

6

يلزم خلية لصنع خلية

«الطريقة الوحيدة للوصول من النمط الجيني إلى النمط الظاهري هي عبر التطوير».

سكوت ف. جيلبرت (1)

واحد، اثنان، أربعة وأكثر

عصا قصيرة برؤوس مدورة

الجزئيات إلى خلايا: الحاجة لنموذج

برز رادولف فيرتشو (1821 - 1902) شامخاً في الطب والعلم في زمنه. كان فيرتشو الأستاذ ذا الكرسي في التشريح المرضي في برلين، وكتب كتاباً مدرسياً أساسياً وأوجد مؤسسة التشريح المرضي والتشريح والفزيولوجيا، التي أدارها بيد حديدية أكثر من خمسين سنة. كان اختصاصه السرطان، وكان أول من أدرك أن السرطان يمثل اضطراباً وظيفياً، ليس في الأجسام أو النسج، بل في خلايا معينة. لكن أفضل ما يذكر به اليوم هو بيانه البلوغ سنة (1858)

عن أحد أكثر قوانين علم الأحياء شمولاً: كل خلية تأتي من خلية موجودة سابقاً.

صمد قانون فيرتشو اختبار مرور أكثر من 3 بليون سنة، وبقليل من الحظ قد يعيش أطول حتى من عهد التكنولوجيا الحيوية الجزيئية. كما أنه ليس من المدهش، باعتبار ما نعرفه اليوم، أنه يلزم خلية لصنع خلية. حتى أولئك الذين يعتبرون الحياة مجرد تعبير عن التعليمات المرمز لها في الجينات يقرون أنه يلزم آلية خلوية لتطبيق هذه التعليمات. الأنزيمات، الـ «ر.ن.أ RNA»، الطاقة، الطلائع، حتى التركيب الشاردي ودرجة الحموضة. لكن يصعب أن تكون هذه هي القصة بكاملها، لأنها لم تنطرق إلى المفتاح الأساسي للتكاثر الحيوي. إن النمو والانقسام لا يشيران فقط إلى تزايد الجزيئات الحيوية، بل أنهما تشيران أيضاً إلى تضاعف نماذج متكاملة من الوظائف والبنى.

تعتمد هذه المستويات الأعلى من النظام عادة على عمليات جزيئية لها اتجاه أو مكان محدد في الفراغ. إن التكاثر في النهاية عمل الخلايا، وليس الجزيئات، لأن الاتجاه والموقع لا تحددهما الجينات؛ بدلاً من ذلك، فإن الخلايا التي تنمو تصنع نموذجها حسب ذاتها. لدى مايكل كاتز(2) عبارة تلخص ذلك: تخدم الخلية كقالب، مصدر للمعلومات التشكيلية، لتكوين بنياتها.

نتطرق هنا إلى بضعة قوانين أخرى من قوانين علم الأحياء العامة: المثل يولد المثل. يصح الأمر على الإشريكية القولونية كما يصح في الفيلة التي تشابه فيها الأبناء آباءهم في الشكل والمظهر. كيف يحصل ذلك؟ الفكرة السائدة هي أن الشكل، مثل أي مظهر من مظاهر البنية والوظيفة، تحدده الجينات. لا بد أن هناك حداً كبيراً من الصحة في هذه العبارة، لأن الطفرات كثيراً ما تبدل شكل الخلايا وحتى شكل العضويات الأعلى. نعلم حالات

يحوّل فيها تفعيل جينة وحيدة العضوية إلى طريق تطوري آخر، بما في ذلك تحول شكل إلى شكل آخر. كما أن بعض الملامح الأساسية في التمايز في العضويات الأعلى، التي تستند على التعبير عن مجموعة من الجينات في الخلايا العضلية ومجموعة أخرى في الخلايا الكبدية، يمكن أن توصف حقاً على أنها منغرسة في المجين (3). من ناحية أخرى، فإنه يبدو أن المجين لا يحتوي على أي شيء يتوافق مع المخطط أو الوصفة التي يفترض أن توجه البناء الفيزيائي للخلايا والعضويات. في الحقيقة، فإن العمليات الفزيولوجية التي تبني وفقها الخلايا ويعاد وفقها بناء الخلايا ترتبط بالجينات فقط عن بعد (الفصل 4، والفصل 7). إن تفسيري لهذا التناقض الظاهر (الذي يشترك فيه كاتز والكثير من علماء الفزيولوجيا الخلوية في الماضي والحاضر) هو أن كل خلية تقدم القالب الذي تنظم فيه الخلية البنت نفسها. إن الكثير من وظائف هذا القالب مشكلة مسبقاً على مستوى الجينات ومنتجاتها المباشرة، لكن التعليمات الجينية مدعومة «بالوراثة الخلوية»، المحمولة عادة في بنية الخلية الفيزيائية. كثيراً ما يطلق على هذه الوراثة اسم «التخلق المتعاقب» (5)، وينسجم القالب مع الصورة الشهيرة التي رسمها كونراد وادينغتون لملامح التخلق المتعاقب. إذا كنا نريد أن نفهم كيف يولد المثل المثل، فإنه يجب أن نحدد بوضوح آليات التخلق المتعاقب التي تخلق الأشكال المرئية.

لا يجب أن ينظر للافتراض القائل بأن استمرارية البنية الخلوية مكمل ضروري لاستمرارية المعلومات الجينية على أنه ابتداعي. لا يشك أحد أبداً بأن النهر الرقمي للـ «د.ن.أ. DNA» المضاعف، الذي ينبع من مصدر غامض عندما كان العالم يافعاً، قد جرى دائماً بين الضفاف الخلوية. في نفس الوقت، إن التركيز على القالب الخلوي بدل الجين الجزيئي يمثل ابتعاداً مهماً عن مفهوم المركزية الجينية للحياة الذي يهيمن اليوم على الأدب العلمي وحتى أكثر منه، على الصحافة الرائجة. لقد أمسك الأستاذ الطبيب فيرتشو، بمظهره الجليل عتيق الطراز، بحقيقة عميقة يخشى أن تفقد في عصرنا الحالي.

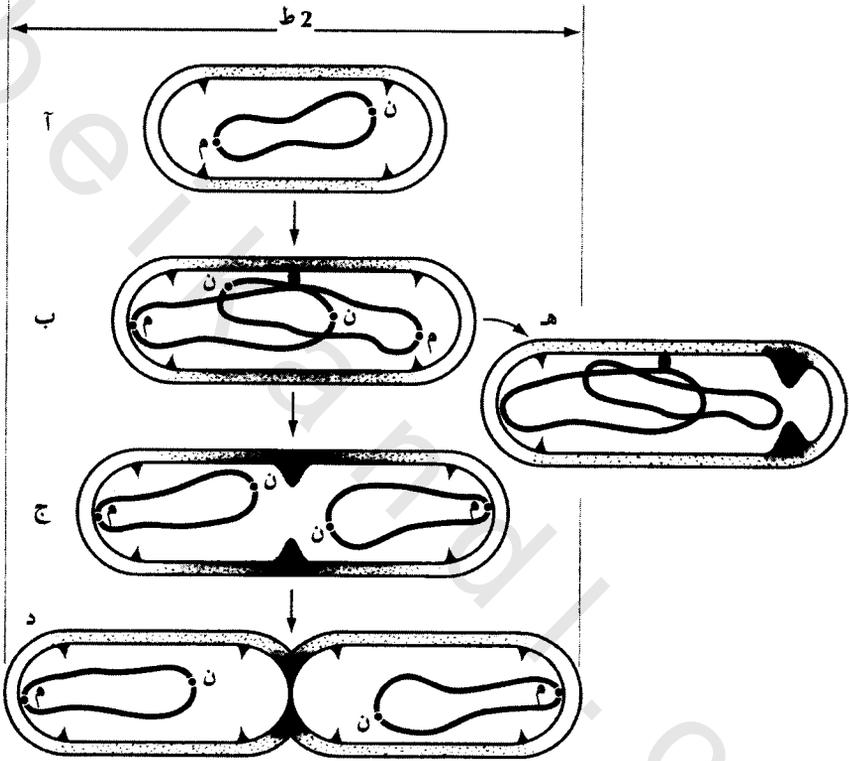
إن هدف هذا الفصل هو النظر في الكيفية التي تصنع فيها خلية واحدة خليتين، خاصة في الإشريكية القولونية، ومن ثم التطرق إلى بعض المضامين الأوسع لنظرة تجعل الخلية، بدل الجينة، مركزية للتكاثر الحيوي والتكون التشكلي.

واحد، اثنان، أربعة وأكثر

إن حلم كل خلية، كما لاحظ فرانسوا جاكوب في ملاحظته الجديرة بالذكر، هو أن تصبح خليتين. إن الإشريكية القولونية مذهشة في تأقلمها لتحقيق حلمها. في الحقيقة، إن صنع خليتين حيث كان هناك خلية واحدة هو الهدف الوحيد الذي يمكن إدراكه لكامل استقلاب، وفزيولوجيا، وسلوك الخلية. من حيث دارات الحياة، فإن الإشريكية القولونية بسيطة ومباشرة، لكنها مع ذلك تتألف من الكثير من المسارات المتوازية والمتزامنة التي تصنع مع بعضها ما يعنيه المصطلح الجامع «النمو» (الشكل 1.6). يؤدي أحد الطرق إلى إنتاج مكونات الخلية، الذي يستمر بشكل مستمر إلى حد ما وفي كل مكان طالما أن الطاقة والغذيات متوفرة والظروف ملائمة. إذا تركنا هذا جانباً، فإن تكاثر الخلايا يتطلب أيضاً ثلاث عمليات تتوضع متقاربة في الزمان والمكان: (i) تضاعف الحجم ومساحة السطح بتناول القطر الثابت. (ii) تضاعف المجين وتقسيم النسخ. (iii) الحركية الخلوية، انقسام السيتوبلازما بالنمو الداخلي لحاجز في نقطة المنتصف، الذي يتبعه انفصال الخلايا البنات.

لا داعي للقول بأن الرسم التخطيطي الموجز السابق مبسط جداً. لاحظ بالخاصة أن هناك حاجة لما لا يقل عن أربعين دقيقة لمضاعفة المجين؛ مع ذلك تستطيع الخلية أن تنقسم كل عشرين دقيقة، بالبداة بدورات جديدة من التضاعف قبل أن ينتهي التضاعف الأول. نتيجة لذلك، فإن الخلايا التي تنمو بسرعة، مثل تلك التي تظهر في الشكل 1.5، تمثل في الواقع خليتين على

وشك أن يصبحها أربع خلايا. تختلف الكثير من مظاهر بنية الخلية بظروف النمو، بما فيها قطر الخلية وحجمها، ووجود أو غياب السيات والملحقات الأخرى، لكنني عازم على ترك كل ذلك جانباً، لكي أركز على تكوين البناء الأساسي وتكاثره.



الشكل 1.6. خلية إشريكية قولونية تصنع خليتين. يؤكد الشكل على مظهرين، صنع الجدار وتضاعف الـ «د.ن.أ DNA». يدل التنقيط على درجة تصنيع الغليكوجين الببتيدي. تشير الحروف م و ن إلى منشأ ونهاية التضاعف، على الترتيب. (أ) خلية في حالة الراحة بطول ط. تمثل النتوءات مواقع الانقسام الممكنة التي تركت من دورة الخلية السابقة. (ب) الخلايا التي تنمو. تتناول الجدران الجانبية بالاندخال المبعثر لوحداث جدار جديدة، بينما يبقى القطبان خامدين. هناك أدلة على أن أنزيم تضاعف الـ «د.ن.أ DNA» يرتبط بغلاف الخلية قرب نقطة المنتصف؛ يرتبط الشريط المضاعف بالقطبين. (ج) تنفصل النويتان؛ تشكل الخلية الحاجز تماماً في نقطة المنتصف. (د) يغلق الحاجز مشكلاً خليتين، كل منهما يحتوي على قطب قديم وقطب جديد. (هـ) انقسام غير طبيعي يبدأ في نقطة صامتة، مشكلاً خلية قزمة بدون دنا. من عدة مصادر، يجب ألا يعتبر أي منها متحماً لأية مسؤولية.

الجدول (*) 6.1: معرض جينات الانقسام

الصف	الجينة	النمط الظاهري	الوظيفة الكيميائية الحيوية
دنا	بار تقسيم (العديد منها)	تكتل الدنا في مركز الخلية، استمرار النمو والانفصال	أنزيمات صنع الدنا، الجيراز أو التوبوسوميراز
	موك ب	مثل بار	بروتين محرك محتمل يشارك في انفصال الدنا
الحركية الخلوية	فتس أ	خيطي في درجات الحرارة المقيدة. يفشل الحاجز بالتشكل	الشك بأدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز
	فتس أي	-	البروتين الرابط للبنسيلين 3، أنزيم معدل للغليكوجين البيتيدي
	فتس كيو	-	غير معروف
	فتس ز	-	بروتين حلقي، يتوسط تشكل الحواجز
	إنف أ	الحاجز لا ينقسم	غير معروف
	الشكل ب بي ب أ	الخلايا لا تتناول، تصبح كروية	البروتين الرابط للبنسيلين 2، أنزيم معدل للبيتيدي السكري.
	رود أ	-	غير معروف، يعمل بالتوافق مع البروتين الرابط للبنسيلين 2

* المعطيات من دوناتشي، 1993، ولوتكنهاوس وموخيرجو، 1996.

إن انقسام الخلية مجال بحث نشيط اليوم، قد غطته من نواح كثيرة مراجعة حديثة للأدب العلمي (6). لقد كانت المداخل الجينية مثمرة بالخاصة، حيث أنه يمكن دراسة حتى الطفرات القاتلة على شكل الأثل حساسة للحرارة التي لا تعبر عواقبها عن نفسها إلا عندما تنمو الخلايا في درجات حرارة عالية نسبياً. إن طرق البناء في الحالة الطبيعية منسقة بدقة، لكن من المعروف أن الكثير من الطفرات تعطل أحد تلك الطرق أو أخرى

(الجدول 1.6). هناك طفرات تسبب فشلاً في تشكيل الحواجز لكنها تفصل النويات وتشكل خيوطاً طويلة (تسمى الخيوط الحساسة للحرارة)، تسبب طفرات أخرى عيباً في انفصال النويات ومع ذلك فإن الخلية تستمر في التطاول، وبعض الخلايا لا تستطيع أن تشكل أسطوانة بل تصنع كرات بنويات منفصلة تنقسم في النهاية. تحدد هذه الجينات البروتينات التي تلعب دوراً جوهرياً في التصنيع الحيوي للجدار، انقسام الخلية والتكون التشكلي، وإن تحديد صفات هذه البروتينات ووظائفها هو هدف أساسي للأبحاث المعاصرة. يبدو بالنسبة لي أن هناك تساؤلاً عما إذا كان يجب أن يقال أن هذه الجينات الثلاثين أو الأربعين ترمز لشكل الخلية وتكاثرها. إن هدفنا هنا ليس تحديد اللاعبين الجزيئيين بل فهم اللعبة؛ يبحث المرء عن تفسير سببي وحركي لعملية تكاثر الخلية، ويجب أن يقدم التفسير شرحاً لمكان وزمان الحوادث. لم يتحقق هذا بعد، مما يعطي أهمية كبيرة للتأكيد على المواضيع المركزية.



في الجراثيم، كما في الخلايا الأخرى ذات الجدار، فإن التكون التشكلي يدور حول بناء الجدار. تفتقر الجراثيم إلى هيكل داخلي، وإن جدار الخلية القاسي هو الذي يعطي شكل الخلية ويحافظ عليه. نعلم ذلك من ملاحظة أن قطع الجدار تحافظ على شكل الخلية التي تأتي منها هذه القطع، وأن المعالجة الدقيقة للخلايا بالأنزيمات التي تهضم الجدار تؤدي إلى أشكال دائرية، تسمى الأجسام الكروية. إن المكون الضروري لتوليد الشكل هو طبقة الغليكوجين الببتيدي المنحصرة بين الغشاء البلاسمي والغشاء الخارجي الشحمي كثير السكريدات. شبه الغليكوجين الببتيدي بشبكة السمكة، لأنه مصنوع من سلاسل كثير السكريات المتشابهة عبر شرائط قصيرة من كثيرات الببتيد لتشكل نسيجاً مستمراً. في الواقع، إن كامل الخلية مغلف بجزئيء وحيد ضخم يشبه شكل الجراب. إن الشبكة هي واحدة فقط من جزيئين

ثخينين ممتدين كامل الامتداد؛ فكر في الغليكوجين الببتيدي على أنه نسيج قوي، قاس لكنه على شكل نسيج شبكة مفتوحة، بما يشبه شبكة النايلون. إن الشبكة غير منتظمة إلى حد ما؛ لكن بشكل عام؛ تجري طارة غير كاملة من السكريات الكثيرة حول محيط الخلية، بينما تجري الوصلات المعترضة كثيرة البتيد طويلاً (7).

ما الذي يحدد شكل هذا الجزيء الضخم؟ لا يبدو أن المحدد كيميائي؛ على الرغم من جهود مكثفة، لم تكتشف فوارق بين الغليكوجين الببتيدي الموجودة في القطبين وفي الجدران الجانبية. كما أن الغليكوجين الببتيدي ليست بنية تجمع - ذاتي؛ إن وحداته الفرعية متشابكة تساهمياً، ولا يمكن توسيع الشبكة إلا بقطعها إلى قطع نسجية وترقيعها إلى بعضها. إن مضاعفة الجريب ليست بالأمر السهل: قدر بارك (7) أن كل خلية تتطلب حوالي 600,000 خطوة انقسام، واندخال أكثر من 2 مليوني وحدة جديدة، ومليون وحدة أخرى من أجل الحاجز الذي ينتهي به المطاف كقطب للخلية الجديدة. لذلك فإن الشكل المتغير للخلية وهي تتناول وتنقسم يجب أن يحدده أين، ومتى، وكيف يتوضع الجدار الجديد.

لجعل الأمور أصعب، فإن الخلية يجب أن تحافظ على سلامتها طوال الوقت. إن الخلية التي تنمو هي حويصل معرض للضغط - حوالي 5 ضغوط جوية في حالة الإشريكية القولونية، أي ما يشابه ضغط الهواء داخل عجلة دراجة سباق هوائية. إن السبب في ذلك هو أن تركيز المواد المذابة في السيتوبلازما أعلى عادة من تركيز الوسط، لذلك يميل الماء لأن يجري إلى داخل الخلية. إن الجدار ممطوط لكنه يقاوم ويعيق تدفق الماء، مولداً ضغطاً مائياً سكونياً يسمى الانتفاخ. إن الانتفاخ مشكلة بالنسبة لكل خلية ذات جدار: إذا أدى توسع الجدار إلى ضعفه إلى حد التمزق، فإن الخلية تموت. لكن الانتفاخ هو أيضاً جزء من الحل: يمكن لمعظم الخلايا ذات الجدران أن تنمو فقط عندما تكون منتفخة، وهي تملك آليات تنظيم معقدة لتحافظ

على الانتفاخ. يبدو أن الانتفاخ يعطي القوة التي تؤدي إلى توسع الجدار.

على العكس من جدار الخلية، فإن الغشاء البلازمي هو فقاعة سائلة، تلائم نفسها مع أي شكل يفرضه نمو الجدار. تتراكم الأغشية الزائدة، التي تنتجها طفرات معينة، في السيتوبلازما على شكل فقاعات، وحوصلات وأنايب. تصنع الشحوم الفوسفورية أنزيمات تتحد مع السطح الستوسولي للغشاء البلازمي، وهي متضمنة في الصفيحة الداخلية ثنائية الطبقات؛ إنها تنتشر إلى الصفيحة الخارجية من خلال وصلات متخصصة تندمج فيها الصفيحتان. يمكن حتى الآن اعتبار نمو الغشاء وكأنه نوع من التجمع الذاتي الجزئي، لكن الأمر أوسع من ذلك. بداية، فإن الأغشية لا تنشأ من حد ذاتها؛ لا تدخل الشحوم الفوسفورية نفسها إلا في أغشية موجودة مسبقاً. ثانياً، على العكس من الحوصلات الزائفة المكونة من طبقتين من الشحوم الفوسفورية (الجسميات الحالة، الشكل 2.4)، والتي يكون فيها تركيب كل من الصفيحتين متماثلاً، فإن أغشية الإشريكية القولونية غير متناظرة: توجد شحوم فوسفورية معينة بشكل تفضيلي في الصفيحة الخارجية، بينما توجد شحوم فوسفورية أخرى بشكل تفضيلي في الصفيحة الداخلية. وبالمثل، فإن اندخال بروتينات الغشاء مرسوم جزئياً ببنيتها الأساسية، التي تعين القطع المحبة للماء من البروتين المطوي الذي يمتد على عرض ثنائية الطبقات الشحمية. لكن اندخال البروتين حديث المنشأ يتطلب كلاً من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات وكمون بروتوني ذي استقطاب صحيح: يعدل التجمع الذاتي، بل يوجه، بالتأثيرات التي تقوم بها الخلية.

يصح نفس الشيء تقريباً بالنسبة للقسم الخارجي، أو الغشاء المكون من كثيرات السكريات الشحمية. هنا أيضاً تنتج المكونات الشحمية والبروتينية في الغشاء البلازمي أو من قبله، وتهاجر إلى السطح الخارجي من خلال مناطق التصاق متخصصة حيث يتصل الغشاء. إن البنية الشحمية عديدة السكريات هي بنية متكررة يمكن أن تنشأ في أنبوب الاختبار بالتجمع الذاتي.

ولكن، في الخلايا الحية، فإن نقل المكونات إلى الخارج يعتمد على كمنون البروتون، ويتم التجمع على سقالة يقدمها الجدار الغليكوغيني الببتيدي. لن أتكلم أكثر من هذا عن توليد هذين الغشاءين، لأنهما لا يؤثران مباشرة في شكل وانقسام الخلية النامية. لكنهما، مثل الجدار، يقدمان مثلاً على إنتاج بنية متعددة الجزئيات، تمتد فراغياً، لا يمكن أن تفهم فقط من حيث كونها نتاج أنزيم صانع حيوي وحيد بل أنها تعكس العمل المتكامل للخلية ككل. أخيراً، كلمة عن النويات. كما قال أحدهم في إشارة إلى صبغيات الخلايا حقيقيات النوى، فإن دور النوية في الانقسام يشبه دور الجثة في الجنازة: إنها السبب في أحداثها لكنها لا تقوم بأي دور فاعل فيها. على عكس الخلايا حقيقيات النوى، فإن الجراثيم تفتقر إلى مغزل الانقسام، وتفتقر في الواقع إلى هيكل خلوي حقيقي؛ بدلاً من ذلك، فإن تجمع النويات بعد تضاعف الـ «د.ن.أ. DNA» يقترن بشدة مع تمدد غلاف الخلية. كان جاكوب وزملاؤه (8) هم أول من شكل هذه الفكرة منذ ثلاثين سنة، حيث تصور جاكوب أن الـ «د.ن.أ. DNA» مرتبط بالغشاء؛ ومع أن التفاصيل تحتاج إلى تجديد، فإن المفهوم الجوهرى يستمر في النظريات المعاصرة.

عصا قصيرة برؤوس مدورة

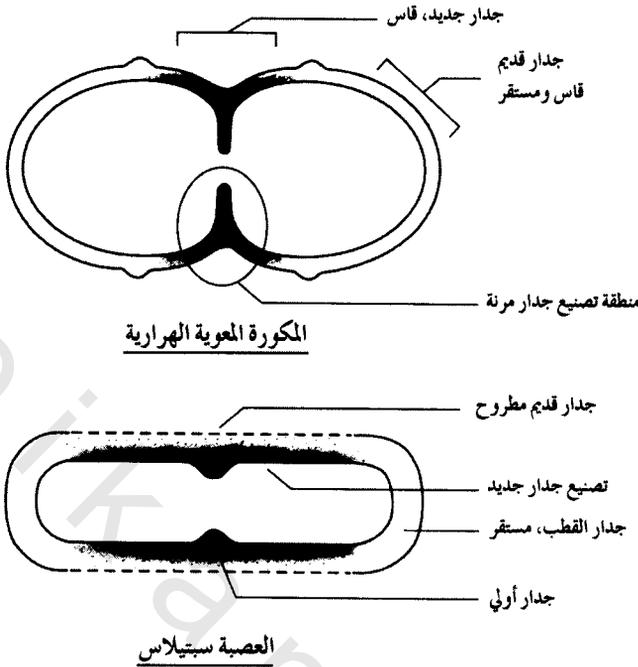
لا يفهم تماماً كيف تنشأ الأشكال وتكرر نفسها جيلاً بعد جيل، في أي من الخلايا أو العضويات، ولكن في حالة الجراثيم فإن لدينا على الأقل إطار مترابط منطقياً من الأفكار التي يمكن أن تطبق على حالات معينة. إن نظرية الشدة السطحية وليدة دماغ شخص بمفرده، آرثر كوخ، من جامعة إنديانا؛ وبينما كان كوخ يجاهد دائماً لكي يعرّف بما قدمه المساعدون والنقاد، فإنه هو بوضوح الشخص الذي (لو استعرنا عبارة فريا ستارك) الذي وجد الحقائق في كتلة متشابكة ونظمها في نموذج خاص به. لقد مضى على تطور نظرية الشدة السطحية ما يقارب عقدين من الزمن (9)؛ تنبأت النظرية بالكثير من الموجودات التجريبية للسنين الحديثة، ونسجتها في نموذج منطقي، وهي

تخضع لمراجعة مستمرة. لا تزال النظرية بعيدة عن القبول الشامل، ولم تذكر إلا بشكل عابر في كتاب غودبوك عن الإشريكية القولونية (10). لكن النظرية تقدم حالياً أفضل أمل لنا لفهم الطبيعة الجوهرية للأشكال الجرثومية، ومن المدهش حقاً أننا لا نملك جواباً بديلاً نقدمه لأي شخص يسأل كيف تنمو الجراثيم وتكون شكل نفسها.

إن لب نظرية الشدة السطحية هو تحديد القوى والقيود التي ترسم شكل الخلايا الجرثومية. على عكس الخلايا الحيوانية، فإن الجراثيم لا تملك الهيكل الخلوي والبروتينات الحركية المترافقة معه؛ يصنع شكلها قالب تصقله الفيزياء الحيوية لغللاف الخلية، والقوة المعنية هي ضغط الانتفاخ (11). بينما تنمو الخلية وتتراكم فيها المستقلبات، فإن ضغط الانتفاخ يمتد الجدار ويطبق عليه شدة تعتمد على هندسته. ترتكس الخلية بإدخال وحدات غليكوجين ببتيدية ضمن الجدار الموجود، مما يسمح له بالتوسع. إن المبدأ العام هو قوة شاملة، ومطاوعة محلية. تعكس الأشكال الناتجة (العقديات، العصيات، الخيوط، إلخ) نماذج توسع الجدار المحلية، وهي تنتج بالضغط الداخلي المائي الساكن الذي يعمل على المنطقة المرنة من الجدار وهو يتوسع. يقوم الضغط الانتفاخي في نفس الوقت بدور آخر: إنه ينقل المعلومات عن حالة الخلية الاستقلابية إلى غلاف الخلية، وبذلك يقرن نجاح الخلية الاقتصادي بزيادة الحجم وفي النهاية بالانقسام.

حسب هذه الطريقة من التفكير، فإن نمو الجراثيم يشابه إلى حد ما سلوك فقاعات الصابون. إذا تركنا جانباً للحظة الفروق الواضحة، فإن ما تحصل المشاركة فيه هو قواعد الفيزياء: غلاف سائل، اتساع يسببه الضغط، أصغر مساحة سطح تنسجم مع توتر السطح والقيود الميكانيكية. نمت نظرية الشدة السطحية من إدراك كوخ صدفة بأن أقطاب الخلايا العقدية تأخذ نفس شكل فقاعات الصابون المتلاحمة، ولقد وصفت المتشابهات بشيء من التفصيل. على عكس الاعتقاد السائد، فلا يلزم أن تكون الفقاعات كروية؛

إذا أخذنا بعين الاعتبار الدعم الصحيح والعلاقة بين الضغط وتوتر السطح، فحتى الفقاعة الأسطوانية يمكنها أن تتناول بطريقة ثابتة. الأكثر من ذلك، في حين أن جدار الخلية الصلب يبدو مختلفاً كثيراً عن فلم السائل الصابوني، ففي لحظة التوسع يمكن للمرء أن يتعامل مع الجدار كما لو كان سائلاً ويصف سلوكه بالمعادلات المشتقة من فيزياء الفقاعات. لقد سمح ذلك لكوخ ومعاونيه، في بعض الحالات القليلة المحظوظة، أن يحسبوا الشكل الذي يجب أن تأخذه الخلية (9). من ناحية أخرى، يجب ألا ندفع التماثل أكثر مما يجب: على عكس فقاعات الصابون، التي يمكن التنبؤ بشكلها كاملاً من القوى الفيزيائية والقيود الميكانيكية، فإن الخلايا الجرثومية تبدي بعض الخيار الفزيولوجي في الموضوع. تتوضع نقطة الارتكاز الحيوية في نقطة يتمدد فيها الجدار موضعياً، يحصل ذلك بسبب أنزيمات موضعية تحدد موقعها واسمات فراغية، وبالتالي فإنها ترتبط بكل من المعجين والبناء الخلوي. حالما تتعرض وحدة جدارية جديدة للضغط المائي السكوني، فإن قوانين الفيزياء تحدد الشكل. خذ بعين الاعتبار، على سبيل المثال، انقسام الخلية في المكورات المعوية (سابقاً العقديات)، والذي ربما كان أبسط حالة من التكون التشكلي (الشكل 2.6 أ). إن للمكورة المعوية شكل كرة القدم الأمريكية، حيث يوجد شريط بارز في الحائط يطوق محيط الخلية. عندما يبدأ النمو، ينشط الطوق على طوله، ويتوضع الغليكوجين الببتيدي في معظمه في المنطقة بين النصفين، وينتهي الانقسام بإنشاء حاجز عبر الجزء الأوسط من الخلية. مع زيادة حجم الخلية، كذلك يجب أن تزداد مساحة السطح. ينشط الحاجز المتنامي ويصبح بالتدريج جزءاً من السطح الخارجي؛ وعندما تصبح مادة الحاجز متوترة، فإن ضغط الانتفاخ يشوه ما كان حجاباً مسطحاً إلى شكل قبة. تتألف كل مكورة معوية إذاً من قطبين، قطب قديم وقطب جديد.



الشكل 2.6 ينتج شكل الجرثومة من التفاعل المشترك بين صنع الجدار الموضعي، وضغط الانتفاخ، والشدة السطحية. للشرح، انظر الشكل. يدل التنقيط على شدة تصنيع الغليكوجين الببتيدي.

تطبق العصية سبتيلاس استراتيجية مختلفة (الشكل 2.6 ب). يمكن للضغط المائي الساكن أن يدعم ويكبر أسطوانة، طالما توفرت شروط محددة. يتضمن ذلك الشرط بأن تصنع الجدران الجانبية والقطبين بالتناوب، وليس بشكل متزامن. يجب على الجدران الجانبية أن تتوسع بالاندخال المنتشر لوحداث جدارية جديدة (يعرف اليوم أنها تقوم بذلك)، بينما يقدم القطبان الدعم الصلب. إن الجدار في هذه الجراثيم الإيجابية الغرام له سماكة عدة طبقات، ولا يوجد غشاء خارجي. وبالتالي، عندما توضع وحدات جدارية جديدة في أدنى طبقة داخلية، فإن الطبقات الخارجية تطرح («نمو من الداخل للخارج»). على العكس من ذلك، فإن القطبين ينتجان فقط عندما تشكل الخلية المنقسمة حاجزاً؛ وحالما يصنع القطبان، فإنهما يبقيان ثابتين.

إن الخلية الجرثومية وعاء معرض للضغط، وهي تطبق تكنولوجيات هندسية معروفة جيداً لقطع وتوصيل الغليكوجين الببتيدي بدون خطر الانفجار (9). يجب إدخال الوحدات الجديدة في ظروف خالية من الشدة. الحالة التي تمثل ذلك هي تشكيل حاجز بالنمو الداخلي للغلاف؛ فقط بعد أن يغلق الحاجز، وينشطر، ويصبح خارجياً كقطب جديد فإنه عندها يحتمل الضغط. الخدعة الثانية هي المبدأ النظري الذي يسميه كوخ «الصنع قبل الكسر»: يجب على أنزيمات الحلمة ألا تقص روابط النسيج الغليكوجيني الببتيدي بشكل عشوائي، لكنها يجب أن تميز وتقص فقط الروابط التي تحميها وحدات جدارية جديدة مرتبطة بالجدار ومستعدة لأن تنزلق في مكانها.

حسناً إذاً، كيف ترسم الإشريكية القولونية شكلاً يمكن أن يكون مثالياً كأسطوانة لها قطبين دائريين؟ إن الافتراض الأساسي هو أن الإشريكية القولونية تنمو كفقاعة صابونية أسطوانية، بما يشبه كثيراً العصية سبتيلاس (الشكل 2.6 ب). إن توسع الجدران الجانبية مع ثبات القطر ينسجم مع قوانين شدة السطح الفيزيائية، بثلاثة شروط: يجب أن يتم توضع وحدات الغليكوجين الببتيدي الجديدة على طول الخلية (وليس أن تتحدد في منطقة نمو موضوعة)، يجب أن يعطي القطبان دعماً متيناً وثابتاً، ويجب أن تقع نسبة ضغط الانتفاخ إلى معيار يتعلق بالتوتر السطحي ضمن مجال معين. تؤكد تجارب حديثة أن أول شرطين من هذه المتطلبات يتحققان فعلاً. يتم توضع القطبين كحواجز، وحالما يصنع الحاجز فإنه يبقى ثابتاً؛ تتمدد الجدران الجانبية بالإدخال العشوائي لوحدات جديدة بمعدل 200 موضع في كل خلية. ربما كان الضغط ضمن الخلية مسؤولاً عن ترتيب سلاسل الغليكوجين الببتيدي في عرى حول المحيط، بينما تجري الروابط المصالبة طولياً. لا يوجد من ناحية المبدأ حاجة لاستعمال الأطواق أو المساند لشرح القطر الثابت للخلايا الطبيعية، لكننا نتساءل إذا ما كانت فيزياء فقاعات الصابون كافية لتفسير الخيوط الطويلة التي لا تشكل حاجزاً لطفرات معينة. لن يدهش

الباحثون عندما يعلمون أن التمكين الميكانيكي هو جزء من التصميم (12).

تعطي قوانين الفيزياء للإشريكية القولونية الرخصة لأن تتمدد كأسطوانة، لكنها لا تشرح كيف تتم الحيلة؛ يتطلب تفسيرها استخدام الكيمياء الحيوية، وخاصة لشرح كيف يمكن لشبكة رقيقة ممطوطة إلى أقصى حدودها أن تقص وترقع بأمان. يماثل الشكل العام للإشريكية القولونية شكل العصية سبتيلاس، ولكن بينما تبدي الأخيرة جداراً ثخيناً يمكنه بأمان أن يتناول بالنمو من الداخل إلى الخارج (الشكل 2.6 ب)، فإن الطبقة الغليكوجينية الببتيدية للإشريكية القولونية لا تتجاوز في سماكتها جزيئاً أو جزيئتين. تأتي الدلائل على الاستراتيجية المطبقة (نمط من أنماط «اصنع قبل أن تكسر») من مظهر غريب اكتشف منذ عقد من الزمن: بينما تنمو الخلايا، فإن الغليكوجين الببتيدي في الجدار، وفي آن واحد، يتناول ويتحطم إلى قطع يمكن أن تستخدم مرة أخرى. قادت هذه الموجودات، مع اكتشافه لارتباط ثلاثي جديد في الغليكوجين الببتيدي في الجدار، جيه. ف. هولتجي لأن يضع آلية ميكانيكية واضحة لتوسع الجدار الآمن. تستلزم الآلية أنزيماً ذكياً متعدد الوظائف يربط ثلاثة شرائط غليكان إلى النسيج الموجود أصلاً ومن ثم تقص إحدى الشرائط القديمة، مما يسمح لرقعة جديدة بالانزلاق في مكانها (ثلاثة - مقابل - واحد) (13).

عندما تنمو الخلية إلى الحجم «الصحيح»، فإن الانقسام يبدأ. إن النوية، التي كان تضاعفها يتقدم منذ برهة من الوقت، تنفصل وتتركز في نصفي الخلية الموافقين. في منتصف المسافة بين النويتين، ينشئ الغشاء البلاسمي، ويتبعه الغلاف في الانثناء، ويبدأ الحاجز بالنمو في السيتوبلازما (الشكل 1.6). مع مرور الوقت، يغلق الحاجز، وينشط طولياً ويبرز خارجاً على شكل قطب، تذهب الخليتان البتتان كل في شأنها، وكل منها يتألف من قطب جديد؛ وقطب قديم وجدران جانبية أسطوانية مصنوعة من قطع أعيد استعمالها. هناك أسئلة كثيرة حول هذه الرواية البسيطة، ولا يوجد لها بأفضل

الحالات سوى جواب جزئي. كيف تعلم الخلية متى تصل إلى الحجم الصحيح؟ ربما بقياس معيار يعكس كتلتها أو حجمها (14). وكيف يفصل المجينان من الـ «د.ن.أ. DNA» المضاعف؟ يبدو الآن أنهما يصحان مرتبطين بأقطاب الخلايا في بداية التضاعف، وينفصلان عند تطاول الجدران الجانبية، ولكن هناك دلائل حديثة بأنهما يتلقيان أيضاً دفعة عنيفة في النهاية (15). إن أكثر المظاهر المحيرة في الحركة الخلوية هو قدرة الخلية النامية على تحديد نقطة المنتصف بدقة كبيرة. من بين النظريات الكثيرة التي طرحت (16)، سوف أرسم مخطط واحد فقط تنسجم مع المسحة الفيزيائية الحيوية لهذا المقطع. يجادل كوخ وهولتجي أنه، بفضل البنية المركبة للغلاف، فإن التوتر ضمن الغشاء البلاسمي للخلايا النامية سوف يكون أعظماً في نقطة الوسط. ويفترض وجود حساس في الغشاء ينشط في منطقة التوتر الأعظمي ويبدأ نمو الحاجر الداخلي.

يمكن توقع النمو الداخلي للحاجر على الأسس الفيزيائية الحيوية، لكن الإضاءة مركزة في الأبحاث حالياً على البروتينات التي تنتج فعلاً الجدار الجديد. ثار الهياج عندما تم اكتشاف أن أحد هذه البروتينات، الفتس ز، يتشكل على شكل حلقة في موقع الحاجر الأولي (الحلقة ز)، وهو يوجه إغلاق الحاجر المطرد (17). يجب ألا تعيقنا التفاصيل، التي تدرس وتحدد بسرعة حالياً. مع ذلك، لاحظ أنه إذا ثبتت صحة هذا المفهوم الجديد، فإننا نملك هنا مثلاً مذهلاً على تجمع ذاتي جزئي متوضع وموجه بالفزيولوجيا الخلوية في كل من الوقت والمكان. في حقيقة الأمر، هناك عمليتان خلويتان (تستخدمان المجموعة نفسها من البروتينات) لتحقيق موقع النمو الداخلي للحاجر. في العملية الأولى، الموضحة أعلاه، تجد الخلية نقطة النصف فيها بطريقة لا يزال يجب أن تكتشف. في الثانية، قد تعيد استعمال المكان الذي ترك من دارة خلوية سابقة، والذي يشكل الآن الملتقى بين الجدار الجانبى والقطب (الشكل 11.6). إن الإشريكية القولونية لا تستعمل عادة ذلك

المكان، لكن بعض الطفرات تقوم بذلك، قاطعة خلايا قزمة مجردة من النويات (الشكل 1.6 ب). توضح هذه الظاهرة مبدأ عاماً آخر: استعمال الواسمات الموضوعية لتحديد مواضع الحوادث الفزيولوجية.

إننا ببطء مؤلم نتعثر في طريقنا نحو جواب للسؤال كيف تكون الإشريكية القولونية عصا قصيرة بنهايتين مدورتين؟ لكنني لم أجد إجابة مقنعة لسؤال لماذا تفعل ذلك؟. ما هي الميزة الانتقائية التي تنالها الإشريكية القولونية من كونها على شكل عصية؟ هل هذا الشكل، كما يشير دوناتشيه وزملاؤه، شكل فعال لانفصال المجينين (14)، لكن العالم مليء بالكريات وبالأشكال الغريبة التي تنجح في فصل المجينين بنفس المهارة. ينطبق نفس المحذور على فكرة أن الأشكال المتطاولة لها معدل مرغوب أكثر لمساحة السطح على الحجم. هل يمكن أن يكون الشكل الأسطواني أكثر فاعلية في الحركة المائية، وبالتالي أفضل ميزة للخلايا المتحركة؟ بشكل أعم، هل يتبع الشكل الوظيفة بالضرورة؟ هل يمكن أن يمثل الشكل تعبيراً عن قانون تكون تشكلي في نظام أعلى، أم أنه مجرد حصيلة غير منتقاة للفزيولوجيا الخاصة بالإشريكية القولونية؟ إذا كنت تعرف الجواب، أو لديك فكرة ذات أساس متين، أرجو منك أن تخبرني.

الجزينات إلى خلايا: الحاجة لنموذج

نادراً ما أفتح غطاء السيارة الأمامي إلا لتفحص الزيت، ذلك لأن كتلة الأسلاك، والأنابيب، والنهايات المتشابكة غير مفهومة بالنسبة لي. يجب أن أثق بما يقوله الميكانيكي طالما أنه يجعل العجلات تدور ويضمن سلامتي، وراحتي، والإذعان للقانون. إن الخلاصة الوافية عن الإشريكية القولونية التي جمعها نايدهارت وزملاؤه (1996) تثير مشاعر مماثلة: إن معظمها صحيح والكثير منها مهم، لكن الحجم الضخم من المعلومات يطغى على القدرات العقلية. للأسف، في هذه الحالة لا يوجد مرجعية أعلى نعود إليها. كما أنه

لا يوجد أرض أكثر متانة نعيد عليها تشكل كامل الخلية من حشد مكوناتها الجزيئية، في ذهني على الأقل.

إن الإطار المهيمن للتفكير في التنظيم الحيوي يأخذ شكل النموذج الوراثي. يبنى الإطار على العلاقة الثابتة بين الجينات والبروتينات لكنه يوسع أفقه كثيراً. بشكل عام، النظرية هي أن تركيب الخلية الجزيئي، وتشريحها البنوي، وشكلها، وسلوكها تتحدد جميعاً بمجموعتها الجينية. هذا لا يعني بالضرورة أن جميع هذه الأمور مهجأة في الجينات، ولا أن الخلية يمكن أن ترسم فعلياً من مجينها، لكن ذلك يعني أن المجين يشكل ما يشبه وصفة لإنتاج تلك الخلية. بهذا الشكل، فإن النموذج الجيني ليس نظرية مستقرة من افتراضات قابلة للاختبار، بل هي ما يسميه الألمان (نظرة عالمية) تعبر عن الروح التقليدية التي يتمتع بها العلم المعاصر.

إن النمو والتكون التشكلي في الإشريكية القولونية، وهما الأرضية التقليدية للنموذج الجيني، يجبران المرء على أن يتأمل في المعنى الباطن لتلك الاستعارة القوية. إن الشكل والتطور يخضعان بوضوح لسلطة الجينات، وذلك مجرب بالكثير من الطفرات التي تبدل هذه الملامح (الجدول 1.6). مع أن شكل العصية ذات الطرفين المدورين ليس معيناً بوضوح في التعليمات الجينية، فإنه يجب أن يكون أحد مضامين المجموعة ككل؛ مثلما أن النكهة اللذيذة للكعكة المرخمة التي تصنعها زوجتي في المناسبات الخاصة غير المذكورة في أي قسم من أقسام الوصفة. لكن مهلاً، فإن منتجات تلك الجينات، حسبما نعرف عنها حتى الآن، هي أنزيمات وبروتينات أخرى تقوم بأعمال ضرورية لكنها مهمات موضعية محددة. إن معرفة الجينات وما ترمز له لا يكفي البتة لشرح الكيفية التي تتناول فيها الخلية، وتنقسم وتنتج سريعاً زوجاً من العصي ذات نهايتين مدورتين. إن ما نسعى لفهمه يأتي من اجتماعات الجزيئات وليس من كيميائها، وهو يحملنا إلى مستوى مختلف من الحقيقة. وفعلاً، لا يمكن أن يكون الأمر سوى ذلك. إن الخلية النامية

ليست مجموعة من قطع الأحاجي ذاتية التجمع، لكنها نتاج عملية مولدة يتوسطها جزيئات كثيرة، وطرق فزيولوجية مطبقة في الفراغ. إن التفاعلات التي ترسم شكل الخلية لها بالطبع أبعاد كيميائية؛ لكن على عكس التفاعلات التي تجري في أنابيب الاختبار، فإن الكثير لا منها يبدي اتجاهًا، وموقعًا وتوقيتًا. إن علم الأحياء الخلوي يرتبط بالحوادث الكيميائية والفيزيائية التي تحصل هنا وليس هناك، ونقل المواد من هنا إلى هناك، ليس الآن ولكن فيما بعد، حين تدعو الحاجة لذلك. حالما تفتح عينك على هذه المستويات العليا من النظام (كما فتح بيتر ميتشل عيناي منذ ثلاثين سنة) فإنك ترى تلك المستويات في كل مكان. إن الإشريكية القولونية، مثل جميع الخلايا، تمارس الكيمياء الحيوية بناء على موقف:

التفاعلات الموجهة عبر الغشاء؛

الاندخال الموجه لبروتينات الغشاء؛

تحديد مواقع البروتينات التي تعمل كمستقبل كيميائي؛

التجمع الموجّه لحلقة فنتس ز؛

التطاول المنتشر للجدران الجانبية؛

إيجاد نقطة منتصف الخلية؛

تحديد اتجاه روابط الجدارين بالشدات المطبقة؛

وأشياء أخرى كثيرة.

لذلك فإن التنظيم الخلوي كيميائي وجزيئي، يولد في المجينات؛ لكن الخلية تملك طاقات مزدهية أوسع تتأصل جذورها في عمليات الوحدات الأكبر. إذا كنت تحب أن تفكر بالمجين وكأنه برنامج كومبيوتر، عندها فإن التنظيم الخلوي يوافق تفسير البرنامج من قبل قارئه الخاص الفريد (18). إن هذه الطريقة في التفكير تعطي فهماً أكثر واقعية لذلك النوع الحيوي الغريب من التجمع الذاتي الذي يعرف باسم «النمو». ربما لو لم يكن النمو جزءاً من التجربة اليومية، فربما كنا سنقدّر حقيقة روعته. الـ «د.ن.أ. DNA» يصنع

الـ «ر.ن.أ. RNA» الذي يصنع البروتين هو أحد القواعد العامة في علم الأحياء (الأرضي). لكن ما هو المبدأ العام الذي يكمن خلف اعتماد انطواء البروتين على البيئة الشاردية، ظهور قدرة لتصنيع الأدينوزين ثلاثي الفوسفات عندما تتلاقى عدة طرق لنقل البروتونات في حويصل منفرد، والتجمع الموجه لحلقة الفتس ز في نقطة منتصف الخلية؟ لا يوجد مبدأ، عدا عن أنها جميعاً تطيع كلاً من الإملاء الرقمي لامتداد الـ «د.ن.أ. DNA» والتلقين الأقل وضوحاً من منظور التخلق المتعاقب. ذلك التعبير الذي وضعه كونراد وادينغتون منذ أكثر من أربعين سنة (5)، ساعده في تصور القوى والقيود التي توجه مسار الجنين النامي. تبقى استعاراته بالأهمية القصوى لكل من يحاول منا أن يحدد ويفهم مستويات النظام التي تتدخل بين الجزئيات والخلية.

إن كل مظهر خاص من النمو والتطور يطرح أسئلة عن الآلية، مع أجوبة يجب أن تصاغ بلغة الجزئيات والقوى التي تعمل عليها. ومع كل عدد جديد من المجالات العلمية فإنه يمكننا أن نعرف بوضوح أكبر الشكل الذي ستأخذه الأسئلة، على الرغم من أن التفاصيل تبقى خفية. يمكن أن تفعل الجينات أو تخدم، بتمثيل الـ «د.ن.أ. DNA» أو التوضع الحكيم لعوامل الانتساح. نحن نعرف مسبقاً بالخطوط العامة كيف تدخل بروتينات الغشاء بالتوجه الصحيح، وكيف تحصل الكيمياء الموجهة. في مقطع سابق في هذا الفصل، رسمت مخطط اقتراح افتراضي قدمه أ. ل. كوخ و جيه. ف. هولتجي لتوسع الجدار وإيجاد نقطة الوسط. منذ فترة قريبة جداً، راجع شابيرو ولوسيك (19)، بطريقة المثال، ما نعرفه عن تحديد مواقع البروتينات في جدار الخلايا. الآن وقد تطورت طرق لتحديد أي من البروتينات يذهب إلى أين، فإنه لن يمضي وقت طويل قبل أن نعرف كيف يوصل كل بروتين إلى غايته. في ذهني، هذا لا يزال لغزاً. يمتد اللغز أكثر من ذلك. ما الذي يجمع الجزئيات، والقنوات الشاردية، والطرق المنظمة في كل متلاحم: أسطوانة بنهائيتين مدورتين؛ بسرعة وكل مرة؟ إذا كانت الخلية هي الفرقة

الموسيقية وال «د.ن.أ. DNA» هو القطعة الموسيقية فمن أو ماذا يتولى قيادة الفرقة؟

يبدو زملائي في علم الجزيئات مصممين على عزو ذلك الدور، أيضاً، إلى المجين؛ للأسباب المقدمة سابقاً، أجد ذلك العزو غير مصدق. الشرح المقبول أكثر هو الغشاء البلاسمي، الذي يحدد الخلية. يشكل الغشاء الفراغ المغلف والمتحكم به، الذي يظهر ضمنه السلوك الاجتماعي من التفاعلات بين الجزيئات المنفردة. إن الجزيئات موجهة عادة بالنسبة للغشاء. إن الأنزيمات التي تشترك في غشاء، أو تستجيب لإشارة عامة، تعمل بشكل متلاحم؛ لذلك فإنني لا أجد حاجة لاستعمال الإثارة الالتحامية، وهي ظاهرة من فيزياء الكم، كما فعلت ماي - وان هو. تبدأ عملية التطويل عادة في سطح الخلية وتمتد للداخل؛ إن تجمع حلقة فتس ز هو المثال المتعلق بهذه الحالة. إذا كان غشاء الجراثيم البلاسمي يمثل فسيفساء من قطاعات تختلف في تكوينها ووظيفتها، كما توحى بذلك موجودات حديثة متنوعة (الفصل 5)، عندها فإن الغشاء البلاسمي يلعب دوراً أكبر حتى في تكوين بنيان الفضاء الخلوي. لكن القدرات التنظيمية للغشاء البلاسمي، والهيكل الخلوي المؤقت، محدودة بشكل واضح. قد تلعب دور قائد الزاوية في مثال الفرقة الموسيقية ولكن ليس دور القائد العام.

نصل هنا إلى حافة هاوية، ونترك متفكرين في الفكرة المزعجة بتصور فرقة موسيقية بدون قائد. يستعمل علماء الفيزياء مصطلح التنظيم الذاتي لوصف ماذا يحصل في نظام تتحول مكوناته من حركات منفردة عشوائية إلى حالة تعاون شامل؛ المثال المفضل هو عدم الثباتية لبنارد، ظهور نموذج من خلايا الحمل الحراري في مقلاة من الزيت مسخنة بشكل متجانس من الأسفل (الفصل 7). إذا كنا مستعدين لتحمل بعض الغموض المبدع، فإن التنظيم الذاتي سوف يخدم أيضاً في تعيين المظهر الأساسي للأنظمة الحيوية: ينشأ النظام الفراغي والزمني بشكل عفوي، بغياب وكالة مركزية موجهة، في

نظام جزيئي معقد يبقى عليه في حالة عدم توازن بدفقة من الطاقة. إن التنظيم الذاتي ليس آلية؛ إنه نعت لموقع يحتوي على القوى والقواعد المعنية للعمل. في حالة مقلاة بينارد، فإن المفتاح هو استبدال الانتشار بالحمل الحراري كآلية لانتقال الحرارة. إن سلوك الأنظمة الخلوية أصعب على الفهم، لكن النمو والتكون التشكلي في الإشريكية القولونية، يجب أن يكونا حالتين أسهل تعقباً من نمو الجنين.

أعتقد أن بداية الحكمة العملية في هذا الشأن سوف تكون في المفاهيم التقليدية جداً. إن كل خلية تأتي من خلية أم، تقدم قالباً تصاغ عليه الخلية البنت؛ وتعمل ملامح التخلق المتعاقب للخلية الأم بالاشتراك مع جيناتها لتوجيه عملية التكاثر. تتولد منتجات الجينات الجديدة (ومنتجات التصنيع الحيوي عامة في هذا الشأن) في سياق يملك مسبقاً درجة من التكوين الفراغي، وهي تأخذ أمكنتها في نظام موجود مسبقاً. صحيح كما يقول شايبرو ولوزيك (19) أن « مصير الخلايا تقررته بروتينات تتوضع في مكان انقسام الخلية». لكن عملية التوضع هذه، مهما ستظهر آليتها، هي نفسها انعكاس لتنظيم خلوي شامل. إنها تظهر (لكنها في النهاية لا تسبب) التدفق المنظم في قنوات للمستقلبات، ومنتجات الجينات، وحاملات الطاقة والإشارات عبر الزمان والمكان. إن الواسمات الفراغية، مثل اتصال الجدار/القطب في الإشريكية القولونية والشرائط الجدارية الغزيرة في العقديات، هي بعض المؤثرات والمؤشرات لذلك النظام الفراغي. سوف يكون هناك المزيد بالتأكيد: يمكن للمرء أن يتخيل معقدات إشارة موضوعة، والتعقد المترقي الهرمي للنظام الفراغي بناء على تلك النقطة المبدئية الثابتة. إن قوانين فيزياء فقاعة الصابون، التي تعطي شكلاً يتلاءم مع مجموعة معينة من ظروف الحدود التي ترسمها الجينات، تظهر المستوى التالي من النظام الجماعي: إذا كان ضغط الانتفاخ ومعياري يتوافق مع التوتر السطحي يقعان في المجال الصحيح، وكان هناك دعم قوي في كل طرف، عندها سوف يظهر الشكل

الأسطواني. تدخل بعض المواصفات الأخرى في حساب التكون التشكلي، بعضها معروف وبعضها غير معروف. وهنا يأتي التحدي للجيل القادم من الباحثين: الآن وقد عرفنا معظم ما تجدر معرفته حول المستوى الجيني من التنظيم الحيوي، فإن فراغات التخلق المتعاقب هي التي تحمل أفضل الإمكانيات لاكتشافات جديدة مهمة.

خذ على سبيل المثال موضوع المشكّلات. إن اكتشاف أن تطور جنين ذبابة الندى (وحيوانات أخرى) يعاق بشبكة من الممالات التي تشكلها بروتينات منتشرة تسمى المشكّلات، هو بالتأكيد إنجاز مضيء لعلم الأحياء المستقبلي. هل المشكّلات القابلة للانتشار حركة ذكية في المملكة الحيوانية، أم هل تمثل عالماً جديداً من علم الأحياء؟ إن ما تعلمناه حتى الآن عن تطور الجراثيم والتكون التشكلي فيها يدل على أن التفاعلات الموضوعية قصيرة المدى تكفي لرسم شكل الخلية، لكن هل تكفي هذه فعلاً؟ هل من المفيد أن نفكر بالخلية الجرثومية على أنها حقل تكون تشكلي، تحدد منتجات الجينات معايير الرقمية؟ هل شكل العصية الجرثومية، الذي هو على ما يبدو الصفة النظامية لمجموعة من الجينات والبروتينات في محتوى منظم فراغياً، قابل للتنبؤ من حيث المبدأ كحل من حلول مجموعة من المعادلات التفاضلية التي تصف سلوكها المنظم للذات؟ لا أدري الجواب على أي من هذه الأسئلة. لكن الذي أعرفه هو، لو أنني أصير مرة أخرى باحثاً شاباً، فإنني لم أكن لأرضي بأن أعمل فقط على تسلسل جزيئات المواد التي تزيد في فاعلية الحفازات؛ كنت سأمضي لأنظر خلف المجالات، حيث قد يكون هناك شيء جديد مختلف هناك.