- 9 -

حل العقدة: الساعة الحية

حقق علماء الأحياء الذين يبحثون مجاهل التوقيت العضوي عبر السنين بعض النجاح؛ على هذا أستطيع أن أقدم الكثير مما يعرف عن الساعة الحية. أولاً، بعضاً من المنظور التاريخي.

اهتممت لأمر الإيقاعات لأول مرة، كطالب، عندما تقابلت فجأة مع مثالي الأول. تعلمت كطالب مبتدئ في فيزيولوجيا الحيوان (الحقل الحامي في تلك الأيام الخوالي) كل ما يتعلق بالاتزان البدني، وهو الاسم الذي أطلق على حقيقة أن الحيوانات دافئة الدم قادرة على الحفاظ على ثبات داخلي في معدل التفاعلات الكيميائية حتى ضمن الظروف البيئية الخارجية المتفاوتة. المثال الذي يمكن أن يقدم هو قدرتنا على الحفاظ على حرارة جسم ثابتة نسبياً خلال طقس الربيع البارد والصيف

الحار. إن الذي قاد دراسة ثبات الوسط الداخلي كان عالم الأحياء الفرنسي العظيم الذي عاش في القرن التاسع عشر كلود برنارد نفسه، وهو الرجل الذي يشار إليه اليوم على أنه الأب الروحي للفيزيولوجيا والطب التجريبي.

كنت في ذلك الوقت أدرس معدلات الاستقلاب في العث المتطور. إنها بالطبع حيوانات باردة الدم، وبالتالي فإن عمليات جسمها الحيوية عرضة لجميع التبدلات في حرارة البيئة المحيطة. لكنني وجدت وعلى الرغم من أنني حافظت على حرارة جسمها ثابتة، فإن المعدلات التي تستعمل فيها الأكسجين تتفاوت كثيراً. في البداية لم أفكر كثيراً في الأمر لأن المعطيات الحيوية تتراوح كثيراً حول قيمة وسطية، أكثر من نتائج علوم مثل الكيمياء والفيزياء. لكنني عندما رسمت على المخطط ما افترضت أنه مجرد نقاط من معطيات مبعثرة لاحظت ميلاً، وعندما رسمت خط الميل على النقاط وجدت إيقاعاً. كان في هذا العث اتزان بدني إيقاعي (إن شئت) ولم يوجد فيه نمط كلود برنارد ذوالخط المستقيم.

هرعت إلى المكتبة وقرأت كل شيء استطعت أن أقرأه عن الإيقاعات الحيوية، وكان ذلك أمراً سهلاً في ذلك الوقت لأن الأدب العلمي في هذا الموضوع كان ضئيلاً. لكنني أصبحت مؤمناً بالموضوع، ولذلك قمت بمواجهة نفس المشكلة التي يواجهها الآخرون في هذا الحقل: محاولة إقناع الزملاء بأن

الإيقاعات العضوية أمر حقيقي. محلياً لم أجد سوى القليل من الدعم. كانت الاستجابة المعتادة لادعاءاتنا :إذا أبقيت حرارة العضوية ثابتة، فإن عملياتها الفيزيولوجية ستبقى ثابتة ـ ليست إيقاعية». كان جوابي، كعضو متعصب في العصبة المتآمرة ضد كلود (برنارد)، هو أن يراجعوا معطياتهم من جديد.

أخيراً، بمثابرتنا التي لا تهون، أقتنع المعترضون أخيراً بحقيقة وجود الإيقاعات، وبدأ البحث عن الساعات التي تولدها. مع الشعور العام بأن الجهد الموحد سوف يدفع الأبحاث إلى الأمام، عقد سنة 1960 أول مؤتمر عالمي عن الموضوع في مختبر كولد سبرنغ هاربر الأحيائي في منطقة لونغ آيلاند في نيويورك. اجتمع الخبراء من جميع أنحاء العالم، إضافة إلى المبتدئين أمثالي، وقدموا معطيات تجاربهم والنظريات التي استنتجوها منها. فتنت بالعملية كلها، لكنني أصبت أيضاً بالإحباط: بعد الاستماع للخبراء، أحسست بسذاجتي بأن الساعة ستوجد قبل حتى أن أنهي تخرجي الجامعي. كانت تلك الأولى من عدة أخطاء سأقوم بها في حياتي المهنية كعالم أحياء. على عكس ظني، استمر البحث الناجح ببطء شديد، ولم تبدأ لجنة نوبل حتى باعتبار أي عالم أحياء زمني لجائزة نوبل (لكنها حتماً ستفعل).

ساعات وجدت

أنتم أيها القراء على علم الآن بأن العضويات وحيدة الخلية يمكن أن تكون موضعاً لساعة حية معقدة تماماً. لكن معظم الباحثين الأوائل تعاملوا مع نباتات وحيوانات كثيرة الخلايا وبالتالي كانوا يميلون إلى التركيز على مواضيع أبحاثهم المفضلة في بحثهم عن الساعة. لذلك، فإن ما سيتبع هو نتائج دراسات على عضويات كثيرة الخلايا.

كثيراً ما تعطي الأبحاث الرائدة في مشكلة ما نتائج باهرة. ذلك لأنه في الرحلة الأولى إلى المجهول، يمكن إجراء تجارب غير معقدة تعطي نتائج أساسية واضحة يمكن إعادتها. عادة ما يعطي العمل اللاحق على المشروع نتائج صغيرة تدعم وتنقح النتائج الأولية. فتش باحثوا الساعة الحية الأوائل عن المكان التشريحي لوجود الآلة الزمنية. إن ما يلي هو بعض أذكى ما سبر وأكثره عطاء لنتائج مرضية.

أداة قياس الزمن عند عث الحرير

خلال تطور عث الحرير السيسروبيا من البيضة إلى الكهولة، فإنه يعبر في مرحلة اليرقة التي تشبه الدودة وفي مرحلة الخادرة التي تشبه فيها جوز البقان. إن الخادرة التي تأوي في شرنقتها، تعيد ترتيب جزيئاتها إلى شكل مغلف من الكهول، وعندما تتم المهمة ـ كما رأينا في ذبابة الفواكه (الفصل السابع) ـ

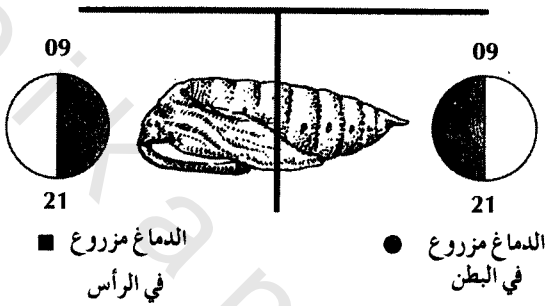
تنفتح الشرنقة (الانسلاخ) ويظهر (على عكس ذبابة الفواكه) حشرة كهلة جميلة ذات أجنحة. إن ظهور هذا النوع المحدد الذي ينحصر فقط في الفجر يدل على أن الانسلاخ يخضع لسيطرة ساعة الخادرة، وأكدت دراسة هذه العملية في ظروف ثابتة هذا الافتراض. اختيرت الجراحة كوسيلة للبحث عن هذه الساعة. فتحت الخادرة واستئصلت أجزاء مختلفة لرؤية ماذا سيحصل. إن العمل الرائد يجب أن يبنى على التجربة والخطأ، وجاء النجاح ببطء. أخيراً، ومن باب اليأس استئصل كامل الدماغ. مع أن هذا يبدو شنيعاً جداً، فإن الخادرات الباسلة، عديمة المخ مضت رأساً وانسلخت، لكن الكهول صارت تظهر الآن في كل وقت من اليوم. عندما أعيد الدماغ، حتى ولو وضع في النهاية الخاطئة من الجسم، في البطن المدببة على سبيل المثال، عاد إيقاع الظهور بالطور الفجري من جديد. من الواضح أن الدماغ يعمل كبوابة تنظم الانسلاخ، لكن هل كان الدماغ هو حقاً الساعة، أم أنه يعمل كوسيط بين الساعة وعملية الانسلاخ؟ كان هناك شيء أكيد واحد: بما أن الدماغ استمر في القيام بدوره دون أن يكون متصلاً ببقية الجملة العصبية، فلابد أنه يقوم بتأثيره هرمونياً، وليس عبر الطرق العصبية.

السؤال الثاني الذي كان يتوجب طرحه هو أي جزء من جسم العث يرى ضوء النهار وبالتالي يضبط الساعة على وقت الانسلاخ الصحيح. أدخلت عثة عديمة الدماغ (حفظ الدماغ

للاستعمال لاحقاً) بأناقة في فتحة علبة، مع وضع رأسها داخل العلبة والبطن خارجها. طبق خارج العلبة (الطرف اليمين من الشكل 1.9) دارة نهار/ليل طبيعية؛ أما داخل العلبة فقد طبق دارة ليل/نهار اصطناعية معكوسة. وهكذا عندما كان الوقت نهاراً في أحد طرفي الخادرة، كان ليلاً في الطرف الآخر. عندما أدخل الدماغ إلى النهاية المعرضة لدارة النهار/الليل الطبيعية، حصل الظهور في وقت الفجر الطبيعي. أما إذا أدخل الدماغ في النهاية الرأسية داخل العلبة، ظهر الكهل في فجر توقيت العلبة، الذي كان وقت الليل الطبيعي خارج العلبة. إن هذا يعني أن الدماغ يعمل كعيون، إنه ضابط الإيقاع لعقارب الساعة.

تقدم جيم ترومان، الذي كان في جامعة هارفارد آنذاك، والذي كان العقل البشري المدبر وراء هذه التجارب، بمنابلة تشوه العثة درجة أخرى أكثر عمقاً. حصل في محاولته على مساعدة من نوع آخر من عث الحرير، وهو النوع المسمى بيرني. يمر هذا العث أيضاً بإيقاع انسلاخ لكنه مختلف في أن انسلاخه يتم عند الغروب بدلاً من الفجر. كان نقل الأدمغة بين النوعين يملأ جدول أعمال اليوم: نقل دماغ البيرني إلى السيسروبيا منزوعة الدماغ، والعكس بالعكس. وضع العث المستقبل للدماغ في دارة نهار/ليل طبيعية. ظهر حيوان جسم البيرني/ دماغ السيسروبيا الخرافي عند الفجر، بينما ظهر نظيره

جسم السيسروبيا/ دماغ البيرني عند الغروب. دلت هذه التجربة الأنيقة بوضوح على أن الدماغ يحتوي على الساعة ولم يكن مجرد وصلة بين ساعة حقيقية ما وعملية الانسلاخ.



الشكل 1.9 خادرة عث الحرير منزوعة الدماغ تعرض نهايتيها الرأسية والذيلية إلى دارات ضوء/ ظلام مختلفة.

أظهر كل من هذين النوعين من العث إيقاع طيران في مرحلة الكهولة. يخضع هذا الإيقاع أيضاً لتحكم الدماغ، لذلك عندما ينزع الدماغ يختفي الإيقاع. ولكن لو أعيد الدماغ المنزوع إلى البطن فإن الإيقاع لا يعود، مما يعني أن هرمونات الدماغ لا تعمل بشكل أساسي في هذا الإيقاع. لا بد للدماغ أن يتصل ببقية الجملة العصبية لكي يعود الإيقاع، مما يعني أنها تعطي معلومات الإيقاع عبر الطرق العصبية.

طالما لا نزال في موضوع عمل أدمغة الحشرات

كساعات، أحب أن أستطرد في فقرة واحدة فقط عائداً إلى دماغ ذبابة الفواكه. إن نزع الدماغ يلغي إيقاع نشاط الذبابة. قرر عالمان في علم الأحياء الزمني أن ينقلا دماغاً إلى البطن، كما تم في عث الحرير. توقف عن الكتابة للحظة وفكر في الصعوبة التي تتضمنها هذه المحاولة. إن الدماغ ليس أكبر من لطخة صغيرة؛ وإن وضعه في البطن الصغير صعب صعوبة إخراجه من الرأس الأصغر بدون قطع رأس الحيوان، إلا قليلاً. لا يجب أن تنجو هذه الذبابة من مثل هذه الجراحة العنيفة فحسب، بل يجب أيضاً أن تستطيع الحركة بعد ذلك. من بين 55 محاولة نجح الجراحون 4 مرات فقط. لكن الأمر تم، أعيد الإيقاع المفقود في هذه الذبابات الأربع. لذلك، على عكس نشاط العث، فإن دماغ الذبابة يقوم بتأثيره عبر الهرمونات.

البحث عن ساعة السرطان المراوغة؟

قامت ساعات عث السيسروبيا والبيرني بفعلها كبوابة زمنية للانسلاخ عبر الهرمونات. هناك اقتراح في الأدب العلمي أن نفس الشيء قد يكون صحيحاً في بعض السرطانات (إن العث والسرطانات أقرباء في الفصيلة المفصلية). يصف الشرح التالي طريقة لاختبار هذه الفكرة.

ليس للسرطانات رقاب ولا تستطيع أن تدير نهاياتها الرأسية لترى ماذا خلفها. يعوض عن هذا التحديد ارتفاع عينيها على

ذرى أوتاد متحركة يمكنها أن تنظر إلى عدة اتجاهات (تجري السرطانات جانبياً وتلك التي تملك أوتاداً طويلة تستطيع أن تنظر بواحدة إلى الميمنة والأخرى إلى الميسرة لذلك تستطيع أن ترى في آن واحد إلى المكان الذي تقصده والمكان الذي كانت فيه)[10]. إن للأوتاد عملاً مزدوجاً حيث أنها تملك ضمنها غدداً مفرزة للهرمونات. لا بد أن هذه الهرمونات تعمل في إيقاع تبدل اللون النهاري ـ الليلي، وهناك في أحد الأنواع فرضية بأن هرمونات أوتاد العينين قد تلعب دوراً في التحضير لإيقاع نشاط الحيوان في المد والجزر.

عندما سمعت لأول مرة عن هذه الفرضية فحصت إمكانية استعمال السرطان الذي صدف أنني كنت أعمل عليه في ذلك الوقت، سرطان الساعة المتأخرة، وهو حيوان ذو نشاط إيقاعي مثير جداً. كان إيقاف إنتاج هرمون وتد العين بسيطاً، كل ما

(10) في إحدى الاستراحات بينما كنت أعمل في سبخة ملحية على مشروع مختلف، صالبت من باب الفضول وتدي عينين طويلين لسرطان عازف الكمان قبضت عليه، أحدهما فوق الآخر، وربطهما في مكانهما بخيط في مكان التصالب. كان التصميم النهائي يشبه X, مجبراً العين اليمنى لأن تعمل كعين يسرى، والعكس بالعكس. وضعت الحيوان جانباً لأدعه يتأقلم مع ترتيبه البصري الجديد لفترة من الزمن، ثم اقتربت منه. إن ارتكاسه الطبيعي هو أن يهرب بعيداً. لكنه الآن ركض نحوي، ربما لأنه ظن أنني على الطرف الآخر! حالما قطعت الخيط، ركض مرة أخرى بحكمة بعيداً عني.

كان علي القيام به هو قطع كامل الوتد من قاعدته. مع أن القطع أحدث تغييراً في سلوك الحيوان، فإنني لم أجد أي إشارة على أن إفرازات الوتد تتدخل في نشاط الحيوان الإيقاعي. ولكن، هناك أجزاء أخرى من أحشاء السرطان الداخلية تُنتج أيضاً الهرمونات، ولقد فكرت لفترة وجيزة أن أحاول القيام بالعمليات الدقيقة والصعبة لاستئصال هذه المناطق، أو حرقها بالمخثر الكهربائي. لكن الوقت الذي تحتاجه هذه العمليات، وأصابعي السمينة التي تعوزها المهارة الجراحية ثبطت همتي عن هذه المداخلة. خطرعلى بالي طريقة أسهل.

لكن قبل أن أقدم إلهاماتي، يجب أن أمرر خلفية من حقيقتين مطلوبتين حول السرطانات. كما ذكرنا من قبل باختصار فإن السرطانات تملك عشرة أرجل تشبه أرجل العنكبوت تبرز من أجسامها؛ كثيراً ما تقوم الحيوانات المفترسة عند بداية الهجوم بالإمساك بإحدى الأرجل لأنها ملائمة كيد السلة. إن هذا شائع جداً حتى أن آلية الدفاع الطبيعي قد تركت عند قاعدة كل رجل من أرجل السرطان مستوى انكسار جاهز. يستطيع السرطان عند تعرضه للهجوم أن يكسر بإرادته الرجل الممسوكة في تلك النقطة، وبينما يتوقف المفترس ليتناول الرجل كمقبلات قبل الوجبة الأساسية، يهرب السرطان ذو الأرجل التسعة إلى ملجأ الأمان. مع طرح الحيوان إهابه لاحقاً، تستعاد الرجل الناقصة. إذا أراد المرء في يوم من الأيام سرطان بلا أرجل، فإن القرص

على كل رجل بفكي كماشة سيؤدي لطرحها جميعاً[11].

المعلومات الأخرى التي يجب أن تعرفها هي ما يلي. يتكون الجهاز الوعائي للسرطان فقط من القلب ووعائين دمويين قصيرين. يضخ الدم ببساطة إلى أجواف الجسم حيث يغسل الأعضاء فترة من الزمن ويتدفق عائداً إلى القلب لكي يعاد ضخه

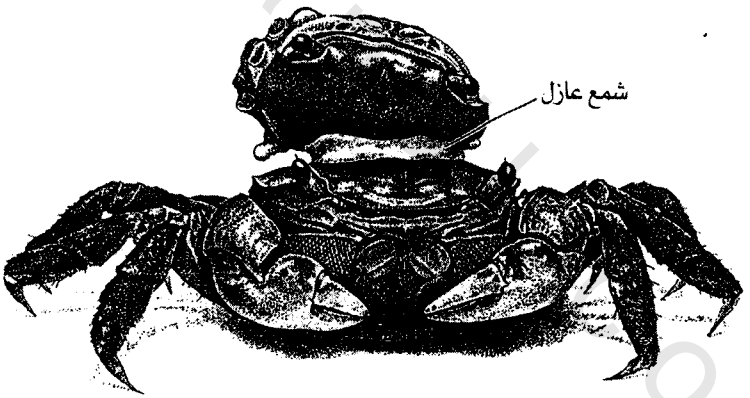
(11) في يوم من الأيام بينما كنا نجري بعض اختبارات القدرة على التعلم على ديدان بحرية، قررنا اختبار السرطان عازف الكمان أيضاً، لمعرفة ما إذا كانت قادرة على التعلم، وإذا كان ذلك، فما طول الزمن الذي ستتذكر فيه المعلومات الجديدة. صنعنا متاهة بسيطة على شكل T, رواق مستقيم يجب على السرطان في نهايته أن يدور إما إلى اليمين أو إلى اليسار. كانت رغبتنا هي أن نعلمها أن تنعطف دوماً إلى اليمين بصدمها بتيار كهربائي ضعيف إن هي حاولت الاستدارة لليسار. كانت أول مشكلة هي تحديد الحد الأدنى من الصدمة المطلوبة لكي تكون فعالة. يجب أن تعتمد المداخلة على مبدأ التجربة والخطأ لكننا شعرنا في النهاية أننا حصلنا على الصعقة المناسبة.. إلى أن صادفنا سرطاناً (ربما نوع آخر من السرطان الخارق، ربما من أقرباء سوبرمان الذي لا يمكن أن يصاب بأذى) لم يرتكس للصدمة المعتادة. زدنا شدة التيار مرة أخرى، ومرة أخرى بدا أن السرطان يتجاهلها. حرضت زيادة أخرى أخيراً ارتكاساً: للأسف ألقى السرطان جميع أرجله في آن واحد. لم تكن تلك لحظة «وجدتها» بالنسبة لنا.

في نهاية المطاف بدا أن بعض عناصر الاختبار، مع أنها لا تصل إلى مستوى التعليم الخالي من الأخطاء، تعلمت فعلاً بأن تنعطف في معظم الأحيان إلى اليمين وتتجنب الصدمة الممكنة. لكننا عندما اختبرنا حيوانات الأمس التي أعطيناها علامة B+ فإننا لم نجد أي دليل على التذكر؛ يبدو أن السرطان عازف الكمان يشبه في احتفاظه بالذاكرة الملعقة المثقبة في حفظها للماء.

في جولة ثانية. خلال هذه رحلة الشذر والمذر هذه يوصل الدم الطعام، والأكسجين، والهرمونات إلى الخلايا ويجمع الفضلات لكي تطرح. إن هذا النظام نظام بسيط جداً، لكنه كاف تماماً لعضوية لا تعيش في الواقع نمط حياة نشيط بدنياً.

أخيراً، الآن وقد اكتملت خلفية المعلومات، أنطلق في تجربتي. أبقيت مجموعة من السرطانات في ظروف ثابتة في المختبر إلى أن صرت متأكداً من أن إيقاع نشاطها قد توقف. ثم جمعت مجموعة أخرى من السرطانات وفحصتها للتأكد من أنها تبدي إيقاعاً جيداً. بعد ذلك، قمت بعناية بقطع فتحة، أصغر قليلاً من قطعة العشر سنتات الأمريكية، في الظهور المحمية لكل من المجموعتين. حملت سرطاناً إيقاعياً وآخر غير إيقاعي، ظهراً لظهر، وفتحة لفتحة، وألصقتهما بشمع مانع للنفوذ. أصبح دم كل من السرطانين يختلط مع الآخر بحرية، ولم يتسرب أي من دمائهما للخارج. بعد ذلك قرصت بالكماشة جميع أرجل السرطان الإيقاعي وسقطت جميعها. يظهر الناتج الحاصل في الشكل 2.9 على الرغم من أن العملية تبدو شيطانية، فإنها بالنسبة للسرطانات لم تبدو كذلك: عاشت جميعها أكثر من شهر في المختبر؛ كان السرطان السفلي يأكل لشخصين، وكانت العينان الوتديتان للسرطان المحمول على الظهر تمسح بنشاط العالم الجديد المقلوب رأساً على عقب، والسرطان السفلي يمشي دون الكثير من العبء. وضع كل من

هذه الأزواج الملتصقة حيوياً (كما يسمى مثل هذا الالتحام) على مسجلات النشاط (مثل تلك الموصوفة في الفصل السادس) وتمت مراقبتها في ظروف ثابتة. لا يملك سوى السرطان عديم الإيقاع أرجلاً، مما يعني أن أي نشاط مسجل يجب أن يكون متعلقاً به. يجب ألاّ يظهر نمط النشاط أي إيقاع، ما لم يدخل هرمون مسبب للإيقاع مفرز من مكان ما في أحشاء السرطان عديم الأرجل الراكب في دوران السرطان الماشي. لم يظهر أي إيقاع نشاط في أي من الأزواج الملتصقة حيوياً.



الشكل 2.9 اثنان من سرطانات الساعة المتأخرة ظهراً لظهر. إن السرطان العلوي عديم الأرجل.

ذلك، وعلى الأقل في سرطان الساعة المتأخرة، يوجد لدينا دليل على أن الهرمونات لا تقوم بتوجيه إيقاع النشاط.

عندما انتهت التجربة، كانت جميع الأزواج الملتحمة حية ونشيطة عندما حررتها عادت إلى خط ساحل موطنها. لا أدري أبداً ماذا يجول في خاطر السرطان، لكنني عندما حررتها لم أستطع منع نفسي من تخيل كيف كنت سأرتكس أنا لو كنت سرطاناً من سرطانات الساعة المتأخرة أنظر لأول مرة إلى هذه السرطانات ذات الطابقين الغريبة التي هبطت في مكاني الصغير من العالم. ستكون أكبر من أن أهاجمها، وأكبر من أن تدخل في جحري، مما يعني أن الزواج غير وارد على الإطلاق. ربما كنت سأنطلق إلى أحدها وأقول: «مهما كان الذي يبحث عنه سكان الفضاء، فأرجو ألا يكونوا قد أفسدوا ساعتك الحية». كرجل يرى نفس المنظر المدهش، كنت سأخرج من ثيابي المبللة وأتناول المارتيني الجافة.

ساعة دماغ الصرصور

إن كل من عاش منكم في مجمع شقق في مدينة كبيرة يجب أن يكون قد أدرك تماماً أن أقرب جيرانه هو في الواقع دائماً أحد الصراصير. إن من ينام بعمق قد لا يدرك ذلك، لكن من يدخل المطبخ ليشرب كأساً من الماء أو يتناول وجبة خفيفة سيدرك مباشرة أن الصراصير نواشط ليلية: عندما تضيء النور فقد تكون أرض مطبخك سجادة من الصراصير (يمكن أن تنتج الأنثى الواحدة 35،000 من الذرية كل سنة). إذا جمعت بعضاً منها للدراسة، قبل أن تطأ على أكبر عدد تستطيع منها قبل

هروبها عائدة إلى الشقوق الحامية، فإنك ستكتشف أنها تبدي إيقاع نشاط مستمر دقيق.

إن هذا الحيوان غير المحبوب، وعدو مكافحي الحشرات المصابين بالإحباط هذا الذي لا يمكن قتله، قد خدم أيضاً كعنصر تجربة هام في البحث عن المكان التشريحي للساعة الحية. كانت الجراحة العصبية هي المداخلة المختارة، على الرغم من المهارة الفائقة المطلوبة لفتح رأس الصرصار الحصين الدقيق؛ والمهارة اليدوية اللازمة لإجراء جرح بالسكين عبر المناطق المختلفة للدماغ الأصغر حجماً؛ وأخيراً صعوبة إغلاق الجرح حتى لا ينزف هذا المريض الذي جهازه الدوراني مفتوح كجهاز السرطان حتى الموت. لكي تكون العملية كافية، يجب أن يعيش الصرصور من أسابيع إلى أشهر بعد العملية لكي يستطيع أن يمشي بشكل طبيعي حتى يتسنى دراسة إيقاع نشاطه. باستعمال هذه الطريقة العشوائية، التي تشبه ضرب زورو بالسيف، وجد أخيراً أنه إذا أحدث قطع بين العناصر التي تسمى الفصين البصريين وبقية الدماغ، فإن إيقاع الحركة يتهدم. هناك فصان بصريان، واحد على كل جانب من الدماغ، وإذا فصل فص واحد فقط عن الدماغ، فإن الإيقاع يستمر، مما يدل على أن هناك ساعتين أساسيتين تتوفران في هذا الحيوان.

إذا ترك الفصان المفصولان في مكانيهما من الحيوان، فبعد ثلاثة إلى خمسة أسابيع يعود الإيقاع المختفي للظهور؛

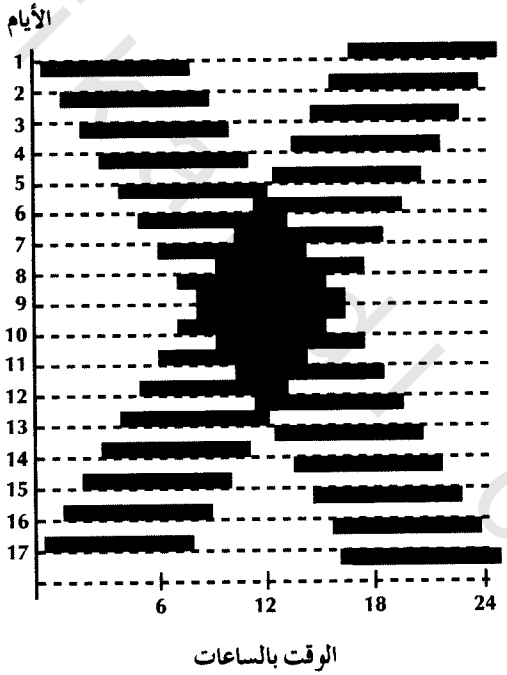
يظهر الفحص النسجي المجهري أن الألياف العصبية بين الفصين وبقية الدماغ قد تجددت. إن هذه النتيجة تمهد المجال للتجربة التالية.

عندما درست الصراصير في ظلام مستمر، أظهر أحد الأنواع إيقاعاً حركياً بطور مدته 22،7 ساعة، بينما كان الطور في نوع آخر 24.2 ساعة. كانت التجربة اللازمة واضحة، لكنها صعبة: استئصلت الفصوص البصرية للحيوانات طويلة الطور واستبدلت بفصوص قصيرة الطور، والعكس بالعكس. بعد الانتظار اللازم لفترة أربعة أسابيع لكي تقوم الفصوص بتشكيل الاتصالات العصبية اللازمة مع الدماغ، فإن نظام «المستقبلين» عاد وأظهر طوراً تحدده الفصوص الأجنبية المزورعة. كان ذلك الاختبار موثِقاً: من الواضح أن مركز توقيت الصراصير يكمن في الفصوص البصرية.

وأخيراً، شيء من المقاومة: استعمل فص قصير الطور للاستعاضة عن واحد من الفصين في الحيوان طويل الطور. خلال الأسابيع التي كانت فيها الاتصالات العصبية تتأسس بين الفص المزروع والدماغ، كان إيقاع نشاط الحيوان لا يزال محكوماً بالفص الموجود خلقة لذلك كان طور إيقاع النشاط طويلاً. من المدهش إلى حد ما هو أن الطور الطويل استمر حتى بعد أن تمت الاتصالات العصبية الحديثة مع الفص قصير الطور؛ كان الفص طويل الطور قادراً بشكل ما على تثبيط فعل

الفص قصير الطول. بما أن تلك هي الحال، لذلك قطع الاتصال بين الفص طويل الطور والدماغ، وسمح ذلك للفص القصير الطور بالتعبير عن نفسه وإنتاج إيقاع قصير الطور. أيضاً كان على الباحثين الانتظار، ليسمحوا للألياف العصبية أن تنمو عائدة بين الفص طويل الطور والدماغ. عندما تم ذلك، ظهر الطور الطويل في إيقاع النشاط، لكن الإيقاع قصير الطور بقي أيضاً. أصبح الآن إيقاع النشاط الحركي المستمر يمثل كلاً من الطورين الطويل والقصير في آن واحد! تظهر هذه النتائج الخاصة في الشكل 3.9. يمثل كل خط صغير ساعة من النشاط. ويمثل كل عمود أفقي أسود ثماني ساعات من دفقات النشاط (لو رسم الإيقاع الفعلي، فإن العمود القاتم كان سيمثل ذرى النشاط). لو كان الحيوان يملك إيقاعاً بسيطاً بذروة واحدة كل 24 ساعة، فإن كل عمود أسود يومي كان سيقع مباشرة تحت عمود اليوم السابق، مما يعطي رسماً يشبه في مظهره مجموعة مصفوفة واحدة من فيش لعبة البوكر. لكن في هذا الحيوان هناك إيقاعان يجريان في آن واحد، ولذلك تنتج دفقتان من النشاط كل يوم: الإيقاع طويل الطور، الذي تأتي ذراه متأخرة يوماً بعد يوم (عندما ترسم على مقياس رسم 24 ساعة، كما في الشكل 3.9)، يتمثل بالقطر من الأعمدة المتحركة لليمين؛ أما الإيقاع قصير الطور، حيث يحصل النشاط أبكر كل يوم، فإنه يتمثل بالأعمدة القطرية المتحركة إلى اليسار. عندما

يتقاطع الإيقاعان (المعين الأسود في المركز) يصل الصرصور إلى نشاطه الأعظمي لأن كلاً من الساعتين يوافق الطاقة الكاملة. لقد استطاع تيري بيج، الأستاذ في جامعة فاندربلت ومنسق هذه التجربة، أن يصنع بوضوح انسجاماً ذا جزئين في صرصور واحد.



الشكل 3.9 رسم تمثيلي لمخطط نشاط صرصور واحد يظهر مكونات إيقاعين طويل الأمد وقصير الأمد في آن واحد. انظر النص لمزيد من التفصيل.

النوى فوق التصالب البصري في الثدييات

كان لدى كورت ريتشتر، عالم الأحياء الفيزيائية الرائع وعضو الأكاديمية القومية للعلم، سنة 1967، مختبراً مليئاً بالجرذان البرية الملتقطة من أزقة ومجاري مدينة نيويورك. إن الجرذان، كما يعلم ذوو الحظ العاثر منكم، أساتذة في تجنب الطعوم المسمومة. لذلك، في خدمته لبلاده خلال الحرب العالمية الثانية، كان عمل ريتشتر هو اكتشاف طريقة، لا يستطيع حتى المغفلين إفسادها للقضاء على الجرذان فيما لو شنت دول المحور المعادية حرباً جرثومية محمولة على الجرذان. مع انتهاء مهمته (أي معرفته كيف يقضي على الجرذان. لكن، كما يعلم كل قاطن في نيويورك جيداً فإنه لم يوظف ليعمل كعازف مزمار غوثام [الشاب الذي يعزف على المزمار فتتبعه الجرذان خارج المدينة ليتخلص منها])، صار شغوفاً بإيقاعات الجرذان وحاول لبضع سنوات أن يعلم أين في أجسادها تقع الساعة الحية.

كان الدماغ، الذي يتحكم بمعظم استعراضات الحيوانات العالية، هو المشتبه الأول.

ركزت مداخلته على الضربة الجسورة: فتح جماجم الجرذان، وقام بقطع منفرد في أقسام مختلفة من الدماغ، أو استأصل أجزاء منه، وأغلق الجرح، وأنعش الجرذان بإنعاش فموي ـ خطمي (كما هي عادة علماء فيزيولوجيا الجرذان)، وراقب ما إذا استمر الإيقاع أو اختفى. بعد أكثر من 200 عمل

جراحي وجد أن أذية تحت المهاد تخرب إيقاعية الجرذ.

إن تحت المهاد هي كتلة صغيرة من النسيج الدماغي تحت المخ وفوق الغدة النخامية مباشرة. لهذه الكتلة وظائف كثيرة بما فيها صنع بعض الهرمونات وتنظيم تحرير هرمونات معينة من النخامى.

لاحق عمل ذكي تال في مختبرين آخرين ما بدا أنه ساعة في النهاية الأمامية من تحت المهاد مباشرة فوق التصالب البصري (المكان الذي يتقاطع فيه العصبان البصريان بحيث يذهب الشريط من العين اليمنى إلى الجانب اليسار من الدماغ والعكس بالعكس). يوجد هنا عند الجرذ تجمعان يبلغ كل منهما حوالي 8،000 خلية، تسمى مع بعضها البعض النوى فوق التصالب البصري. إذا خرب كل منهما، فإن معظم إيقاعات الجرذ، وليس كلها، تتوقف.

لكن التخريب الذي يتبعه فقد الإيقاع لا يضمن أن النوى فوق التصالب هي الساعة، أو الساعات. تتم مناقشة الأمر كما يلي. إذا أدار شخص مفتاح سيارته ولم يحصل شيء، فإن هذا لا يعني بالضرورة أن البطارية ميتة. قد يعني ذلك أن السلك بين المفتاح ومبدئ الحركة مقطوع. إذا خربت منطقة في الدماغ يشك بأنها الساعة وتوقف الإيقاع في مكان آخر، فلا يمكن للمرء أن يتأكد بأن المنطقة المخربة لم تكن مجرد محطة وصل

بين الساعة الفعلية وعضو آخر في مكان ما جعلته الساعة إيقاعياً.

سرعان ما ظهرت أدلة متضاربة. حتى بعد تخريب النوى فوق التصالب البصري في الجرذان، فقد استمرت الإيقاعية في استهلاك الكبد للأكسجين، كما استمر إيقاع إفراز الكظرين للهرمونات. في الواقع، استمرت هذه الإيقاعات حتى بعد استئصال العضو من الجرذ وإبقائه حياً في الزرع. من الواضح أن للكبد والكظر إيقاعيهما الخاصين بهما.

أظهرت عدة دراسات لاحقة الصورة الأكبر لما يجري هنا. إذا خربت النوى فوق التصالب البصري في الجرذ، لكن نقل بدلاً منها نوى فوق التصالب من جرذ آخر، فإن إيقاع الحيوان المفقود يعود مع مضي الوقت. هناك هامستر صغير يبلغ إيقاع نشاطه 20 ساعة فقط في الظروف الثابتة. عندما استعيض عن نواته فوق التصالب البصري بنواة من هامستر لديه إيقاع 24 يوم، فإن الحيوان المستقبل عندها أظهر الطور الطويل. الأكثر من هذا، إذا لم تستأصل النوى فوق التصالب البصري عند المستقبل، فإن نتيجة النقل هي وجود كل من الطورين بآن واحد في إيقاع نشاط الحيوان المضيف: ذروة تحصل كل 20 ساعة و أخرى على فاصل 24 ساعة.

إن النوى فوق التصالب البصري جزء حميم من الدماغ

ويمكن أن تعطي معلومات التوقيت عبر السيالة العصبية على طول اتصالاته العصبية، أو بإفراز الإشارات الكيميائية، أو ربما عبر كل من الطريقين. في صراع للإجابة على هذا السؤال، استئصلت النوى فوق التصالب البصري من الهامستر وغلفت بمحفظة خاصة تسمح للجزئيات المصنوعة أن ترشح خارجة منه (والغذيات لأن تتحرك للداخل للحفاظ عليها حية)، ولكنها تمنع الألياف العصبية من أن تتشكل بين النوى فوق التصالب البصري وتحت المهاد. عندما وضعت النوى فوق التصالب البصري في الحيوان الذي أزيلت منه النوى فوق التصالب البصري، عاد إيقاع ذلك الحيوان الذي كان قد فقد للظهور. أظهرت هذه الحيلة بأن الإفرازات المحررة من النوى فوق التصالب البصري هي التي تتحكم بإيقاع الحيوان دون مساعدة من النقل بالألياف العصبية.

الطريقة الثانية لإظهار ذلك كانت ببساطة حقن مجموعة من خلايا النوى فوق التصالب البصري الحرة في أجواف الدماغ الذي أزيلت نواه فوق التصالب البصري. عادت الحيوانات التي كانت بلا نوى فوق التصالب البصري لإظهار الإيقاع مرة أخرى.

هناك طرق أخرى حتى لإظهار أن النوى فوق التصالب البصري هي حقاً الساعات الذاتية، بحيث أنها قادرة على قياس الوقت لوحدها. عندما تغرس أقطاب كهربائية فيها، فإن النشاط

الكهربائي الذي تبديه يمكن أن يسجل كسلسلة من الذرى الحادة على شاشة مقياس التذبذب. يختلف تكرار الذرى الحادة على مدى اليوم بطريقة إيقاعية: يكون التكرار أسرع خلال النهار منه في الليل. بعد ذلك تنزع النوى فوق التصالب البصري من الدماغ وتبقى حية في وسط زرع خاص؛ يستمر إيقاع الحصيل بالذرى الحادة، مما يؤكد أن النوى المعزولة ساعات مستقلة. في خطوة أبعد على طول خطة التجربة هذه، تفصل خلايا النوى فوق التصالب البصري عن بعضها البعض ويحافظ عليها حية في نظام داعم للحياة. عندما وصلت الأقطاب بالخلايا المنفردة وجد أن إيقاعها قد استمر، مما يعني أن كل خلية في النوى فوق التصالب البصري هي ساعة حية مستقلة.

أين يتركنا ذلك إذاً، تذكر أنه لا يزال علينا أن نتعامل مع إيقاع استهلاك الأكسجين الذي يستمر في نسيج الكبد المعزول في وسط زرع وإيقاع إفراز الهرمونات في غدد الكظر المعزولة. من الواضح أن كلاً من العضوين يملك ساعته الخاصة. إن آخر توجهات التفكير هي أن النوى فوق التصالب البصري تعمل كساعة مبدئية ـ مقياس الزمن المسيطر إن شئت ـ تسبب إيقاعية في بعض العمليات الفيزيولوجية والغدية، إضافة إلى العمليات السلوكية مثل الحركة. عملها الآخر هو الإشراف على طور الساعات الخاضعة لها كتلك الموجودة في الكبد والكظر، محافظة على تناغم جميع الساعات عند الفرد.. على حد

التعبير. إن استئصال النوى فوق البصرية من الجرذ، أو استئصال الكبد والكظرين والحفاظ عليها حية في المزارع، يحرر الساعات العبيد من سيطرة سيدها المسيطر.

يجب أن تشرح معلومات أخيرة. تضبط ساعات النوى فوق التصالب البصري بدارة النهار/الليل المحيطة، والعينان هما مستقبلا هذه المعلومات الضوئية. إن الرسالة المستقبلة تحمل عبر العصبين البصريين مباشرة إلى النوى فوق التصالب البصري (وليس عبر الطرق البصرية التي تدخل في الرؤية، ولكن بطرق أخرى مخصصة لهذه المهمة المحددة). في الحقيقة، اكتشفت النوى فوق التصالب البصري أصلاً بالمهمة الصعبة جداً، المتطلبة للوقت، في متابعة هذه الطرق نسجياً إلى الداخل من العين إلى منتهاها في الدماغ، حيث ظهر أن المنتهى هو النوى فوق التصالب البصري. إن الاكتشاف يشابه نسبياً المحاولة المجدية بملاحقة مسار على الخريطة إلى البقعة المعلمة بإشارة X, ومن ثم الحفر وإيجاد كنز القراصنة المخفي.

تملك جميع الثدييات، بما فيها الإنسان، النوى فوق التصالب البصري. تتألف النوى عندنا من حوالي 45،000 خلية وهي تبلغ تقريباً ضعف حجم النوى فوق التصالب البصري عند الجرذ. تشبه هذه النوى في ترتيبها الترتيب الموجود عند الثدييات الأخرى، لكنها تحتوي على مجموعتين كبيرتين من العصبونات التي لا توجد بنفس النسبة في الأنواع الأخرى. لا

يعلم إذا ما كانت النوى فوق التصالب البصري تعمل كساعة لأنه ليس ممكناً من الناحية الإنسانية استئصال النوى فوق التصالب البصري لرؤية ما إذا كان أياً من إيقاعاتنا سيتوقف. لكن من الناحية الفلسفية المنطقية ليس هناك الكثير من الشكل في أنها ساعات إذا قبلنا أننا نحن أيضاً نتاج التخلق. بحلول الأسبوع الثامن عشر من الحمل فإن النوى فوق التصالب البصري تكون قد تشكلت في الجنين البشري. وصفت الكثير من الإيقاعات في الأجنة، لكن لا يعرف ما إذا كانت تسيّرها ساعة الجنين، أو ما إذا كانت مجرد نتيجة ما تمليه ساعة الأم عن طريق ما ترسله عبر الحبل السري.

لا يزال من الممكن أن يضبط إيقاع بعض الأشخاص العميان بدارة النهار/الليل. إن التفسير الذي يقدم عادة لذلك هو أن هؤلاء الأشخاص عميان لأن المعلومات البصرية لا تستطيع أن تمر بالطرق العصبية التي تقود إلى المراكز البصرية في الدماغ، لكنها مع ذلك تمر عبر الأعصاب الخاصة المؤدية إلى النوى فوق التصالب البصري (التي لا تزال فعالة) لذلك فإن الساعة تتلقى معلومات عن تبدل نظام الضوء خارج الجسم. أو ربما كان الضوء الذي يسقط خلف الركبة (كما تقدم في الفصل الرابع) هو الذي يضبط هذه الساعات؛ لا يزال علينا أن نبقى في موقف الانتظار ـ والرؤية.

أخبار خاطفة عن النوى فوق التصالب البصري

عندما علم الصحفيون بوجود وعمل النوى فوق التصالب البصري، أصبح الإيقاع الحيوي بين ليلة وضحاها في صدارة الأخبار. حيث أننا نعيش في جيل الأنا الصاخبة المتمركزة حول الإنسان، فإن الاكتشافات في الجرذان الوضيعة لم تكن تستحق الضجة الإعلامية، لكن المراسلين قفزوا قفزة بالغة وسطعت العناوين الرأسية تقول، «إيجاد ساعة الجسم البشري». وفي هذا العصر الجديد من المعلومات المضللة، فإن الخلاصة التي فرضتها معظم القصص التي قدمتها وسائل الإعلام الرائجة منذ ذلك الحين تنص على أن البحث قد انتهى: إن النوى فوق التصالب البصري هي ساعة الحياة. ولكن، بالطبع، إن المراسلين لا يعلمون ما تعلمونه معشر القراء: توجد الإيقاعات والساعات في العضويات وحيدة الخلايا، وفي كامل المملكة النباتية، وفي جميع اللافقاريات (الحيوانات التي ليس لديها عمود فقري) . . . ولا يملك أي واحد منها حتى نوى فوق التصالب البصري!

أهمية ساعة النوى فوق التصالب البصري في النجاة

إن امتلاك أي نوع من الساعات الحية يحدد بشكل جوهري متى يكون الحيوان نشيطاً (مثلاً، أثناء النهار أم أثناء الليل؛ أثناء المد أم أثناء الجزر؛ عند الفجر أم عند الغروب؛

إلخ). يمكن أن يكون التوقيت مهماً جداً: على سبيل المثال - إذا برز السرطان عازف الكمان من جحره عند المد، بدلاً من الجزر، فإنه يمكن أن يصبح طعاماً شهياً مقرمشاً لذئب البحر المخطط. يبدو هذا التفسير المتعلق بالنجاة لقيمة الساعة بديهياً، ولكن حتى فترة قريبة، لم يختبر هذا التفسير بالفعل.

يعيش في صحراء موجافي في جنوب شرق كاليفورنيا سنجاب أرضي مصبوغ أبيض الذيل، وهو حيوان صغير من القوارض يبلغ طوله حوالي ثمانية إنشات وله شريط أبيض على كل من جانبي جسده. عدا القليل من الشجيرات الملحية والشجيرات الزيتية المبعثرة في أرض الصحراء التي يعيش فيها الحيوان، لا يوجد الكثير مما يمكن أن يحجب منظر المشاهد لتجوال الحيوان اليومي في منطقة سكنه. لذلك تسهل رؤيتنا للسنجاب، إيقاع نشاط يومي جيد. يمكث السنجاب ليلاً في الأمان النسبي لجحره. إن الأفاعي المجلجلة والبوم حيوانات مفترسة مخيفة شائعة هناك.

درست عدداً قليلاً من هذه السناجب أولاً في دواليب الجري في المختبر للتأكد من أن لديها إيقاع نشاط قوي، ومن ثم تم تخريب النوى فوق التصالب البصري لديها. جعل ذلك الحيوان غير إيقاعي بالطبع في الظروف الثابتة، لكنه عدا ذلك لم يؤثر على نجاة الحيوان طالما أنه بقي في المختبر. لكن لم يكن يعلم ماذا يمكن أن يحصل له لو عاد إلى موطنه الطبيعي.

لذلك، في التجربة الأولى لمعرفة ماذا سيحصل، وضعت خمسة سناجب قد قصت فيها النوى فوق التصالب البصري، وسبعة سناجب لم يجر عليها أي عمل جراحي، في مجمع خارجي يحيط بها سور قصير يمنع الأفاعي المجلجلة من التسلل لتناول وجبة. جهزت أوكار صناعية سرعان ما احتلتها السناجب. لكن بعد بضع ليالٍ، كما ظهر على الفيديو، لم يكن الزوار من الأفاعي المجلجلة؛ كان الزائر قط وحشي قفز فوق السور، وانتظر بسكون صبور يميز القطط الكبيرة. في كل مرة كان سنجاب يخرج رأسه بغباء من حفرته، كان القط يقفز. سأتجاوز الجزء القاتم من القصة وأقول فقط بأنه في الصباح وعندما ركض القط بعيداً، كان قد أخذ ثلاثة من الحيوانات التي خربت فيها النوى فوق التصالب البصري واثنين من الحيوانات التي لم يجر عليها عمل جراحي.

مع أن الأعداد هنا أصغر من أن يستخلص منها أية نتيجة، و بالتأكيد أصغر من أن تصل منها إلى مصداقية إحصائية، فعلى الأقل كان الانطباع الذي أعطاه عد الأجسام والتقصي بالفيديو هو أن الحيوانات التي لا ساعة لديها قد أخرجت رأسها عدداً أكثر من الأخريات تلك الليلة والتقطت إثر ذلك. هناك إذاً إشارة إلى أن الساعة تظهر أهمية في النجاة.

كانت هذه مجرد دراسة رائدة ولم تكن النتائج مثيرة قدر إثارة رؤية هجوم الفرسان. تجرى الآن دراسة أوسع، لكن

يجب أن أؤكد هنا صعوبة إجراء هذا النوع من الأبحاث. بداية، يجب أن يكون المرء جراح أعصاب قادر على التعامل مع الأشياء الدقيقة، مما يعني أن السناجب المرضى بدون نوى فوق التصالب البصري لا يجب أن تعيش فقط بعد العملية، بل يجب أن تبقى طبيعية لأقصى حد ممكن. المشكلة الثانية هي أن التجربة تجري خارجاً مما يعني أن أي طقس سيئ أو زلزال يمكن أن يفسدها؛ وأن الفاحص يجب أن يخطو فوق وليس على الأفعى المجلجلة؛ وأن توجد منطقة خالية من السيارات التي تصلح للمناطق الوعرة (يساعد هنا غلاء ثمن الوقود)؛ وأن يستطيع المرء أن يخصص سنين للبحث إن لزم الأمر. لحسن الحظ هناك عدد قليل من علماء علم الأحياء الزمني مستعدون للمخاطرة بكل هذا؛ أما الآخرون منا فلا يتطلعون لمعرفة ما الذي سيجدونه فحسب، بل أننا ندعوهم أحياناً لتناول وجبة جيدة ولنعطيهم فرصة للجلوس داخلاً والتمتع بليلة اجتماعية مازحة.

ساعة الغدة الصنوبرية

إن للغدة الصنوبرية قصة مثيرة للاهتمام، تمتد على فروع الفلسفة وعلم الأحياء والطب. كما ذكرنا سابقاً، بعد اكتشافها المبدئي في البشر لم يتمكن العلماء من إيجاد عمل لها، لذلك قرر ديكارتس أنه لا بد موجودة مكان الروح. عرفنا منذ ذلك الحين أفعال الغدة الصنوبرية الكثيرة، لكننا لم نستطع بعد أن

نحدد مكان الروح[12].

توجد الغدة الصنوبرية في معظم الفقاريات، لكن موقعها التشريحي ووظائفها تختلف من نوع إلى آخر. توجد في الأسماك، والبرمائيات، والزواحف على قمة الدماغ مباشرة تحت الجمجمة. تستجيب في الضفادع والسحالي للضوء وتسمى بالعين الثالثة. تقبع في الطيور والثدييات في مكان أعمق ضمن الدماغ وتعمل على صنع وإفراز الهرمون ميلاتونين. أما في البشر فهي عضو بحجم حبة البازلاء شكلها كمخروط الصنوبر (ومن هنا جاء اسمها) يجلس عالياً على قمة ما يسمى جذع الدماغ (موضع وضعه فيه التخلق) قرب منطقة تحت المهاد. لم تعد الغدة قريبة من الجمجمة لأنها أصبحت تغطى بنصفي الكرة المخية الكبيرتين لدينا. كان هذا آخر عضو غدي يكتشف عند البشر.

أظهر العمل الذكي الباكر عند السنونو أن الغدة الصنوبرية تعمل كساعة حية. إذا وضع سنونو سليم النظر في ظروف ثابتة يظهر كل من نشاطه ودرجة حرارته إيقاعاً يومياً. بعد فتح الجمجمة وتخريب الغدة الصنوبرية، أو استئصالها، يفقد

---

(12) ربما قد يهمك أن تسمع عن المحاولات الأولى للباحثين الطبيين لوضع أيديهم على الروح. كان المرضى المحتضرون يوزنون مباشرة قبل وبعد الموت. إن أي فارق سيكون له علاقة بالروح التي غادرت الجسم. واحسرتاه، لا يوجد أي فارق. الاستنتاج: ليس للروح وزن!

الإيقاع. ولكن لو زرع عندئذ غدة صنوبرية من طائر آخر في العين (أسهل من فتح الجمجمة مرة أخرى) فإن الإيقاع يعود بسرعة. من الواضح أن الساعة الصنوبرية تقوم بفعلها هرمونياً، وليس بمد اتصالات عصبية جديدة عبر العين إلى الدماغ.

عندما يوضع سنونو سيكون متبرعاً بالغدة الصنوبرية في دارة نهار/ليل معكوسة (نفس النظام الضوئي كما لو نقل الطائر إلى تشنكينغ في الصين) لعدة أيام، فإن إيقاعه سينعكس. تنقل غدته الصنوبرية عندها إلى طائر وضع في ظروف نهار/ليل محلية قبل أن تنزع غدته الصنوبرية. يصبح الطائر المستقبل (المحافظ عليه الآن في ظروف ثابتة) إيقاعياً مرة أخرى، لكن الأطوار قد انقلبت، بحيث أنه الآن يجري على الطور الذي كان يجري عليه المتبرع.

كما ذكرنا سابقاً فإن الغدة الصنوبرية تعطي المعلومات الزمنية عبر هرمون الميلاتونين، الذي يفرز في الدم ليجول في أنحاء الجسم. يصنع الميلاتونين بتحويل مركب يسمى السيروتونين بالتفاعل التالي

ن ـ أستيل ـ ترانسفيراز

سيروتونين ← ميلاتونين

إن ن ـ أستيل ـ ترانسفيراز هو أنزيم يسرع في التفاعل إلى حد ينتج معه كميات من الميلاتونين قابلة للقياس. أظهر التحليل الكيمائي الحيوي البسيط لنشاط ن ـ أستيل ـ ترانسفيراز

الذي أجري على مراحل منتظمة خلال اليوم أنه يبدي إيقاعاً دقيقاً. إذا أوجدت طريقة لإبقاء الغدة الصنوبرية حية في وسط زرع، ومن ثم تمت متابعة النشاط المتبدل لأنزيم ن ـ أستيل ـ ترانسفيراز، فإنه يمكن عندها التأكد من استقلالية الغدة الصنوبرية.

وجدت طريقة للقيام بذلك، ولكن ليس بالغدة الصنوبرية للسنونو، التي هي كما نتوقع بحب حجم الطائر الصغير صغيرة الحجم جداً. استعملت بدلاً منها الغدة الصنوبرية للدجاج والتي هي أكبر حجماً بكثير. أبقيت الغدد الصنوبرية المنزوعة من الدجاج حية في وسط الزرع ووجد أنها تنتج ن ـ أستيل ـ ترانسفيراز في نمط إيقاعي لمدة يومين في الظروف الثابتة. بينما كانت معزولة في وسط الزرع فإن طور إيقاعها يمكن أن يبدل بتعريضها لدارات نهار/ليل مختلفة! إن الغدة الصنوبرية للدجاج هي إذاً ساعة ذاتية لا لبس فيها تفرز الميلاتونين في إيقاع يومي قد وصف بشكل جيد.

بعد أن حسن الباحثون مهاراتهم في الزرع والغرس المجهري، بدأوا بقص شرائح من غدد الدجاج الصنوبرية المعزولة ووجدوا أن إحدى الشرائح التي قصت بقدر حجم الغدة الطبيعي استمرت بالعمل كساعة. في النهاية استطاع هؤلاء الباحثون أن يعزلوا خلايا الغدة الصنوبرية عن بعضها البعض، والحفاظ عليها في المزارع؛ مع ذلك، استمرت في إيقاعها.

نفس القصة مرة أخرى، كل خلية مزودة بساعة حية.

عودة إلى السنونو، من الواضح أن الإفراز الإيقاعي من الميلاتونين من غدته الصنوبرية كان هو العامل المتحكم بإيقاع نشاط الفرد. إذا حقن الميلاتونين لطائر، فإنه يفسد إيقاع النشاط. إن هذه المعلومات بالإضافة إلى حقيقة أن استئصال الغدة النخامية يسبب فقدانا كاملاً للإيقاعية وفق حقيقة أن غدة السنونو الصنوبرية تعمل كساعة.

ولكن، حصلت هنا مفاجأة، كانت نتيجة لما يسمى أحياناً العدد الزائد من التجارب. لم يسبب استئصال الغدة الصنوبرية من الدجاج تعطل إيقاع نشاطها! لتقصير الرواية الطويلة، وجد أخيراً أن النوى فوق التصالب البصري عند الدجاج هي التي تتحكم بإيقاعاتها.

منذ ذلك الحين وجد أن بعض الطيور لديها ساعات في أعينها. تختلف أهمية هذه الأنواع الثلاثة من الساعات بين أنواع الطيور.

الساعة الجزيئية ـ آخر موضة

خلفية من المعلومات: يوجد نواة ضمن خلايا العضويات الأعلى، وضمن هذه النواة توجد الصبغيات. يتألف كل صبغي من بروتين وجزيء دنا Dna (الحمض الريبي النووي منزوع الأكسجين). حسب مقاييس الجزيئات، فإن جزيء الدنا Dna

كبير جداً، إنه في الواقع كبير إلى درجة أنه يمكن رؤيته باستعمال المجهر الإلكتروني. على الرغم من حجمه الكبير، وأهميته البالغة بالنسبة للأشياء الحية، فإن الدنا Dna جزيء بسيط نسبياً: إنه مصنوع بشكل أساسي من مجرد أربعة جزيئات صغيرة مختلفة تسمى النوويدات التي تكرر وجودها بتراكيب متنوعة مرة بعد أخرى بشكل خطي. يأخذ جزيء الدنا Dna شكل السلم النموذجي الملتف على هيئة حلزون (أو لمحبي المعجنات، شكل معكرونة الروتني). اكتشف بنيتها جيمس واتسون وفرانسيس كريك، اللذان اشتركا مع موريس ويلكنز في جائزة نوبل تقديراً لعبقريتهم. بعد استلام الجائزة، قال كريك، «كنت مجهولاً كلياً في ذلك الوقت، وكان واتسون يعتبر، في معظم الدوائر، أكثر عبقرية من أن يكون حقاً عاقلاً!»

تتكون كل جزئية دنا Dna من شرائط من جينات متلاحقة. تتألف كل جينة من عدد مختلف من النوويدات وتتميز عن الجينات الأخرى بالترتيب الذي ترتبط فيه النوويدات الأربع مع بعضها البعض. تتفاوت الجينات في طولها من بضع نوويدات فقط إلى الآلاف منها. لوضع ذلك على المستوى الشخصي، فإن كل شخص يملك مجموعة من حوالي 1.3 بليون زوج من النوويدات. قرأت تصريحات تدعي أن هذه النوويدات لو وضعت نهاية إلى نهاية ورتبت في خطوط كسطور كتاب فإنها ستملأ حوالي 800 إنجيل (مقارنة سخيفة، لكنها تعرفك على

الضخامة النسبية: إن خط المجين أكبر بكثير من رقم كشف حساب معظم الناس). يحتوي الدنا Dna البشري على حوالي 25،000 إلى 35،000 جينة، وهو عدد أدهش معظم من عمل في حل شفرة المجين: حتى ذلك الوقت كان التقدير المقبول هو 100،000 جينة.

إن معظم المعلومات الأساسية المطلوبة لإدارة حياتنا توجد في جينات النواة، ولكن معظم الفاعلية المطلوبة للحفاظ على حياتنا وعلى العمل اليومي توجد في الهيولى الخلوية خارج النواة. إذا مثلنا الأمر بمصنع، فإن القرارات تتخذ في المكتب الرئيسي وتنقل إلى أرض المعمل حيث يصنع العمال البضاعة. يوجد نفس الترتيب في الخلية: تنقل الأوامر من الدنا Dna بجزيئات خاصة، تسمى الحمض الريبي الرسول، أو الرنا Rna الرسول، خارج الهيولى حيث تستعمل لتوجيه بناء مجموعة كاملة من بروتينات مختلفة محددة. تشكل البروتينات الكثير من العناصر البنيوية للخلية وتعمل أيضاً كأنزيمات في الكيمياء الخلوية.

كلما تفعلت نفس الجينة، فإن نفس البروتينات تتكون نتيجة لذلك خارج النواة، ما لم يطرأ شيء على البنية الجزيئية للجينة. يمكن تبديل الجينات عمداً في المختبر بتعريض الخلايا للأشعة السينية، أو الأشعة فوق البنفسجية، أو لمواد كيميائية معينة تسمى المواد المسببة للطفرات، أو المطفرات. عندما تتبدل الجينة بهذه الطرق ـ أو تتبدل نتيجة لحادثة طبيعية ـ فإن

الجينة تدعى حينئذ بالجينة المصابة بالطفرة، أو الطافرة.

للتلخيص بعبارة واحدة: تصنع الجينات في النواة الرنا Rna الرسول الذي ينتشر خارج نواة الخلية ويسبب تشكيل بروتينات معينة هي أساس معظم مظاهر الاستقلاب الخلوي. الآن عودة للإيقاعات والساعات الحيوية.

نبدأ بتذكر انسلاخ ذبابة الفواكه الموصوف في الفصل السابع. عرضت ألفا ذبابة لمطفر يسمى إيتيل ميتان سلفونيت، وفحصت إيقاعات كل من صغارها بحثاً عن أي شذوذ. من بين هذه المجموعة الهائلة وجدت فقط ثلاث طافرات متعلقة بالإيقاع. كانت فترة الانسلاخ في الظروف الثابتة لإحدى الذبابات قد طالت إلى 29 ساعة، بينما كان زمن الثانية 19 ساعة، والثالثة أصبحت لا إيقاعية. تذكر أن الطور الطبيعي لإيقاع الانسلاخ هو حوالي 24 ساعة. أظهرت المزيد من الدراسات أن جينة واحدة قد تبدلت وكانت مسؤولة عن التبدلات المختلفة المشاهدة في الذبابات الثلاث. سميت الجينة المصابة بالطور. سميت الطافرة طويلة الطور بالطور واحد، والأقصر بالطور اثنين، وغير الإيقاعية بالطور صفر. تدعى الجينة الطبيعية ـ النمط غير المتبدل ـ بالطور + زائد.

كما تذكر، فإن الجينات ترسل تعليماتها أولاً إلى الرنا Rna الرسول، الذي يتحرك خارجاً من النواة وينظم تكوين بروتينات محددة. في هذه الحالة يسمى البروتين بير. أظهرت الدراسات

اللاحقة أن كلاً من الرنا Rna الرسول الصانع لبير Byr، وبروتين بير Byr نفسه، تتراوح في غزارتها بإيقاع على مدى 24 ساعة. حيث يقود إيقاع الرسول إيقاع البروتين كما هو متوقع.

أصبح علم الوراثيات معقداً جداً في العقدين الأخيرين، وأصبح ممكناً منذ بضع سنوات استئصال جينة بير Byr من إحدى الذبابات ووضعها في ذبابة أخرى. تتضمن الحيلة أولاً استعارة شريط بسيط نسبياً من الدنا Dna غير الصبغي، والمسمى بالبلاسميد، من جرثوم. ينزع البلاسميد من الجرثوم، وتدخل فيه جينة الطور واحد، ويحقن البلاسميد عندئذ في جنين ذبابة طور صفر. يسمح للجنين بالنمو حتى الكهولة ومن ثم التزاوج، ويختبر صغاره من ناحية الإيقاعية. إذا كان نقل الجينة طور واحد غير ناجح، فإن الكهل الذي هو جينياً طور صفر سوف يكون بالطبع إيقاعياً. إذا كان النقل ناجحاً، سيكون لدى الكهل إيقاع طويل الطور. كطريقة مساعدة للمعرفة السريعة ما إذا كان قد نجح نقل جينة بير Byr، أضاف الباحثون جينة ذباب أخرى لبلاسميد الجرثوم، تجعل عينا الذبابة وردية اللون. وهكذا عندما تصل عناصر الاختبار إلى مرحلة الكهولة، كل ما على الباحثين فعله هو التقاط الذبابات وردية العينين لاختبار إيقاعاتها. أظهرت الإناث إيقاعات طويلة. كل على بعض، فإن المنابلة كانت ذكية.

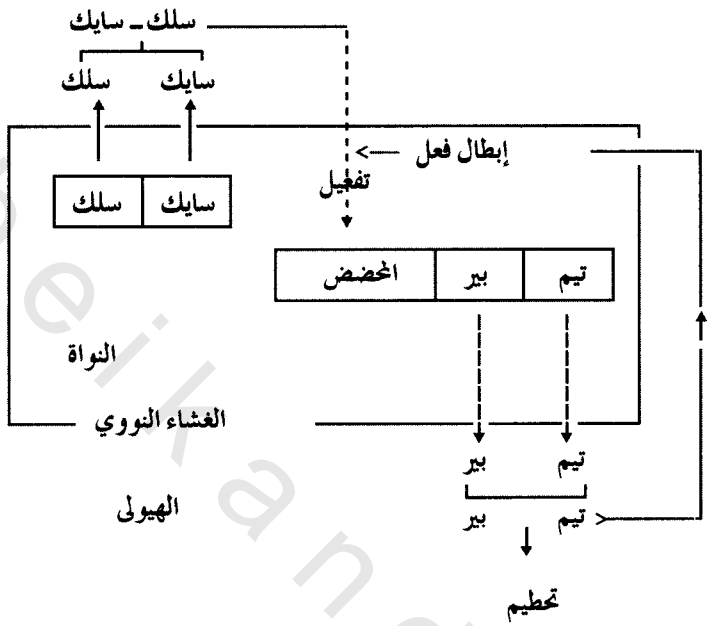
لمعرفة أين تكمن جينة الطور في ذبابة الفواكه، استخدم مرة أخرى بلاسميد الجراثيم. جمعت هذه المرة جينة بير+

زائد Byr وجينة تصنع منتجاً يتحول إلى اللون الأزرق، بوجود مادة كيميائية كاشفة خاصة. معاً في بلاسميد وأدخلت في جنين ذبابة بير صفر كما في السابق. عندما انسلخت الذبابة وصارت كهلاً وتزاوجت، قطعت صغارها التي هي الآن إيقاعية إلى مقاطع رقيقة وغمرت بكاشف الاختبار. حيثما يظهر اللون الأزرق، فإن ذلك يدل على وجود جينة بير+. النتيجة: تحول الكثير من أنسجة الذبابة إلى اللون الأزرق، مما يدل على الانتشار الواسع للساعة الكامنة.

أظهر هذا الوجود الشامل لبير في كامل خلايا الجسم بعدئذ بطريقة أخرى. تقدم هذا التكنيك خطوة أخرى بحيث سمح للمرء برؤية ما إذا كانت جينة بير تنتج بروتينها في الذبابة الحية أم لا. أدخلت جينة اللوسيفيراز (الموصوفة في الفصل الثامن) في الذبابة بطريقة معينة بحيث أنه عندما كانت جينة بير+ تعمل فكذلك كانت تعمل جينة اللوسيفيراز على إفرازه. بعد ذلك قطعت الذبابة إلى ثلاثة أقسام: قطع الرأس وقطع الذيل (شذبت مؤخرتها). استمر التعبير الإيقاعي لجينات بير+ في الرأس والصدر (القسم المتوسط) والبطن بالبريق كلها في انسجام لعدة أيام. إن هذه الموجودات وكذلك الموجودات السابقة تتوافق بالتأكيد مع ما وجد سابقاً في العضويات الأخرى: إن كل خلية تقريباً في الجسم تحتوي على ساعتها أو ساعاتها الخاصة. إن نتائج التجارب السابقة تجعل من الواضح

أن جينة الطور هي أقل ما يقال جزء حميم من الساعة الحية.

حددت جينات أخرى كثيرة في ذبابة الفواكه وبدا أنها تعمل معاً مع جينة بير لصنع ما يبدو أنه آلة وقت جزيئية حية. بدلاً من شرح التجارب ـ وهي قصة عويصة إلى حد ما ـ التي أدت إلى اكتشاف كل جينة، سوف أسمي فقط الجينات الأساسية ومن ثم شرح كيف تعمل مع بعضها. حتى هذا الشرح القصير والسطحي ربما يحتوي على معلومات أكثر مما يريده الكثير من القراء، لكن لا تسئ فهم الرسالة التي نريد إيصالها: إن العالم يملك الآن فكرة جيدة عما يحصل على المستوى الجزيئي للتوقيت الحيوي. إن الجينات الأربع الأساسية في ذبابة الفواكه هي: الطور (بير)، الساعة (سلك) الدارة (سايك)، وانعدام الوقت (تيم). تعمل هذه مع بعضها (بتدخل بعض اللاعبين الذين سأترك تسميتهم) لتشكل حلقة تلقيم راجع (سلسلة تفاعلات يمكن أن تتوالى كحلقة يعود آخرها على أولها). بما أن المعادلة دائرية ـ مثل أحجية البيضة والدجاجة ـ فإنني أستطيع أن أبدأ الوصف عشوائياً في أية نقطة في الشكل 4.9. اتبع الأسهم. تصنع جينتان في النواة، سلك وسايك (في العلب)، رنا Rna الرسول لكل منهما (لا يظهران في الشكل). يخرج هذان من النواة من الهيولى ويقوم كل منهما بصنع بروتينه المعين. سلك وسايك. بعد ذلك يتحد البروتينان لصنع جزيء سلك ـ سايك. يتحرك هذا المنتج عندها إلى النواة ويتحد مع



الشكل 4.9 مخطط لتفاعل بعض الجينات ومنتجاتها التي تشكل الساعة الحية لذبابة الفواكه.

قطعة معينة من الصبغي تسمى المحضض، التي تفعل عندها جينتي بير وتيم المجاورتين (أيضاً في علب) لصنع رنا Rna الرسول لكل منهما (أيضاً لا يظهران). يتحرك هذان الرسولان خارجاً إلى الهيولى ويوجهان صنع بروتينيهما المحددين، بير وتيم، اللذين يتراكمان ببطء. مع الوقت يتحد هذان الجزيئان ليشكلا بير ـ تيم، التي عندما تصبح كميتها كافية، تقوم في النهاية بالتلقيم الراجع ضمن النواة وتثبط المزيد من تحريض بير وتيم بسلك ـ سايك. نتيجة لذلك تغلق بير ـ تيم إنتاجها

بنفسها، وتتفكك بير ـ تيم الموجودة مسبقاً بشكل عفوي. عند غياب بير ـ تيم، تصبح سلك وسايك فعالة من جديد. ثم تبدأ كامل دارة الرحلة الجزيئية ـ التي استغرقت حوالي 24 ساعة لتستكمل ـ من جديد مرة أخرى. إن هذه إذاً، حسب علماء الوراثيات الجزيئية الذين حلوا عقدة الحلقة، هي الساعة (أيها العلماء، عندما لا تكونوا مع بعض السياسيين، لا داع لتفكيك معنى «هذه» للوصول إلى حقيقة الأمر). من بين أشياء أخرى كثيرة يجب أن نعرفها الآن، يجب أن نعرف الكيفية التي ترتبط فيها حلقة الحوادث هذه مع العدد الضخم من العمليات الخلوية الأخرى فتجعلها إيقاعية. في الوقت الحالي يجب أن ننتظر الأجوبة، مما يعطيني الفرصة لأن أقول أن الزمن سوف يخبرنا.

لقد علم مجين الكثير من العضويات بشكل كامل أو جزئي. من المعلوم أن ذبابة الفواكه لديها نصف عدد جينات البشر فقط. إن الفارق بين البشر والفئران حوالي 300 جينة فقط. يختلف مجين البشر عن الشمبانزي فقط بـ 1،7٪! بمعرفة مثل هذه المعطيات يجب أن يتساءل القراء الآن: هل يملك البشر، والحيوانات غير ذبابة الفواكه، والنباتات جينة بير؟ إن الجواب هو نعم، بطريقة ما. تشترك جينات بير في العضويات الأخرى الكثيرة من نفس ترتيب النوويدات، ولكن ليس بالضرورة جميعها. يظهر فيما يلي مقارنة بين منتجات جينات بير ـ التي تعكس ترتيب نوويدات الجينات التي تنتجها ـ عند

البشر والفئران وذبابة الفواكه. إن منتجات بير عند البشر (بير ب)، والفأر (بير ف)، والذبابة المحبة للندى (بير ذ) هي 1،290 و 1،291، و 1،218 حمضاً أمينياً طولاً، بالترتيب. لكي نعطي القارئ إحساساً (في مكان محدود، حيث أن القطع الظاهرة هي 5 في المئة فقط كامل الجزيء) عن تشابه المنتجات مع بعضها البعض فقد نقلت هنا قطعاً بطول 60 حمض أميني فقط (في الواقع 59 فقط في الذبابة المحبة للندى). تقارن هذه منطقة متوافقة واحدة بين الجزيئات الثلاثة (يرمز للحموض الأمينية بأحرف كبيرة مفردة). تشير النجوم في الأعلى إلى مواقع الحموض الأمينية المتماثلة في البشر والفئران. تشير الأسهم العريضة الموجهة للأعلى إلى الحموض الأمينية عند الذبابة المحبة للندى التي توجد أيضاً في نفس مواضع بير البشرية وعند الفئران. إن تسلسل الحموض الأمينية في هذا المثال متماثل في البشر والفئران (أكثر التوافق شيوعاً)، لكن التسلسل عند ذبابة الفواكه يوافقهما فقط في 40 في المئة من الأوقات. إن الفارق الكبير في هذه الحالة متوقع لأن البشر والفئران قريبان من بعضهما البعض، بينما ذبابة الفواكه قريب تخلقي بعيد.

إن بعض العضويات الأخرى التي تحدد فيها وجود جينات بير هي الدجاج، والسبانخ، وثفل العنب (نبات من عائلة الخردل نستعملها كمصدر لزيت الكانولا)، وكأس ڤينوس المعتقة (الفصل

الخامس)، كبعض من كل. من المثير للفضول هو أنه في كأس ڤينوس المعتقة فإن جينات بير ليست في النواة، لكنها في حبيبات اليخضور. إن حبيبات اليخضور هي أعضاء صغيرة متناثرة في كامل هيولى الخلية النباتية تقوم بالتصنيع الضوئي. تحتوي كل حبيبة يخضور في داخلها على كمية قليلة من الدنا Dna تستعمل، من بين أشياء أخرى، لنسخ نفسها ضمن الخلية المضيفة. تذكر أن لييف كأس ڤينوس المعتقة التي أزيلت منها النواة يمكن أن تقسم إلى قطع بطول عشر ميليمترات يبقى كل منها إيقاعياً. إن هذا على ما يبدو بسبب أن كل قطعة تملك ضمنها حبيبات يخضور كثيرة حاوية على الساعة!

لقد انتهت رحلتنا: لقد لاحقنا الساعة عبر أنظمة الأعضاء، إلى الخلايا الفردية، وأخيراً إلى دنا Dna الجينات. ربما لا يجب أن تكون نقطة النهاية هذه مدهشة. إن الدنا Dna منسق أساسي للعرض الخلوي: إن أهم عملين له هو الإشراف على الاستقلاب الخلوي (تحويل المواد الخام إلى مكونات خلوية) والتمكين من تكاثر الخلية. نضيف إلى هذا الآن أن هذه

الجزيئات الشاملة تسيطر أيضاً على جزء كبير من الحياة الزمنية لمعظم الأشياء الحية.

إن البحث عن هذه الساعة الحية كان طويلاً وصعباً لأنه كان على بعض خطوات الصعود أن تنتظر لكي يرتقي الفهم العام في الحقل التخصصي إلى المستوى الذي يمكن أن يطبق فيه على العمل الإيقاعي. بدأ الأمر كله بالملاحظات الدقيقة لعلماء النبات والحيوان العاملين على الأرض. وجدوا صعوبة بالغة في إقناع علماء الأحياء الآخرين بأن الإيقاع الذي تتحكم به الساعة موجود بالفعل. دون وجل، جمع علماء الأحياء في الحقل عدداً متزايداً من الأمثلة عن الإيقاعية في النباتات والحيوانات. عندما بدأت تقبل مقولاتهم أخيراً بشكل عام، جذب ذلك اهتمام المزيد من علماء الأحياء، وعلماء الفيزياء الحيوية، وعلماء الرياضيات، وغيرهم[13] الذين شاركوا في النزاع. فسر العلماء وحددوا مقدار الإيقاعات السلوكية. نقلت العضويات الإيقاعية إلى المختبر ودرست تجريبياً من قبل علماء الفيزيولوجيا في ظروف بيئية متحكم بها، وهناك وجدت المواضع التشريحية للساعة الحية في العينين، والدماغ، والوسادة، وفي الواقع في كل خلية في العضوية. ثم جاء

(13) بمن فيهم عدد من المتكسبين الذين أقنعوا العالم ـ لحسن الحظ لمدة سنوات قليلة فقط ـ أن يؤمنوا بفكرة الإيقاع الحي، وهو اعتقاد زائف يعد بجلب السعادة والثراء للأفراد.

الصراع الكيميائي الحيوي لفهم الأساس الكيميائي للساعة. وأخيراً دخلت الوراثيات الجزيئية في اللعبة وحددت بدقة عمل الساعة الأساسي في الشرائط المنظمة من النوويدات. بينما لا يزال هناك الكثير الذي يجب تعلمه عن الساعة، مثل ما الذي يمكنها من أن تجري بنفس السرعة في درجات حرارة مختلفة، وكيف ترتبط بعمليات تجعلها إيقاعية، إلخ. إن الاشتراك في كسب جائزة نوبل على بعد سنوات قليلة فقط. يجب أن يطري الجميع على هذه الجائزة عندما تأتي؛ يدين المجتمع بالكثير للمئات من العلماء المساهمين الذين عملوا سنين طويلة لإنتاج هذا الفهم للساعة الحية: إن الإيقاعية العضوية صفة أساسية للأشياء الحية، ولم يعلم عنها أي شيء حتى 50 سنة مضت عندما بدأت جهود مكثفة من الأبحاث المضنية.