاريخها وكل شيء عنها.

يصر علماء الكيمياء الحيوية، بحق، أنه عندما تفتتت الخلية فإنك لن تجد سوى الجزيئات: لن تجد قوى مميزة للحياة، ولا خطة كونية، فقط جزيئات يكمن تجدها وازدواجها وراء كل ما تقوم به الخلية ويشرحه. لذلك لم يجد ماكس بيروتس، وهو يتفكر في الآليات التي تسمح للإشريكية القولونية بأن تكتشف وجود مصدر غذائي وتسبح نحوه، شيئاً يمكن أن «يقلص إلى الكيمياء» (3). أشارك أنا بالالتزام بالمفهوم المادي للحياة، لكن ذلك يجعل من الضروري بشكل مضاعف تذكر أنه قبل أن تفكك الخلايا، طالما كانت، في الحقيقة، حية - فإنها كانت تظهر قدرات تتجاوز الكيمياء. إن التوازن الداخلي، والسلوك الهادف، والتكاثر، والتكون التشكلي، والانحدار من سلالة مع التعديل ليست من قائمة مفردات الكيمياء لكنها تشير إلى مستوى أعلى من النظام. مع اقتراب قائمة الأقسام الصغيرة من الاكتمال، فإن الانتقال من الكيمياء الجزيئية إلى النظام فوق الجزيئي للخلية يظهر كتحد

هائل للخيال. لا يكن في ذهنك أي شك حول ذلك: إننا نمس هنا، إن لم يكن السر الأصلي للحياة، فعلى الأقل طبقة أساسية من ذلك اللغز كثير الطبقات. لأنه إذا أردنا أن نفسر الحياة بشكل مقنع بمصطلحات المادة والطاقة، فإن التنظيم هو كل ما يفصل بين حساء المواد الكيميائية والخلية الحية.

تبدو الخلية من وجهة النظر هذه كمجتمع من الجزيئات، نموذج حركي له أبعاد مكانية وزمنية ووظيفية. يتحدد النموذج بشكله ووظيفته، كما يظهران في دورة من دورات الحياة. تكرر النماذج نفسها بأمانة عالية (لكنها ليست كاملة) وقد تستمر في هذه الحال ملايين من السنين. إن هدف هذا الفصل والفصل اللاحق هو فحص ما تعلمناه عن تفصيل الجزيئات في أنظمة. كيف تعمل ملايين، وحتى بلايين، من الجزيئات بنمط متعاون هادف يمتد على مسافات كبيرة من مقاييس الكبر؟ هذا في جوهره هو معضلة النظام الحيوي. سوف نفحص أولاً عمل الخلية ككل، ومن ثم نعود إلى نموها وتكاثرها. تظهر الخلايا، بالطبع، بتنوع لا حصر له، وحتى بين الجراثيم فإن ما يصح على واحدة لا يصح بالضرورة على الجميع. لكن يجب أن نضع التفاوت جانباً في الوقت الحالي؛ بغرض التوضيح سوف أركز هنا على عضوية وحيدة، وهذه العضوية لا يمكن أن تكون سوى الإشريكية القولونية.

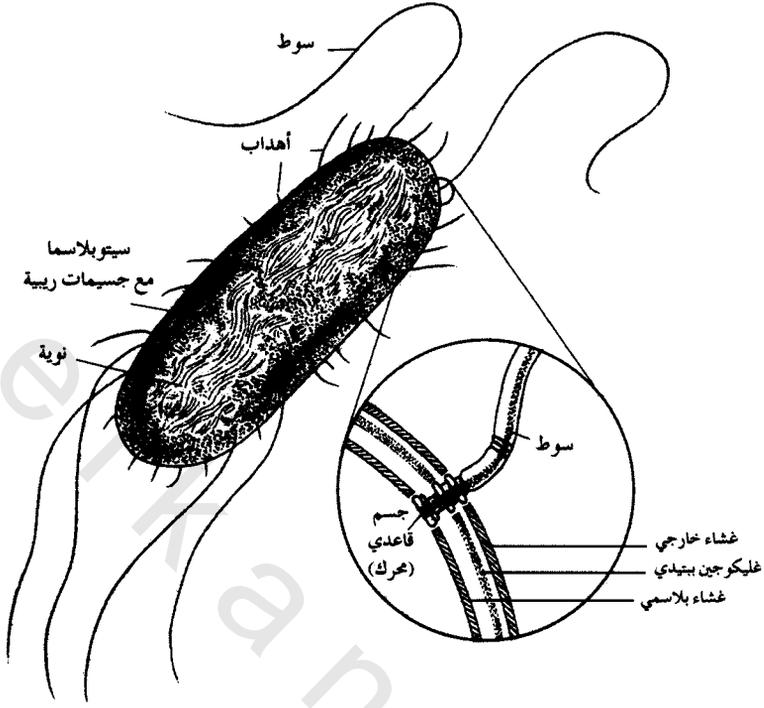
ما هي التهجنة الموجودة في الجينات

إن التبسيط، مثل الجمال، هو في معظمه في عين الرائي، وإن ما تراه العين يعتمد على ما تنظر من خلاله. إن الإشريكية القولونية غير مرئية للعين المجردة؛ إن المعلق الذي يحتوي على 10 ملايين خلية في كل ميليمتر لا يظهر سوى بعض التغييم. تظهر الخلية في المجهر الإلكتروني كعضية قصيرة، حوالي 2 ميكرومتر طولاً و 0,8 ميكرومتر قطراً (تختلف الأبعاد إلى حد ما حسب النوع ومعدل النمو). لا يمكن رؤية المكونات الداخلية، ولكن يمكن

بالتلوين المناسب رؤية السوط والنوية. يظهر المجهر الإلكتروني تفاصيل أكثر بكثير (الشكل 1.5)، ومع ذلك فإن صفة «البساطة» لا تزال تنطبق عليها. تظهر المقاطع الرقيقة السيتوبلازم المليئة بحبيبات صغيرة، الجسيمات الريبية؛ تمثل المنطقة الأفتح التي تستبعد منها الجسيمات الريبية النوية (اثنان في المثال الحالي، مما يدل على أن الخلية قد بدأت تنقسم)؛ كما تظهر المقاطع غلظاً متعدد الطبقات يتألف من غشاء بلازمي، وجدار الخلية الغليكوجيني الببتيدي والطبقة الشحمية عديدة السكاكر التي تواجه الخارج. تكمل السياط، واستطالات خيطية الشكل تسمى الأهداب والأجسام الضمنية المتواجدة أحياناً قائمة المحتويات.

إن عالم الكيمياء الحيوية هو صاحب الحظ في إظهار التعقيد الخفي تحت ذلك المظهر البسيط (الجدول 1.5). هناك أكثر من مليوني جزيء بروتيني في كل خلية، بالإمكان أن تتشكل من أربعة آلاف نوع، وحوالي ألف قطعة من الجزيئات الصغيرة؛ 300 مليون جزيء ككل، بدون عد الماء الذي يشكل حوالي تسعة أعشار كتلة الخلية. تتزاحم هذه الجزيئات مع بعضها في حجم يعادل مليمتر مكعب واحد، وهذا يعني حجرة أكثر ازدحاماً بكثير من المحاليل الممتدة التي يفضلها علماء الكيمياء الحيوية في دراساتهم المخبرية (الشكل 2.5). يظهر الجدول 1.5 أيضاً رقمين صغيرين إلى حد ملفت للنظر: إن الغليكوجين الببتيدي في جدار الخلية متشابك بقوة، مما يحول عملياً كامل جريب الجدار إلى جزيء واحد ضخم؛ وتحتوي كل نوية على جزيء واحد ضخم من الـ «د.ن.أ DNA».

بالنسبة لمعظم علماء اليوم، فإن الـ «د.ن.أ DNA» هو جوهر الحياة، المسيطر على الآلة الحيوية. تنتشي الكتب المدرسية بوجود وهي تصف هذا الجزيء المسيطر الذي يحمل جميع التعليمات المطلوبة لصنع العضوية وإدارتها. منذ ربع قرن من الزمن، أعلن فرانسوا جاكوب رسالة الحموض النووية التي تسجل «كامل خطة النمو، وكامل سلسلة العمليات التي تجري،



المشكل 1.5 الخلية منقطعة النظير: الإشريكية القولونية في مرحلة باكرة من الانقسام الخلوي. لاحظ السيتوبلازما المحشوة بغزارة بالجسيمات الريبوسومية، ومنطقة الإقصاء المركزية التي تتوافق مع نويتين في طور التشكل. تظهر السياط والأهداب من غلاف الخلية. الصورة الداخلية: غلاف الخلية مكبر ليظهر الغشاء الخلوي، وطبقة الغليكوغين الببتيدي، والغشاء الخارجي المكون من الشحوم كثيرة السكريات. كبرت قاعدة السوط لإظهار المحرك الذي يمتد عبر الغشاء البلازمي والتراكيب الملحقة. طول الخلية 3-4 ميكرون.

وترتيب وموقع التركيب وإحداثياته» (4)؛ للإنصاف، دعني أضيف أن الصفحات التالية ترسم نظرة معقدة جداً للكيفية التي تقرأ وتفسر فيها تلك الرسالة (5). أما اليوم، فتقدم كتابات ريتشارد دوكنز أغنى مناجم الرؤيا المثيرة والاستفزازية. «إن الجينات تبني الأجسام» لكي تخدم «كوسائل نقل» و«آلات نجاة» لها؛ إن الأجسام «كائنات آلية»، مبرمجة من قبل الـ «د.ن.أ. DNA» فيها (هنا أيضاً، عندما تقدم وجهات نظر دوكنز بالكامل فإنها أكثر حدة مما تبدو لأول وهلة). في الحقيقية، هناك اعتراض، من المنظور

التطوري، لاعتبار تاريخ العضويات كمغامرة لجيناتها، أي دناها. بما أن الجينات وحدات متضاعفة، وبما أن التفاوت الوراثي الذي يعمل عليه الانتقاء الطبيعي يحصل بكامله تقريباً في الجينات، فإن النظرة للتطور المتمركزة على الـ «د.ن.أ. DNA» هي نظرة منوّرة، مع أنها في بعض الأحيان تهز الكيان (سوف أعود لهذا الموضوع الشائك في الفصل 9). إن ما يهمنا هنا موضوع مختلف تماماً، العلاقة بين الجينات والأجسام، النمط الوراثي والنمط الظاهر، الجزيئات والخلايا. مهما كانت مسوغات عبارات مثل الدمغة أو الوصفة الجينية التي تحدد تكوين آلة النجاة، فإنها جميعاً استعارات. يجب لفهم معناها أن يكشف المرء ما يتوضع بين تسلسلات النوويدات الخطية وبين شكل ووظيفة الخلايا التي تمثل نظاماً بمقاييس أكبر.

الجدول 1.5 تكوين الإشريكية القولونية*

أنواع الجزيئات في كل خلية	الجزيئات المكونة
1,850	البروتين
600	الـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول
60	الـ «ر.ن.أ. RNA» الناقل
(1)	(الجسيمات الريبية)
1	الـ «د.ن.أ. DNA»
50	الشحوم
1	السكريات المتعددة
800	المستقلبات الصغيرة والشوارد
1	الماء

(* المعطيات من نادهارت و أوبارغر، 1996، ومراجع أخرى.



الشكل 2.5 لمحة خاطفة في السيتوسول، مكبر مليون مرة. تتزاحم الجسيمات الريبية، والبروتينات، وجزيئات الحموض النووية مع بعضها البعض في هذه النافذة التي تبلغ في عرضها 1 ميكرون. من غودسيل، 1992، بإذن من مجلة العلماء الأمريكيين.

إن الأغاني الساحرة للـ «د.ن.أ. DNA» قاهرة جداً بحيث أن معظم العلماء يعتبرون أن من المسلم به أن المجين يعين، ليس فقط البنيات الرئيسية للبروتينات والـ «ر.ن.أ. RNA»، بل أيضاً المستويات الأعلى للتنظيم الخلوي. اخترت زميلاً لك وستكتشف على الغالب الاقتناع بأن الفهم الكامل لتنظيم الجينات وبنية المجين ليست فقط ضرورية لشرح الأشكال والوظائف العضوية، بل أنها أيضاً كافية فعلياً لذلك. تسمح لنا الإشركية القولونية بفحص هذه الفكرة من منصة عملية، وتقرح النتيجة فهماً أقل صرامة وأكثر

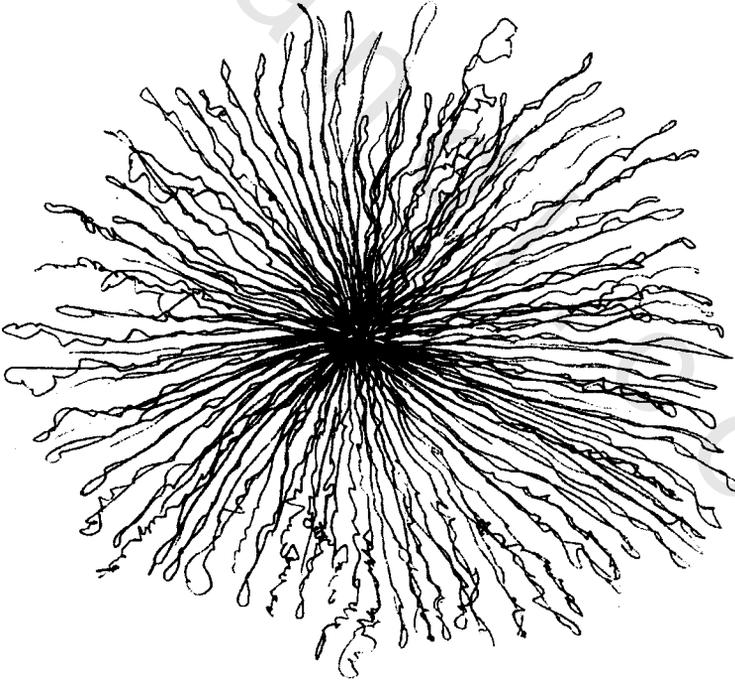
تفاعلاً لما تساهم به الجينات في التنظيم الحيوي (6). تعين الجينات وحدات بناء الخلايا: إنها تقدم المواد الأولية، وتساعد في تنظيم توفرها وتضمن للخلية الاستقلال عن بيئتها. لكن المستويات الأعلى من النظام، الشكل والوظيفة، لا توجد في المجين. إنها تنشأ من التنظيم الذاتي التعاوني للعناصر المحددة جينياً، وتقوم بها آليات خلوية لا تزال غير مفهومة جيداً. إذا كان المجين نوعاً من برامج الكمبيوتر، فإنه يلزم بالضرورة وجود وسيلة خاصة ومتميزة لفك شفراته. بالنسبة لي شخصياً، وأنا مصر بعناد على أن أبقى حراً، فإنني أفضل بأن أفكر بالمجين وكأنه الحاكم لودي في رواية هيرمان هيس: سيد لعبة معقدة من أدوار واستجابات، يقع فيها في المصيدة بالكامل ويمتص؛ لعبة تحدد شكلها قوانينها الداخلية مثلما تحدها إرادة اللاعب الماهر.



يتألف مجين الإشريكية القولونية من جزيء وحيد دائري ضخم من الـ «د.ن.أ. DNA»: 6.4 مليون زوج من الأسس، كتلة جزيئية تعادل 5.2 بليون دلتون (بالمقارنة مع 40,000 دلتون للبروتين النموذجي)، وطول كلي يعادل 1,600 ميكرومتر. تذكروني دائماً الصور الفوتوغرافية المجهرية لملف من الـ «د.ن.أ. DNA» تنسكب من خلية مهضومة جزئياً بجني علاء الدين، وهو ينشر جسمه الضخم من داخل الزجاجاة المقيدة التي كان مسجوناً فيها. إن النوية التي يراها المرء في مقاطع الخلية تمثل ذلك الـ «د.ن.أ. DNA» الملتف، الملتف جداً، المحزوم والمركز في حجم ضئيل (الشكل 3.5)؛ كيف تبقى مع ذلك في منال آلية التضاعف، والانتساخ، والترجمة أمر يعجز الخيال.

لقد نمت خارطة الجينة الحلقية للإشريكية القولونية أغنى فأغنى عاماً بعد سنة لأربعة عقود؛ ومنذ سنوات قليلة فقط نشر التسلسل الكامل، مكماً

مرحلة أساسية في الجهود العازمة على تعلم كل شيء عن نوع واحد، الخلية التي يمكن (تقريباً) فهمها من الكائنات (7). تعرف الكتاب على 4,288 جينة مرمزة للبروتين، تشكل 88 في المئة من كامل المجين؛ كان الكثير من هذه البروتينات معروفاً كوحدات كيميائية حيوية، لكن 40 في المئة كانت جديدة بالكامل. يرمز 0,8 في المئة من المجين للربنا الثابت، بينما تمثل 0,7 في المئة التكررات التي لا ترمز لشيء. يبقى ذلك حوالي 11 في المئة لتتسع للامتدادات التنظيمية (مواقع الارتباط للبروتينات المنظمة، على سبيل المثال، أو مخفضات ومعززات التعبير الجيني). إن هذه الجينات لا تنتسخ، لكن من الواضح أن لها معنى. الكل بالكل، فإن أكثر من 90 في المئة من المجين يقدم وظيفة مفيدة.



الشكل 3.5. نوية معزولة، بعد نشر الـ «دنا DNA» على طبقة وحيدة من البروتين، المقياس، 1 ميكرون. من بيتيجون، 1996، بإذن من دار نشر أس م.

تتكون بقية المجين من رقع وشرائط جينية: فواصل تفصل الجينات أو عناقيد الجينات، تكررات غير مرمزة، عناصر قابلة للنقل وملتهمات الجراثيم وبقايا من الملتهمات. ليس لأي من هذا أهمية واضحة للخلية، لكن مهما يكن فإنها تحافظ عليها لأسباب غامضة. ينطبق نفس الشيء على البلاسميدات، وهي عناصر حلقية من الـ «د.ن.أ DNA» التي تستوطن السيتوبلازما، وتتضاعف بشكل ذاتي وتتوزع بين خليتي البنيتين وقت الانقسام. يندمج بعضها مع صبغي الخلية، بينما لا يندمج البعض الآخر. كثيراً ما تحمل البلاسميدات جينات مفيدة (مثلاً، الجراثيم التي تعطي المقاومة ضد المضادات الحيوية)، ولكن ليست تلك هي الحالة دائماً ويفضل التفكير بالبلاسميدات على أنها عناصر «أناية» تستغل آلية الخلية الاستقلابية لتكاثرها الخاص. سواء كانت مفيدة بشكل صريح أم لا، فإن البلاسميدات تضيف على المجين درجة غير متوقعة من المرونة.

حسبما هي المجينات فإن مجين الإشريكية القولونية منتظم جداً، ربما لأن طريقة الحياة التي تحكمها نوب الرخاء والمجاعات تتطلب الإحكام في جميع المظاهر لكي تسرع انقسام الخلايا. في نفس الوقت، يوجد الكثير من الحشو وحتى انعدام للهدف: البلاسميدات الأناية، الامتدادات التي لا ترمز لشيء، الجينات التي تحاكي منتجاتها وظائف منتجات جينة أخرى. يبدو من غير المحتمل أن كل شيء يوجد على الجزيء الكبير يعطي ميزات انتقائية، ولكن بالمقابل فإن المجين كذلك ليس مجرد بدعة فنية ركبت إلى بعضها من قطع وأشتات تصادف أنها اتفقت مع بعضها. ما هو دور الصدف وما هو دور التصميم، يمثل هذا السؤال أحد الأسئلة العميقة التي لا نعلم تماماً كيف نسألها.

إن تسلسل النوويدات، يمكن أن ينظر له، مثل أي نص، على أنه خيط خطي من الرموز؛ من المثير للاهتمام أن نقدر كم تحمل هذه التسلسلات من معلومات. إذا أخذنا بعين الاعتبار أن انتقاء أساس واحد من بين أربعة يتطلب

خيارين في الحساب الثنائي، فإن أي أساس معين (زوج) يمكن أن يعطى قيمة من خانتين. لذلك فإن المجين بكامله يحمل حداً أقصى من المعلومات يبلغ $2 \times 9 \times 10^6$ خانة أو حوالي 1 ميغا بايت، وهي كمية من المعلومات يمكن أن تخزن بارتياح على قرص كومبيوتر مرن واحد. إن الرقم بحد ذاته محدود الأهمية. تذكر أن أي تسلسل آخر من نفس الطول، سواء كان ناجعاً أم لا، يؤكد نفس المضمون المعلوماتي، وهو أنه لا يوجد علاقة بسيطة بين محتوى الـ «د.ن.أ. DNA» والقياسات الأخرى للتعقيد الحيوي، وأنه يبدو أن قسماً من المجين، حتى عند الإشريكية القولونية، مجرد عن المعنى الوظيفي. للمقارنة، فإن المحتوى المعلوماتي لنص باللغة الإنكليزية يمكن أن يقدر من عدد الخيارات في الحساب الثنائي لكل حرف، والذي يبلغ حوالي خمسة. على هذا الأساس، فإن محتوى المعلومات للموسوعة البريطانية يقارب 10^9 خانات؛ ويكافئ مجين الإشريكية القولونية حوالي 10 صفحات من ذلك المجلد البالغ 1000 صفحة. السؤال الأكبر هو ما إذا كانت تلك الحزمة تحتوي على جميع التعليمات التي تنقلها الخلية لذريتها، ويجب أن يكون الجواب هنا هو لا بالتأكيد.

كم من المعلومات الجينية يلزم لصنع خلية؟ مع مجيء تسلسل كامل المجين، فهناك جواب مبدئي بأيدينا الآن. كان أول مجينين تم تحديد تسلسلهما الكامل هما مجين جرثومين ممرضين صغيرين: مجين الأنفلونزا المحبة للدم الذي يحتوي على 1,750 جينة ومجين المفطورة التناسلية الذي يحتوي على 469 جينة. إن هاتين بالطبع عضويتان حقيقيتان لهما متطلبات خاصة وتاريخ محدد. مع ذلك، فإن مقارنة المجينين المعززة بالتفكير المنطقي سمحت لموشيغيان وكونين (8) أن يحددا 256 جينة مشتركة ترمز للأفعال الجوهرية. تشتمل هذه على البروتينات التي تتوسط تضاعف وإصلاح الـ «د.ن.أ. DNA»؛ الانتساخ، والترجمة، وطي البروتين؛ أنزيمات استقلاب الحموض الأمينية، والنوويدات، والشحوم والتميم العامل؛ والحافزات التي

تدخل في إنتاج الطاقة، ونقل الشوارد، والإفراز. من البديهي أن الإشريكية القولونية التي تملك مجموعة تبلغ الآلاف من الجينات، تملك أكثر من المجموعة الدنيا المطلوبة، وسوف يصح نفس الشيء لأية عضوية فعلية تعيش في العالم الحقيقي. مهما يكن، فإن عدد الوظائف التي يمكن الاستغناء عنها يبدو صغيراً بشكل مدهش.

بغرض توضيح ما الذي تساهم به الجينات في النظام الخلوي، من الضروري أن نميز بين مستويين من المعنى الجيني، الجلي والضمني (9). كما في أي اتصال، فإن المعنى الجلي يقدم مباشرة بالرموز التي تتكون منها الرسالة؛ أما المعنى الضمني فيعتمد على فحوى الرسالة، ويشتمل على خرب العواقب التي ستحصل من الرسالة. قد يكون لعبارة: «هل أستطيع أن أساعدك؟» أي عدد من المعاني، حسب المكان، والظروف، ونبرة الصوت. في الحالة الراهنة، إن المعنى الجلي لتسلسل النويدات هو السلسلة القريبة من الحموض الأمينية، والأبعد من ذلك، البروتين المطوي النشط. ولكن، لاحظ أن محتويات الخلية تؤثر سلفاً على نقل المعلومات، حيث أن السلسلة لن تطوى «بشكل صحيح» في الوسط «غير المناسب» من التكوين الشاردي ومن درجة الحموضة. في الواقع، تعتمد ترجمة الـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول ذاتها على المحتوى الخلوي، حيث أن الجسيمات الريبية تعمل بشكل صحيح فقط بوجود تراكيز عالية من شوارد البوتاسيوم - وسط خاص يجب على الخلية أن تعمل لكي تحافظ عليه. وراء المراحل المتميزة للانتساخ والترجمة تمتد شبكة من التفاعلات البنيوية والوظيفية التي لا توجد لها تهجئة في التسلسل الجيني لكنها مع ذلك تشكل مظهراً من معناه، على الأقل كما يقرأه الانتقاء الطبيعي.

لقد أخذت مونيكا رايلي على عاتقها مهمة ضخمة في تعقب المنتجات الجينية التي ترمز لها الإشريكية القولونية (10). نحن نعلم في الوقت الحالي شيئاً عن 1,800 من هذه الجينات، أقل من نصف العدد الكامل. إن بعض

منتجات الجينات معروفة بالتفصيل، التركيب الجزيئي والوظيفة إضافة لمكانها في مخطط الأشياء؛ لا يتم تمثيل بعض الجينات الأخرى بأكثر من موضع على الخارطة والنمط الظاهري للطفرة، لكن السجل يتغير باستمرار. تظهر ثلاثة استنتاجات عامة من هذا المسح. أولاً، تحدد ربع الجينات المعروفة آلية الانتساح والترجمة؛ ويتعلق ربع آخر باستقلاب الجزيئات الصغيرة، وسبع بوظائف النقل. إن هذا التوزيع منطقي في عضوية تشكل البروتينات نصف وزنها الجاف، والتي تستجيب بسرعة للتبدلات في الظروف التغذوية بتعديل مجموعة أنزيماتها الاستقلابية. ثانياً، تقوم معظم منتجات الجينات، إن لم يكن كلها، بمهمات البرغي - والعزقة الميكانيكية الأساسية؛ إنها أنزيمات، أو حاملات نقل، أو أنواع من الـ «ر.ن.أ. RNA» الناقل. ثالثاً، لا يظهر لأعمال الإشريكية القولونية ولا تنظيمها البنيوي من قائمة منتجات البروتينات. يجب أن يبحث عن صفات النظام هذه في عرق أغنى من المعاني المتضمنة في الرسالة الجينية التي لا تظهر إلى الخارج. يمر الطريق من الجينات إلى الخلايا عبر هرم من مستويات التخلق المتعاقب، التي يتم فيها تفحص المعلومات الجينية ودمجها وترجمتها بشكل متعاقب إلى شكل ووظيفة العضوية. يتحدد اتجاه الطريق، لا بالاستنتاج والتحليل بل بالتركيب والنمو.

النظام الحركي للاستقلاب

يمثل الاستقلاب بالنسبة للخلية، ما يمثله الاقتصاد للمجتمع البشري. باختصار، فإن الاستقلاب هو طاقم أدوات العمليات الكيميائية التي تحصل الخلايا منها على البضائع والخدمات اللازمة لاستمرارها، ونموها، وتكاثرها. تؤمن الشبكة الاستقلابية الطاقة ووحدة البناء الكيميائية، وهي تحمل أيضاً المعلومات التي تربط البيئة، والمجين والآلية الجزيئية لتعطي الكل. يرمز ثلاثة أرباع مجين الإشريكية القولونية لأنزيمات وحاملات نقل مساعدة متنوعة. يمكن أن نعتبر كامل الشبكة جهازاً لتوليد بنيات ووظائف معقدة من

مواد بدائية بسيطة إضافة للطاقة. إن الشبكة الاستقلابية هي التي تحول الطاقة إلى تنظيم، تقوم بالبناء حسب نظامها الموروث الخاص.

لطالما كانت اللوحات التي تظهر الاستقلاب الخلوي كشبكة من التحولات الكيميائية المترابطة مظهراً من مظاهر تزيين المختبرات؛ إنها تظهر القنوات التي تجري فيها الطاقة في قطاع من الاقتصاد الاستقلابي، لكنها تحذف التيارات المتزامنة من الطاقة والإشارات المنظمة. إن التوازي الاقتصادي أكثر من مجرد تواز سطحي. لا تختلف الخلية عن مدينة تزود سكانها بالطعام، والوظائف، والتعليم والعناية الصحية وتتغلب على مشاكل إفلاس صاحب عمل مهم أو فيضان مفاجئ. تستخدم استعارة «يد آدم سميث الخفية» كثيراً لأنواع النظام التي هي حركية عوضاً أن تكون بنيوية، والتي يسهل فهمها لكن يصعب الإمساك بها.

في أيامه الأولى، من الثلاثينيات عبر الخمسينيات، تطور فرع الكيمياء الحيوية الاستقلابي منفصلاً تماماً عن علم الجينات النظري. سرعان ما محت الأبحاث على الجراثيم هذا الانقسام، لأنه في هذه الخلايا سريعة الانقسام يندمج المجين بصلة وثيقة مع جميع العمليات الخلوية. يتم التعبير في الإشريكيات القولونية عن نصف المجموعة الجينية في أي وقت من الأوقات. تتضاعف الخلية في وقت قصير حتى 20 دقيقة، وهي تتأقلم مع التغيرات في بيئتها بتعديل تركيبها الأنزيمي في معدل زمني يتراوح من ثوان إلى دقائق. يحدد المجين العناصر الجزيئية للشبكة، وينتظم التعبير الجيني بدوره بمنتجات الشبكة. يشير علماء فيزيولوجيا الأحياء الدقيقة لمثل هذه الدارات التنظيمية على أنها «شبكات الجينات المتعددة»، على الرغم من أنه، بالطبع، فإن البروتينات والمستقلبات الصغيرة، تؤلف مع الجينات أنفسها، شبكة عاملة. يعرف حوالي مئة من هذه الدارات في الوقت الحالي، كل منها منطقة في شبكة الاستقلاب الشاملة، تتعلق بمواضيع متباينة جداً مثل ضمان تأمين الوارد من الفوسفات وثبات حموضة الستيوبلازما، وتنظيم خليط الأنزيمات

التنفسية، والتعامل مع أذية الـ «د.ن.أ. DNA» أو مع التغير المفاجئ في توفر الحموض الأمينية لتصنيع البروتين. يمكن للأخير منها أن يخدم كمثال للتنظيم الحركي، الوظيفي الذي هو سمة كامل الاستقلاب الخلوي.

عندما تنقل الخلايا التي نمت في وسط غني بالحموض الأمينية إلى وسط هزيل يجب عليها فيه أن تصنع الحموض الأمينية بنفسها، فإنها تواجه مشكلة إعادة ضبط للاقتصاد الاستقلابي، فتنفذ مجموعة من الاستجابات المرتبة، «والمبرمجة» التي تسمح لها بأن تستعيد وظائفها بأقل تأخير ممكن. إن النتيجة الفورية للتواجد في الوسط الفقير بالحموض الأمينية هي نقص الـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول المشحون بالحموض الأمينية، حيث يكون الاستهلاك أكبر من معدل إعادة الشحن؛ لذلك يتقلص مباشرة تركيب البروتين من قبل الجسيمات الريبية. لكن يتبع ذلك بسرعة مجموعة من الارتكاسات الأخرى، التي تؤثر في نشاط التصنيع الحيوي. ينخفض إنتاج الـ «ر.ن.أ. RNA» المستقر (رنا الجسيمات الريبية والـ «ر.ن.أ. RNA» الناقل)؛ يتوقف البدء بتضاعف دنا جديد؛ تنخفض معدلات إنتاج الشحميات الفوسفورية والغليكوجين البتيدي بشكل حاد. يمكن فهم هذه التأثيرات وغيرها كجزء من جهد لتكييف صنع جميع محتويات الخلية مع نقص القدرة على صنع البروتين. في نفس الوقت، يزداد بشكل ملحوظ معدل التصنيع الحيوي لمجموعة فرعية من البروتينات - خاصة الأنزيمات اللازمة لصنع الحموض الأمينية - . مع مرور الوقت، مع إعادة هذه الأنزيمات باطراد لمخزون الحموض الأمينية، ترفع القيود عن العمليات الخلوية ويعود النمو للاستمرار من جديد (على الرغم أنه يكون بمعدل أقل). تحصل هذه المجموعة التأقلمية المدهشة، ويتم تنسيقها، بواسطة عدد صغير من جزيئات الإشارات، التي هي نوويدات غوانوزين معدلة تسمى ppGpp و pppGpp والتي تشكلها الجسيمات الريبية العاطلة التي توقف عملها بسبب نقص الـ «ر.ن.أ. RNA» الرسول المشحون بالحموض الأمينية. تقوم جزيئات

الإشارة، بدورها، بالتأثير على مواقع تنظيم عديدة، مشجعة نشاط بعض الجينات ومثبطة لجينات أخرى. عندما يعاد مخزون الحموض الأمينية وتعود ترجمة الجسيمات الريبية، فإن إنتاج ppGpp يتقلص ويزال الزائد منه بالتحلل. إن تفاصيل هذه العملية، التي لا يزال يتوجب معرفة الكثير منها، تتجاوز غرضنا هنا؛ لكن يجب على الأقل أن أذكر أن الجراثيم المصابة بطفرة تسبب عجزاً في إنتاج الـ ppGpp تفشل في تنفيذ المنعكس السابق، وبالتالي فإنها تحتاج إلى ساعات طويلة لتتعافى من نقص الحموض الأمينية في الوسط.

هل يقوم المجين بالتخطيط لهذا النموذج من الكيمياء المفيدة؟ ليس بشكل يمكن إظهاره، ولم يكن لأحد أن يخمن وجوده من معرفة تسلسل المجين أو حتى منتجات الجينات. إن ما يرمز له المجين هو جميع عناصر النموذج، مع التسلسل الذي يحدد ألفات الارتباط والنشاطات التحفيزية، ومواقع التنظيم ومستقبلاته، وحتى الإشارات التي تحدد المواقع موجهة أحد البروتينات إلى الغشاء وآخر إلى السيتوسول. تنتشر معظم البروتينات المعنية في السيتوبلاسما، متصادمة بشكل عشوائي لكي تولد نماذج متفاعلة لها أهمية وظيفية ولكن يعوزها التركيب البنيوي؛ يجب أن يكون سلوكها المتعاون سهل المنال بزيادة للنماذج التي يرسمها الكومبيوتر والمحاكاة للواقع التي يقوم بها. على الرغم من أن تنفيذ منعكس الوسط القليل العناصر هو مهمة البروتينات ومنتجات الجينات الأخرى، فإن الطفرات والانتقاء قد صاغا هذه البروتينات بحيث تجعل أداء الارتكاس ككل أداءً مثالياً. وحيث أن الكثير من فيزيولوجيا الخلايا يندرج تحت إحدى الشبكات عديدة الجينات أو أخرى، فإننا نستطيع أن نعتبر كامل الاقتصاد الاستقلابي موجوداً ضمناً (وإن يكن عن بعد) في التعليمات الجينية لتجمع مكوناته المنفردة - طالما أبقينا في ذهننا الطبيعة المجازية لهذا الاستعمال. حسبما هو الموقف اليوم، فإن تسلسل النوويدات ليس كافياً لأن يجعلنا نتنبأ بالبنية ثلاثية الأبعاد للأنزيم، ناهيك عن صفاته الحركية؛ إن العملية المنسقة لنموذج الجزيئات لا يزال خفياً عن الأعين. إن التساؤل عما إذا كان الاقتصاد الاستقلابي سيقبل «من

حيث المبدأ» إلى المستوى الجزيئي لا يؤثر في السؤال الذي يتطلب إجابة ملحة الآن. كيف ينشأ مجتمع اقتصادي هادف ومنسق من تفاعلات بين حشد كبير من الجزيئات؟

إن الآليات الجزيئية التي تحدد تنظيم نشاط الأنزيمات وانتساخ الجينات مفهومة بشكل عام، وبعضها معروف بتفاصيله الدقيقة. إن المبدأ الموحد لها هو تغيير الشكل. يعتمد النشاط المحفّز لأنزيم على شكل بروتين الأنزيم، وقد يقوى هذا التحفيز أو يثبط بتبدل شكل الأنزيم. يمكن إظهار هذا التبديل باتحاد مخصوص بشاردة، أو مستقلب صغير، أو بروتين آخر؛ تنتج تبدلات أخرى عن التعديل الكيميائي لأنزيم، فسفرته (أو نزع الفوسفور منه) بالخاصة. تتحد الروابط مع مواقع بعيدة عن مواقع التحفيز ولا تلعب أي دور في التفاعل الذي يتوسطه الأنزيم؛ إن الجزيئات المنظمة هي مجرد رموز، اعتبارية مثل حروف الهجاء، وتظهر مستوى أو أكثر من التصميم التطوري. تكمن ارتباطات وتغيرات تشكيلية معينة أيضاً وراء تنشيط وتثبيط الجينات، التي يتوسطها عادة بروتينات ترتبط بمواقع معينة على الـ «د.ن.أ. DNA». يأتي هذا المخطط في أشكال متنوعة عديدة، نوقش بعضها في مقالة محفزة للتفكير كتبها دينيس براى (11) تفحص البروتينات كأجهزة تعامل مع المعلومات. في أمثلة بسيطة، تكفي الآليات الجزيئية في شرح الفيزيولوجيا؛ لكن الأكثر شيوعاً هو أن الفهم يجب أن يستنبط من اتصالية الشبكة، أي نماذج التفاعلات بين مكوناتها الكثيرة جداً. إن هدفي هنا هو مجرد أن أشير إلى بعض المبادئ التي تعطي بنياً للنظام الاستقلابي.

يعجب عالم الكيمياء الحيوية، الذي ينظر من نقطة استشراف الآليات الجزيئية، بتنوعها. تبدو الوحدة أكثر وضوحاً عندما يلاحظ المرء الأشياء الفنية المتشابهة: الأنابيب، والصمامات والمخازن؛ التنظيم بالتلقيح الراجع والتلقيح للأمام؛ تضخيم الإشارات وإضعافها؛ المفاتيح الكهربائية والمدوزنات، المفاتيح التي تستجيب لاجتماع واردين، والمفاتيح التي

تستجيب لوارد أو لآخر. إن نمط ربط الشبكة وليس الآليات الجزيئية هي التي تميز شبكة عن أخرى.

يمكن تشريح الشبكة الاستقلابية إلى وحدات، يقوم كل منها بتنفيذ مهمة خلوية مميزة إلى حد بعيد: تحلل الأرابينوز، تنظيم الضغط الحلولي، التعامل مع الأذية الحاصلة بالأكسدة. هل هذا النظام موروث في طبيعة الأشياء، أم هل تتخيله أذهاننا هناك، كما نرى صورة جورج واشنطن في سطح صخرة مخددة؟ إن الملاحظة بأن الطفرات كثيراً ما تعطل وظيفة فيزيولوجية منفردة بينما تترك الوظائف الأخرى سليمة يوحي بأن هناك فعلاً وحدات منفردة، لكن التأثير المتعدد ليس أقل شيوعاً. إن التنظيم على شكل وحدات منطقي أيضاً من الناحية التطورية، حيث يراعي التطور إحكام الشبكة فيعيب أطرافها بدلاً من أن يحاول إجراء إعادة تصميم منطقية للكُل.

تنتشر الوحدات عادة في نمط هرمي. إن الجينات التي ترمز لأنزيمات الإشريكية القولونية الاستقلابية هي جميعاً أعضاء في «مشغل» ما أو آخر، جينات متجاورة تنتسخ وتنظم كوحدة واحدة إلى حد ما. لكن التنسيق يصل إلى آفاق أعلى. يتحدث نايدهارت و سافاجيو (12) اللذان يتصارعان مع المستويات الأعلى من النظام الهرمي وتمثيله التخطيطي، عن المنتظمات (مجموعة من المشاغل التي تشترك في منظم مشترك؛ يقدم الـ ppGpp أحد الأمثلة على ذلك)؛ المتعدلات (مجموعة من المشاغل التي تنظم على أفراد، كما تنظم مع بعضها كمجموعة)؛ والمتنبهات (مجموعة من المشاغل التي تستجيب لمنبه بيئي مشترك، لكنها تستخدم عدة منظمات للقيام بذلك؛ إن الاستجابة لنقص الغذيات في الوسط، الموصوف سابقاً، قد ثبت في النهاية أنه من هذا النوع). يمكن للمرء بسهولة أن يبني دارات أعلى معقدة، وأن يضعها أيضاً ضمن شبكة استقلابية شاملة. لاحظ مرة أخرى أن هذه الوحدات الوظيفية نظرية، تعوزها البنية الفيزيائية. حسب علمنا، فإن ما يتحكم بالتفاعلات بين الجزيئات المعنية هو فقط خواصها الكيميائية، المرمز

لها بالجينات، وهي تتلاقى ببعضها البعض بالانتشار والتصادم. لا يسع المرء إلا أن يتساءل ما إذا كانت هذه الصورة التحررية صحيحة أصلاً.

إن تفاعلات الأنزيمات قابلة للعكس من حيث المبدأ لكنها عملياً وحيدة الاتجاه، ويتحدد الاتجاه في النهاية حسب الطاقة. يقتضي القانون الثاني أن جميع العمليات في العالم الحقيقي تجري في منحدر حراري ديناميكي: تتضمن جميعها تخفيض الطاقة، وفقدان الكمون وإنتاج طاقة ضائعة. يخضع التحكم بالتصنيع الحيوي واتصالاته لهذه المتطلبات، ويمكن أن يعتبر التصنيع الحيوي عملية ناشرة للطاقة. يتم الحفاظ على النظام الحركي للشبكة الاستقلابية، وهو حالة بعيدة جداً عن التوازن، بالجريان المستمر للطاقة من بعض المصادر البيئية إلى بالوعتها النهائية، التي هي بالتحديد الحرارة. تحصر الأنزيمات قنوات جريان الطاقة (والجريان المرافق للمادة)، لكنها ليست هي التي تحدث التيار. تظهر الشبكة الاستقلابية المبدأ الأساسي الذي أعلنه بوضوح هارولد موروفيتس (13)، من أن جريان الطاقة عبر نظام ينظم ذلك النظام. ويشك أكثر من مفكر مفترض أنه يجب أن يبحث عن منشأ الاستقلاب والحياة في الساقية العظيمة للطاقة التي تعبر على سطح الأرض.

إن الشبكة الاستقلابية نظام معقد، صفاته ككل ليست دائماً واضحة من صفات أجزائه والقواعد التي تتحكم بتفاعلاتها. إن إحدى صفات مثل هذا النظام الذي يظهر هي ثبات الشبكة، وقدرتها على الاستمرار في القيام بوظائفها الكثيرة بينما تنتقل فجأة من وسط غني إلى وسط فقير، أو من مصدر كربوني ما إلى آخر. قد يتوقع المرء أن ذلك يعتمد على الضبط الدقيق لجميع ثوابت المعدل وعلى تراكيز الأنزيمات، وهذا توازن دقيق من السهل أن تفسده الطفرات. في الحقيقة، إن المحاكاة التي أجراها الكومبيوتر تدل على الكثير من وظائف الشبكة العنيدة، بمعنى أنه لا يلزم أن تعتمد الحصلة على المعايير الحركية المضبوطة لكل وصلة. يمكن للحالة الاستقلابية حتى

أن تكون ثابتة بما يكفي لأن تنقل من جيل إلى الجيل التالي، بدون الاعتماد على الجينات، مما يمثل حالة حقيقية من وراثة الصفات المكتسبة (14). يمكن تعقب بعض الملامح الأخرى لطاقة الشبكة. إن الأنظمة التي يحافظ عليها في حالة بعيدة عن التوازن بجران الطاقة تميل لأن تتذبذب. إن تذبذب مستويات الاستقلاب لم يلاحظ على ما يبدو في الإشريكية القولونية، لكنه معروف جداً في الخمائر.

أخيراً، لاحظ أن جميع شبكات الاستقلاب المعروفة تأتي مغلفة في أجسام مستقلة تحدها أغشية شحمية؛ حتى الدارات العظيمة للغذيات والطاقة مصنوعة من وحدات متميزة. لماذا الحدود ضرورية؟ لأسباب تتعلق بالمبادئ وأسباب عملية أيضاً. يمكن فقط للجراب المغلف أن يحافظ على تكوين ثابت، ويبقى على تراكيز عالية من المواد المتوسطة القابلة للانتشار المطلوبة لتحقيق معدلات عالية من التفاعل. تخدم الحدود عادة لكي تفصل العناصر التي لا يمكن تحجيرها: إن الأنزيمات التي تميها أسترات الفوسفات مفيدة في التغذية لكنها تشوش الاستقلاب الخلوي، ولذلك فهي تحصر في سطح الخلية الخارجي. يعتمد التناسق والتلاحم على التطويق. وأخيراً، فإن الالتقاء الطبيعي يمكن أن يدخل في اللعبة فقط عندما يختار من بين وحدات استقلابية متميزة. إن الأغشية متطلبات للحياة لا تقل في هذا الشأن عن الجينات.

من الواضح أن هناك الكثير الذي يجب تعلمه عن الكيفية التي تعمل بها شرائط وعقد العمل الاستقلابي مع بعضها كاقصاد منسق. إن السؤال هو ما إذا كان يمكن الوصول إلى الفهم بالبناء على مبادئ الفيزياء والرياضيات المعروفة، أو أنه يتطلب نموذجاً جديداً - ربما أحد تلك القوانين الإضافية التي تأمل فيها شرودينجر منذ نصف قرن مضى. ولذلك، أحست ماي - وان هو، في خضم جهودها لتطوير فيزياء العضويات (15)، أنها مجبرة على إدخال نقل الطاقة الطينيني لتفسير العمل المترابط للجزيئات الخلوية. أنا لست مقتنعاً بأن الملاحظات التجريبية المتوفرة حالياً تتطلب هذا النوع من التوسيع

في فيزياء الكم، لكنني لا أستبعد ذلك الاحتمال كلياً. إذا كان هناك حاجة في الواقع لمبادئ جديدة، فإن استمرار فشل الجهود في محاكاة الاستقلاب كشبكة حركية غير خطية هو الذي يجب أن يشير إلى ذلك. لم يحصل ذلك، لكن ربما لمجرد أن الجهود لا تزال في مراحلها الأولى.

إن شبكات الاستقلاب، كما نراها في الإشريكية القولونية والجراثيم الأخرى، هي نتاج التصميم التطوري. تعبت الطفرات بالجينات المنفردة، لكن الانتقاء يقيم أداء العضويات. ما هو نوع البنية الاستقلابية الذي يجب أن يتوقعه المرء من هذه الكمالية؟ ناقشت مقالة ملفتة للنظر لميتثال وزملائه (16) هذا السؤال من وجهة نظر «الهندسة العكسية»: بفحص بنية ووظائف الجهاز، يمكن للمرء أحياناً أن يستنتج ما هي المشكلة التي صمم الجهاز لحلها. بدت لهم الشبكة الاستقلابية للإشريكية القولونية كوحدة مزدوجة، تتألف من شبكتين متتامتين. إن كل شبكة هي «موزع»: فهي تخصص موارد محدودة لكي تقوم بمهام متنوعة، وبالتالي لها بنية محور العجلة مع أشعة الدولاب. إن الشبكة الاستقلابية موزع واحد، يحوي الغذيات إلى مجموعة محددة من المستقبلات المهمة. الموزع الثاني هو شبكة الجزيئات الكبيرة، التي تكوثر المستقبلات الهامة إلى بروتينات وحموض نووية. حيث أن أنزيمات شبكة الاستقلاب هي نفسها مجموعة جزئية من حصيلة شبكة الجزيئات الكبيرة، فإن للشبكة الكيميائية الحيوية ككل بنية هرم من الموزعين. يناقش المؤلفون أن مثل هذا النظام الهرمي من الموزعين قد تطور على الأغلب بانتقاء للأداء العالي باستعمال موارد محدودة. يجب أن ننتظر لنرى ما إذا كان بالإمكان مد المبادلات من المبادئ العامة أكثر، «لتنبؤ» المظاهر المميزة للنماذج الاستقلابية التي تشاهد في عالم الأحياء الدقيقة.

حدود التجمع الذاتي

نتحول الآن إلى توليد النظام الفراغي، وأول خطوة سهلة لأنها تنبع

مباشرة من المستوى الجزيئي. إن جوهرها هو اتحاد الجزيئات الكبيرة العفوي في معقدات جزيئات ضخمة معينة، تشكل الكثير من أجزاء الخلية المعيارية. إن ما يجعل عملية اختبارات الأنايب هذه مهمة جداً هو أن تجمع الجزيئات الذاتي لا يتطلب، من حيث المبدأ، لا مصدراً للطاقة ولا معلومات إضافية؛ إن بنية ووظيفة المعقد متضمنة في تسلسل النوويدات الذي يحدد وحداته الجزيئية.

خذ الجسيمات الريبية على سبيل المثال. يتألف كل جسيم ريبى من وحدتين فرعيتين؛ تتألف الوحدة الأصغر من 21 بروتيناً منظماً على سقالات من الـ «ر.ن.أ. RNA»، وبروتينات أكبر تتألف من 31 بروتيناً ونمطين من الـ «ر.ن.أ. RNA». من الممكن تفكيك كل وحدة فرعية إلى جزيئاتها الكبيرة المكونة، وحث هذه المكونات على إعادة التشكل في أنبوب الاختبار لتشكيل جسيمات ريبية فاعلة وظيفياً. هذا مثال واحد فقط من أمثلة عديدة. تتألف معظم الأنزيمات من وحدتين فرعيتين أو أكثر تتحد عندما تخلط في دائرة مناسبة، ويجتمع بعضها مع معقدات أكبر متعددة الأنزيمات، إما بشكل دائم أو مؤقت. يتحد شريطا الـ «د.ن.أ. DNA»، المنفصلان بتعريضهما لحرارة لطيفة، بعد تبريدهما بشكل دقيق مستعيدين البنية الحلزونية الأصلية. تجمع السياط والأهداب ذاتها في أنبوب الاختبار. يلعب التجمع الذاتي دوراً كبيراً في تشكيل محرك السوط (17). يبدي كل من الغشاء البلاسمي والغشاء الخارجي الشحمي عديد السكريات بنيات تنشأ عفويّاً عندما تنشر المكونات الجزيئية في دائرة، وقد يصح نفس الشيء في تجمع الـ «د.ن.أ. DNA» في نوية. يأتي المثال النموذجي للتجمع الذاتي بالطبع من عالم الفيروسات، بما فيها ملتهمات الجراثيم التي تعض على قفا الإشريكية القولونية.

يتطلب الاحتراف المهني بعض الموارد عند هذه النقطة. من المعروف جيداً أن تجمع الملتهمات في الحياة يتطلب مساهمة بروتينات سقالة لا تدخل في التكوين النهائي لجزيء الفيروس (18). خلال تصنيع الجسيمات

الريبية، يجب أن يفصل الـ «ر.ن.أ. RNA» المبدئي المنتسخ بالقص بالحلمأة وإضافة الميتيل، مما يستدعي وجود بروتينات خلوية تبقى خارج الجسيمات الريبية. حتى عند إعطاء الحموض النووية النهائية، فإن اجتماع الجسيمات الريبية الذاتي يستمر إلى نهايته فقط إذا سخن المزيج بلطف في مرحلة معينة، ولا يعرف سبب ذلك، لكن الملاحظات تدل على أن مكونات من الخلية الحية خارجية عن الجسيمات الريبية تتدخل في التجمع. تشمل الحالات الأخرى تعديل التجمع الذاتي بالفسفرة أو بالروابط الصغيرة. من الواضح أنه لا تشكل أي من أقسام الخلية جزيرة حقيقية. يذكرنا التجمع الذاتي، كمفهوم حيوي، بالروايات الكاذبة التي تتبل أحاديثنا السياسية: إنها تنزلق على قطع رقيقة من الجليد، لكنها مع ذلك تتضمن حقيقة جزئية مهمة.

إذاً، هل الخلية بنية كاملة تتجمع ذاتياً، بالمعنى الذي استعمل في الفقرة السابقة؟ هل يمكن لمزيج من جزيئات الخلايا، المسخن بلطف في دائرة ما أن يعيد تكوين الإشريكية القولونية؟ بالتأكيد لا، ومن المفيد أن نذكر لماذا لا يمكن ذلك. هناك سبب واحد تظهره مراوغة سابقة: إن التجمع ليس أبداً ذاتياً بالكامل، لكنه يتضمن أنزيمات أو جزيئات منظمة تربط العضيات بالكل الأكبر. لكن هناك ثلاثة أسباب أكثر جوهرية أيضاً لماذا لا يمكن أن تكون العضوية بنية ذاتية التجمع. أولاً، إن بعض المكونات الخلوية لا تصنع بالتجمع الذاتي، خاصة جدار الخلية المكون من الغليكوجين الببتيدي الذي يشبه النسيج المحاك والذي يجب أن يتم توسيعه عن طريق القص والوصل، ثانياً، إن الكثير من بروتينات الغشاء يتوضع في أماكن معينة من الغشاء ويحفز التفاعلات في قطاعات معينة؛ إن هذا النظام القطاعي لا يعينه تسلسل الحموض الأمينية الأساسي، وإنما تحدده الخلية. ثالثاً، تحصل تفاعلات معينة في أوقات وأماكن معينة، أكثرها وضوحاً هو تشكل الحاجز وقت الانقسام. إن المكان على المستوى الخلوي ليس من عمل الجينات،

بل هو من عمل نظام أوسع. تقوم الخلايا بتجميع نفسها، ولكن بمعنى مختلف تماماً للكلمة: إنها تنمو.

بالمناسبة، من المفيد التفكير في السؤال المعاكس: هل تنقسم الخلايا إذا تم إيقاف نشاطاتها بينما تم الحفاظ على بنية نسيجها؟ نعم إنها تنقسم بالفعل. تحفظ الجراثيم بشكل روتيني في حالة التجفاف المبرد لسنوات طويلة، ويعود جزء من المجموعة للحياة عندما تعاد إلى وسط مغذ. تدل هذه العملية على الدور الأساسي للتنظيم البيوي في الحفاظ على الحياة.

إذا لم يكن يرمز للنظام على النطاق الواسع بالجينات المنفردة، فهل يمكن أن يكون هناك خارطة من ترتيب الجينات على الصبغيات تحدد تنظيم الخلية الفراغي؟ على ما يبدو لا. نعم ينتظم الكثير من جينات الجراثيم في مشاغل، لكن المجين يظهر بشكل مدهش القليل من النظام الفيزيائي ما بعد نظام المستوى الابتدائي. لا يجب أن تتوضع المشاغل حتى على نفس شريط الـ «د.ن.أ. DNA»: يوجد بعضها على شريط واتسون، والبعض على شريط كريك، ولا تقرأ جميعها بنفس التوجه. تتكون المستويات الأعلى من النظام الوظيفي، المسماة بالمنتظمات والمنتبهات، من مشاغل مبعثرة في أرجاء الصبغي الدائري. لقد كان يظن في وقت ما أنه من المحتمل أن الخارطة الجينية ككل تسجل تضاعفين متتاليين لمجين سالف، لكن لا يمكن إيجاد النظام المنتبأ به لخارطة المواقع ولم تعد النظرية راجحة. إن الطريق من الجينات إلى الخلايا هو رحلة بدون خارطة.

يمثل التجمع الذاتي للجزيئات مبدأً جوهرياً للتنظيم الحيوي، المرحلة الأولى على الطريق من الجزيئات إلى الخلايا. لكن التجمع الذاتي الجزيئي لا يكفي لشرح التنظيم الخلوي، وهذا الفشل مهم جداً لسببين: الأول، أنه يناقض بوقاحة الافتراض غير المصرح به بأنه لا يضيع شيء جوهري عندما نطحن الخلايا إلى وسط متجانس، وبالتالي، أننا عندما سنعلم كل شيء عن الأقسام الجزيئية فإننا تلقائياً سنفهم كيف تتمفصل الخلايا وكيف تعمل. ثانياً،

إن تحديد التجمع الذاتي له آثار على المجين. إن التعليمات التي تعطيها الجينات هي معلومات محلية، وليست شاملة. لكن النمو الكثير من الوظائف الخلوية الأخرى يعتمد على عمليات توجيهية تحتاج للطاقة؛ إن التجمع الذاتي في الخلية موجه، في الزمان وفي المكان. ينتج عن ذلك أنه فقط في سياق خلية معينة، التي تقدم القوة التنظيمية المطلوبة، يصح أن نقول بأن المجين يوجه بناء ووظيفة الخلية. يصح، وإن كان ذلك مضللاً بشكل خفي، أن نتصور الخلية وكأنها تنفذ التعليمات المكتوبة في مجينها؛ الأفضل أن نفكر بها على أنها نظام مبني فراغياً منظم ذاتياً مصنوع من عناصر تحدد الجينات. باختصار، تحدد الجينات ماذا؛ بينما توجه الخلية ككل أين ومتى؛ وفي نهاية المطاف، إن الخلية هي التي تقدم أفضل جواب لسؤال لماذا.

أسطورة الثورة

تبدأ المرحلة التالية للطريق من الجزيئات إلى الخلايا، بشكل غير متوقع نحواً ما، في فرع المعرفة المسمى بعلم الطاقة الحيوي. بالمعنى الفيزيائي للكلمة، يتم التنبؤ بالوقائع من القانون الثاني للديناميكية الحرارية: يجري الماء منحدرًا للأسفل، والأجسام الدافئة تبرد، وينحل مكعب السكر في القهوة، وتفكك الأشياء. إن العضويات الحية، على العكس من ذلك، نشيطة: إنها ترتقي الدرج، وتولد الطاقة، وتراكم الغذيات وتصنع جزيئات معقدة. لا ينتهك أي من ذلك القانون الثاني، لأن العمل الذي تقوم به العضويات يتم الإنفاق عليه بشكل مناسب من قبل مصدر خارجي للطاقة، تماماً مثلما تقوم الغسالة الكهربائية بعملها على حساب الطاقة المتولدة في محطة الطاقة المحلية. لكن نشاطات الخلايا والعضويات تطرح مشكلة «اقتران الطاقة»: كيف تلتقط الخلايا الطاقة الكامنة الموجودة في شعاع من الضوء أو حفنة من السكر، وتسخرها لأداء أنواع كثيرة من العمل اللازم للازدهار والتكاثر؟

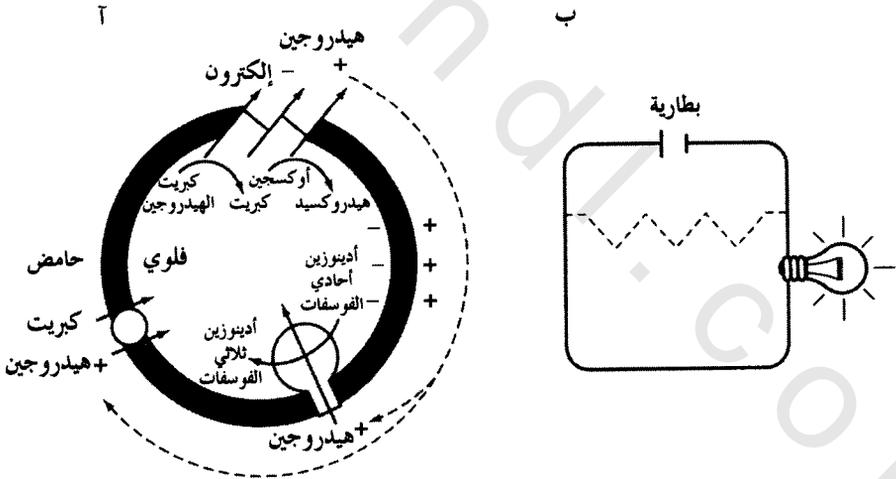
شرح الجواب العام الأول لهذا السؤال، كما وضعه فيرتس ليبمان منذ أكثر من خمسين سنة مضت في الفصل 4. إعادة باختصار، فإن المتبرعين الفوريين للطاقة لكي يتم العمل هم الأدينوزين ثلاثي الفوسفات والمواد المتعلقة به. يساهم الأدينوزين ثلاثي الفوسفات كيميائياً في العملية التي يعززها، حيث يتفكك إلى أدينوزين ثنائي الفوسفات والفوسفات غير العضوي. إن وظيفة الطرق الكبرى للاستقلاب الخلوي - التنفس، التركيب الضوئي والتخمير - هي القيام بإعادة التصنيع المحتاج للطاقة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات من الأدينوزين ثنائي الفوسفات والفوسفات غير العضوي وبالتالي الحفاظ على اقتصاد الطاقة. إن هذا الإطار الواضح والبسيط جعل علم الطاقة الحيوي مفهوماً، ويبقى هذا كافياً للكثير من الأغراض اليوم. كما أنه يركز على الجيل التالي للمشاكل، وبالتحديد، الآليات التي يؤمن فيها التنفس والتركيب الضوئي العضويات بالأدينوزين ثلاثي الفوسفات.

عندما كنت طالباً تخرج في الخمسينيات، وبعد ذلك بعقد من الزمن، كان ذلك أحد المواضيع المحيرة في الكيمياء الحيوية. كنا نعلم أن الإلكترونات في الجراثيم والمتقدرات تمر من المواد المرجعة إلى الأكسجين خلال سلسلة من حاملات الإلكترونات التي تسمى السلسلة التنفسية. لقد تم تحديد التسلسل العام لهذا الفريق دلواً فدلوا، وعرف أن السلسلة التنفسية تترافق بشكل متين مع الأغشية الشحمية: الغشاء البلاسمي في الجراثيم، والغشاء الداخلي للمشاكل في المتقدرات. كان من الواضح أن لطريق نقل الإلكترونات في التركيب الضوئي، على الرغم من أنه لم يكن معروفاً بالتفصيل، نفس الطبيعة العامة. لقد فهمنا أن سلسلة نقل الإلكترونات تقدم الطاقة التي تدعم فسفرة الأدينوزين ثنائي الفوسفات إلى أدينوزين ثلاثي الفوسفات؛ بل كنا نعرف أيضاً الأنزيم الذي يحفز هذا التفاعل الأخير، صانعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، المرتبطة كذلك بالغشاء. تركز اللغز في الطريقة التي يرتبط فيها نقل الإلكترون ومانعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات.

توقع علماء الكيمياء الحيوية، الذين كانوا قد حققوا بفخار لتوهم إنجاز إظهار الآليات التي ينتج فيها الأدينوزين ثلاثي الفوسفات في الكثير من تفاعلات التخمر، أن يجدوا نفس الارتباطات الكيميائية أساساً في التنفس والتركيب الضوئي. لأكثر من عقد من الزمن، كانت الآمال تنهض من آن إلى آخر، فقط لكي تتحطم عندما يثبت بطلان المواد المتوسطة الكيميائية المفترضة. بالنظر إلى الوراء، فإن الخطأ كان ببساطة: ليس العجز في المهارة الفنية، بل الإطار النظري الخاطيء. إن الاقتران، كما نعلم اليوم، في أساسه ليس كيميائياً بل كهربائياً.

في سنة 1961، اقترح عالم انكليزي رائع في غرابة أطواره يدعى بيتر ميتشل بديلاً جذرياً للحكمة الكيميائية الحيوية الشائعة في عهده. كانت نظرية ميتشل الكيميائية الحلولية ثورة حقيقية بمفهوم توماس كوهن، مما يتضمن تغييراً في مبدأ التفكير - تحول في الإطار الفكري (19). يلخص الشكل 4.5 المبادئ الأساسية كما نراها اليوم (20). إن سلسلة نقل الإلكترون ليست مجرد ملتصقة بالغشاء (في حالة الإشريكية القولونية، الغشاء البلاسمي)، بل أنها تنتظم أيضاً ضمن وعبر الغشاء، بحيث أن الإلكترونات عندما تشق طريقها من المادة إلى الأكسجين، فإن البروتونات (شوارد الهيدروجين، التي تحمل الشحنة الموجبة) يعاد توضعها من السطح الداخلي إلى السطح الخارجي. يشكل الغشاء فقاعة مغلقة أو حويصلاً، وهو غير نفوذ نسبياً للبروتونات. نتيجة لذلك يولد نقل البروتونات عدم توازن للشحنات عبر الغشاء، كموناً كهربائياً، السطح الداخلي فيه سلبي. مع مرور الوقت، يمكن أن يحصل أيضاً فارق في درجة الحموضة، الداخل قلوي. لذلك تجد البروتونات على السطح الخارجي نفسها في كمون كهربائي كيميائي أعلى من كمون الداخل: تتعرض البروتونات «لشد»، ناتج عن كل من الكمون الكهربائي والفارق في درجة الحموضة، مما يسحبها عائدة عبر الغشاء إلى داخل الحويصل. سمي ميتشل ذلك «قوة حث البروتون» بالتشابه مع القوة

الحاثة الكهربائية للبطارية؛ نفضل اليوم مصطلح «كمون البروتونات». إن طبقتي شحم الغشاء ليستا نفوذتين للبروتونات، لكن صناعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات تمتد على عرض الطبقتين وتؤمن ممراً للعبور يمكن التحكم به. إن الأنيون مرتب بحيث يقرن جريان البروتونات «هبوطاً» مع إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات «صعوداً» من الأدينوزين ثنائي الفوسفات والفوسفات العضوية (تشير الصفة «الكيميائية الحلولية» إلى الأنيونات، مثل صناعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، التي تحفز بشكل متزامن كلاً من عملية نقل وتفاعل كيميائي). حسب وجهة نظر ميتشل إذاً، فإن اقتران نقل الإلكترون التنفسي مع تصنيع الأدينوزين ثلاثي الفوسفات يتحقق، ليس بتفاعل كيميائي، بل بدوران البروتونات عبر الغشاء. إن ما يقوم به تيار البروتونات يشاكل تماماً دور التيار الإلكتروني في مقارنة بطارية المصباح الكهربائي باللمبة (الشكل 4.5 ب).



الشكل 4.5 اقتران الطاقة الكيميائي الحلوي. (أ) المبدأ العام. إخراج البروتون بالسلسلة التنفسية يولد كموناً بروتونياً، بحيث تكون البلازما سالبة كهربائياً وقلوية. تعود البروتونات إلى السيوتوبلازما عبر صناعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات وبالانتقال المترافق مع المادة س. تشير رؤوس الأسهم إلى الاتجاه الفزيولوجي، لكن جميع العمليات قابلة للعكس بحد ذاتها. (ب) الدارة الكهربائية المشاكلة: يضيء التيار الكهربائي الذي تولده البطارية المصباح. يمثل الخط المتقطع كيف يمكن لمجازة ناقلة أن تقصر دارة الاقتران الكهربائي.

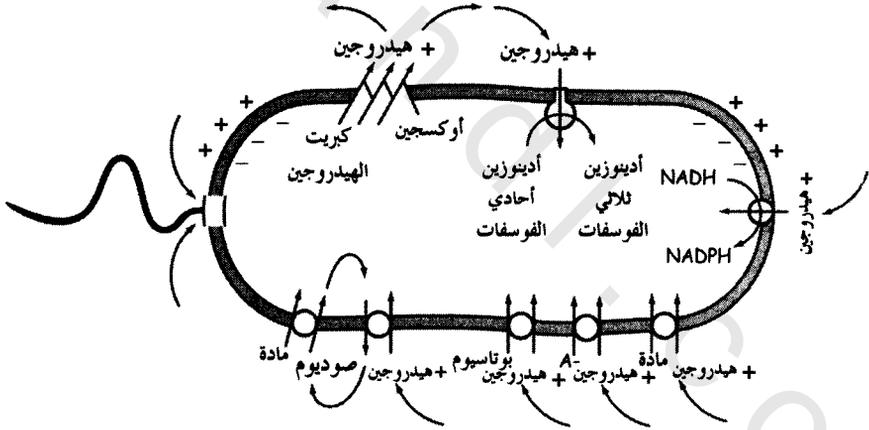
أثار نشر النظرية الكيميائية الحلولية جدلاً شديداً، وأحياناً لاذعاً، حول أسسه المبدئية إضافة لمعطيات التجارب؛ استمر ذلك لمدة خمس عشرة سنة، ولم يهدأ إلا بعد منح بيتر ميتشل جائزة نوبل في الكيمياء لسنة 1978. حتى ذلك الحين، كانت النظرية قد فحصت بدقة مثل أي افتراض في علم الأحياء، وحكم عليها بأنها صحيحة جوهرياً (21). تم توسيع النظرية أبعاد بكثير من اقتران سلاسل نقل الإلكترون مع صانعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات. كان واضحاً لميتشل من البداية أن دوران البروتون يمكنه أن يدعم معظم أنواع العمل الذي تقوم به بروتينات الغشاء. تخيل على سبيل المثال، بروتيناً ناقلاً لمادة س (الشكل 4.5 أ). إذا كان البروتين يحمل موضعين وظيفيين، أحدهما ل س والآخر لبروتون، بحيث أن جريان س يقترن مع جريان شاردة الهيدروجين، فإن القوى التي تعمل على البروتون تنطبق أيضاً على س. لن يسهل مثل هذا البروتين الناقل مرور س عبر الجدار فحسب، بل أنه يعمل أيضاً كمضخة تراكم س داخل الحويصل.

إن خلية وحيدة من الإشريكية القولونية، والتي يحدها الغشاء البلاسمي، تتوافق بكاملها مع الحويصل المغلق للمنطق الكيميائي الحلولي. (الشكل 5، 5). عندما يوجد الأكسجين، فإن الخلايا تعيش بالتنفس. تضح البروتونات للخارج بالسلسلة التنفسية المطمورة في الغشاء البلاسمي، مولدة كمون بروتون (السيتوبلازما سلبية). تعود البروتونات إلى السيتوبلازما، متممة دائرة التيار، عبر واحد من كثيرة عديدة، يسخر كل منها جريان البروتون إلى نوع من أنواع العمل المفيد. إن صانعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات هي إحدى هذه الطرق: إن الفسفرة التأكسدية هي المصدر الأساسي للأدينوزين ثلاثي الفوسفات للخلايا المتنفسية، ويدعم الأدينوزين ثلاثي الفوسفات بدوره وظائف عمل السيتوبلازما مثل صنع البروتين أو تضاعف الـ «د. ن. أ DNA». يحتوي الغشاء البلاسمي أيضاً على العشرات من أنظمة النقل، يعتمد كل منها على التيار البروتوني لضخ غذي معين إلى داخل الخلية أو منتج إطراح

للخارج. تستعمل عدة أنزيمات التيار لتقوم بأعمال كيميائية، بما فيها عمل يؤمن طاقة مخفضة للتصنيع الحيوي. بالإضافة إلى ذلك، كما سنبحث قريباً، فإن خلايا الإشريكية القولونية تسبح بواسطة سياط دوارة؛ يزود المحرك الدوار في قاعدة كل سوط أيضاً بتيار البروتون. إذا تحولت المزرعة إلى مزرعة لا هوائية، فإن بإمكان الإشريكية القولونية أن تحوّل إلى مصدر طاقة بديل: تغلق السلسلة التنفسية، لكن المواد القابلة للتخمر تؤمن الأدينوزين ثلاثي الفوسفات. تحت هذه الظروف تعكس صناعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات اتجاهها، حيث تستهلك الأدينوزين ثلاثي الفوسفات لضخ البروتونات خارج الخلية والحفاظ على دوران البروتون. باختصار، إن الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ودوران البروتون عملتا طاقة متتامتان وبديلتان، يتم التحويل بينهما عن طريق صناعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات. هنا أيضاً نجد شبكة من التفاعلات الكيميائية والفيزيائية، لا يمكن إدراك الكثير من صفاتها إلا بتحليل الأنظمة والمحاكاة بالكمبيوتر. فكر فقط في العمليات الكثيرة التي تجري في آن واحد والتي تحدد بمجموعها كمون البروتون ذا الحالة الثابتة في الخلية الحية!

ليس غرضي هنا أن أسرد التجارب والمجادلات التي أقنعت علماء الأحياء في النهاية أن هذه هي الطريقة، من حيث الجوهر، التي تعمل فيها الخلايا؛ لقد سرد ذلك في كتابات أخرى (22). دعوني بدلاً عن ذلك أؤكد على الأفكار المحولة للمفاهيم التي جعلت النظرية الكيميائية الحلولية مثيرة جداً للجدل في البداية، والتي توسع اليوم مفهومنا عن الخلية كوحدة متكاملة. أولاً، إن للكثير من تفاعلات الأنزيمات (ربما كلها) اتجاهاً ينشأ ضمناً في الفضاء. لا يظهر ذلك بوضوح في المحلول، لكنه يصبح واضحاً عندما تتوضع البروتينات أو تحشر عبر غشاء؛ عندها تصبح التفاعلات الاستقلابية موجهة. ثانياً، لا يلزم أن يكون الارتباط بين بروتينين كيميائياً، كما لا يلزم بالضرورة أن يتطلب تماساً مباشراً؛ يمكن لجريان الشوارد أو

المستقلبات أن يقرن تفاعلين متوجهين، طالما أنهما يشتركان في مادة مشتركة وينغرسان بالتوجه الصحيح في نفس الغشاء. ثالثاً، إن الاقتران طريق ثنائي الاتجاه؛ يمكن لأي من التفاعلين المقترنين أن يقود الآخر. رابعاً، يتطلب الاقتران الكيميائي الحلولي نظاماً مغلقاً في مواقع مثل الحويصل؛ إن تسرب بروتون في أي من الشكلين 4.5 أو 5،5 سوف يحدث دائرة قصيرة في النظام. أخيراً، فإن الفسفرة التأكسدية هي صفة نابعة، وكذلك الكثير من النشاطات الفيزيولوجية الأخرى. لا يوجد أي وجين للفسفرة التأكسدية، على الرغم من أن الجينات ترمز لكامل عناصرها. فقط عندما تتوضع السلسلة التنفسية وصانعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات في حويصل واحد، وفي التوجه الصحيح، يظهر التفاعل المقترن.



الشكل 5.5. الإشرىكية القولونية كما يتخيلها علم الطاقة الحيوي. يظهر الشكل توليد تيار البروتون عبر الغشاء البلاسمي بإخراج البروتون التنفسي. تكتمل دائرة التيار بعدة طرق تقوم بعمل مفيد: صانعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (الفسفرة التأكسدية)، ترانسهايدروجيناز نووي البيريدين، محرك السوط، وأنواع كثيرة من أنظمة النقل المرتبطة بالبروتون. يظهر أيضاً توليد تيار صوديوم ثانوي بمدخل الصوديوم/الهيدروجين المعاكس ومثال على نقل مادة مرتبط بالصوديوم. المادة س. نقلاً عن هارولد، 1977، بإذن من شركة المراجعة السنوية المحدودة.

لقد أعادت نظرية ميتشل الحياة لعلم الطاقة الحيوية وأعدت رسمه؛ لقد بنينا أنا والكثير من الآخرين مستقبلنا المهني عليها. لكن لهذه النظرية أهمية أوسع بكثير. لقد أدخلت النظرية الكيميائية الحلولية بجلاء الاتجاه الفراغي إلى الكيمياء الحيوية في وقت كانت لا تزال فيه استعارة كيس الأنزيمات شائعة (على الأقل في الصدور). لقد علمتنا أيضاً كيف يمكن لبروتينات بحجم النانومترات أن تتجمع في أنظمة بحجم ميكرومترات وأن تعمل بتزامن واحد. يعتمد التنسيق على الأغشية، وعلى التوجه في الاتجاه الصحيح وعلى الاتصال مع الآخرين بالتيارات.

باختصار، توضح النظرية الكيميائية الحلولية الانتقال من الجزيئات إلى الخلايا.

قراءة ذهن الأحياء الدقيقة

يتصدر الدماغ البشري جميع قوائم المشاكل العويصة في العلم، وعلى الأغلب أنه سيحافظ على الصدارة إلى الأبد. الإحساس، التعلم، الذاكرة، الوعي - عندما نسبر أدمغتنا بأدمغتنا فإن التشويش يشاهد في جميع الزوايا. لا يوجد لدى الجراثيم حيز للمستويات الأعلى من التفكير، لكن العقل الذي تحتويه يمكن أن يُقرأ بوضوح تام. إن دراسة سلوك الجراثيم محاولة مفيدة بل أنها حتى نبيلة، ليس لأنها تقدم الدلائل على طريقة تفكير وتصرف البشر، ولكن لأنها تنور لنا الطبيعة الجوهرية للتنبيه، والإحساس، والاستجابة الهادفة. إن خلية الجراثيم مقعدة بما يكفي لتسجيل دلائل من العالم الخارجي والاستجابة بطريقة يوجهها الهدف؛ لكنها مع ذلك سهلة بما يكفي لأن يفصل سلوكها إلى المستوى الجزيئي وفي النهاية لأن يعاد تركيب عين دماغها بكامل تعقيده. إن هدف العملية هو إظهار كيف يولد نموذج وظيفي خاص جداً بعدد محدود من البروتينات الحافزة، التي تتصل بالانتشار الذي يقيد الموقع.

لقد جذبت حركة الجراثيم وسلوكها مجموعة متميزة من الباحثين، وأحد الأبطال الحقيقيين: جولياس أدلر من جامعة ويسكونسين. لم يكتشف أدلر قدرة الجراثيم على تحديد مصادر الغذيات والسباحة باتجاهها؛ لقد اكتشف ت. دبليو. إنجلمان و دبليو. بيفر ذلك سنة 1880. لكن أدلر جعل الانجذاب الكيميائي منطقة من مناطق علم الأحياء التجريبي الحديث. لقد حدد الجاذبات والمنفرات، وأدخل استعمال الطفرات لتحليل السلوك، ووضح فيزيولوجيا السياط والمستقبلات وكيميائها الحيوية، وكان أول من وضع نظام ذلك الحقل (23). بينما أكتب أنا الآن بعد ثلاثين سنة، فإن جولياس أدلر لا يزال يعمل بنشاط بحثاً عن فهم كيف تسبح الجراثيم وكيف تبحث عما تريد.

تدفع الإشريكية القولونية بسياطها (17)، التي هي عبارة عن أربعة إلى عشرة خيوط رفيعة تبرز من مواقع عشوائية على سطح الخلية. ينبثق كل سوط من جسم قاعدي يمتد عبر الغشاء البلاسمي ويصل إلى السيتوسول. تمر السياط عبر غلاف الخلية من خلال مجموعة من البطانات «وخطاف»، وتمتد خارجاً لعدة أطوال من الخلية؛ يتألف السوط ذاته من آلاف من المواحيد من بروتين السوطين، المنظمة في أنبوب حلزوني. على الرغم من مظهرها واسمها (من الكلمة اليونانية للسوط)، فإن السياط لا تجلد جلدًا؛ إنها تدور بشكل قاس جداً، مثل زعنفة السفينة. باستخدام المجهر المتعقب المصمم لهذه التجارب، أظهر هاورد بيرغ أن حركة الجراثيم تتألف من عدة جريات مستقيمة قصيرة، يستمر كل جري منها ثانية أو أقل، ويتخللها لحظات أقصر من التقلب العشوائي؛ يعيد كل تقلب للخلية توجيهها ويدفعها في اتجاه جديد.

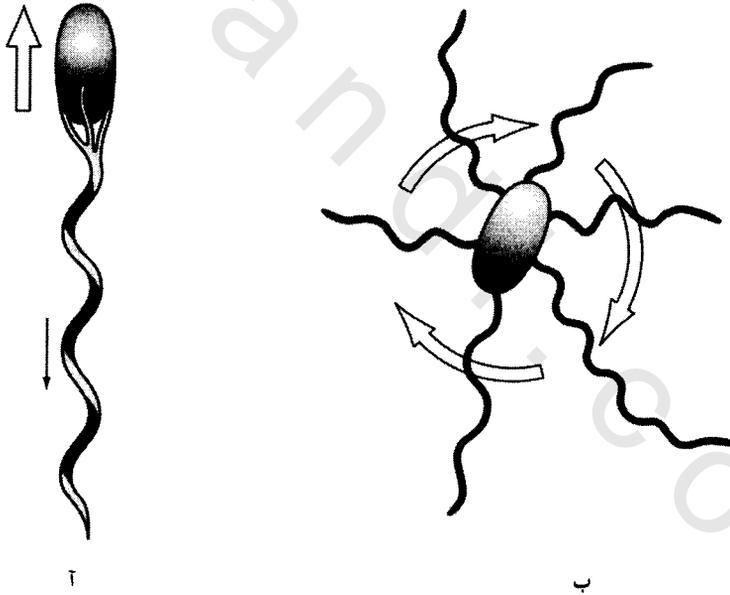
يتألف الجسم القاعدي من محرك السوط، وهو محرك دوار يقوده دوران بروتون الخلية (الشكل 5.5)، الذي يستطيع أن يدير الخلية إما مع عقارب الساعة أو عكس عقارب الساعة. يتوافق الجري والتقلب مع اتجاهين

متعاكسين من الدوران. عندما يدور السوط عكس عقارب الساعة (كما يراها المراقب الواقف خلف الخلية)، فإن الأهداب المنفردة تتجمع في حزمة حلزونية تدور كوحدة وتدفع الخلية للأمام في جري مستقيم سلس (الشكل 6.5). لكن ذلك لا يستمر طويلاً: كثيراً ما ينعكس اتجاه الدوران بشكل عشوائي بسرعة، تنفرد حزمة السياط وتتقلب الخلية إلى أن ينعكس المحرك مرة أخرى ويعود الدوران بعكس عقارب الساعة.

هل هذا التبدل في الجري والتقلب هو فقط الذي يؤكد السلوك الجرثومي. بتعقب نموذج السباحة للخلايا المنفردة، وجد بيرغ أن الخلايا التي تتحرك عبر تركيز متدرج من الجاذبات نحو مصدرها يتقلب تقلبات أقل من الخلايا التي تجول في وسط متجانس؛ بينما الخلايا المبتعدة من المصدر أكثر احتمالاً لأن تتقلب. تدخل كل خلية في مشي عشوائي وليس في عملية توجيهية، لكن تدرج تركيز الجاذب يفرض تحيزاً يفضل الجري على التقلب. نتيجة لذلك، تقوم الخلية بجري أطول نحو المصدر وجري أقصر بعيداً عنه، متحركة بنجاح نحو التركيز الأشد.

كيف يمكن للخلية أن «تعرف» ما إذا كانت تتحرك مع ممال التركيز أو عكسه؟ من حيث المبدأ، يمكنها أن «تقيس» تركيز الجاذبات في مقدمتها وفي ذيلها، وتجعل احتمالية تبديل الاتجاه معتمدة على الفارق؛ بالنسبة لخلية لا يتجاوز طولها 2 ميكرومتر، فإن دقة التحليل المطلوبة يجب أن تكون مذهلة. بدلاً عن ذلك، تعتمد الإشريكية القولونية على الحس الزمني: تقيس تركيز الجاذب في هذه اللحظة، «وتقارنه» مع التركيز منذ بضع ثوانٍ. حيث أن الخلية تسبح بسرعة عشرة إلى عشرين طولاً في الثانية، فإن ذلك يخفض الدقة اللازمة في القياس إلى جزء من مئة، والذي لا يزال مع ذلك إنجازاً مدهشاً جداً. إذا تكلمنا بلغة الاستعارة، فإن الخلية تعتمد على الذاكرة قصيرة الأمد لتحيز للاحتتمالية بأن المحرك سوف يبدل من الدوران بعكس عقارب الساعة (جري) إلى الدوران مع عقارب الساعة (التقلب) في أية لحظة

معينة. قد تبدو الذاكرة لمدة ثوانٍ مثيرة للسخرية، لكنها كافية جداً في عالم الأحياء الدقيقة، حيث تصدم الخلايا باستمرار بحركات السائل ولا يمكنها أن تحافظ على أي مسار لأكثر من بضع ثوانٍ. إن ما تقوم به هذه الخلايا مثير للإعجاب إلى حد كبير. يمكن أن تستجيب الإشريكية القولونية خلال أجزاء من المئة من الثانية للتبدلات في التركيز، وفي الظروف المثالية يمكنها بسهولة أن تتعرف على ممال ضئيل إلى حد جزء من ألف على طول الخلية. تبقى الخلايا مستجيبة للجاذبات على مدى من التركيز يبلغ خمسة مقاييس للتركيز، من النانومول إلى المليمول. في الواقع، تقوم كل خلية بسلسلة مستمرة من الحسابات السريعة وتتصرف حسب نيتها.



الشكل 6.5 السباحة والتقلب. (أ) السباحة: إن البنية الجزيئية للسوط مرتبة بحيث أنه عندما تدور جميع المحركات عكس عقارب الساعة، فإن جميع السياط تتحد في حزمة وحيدة دافعة. (ب) التقلب: يسبب عكس اتجاه حركة الدوران تبعثر الحزمة، ويسبب تقلب الخلية. من مك ناب، 1996 مع إذن مسبق.

لقد لخصت هذه المرحلة الفكرية من البحث في ذهن الأحياء الدقيقة في مقالة مهمة لدانيال كوشلاندا (24)، التي جاهد فيها (بعبارة ف. جاكوب) «الكي يشرح ما يلاحظ بما هو متخيل». إن المرحلة الأولية، حساب تركيز الجاذبات، هي مهمة مستقبلات تتوضع على سطح الخلية والتي ترتبط مع مواد معينة مثل السيرين، والأسبارتات، والريبوز. تنقل الإشارات من عدة صفوف من المستقبلات، التي تقيم طيفاً متبدلاً من الجاذبات والمنفردات، عبر الغشاء الخلوي إلى السيتوسول. تقارن الخلية، بطريقة ما، «قراءة» اللحظة الحالية بتلك التي أجريت قبل عدة ثوان سابقة، وتجمعها كلها في إشارة موحدة، وتنقلها إلى محرك السوط. افترض كوشلاندا أن احتمالية انعكاس حركة المحرك هي وظيفة على مستوى مادة افتراضية في السيتوبلازما، أطلق عليها اسم «منظم الاستجابة». تحتوي الخلية على حوض وحيد من هذه المادة، يتأثر معدل صنعه وتحلله بشكل متباين حسب المنبهات المختلفة، وتؤلف الصفات المعتمدة على الزمن لهذا الحوض «ذاكرة» الخلية. حتى هذه المرحلة، كان يمكن تعزيز وضبط التخيل بالتجارب على الخلايا الحية: للمضي أبعد من ذلك كان من الضروري تفكيك الخلية وفحص أجزائها العاملة.



إن هدف البحث المعاصر في الانجذاب الكيميائي هو تفسير سلوك الخلية من حيث بنيتها وتفاعلات جزيئاتها المكونة. لم يتم تحقيق ذلك الهدف بعد لكنه صار في مرمى النظر، وقد انتقل مركز الاهتمام من الجزيئات المكونة إلى تكاملها في نظام حسي. لا أستطيع أن أقدم بشكل واف هنا تفاصيل مجموع الدارات؛ يمكن للقارئ أن يراجع الأفكار الحالية في الأدب العلمي (25)، التي لخص جوهرها في الشكل 7.5. دعوني إذاً أوضح كيف تتراكم الصورة، صانعة شبكة تتعامل مع المعلومات تخدم هدف الخلية. يتطلب الأمر خمسين جينة لتحديد البروتينات التي تتعاون في

الحركة والسلوك. يلزم أربعين من هذه الجينات لصنع محرك السوط؛ سوف نركز هنا على العشرة الباقية التي تتعرف على المنبه، وتجمع الإشارات، وتنقل الحصلة إلى المحرك، وتبدل اتجاه الحركة.

يتم التواسط لأول عملية في سلسلة العمليات، وأكثرها تعقيداً، بالمستقبلات الكيميائية المكونة من بروتينات تنغرس بشكل موجه عبر الغشاء الخلوي. هناك خمس عائلات من هذه المستقبلات في الإشريكية القولونية، يتعرف كل منها على مادة معينة: يتحد السيرين مع البروتين المسمى ت سيرين، والأسبارتات إلى بروتين مسمى ت أسبارتات، وهكذا. يمكن للبروتين الأخير أن يتعرف على المالتوز، لكن فقط على شكل معقد من المالتوز مع بروتين رابط حول البلاسما. إن اتحاد الجاذبات مع منطقة المستقبل الكيميائي الذي يتبارز من السطح الخارجي للغشاء البلاسمي يحرض على تحول في التشكيل، يمر عبر الغشاء ويغير نشاط منطقة أخرى تبرز في السيتوسول. تتحد منطقة السيتوسول مع بروتينين آخرين، يسميان الجذب دبليو والجذب آ، وهذا المركب هو المسؤول عن المرحلة التالية. (تشير كلمة جذب إلى الجذب الكيميائي؛ حددت هذه البروتينات أول الأمر كمنتجات للجينات التي بدلت الطفرات في سلوكها الكيميائي الجاذب).

إن بروتين الجذب آ هو أنزيم بروتين كيناز؛ إنه يحفز نقل مجموعة الفوسفوريل إلى ثمالة هيسستيدين معينة موجودة فيه، ومن ثم ينقل مجموعة الفوسفوريل إلى المستقبل التالي، البروتين جذب واي. يتعلق معدل نقل الفوسفوريل بانشغال المستقبل. عندما يكون المستقبل خاوياً فإن معظم بروتينات جذب آ في الخلية تتفسفر، مما يشجع في النهاية التقلب. عندما يتحد المستقبل بجزء جاذب، تثبط فسفرة الجذب آ، مما يشجع في الحصلة الجري. يحفز ارتباط الجاذب أيضاً تعديلاً كيميائياً للمستقبل الكيميائي، ومثيلته؛ سوف نعود إلى هذه الخطوة عما قريب.

الجري. لاحظ أن حالة فسفرة الجذب واي تتأثر أيضاً ببروتين آخر، جذب ز، وهو أنزيم فوسفاتاز يحول جذب واي فوسفات إلى جذب واي؛ من غير الواضح كيف يدخل تماماً هذا البروتين في التحكم بسلوك السباحة، لكنه قد يلعب دوراً كبيراً.

إن الملاحظة الدقيقة لطريق تحويل الطاقة المرسوم في الشكل 7.5 يوضح عيباً كبيراً. يوجد كل من العناصر البروتينية في الخلية بآلاف النسخ (مثلاً، يقدر بأنه يوجد حوالي 12,000 جزيء جذب واي في كل خلية). عندما نتكلم عن نقل المعلومات، فإننا نعني تبدل الحالة الوسطية لتلك المجموعة كتابع للوقت. افترض الآن أن عُشراً من بروتينات المستقبل الكيميائي قد ارتبطت بالأسبارتات. بما أن الإشارة التي تعطى عندئذ سلبية، ولم يتأثر إلا الأقلية من المستقبلات، فإن معظم جزيئات جذب آ و جذب واي يجب أن تبقى مفسفرة، وبالتالي يجب أن تدور المحركات عكس عقارب الساعة ويجب أن تقلب الخلية. في الواقع، تجري الخلايا وتستجيب بشكل فاعل لممال التركيز. إن ما ينقص هنا هو قناة تضخم الإشارة التي يحدثها الارتباط بالجاذب. إن طبيعة هذه القناة غير واضحة في الوقت الحالي. قد يتضمن التضخيم تفعيل فسفرة جذب ز؛ يجب أن يزيح ذلك التوازن من جذب واي فوسفات إلى جذب واي، وبالتالي يشجع الدوران عكس عقارب الساعة والجري الأطول. بدلاً عن ذلك، قد يكون «الكسب» العالي حصيلة نظام بنيوي، تجمع عناقيد بروتينات المستقبلات الكيميائية في معقد محول للإشارة أكبر بكثير.

في أي مكان من سلسلة التفاعلات والاتحادات نجد ذاكرة الخلية؟ ليس في أية خطوة منفردة ولكن في حالة الشبكة التي تحدد نسبة جذب واي المفسفر، وتولد التقلب. يأتي وارد مهم في مرحلة باكرة، من نقل مجموعة الميثيل إلى بروتينات المستقبلات الكيميائية التي ارتبطت بجزيئات جاذبة (الأنزيمات التي تتوسط في المثيلة تسمى جذب ر). تميل المثيلة إلى عكس

الإشارة التي يعطيها الجاذب، لكنها تأتي بعد فسفرة الجذب آ والجذب واي؛ كما أنها يجب أن تعقب التفعيل النظري للجذب ز. يفسح هذا النظام الوقت للخلية لترتكس لوارد ما قبل أن يعدله أو ينسخه الوارد التالي. إن مثيلة المستقبلات الكيميائية (ونزع الميثيل، الذي تحفزه جذب ب الذي ينظم نشاطه البروتين كيناز جذب آ) تحقق وظيفة ثانية: التأقلم مع مقياس دقائق من الوقت، مما يماثل قدرة أعيننا على التأقلم مع المستوى الساطع من الضوء. يسمح التأقلم للخلية بأن تتجاهل الوارد الثابت (سيرين عالي ثابت) بينما يبقى مستجيباً لوارد لمتغير ثان (ربما ممال من الأسبارتات).

الأمر حتى الآن حسنة، بل في الواقع رائعة. لقد تحددت الجزئيات التي تلعب الأدوار، وحدد دور لكل منها. الأكثر من ذلك، فإن التفاعلات بين أي لاعبين يمكن أن تفسر بتركيبهما الكيميائي. تحتل الآن أسئلة معينة مركز الساحة؛ الرسم البيوي الذي يكمن خلف وظيفتي الاستقبال والنقل؛ الطبيعة الدقيقة للتبدلات التشكيلية التي تطرأ على المستقبلات، والجذب واي، والسياط نفسها؛ آليات ودرجة تضخيم وتعديل الإشارة في كل مرحلة - هذه الأسئلة إضافة لأسئلة أخرى. إن ما بقي علينا فعله هو إعادة تمثيل المسرحية: أن نعرف كم من السلوك الهادف يظهر من الاقتران بين الجزئيات التي عرفت صفاتها الفردية إلى حد ما. يتعلق الموضوع هنا، ليس بالآليات بل بالعلاقات، والتكنولوجيا المناسبة هي المحاكاة بالكومبيوتر.

من الممكن جداً محاكاة طرق إشارة الانجذاب الكيميائي بالنمط البسيط الظاهر في الشكل 7.5، بوجود جاذب وحيد وصف وحيد من المستقبلات، حتى أن النتائج الأولية منورة (26). وجد ألون وزملاؤه أن قدرة الشبكة على التأقلم (إعادة الضبط إلى الصفر) بوجود منبه ثابت قوية؛ هذا يعني أنها لا تعتمد بالضرورة على دقة التراكيز والمعايير الحركية للعناصر، لكنها يمكن أن تكون حصيلة لاتصالات الشبكة. لكي يكون التأقلم قوياً، فإن معدل المثيلة ونزع الميثيل (الشكل 7,5) يجب أن يصاغ حسب نشاط الفسفرة للمعقد،

وليس على تراكيز البروتينات. إن الملامح النوعية للاستجابة للجاذبات لا تتطابق مع المنبهات (26)، خاصة عندما يؤخذ بالاعتبار قياس اتحاد العناصر لمختلف المعقدات (يعتقد أن بروتينات المستقبل، وجذب آ و جذب دبليو مثنويات). تتوقع النماذج أيضاً بشكل صحيح سلوك الكثير من الطفرات المعيبة في البروتينات، لكن بعضها لا يزال يتملص من شبكة الفهم، خاصة تلك الحالات التي يوجد فيها واحد من هذه البروتينات أو آخر بمقدار زائد.

قد يتطلب المزيد من التقدم تغييراً في الإطار الفكري. يشير دينيس براي (27) أن البروتينات التي تشكل طريق الإشارة ليست عوامل حرة في دائرة ممددة، بل أنها محشورة في السيتوبلازما التي تفضل اتحادها (الشكل 2.5). يبدو أن إعطاء الإشارة يعكس وظيفة معقد منظم ودائم نسبياً يتضمن المستقبلات جذب دبليو، جذب آ، وربما جذب ز. قد نصف هذا الجسم على أنه «جسم إشارة»، أي دائرة متكاملة بحالة متينة تنقل المعلومات من المستقبل إلى حامل متحرك، جذب واي. في مثل هذا العنقود من بروتينات الجذب الكيميائي، فإن التغير في تشكيل أحد الجزيئات قد ينقل إلى جاره؛ ربما كان ذلك هو السبب في شدة استجابة سلوك سباحة الخلية للزيادة القليلة في تركيز الجاذبات. تم إظهار مستوى من التعيين غير متوقع وأكثر عمقاً بتطبيق تكنولوجيات خلوية جديدة: تتجمع أجسام الإشارة نفسها في بقع متميزة تتوضع بشكل أساسي في قطبي الخلية (27). يبدو أن الإشريكية القولونية لها «أنف». إن الفائدة التي يقدمها هذا الأنف سؤال للمستقبل.

لكن يمكننا الآن أن نستنتج أن الكيمياء الهادفة للتعامل مع المعلومات تجري ضمن محتوى نظام الخلية الفراغي. إن أول خطوة، وهي أيضاً الأخيرة، تجري بشكل موجه عبر الغشاء، وإن لنقل الإشارة بشكل سنه موقع في الفضاء الخلوي. تذكر أيضاً أن الانجذاب الكيميائي يمثل قناة واحدة في جريان طاقة الخلية: إن تحويل الإشارة هو وظيفة تستهلك الطاقة للحفاظ على حالة مستويات ثابتة من المكونات المفسفرة والمميتلة، التي تتعدل بعد

ذلك بالمنبهات. إن كلاً من هذين الاعتبارين يجعلان من الواضح أن الانجذاب الكيميائي ليس مجرد موضوع كيميائي: يعمل تحويل الإشارات الجرثومية ضمن ذلك المستوى من التنظيم، الذي يركب على الجزيئات.

بإدخال المنظور الخلوي، تفتح نافذة على مظهر تبدو فيه جميع هذه الإشارات والمفاتيح الكهربائية أسئلة أكثر منها أجوبة. إن العمليات التي تطبقها الإشريكية القولونية لاستشعار الممال والاستجابة بشكل ملائم فعالة جداً، لكنها غير شاملة بتاتاً بين الجراثيم. تملك العصية سبتيلاس بروتيناً يشاكل الجذب واي يسبب دوران المحرك مع عقارب الساعة، لكن البروتين غير المفسفر هو الذي يعطي إشارة التقلب هنا، ويحث المفسفر على الجري. إن الرودوباكتر سفيريودس، التي تسبح بتدوير سوطها مع عقارب الساعة (وليس عكس عقارب الساعة كما هو حال الإشريكية القولونية)، تتقلب بإيقاف المحرك بدلاً من عكس دورانه. لماذا قام التطور برسم شكل تنوعات مختلفة على مبدأ مشترك؟ هل كل واحد منها يتناسب مع حاجات حامل التنوع، أم هل يخبرنا التنوع بأن تفاصيل الآلية ليس لها معنى انتقائي؟ إن مثل هذا التأمل يعود بالمرء إلى وجهة نظر فترة سابقة، لم تعد شائعة في وقتنا لكنها مناسبة جداً لكل هذا: «إن العضوية بكاملها ضرورية لفهم عناصرها مثلما العناصر مهمة لشرح العضوية» (28).

ما مدى تنظيم السيتوبلازما؟

لا أظن أنه يوجد أبداً من اعتقد أن الخلية هي مجرد كيس من الأنزيمات، لكن ذلك يشكل نظرية تافهة رائعة. عدا عن العضيات المرئية مثل النوويدات فإن البروتينات والمستقلبات الصغيرة، حسب هذا الافتراض، تنتشر بدون قيود حيثما تأخذها حركة السيتوبلازما التي تسمى الحركة البراونية. على النقيض المعاكس، يمكن أن يتخيل المرء حتى الخلية الجرثومية وقد قسمت إلى حجرات، وبروتيناتها راسية في مكانها، حيث

يقيد تركيب البروتين في أحد الأمكنة وتحليل السكر في مكان آخر. تقع الحقيقة في مكان ما بين القطبين، لكن السؤال هو أين بينهما. على عكس الخلايا حقيقية النوى التي تحتوي على عضيات داخلية غزيرة وهيكل خلوي ليفي، فإن سيتوبلازما الجراثيم (وخاصة سيتوبلازما الإشريكية القولونية) عديمة الملامح. لا توجد الأغشية داخل الخلية في الحالة الطبيعية (حتى النوية تفتقر إلى غشاء محدد)، ولم يظهر أحد أبداً أي هيكل خلوي دائم؛ يمكن فهم معظم الكيمياء الحيوية الخلوية بدون اللجوء إلى النظام على المستوى الخلوي. لكن الموضوع لا يعلق بالكلية، ربما لأن مظهر الملايين من الجزيئات التي تتصادم بشكل عشوائي لا يتفق مع المنطق العام.

لقد تجمعت عبر السنين الأدلة على وجود بعض القيود على تجول الجزيئات السيتوبلازمية، خاصة البروتينات. إن تركيز البروتين في السيتوبلازما عالٍ إلى الحد الموجود في بعض البلورات، أكثر من 300 غرام في كل لتر من الماء؛ وبالتالي فإن لزوجة السيتوبلازما أكبر من لزوجة الماء، ومعدل انتشار البروتين في السيتوبلازما أبطأ إلى ما يقارب عشرة أضعاف. يرتبط قسم كبير من الماء الخلوي ارتباطاً ضعيفاً بسطوح البروتين؛ قد يكون ذلك القسم ثلثاً أو حتى النصف. تميل هذه الظروف الفيزيائية إلى تفضيل اتحاد هش لكنه نوعي بين البروتينات الخلوية. توجد بعض أنزيمات الاستقلاب في معقدات متعددة الأنزيمات ثابتة نسبياً، حيث تمرر المستقبلات من مكان نشيط إلى المكان التالي بدون التوازن مع كامل كتلة السيتوبلازما (29). لقد ادعى البعض بأن جميع أنزيمات التحليل السكري تتجمع في معقد وحيد هش يقارب حجمه حجم الجسم الريبي. هناك المزيد من القيود على انتشار بروتينات الغشاء: تدل ملاحظات معينة محيرة حول الفسفرة التأكسدية أن السلسلة التنفسية وصانعة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، في الأغشية الطبيعية، مضمومة جنباً إلى جنب بدلاً من أن تكون مبعثرة بشكل واسع كما يدل عليه الشكل 4.5.

تؤكد هذه الملاحظات، وملاحظات أخرى، أن سيتوبلازما الجراثيم متكاملة، ليس بمفهوم الهيكل الخلوي التقليدي، ولكن بالاتحاد الحركي بين بروتيناته: يشير نوريس وزملاؤه (30) إلى هذه البنية الهشة على أنها «الهيكل الأنزيمي». قد تتضمن عناصره أليافاً تتكشل من قبل بروتينات موجودة بكميات كبيرة غير متوقعة، خاصة مكون قابل للحل من آلية صنع البروتينات تسمى EF-Tu الذي يظهر بعض الشبه للأكتين. كما أنهم يتصورون أيضاً الغشاء الخلوي كفسيفساء مكونة من قطاعات صغيرة، تتفاوت في كل من مكوناتها الشحمية والبروتينية: تنشأ هذه القطاعات على الأغلب من اقتران الانتساخ، والترجمة وإدخال بروتينات الغشاء (30). إن تنظيم النووية ليس مفهوماً بشكل جيد، لكن إذا كانت حلقات الـ «د.ن.أ DNA» الظاهرة في الشكل 3.5 مظهراً دائماً (أو على الأقل متكرراً)، عندها يمكن للمرء أن يتخيل الجينات على أنها تحتل مواقع ثابتة نسبياً؛ عندها يمكن لمنتجاتها أن توجه نحو مواقع خلوية مخصصة. يمكننا أن نتصور أن كلاً من وظائف وبنية هذا الهيكل الأنزيمي، وهو عرضة للتنظيم، يساهم في عمليات موضعة كبيرة مثل انقسام الخلية.

في هذه المرحلة من التحقيق، فإن الحكم الوحيد الذي يمكن أن يطلق بأمان هو عدم الثبات الأُسكتلندي (أو كما يقولون هناك، لست مذنباً لكن لا تكرر هذا الفعل). لكن الدليل قد يصبح قريباً أكثر إقناعاً بكثير، ويعود الفضل في ذلك إلى الطرق الجديدة في رسم البروتينات لكي تصبح مرئية بالنسبة للمجهر الضوئي. لقد أظهرت هذه الطرق سلفاً التوضع القطبي لبروتينات الانجذاب الكيميائي (المقطع السابق)، ولبروتينات نقل معينة. تحتل البروتينات التي تدخل في انقسام الخلية أماكن خلوية محددة، وكذلك تفعل البروتينات الأخرى التي تساهم في الدائرة التطورية للجراثيم ذات القطبية الواضحة مثل الكولوباكتر والعصيات المتبوعة (30). أتوقع أن نرى، مع مرور الوقت، أن الكثير من بروتينات الجراثيم موضعة، ربما ليس

الأنزيمات الاستقلابية ولكن معظم المتعلقة بتضاعف الـ «د.ن.أ DNA»، وانفصال الخلية والتكون التشكلي. لم يعد السؤال إذاً هو هل السيتوبلازما منظمة، ولكن كيف ينشأ هذا النظام ويستمر؛ إن علماء فيزيولوجيا الأحياء الدقيقة مضطرون للبحث ما وراء الجينات وإعادة اكتشاف الخلية.

ماذا إذا؟

انطلق هذا الفصل لاستكشاف رقعة المناطق المهمة التي تقع بين الجزيئات والخلايا، على أمل الإمساك بوميض من المبادئ التي تكمن وراء التنظيم الحيوي. ما الذي نستطيع استخلاصه في هذه المرحلة من تفحصنا لنموذج وحيد؟

علق جورج أورويل مرة بأن أول واجب على الرجل الذكي هو أن يذكر الواضح. دعنا إذاً نقوم بذلك. إن الخلية مجتمع منظم ينسج مواطنيه نماذج تفاعلية على عدة مستويات - فراغية، زمنية، وظيفية، تاريخية. إن الكيمياء الحيوية علم الجزيئات. تتعامل الفيزيولوجيا مع الجماعات. وبشكل رسمي أكثر، فإن الخلية هي نظام معقد (31). تعمل أجزاؤها الكثيرة المستقلة حسب قيود داخلية ثابتة، وبالتالي فإن صفات الكل ثابتة بالمقارنة مع تأرجح مكوناتها. تقدم لنا الطبيعة الكثير من أنواع الأنظمة، بعضها أبسط من الخلايا وبعضها أكثر تعقيداً بكثير، لكن ولا واحد منها أكثر تنظيماً (الفصل 2). السؤال هنا هو كيف يحصل النظام (الاطراد) والتنظيم (الهدف، التأقلم) في المجتمع الجزيئي الذي نطلق عليه اسم الخلية.

هناك الكثير من مفاتيح الفهم في متناول أيدينا. تتألف الخلية من أقسام معيارية، مرتبة بنظام هرمي يتفاعل بطرق تحدد خواص الجزيئات. إن الخلية نظام حركي أيضاً يتشكل من احتشاد عدة أنظمة - جريان المادة، الطاقة، والمعلومات. تنتظم الخلية فراغياً، ليس فقط من حيث وجود حدود خارجية، ولكن في الاعتماد على عمليات خلوية لها موضع واتجاه. كما أنها

مزودة ببرنامج جيني يضمن التكاثر الدقيق لجميع الأجزاء العاملة وهو مرتبط وظيفياً بجميع العمليات الخلوية. إن المجين هو أيضاً موضع التباينات، والذي يعتبر تسلسله المنظم الأساس الذي يعمل عليه الانتقاء الطبيعي. تقيّد صفات النظام هذه حرية التطور في أن يجرب أموراً جديدة، حيث أن الطفرات التي تتوافق مع النموذج الموجود هي فقط التي تمر عبر مصفاة الانتقاء الطبيعي. بهذه الطريقة يقوم النمط الظاهري بالتقييم الراجع على النمط الجيني، فراضاً مقياساً للثبات وحتى جهة للتغيير؛ إن العبث ممكن، لكن إعادة التصميم غير ممكنة. يوجه التطور إذاً في قنوات يمكن تعقب سيرها في تماثل الجزئيات الكبيرة بعد أن تحولت وظائفها بزمن بعيد (الفصل 9).

إن الجراثيم فظيعة في قابليتها للطفرات، ويمكن أن نتوقع منها أن تظهر مرونة تطورية أكبر من العضويات الأعلى. لكن هنا أيضاً، المحافظة هي الفكرة الأساسية. إن الإشريكية القولونية والسالمونيلا التيفية، على الرغم من أنهما أقارب حميمون، فإنه يظن أنهما تباعدا منذ حوالي 100 مليون سنة خلت (32)، في وقت باكر من الخلق! إن لم تكن الديناصورات قد حملت أحداً منهما، فإن التيتانوزورس المبعثرة في أسرة المستحاثات الغربية قد تكون حملت واحداً منهما. تتبدل الأنماط الحيوية مع الوقت حسبما يقيسه علماء الجيولوجيا، ولكن ليس بسرعة.

كان حقاً للبرنامج الجيني أن يحظى بتمحيص علمي شديد وبالاهتمام الشعبي، لكن التملق زاد عن الحد. يكمن الخطأ في الافتراض الضمني، المأخوذ بإيمان مطلق، أن جميع مستويات النظام الحيوي يهجي لها المجين. من الواضح أن هذا ليس صحيحاً بالنسبة للإشريكية القولونية، وبالتالي للخلايا والعضويات الأكثر تعقيداً، بدون أن نحدد بالضبط ما الذي نعنيه من عبارات مثل «إن الشبكة الجينية تبرمج للوظائف الخلوية». أولاً، من الواضح أن الخلية (والمجين جزء منها) تقدم محتوى للتعبير عن الشبكة الجينية، وتتوسط تفاعلها مع البيئة وتقيّد ما تنفذه بالزمان والمكان. ثانياً، ينشأ الكثير

من وجوه سلوك الخلية المعقد والمتأقلم من التفاعل المشترك لمكوناتها الجزيئية بدون تدخل وكالة مركزية موجهة، مثلما يعمل اقتصاد المدينة بيسر في غياب خطة أو اتجاه. لقد تم التعرض لملامح النظام هذه، التي تحت عنوان التنظيم الذاتي، عدة مرات في هذا الفصل. تبرز هذه الصفات إلى المقدمة عندما نعتبر في الكيفية التي تصنع فيها الخلية نفسها خلال النمو والتطور، أو تنقسم وتصنع خليتين.