الفصل

# 6

## كيف يعمل الـ «د.ن.أ DNA»

بينما قدم بحث كريك ـ واطسون الذي نشر عام 1953 حلاً لمعضلة بنية الـ DNA، فإنه بالمقابل لم يقدم شيئاً عن كيفية نقل تلك البنية للمعلومات الوراثية، أو كيف تنتقل المعلومات في الـ DNA إلى الخلايا لتشكل البروتينات. كان يلزم لحل هذه المعضلات عدة سنوات أخرى، على الرغم من أن الأفكار الرئيسية للحلول كانت قد بدأت بالظهور.

حتى قبل أن يتم شرح بنية الـ DNA، كان واطسون يملك تصوراً جيداً عن كيفية انتقال المعلومات الموجودة في الـ DNA إلى الخلايا ـ وذلك بالتحكم بجزيئات الحمض الريبي النووي RNA التي تنتج عندها البروتينات. وفي هذا الخصوص كتب واطسون:

«عملياً، إن كل الدلائل التي كانت متوفرة جعلتني أعتقد أن



obeikandl.com

الـ DNA هو الرافدة التي صنعت سلاسل الـ RNA على أساسها. وبدورها، فإن سلاسل الـ RNA هي المرشحة الأقوى لتكون الدعامات أو الروافد اللازمة لتصنيع البروتين. . . وعلى الجدار الموجود خلف مكتبي وضعت ورقة كتبت عليها العبارة أو العلاقة التالية: DNA - RNA - بروتين. ولا تدل الأسهم على تحول كيميائي، وإنما تعبر عن انتقال المعلومات الوراثية من تعاقب النوكليوتيدات في جزيئات الـ DNA إلى تعاقب الحموض الأمينية في البروتينات».

وفي أحد أبحاثهما اللاحقة المتممة لهذا الموضوع، ذكرا:

«إن التسلسل الدقيق للأسس هو الشيفرة التي تحمل المعلومات الوراثية».

كان كريك هو صاحب هذه الفكرة، وقد طرح بعدها افتراضين آخرين كانا جريئين في ذلك الحين. الأول يقول: إن تسلسل النوكليوتيدات الآمينية في البروتين. أما الافتراض الثاني فكان أكثر جرأة، إذ قال إنه لا توجد معلومات أخرى غير التي يحملها جزيء الـ DNA تلزم من أجل تشكل البروتين: إذ أنه حالما تفك المعلومات الواردة من الـ DNA يتم تشكل خيط من الأحماض الآمينية المتجمعة مع بعضها البعض، وسينثني هذا الخيط - البروتين - بدوره ليأخذ شكلاً ثلاثي الأبعاد نشيط بيولوجياً. إلا أن واطسون وكريك أقرا أن طريقة انتقال المعلومات من الـ DNA لتشكل البروتينات ما تزال مجهولة.

بعد ذلك بفترة وجيزة، تلقيا رسالة من جورج غامو (George Gamow)، وهو فيزيائي منظّر من الولايات المتحدة الأمريكية، يقترح فيها فكرة من أجل رواية. كان غامو معروفاً بعمله في مجال التفاعلات النووية التي تتحكم بالنجم، واتحاد ذرات الهيدروجين لتحرير كميات هائلة من الطاقة، والتفاعلات الأخيرة التي تشكل العناصر الأكثر تعقيداً. وقد اقترح غامو، أثناء كتابته عن حمض الـ DNA أن تسلسل الأسس في جزيء الـ DNA يشكل ثقوباً ماسية الشكل تختلف اختلافاً بسيطاً في الشكل عن بعضها البعض. فإذا كان هذا الاقتراح صحيحاً، افترض غامو أن أحماضاً آمينية فردية يمكن أن تتوضع في بعض الثقوب المعينة في جزيء الـ DNA بالطريقة نفسها التي يتوضع فيها المفتاح في ثقب القفل، لتتحد في النهاية مشكلة سلسلة بروتينية.

كانت فكرة غامو خاطئة، إلا أنها كشفت كيف أسر واطسون وكريك اهتمام العلماء. وعلى كل حال كان لها تأثير واحد مفيد؛ إذ أنها ألهمت كريك كتابة أفكاره حول طريقة حمل حمض الـ DNA للمعلومات التي تؤدي إلى تشكل البروتين. كانت المشكلة الأساسية في مشروع غامو كما ذكر هي «أنه لا يميّز بين اتجاه التسلسل... وهناك شك بسيط في أن **الطبيعة** تقوم بهذا التمييز».

ولكن غامو كان محقاً في أحد اقتراحاته. فقد وضع قائمة للأحماض الآمينية، بالترتيب نفسه لتوافرها في

الطبيعة، ووضع خطاً بعد العدد العشرين منها. في تلك الأثناء، كان واطسون وكريك يعدّان قائمة بمجموعة الأحماض الآمينية النظامية التي تتشكل منها البروتينات الطبيعية. وقد استثنت قائمتهما الأحماض الآمينية التي وجداها في بعض البروتينات الشاذة فقط. وتماماً مثل قائمة غامو، كان لديهما عشرين مادة أو بنداً، ثبت فيما بعد أنها صحيحة وأنها تتطابق فعلياً مع قائمة غامو.

ثبتت أهمية العدد /20/ لأنه وضع الحد الأدنى على عدد الأسس اللازمة لتكوّن الشيفرة اللازمة للحمض الآميني. فهنالك /4/ أسس في الـ DNA، لذا تلزم منظومة مشكلة من مجموعتين من أجل إعطاء أو إدراج شيفرة هي عبارة عن /4×4 = 16/ حمض آميني. ويمكن لثلاثة أسس، أو /4×4×4=64/ ، أن تعطي الشيفرة اللازمة للعشرين حمض آميني كلها، مع تبقي مكان إضافي. ولكن هذا الطرح يؤدي بدوره لطرح سؤال آخر عن طبيعة الشيفرة ثلاثية الأسس على وجه الدقة. هل هي شيفرة متداخلة بحيث يتحدد كل حمض آميني فيها بأساسين بالإضافة إلى أساس سابق (تعطي الأسس الثلاثة الأولى شيفرة حمضاً آمينياً واحداً، ثم تدرج الأسس 3 و4 و5 شيفرة الأساس التالي، والأسس 4 و5 و6 تدرج شيفرة الأساس الذي يليه... وهكذا دواليك)، أم أن هناك تسلسلاً ثابتاً مكوناً من ثلاثة أسس، وبهذا الشكل فإن الأسس 1 و2 و3 يعطيان شيفرة حمض آميني واحد، وتعطي الأسس 4 و5 و6 الشيفرة اللازمة للتالي، وهكذا؟.

ثم سرعان ما أصبحت طريقة كيفية نسخ الـ DNA لنفسه واضحة. إذ يبدأ الأمر بفك جديلة شريطي الحلزون المزدوج، ثم تنكسر الروابط الضعيفة بين أشفاع أو أزواج الأسس ويتم تشكل سلسلتين متممتين جديدتين. وفي جسم الإنسان والكائنات الحية الأعلى تتم هذه العملية، التي تسمى تناسخ الـ DNA، في نواة الخلية.

كان السؤال الهام أيضاً هو كيفية تحول أو تفسير المعلومات المحمولة في الحلزون المضاعف إلى حمض آميني. وقد جاء الجواب النهائي لهذا السؤال حصيلة عمل بدأ قبل عقد من الزمان، وذلك عندما بدأ العلماء بالنظر إلى داخل الخلايا بواسطة المجهر الإلكتروني.

يعطي المجهر الإلكتروني صورة من خلال تسليط شعاع من الإلكترونات عبر الجسم المراد دراسته. وهو يستطيع التقاط أصغر التفاصيل داخل الخلية، ولكن تظل الحاجة للمهارة والخبرة الكبيرة لإعداد العينات التي تمكّن من إظهار تلك التفاصيل. إذ يتوجب أخذ شريحة رقيقة جداً من الخلية ومن ثم تغطيتها بطبقة رقيقة من ذرات معدنية، فتعطي صورة عند قذفها بالإلكترونات من المجهر.

عندما بدأ بعض العلماء في مخبر معهد روكفللر (Rockefeller Institute) مثل العالم ألبرت كلود (Albert Claude) والعالم جورج باليد (Georgr Palade) بفحص تلك العينات، شاهدا أن السيتوبلازما الموجودة في الخلية،

ساهم عمل البيولوجي ألبرت كلاود في الخلايا بالكشف عن الإندوبلاسميك ريتيكيولم (شبكة الجبلة الداخلية للخلية)، وهو نظام من الأغشية مسؤول عن نقل المواد داخل الخلية.

والمحيطة بالنواة، مليئة بشبكة من الأقنية والخيوط والأنابيب الدقيقة المتصلة. وقد أطلق على هذه الشبكة اسم «أندوبلاسميك ريتيكيولم/ endoplasmic reticulum» الذي يعني شبكة الجبلة الداخلية للخلية. وقد تمّ بواسطتها رؤية عدد كبير من الجسيمات الكروية الكثيفة والمتناهية في الصغر التي لا يزيد قطرها عن /150/ وحدة أنغستروم. وعندما تمّ تدوير هذه الجسيمات، التي سميت الأجسام الريبية أو الريبوزومات، بسرعة كبيرة بالقوة النابذة، تبين أنها تحتوي على حمض الـ DNA وبروتين.



obeikandi.com

وفي عام 1953 تمكن فريق من مشفى ماساتشوستس العام يترأسه العالم بول زامسِنيك (Paul Zamecnik) من كشف أن الريبوزوم هو المكان الذي تتجمع فيه الأحماض الآمينية لتشكيل البروتين. وقد عمل فريق زامسنيك على تطوير نظام يمكن من صنع البروتين خارج الخلية. ويحتوي هذا النظام على 24 حمض آميني وريبوزوم. كما كان يحتوي على ما أطلق عليه لاحقاً اسم الحمض الريبي النووي القابل للذوبان (soluble RNa) بالإضافة إلى جزيئات من الـ RNA التي تطفو على سائل من السيتوبلازما. ويحتوي كذلك الملول على بعض الإنزيمات التي عزلها العلماء عن الخلايا، وعلى جزيء يسمى أدينوزين تريفوسفات (AtP) الذي تمّ تمييزه على أنه مصدر الطاقة لتركيب البروتين. أما الـ ATP فيحتوي على أدينين ترتبط به ثلاثة مجموعات من الفوسفات. وتتكسر الروابط بين الفوسفات بسهولة، وعند تكسرها تطلق قدراً كبيراً من الطاقة التي تستطيع التحكم بالتفاعلات الكيميائية. لم يكن واضحاً تماماً لفريق زامسنيك كيفية عمل نظام تصنيع البروتين هذا.

وقد قدم فرانسيس كريك جواباً معقولاً لذلك في صيف عام 1954 أثناء زيارة له إلى الولايات المتحدة. قد افترض أنه لا تزال هناك عائلة من الجزيئات لم تكتشف بعد، أطلق عليها اسم المهايئة أو المكيّفة، لكل واحد منها طرفين نشيطين، بحيث يربط الطرف الأول نفسه بحمض آميني معين والثاني يربط نفسه بمكان على جزيء

الـ DNA ويحمل سلسلة الأسس الضرورية لذلك الحمض بعينه. وبهذه الطريقة ترتبط الأحماض الآمينية ببعضها على طول سلسلة الـ DNA بالترتيب الصحيح المناسب الذي سيمكنها من تشكيل البروتين. وقد فكر كريك بأن جزيئات المهايئة التي تحمل الأحماض الآمينية يمكن أن تكون مركبة من الأحماض النووية.

وقد ذكر أن جزيء المهايئة يجب أن تكون له صفات محددة. فأولاً يجب أن يكون قادراً على تمييز حمضه الآميني الصحيح، ثم يجب أن يجد المكان الصحيح على شريط الـ DNA الذي سيتم عنده ارتباط الشيفرة الوراثية المتعلقة بذلك الحمض الآميني، وأخيراً يجب أن يربط حمضه الآميني إلى سلسلة بروتينية نامية، ثم ينطلق للبحث عن حمض آميني آخر. ويمكن أن يكون هنالك أكثر من جزيء مهايىء واحد لكل حمض آميني حسب افتراضه.

وقد كتب كريك في هذا الخصوص:

«تتضمن فرضية المهايىء أن المجموعة الفعلية المؤلفة من عشرين حمض آميني التي وجدت في البروتين، هي على هذا الشكل إما وفقاً لحادثة أو مصادفة تاريخية أو وفقاً لانتقاء أحيائي في مرحلة سحيقة من الزمن. وهذا ليس بمستحيل، لأنه فور تشكل منظومة العشرين هذه يصبح من الصعب جداً حدوث أي تغيير فيها دون تبديل كل بروتين في المتعضي أو الكائن الحي، وسيكون هذا التغيير مهلكاً على الأغلب».

روبرت هوللي يفحص شريحة من شريط يمثل الـ RNA. هوللي والعاملون معه كانوا أول علماء يحددون بنية سلسلة الـ RNA.

لقد تشكلت بهذا لدى كريك فكرة عما تتكون منه المهايئات. فقد اعتقد أنها جزيئات من الـ RNA، وقد قال حول هذا:

«لقد تعاملت بصمت مع الـ DNA في كل مكان، ولكن الخلاصة كانت تقود إلى بعض الأنواع من بنية الـ RNA... لأن التواجد بشكل زوجي غير موجود في الـ RNA أو يتم بشكل مختلف اختلافاً جوهرياً... وبدون معرفة بنية الـ RNA تظل الافتراضات قائمة».

إن تحديد بنية جزيئات الـ RNA الموجودة في الخلايا مهمة صعبة. فالـ RNA لا يتبلور لذا فإن الحصول على نماذج انكسارات له غير ممكن. كما أن هناك عدة أنواع

من الـ RNA، بعضها ذات جديلة واحدة وبعضها الآخر ذات جديلة مزدوجة، يمكن أن تتواجد في الخلية الواحدة.

إن العالم روبرت هوللي (Robert Holley) هو أول من قدم وصفاً لبنية نوع من الـ RNA الذي يعمل كمهايىء أو مكيّف. كان هذا العالم يقود فريق بحث في جامعة كورنيل في إيثاكا، نيويورك (Cornell University, Ithaca, New York). وقد بنى عمله على ما قام به العالم بول بيرغ (Paul Berg) الذي استخلص عدة أنواع من الـ RNA الذوّابة وبيّن أن الأنماط المختلفة للـ RNA التي تعمل كمهايئة تحمل أحماضاً آمينية مختلفة. ولم تعد هذه الجزيئات اليوم تسمى مهايئة بل أصبحت تسمى «الـ RNA الناقل» ويرمز إليه t-RNA.

خلال عمله الذي دام سبع سنوات، استخلص هوللي كمية صغيرة من الـ RNA الناقل الخاص بحمض الألانين الآميني وبين أن له 77 نوكليوتيد. ثم حدد فيما بعد تسلسل حمض t-RNA الخاص بالألانين ـ وكانت هذه أول مرة يتم فيها تحديد ترتيب تسلسل نوع من أنواع الحمض الريبي النووي RNA ـ وبين أن له شكل يشبه شكل ورقة البرسيم. كان جزيء الألانين يرتبط بأحد ذراعي ورقة البرسيم. وفي الطرف الثاني من الـ t-RNA الناقل توجد ثلاثة نوكليوتيدات تربط نفسها بالتسلسل المناسب للنوكليوتيدات الموجودة على جزيء الـ DNA. وقد



obeikandl.com

اكتشف أنه توجد أنواع مختلفة من الحمض الريبي النووي الناقل لكل حمض آميني. تلتقط الأحماض النووية الريبية الناقلة الفردية الأحماض الآمينية وتنقلها إلى الريبوزوم حيث تتوضع سلسلة الحمض الآميني مع بعضها البعض لتشكل بروتيناً. وقد ربح هوللي جائزة نوبل (بالمشاركة مع غيره) لعمله الذي قام به في هذا الحقل.

قام فرانسيس كريك بعمل هام ساهم في تكوين حقيقة أن الشيفرة الوراثية تتألف من أساس ثلاثي: فتسلسل ثلاثة أسس في جزيء الـ DNA يعطي شيفرة ترميز حمض آميني، من أجل إشارة توقف أو بدء. وقد أجرى سلسلة من التجارب المعقدة أثناء عمله في كامبردج بمساعدة زميل له يدعى سيدني برينر (Sidney Brenner)، حيث أحدثا تغييراً أحيائياً في الـ DNA، وذلك بتغيير الأسس الفردية في سلسلة الـ DNA في الفيروسات الملتهمة، وراقبا تأثير تلك التغييرات والقدرة على الالتهام التي كانت تصيب البكتيريا.

أما التجربة الهامة التي كانت مفتاح عملهما فقد كانت عندما حرضا حدوث تغييراً ثلاثياً في DNA الملتهمات. ثم وضعا هذه الملتهمات على صحاف بتري(*) حيث كانت تنمو طبقة رقيقة من البكتيريا. إذا أبدى الفيروس الملتهم المتغيّر قدرة على إصابة البكتيريا ستظهر صفيحة

(*) صحاف بتري: صحن زجاجي صغير رقيق ذو غطاء مرن يستعمل بخاصة في المختبرات لزرع البكتيريا.

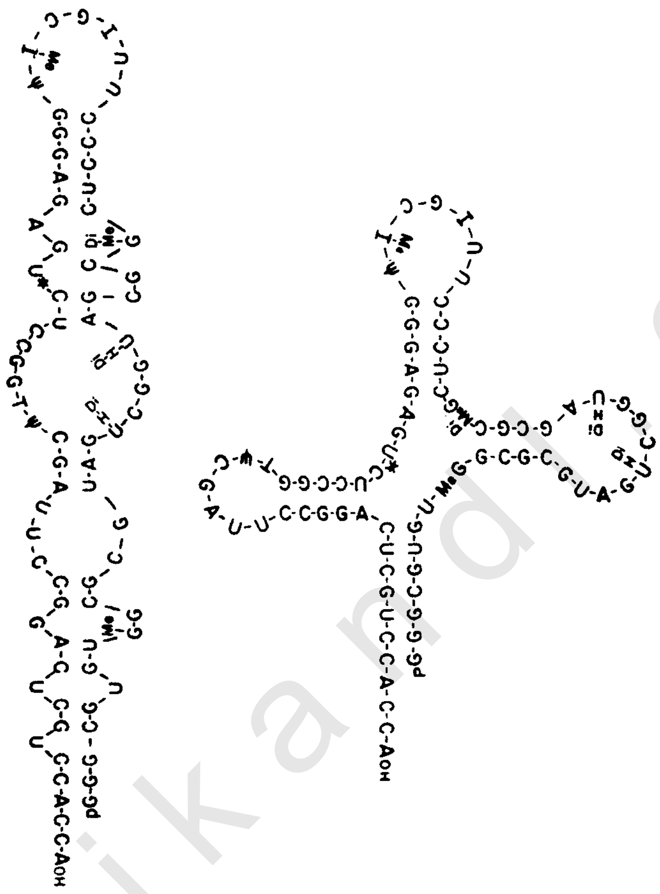


Fig. 6. Two hypothetical arrangements of the RNA chain with double-stranded regions.

صفحة من مفكرة هوللي تظهر رسماً للترتيب الذي يفترضه لمتتابعة أو سلسلة الـ RNA بمنطقتيها ذات الشرائط المزدوجة.

obeikandl.com

ـ منطقة صغيرة صافية وذلك لأن الملتهم يكون قد قتل البكتيريا الموجودة في تلك المنطقة ـ. وبشكل عام، كانت التغييرات الأحيائية تلك تقضي على قدرة الملتهم على الغزو.

وذات مساء حدثت الحادثة التي كانت بمثابة الذروة لتلك التجربة، وكان ذلك عندما عاد كريك إلى المخبر بعد تناوله العشاء مع زميله له تدعى ليزلي بارنيت (Leslie Barnett) ليتفقد صحفة بتري، وكانت نظرة واحدة على الصحفة تكفي حسب ما قاله بعد سنوات عن تلك الحادثة:

> «كان هناك صفائح عليها. كان المتغير الثلاثي يبدي تصرفاً من النوع الجامع والهائج».

وبعد تفحصه للصحفة بتمعن ليتأكد من أن كل شيء كان صحيحاً، قال لبارنيت:

> «هل تدركين أننا ـ أنت وأنا ـ الوحيدين في العالم اللذين يعرفا أنها شيفرة ثلاثية؟».

عمل الرجلان في نطاق ثلاثة تغييرات أحيائية بعيدة عن بعضها البعض. وكل متغيّر كان له تغيير واحد كاف لتثبط عمل مورثة أو جين الالتهام. ولكن عندما كانا يضعان التغييرات الثلاثة في مورثة واحدة، كانت النتيجة عمل تلك المورثة من جديد. وكان إجراء تغييرين أو أربعة على المورثة لا يعطي النتيجة نفسها، مما يعني أن المورثة كانت تبدأ العمل من جديد إذا اجتمعت فيها ثلاثة

تغييرات أحيائية. وقد فسر كريك هذا أنه ممكن الحدوث فقط في حالة كون الشيفرة ثلاثية. وبعد نشر نتائج هذه التجربة في مجلة علمية، عرف العالم أن الشيفرة الوراثية هي شيفرة ثلاثية.

ومنذ ذلك الحين تمت معرفة الشيفرة الوراثية بشكل تام. إن كل ثلاثية من نوكليوتيدات الـ DNA تسمى رامزة (Codon). ويوجد 64 رامزة تعطي رموز أو شيفرة 20 حمضاً آمينياً. ويمكن أن تظهر بعض الأحماض الآمينية غير العادية في بعض البروتينات، تكون قد تمت بسبب تغييرات كيميائية طرأت على واحد من الأحماض الآمينية الأصلية العشرين. وتوجد ضمن الشيفرة عدة عمليات نسخ، فعلى سبيل المثال ترمز الثلاثية UUU لحمض الفينيل ألانين الآميني وكذلك الثلاثية UUC. والفالين له أربع رامزات (Codon) مختلفة؛ بينما اليوسين له ست رامزات. وهناك ثلاثة رامزات هي: UAA - UAG - UGA كل منها تحدد نهاية بروتين. ولا يوجد رامزة تشير إلى بداية السلسلة البروتينية.

لعب كريك دوراً هاماً في وضع المصطلحات الوراثية التي يستخدمها العلماء الآن. ولكن كانت هناك كلمة واحدة لم يضعها هو وكانت قد أخذت بالتداول في ذلك الحين، ألا وهي الشيفرة. وبالنسبة لخبير في اللغة، لا تعتبر كلمة رمز (Code) هي الكلمة المناسبة لأنها تعني نظاماً ترمز كل كلمة فيه إلى كلمة مماثلة. والكلمة

المناسبة في هذه الحالة هي شيفرة (Cipher) لأنها تترجم حرفاً بحرف، بحيث لا يلزم إلا مجرد مفتاح صغير. وهذا خطأ شائع في اللغة، ومع ذلك فقد تمّ استخدام مصطلح رموز مورس (Morse Code) مثلما استخدم مصطلح الرمز الوراثي مع أنها شيفرة في الواقع وليست رمزاً.

إن معرفة الشيفرة الوراثية تفسر عدة ظواهر في الحياة، من الأمراض الوراثية إلى النشوء. والمفتاح هو التغيير الأحيائي ـ التبدل الذي يطرأ على رامزة (Codon) واحدة فيؤدي إلى توضع أحماض آمينية مختلفة في السلسلة البروتينية. ومعظم التبدلات تكون إما حيادية أو مؤذية، والقليل القليل منها فقط يكون مفيداً. وعلى مدى فترة طويلة، تتكدس التغيّرات المفيدة مؤدية في النهاية لتشكل كائناً حياً جديداً. عندما عرض داروين نظريته الشهيرة عن النشوء، كان أحد الانتقادات الموجهة إليه سببه أن آلية نشوء الكائنات الحية غير معروف بعد. ثم أتى علم الوراثة ليقدم آلية النشوء: تغيّرات تطرأ على الـ DNA تؤدي إلى حدوث تغيّرات في البروتين.

كان هناك سؤالاً واحداً في هذا الشأن بقي بحاجة إلى إجابة وهو ما إذا كانت الريبوزومات تحمل في حمضها الريبي النووي RNA المعلومات اللازمة لتجميع البروتينات. وقد أجريت عدة دراسات لحل هذا السؤال كل منها بحث في اتجاه. الاتجاه الأول وجد أن

الريبوزومال RNA يأتي في حجمين، وليست بتلك الأحجام الكبيرة القادرة على حمل المعلومات اللازمة. والثاني وجد أن تركيب الأسس للريبوزومال RNA يختلف قليلاً عن تركيب أسس للـ DNA. وحتى عام 1960 ظل الاعتقاد أن جزيئات الريبوز RNA (rRNA) يمكن أن تعمل كروافد تساعد في تصنيع البروتين، إلا أن هذه الفكرة ظلت افتراضية.

وفيما بعد تمت تسوية موضوع الريبوزوم من خلال مشروع أصبح يعرف باسم تجربة باجامو (PaJaMo) نسبة إلى ثلاثة علماء بيولوجين قاموا بإجرائها هم الأمريكي أرثر باردي (Arthur Pardee) والفرنسيان فرانسواز جاكوب (Francois Jacop) وجاك مونود (Jacque Monod)، وكانوا يعملون في معهد باستور في باريس. فقد راقبوا نشاط أنزيم يسمى بيتا غالاكتوسيداز، الذي يتم إنتاجه عندما تعطى الخلية سكر الغالاكتوز (الذي يختلف عن الغلوكوز، سكر المائدة العادي). ووجدوا أن الخلايا تنتج هذا الأنزيم فور تعرضها لسكر غير عادي - وهذا يكون مستحيلاً إذا حمل الريبوزوم الرسالة من أجل إنتاج هذا الأنزيم وغيره من الأنزيمات، لأنه سيلزم الريبوز بعض الوقت من أجل التكييف من أجل إنتاج ذلك الأنزيم المعين.

لقد بينت تجربة باجامو أن الحمض الريبي النووي RNA يعمل كرافدة ولكن ليس RNA الريبوز (rRNA).

واكتشفت أن هناك جزيئات أخرى صغيرة من الـ RNA تسمى الحمض الريبي النووي الرسول mRNA (messenger RNA) هي التي تحمل معلومات المورثات إلى الريبوز الموجود في سيتوبلازما الخلية. ويتحرك الريبوزوم على طول الـ mRNA الرسول مترجماً المعلومات إلى سلسلة من الأحماض الآمينية التي تصنع البروتين. وهكذا فإن الريبوزومات ليست محددةً من أجل أي بروتين، وإنما تعمل كمصانع لترجمة المعلومات الوراثية إلى إنتاج للبروتين.

سمع كريك بأمر تجربة باجامو من جاك مونود في حفل كانا حاضرين فيه وقد وصف لاحقاً تلك اللحظة بأنها «التماع نور مفاجىء» لن ينساها أبداً. فقد فسرت هذه التجربة عدة نقاط كانت غامضة حول تشكل البروتين. وقد قال في هذا الخصوص:

> «صحوت ذلك اليوم وفي ذهني مجموعة من الأفكار المشوشة حول التحكم بتركيب البروتين، ولكني عندما آويت إلى فراشي كانت كل المسائل والصعاب التي اعترضتنا قد حلت وجاءت الإجابات عليها واضحة أمامنا... ولكن مع ذلك فقد تطلب تحديد كل جزيئات مركب البروتين شهوراً وسنيناً من العمل».

وقد تمّ تحديد أحد تلك الجزيئات أثناء العمل على الفيروسات الملتهمة للبكتيريا. فقد بينت التجارب أنه عندما يخترق الفيروس الملتهم البكتيريا، فإن نوعاً معيناً من الـ RNA يتم إنتاجه بسرعة وبكميات كبيرة. وجزيئات

الـ «RNA لها تركيبة من الأسس تعكس تركيبة الـ DNA للفيروس الملتهم الذي أصاب البكتيريا. وبعبارة أخرى، فإن هذا نمطاً من الـ «RNA يحمل المعلومات الموجودة في DNA الملتهم إلى الريبوزوم، حيث يقوم الـ RNA الناقل t-RNA باستخدام تلك المعلومات لبناء البروتينات. أما الـ RNA الذي يحمل الرسالة من الـ DNA فيسمى الـ RNA الرسول وتسمى اختصاراً m-RNA.

كانت هنالك الكثير من الشكوك حول العلاقة بين الأحماض النووية والبروتينات. فقام كريك بخطوة هامة من أجل توضيحها وذلك في محاضرة له ألقاها عام 1957. وقد تقدم في تلك المحاضرة باقتراحين، الأول سماه فرضية التسلسل (Sequence Hypothesis) والثاني الدوغما المركزية (Central Dogma).

كانت فرضية التسلسل كما شرحها كريك تتمثل في أن «خصوصية جزء من الحمض النووي تفسّر فقط بتسلسل أسسه، وهذا التسلسل هو رمز (بسيط) من أجل تسلسل الحمض الآميني لبروتين معيّن. والطريقة التي ينطوي بها البروتين ليأخذ شكله الثلاثي الأبعاد هو ببساطة عمل تسلسل الأحماض الآمينية».

وحسب وصف كريك لنظرية التسلسل فإنها «توحد عدة أزواج هامة من العموميات». فعلى سبيل المثال، تؤكد أن للبروتينات أهمية مركزية من أجل التفاعلات البيوكيميائية التي تحدث داخل الأحياء. فهي الجزيئات

التي تقوم بالعمل اليومي للخلايا وهي الأجسام التي تتكون منها الخلايا: من أجل الهضم، تصريف الفضلات وغيرها. أما المورثات (الجينات) فلها بالمقابل دوراً بيولوجياً مسيطراً. فهي الجزيئات التي تحكم البروتينات كلية وهي المسؤولة عن نقل كافة صفات الكائنات الحية من جيل إلى جيل. كما أن كل المعلومات المطلوبة لهذه العمليات الحيوية والهامة توجد في تسلسل الأسس التي تشكل الحمض النووي للمورثة.

أما الدوغما المركزية التي طرحها كريك فتقول الآتي:

> «حالما تدخل «المعلومات» إلى البروتين، يصبح من المستحيل خروجها منه. وبتفصيل أكثر، إن انتقال المعلومات من حمض نووي إلى حمض نووي أو من حمض نووي إلى بروتين قد يكون ممكناً، أما الانتقال من بروتين إلى بروتين أو من بروتين إلى حمض نووي فهو مستحيل».

إن عبارة الدوغما المركزية عبارة بسيطة وقصيرة إلا أنها على قدر كبير من الأهمية بالنسبة لعلم البيولوجيا وعلم الوراثة تماماً مثل أهمية قانون ألبرت آينشتاين (E-mc2/ الطاقة = الكتلة × مربع سرعة الضوء) بالنسبة لعلم الفيزياء. أحد أسباب أهميتها أنها تشرح أن الصفات التي يكتسبها الكائن الحي في الحياة، وليس من مورثاته، لا يمكن أن تنتقل إلى سلالته. مثال على هذا أنه من الممكن لشخص ما أن ينمي عضلاته عن طريق القيام بتمارين خاصة ولكن لا يمكن توريث عضلاته الكبيرة إلى

ابنه أو ابنته، لأنها ليست جزءاً من المعلومات الوراثية لجسمه. وإذا أراد الأولاد الحصول على عضلات كبيرة عليهم ممارسة التمارين التي كان يمارسها الولد. وبالمقابل، فإن لون الشعر هو سمة تنتقل إلى الأولاد لأن المورثات (الجينات) هي التي تحكمها.

إن الفكرتين اللتين طرحهما كريك مقبولتان هذه الأيام كعقيدتين أساسيتين بالنسبة لعلم بيولوجيا الجزيئات، إلا أنهما بدتا مثيرتين للجدل نوعاً ما في ذلك الوقت. فالعالم باري كومونر (Barry Commoner)، الذي لم يكن معروفاً بسبب أعماله العلمية وإنما بسبب معارضته للأبحاث النووية، قال في ذلك الوقت أن الحمض النووي منقوص الأوكسجين DNA لا يمكن أن يكون هو «سيد الجزيئات» الذي يتناسخ ويحمل المعلومات المطلوبة لصنع البروتينات. فقد أكد كومونر أن الأمر لا يمكن أن يكون بهذه البساطة. وكانت نقطة جداله في هذا الموضوع أن وحدة النسخ «هي ليست الـ DNA وإنما نظام متعدد الجزيئات معقد لدرجة تتطلب اشتراك كل الخلية الحية في العملية».

فهم كريك أن عبارة «الدوغما المركزية» عبارة سلبية من الصعب إثباتها. ولكن حسب ما ذكره لاحقاً، فإن انتقال المعلومات من الـ DNA إلى البروتينات يتطلّب آلية شديدة التعقيد. فقد قال:

«لقد بدا أنه من غير المحتمل بشكل عام أن تعمل هذه

الآلية بسهولة إلى الخلف. وكان البديل الوحيد هو أن الخلية أنشأت نظاماً منفصلاً بشكل تام ذي آلية معقدة من أجل الترجمة إلى الخلف، ولكن ليس هنالك أي أثر له، ولا يوجد سبب للاعتقاد أنه ضروري».

ثبت لاحقاً أن كريك كان على حق وأن كومونر والنقاد الآخرين كانوا مخطئين. وفي أيامنا هذه، تعد نظريتا كريك «فرضية التسلسل» و«الدوغما المركزية» مبدأين أساسيين في علم الوراثة.

وعلى مدى سنوات، تبين أن للـ DNA الذي يرمز للسلسلة الببتيدية ليس مستمراً بالضرورة وإنما يمكن أن ينقطع بامتدادات طويلة للـ DNA لا تحمل معلومات ذات رموز. وتسمى هذه القطع إنترونات (intron)، أما القطع التي تحمل المعلومات فتسمى إكسونات (exon). وقد تمّ عزل الإنترون من الحمض الريبي النووي الرسول mRNA بعملية تعرف باسم الوصل بالجدل (splicing). وقد كتب كريك حول هذا:

> «لقد كان وجود الإنترونات مفاجأة كبيرة، إذ أن أحداً لم يفترض وجودها لولا الوقوع عليها بالصدفة بفضل تجارب بعض الباحثين... لم يكن هناك أية إشارة إليها في علم الوراثة الكلاسيكي حتى في متعضي مثل الخميرة التي تمّ معها تقريباً التوصل إلى حل الخريطة الوراثية».

وجدت الإنترونات بشكل رئيسي في المتعضيات الأعلى، بما فيها الإنسان. ففي الإنسان، تكون متتابعات أو سلاسل الإنترون على الأغلب أطول من الإكسونات

الحاملة للمعلومات. بينما في المتعضيات البدائية كالبكتيريا، لا توجد إنترونات أو يوجد القليل منها.

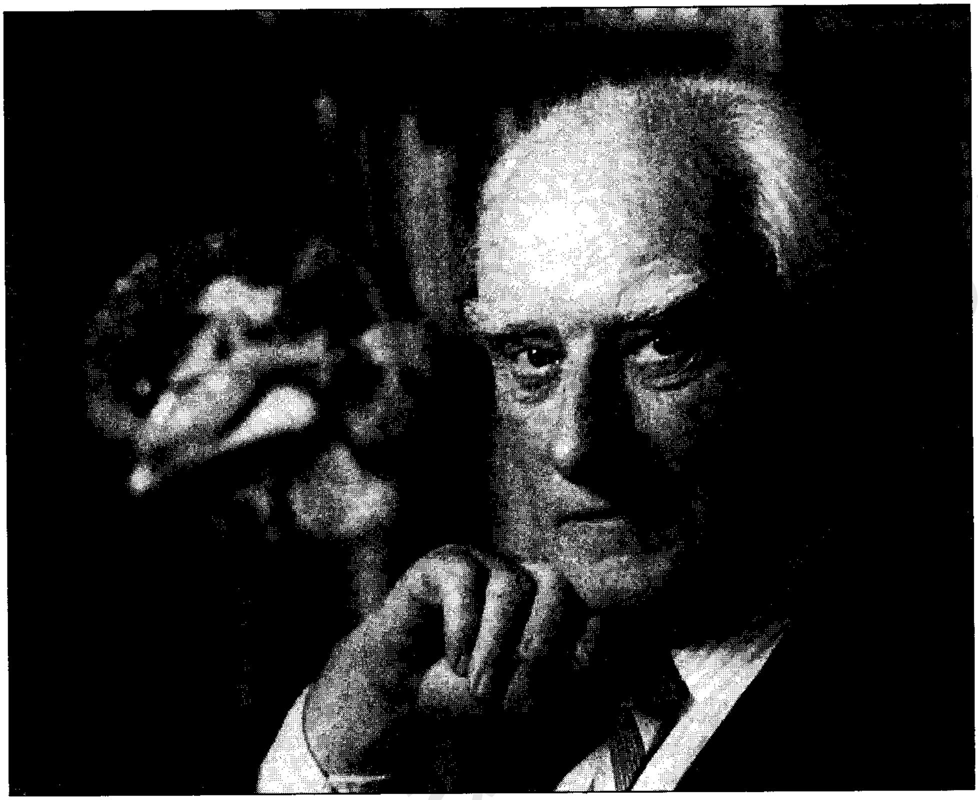
كما تمّ اكتشاف أن معظم الـ DNA في خلايا جسم الإنسان ـ ربما حوالي 90% ـ يبدو أنه بلا معنى. وفي إحدى مقالاته اقترح كريك أن هذا «الـ DNA الأناني» ربما يكون قد نشأ كـ DNA طفيلي يقفز من مكان إلى مكان على الصبغي (الكروموزوم) مخلفاً نسخاً مطابقة عنه وراءه. ومع الوقت، حسب ما اقترحه كريك، فإن الكثير من هذه السلاسل ستصير بلا معنى بسبب التغيّرات الأحيائية العشوائية. إن هذه النظرية مدهشة، ولكن لم يكتشف أحد حتى الآن لماذا تشكل تسلسلات الـ DNA هذه، التي لا معنى لها، الكثير من DNA الإنسان أو إذا ما كان لها دور ما لم يكتشفه أحد بعد.

ترك كريك كامبردج عام 1977 متجهاً إلى الولايات المتحدة. كان قد أصبح قبل عدة سنوات زميلاً غير مقيم في معهد سالك للدراسات البيولوجية (Salk Institute for Biological Studies) في لا جولا (La Jolla) بكاليفورنيا، شمال سان دييغو. سمي هذا المعهد على اسم جوناس سالك (Jonas Salk) مكتشف دواء شلل الأطفال. وهناك أصبح كريك عضواً دائماً في هيئة معهد سالك وأستاذاً في قسم الكيمياء الحيوية بجامعة كاليفورنيا في سان دييغو.

كان سبب انضمامه إلى سالك هو أنه قرر دراسة عمل الدماغ. فقد قال:



obeikandl.com



فرانسيس كريك في معهد سالك للعلوم البيولوجية في لا جولا، كاليفورنيا، حيث ترأس العمل فيه بين عامي 1994 ـ 1995.

«لقد فكرت بأني إذا كانت أريد دراسة وظائف الدماغ عن قرب، فإما أن أقوم بهذا الآن أو لن أقوم بها على الإطلاق».

هناك، أحب كريك الطقس مثلما أحبه غيره. وقد علّق على هذا:

«شخصياً، أشعر في شمال كاليفورنيا وكأني في وطني. أحب طريقة العيش هنا حيث الرخاء والاسترخاء. وأكثر ما يسحرني هنا هو الوصول السهل إلى المحيط والجبال والصحراء. يوجد أميال من الشواطىء الخلابة للتنزه فيها، مع أنها غالباً ما تكون خالية في غير موسم السياحة... لا

أشعر أني في وطني في أي مكان آخر من أمريكا».

مقابل استمتاعه بروعة الطقس، كان كريك يعمل باجتهاد بالغ. وقد اختار موضوع حاسة البصر وكيفية توجيه الدماغ لها ـ وهو موضوع لا يعرف عنه شيء. جاء تعيينه في قسم علم النفس/ psychology بجامعة كاليفورنيا بعدما أخذ يتردد على هذا القسم للحصول على معلومات من العلماء الموجودين فيه. مع ذلك، تابع كريك عمله المتعلق بالحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين DNA، بالإضافة إلى عمله الإداري كرئيس لمعهد سالك حيث عيّن عام 1994 في ذلك المنصب.

تابع كريك هناك طرح بعض الفرضيات التي كانت تثير العجب. فقد طرح نظرية، تقدّم بها مع زميل له هناك يدعى ليزلي أورغل (Leslie Orgel)، سمياها «directed panspermia» تقول: إن الحياة على الأرض ربما نشأت من حضارة أعلى. لقد قادته حقيقتان لطرح هذه النظرية، الأولى تماثل وانتظام الشِفرة الوراثية، مما يدل على أنه في مرحلة بعيدة ما نشأت الحياة نتيجة لاختناق سكاني حدث في مكان ما من الكون. أما الحقيقة الثانية هي أن حياة الكون محسوبة لتكون ضعف عمر الأرض، بناءً على وفرة العناصر المتنوعة في النجوم والمجرات، الأمر الذي كان سيسمح لحضارات متطورة أن تنشأ في مكان آخر من الكون قبل أن تنشأ الأحياء على الأرض.

كانت هذه النظرية في الواقع بمثابة طرح شبه جدي. ولكن بالمقابل، بدأ كريك بدراسة موضوع الدماغ وميكانيكية الإدراك، هذا الموضوع الذي لم يكن يعرف عنه إلا القليل. وقد أخبر كريك الباحثين في أحد الاجتماعات أنه في ظرف عقد أو عقدين من الزمان سيبدأ الباحثون في أقسام علم النفس بالعمل على «علم النفس الجزيئي» (molecular psychology).

ومن أجل تأكيد صحة هذه المقولة، قال كريك:

«إذا لم تقبلوا هذا الرأي، انظروا إلى ما حدث في قسم البيولوجيا. فمعظم العلماء هناك يعملون هذه الأيام في مجال البيولوجيا الجزيئية، مع أن العمل فيه كان وقفاً على الاختصاصيين فقط من أبناء الجيل السابق».

كان هناك موضوعاً متبقياً يتعلق بالـ DNA لم يحاول كريك العمل فيه، ألا وهو مشروع الذخيرة التكوينية الإنسانية (Human Genome)، الذي رعته الحكومة من أجل وضع خريطة وراثية كاملة بالإضافة إلى تحديد تسلسل كل الصبغيات (الكروموزومات) الإنسانية. أما جيم واطسون بالمقابل، فقد سارع منذ البداية للعب دور هام في هذا المشروع.

لم يكن فرانسيس كريك في السنوات الأخيرة ضمن دائرة الضوء مثلما كان جيم واطسون، ولكن مشواره المهني ظلّ منتجاً ومثيراً للجدل في عدة مجالات. وقد بقي في معهد سالك حيث عمل، شغل منصب رئيس

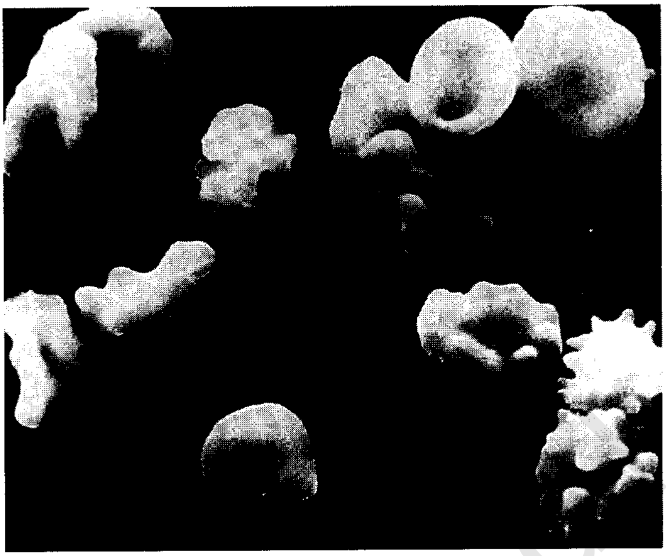
## حل لغز الخلية المنجلية

فقر الدم المنجلي مرض وراثي يتشوه فيه الهيموغلوبين ـ الجزيء الحامل للأوكسجين في خلايا الدم الحمراء ـ بشكل خطير مؤدياً إلى أخذ الخلايا هشة سريعة التكسر وتتلف بسهولة، ولا يمكنها المرور عبر الأوعية الدموية الصغيرة. ويحدث فقر الدم المنجلي عندما يرث الطفل مورثين لهذا الشذوذ. وترتفع الإصابة بفقر الدم المنجلي بين الأمريكيين ذوي الأصول الإفريقية، لأن أولئك الذين لديهم جيناً واحداً متغيراً طوروا مقاومة متزايدة لمرض الملاريا الذي يهدد الحياة والمنتشر في إفريقية.

وعندما توفرت الوسائل التقنية المتعلقة بعلم الأحياء الجزيئي، وجدت أولى الدراسات عن الهيموغلوبين أنه لا يوجد فرق في مركبات الحمض الآميني بين الخلية الطبيعية وبين هيموغلوبين بروتينات الخلية المنجلية. ولكن الهيموغلوبين جزيء كبير يتألف من أربع سلاسل بروتينية متداخلة، لذا فإنه ليس من السهل تعقب التغيير الذي طرأ عليه. ومع ذلك فقد اكتشفه عالم الكيمياء الأحيائية فيرنون إنغرام (Vernon Ingram)، الذي كان يعمل في جامعة هارفارد في خمسينيات القرن العشرين.

استخدم فيرنون أنزيماً خاصاً لكسر السلاسل البروتينية للهيموغلوبين الطبيعي المشوه إلى قطع صغيرة. ثم بدأ يبحث عن الاختلاف بين تلك القطع. كان أول ما فعله هو غلي العينات لفتح السلاسل البروتينية، ثم قام بتكسير العينات ثانية إلى أجزاء أصغر وذلك بتعريضهم لأنزيم هاضم هو أنزيم التريبسين (trypsin)، الذي يكسر الروابط البروتينية في أماكن محددة. وكانت خطوته التالية هي وضع نقاط من كل عينة على ورقة ماصة (فلتر) معالجة بطريقة خاصة وتعريضها لتيار كهربائي لأكثر من ساعتين، لعلمه بأن الأجزاء المختلفة من البروتين سوف ترتحل عبر الورقة بدرجات مختلفة.

بدت أجزاء البروتين تظهر على الورقة بشكل نقاط أو بقع شاذة غير منتظمة. وبالنظر عن قرب، لاحظ إنغرام وجود فرق بين بقع الخلايا الطبيعية وبقع الخلايا المنجلية ـ فبقعة الخلية المشوهة تختلف عن بقعة الخلية السليمة. وبعد ذلك استطاع تحديد موقع البروتين الذي تغيّر في خلية فقر الدم المنجلي.



خلايا دم حمراء طبيعية (في الوسط وأعلى اليمين) ومشوهة (أعلى اليسار وأسفل اليمين) يمكن أن تشاهد في عينة مأخوذة من دم مصاب بفقر الدم المنجلي.

كانت خطوته التالية هي تحديد ذلك الفرق بدقة. وبتعقب الجزئين المختلفين وجد إنغرام الفرق: يحل حمض الفالين (valine) في خلية الهيموغلوبين المنجلية محل حمض الغلوتامين الآميني (glutamic acid) الموجود في السلسلة الطبيعية. وهذا الفرق وحده كافٍ لتشويه جزيء الهيموغلوبين كله.

إن اكتشاف إنغرام هذا مكّن من اكتشاف مرض فقر الدم المنجلي عند الجنين. فعندما يحمل كل من الوالدين مورث (جين) خلايا منجلية واحد، يجب فحص الجنين قبل ولادته لتحديد ما إذا كان عنده مورثين للخلايا المنجلية الأمر الذي يدل على أنه سيصاب بالمرض بعد ولادته. وتستخدم الآن تقنيات مماثلة لتقصي الأمراض قبل الولادة للحالات الجينية المتنحية.

المعهد بين عام 1994 و1995، متمتعاً بأسلوب الحياة المريح في كاليفورنيا الشمالية.

وعلى الرغم من ذلك الجو، ومن الأوسمة ودرجات الشرف التي نالها ـ التي تملأ صفحات إذا أردنا تسجيلها ـ تابع كريك القيام بأبحاثه والتأثير على سير أبحاث غيره من العلماء. وقد قال عنه أحد كتاب السيرة:

«بفضل عقله، ذكائه، قوة شخصيته، نبرة صوته، ملكته الفكرية الساحرة والساخرة، بالإضافة إلى أسفاره المتعددة وحبه لكتابة الرسائل باستمرار، تمكن من ربط وتنسيق أبحاث غيره من العلماء، وتنظيم أفكارهم، والفصل في نزاعاتهم، علاوة على شرح وعرض نتائج أبحائهم. كما أنه استطاع فرز ما هو هام عن الأقل أهمية بكفاءة عالية الأمر الذي بفضله أصبح يتم هذه الأيام تمييز الخط العام لعلوم الأحياء الجزيئية عن الكيمياء الأحيائية».

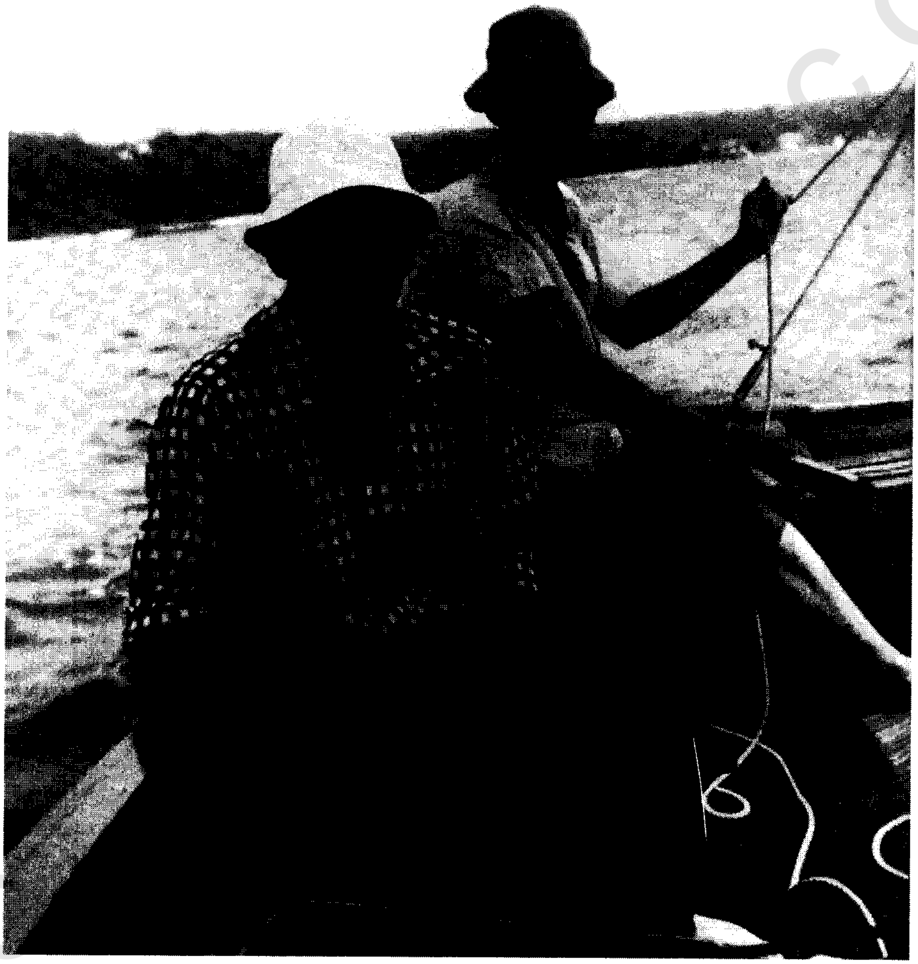
وبسبب اهتمامات كريك، تغيّر تركيز أبحاث معهد سالك منذ دخوله إليه. ففي البدء، كان الباحثون هناك لا يعيرون اهتماماً للعلوم العصبية، التي هي مركز اهتمام كريك. على كل حال، منذ ذلك الحين خرّج المعهد عدداً كبيراً من أخصائيي العصبية، وأصبح قسم كبير من أبحاث المعهد الرئيسية يتركز حول عمل الدماغ.

اكتشف كريك شيئاً هاماً في هذا الخصوص قال عنه:

«وهو أنه على الرغم من أن الكثير بات معروفاً عن عمل الأعصاب في عدة أقسام من الجهاز البصري (لدى القردة على الأقل)، إلا أنه لا أحد في الواقع يملك فكرة واضحة

عن كيفية حدوث الرؤية. لم تكن هذه الحقيقة غير السارة تذكر إلى طلاب هذه المادة بالمرة. لقد كان لدى علماء وظائف الأعصاب (فيسيولوجيا الأعصاب) بعض الأفكار أو التلميحات كيف أن الدماغ يأخذ كل صورة يشاهدها على حدة، وكيف أن بعض أجزاء القشرة الدماغية لدينا تقوم بمعالجة الحركة واللون والشكل والحيز الذي تشغله الأشياء وغيرها. والأمر الذي لم يتم فهمه إلى الآن هو كيف يقوم الدماغ بتجميع تلك التفاصيل كلها ليعطينا في النهاية تلك الصورة الحية المتكاملة للعالم».

وقد ظلّ فرانسيس كريك يعمل من أجل كشف هذا اللغز.



ألفرد هيرشي (يسار) وجيمس واطسون يبحران في ميناء كولد سبرنغ هاربور، لونغ آيلاند في الستينات. كشف هيرشي بمساعدة زميلته مارثا تشايز أن الـ DNA هو المادة الوراثية للفيروسات.