أساسيات علم البايولوجي الجزيئي

Principles of Molecular Biology

تأليف:

دكتور

ياسر حيدر المولى

أستاذ مساعد في البايولوجي الجزيئي

مركز أبحاث الحمض النووي / جامعة بابل

تقني

حسين فاضل إبراهيم

معاون تقني في التقانات الأحيائية

مركز أبحاث الحمض النووي / جامعة بابل

مدرس مساعد

دنيا عباس خضير

كلية طب الأسنان / جامعة بابل

2025

أساسيات علم البايولوجي الجزيئي

تأليف

الأستاذ المساعد الدكتور ياسر حيدر جليل

معاون تقني حسين فاضل ابراهيم

مدرس مساعد دنيا عباس خضير

الطبعة الأولى / 2025 م

مؤسسة دار الصادق الثقافية

طبع ـ نشر ـ توزيع

2025

مؤسسة دار الصادق الثقافيَّة (طبع - نشر- توزيع)

اسم الكتاب: أساسيات علم البايولوجي الجزيئي

اسم المؤلفين: الأستاذ المساعد الدكتور ياسر حيدر جليل
معاون تقني إحيائي حسين فاضل إبراهيم
مدرس مساعد دنيا عباس خضير

الرقم الدولي (ردمك): 978-9922-771-42-7

رقم الطبعة: الأولى / 2025

القطع الطباعي: 17 × 24 سم

عدد الصفحات:

جميع الحقوق محفوظة للناشر .....

تحذير

لا يسـمح بإعادة إصـدار هذا الكتاب أو أي جزء منه أو تخزينه في نطاق اسـتعادة المعلومات أو نقله بأي شـكل من الاشـكال دون إذن خطي من الناشـر.

All Rights Reserved. No part of this book may be reproduced. Stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the publisher.

تم تدقيق النصوص والمحتوى العلمي من قبل م. تقني إحيائي سمية عامر كريم

العراق – بابل – الحلة شارع ابوالقاسم - مقابل جامع ابن النما

هاتف: 009647801233129

E-mail:alssadiq@yahoo.com

الإخراج الالكتروني: مكتب المصطفى / بابل / 009647808133559

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ ﴾

[سورة التوبة: 105]

الإهداء

إلى والدينا الأعزاء الأحياء منهم والأموات والى زوجاتنا

المخلصات الطيبات والى كل طالب علم والى كل من

ساهم ودعم هذا المنجز ليظهر بأبهى صورة

المؤلفون

ياسر حيدر المولى

حسين فاضل

م.م. دنيا عباس خضير

المحتويات

المحتويات	
الموضوع	الصفحة
المقدمة	1
الفصل الأول: العمليات الرئيسية في العالم البيولوجي	4
١.١. الخلايا كوحدات أساسية للحياة	4
٢.١. حقائق مهمة من الكيمياء والفيزياء	5
١.٢.١.مرونة سلاسل البوليمر	5
٢.٢.١.التفاعلات غير التساهمية بين الذرات	7
٣.١. هيكل الـ DNA ووراثة المعلومات الوراثية	10
١.٣.١. المبادئ العامة	10
٢.٣.١. الهيكل الكيميائي لـ DNA	12
٣.٣.١. اللولب المزدوج	13
٤.١. جزيئات RNA	16
٥.١. البروتينات	18
١.٥.١. المبادئ العامة	18
٢.٥.١. هيكل البروتينات	19
٦.١. الرمز الوراثي (Genetic Code)	27
٧.١. من الحمض النووي إلى البروتينات	29
٨.١. الملاحظات الختامية	35
الفصل الثاني: الإنزيمات، التغيرات الشكلية، الطاقة، والمحركات الجزيئية	38
١.٢.حركة الجزيئات الكبيرة في الماء	38
٢.٢. الإنزيمات	39

٣.٢. المرونة الشكلية للبروتينات والانتقالات الألستيرونية	44
٤.٢. الطاقة في حياة الخلية	48
٥.٢. المحركات الجزيئية	51
٦.٢. نقل الطاقة من الغذاء إلى ATP	54
الفصل الثالث: الخلايا	59
١.٣. الغشاء الدهني	60
٢.٣. بروتينات الغشاء	61
١.٢.٣. نظرة عامة	61
٢.٢.٣. القنوات	62
٣.٣. الضغط الاوزموزي	66
١.٣.٣. الناقلات	68
٤.٣. الخلايا بدائية النواة وخلايا حقيقية النواة	69
٥.٣. دورة الخلية	72
الفصل الرابع: الجينوم	75
١.٤. الملاحظات التمهيدية	75
٢.٤. الجينوم لبدائية النواة	76
٣.٤. الجينوم حقيقيات النوى	80
١.٣.٤. المعالجة اللاحقة لـ RNA (RNA Splicing)	81
٢.٣.٤. العناصر الوراثية المتحركة	83
٤.٤. الكروموسومات	84
١.٤.٤. الخصائص العامة لكروموسومات حقيقيات النوى	84
٢.٤.٤. النيوكليوسومات والوراثة الجينية فوق الجينية	86
٣.٤.٤.مستويات أعلى في بنية الكروماتين	89
٥.٤. تسلسل الحمض النووي (DNA Sequencing)	90
٦.٤. تحرير الجينوم	94

٤.١.٦. البلازميدات والهندسة الوراثية	94
٤.٢.٦. تحرير الجينومات الكبيرة و CRISPR-Cas9	97
الفصل الخامس: تنظيم تعبير الجينات ونشاط البروتينات	**102**
٥.١. تنظيم النسخ	102
٥.١.١. تنظيم النسخ في بدائيات النوى	103
٥.١.٢. النسخ في حقيقيات النوى	105
٥.١.٣. ذاكرة الخلية	109
٥.٢. التغيرات ما بعد النسخ لـ mRNAs	114
٥.٢.١. تحلل mRNA	114
٥.٢.٢. التخليق البديل للـRNA (Alternative RNA Splicing)	115
٥.٢.٣. تحرير mRNA (أو تعديل mRNA)	116
٥.٣. قمع التعبير الجيني بواسطة جزيئات الـ RNA الصغيرة غير المشفرة	117
الفصل السادس: نسخ الـDNA، دقتها، الطفرات، والإصلاح	**123**
٦.١ .نسخ اللولب المزدوج	123
٦.١.١. الاتجاهية ومراجعة بناء الـDNA	123
٦.١.٢ .تكرار السلاسل الرائدة Leading والمتأخرة Lagging .	126
٦.١.٣ . التيلوميرات وشيخوخة الكائنات الحية	128
٦.١.٤ .مجمع التكرار والإرث فوق الجيني	129
٦.٢.الطفرات الوراثية (Mutation Genetic)	130
٦.٢.١.أنواع الطفرات (Type of Mutation)	130
٦.٢.٢.دور الطفرات في تطور الأمراض	134
٦.٢.٣.فوائد الطفرات الوراثية	134

٦.٤.٢.التحديات المرتبطة بالطفرات الوراثية	135
٦.٣. تلف الـ DNA وإصلاحه	135
٦.٤ . تطور الأنواع	138
٦.٤.١. نظرية التطور	139
٦.٤.٢. شجرة التطور (The Evolution Tree)	140
٦.٤.٣. المناطق المحفوظة من الجينومات حقيقية النواة	141
٦.٤.٤. الجينوم والتاريخ البشري	142
٦.٥. تراكم الطفرات في الأفراد والبشر	144
٦.٥.١. الطفرات في الخلايا الجسدية	145
٦.٥.٢ . الطفرات في خلايا الجرثومية وعمر الوالدين	145
٦.٥.٣. تتبع الماضي والتنبؤ بالمستقبل	148
الفصل السابع: نقل الإشارات	151
٧.١. المبدأ العام	151
٧.٢. كيفية استقبال المستقبلات لجزيئات الإشارة	153
٧.٣. جزيئات الإشارات داخل الخلايا	155
٧.٤. مستقبلات G-Protein المقترنة	156
٧.٥. نقل الإشارة في الخلايا العصبية	160
٧.٦. الخلايا العصبية ونقل الإشارات	161
٧.٦.١. الخصائص الكهربائية للغشاء	162
٧.٦.٢. جهد الفعل (Action Potential)	164
٧.٧. الإحساس بالرائحة	167
الفصل الثامن: الكائنات متعددة الخلايا وتطورها	170
٨.١. الأنسجة في الجسم والاتصالات بين الخلايا	170
٨.٢. تطور الكائنات متعددة الخلايا	175
٨.٢.١. الآلية الأساسية للتطور	176

٢.٢.٨. تمايز الخلايا في تطور الكائن الحي	178
٣.٢.٨. التكوين الشكلي	180
٤.٢.٨. الحجم والتوقيت	183
٣.٨. الخلايا الجذعية	185
١.٣.٨. الخصائص العامة للخلايا الجذعية	185
٢.٣.٨. تجديد الدم	187
٣.٣.٨. الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات	190
٤.٨. موت الخلايا	192
١.٤.٨. الخطوات الأساسية للاستِماتة	194
٢.٤.٨. سلاسل الإشارات للموت المبرمج	195
الفصل التاسع: الدفاع البيولوجي :الحماية من الأحماض النووية الغريبة.	201
١.٩. ملاحظات عامة	201
٢.٩. نظام التقييد-التعديل (Restriction-Modification System)	201
٣.٩. نظام CRISPR-Cas	204
٤.٩. مجمعات كبت الجينات المحفزة بواسطة RNA	209
الفصل العاشر: الدفاع البيولوجي :أجهزة المناعة في الفقاريات	212
١.١٠. الجهاز المناعي التكيفي	212
١.١.١٠. الخلايا البائية (B Cells)	212
٢.١.١٠. الأجسام المضادة (Antibodies)	215
٣.١.١٠. الخلايا التائية (T Cells)	220
٢.١٠. جهاز المناعة الفطري (The Innate Immune System)	226

١٠.٢.١. Epithelium and Defensins (الظهارة والدفاعات)	227
١٠.٢.٢. الخلايا البلعمية (Phagocytic Cells)	228
١٠.٢.٣. الدفاع المضاد للفيروسات (Antiviral Defense)	229
١٠.٢.٤. الخلايا القاتلة الطبيعية (Natural Killer Cells)	231
١٠.٢.٥. الخلايا التغصنية (Dendritic Cells)	232
الفصل الحادي عشر: العوامل الممرضة (Pathogens)	**234**
١١.١. الفيروسات (Viruses)	234
١١.١.١. الخصائص العامة (General Properties)	234
١١.١.٢. فيروسات RNA (RNA Viruses)	237
١١.١.٣. تطوّر الفيروسات (Evolution of Viruses)	240
١١.١.٤. الوقاية والعلاج (Prevention and Cure)	242
١١.٢. البكتيريا (Bacteria)	244
١١.٢.١. الدخول إلى جسم الإنسان (Invading into a Human Body)	244
١١.٢.٢. الإمراضية (Pathogenesis)	246
١١.٢.٣. المضادات الحيوية (Antibiotics)	247
١١.٣. الطفيليات حقيقية النواة (Eukaryotic Parasites)	249
الفصل الثاني عشر: السرطان (Cancer)	**253**
١٢.١. الملاحظات العامة	253
١٢.٢. الخصائص الأساسية للسرطان.	254
١٢.٣. الجينات الحاسمة للسرطان	257
١٢.٣.١. نوعان من الجينات حاسمة لتطور المرض	257
١٢.٣.٢. التغيرات في المسارات التنظيمية	258
١٢.٤. الأسباب الخارجية للسرطان	261
١٢.٤.١. المواد المسببة للسرطان	261

٢.٤.١٢. أسلوب الحياة	**262**
٢.٤.١٢. الفيروسات والميكروبات الأخرى	**262**
٥.١٢. علاجات السرطان	**264**
١.٥.١٢. تثبيط البروتينات الحاسمة لتطور السرطان	**265**
٢.٥.١٢. العلاج المناعي للسرطان	**267**
٣.٥.١٢. Multidrug Therapy (العلاج المتعدد الأدوية)	**270**
المصادر	**272**
التعاريف	**289**
الملاحق	**301**

المقدمة

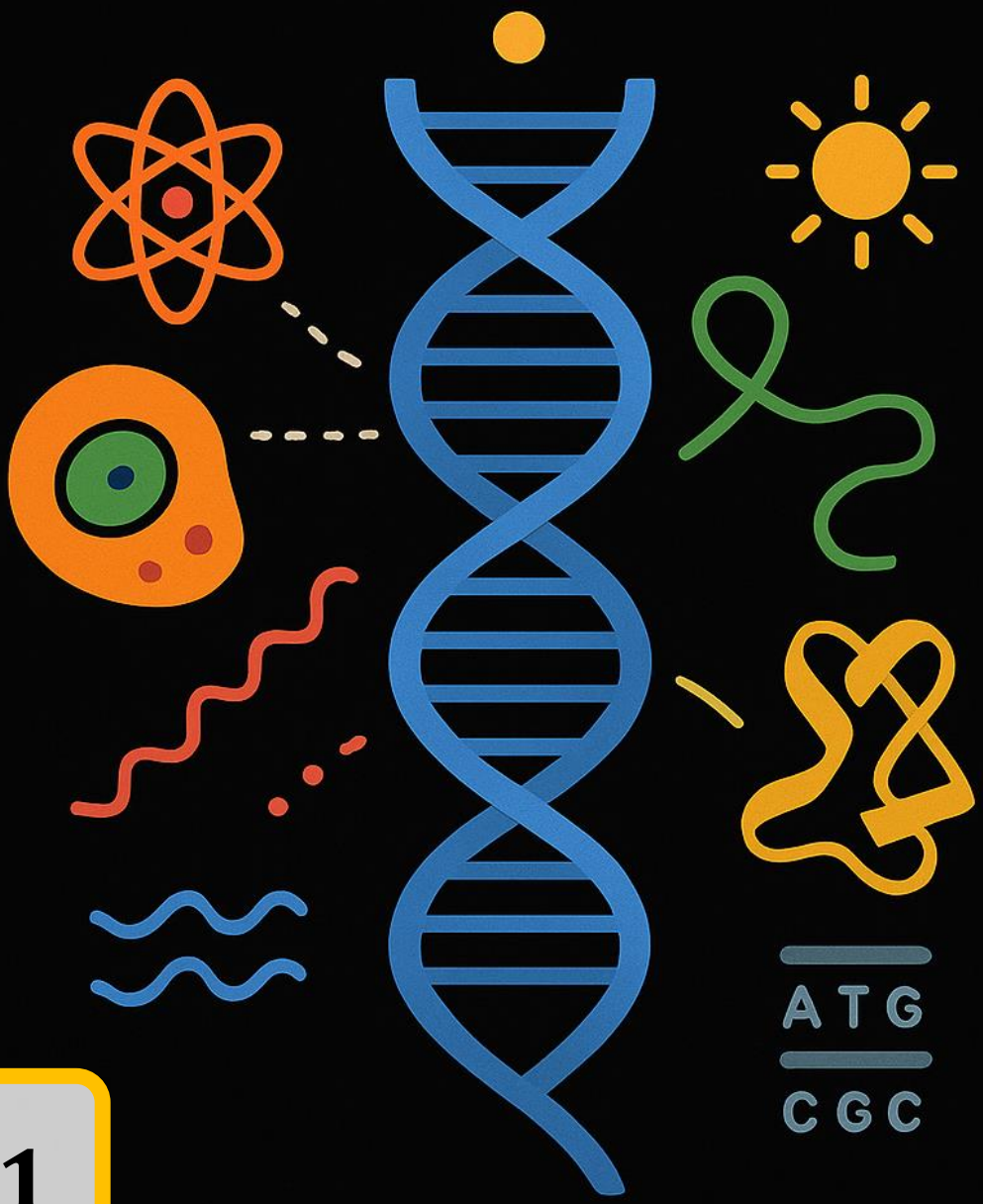
نحن لا نعرف كيف ظهرت الحياة على كوكبنا. ومع ذلك، نعرف الكثير عن تنظيم هذه الحياة، والهدف من هذا الكتاب هو تقديم لمحة موجزة عن أبرز خصائصها. بين العلوم الطبيعية، يبقى علم الأحياء متميز عن الفيزياء والكيمياء في جانب مهم للغاية. يمكننا استنتاج خصائص الأجسام الفيزيائية، على الأقل نوعيًا، من العدد القليل من القوانين الأساسية للفيزياء. يمكننا التنبؤ بحركة الكواكب حول الشمس، والمجال المغناطيسي حول التيار الكهربائي، وطريقة مرور الضوء عبر العدسة، وما إلى ذلك. على الرغم من أنه من الصعب تقنيًا استنتاج خصائص الذرات والجزيئات من قوانين ميكانيكا الكم، إلا أننا واثقون من أن هذا ممكن من الناحية المبدئية. لكن البيولوجيا مختلفة. لا يوجد طريقة لاستنتاج طريقة الحياة من المبادئ العامة. هناك العديد من المشاكل المعقدة والمحددة التي يجب أن تحلها الكائنات الحية، وهذه المشاكل لها العديد من الحلول المختلفة. على الرغم من أن كل من هذه الحلول يجب أن تتبع قوانين الفيزياء والكيمياء، إلا أنه من غير العملي البحث عن جميع الحلول الممكنة لمشكلة معينة في العالم البيولوجي. يمكن أن تحدث الحياة بطرق متعددة. ومع ذلك، نحن نريد أن نعرف طريقة الحياة على كوكبنا، الاختيار الخاص من بين العديد من الاحتمالات. للتعرف على هذه الطريقة، يجب علينا دراسة الحياة تجريبيًا. وهذا يجعل المهمة أكثر صعوبة. ومع ذلك، كان لتطور الحياة دائمًا منطق معين وراءه، واكتشاف هذا المنطق يساعد بشكل كبير في الدراسة. سنحاول أن نوضح هذا المنطق من خلال هذا الكتاب.

على الرغم من أننا لا نستطيع استنتاج الكثير من المعرفة حول الحياة من القوانين العامة للفيزياء والكيمياء، إلا أننا واثقون أن الحياة تتبع هذه القوانين. سيكون هذا الاعتقاد أساس الكتاب. من خلال تحليل العمليات الأساسية للحياة، سنحاول النظر إليها كظواهر فيزيائية، حيثما كان ذلك مفيدًا. التعقيد ليس السمة الوحيدة المميزة للحياة. فهي أيضًا متنوعة بشكل لا يصدق. في الواقع، الأشجار لا تشبه الحيوانات، والحيوانات يبدو أن لها القليل من القواسم المشتركة مع البكتيريا. ولكننا نعلم اليوم أن أكثر السمات الأساسية لجميع الكائنات الحية متشابهة إلى حد كبير. جميع

الكائنات الحية تتكون من خلايا. بعضها، مثل الحيوانات، يحتوي على العديد من التريليونات من الخلايا في أجسامها، بينما يتكون البعض الآخر من خلية واحدة فقط. لكن في جميع الحالات، تمثل الخلية وحدة الحياة. تحتوي الخلية على جميع العناصر اللازمة للتكاثر الذاتي، ولا يمكن تشكيل خلايا جديدة إلا من خلال انقسام الخلايا الموجودة. جميع العناصر الأساسية التي تشارك في تكاثر الخلايا متطابقة أساسًا في جميع الكائنات الحية على كوكبنا. عبر جميع الكائنات الحية، يتم تخزين المعلومات الوراثية في جزيئات ال DNA , وهذه المعلومات مشفرة بنفس الطريقة! تُستخدم نفس الآليات داخل الخلايا لقراءة هذه المعلومات واستخدامها في نمو الخلايا وتكاثرها. وتستخدم جميع الخلايا نفس الآلية لعملية رئيسية أخرى، هي تكرار المعلومات الوراثية قبل انقسام الخلية. جميع الخلايا متشابهة من الناحية الأساسية من الداخل، بغض النظر عن الاختلافات اللافتة في مظهرها. هذه الخصائص الأساسية للحياة تظهر بوضوح أن جميع الخلايا الحية تنحدر من مستعمرة واحدة نشأت بطريقة ما على الأرض منذ أكثر من 3 مليارات سنة.

الفصل الأول

العمليات الرئيسية في العالم البيولوجي



1

الفصل الأول

العمليات الرئيسية في العالم البيولوجي

١.١. الخلايا كوحدات أساسية للحياة

في منتصف القرن التاسع عشر، استنتج العلماء أن الخلايا تمثل الوحدات الأساسية للحياة، على الرغم من أن مصطلح "الخلية" ظهر في وقت أبكر بكثير. وكانت الأسس التجريبية الرئيسية لهذه النظرية هي الملاحظات التي تمت باستخدام المجاهر البصرية. حجم الخلايا يتراوح بين 100- 0.2 مايكروميتر ، لذا لم تسمح الدقة المحدودة للمجهر بدراسة تفاصيل تنظيم الخلية. لذلك، يبدو من المدهش أنه في عام 1839، صاغ ماتياس شلايدن وثيودور شوان نظرية الخلية. تنص هذه النظرية على أن جميع الكائنات الحية تتكون من خلية واحدة أو أكثر. وقد اقترحوا أن كل خلية تحتوي على جميع المعلومات الوراثية اللازمة لإنتاج خلايا جديدة. في عام 1855، أضاف رودولف فيرشو نقطة أساسية أخرى. قال إن الخلايا الجديدة لا يمكن أن تتشكل إلا من خلال انقسام الخلايا الموجودة مسبقًا. اليوم، نعلم أن هذه التصريحات الرئيسية في نظرية الخلية صحيحة تمامًا. بالطبع، تتكون الحيوانات من العديد من أنواع الخلايا المختلفة جدًا، وجميعها تختلف عن البكتيريا أحادية الخلية. ولكن واحدة من أبرز سمات الحياة، التي لم يتمكن شلايدن وشوان من اقتراحها، هي أن العمليات الأساسية داخل جميع الخلايا الحية تتبع نفس الآليات العالمية. في جميع الخلايا، يتم تخزين المعلومات الوراثية في جزيئات ال DNA التي تحتوي على هيكل مزدوج متطابق في جميع الخلايا. يتم استخدام نفس المبدأ والآلية لتكرار جزيئات ال DNA أثناء انقسام الخلية. يتم استخدام المعلومات الوراثية المخزنة في ال DNA لبناء البروتينات، وتقوم نفس الآلية المعقدة العالمية بذلك في جميع الخلايا الحية. كما يتم استخدام نفس الشيفرة لإعادة ترميز هياكل البروتينات في جميع الكائنات الحية! إذن، تسير الحياة على كوكبنا أساسًا بطريقة عالمية واحدة، في توافق ملحوظ مع نظرية تشارلز داروين في التطور. وبالتالي، إذا أردنا فهم المبادئ الأساسية للحياة، يجب علينا أولاً وقبل كل شيء دراسة كائن حي يتكون من خلية واحدة. هذه العالمية في طريقة الحياة تجعل دراستها أسهل بكثير، بالطبع. ومع ذلك، فإن تنظيم ووظائف أبسط الخلايا لا

يزال معقدًا بشكل مذهل، ولا يزال من غير المعروف كيف ظهرت أول خلية على الأرض.

في هذا الفصل، نقوم بتوضيح العمليات البيوكيميائية العالمية الرئيسية للحياة، بما في ذلك تخزين وتكرار المعلومات الوراثية، واستخدامها في تخليق البروتينات، الجزيئات الرئيسية في الخلايا. سيكون تركيزنا هنا على المبادئ العامة لهذه العمليات. سيتم النظر بتفصيل أكبر في القضايا المختلفة في الفصول التالية. من الضروري أنه على مستوى التفاصيل المستخدمة في هذا الفصل، فإن الوصف يُطبق بشكل متساوٍ على جميع الخلايا الحية على الأرض.

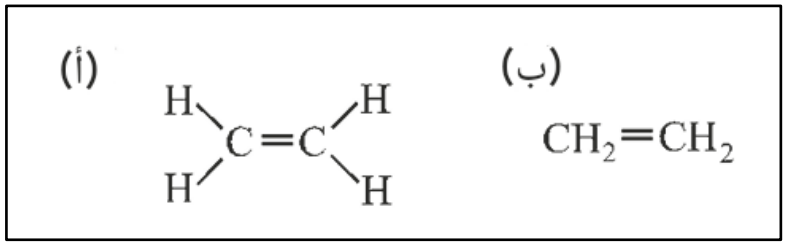
٢.١ .حقائق مهمة من الكيمياء والفيزياء

هناك خصائص ذات أهمية كبيرة لخصائص الجزيئات الكبيرة البيولوجية، والتي سنتناولها في هذا الفصل. على الرغم من أن هذه الخصائص ليست خصائص محددة فقط للجزيئات الكبيرة البيولوجية، إلا أنها لا تحظى بالاهتمام الكافي في الدورات الدراسية التقليدية للكيمياء.

١.٢.١.مرونة سلاسل البوليمر

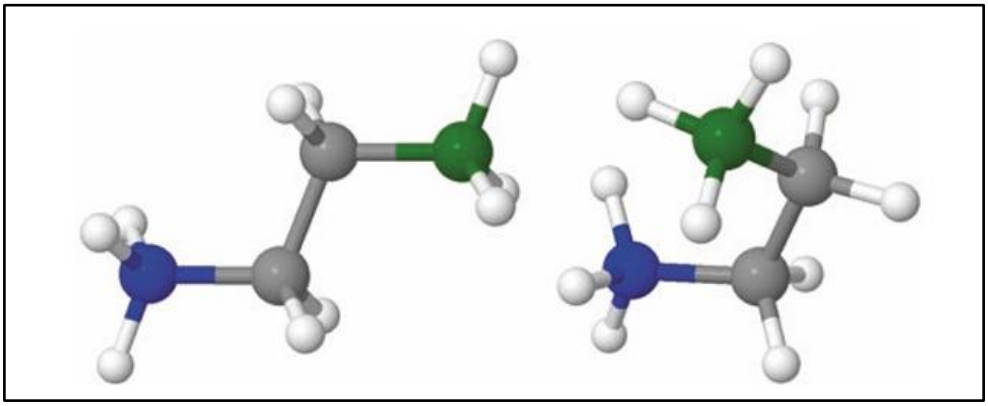
جميع الجزيئات تتكون من ذرات مرتبطة بروابط كيميائية. وتعتبر الكيمياء، أولًا وقبل كل شيء، الروابط التساهمية بين الذرات. هذه الروابط قوية جدًا ومستقرة، لذا فهي مستقرة نسبيا عند الضروف الفسيولجية. تنشأ الرابطة التساهمية بين ذرتين من مشاركة إلكترونات الذرات. إذا تم مشاركة زوج واحد من الإلكترونات، واحد من كل ذرة، فإن ذلك ينشئ رابطة تساهمية مفردة. وإذا تم مشاركة زوجين من الإلكترونات، اثنان من كل ذرة، فإن ذلك ينشئ رابطة تساهمية مزدوجة. من الشائع عند رسم الصيغة الهيكلية لجزيء أن يتم تمثيل الروابط التساهمية المفردة بخطوط مفردة تربط الذرات. بينما يتم تمثيل الروابط المزدوجة بخطوط مزدوجة، حسبما هو موضح (انظر الشكل 1.1). الروابط التساهمية قوية جدًا، وطاقة الرابطة المفردة تتراوح بين 50-120 كيلو كالوري/مول.

الزوايا بين الروابط المتجاورة تعتمد على البنية الكيميائية للجزيء ولا تتغير كثيرًا بسبب الحركة الحرارية. ومع ذلك، يمكن للجزيئات الكبيرة تغيير شكلها أو تشكيلها (conformation)، نتيجة لدوران أجزاء منها حول الروابط بسبب التصادمات المحتملة بين مجموعات الذرات القريبة من بعضها. على سبيل المثال، يحتوي البيوتان، الذي تكون صيغته الهيكلية $CH3–CH2–CH2–CH3$، على التشكيلات ناتجة عن الدوران حول الرابطة C–C المركزية . يتم عرض اثنين من هذه التشكيلات في الشكل 1.2. إن الدوران حول الروابط المفردة يخلق كمية هائلة من التشكيلات الممكنة لسلاسل البوليمرات. يتم توضيح ذلك في الشكل 1.3، حيث يتم عرض ثلاث تشكيلات عشوائية لاستخدام البولي إيثيلين، وهو بوليمر يحتوي على الحافز المتكرر $–CH2–$. هذه المرونة للبوليمرات بسبب الدوران حول الروابط المفردة في التركيب البنائي هي أمر بالغ الأهمية لخصائص الأحماض النووية و البروتينات.

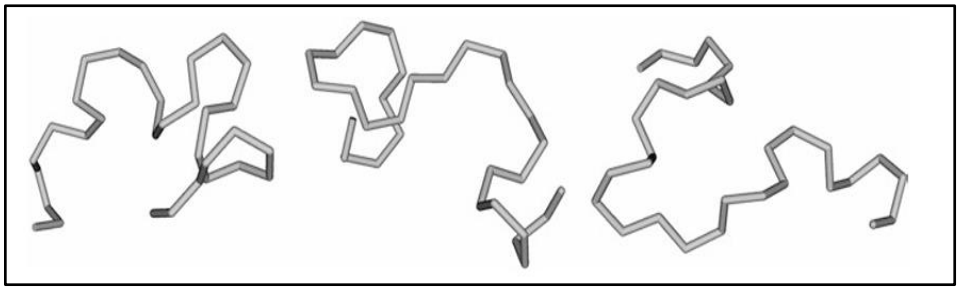


الشكل 1.1 الصيغة الهيكلية للإيثيلين. (أ) تتصل ذرات الهيدروجين بالكربون بواسطة الروابط التساهمية المفردة، وتتصل ذرات الكربون ببعضها بواسطة الرابطة التساهمية المزدوجة. (ب) رسم مبسط للصيغة. نظرًا لأن الهيدروجين يحتوي على إلكترون واحد فقط، فإنه يمكنه تشكيل روابط مفردة فقط مع الذرات الأخرى، لذا فإن الرسم المبسط لا يسبب أي لبس.

OpenStax. (2023). Organic chemistry. OpenStax, Rice University. https://openstax.org/books/organic-chemistryopenstax+1



الشكل 1.2 تشكيلتان مختلفتان للبيوتان. الكرات الكبيرة تمثل ذرات الكربون، بينما الكرات البيضاء الصغيرة تمثل ذرات الهيدروجين. يتم الحصول على هذه التشكيلات من خلال الدوران حول الرابطة بين ذرتين من الكربون في الوسط. الدوران لا يغير الزوايا بين الروابط المفردة المتجاورة التي تربط ذرات الكربون. تم الحصول على الصورة باستخدام برنامج ChemTube3D من N. Greeves.

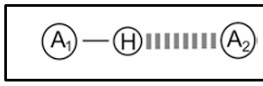


الشكل 1.3 تشكيلات البولي إيثيلين CH3 – (CH2)29 – CH3. يتم عرض ثلاث تشكيلات عشوائية للهيكل العظمي للجزيء. ذرات الكربون موجودة في رؤوس السلسلة. يمكن لجزيء البوليمر أن يتبنى عددًا هائلًا من التشكيلات الممكنة نتيجة للدوران حول روابط C–C. روابط C–H غير موضحة هنا.

٢.٢.١. التفاعلات غير التساهمية بين الذرات

هناك عدة أنواع من الروابط غير التساهمية التي تظهر في الجزيئات البيولوجية في المحاليل المائية. هذه الروابط ضعيفة. الحركة الحرارية تسبب التصادمات المستمرة للجزيئات في المحلول، ويمكن أن تدمر مثل هذه التصادمات الروابط غير التساهمية

بسهولة. ومع ذلك، إذا تم تكوين بعض هذه الروابط بين مجموعتين من الذرات، فإن احتمال تدميرها في نفس الوقت يصبح منخفضًا.



الشكل 1.4 مخطط للرابطة الهيدروجينية. تقوم ذرة الهيدروجين بتكوين رابطة تساهمية مع الذرة A1 ورابطة هيدروجينية مع الذرة A2. يمكن أن تكون الذرات A1 و A2 إما ذرات نيتروجين أو أكسجين.

وبالتالي، فإن الروابط غير التساهمية الضعيفة قادرة على استقرار بعض التشكيلات (الهياكل) للجزيئات الكبيرة والمركبات المكونة من هذه الجزيئات. تعد الروابط غير التساهمية مهمة للغاية في وظائف الجزيئات الكبيرة البيولوجية. يمكن تقسيم هذه الروابط إلى أربع مجموعات.

- **الروابط الأيونية**

تتوافق هذه الروابط إلى الجذب Electrostatic بين الذرات المشحونة بشكل معاكس. على الرغم من أن قوة الروابط الأيونية تنخفض بشكل كبير في الماء، إلا أنها تعتبر أقوى الروابط غير التساهمية. ومع ذلك، فإن الروابط الأيونية أضعف من التساهمية بشكل كبير في المحاليل المائية، لكن مقدار الفرق يعتمد على الظروف ويختلف طول هذه الروابط، ولكنه يتجاوز 0.25 نانومتر.

- **الروابط الهيدروجينية**

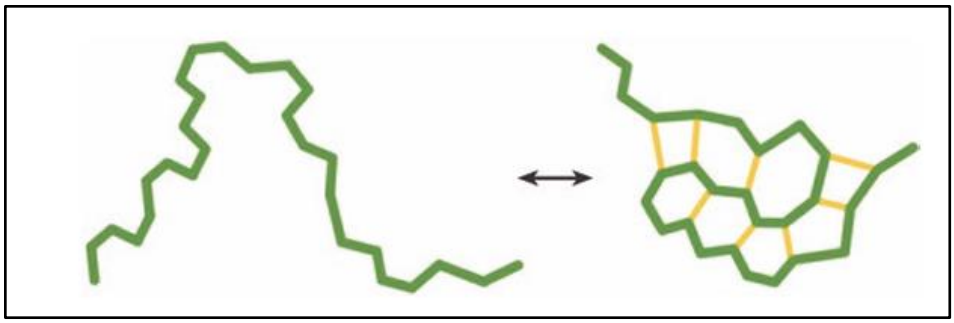
تتكون الروابط الهيدروجينية من المشاركة الجزئية لذرة هيدروجين بين ذرتين سالبتي الشحنة (النيتروجين والأوكسجين). تكون قوة الرابطة في أقوى حالاتها عندما تكون موجهة على طول الرابطة التساهمية بين الهيدروجين وذرة أخرى، كما هو موضح في الشكل 1.4. يبلغ طول الرابطة الهيدروجينية حوالي 0.2 نانومتر. في المحاليل المائية، الروابط الهيدروجينية أضعف عمومًا من الأيونية، لكن ليس بنسبة ثابتة.

- **روابط فان دير فال**
- يمكن أن تظهر هذه الروابط بين أي ذرتين غير مشحونتين لا ترتبطان بواسطة رابطة تساهمية. تدفع الذرات بعضها البعض إذا كان المسافة بينهما أقصر من

حد معين. يمكننا القول أن هذه المسافة الحرجة r0 تتوافق مع مجموع أنصاف أقطار الذرات. عادةً ما يكون قيمة r0 قريبة من 0.35 نانومتر. إذا كانت المسافة بين الذرات تتجاوز r0 (ولكنها أصغر من r02)، فإنها تجذب بعضها البعض، مكونة قوى فان دير فال. هذه الروابط أضعف بمئة مرة من الروابط التساهمية. ومع ذلك، إذا تم تشكيل العديد من روابط فان دير فال في وقت واحد بين ذرات جزيء بوليمر كبير (أو جزيئين)، يمكنها استقرار التشكيل الخاص بالجزيء أو المركب المكون من جزيئين بشكل كبير.

- **التفاعل الكاره للماء**

جزيئات الماء قطبية للغاية، وتشكل شبكة كثيفة من الروابط الهيدروجينية. هذه الروابط تقلل بشكل كبير من إجمالي الطاقة في المحلول المائي. تُدمِّر الواجهات بين جزيئات الماء والمجموعات غير القطبية في الجزيئات الأخرى الشبكة، وبالتالي تزيد من طاقة المحلول. إذا تلامست المجموعات غير القطبية مع بعضها البعض بدلاً من جزيئات الماء، فإن التدمير سيكون أقل، وستكون طاقة المحلول أقل. لذلك، يتم استقرار الاتصال بين المجموعات غير القطبية في المحاليل المائية. بالتالي، لا توجد روابط كارهة للماء، ولكن هناك جذب بين الجزيئات غير القطبية في المحاليل المائية بسبب ما يُسمى التفاعل الكاره للماء.



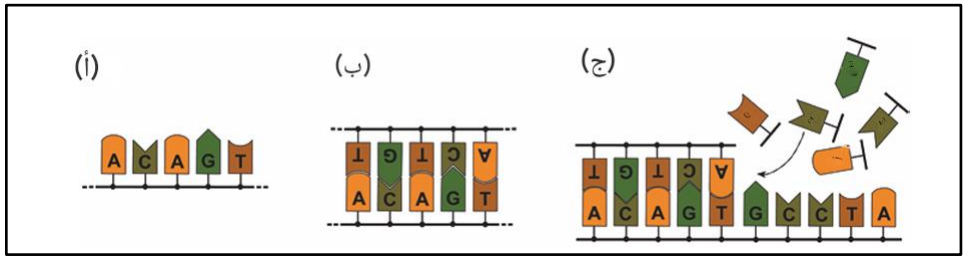
الشكل 1.5 التفاعلات غير التساهمية الضعيفة يمكن أن تستقر بعض التشكيلات لجزيئات السلاسل المرنة. يتم عرض تشكيل عشوائي للسلسلة، الذي لا يتم استقراره بواسطة الروابط الضعيفة، على اليسار. بينما يظهر التشكيل المضغوط لنفس السلسلة على اليمين، والمستقر بواسطة ثماني تفاعلات ضعيفة (موضحة باللون الأصفر أو الرمادي الفاتح في بعض التنسيقات).

تقريبًا جميع الجزيئات الكبيرة البيولوجية هي سلاسل كيميائية خطية. وبفضل مرونة التركيب البنائي، يمكنها تبني العديد من التشكيلات المختلفة. من بين هذه التشكيلات، قد توجد تشكيلات مستقرّة بشكل جيد بواسطة الروابط غير التساهمية بين أجزاء الجزيئات الكبيرة (macromolecules) (انظر الشكل 1.5). هذه التشكيلات مهمة جدًا لحياة الخلية. أثناء عملها داخل الخلية، يجب على الغالبية العظمى من الجزيئات الكبيرة تغيير تشكيلاتها. هذه التغيرات ممكنة فقط لأن تشكيلات الجزيئات الكبيرة ومركباتها يتم استقرارها بواسطة روابط غير تساهمية ضعيفة. لن تكون هذه المرونة الشكلية ممكنة إذا كانت الهياكل الثلاثية الأبعاد (D structures3) للجزيئات مستقرة بواسطة روابط كيميائية تساهمية بدلاً من التفاعلات الضعيفة. بدون هذه المرونة الشكلية لـ الجزيئات الكبيرة، لما كانت الحياة ممكنة. سنعود إلى هذه القضايا ونتائجها مرارًا وتكرارًا في هذا الكتاب.

٣.١. هيكل الـ DNA ووراثة المعلومات الوراثية

١.٣.١. المبادئ العامة

من المقبول عمومًا أن البيولوجيا الحديثة بدأت في عام 1953 عندما اقترح واتسون وكريك هيكل الـ DNA. كان نموذجهم قائمًا على بيانات حيود الأشعة السينية من ألياف الـ DNA. لا تتيح هذه البيانات إعادة بناء هيكل الجزيء بصورة قاطعة وواضحة. يجب على المرء تصميم هيكل افتراضي، حساب نمط الحيود الخاص به، ومقارنته مع نمط الحيود التجريبي. إذا لم يتطابق النمط المحسوب مع البيانات التجريبية، يجب تصميم هيكل مختلف. بهذه الطريقة، يمكن في النهاية إيجاد الحل الصحيح. باستخدام البيانات التجريبية لـ فرانكلين، كان واتسون و كريك أول من اقترح الهيكل الصحيح لـ الـ DNA. كان معروفًا بالفعل في تلك اللحظة أن الـ DNA هو الجزيء الذي يحمل وينقل ال Genetic information. لذلك، كان الجميع يعلم أن إيجاد هيكل الـ DNA أمر بالغ الأهمية في علم البيولوجيا. ومع ذلك، فإن الهيكل نفسه فاق التوقعات لأنه فسر على الفور المبدأ الفيزيائي للوراثة. سننظر في هذا الهيكل في الفقرة الفرعية التالية، بعد شرح مبدأ تسجيل وتكرار المعلومات الوراثية على الرسوم البيانية البسيطة.



الشكل 1.6 تسجيل وتكرار المعلومات الوراثية. (أ) يتم ترميز المعلومات في سلسلة خطية من أربعة عناصر مختلفة (قواعد)، هي A و C و G و T، وهي المجموعات الجانبية لسلسلة الـ DNA أحادية السلسلة (موضحة بالخط الأسود). (ب) هناك تطابق صارم بين تسلسلات السلاسل في الـ DNA مزدوج السلسلة حيث يمكن أن يرتبط A في أحد السلاسل فقط مع T في السلسلة الأخرى، و G يمكن أن يرتبط فقط مع C. وبالتالي، فإن تسلسل العناصر في إحدى السلاسل يحدد تمامًا التسلسل في السلسلة المكملة الأخرى. (ج) أثناء عملية التكرار Replication (إنتاج نسختين من جزيئات الـ DNA من واحدة كقالب)، يتم فصل سلاسل الـ DNA، ويتم بناء السلاسل المكملة على كل من السلاسل الأصلية. من أجل البساطة، يتم عرض تخليق الـ DNA مزدوج السلسلة الناتج عن السلسلة الأصلية فقط.

يمثل هيكل الـ DNA لولبًا مزدوجًا مكونًا من سلسلتين أحاديتين من Polynucleotide (الوحدات المتكررة في السلسلة تسمى Nucleotides). يتم ربط السلاسل معًا بواسطة تفاعلات ضعيفة ويمكن فصلها بوسائل مختلفة، مثل التفاعل مع جزيئات أخرى أو درجات الحرارة المرتفعة. يتكون التركيب البنائي لكل سلسلة من وحدات متكررة متطابقة. تحتوي كل وحدة متكررة قواعد نيتروجينية ، A و C و G و T (انظر الشكل 1.6 أ). يتم ترميز المعلومات الوراثية أو المعلومات الجينية بواسطة تسلسل هذه العناصر، مشابهًا لسلاسل الحروف التي نستخدمها لتسجيل الكلمات والجمل.

إذن، من حيث المبدأ، يتم كتابة المعلومات الوراثية بطريقة طبيعية جدًا، كسلسلة من أربعة حروف. سنناقش لاحقًا في هذا الفصل تحويل هذه المعلومات إلى هيكل البروتينات، وهو عملية بيولوجية أساسية. ومع ذلك، هناك مهمة حاسمة أخرى للخلية. يجب أن يتم تكرار جزيء الـ DNA قبل انقسام الخلية، بحيث يتم نقل نسخة من

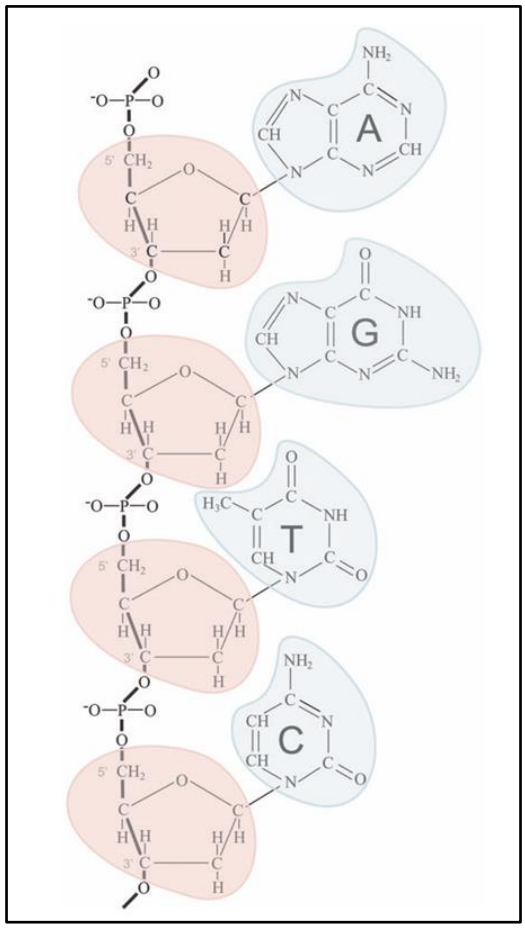
كل جزيء إلى كل خلية انقسمت. ومن المدهش أن المبدأ الجزيئي لهذه العملية يتبع على الفور من هيكل اللولب المزدوج.

تُحفظ سلاسل الـ DNA مزدوجة السلسلة معًا بواسطة العديد من الروابط غير التساهمية. التكوين المتزامن لهذه الروابط ممكن لأن سطح إحدى السلاسل يكمل سطح السلسلة الأخرى (انظر الشكل 1.6 ب). هذا التكامل موجود فقط إذا كانت A في إحدى السلاسل مرتبطة بروابط هيدروجينية ثنائية مع T ، و G مرتبطة مع بروابط هيدروجينية ثلاثية ب C . وبالتالي، يمكن دمج زوجي القواعد AT و GC فقط في الهيكل دون تشويهه، وهذه هي الأزواج الوحيدة الموجودة في الـ DNA مزدوج السلسلة. تعني قاعدة التكامل complementarity rule أن تسلسل العناصر في إحدى السلاسل يحدد تمامًا التسلسل في السلسلة الأخرى. يقدم مبدأ هيكل الـ DNA هذا مبدأً بسيطًا وأنيقًا جدًا لتكرار المعلومات الوراثية. أولاً، يجب فصل السلاسل الأبوية للولب المزدوج Double helix . ثم، يجب أن يتم تخليق السلاسل المكملة الجديدة من Nucleotides على كل سلسلة من السلسلتين الأبويتين لـ اللولب المزدوج Double helix (انظر الشكل 1.6ج). الجزيئات الجديدة من الـ DNA مزدوجة السلسلة الناتجة بهذه الطريقة هي متطابقة مع اللولب المزدوج الأبوي. بالطبع، لا يحدث تخليق السلاسل الجديدة تلقائيًا، بل يتم تحفيزه بواسطة العمل المنسق للعديد من الإنزيمات الخاصة (انظر الفصل 6)، ولكن المبدأ موجود.

٢.٣.١. الهيكل الكيميائي لـ DNA

يتكون اللولب المزدوج لـ DNA من سلسلتين من الـ DNA أحادي السلسلة (ssDNA)، التي يتم ربطها معًا بواسطة تفاعلات غير تساهمية بين مكوناتها. تتكون كل سلسلة من هيكل عظمي من وحدات متكررة وقواعد ملتصقة بكل وحدة كمجموعات جانبية (انظر الشكل 1.7). الوحدة المتكررة للسلسلة تسمى النيوكليوتيد Nucleotide . كل وحدة متكررة في التركيب البنائي تتكون من سكر خماسي ومجموعة فوسفات و قاعدة نيتروجينية. لا تتغير أطوال الروابط والزوايا بين الروابط المتجاورة بشكل ملحوظ. المرونة الشكلية المدهشة لـ ssDNA تعود إلى ستة زوايا دوران في كل وحدة متكررة من التركيب البنائي. وله اتجاهية واضحة، وطريقة ترقيم ذرات الكربون

للسكاريد Saccharide ، الموضحة في الشكل 1.7، تحدد الاتجاهات 3′–5′ أو 5′–3′ على طول التركيب البنائي (من الأسفل إلى الأعلى ومن الأعلى إلى الأسفل، على التوالي، في الشكل 1.7). من الشائع افتراض اتجاه 3′ ← 5′ لسلسلة البولينوكليوتيد عند عرض تسلسل القواعد. الفوسفات في التركيب البنائي مشحونة سلبًا في الظروف العادية (انظر الشكل 1.7)، وهذا يؤثر على العديد من خصائص الـ DNA.



الشكل 1.7 الهيكل الكيميائي لـ ssDNA. كل وحدة متكررة في التركيب البنائي للجزيء (الموضحة بالخطوط السوداء السميكة) تتكون من 2′-ديوكسي ريبوز (المظللة باللون الوردي) وبقايا الفوسفات المشحونة سلبًا. تمثل السلاسل الجانبية (المظللة باللون الأزرق الفاتح) واحدة من القواعد الأربع: الأدينين (A)، الجاوانين (G)، الثايمين (T)، أو السيتوسين (C). ينتمي الأدينين (A) والجاوانين (G) إلى مجموعة البورينات، بينما الثايمين(T) والسيتوسين (C) هما البيريميدينات. الأرقام الرمادية، 3′ و 5′، تظهر الترقيم القياسي لذرات الكربون في التركيب البنائي.

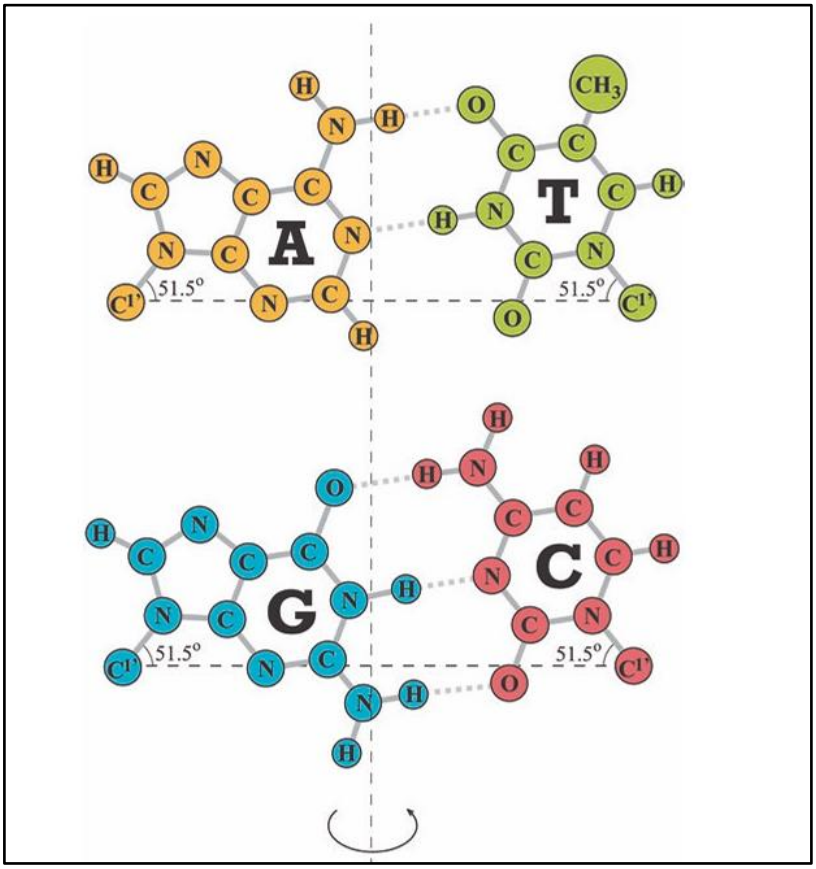
٣.٣.١. اللولب المزدوج

يتكون اللولب المزدوج للـ DNA من سلسلتين من الـ ssDNA مترابطتين معًا بواسطة تفاعلات غير تساهمية. السلاسل في الاتجاه المعاكس للاتجاه (antiparallel). السمة الهيكلية الأكثر أهمية في اللولب المزدوج هي ترابط القواعد، وهو تكوين

الروابط الهيدروجينية بين القواعد من السلاسل المتقابلة. فقط أزواج AT و GC يمكن دمجها بسلاسة في الهيكل المنتظم للولب المزدوج (انظر الشكل 1.8)، وهذه هي الأزواج الوحيدة التي تظهر عادة في الـ DNA مزدوج السلسلة. وبالتالي، فإن تسلسل القواعد في إحدى السلاسل يحدد تمامًا التسلسل في السلسلة الأخرى. هذه خاصية أساسية لوظيفة الـ DNA البيولوجية.

هناك رابطتان هيدروجينيتان في زوج القواعد AT وثلاث روابط في زوج GC (انظر الشكل 1.8). لا تتمتع أزواج القواعد فقط بأبعاد قريبة جدًا، بل أيضًا هندستها الخارجية المتعلقة بالتراكيب البنائية تقريبًا متطابقة. لذلك، في أي من الاتجاهين (AT أو TA وGC أو CG)، يمكن دمج أزواج القواعد بشكل جيد جدًا في هيكل حلزوني موحد للـ DNA.

اللولب المزدوج للـ DNA هو لولب يميني (أن السلم يلتف باتجاه عقارب الساعة) . تقع أزواج القواعد داخل اللولب، بينما التراكيب البنائية في الجزء الخارجي للولب (انظر الشكل 1.9). تكون مستويات أزواج القواعد تقريبًا عمودية على محور اللولب. مع التواء التراكيب البنائية حول محور اللولب، تدور أزواج القواعد حول المحور أيضًا.

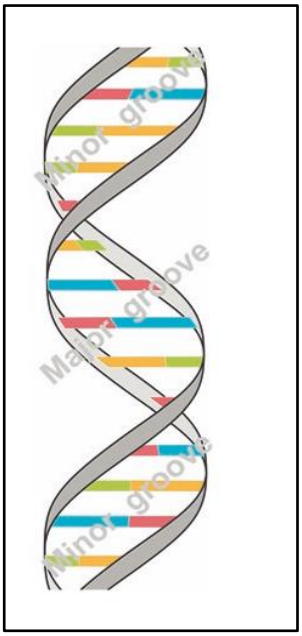


الشكل 1.8 أزواج القواعد المكملة. تم تمثيل الروابط الهيدروجينية بواسطة خطوط منقطة. كما تم تمثيل الروابط التي تربط القواعد بذرات C1′ من deoxyribose. المسافات بين هذه الروابط والزوايا بينها هي نفسها في كلا الزوجين القاعديين. أي من الاتجاهين الاثنين لأزواج القواعد، AT أو TA و GC أو CG، يتناسب بشكل جيد مع هيكل اللولب المزدوج. هذا يتبع من حقيقة أن دوران زوج القواعد حول المحور الموجود في مستوى زوج القاعدة (الموضح بواسطة الخط المنقط العمودي) بمقدار 180° لا يغير من وضع روابط N–C1′. وبالتالي، فإن التراكيب البنائية تحافظ على نفس التشكيل بغض النظر عن تسلسل الـ DNA. من أجل الراحة، تم تمثيل كل قاعدة بلون مختلف (ليس في جميع التنسيقات).

هناك 10.5 زوجًا قاعديًا (bp) لكل لفة من اللولب. القطر الخارجي للولب يبلغ تقريبًا 2.0 نانومتر. يتم فصل لأزواج القواعد بمقدار 0.34 نانومتر على طول محور اللولب.

يسمح هيكل اللولب المزدوج بتفاعل ضعيف ضخم بين قواعد أزواج القواعد المتجاورة، يُسمى تفاعل التراص. هذا هو التفاعل الأكثر أهمية الذي يثبت هيكل اللولب.

من المهم التأكيد مرة أخرى على أن سلاسل اللولب المزدوج محفوظة معًا بواسطة تفاعلات غير تساهمية ضعيفة. ونتيجة لذلك، يمكن فصل السلاسل المكملة للولب المزدوج بسهولة بواسطة البروتينات التي تتفاعل مع الـ DNA، مما يجعل القواعد متاحة للعديد من العمليات الكيميائية الحيوية. سنرى العديد من الأمثلة على مثل هذه العمليات لاحقًا. بشكل عام، يمكن أن يوجد الـ DNA كسلسلة أحادية، على الرغم من أن هذه الشكل نادر.



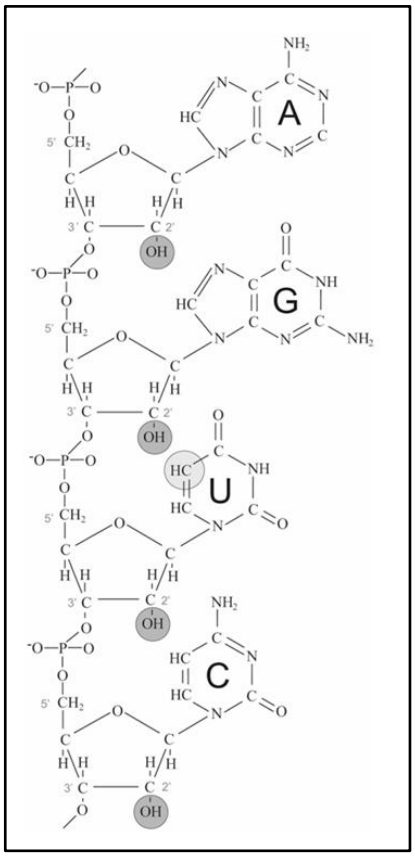
الشكل 1.9 مخطط للولب المزدوج للـ DNA.

التركيب البنائي لكلا السلسلتين (الموضحة باللون الرمادي) تكون في الجزء الخارجي للولب، بينما أزواج القواعد (الموضحة بالألوان المستخدمة في الشكل 1.8) توجد في الداخل، بالقرب من محور اللولب. تكون مستويات أزواج القواعد تقريبًا عمودية على محور اللولب. يحتوي اللولب على أخدودين، الأخدود الصغير والأخدود الكبير. الأخدود الكبير أوسع من الأخدود الصغير. لا توجد ألوان في هذا الشكل في بعض التنسيقات.

٤.١. جزيئات RNA

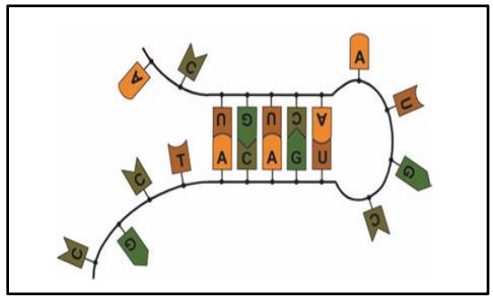
كيميائيًا، RNA (الحمض النووي الريبي) مشابه جدًا لـ DNA. يتم استبدال deoxyribose في DNA بـ ribose في RNA، حيث يتم استبدال أحد الهيدروجينين المرتبطين بذرة الكربون 2′ بمجموعة OH. الفرق الثاني هو أن الثايمين T يتم استبداله بقاعدة مشابهة، وهي اليوراسيل U. يُظهر الشكل 1.10 قطعة من RNA أحادي

السلسلة تحتوي على جميع القواعد الأربعة. على الرغم من أن الاختلافات الكيميائية بين RNA و DNA تبدو صغيرة جدًا، إلا أنها كافية لتمييز العديد من البروتينات المتفاعلة مع الأحماض النووية بين بعضها البعض. يمكن لجزيئات RNA أن تشكل لولبًا مزدوجًا مشابهًا لـ DNA، مع أزواج القواعد AU و GC، ولكن الجزيئات طويلة السلسلة مزدوجة الخيط من RNA نادرة نسبيًا في الحياة. الغالبية العظمى من جزيئات RNA هي أحادية السلسلة. اعتمادًا على تسلسلها، يمكن لبعضها تكوين لوالب قصيرة شبيهة بدبوس الشعر (Hairpin loop) (انظر الشكل 1.11). في بعض الحالات، يمكن أن يشكل التفاعل بين القواعد الهيكل الثلاثي الأبعاد المحدد جيدًا لجزيئات RNA، كما سنرى لاحقًا. تلعب جزيئات RNA أدوارًا متعددة في حياة الخلية، أولًا وقبل كل شيء، RNA، وخاصة mRNA، ينقل المعلومات الوراثية من DNA إلى آلية الترجمة (الريبوسومات) لتخليق البروتينات.



الشكل 1.10 RNA أحادي السلسلة.

تم تمييز الأماكن التي يختلف فيها جزيء RNA عن DNA بدوائر مظللة. أولًا، في جزيئات RNA، يتم استبدال الديوكسي ريبوز في DNA بـ ريبوز يحتوي على مجموعة هيدروكسيل بدلًا من أحد الهيدروجينين في الموضع 2'. أيضًا، يتم استبدال الثايمين بـ اليوراسيل، وهو قاعدة مشابهة تفتقر فقط إلى المجموعة الميثيلية.



الشكل 1.11 مخطط هيكل الشعرة المكونة من سلسلة RNA.

يتكون الهيكل من جزء من اللولب المزدوج يحتوي على خمسة أزواج قاعدية، حلقة دبوس شعرية، وأجزاء من النيوكليوتيدات غير المقترنة عند الأطراف. يمكن لجزيئات RNA أحادية السلسلة الكبيرة أن تشكل العديد من هذه الشعرات.

٥.١. البروتينات

١.٥.١. المبادئ العامة

تؤدي البروتينات معظم الوظائف الرئيسية في الخلية. تقريبًا جميع الإنزيمات التي تحفز التفاعلات الكيميائية الحيوية هي بروتينات. تعمل البروتينات كمنظمات لأغلب العمليات الخلوية. كما أنها تعمل كمحركات جزيئية. البروتينات هي العناصر البنائية للعديد من الهياكل الخلوية. تشكل البروتينات القنوات و المضخات المدمجة في الغشاء الخلوي.

البروتينات، مثل الأحماض الامينية Amino acid، تمثل سلاسل خطية من الوحدات الهيكلية. هناك 20 نوعًا مختلفًا من الأحماض الامينية في البروتين. كما سنرى لاحقًا، يتم ترميز تسلسل هذه الوحدات في كل بروتين بواسطة الجزء المقابل من الـ DNA، وهو الجين. تحتوي الخلية على جهاز معقد خاص يقوم بتخليق سلاسل البروتين وفقًا لتسلسلات النيوكليوتيدات في جيناتها. خاصية رئيسية للبروتينات هي أن كل سلسلة جديدة يتم تخليقها تنطوي بشكل تلقائي إلى هيكل ثلاثي الأبعاد فريد يحدده تسلسل الوحدات الهيكلية في هذه السلسلة. يتم استقرار الهيكل بواسطة التفاعلات الضعيفة بين هذه الوحدات. إن قدرة سلاسل البروتين على التواؤم إلى هياكل ثلاثية الأبعاد محددة هي التي تجعل الحياة ممكنة.

من المهم أيضًا بشكل حاسم أن جميع أنواع البروتينات تُنتج بواسطة نفس الجهاز الخلوي، الذي يقوم بتخليق سلاسل خطية فقط عن طريق إضافة وحدة هيكلية واحدة تلو الأخرى إلى البوليببتيد المتنامي growing polypeptide. يتم تحديد اختيار الوحدة المحددة بواسطة تسلسل النيوكليوتيدات في جين البروتين. وبالتالي، فإن الهيكل الكيميائي الخطي للبوليببتيدات يبسط بشكل هائل تخليقها. كما أنه يبسط

بشكل كبير ترميز الهيكل الثلاثي الأبعاد للبروتين—فقط المعلومات عن تسلسل الوحدات في سلسلة البروتين هي المطلوبة.

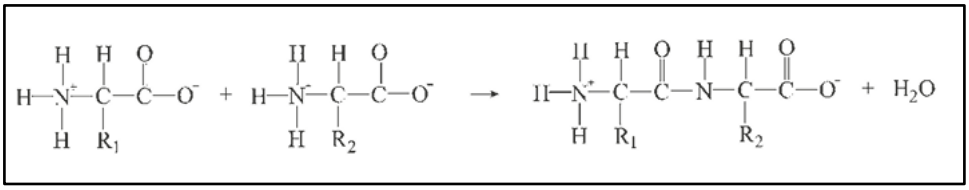
حقيقة أن نفس الجهاز يُستخدم لتخليق جميع البروتينات هي خاصية حاسمة للخلايا الحية. من حيث المبدأ، يمكن أداء الوظائف المختلفة بواسطة جزيئات كبيرة أخرى ذات طبيعة غير بروتينية. نعلم، على سبيل المثال، أن العديد من المضادات الحيوية المعقدة التي تنتجها الخلايا الميكروبية هي ذات طبيعة غير بروتينية.

إن تخليق مثل هذه المضادات الحيوية يتطلب العديد من الإنزيمات الفريدة، التي هي جزيئات كبيرة بحد ذاتها. يمكن للخلايا استخدام مثل هذه المجموعات من الإنزيمات الفريدة فقط لإنتاج عدد محدود جدًا من الجزيئات الكبيرة اللازمة، ولكن هذا الحل غير مقبول كحل عام. في الواقع، إذا كان إنتاج كل إنزيم يتطلب بعض الإنزيمات الفريدة الأخرى، فإن العدد الإجمالي للإنزيمات اللازمة سيذهب إلى ما لا نهاية. الحل الوحيد الممكن هنا هو استخدام نفس مجموعة الإنزيمات لإنتاج جميع، أو تقريبًا جميع، الجزيئات الكبيرة. نعلم الآن أن هذا ممكن بفضل الخاصية المدهشة لسلاسل polypeptides . لننظر الآن في خصائص البروتينات بتفصيل أكبر.

٢.٥.١. هيكل البروتينات

من الناحية الكيميائية، البروتينات هي سلاسل بوليمرية خطية مكونة من وحدات مختلفة، وهي الأحماض الأمينية (amino acids). تحتوي سلاسل البروتينات، التي تسمى البوليببتيدات (polypeptides)، على عدد يتراوح من بضع دزينات إلى 2000 حمض أميني. التركيب البنائي للبروتينات يتكون من وحدات متكررة متماثلة ذات اتجاهية معينة (انظر الشكل 1.12). كل حمض أميني يضيف ثلاث روابط مفردة في التركيب البنائي. الدوران ممكن حول اثنين من هذه الروابط، C–C و N–C، مما يوفر مرونة شكلية عالية جدًا للسلسلة. كل حمض أميني له مجموعة جانبية فريدة تحدد خصائصه. تستخدم الخلايا 20 نوعًا مختلفًا من الأحماض الأمينية لبناء البروتينات (proteins)، وخصائص هذه الأحماض الأمينية تختلف بشكل كبير. بعضها مشحون سلبًا؛ وبعضها يحمل شحنات إيجابية. لها أحجام مختلفة. بعضها قطبي (حيث تكون سلاسلها الجانبية قادرة على تشكيل روابط هيدروجينية مع ذرات أخرى)، بينما البعض

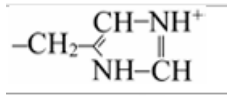
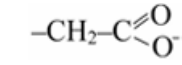
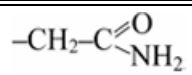
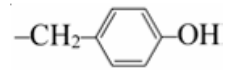
الآخر غير قطبي. تم إعطاء الهياكل الذرية لعدد من الأحماض الأمينية وخصائصها الرئيسية في الجدول 1.1. كما ذكرنا سابقًا، يتم استقرار الهيكل الثلاثي الأبعاد (3 D structure) للبروتين بواسطة التفاعلات غير التساهمية بين الأحماض الأمينية في البوليببتيد. هذه التفاعلات تختلف في كل هيكل. بشكل عام، البروتينات تطوي إلى هياكل ذات طاقة حرة دنيا. تحدد هياكل البروتينات خصائصها الكيميائية الحيوية ووظائفها في الخلية (cell).



الشكل 1.12 تشكيل داي ببتيد بواسطة حمضين أمينيين. R1 و R2 هما المجموعات الجانبية. تحت الـ pH المحايد، يكون الطرف N-terminal للـ البوليببتيد مشحونًا إيجابيًا، بينما يكون الطرف C-terminal مشحونًا سلبًا.

ملاحظة : الطاقة الحرة، G، تعرف بالمعادلة G = E – TS، حيث E هي طاقة النظام المعني، S هي الإنتروبيا (الاختلاط) للمركبات المشاركة، وT هي درجة الحرارة المطلقة. تتغير قيمة S في التفاعلات الكيميائية والتحولات الشكلية. تشكيل هيكل ثلاثي الأبعاد فريد بواسطة سلسلة البروتين يقلل من الإنتروبيا، ولكن في الهيكل المستقر، يتم تعويض هذا النقص بواسطة انخفاض في E نتيجة للعديد من التفاعلات الضعيفة بين الذرات.

الجدول 1.1 بعض الأحماض الأمينية التي تظهر في البروتينات و أكواد الـ RNA الخاصة بها.

مجموعة الجانبية للحمض الأميني	الترميز بثلاثة حروف	النوع	البنية الكيميائية للمجموعة الجانبية	الرمز
ألانين (Alanine)	Ala	غير قطبي (Nonpolar)	$-CH_3$	gca ،gcc ، gcg ،gcu
جلايسين (Glycine)	Gly	غير قطبي (Nonpolar)	$-H$	gga ، ggc ، ggg ،ggu
هيستيدين (Histidine)	His	موجب الشحنة (Positively charged)		cac ،cau
حمض الأسبارتيك (Aspartic acid)	Asp	سالب الشحنة (Negatively charged)		gac ،gau
أسباراجين (Asparagine)	Asn	غير قطبي (Uncharged polar)		aac ،aau
التيروزين (Tyrosine)	Tyr	غير قطبي (Uncharged polar)		uac ،uau

العدد الهائل من تسلسلات البوليببتيد (polypeptide) يمكن أن يتم تصنيعه من 20 نوعًا مختلفًا من الأحماض الأمينية (amino acids). على سبيل المثال، بالنسبة polypeptide مكون من 100 حمض أميني (amino acids)، هناك 20^{100} احتمالًا مختلفًا. ومع ذلك، فقط جزء صغير جدًا من العدد الإجمالي للبوليببتيدات (polypeptides) يتشكل في هياكل ثلاثية الأبعاد مستقرة وفريدة. غالبية سلاسل البوليببتيد (polypeptide) في البروتينات (proteins) تتمتع بهذه الخاصية، وهو أمر ضروري لوظيفتها. تم اختيار تسلسلات البروتينات (proteins) بواسطة التطور (evolution) من بين الكم الهائل من الاحتمالات، ونحن نعلم أن البروتينات

(proteins) تؤدي مهامها بكفاءة ودقة مذهلة. لكن هذا لا يعني أنه لا يمكن تصميم بروتين (protein) أفضل لمهمة معينة.

تتيح تنوع الأحماض الأمينية (amino acids) صنع جزيئات البروتينات (proteins) بتنوع غير محدود تقريبًا في الخصائص. هناك بروتينات (proteins) تتعرف على جزيئات أخرى وترتبط بها بدقة وفاعلية عالية. تعمل البروتينات (proteins) كإنزيمات (enzymes) ويمكنها تحفيز مجموعة ضخمة من التفاعلات الكيميائية الحيوية. في بعض الحالات، تكون هذه التفاعلات عمليات معقدة متعددة الخطوات وتعمل البروتينات (proteins) مثل الآلات الجزيئية، كما سنناقش في الفصول القادمة. على الرغم من أن العديد من المهام المتنوعة يمكن أن تحلها الأحماض النووية (nucleic acids)، إلا أن قدرات الجزيئات المعتمدة على البوليببتيدات (polypeptides) أكبر بكثير. يُظهر العمود الأخير في الجدول الأكواد النيوكليوتيدية (nucleotide codes) للأحماض الأمينية المقابلة (انظر القسم 1.6).

من السهل الآن تحديد تسلسل الأحماض الأمينية (amino acids) في بروتين (protein) معين. كان من الصعب جدًا، حتى وقت قريب، الحصول على هيكله الثلاثي الأبعاد (structure 3D)، حيث كانت هذه المهمة تتطلب شهورًا وأحيانًا سنوات من العمل. ومع ذلك، فإن الهيكل الثلاثي الأبعاد (D structure3) مطلوب لفهم كيفية أداء البروتين (protein) لوظيفته. على مدار بضعة عقود، عمل الباحثون في مئات المختبرات حول العالم بجد لتحديد هذه الهياكل. تم تحديد حوالي 180,000 هيكل ثلاثي الأبعاد للبروتينات (structures of proteins3D) بواسطة تحليل الأشعة السينية (X-ray analysis) و الرنين المغناطيسي النووي (NMR). في نفس الوقت، حاول العديد من الباحثين الحصول على الهياكل عن طريق محاكاة الكمبيوتر (computer simulation) لطي البروتين (protein)، باستخدام تسلسل الأحماض الأمينية (amino acids) في سلسلة البوليببتيد (polypeptide). كانت الأساليب الحسابية تعتمد على حساب طاقة جميع التفاعلات بين الذرات لكل تشكيل للسلسلة تم الحصول عليه في المحاكاة.

ومع ذلك، كانت دقة حسابات الطاقة غير كافية، ولم تحقق الطريقة سوى نجاح محدود جدًا. وجاء الاختراق غير المتوقع من اتجاه آخر. في عام 2016، قرر مجموعة من الباحثين تطبيق نهج يعتمد على الذكاء الاصطناعي (artificial intelligence) لمشكلة طي البروتين (protein folding). الذكاء الاصطناعي هو برنامج حاسوبي يحسن قوته التنبؤية عن طريق تقدير النتائج السابقة وتصحيح نفسه. بالطبع، أصبح تطبيق هذا النهج على مشكلة طي البروتين (protein folding) ممكنًا فقط لأن حوالي 200,000 هيكل ثلاثي الأبعاد (structure 3D) لبروتينات متنوعة كانت متاحة من الدراسات التجريبية. تم استخدام مقارنة التنبؤات السابقة للبرنامج مع الهياكل التي تم تحديدها تجريبيًا في "التعلم الذاتي" له. على مدار السنوات القليلة التالية، أصبح من الواضح أن هذا النهج قادر على حل المشكلة بدقة وكفاءة مذهلة. في النصف الثاني من عام 2022، قام الفريق الرائد من الباحثين بتحديد الهياكل الثلاثية الأبعاد (structure 3D) لأغلب البروتينات (proteins) التي كان معروفًا تسلسلها. تم إيداع أكثر من 200 مليون هيكل متنبأ به في قاعدة بيانات الوصول المفتوح (open-access database) بحيث يمكن للجميع استخدامها الآن في البحث.

تحليل الهياكل الثلاثية الأبعاد (structure 3D) للبروتينات، التي تحتوي على آلاف الذرات، يعد أمرًا صعبًا أيضًا بدون برامج حاسوبية خاصة. يتم تبسيط التحليل الهيكلي للبروتينات بحقيقة أن هناك نوعين شائعين من الأنماط الهيكلية في غالبية البروتينات (proteins).

النمط الأول هو اللولب (α-helix) α. يمثل لولبًا يمينيًا مع 3.6 حمض أميني (amino acids) لكل لفة لولب. يتم استقراره بواسطة الروابط الهيدروجينية بين مجموعات N–H و O=C في التركيب البنائي للبروتين (انظر الشكل a1.13). تقع مجموعات الأحماض الأمينية الجانبية خارج اللولب α ولا تؤثر على هيكل اللولب (انظر الشكل b1.13).

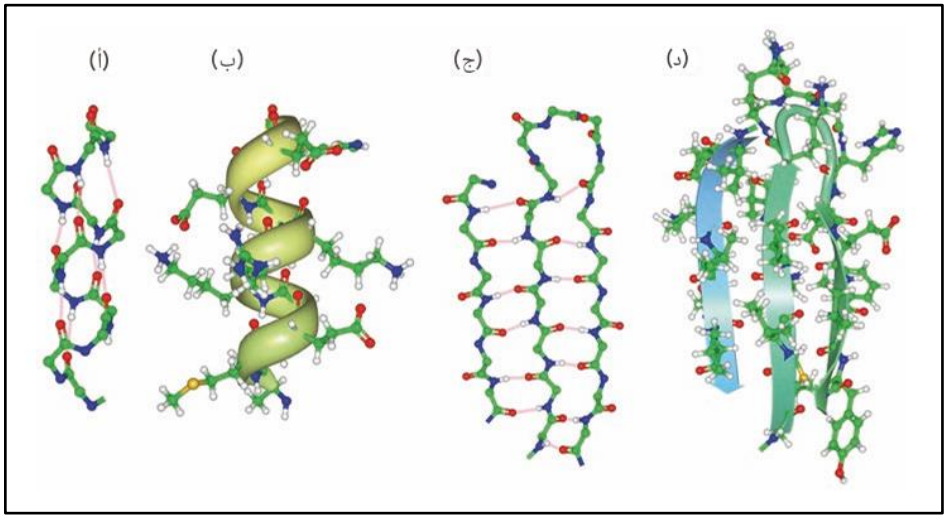
النمط الثاني هو الورقة (β-sheet) β. يتم استقراره أيضًا بواسطة الروابط الهيدروجينية بين نفس مجموعات التركيب البنائي (انظر الشكل c1.13). يتشكل التركيب البنائي في هذا النمط إلى سطح شبه مستوٍ. تقع مجموعات الأحماض

الأمينية الجانبية تحت أو فوق السطح (انظر الشكل d1.13)، لذا هيكل الورقة β مستقل، تقريبًا، عن مجموعات الأحماض الأمينية المدمجة. على الرغم من أن ذرات التركيب البنائي للبروتين فقط تشارك في الروابط الهيدروجينية التي تثبت اللولب α و الورقة β، إلا أن المجموعات الجانبية تؤثر على ميل الأحماض الأمينية المختلفة لأن تكون جزءًا من أي من الأنماط الهيكلية.

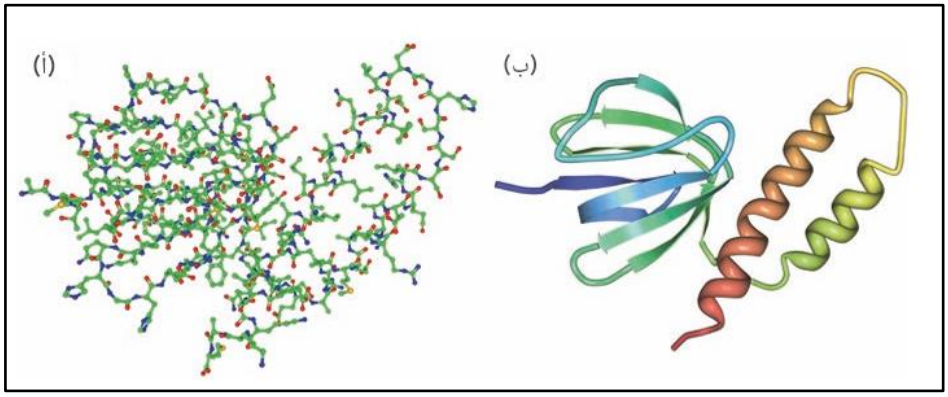
من الشائع، في رسم البروتينات (proteins)، استبدال اللولب α و الورقة β بشرائط (انظر الشكل 1.14). على الرغم من أن هذا التمثيل يتخطى العديد من التفاصيل، بعضها أساسي جدًا، إلا أنه يعطي صورة عامة جيدة عن هيكل البروتين. بالطبع، تحتوي الهياكل الثلاثية الأبعاد (D structures3) للبروتينات على العديد من القطاعات الأخرى غير المنتظمة. تتفاوت الكسر الإجمالي لهذه القطاعات غير المنتظمة، وكذلك الكسر من القطاعات في اللولب α و الورقة β، بشكل كبير بين البروتينات (proteins) المختلفة. بشكل عام، يمكن لكل حمض أميني (amino acid) أن يساهم في استقرار الهيكل من خلال التفاعل مع أحماض أمينية أخرى، جزيئات الماء (water molecules)، أيونات (ions)، وجزيئات صغيرة أخرى. تُظهر الأشكال 1.15 أربع هياكل للبروتينات توضح تنوع الهياكل البروتينية.

خاصية أخرى للبروتينات هي أساسية لدورها البيولوجي. يمكن تغيير هياكل البروتينات (protein structures) بسهولة خلال أدائها لوظيفتها. هذه التغيرات ممكنة فقط لأن الهياكل مستقرة بواسطة تفاعلات ضعيفة بين مجموعات البروتينات (proteins) الكيميائية، لذا فإن التغيرات لا تتطلب الكثير من الطاقة.

يمكن أن تتسبب التغيرات الهيكلية العالمية في البروتين نتيجة لربط جزيء آخر بموقع محدد من البروتين (protein). يمكن أن يكون هذا الجزيء ركيزة (substrate) لتفاعل كيميائي تحفزه الإنزيمات (enzymes)، أو جزيء أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) الذي يعمل كمصدر للطاقة للعديد من العمليات الكيميائية الحيوية، أو جزيء كبير (macromolecule) آخر (انظر الشكل 2.8).

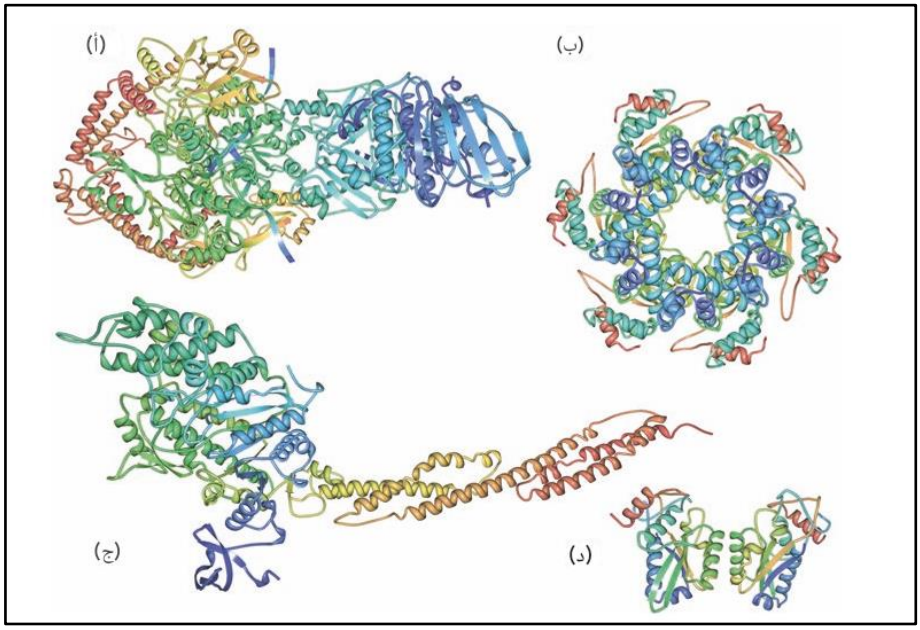


الشكل 1.13 الأنماط الهيكلية الرئيسية للبروتينات، اللولب (α-helix) α و الورقة β (β-sheet). فقط ذرات التركيب البنائي ل (polypeptide) تشارك في شبكات الروابط الهيدروجينية (الموضحة بالخطوط المنقطة) التي تثبت هذه الأنماط الهيكلية (أ، ج). من أجل الوضوح، تم إخفاء مجموعات الأحماض الأمينية الجانبية وذرات الهيدروجين التي لا تشارك في الروابط الهيدروجينية في الألواح (أ) و (ج). تقع مجموعات الأحماض الأمينية الجانبية خارج هذه الأنماط الهيكلية للهيكل العظمي (ب، د). تحتوي الألواح (ب) و (د) أيضًا على تمثيل الشرائط للهيكل العظمي للـ اللولب (α-helix) α و الورقة (β-sheet) β، والتي تستخدم على نطاق واسع في رسم هياكل البروتين (انظر أدناه). في التنسيقات الملونة للشكل، يتم تمثيل ذرات الكربون (carbon) و الأوكسجين (oxygen) و النيتروجين (nitrogen) و الهيدروجين (hydrogen) باللون الأخضر والأحمر والأزرق والرمادي، على التوالي. تم الحصول على الصور من RCSB PDB باستخدام أداة البيولوجيا الجزيئية (Molecular Biology Toolkit) (Moreland et al., 2005, BMC Bioinformatics, 6:21).



الشكل 1.14 طريقتان لتمثيل هياكل البروتينات. (أ) تعرض الصورة هيكل وحدة الإبسيلون من F1-ATPase (Wilkens & Capaldi, J. Biol. Chem., 1998. 273, 26645–51; PDB ID: 1BSN) في ت. القطاعات الرفيعة غير الشرائحية في السلسلة (Non-β-strand, non-α-helix regions) تمثل بنية البروتين التي لا تتخذ شكل اللولب (α-helix) α أو الورقة (β-sheet) β، وهذه القطاعات عادة ما تُعتبر غير منتظمة أو مرنة. تسمى هذه المناطق أحيانًا المناطق غير المنتظمة (Unstructured regions) أو المناطق المرنة (Flexible regions)، حيث لا تتبنى أي بنية ثابتة ومتكررة مثل اللولب α أو الورقة β. قد تكون هذه المناطق مسؤولة عن التنقل والتفاعل في البروتينات، وتلعب أدوارًا مهمة في عمليات مثل التفاعل مع جزيئات أخرى أو تعديل البروتينات. على الرغم من أن هذه المناطق قد لا تظهر بنية ثابتة تحت ظروف معينة، يمكن أن تتبنى بنية محددة عندما ترتبط بجزيئات أخرى (تُعرف هذه الظاهرة بالبنية المعتمدة على التفاعل induced fit). (ب) نفس الهيكل مُعرض في تمثيل الشرائط تم الحصول على الصور من RCSB PDB باستخدام أداة البيولوجيا الجزيئية

(Molecular Biology Toolkit) (Moreland et al., 2005, BMC Bioinformatics, 6:21).



الشكل 1.15 تنوع هياكل البروتينات. (أ) DNA topoisomerase (Schmidt et al., Nat. Struct. Mol. Biol., 2012. 19, 1147–54; PDB ID: 4GFH) يحفز مرور جزء من الـ DNA مزدوج السلسلة عبر جزء آخر. (ب) Helicase (Enemark, E.J. and L. Joshua-Tor, Nature, 2006. 442, 270–5; PDB ID: 2GXA) هو البروتين الذي يتحرك على طول اللولب المزدوج ويفككه. يتكون البروتين من ست وحدات فرعية متطابقة. (ج) Motor protein non-muscle myosin (Chinthalapudi et al., PDB, 2016; PDB ID: 2YCU). (د) Restriction endonuclease Bam HI (Aggarwal & Newman, Structure, 1994. 2, 439–52, PDB ID: 1BAM)،

الإنزيم الذي يرتبط بأجزاء الـ DNA ذات التسلسل GGATCC ويقطع كلا السلسلتين. يتكون البروتين من وحدتين فرعيتين متطابقتين. تم الحصول على الصور من RCSB PDB باستخدام أداة البيولوجيا الجزيئية

٦.١. الرمز الوراثي (Genetic Code)

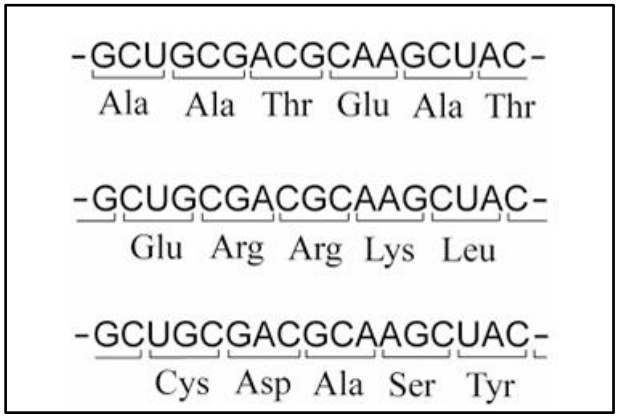
من الناحية الكيميائية، البروتينات (proteins) هي سلاسل خطية من الأحماض الأمينية (amino acids). لذلك، كل المعلومات اللازمة لإعادة إنتاج بروتين معين

موجودة في تسلسل النيوكليوتيدات في الجين، الذي يحدد تسلسل الأحماض الأمينية في سلسلة البوليببتيد (polypeptide chain). يتم تحديد طي البوليببتيد (folding) إلى هيكل ثلاثي الأبعاد فريد ووظيفة البروتين المحتملة بشكل كامل بواسطة هذا التسلسل. يمكن كتابة تسلسل الأحماض الأمينية كسلسلة من الحروف، وهذا هو بالضبط كيف يتم كتابتها في جزيئات الـ DNA. بالطبع، هناك 20 نوعًا مختلفًا من الأحماض الأمينية (amino acids) في البروتينات (proteins) وأربع قواعد مختلفة فقط في الـ (DNA) DNA. لذا، يتطلب الأمر أكثر من Nucleotide واحد لترميز حمض أميني (amino acid) معين. هناك 4 × 4 = 16 كلمة من حرفين يمكن تكوينها من أربعة أحرف مختلفة، و4 × 4 × 4 = 64 كلمة من ثلاثة أحرف. لذلك، لترميز 20 حمضًا أمينيًا، يلزم وجود رمز مكون من ثلاث حروف على الأقل. لذا، ليس من المفاجئ أن الطبيعة استخدمت رمزًا ثلاثيًا لتسجيل تسلسلات البروتين بواسطة قواعد الـ DNA. هناك أكثر من رمز ثلاثي (codon) واحد يرمز لكل حمض أميني (باستثناء الميثيونين (methionine) و التربتوفان (tryptophan)، اللذان يتم ترميزهما بواسطة رمز واحد (codon)). يتم عرض الرموز الوراثية لبعض الأحماض الأمينية (amino acids) في الجدول 1.1. الرموز الموضحة في الجدول هي رموز RNA لأن جزيئات RNA تُستخدم كوسائط لنقل المعلومات الوراثية (genetic information) من الـ DNA إلى البروتينات (proteins) (سيتم مناقشته لاحقًا في هذا الفصل). هناك أيضًا ثلاث رموز STOP، وهي UAA و UAG و UGA. هذه الرموز تنهي تخليق سلسلة البروتين. هناك رمز خاص (special codon) واحد وهو aug الذي يرمز لـ الميثيونين (methionine). يُستخدم هذا الرمز لبداية سلسلة البروتين. يتم استخدام آلية إضافية لتمييز رموز البدء AUG (start codons) عن نفس الرموز الداخلية للجينات، والتي يجب ألا تُستخدم كنقاط بداية. جزء من الـ DNA الذي يرمز لتسلسل الأحماض الأمينية (amino acid sequence) للبروتين هو جين (gene) هذا البروتين.في مناطق الترميز (Coding sequences)، الكودونات متجاورة دون فواصل، لكن في كثير من الجينات (خصوصًا في حقيقيات النوى) توجد إنترونات تقطع تسلسل الكودونات. لذا، يبدو كما لو كان نصًا إنجليزيًا عاديًا حيث تم حذف جميع الفراغات بين الكلمات. نتيجة لذلك، يمكن لأي قطعة من الـ DNA أن ترمز، من حيث المبدأ، إلى ثلاث سلاسل بولي ببتيدية مختلفة يتم الحصول عليها من خلال تغيير إطار القراءة (reading frame) (انظر

الشكل 1.16). بالطبع، يجب أن يبدأ كل جزء ترميز من الرمز AUG، وهذا يحدد إطار القراءة الصحيح (correct reading frame).

من المثير للاهتمام أن بعض الفيروسات (انظر القسم 11.1) تستخدم التغيير في الإطار (frameshift) لترميز بروتينات (proteins) مختلفة بواسطة شرائح متداخلة من الـ DNA. يتيح هذا التداخل لهم الحصول على طول DNA إجمالي أصغر، وهو أمر مهم لتكاثرها.

كما كتبنا سابقًا، فإن الرمز الوراثي (genetic code) شبه عالمي مع وجود استثناءات محدودة في الميتوكوندريا وبعض الكائنات الدقيقة.



الشكل 1.16 تغيير إطار القراءة (reading frame) في تسلسل النيوكليوتيدات (nucleotide sequence) يغير تمامًا تسلسل الأحماض الأمينية (amino acids) التي يتم ترميزها بواسطة نفس قطعة الـ RNA.

٧.١. من الحمض النووي إلى البروتينات

تُسجَّل المعلومات المتعلقة بتسلسل البروتينات في الحمض النووي (DNA)، ومعرفة الشفرة الجينية تتيح لنا بسهولة تحويل تسلسل قواعد الحمض النووي إلى تسلسل الأحماض الأمينية. ومع ذلك، فإن هذه العملية ليست بسيطة بالنسبة للخلية التي يجب عليها تنفيذ عملية تخليق البروتينات بناءً على تسلسل Nucleotide في الجينات. لا يوجد تطابق كيميائي مباشر بين الكودونات codons المكونة من ثلاثة أحرف والأحماض الأمينية، كما هو الحال في التكامل بين القواعد في اللولب المزدوج.

لذلك، لا توجد طريقة مباشرة لقراءة المعلومات المشفرة في جزيئات الحمض النووي واستخدامها في تخليق البروتينات.

تخليق البروتين هو عملية معقدة تتضمن نظاماً مفصلاً من التنظيم، وجزء كبير من هذا الكتاب سيخصص لتفصيل هذه العملية. وهنا سنقوم فقط بتقديم لمحة موجزة عن خطواتها وعناصرها الرئيسية. البروتينات لا تُصنع مباشرة على جزيئات الحمض النووي (DNA).

بدلاً من ذلك، هناك خطوة وسيطة في العملية تُسمى النسخ (Transcription). خلال عملية النسخ، تقوم الخلية بتخليق جزيئات الحمض النووي الريبي (RNA) التي تتوافق مع الجينات الفردية (أو مجموعات من الجينات) على المقاطع المقابلة من الحمض النووي (DNA). تُعرف هذه الجزيئات باسم الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA). تبدأ عملية التخليق عند نقاط خاصة في الحمض النووي، وتُنفذ بواسطة مجموعة من البروتينات، أبرزها إنزيم RNA بوليميريز(RNA Polymerase). تقع نقاط البداية هذه أعلى الجينات (upstream).

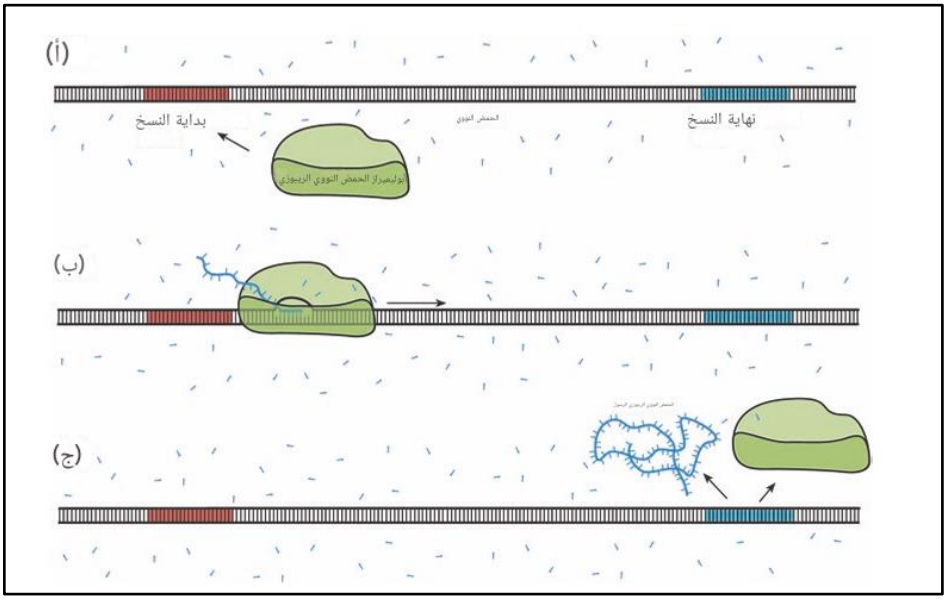
يقوم إنزيم RNA بوليميراز بفك بعض أزواج القواعد من الحمض النووي، مما يتيح كشف القواعد المقابلة. يُستخدم أحد شريطي الحمض النووي كقالب لتخليق الحمض النووي الريبي المرسال. يعمل إنزيم RNA بوليميراز كمحفز لتمديد سلسلة الحمض النووي الريبي المرسال بإضافة نيوكليوتيد واحد في كل خطوة من خطوات التخليق. يُحدد الريبونيوكليوتيد Ribonucleotide المضاف بناءً على نفس قواعد التكامل المستخدمة في بنية الحمض النووي، مع استبدال الثايمين (Thymine) باليوراسيل (Uracil) في سلسلة الحمض النووي الريبي. عند إضافة ريبونيوكليوتيد إلى السلسلة المتنامية من الحمض النووي الريبي، يتحرك الإنزيم إلى زوج القواعد التالي في الحمض النووي. وفي الوقت نفسه، يفتح زوجاً آخر من القواعد أمامه (انظر الشكل 1.17). تُسحب الريبونيوكليوتيدات اللازمة للتخليق من المحلول المحيط.

يؤدي التخليق إلى تكوين لولب مزدوج هجين من الحمض النووي والحمض النووي الريبي (DNA/RNA). وخلف إنزيم RNA بوليميراز المتحرك، تنفصل نهاية سلسلة الحمض النووي الريبي المرسال المتنامية عن شريط الحمض النووي، وتتحد شريطي

الحمض النووي معاً مرة أخرى. وعندما يصل إنزيم RNA بوليميراز إلى نهاية مقطع النسخ، يتم تحرير الحمض النووي الريبي المرسال الفردي.

من الملائم للخلية أن تحتوي على جزيئات الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA) كوسائط في عملية تخليق البروتينات. بناءً على الحاجة المتغيرة إلى بروتين معين، يمكن أن يكون هناك عدد أكبر أو أقل من نسخ جزيئات mRNA المقابلة داخل الخلية. يمكن زيادة أو تقليل هذا العدد بمرور الوقت، حيث لا يتم فقط تخليق جزيئات mRNA باستمرار داخل الخلية، بل يتم أيضاً تكسيرها وهضمها. ورغم أن جزيئات mRNA قد تتكون من بضعة آلاف من النيوكليوتيدات، إلا أنها، في المتوسط، أقصر بكثير من جزيئات الحمض النووي (DNA) التي تقوم بترميزها.

وهكذا، في عملية النسخ، وهي المرحلة الأولى من تخليق البروتينات، يتم نقل المعلومات المطلوبة من الحمض النووي إلى تسلسل النيوكليوتيدات في mRNA. ومع ذلك، فإن النسخ لا يُبسط عملية تحويل المعلومات الجينية إلى تسلسل الأحماض الأمينية في البروتينات. لا توجد علاقة تكاملية بين كودونات mRNA والأحماض الأمينية، لذا يتعين على الخلية استخدام مُحولات خاصة في عملية تخليق البروتينات.



الشكل 1.17: عملية نسخ الجين بواسطة إنزيم RNA بوليميراز. تنتج هذه العملية جزيء mRNA الذي يرمز للجين (أو جزيء RNA الذي تستخدمه الخلية لأغراض أخرى، كما سيتم شرحه لاحقاً). (أ) تبدأ العملية عندما يرتبط إنزيم RNA بوليميراز بموقع الحمض النووي الذي يحتوي على تسلسل خاص، وهو نقطة البداية لعملية النسخ. (ب) يقوم الإنزيم بفك عدد قليل من أزواج القواعد في الحمض النووي ويبدأ بتخليق الحمض النووي الريبي (RNA) باستخدام الشريط المُرمِّز من الحمض النووي كقالب. بعد أن يرتبط الريبونيوكليوتيد المطلوب (الموضح كجسيمات صغيرة مبعثرة حوله) من المحلول المحيط ب نيوكليوتيد الحمض النووي المقابل، يربطه الإنزيم بسلسلة mRNA المتنامية. في نهاية كل خطوة، يتحرك إنزيم RNA بوليميراز إلى القاعدة التالية على القالب. (ج) ينفصل إنزيم RNA بوليميراز وجزيء mRNA الجديد المُصنَّع عن الحمض النووي عندما يصل الإنزيم إلى نهاية الجين، وهو موقع على الحمض النووي يحتوي على تسلسل خاص.

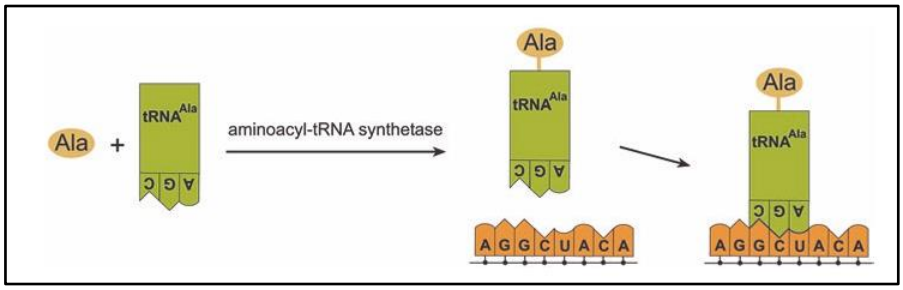
التخليق، المعروف باسم الترجمة (Translation).

تمثل المحولات فئة خاصة من جزيئات RNA تُعرف باسم RNA الناقل (tRNAs). يمكن لكل جزيء tRNA حمل حمض أميني محدد له والارتباط بالكودون المضاد

(anticodon) المقابل. تحتوي جزيئات tRNA على حوالي 80 نيوكليوتيد وتطوي إلى تراكيب مدمجة ومحددة للغاية. هذه الطول النسبي ضروري لضمان تحديد هذه الجزيئات بشكل دقيق لكل من كودونات mRNA والحمض الأميني المقابل. لذلك، هناك عدد أقل من جزيئات tRNA بفضل ظاهرة الاهتزاز (Wobble pairing)، حيث يستطيع tRNA واحد التعرف على أكثر من كودون.

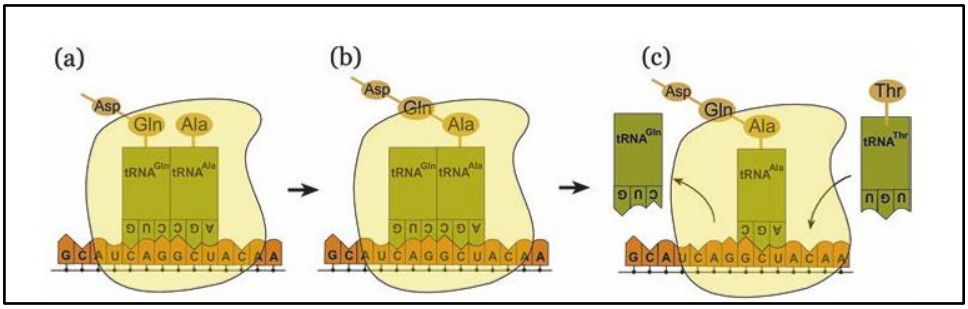
يتم تحديد خصوصية الكودون لجزيء tRNA من خلال مقطع مكون من ثلاثة نيوكليوتيدات (الكودون المضاد)، والذي يحتوي تسلسله على تكامل مع تسلسل الكودون المقابل. يمكن لكل جزيء tRNA حمل الحمض الأميني المناسب له. يتم تحديد خصوصية جزيء tRNA لحمض أميني معين من خلال بعض العناصر في بنية tRNA، ويعد تسلسل الكودون المضاد أحد هذه العناصر. ومع ذلك، فإن جزيئات tRNA لا تتعرف على الأحماض الأمينية المطلوبة بنفسها.

يتم إرفاق الحمض الأميني بجزيء tRNA الخاص به بواسطة إنزيمات خاصة تُسمى (aminoacyl-tRNA synthetases)، والتي تحفز تكوين الرابطة التساهمية بين الحمض الأميني وtRNA المقابل. لكل حمض أميني، تحتوي الخلية على إنزيم aminoacyl-tRNA synthetase المحدد الذي يتعرف على هذا الحمض الأميني وtRNA المقابل له (انظر الشكل 1.18).



الشكل 1.18: تكوين جزيء aminoacyl-tRNA وارتباطه بـ mRNA. في هذه العملية، يتم ربط الحمض الأميني، وهو الألانين Alanine في المثال الموضح، بشكل تساهمي بجزيء tRNA^Ala بواسطة إنزيم aminoacyl-tRNA synthetase الخاص بالألانين. يمكن لهذا الإنزيم فقط تحفيز تكوين الرابطة بين الألانين وtRNA^Ala. جزيء tRNA^Ala مع الألانين Alanine المرتبط به، الذي

يتم الحصول عليه بهذه الطريقة، يكون قادراً على الارتباط بالكودون المقابل في mRNA، وهو GCU.



الشكل 1.19: تخليق البروتين على الريبوسوم Ribosome . (أ) يتفاعل جزيئي aminoacyl-tRNA (الموضحين باللون الأصفر) داخل الريبوسوم مع الكودونات المقابلة في mRNA (الموضح باللون البني الفاتح)، مكونين أزواج قواعد تكاملية. لم يرتبط جزيء aminoacyl-tRNA^Ala (tRNA الذي يحمل الحمض الأميني ألانين) بعد بسلسلة البولي ببتيد المتنامية. (ب) يتم استبدال الرابطة التساهمية بين tRNA^Gln والحمض الأميني جليسين بالرابطة التساهمية بين الجليسين والألانين. يتم تحريك aminoacyl-tRNA^Ala، وmRNA، وtRNA^Gln المُفرغ إلى اليسار داخل الريبوسوم. (ج) يتم تحرير tRNA^Gln من المركب. يمكن لجزيء aminoacyl-tRNA جديد الارتباط بالموقع الشاغر الآن في الريبوسوم. الريبوسوم في هذا الرسم ليس بمقياس حقيقي؛ حجمه الفعلي أكبر بكثير.

الأحماض الأمينية المرتبطة بجزيئات tRNA تشكل ركائز لتخليق البروتين. تتم هذه العملية في الريبوسوم، وهو آلة تحفيزية كبيرة ومعقدة تتكون من أكثر من 50 بروتينًا وعدد من جزيئات الحمض النووي الريبوزي الريبوسومي (rRNAs). يُستخدم جزيء mRNA المرتبط بالريبوسوم Ribosome كقالب لعملية التخليق. يُوضح الشكل 1.19 المخطط العام للعملية. يرتبط الريبوسوم بجزيء mRNA ويلتقط، واحدًا تلو الآخر، جزيئات tRNA المطلوبة مع الأحماض الأمينية المرتبطة بها (aminoacyl-tRNA) من المحلول المحيط.

في كل خطوة من عملية التخليق، يتم تحديد اختيار aminoacyl-tRNA بناءً على كودونات mRNA. عندما يتم وضع جزيء aminoacyl-tRNA المطلوب بشكل صحيح داخل الريبوسوم، يتم استبدال الرابطة التساهمية بين tRNA والحمض الأميني بالرابطة التساهمية بين هذا الحمض الأميني والنهاية المتنامية لسلسلة البولي ببتيد. بعد ذلك، يتم تحرير جزيء tRNA المُفرغ من الريبوسوم. تنتهي عملية التخليق عندما يتم الوصول إلى كودون الإيقاف، ويُطلق البروتين الجديد من الريبوسوم.

٨.١. الملاحظات الختامية

قمنا هنا بتوضيح العمليات الأساسية للحياة، وهي تخزين المعلومات الجينية في الحمض النووي (DNA) ونسخها، ونقل المعلومات إلى الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA) فيما يُعرف بالنسخ (Transcription)، وتخليق البروتين المعتمد على mRNA، والذي يُعرف بالترجمة (Translation). عملية تحويل المعلومات الجينية إلى هياكل بروتينية تتضمن العديد من الإنزيمات ، وهي عملية معقدة بتنسيق وتنظيم دقيق للغاية. هذا هو أحد العمليات الأساسية للحياة، حيث يسمح للخلية بإنتاج جزيئات بروتينية كبيرة ذات تنوع هيكلي ووظيفي هائل، ويعد مذهلاً في كفاءته. دعونا نلخص مرة أخرى ميزاته الرئيسية.

هناك تنوع هائل في الهياكل البروتينية اللازمة لوظائف الخلايا المختلفة. تعمل البروتينات كإنزيمات تحفز آلاف التفاعلات الكيميائية الحيوية المختلفة. كما أنها تعمل كمحركات جزيئية ولبنات بناء. تشكل قنوات الأيونات ومضخات الأغشية المتواجدة في غشاء الخلية. تنقل الإشارات عبر آلاف المسارات الإشارية. ترتبط جزيئات البروتين الكبيرة الخاصة بجهاز المناعة، مثل الأجسام المضادة، بأي جزيئات ضارة تقريباً بدقة عالية وانجذاب كبير لحماية الخلايا. هناك خاصيتان رئيسيتان للبروتينات تسمحان لها بتنفيذ هذا الطيف الواسع من الوظائف.

أولاً، فإن السلاسل الخطية للبروتينات قادرة على الطي إلى مجموعة هائلة من الهياكل المختلفة، والتي تحددها تمامًا تسلسلات الأحماض الأمينية في سلاسل البروتين. وهذا يعني أن مهمة معقدة جدًا تتمثل في تشفير الهياكل ثلاثية الأبعاد

للبروتينات تُختزل إلى مهمة بسيطة تتمثل في تشفير التسلسلات الخطية للأحماض الأمينية في البولي ببتيدات. إنها تبسيط هائل!

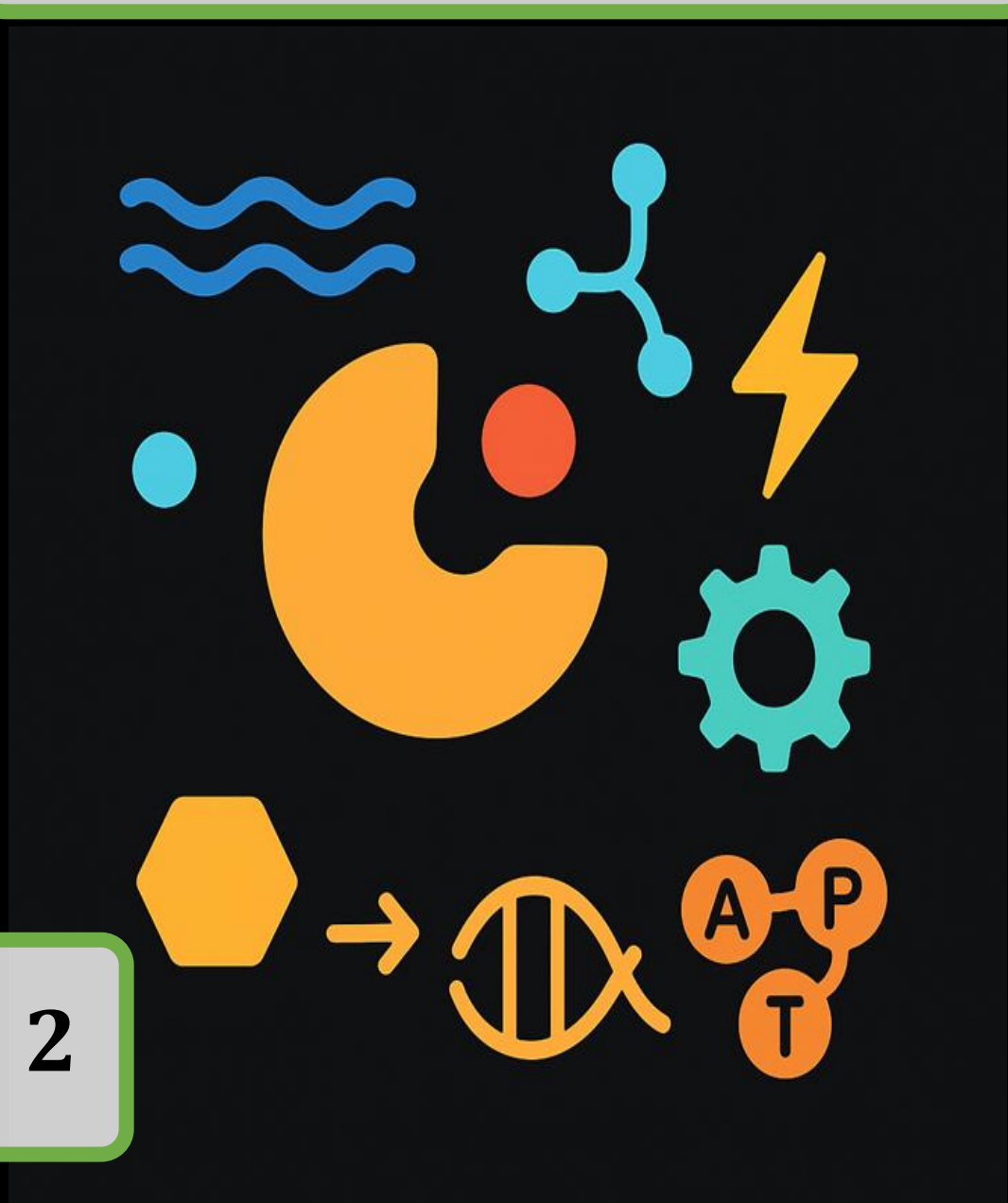
ثانيًا، بما أن هياكل البروتينات مستقرة بواسطة روابط كيميائية غير تساهمية ضعيفة، يمكن تغيير هذه الهياكل أثناء عمل البروتين. بدون هذه المرونة الهيكلية، لم يكن بإمكان البروتينات أداء الغالبية العظمى من وظائفها. تعد المرونة الهيكلية سمة شائعة تقريبًا لجميع الجزيئات الحيوية الكبيرة، بما في ذلك الأحماض النووية. وهذه الخاصية مشابهة لخاصية الآلات التي صنعها الإنسان، حيث تمتلك جميعها أجزاء متحركة.

تعد هاتان الخاصيتان ضروريتين للحياة. قد يكون من الممكن أن الحياة على كوكب آخر تعتمد على سلاسل البوليمرات المكونة من مجموعة أخرى من الوحدات البنائية بدلاً من الأحماض الأمينية. ومع ذلك، بغض النظر عن الوحدات البنائية، يجب أن تتمتع البوليمرات المقابلة بهاتين الخاصيتين. ومن المحتمل أن يكون نفس الشيء صحيحًا لميزة مهمة جدًا في تخليق البروتين داخل الخلايا.

يُعتبر تخليق البروتين في الخلايا الحية فعالًا بشكل لا يصدق من وجهة نظر تكنولوجية. حيث يتم تخليق جميع البروتينات كسلاسل خطية من الأحماض الأمينية، لذا يتعين على الخلايا أن تمتلك نوعًا واحدًا فقط من المعدات التصنيعية لتخليق جميع البروتينات. إن مثل هذه العالمية تُبسط الإنتاج بشكل هائل وتسمح للخلايا بالتبديل من تخليق بروتين إلى آخر دون أي تغييرات في المعدات التصنيعية. تُبسط هذه الميزة الرئيسية في تخليق البروتين التصميم العام للخلايا الحية بشكل كبير.

الفصل الثاني

الإنزيمات، التغيرات الشكلية، الطاقة، والمحركات الجزيئية



2

الفصل الثاني

الإنزيمات، التغيرات الشكلية، الطاقة، والمحركات الجزيئية

١.٢. حركة الجزيئات الكبيرة في الماء

تتحرك الجزيئات في محلول مائي في حالة حركة عشوائية مستمرة، والخلايا ليست استثناءً من ذلك. تتحرك الجزيئات الصغيرة بشكل أسرع، بينما تتحرك الجزيئات الأكبر ببطء أكبر. تشمل هذه الحركة العشوائية الإزاحة الانتقالية للجزيئات، دورانها، وتغيير شكلها إذا كانت الجزيئات مرنة. تتمثل خاصية رئيسية لهذه الحركة العشوائية في أنه في كل لحظة من الزمن، لا تتذكر الجزيئات الاتجاه والسرعة لحركتها في اللحظة السابقة. وهذا يختلف تمامًا عن حركة الأجسام في عالمنا الضخم، حيث تمتلك الأجسام كتلًا كبيرة، مما يعني أن لديها ميلًا كبيرًا للحفاظ على اتجاه وسرعة حركتها. إذا كان الجسم أصغر، فإن كتلته تكون أصغر، ويكون الجهد المطلوب لتغيير اتجاه وسرعة الحركة أقل. عندما ننتقل إلى الأجسام بحجم الجزيئات، فإن كتلتها، التي تحددها كتلة الجسم، تصبح ضئيلة في المحاليل المائية. لماذا يحدث ذلك؟ القوانين الفيزيائية التي تحكم حركة الجزيئات والأجسام الضخمة هي نفسها. الفرق هنا يعود إلى لزوجة الماء التي تعتبر كبيرة في نطاق الجزيئات. تُنتج لزوجة الماء قوة احتكاك تكون معاكسة لاتجاه الحركة، مما يعني أنها تميل إلى إيقاف الجسم المتحرك. هذه القوة تتناسب مع الحجم الخطي للجسم. ومع ذلك، تتناسب كتلة الجسم مع حجمه، أو مع المكعب الثالث للحجم الخطي. لذا، عندما ينخفض حجم الجسم، تتناقص كتلته أسرع بكثير من قوة الاحتكاك.

افترض أن لدينا كرة بقطر 10 مم وجزء كروي مجهري بنفس الكثافة بقطر 10 نانومتر (وهو حجم بروتين كبير)، لذا يختلف قطرهما بعامل 10^6. افترض أن الكرتين تتحركان في الماء بنفس السرعة. ستكون قوة الاحتكاك أقل بمقدار 10^6 للكرة الثانية، في حين أن كتلته أقل بمقدار 10^18! إذا لم تكن هناك حركة حرارية لجزيئات الماء، فإن الجسيم بحجم الجزيئات سيتوقف بواسطة قوة الاحتكاك تقريبًا على الفور. بدلاً من ذلك، يتم دفعه باستمرار بواسطة جزيئات الماء ويغير اتجاه حركته بشكل دائم. تُسمى

هذه الحركة بحركة الانتشار. تُسمى هذه الحركة بحركة الانتشار. على نطاق الجزيئات الكبيرة، يمكن أن تُضاف حركة الانتشار إلى الحركة الموجهة في حقل القوة، مثل حركة الجزيئات المشحونة في الحقل الكهربائي. ومع ذلك، داخل الخلية، تُعد حركة الانتشار النوع الرئيسي للحركة. من المRemarkably، تعرف الخلايا كيفية تحويل الانتشار إلى حركة موجهة. سنناقش ذلك لاحقًا في الفصل.

تحدث التغيرات الهيكلية في الجزيئات الكبيرة أيضًا كنوع من الانتشار، وهو ما يُعرف بالانتشار الداخلي الجزيئي في هذه الحالة. عادةً ما يُنظر فقط إلى التغيرات الهيكلية في الهيكل العظمي للجزيء في هذا السياق، وتسمى التغيرات الشكلية. سنستخدم هذا المصطلح فيما بعد. عادةً ما تنجم التغيرات الشكلية عن الحركة الحرارية الفوضوية لأجزاء الجزيء الكبير. ومع ذلك، تحدث العديد من التغيرات الشكلية بسرعة كافية، حتى لو كانت مرتبطة بزيادة معينة في طاقة الجزيء الكبير. على الرغم من أن الطاقة المتوسطة للجزيئات تحددها درجة حرارة المحلول، فإن التقلبات العشوائية في هذه الطاقة تكون كبيرة. لذا، فإن الطاقة الفعلية للجزيء تتغير باستمرار، وفي كل لحظة، يمكن أن تكون أكبر أو أصغر من القيمة المتوسطة. وهذا يجعل التغيرات الشكلية في الجزيء الكبير ممكنة، والتي ترتبط بزيادة في طاقته. إن قدرة الجزيئات الكبيرة على الانتقال إلى حالات شكلية ذات طاقة أعلى تعتبر مهمة للغاية لوظائف العديد من الجزيئات الحيوية الكبيرة.

٢.٢. الإنزيمات

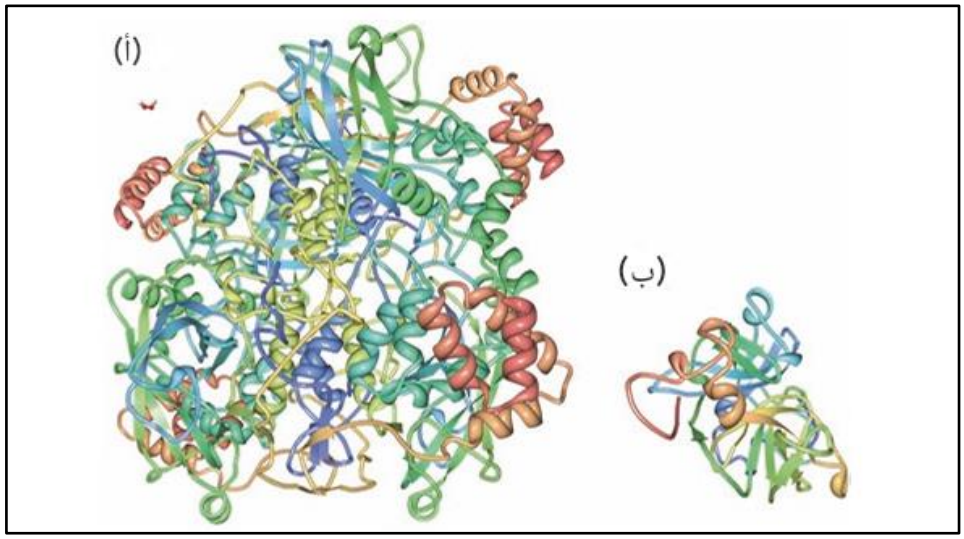
لا يمكن أن تستمر الحياة بدون الإنزيمات والعوامل المساعدة الحيوية، التي تزيد من سرعة التفاعلات البيوكيميائية بمعدلات عديدة. وعلى الرغم من أنه مثل أي عوامل مساعدة، لا يمكنها تغيير التوازن الكيميائي، إلا أنها تستطيع تحفيز التفاعلات غير المواتية طاقة. تحقق الإنزيمات ذلك من خلال ربط هذه التفاعلات مع التفاعلات التي تزودها بالطاقة. يمكنها تحفيز عمليات متعددة الخطوات التي لا يمكن أن تحدث بشكل تلقائي بمعدل يمكن اكتشافه، تعمل كآلات جزيئية معقدة جدًا. نظرًا لدورها الحاسم في الحياة، يستحق الأمر النظر في التحفيز الإنزيمي بتفصيل معين.

تُعتبر الغالبية العظمى من الإنزيمات بروتينات كروية (انظر الشكل 2.1). يمكن أن يشغل مركزها النشط، حيث ترتبط الركيزة (المركب الذي يشارك في التفاعل)، جزءًا صغيرًا من حجم الإنزيم.

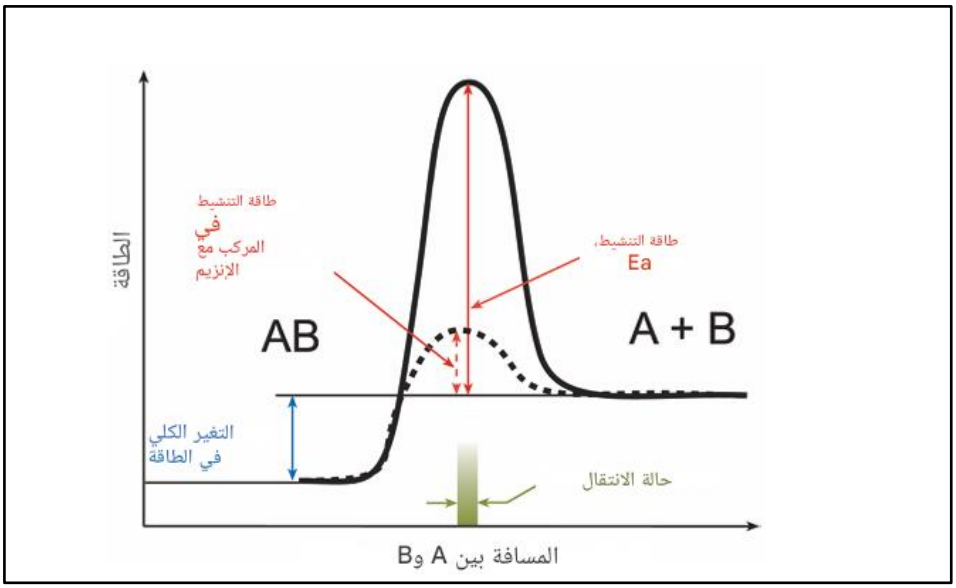
وفقًا لقانون الديناميكا الحرارية الرئيسي، يجب أن تخضع المركبات التي تمتلك طاقة أعلى للانتقال إلى مركبات ذات طاقة أقل بشكل أكثر تواترًا بدلاً من الانتقالات العكسية. ومع ذلك، في العديد من الحالات، لا تحدث الانتقالات المرتبطة بتقليل الطاقة بمعدل ملحوظ. ويرجع ذلك إلى أن أي تفاعل كيميائي يجب أن يمر عبر حالة الانتقال، المرتبطة بحاجز الطاقة، الذي يُعرف بالطاقة التنشيطية (Ea). دعونا نعتبر تفاعلًا بسيطًا حيث يتم تكوين المنتج التفاعلي AB عن طريق دمج المتفاعلات A و B:

$$AB \rightarrow A + B$$

تُظهر الشكل 2.2 تغير الطاقة في هذا التفاعل. يُبطئ الحاجز في ملف الطاقة بشكل كبير من معدل التفاعل. للتغلب على هذا الحاجز، يجب أن تتلقى الجزيئة طاقة تتجاوز قيمة Ea. في المثال المدروس، يعني هذا أن المتفاعلات A و B يجب أن تصطدم بسرعة عالية.



الشكل 2.1 هياكل إنزيمين. (أ) الكاتالاز (Putnam et al., J. Mol. Biol., 2000. 296, 295–309; PDB ID: 1DGF) هو مركب مكون من أربعة وحدات فرعية، وتعمل كل وحدة فرعية بشكل مستقل. يقوم الإنزيم بتحويل جزيئين من بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) إلى جزيئين من الماء (H2O) والأكسجين (O2). الركيزة، الموضحة في الزاوية العلوية اليسرى، أصغر بكثير من الإنزيم. (ب) بروتياز محدد لليسين (Kitagawa & Katsube, J. Biol. Chem., 1989. 264, 3832–9; PDB ID: 1ARB). يقوم الإنزيم بقطع سلسلة الهيكل العظمي للبولي ببتيد في المواقع المجاورة للحمض الأميني ليسين. تم الحصول على الصور من RCSB PDB باستخدام مجموعة أدوات البيولوجيا الجزيئية (Moreland et al., 2005, BMC Bioinformatics, 6:21).



الشكل 2.2 الطاقة التنشيطية والتحفيز الإنزيمي. تم تمثيل طاقة الجزيئات التخيلية A و B كدالة للمسافة بينهما. يمكن للجزيئات أن تشكل المركب AB الذي يكون متوسط طاقته أقل من متوسط طاقة A و B معًا. يمكن أن يحدث التفاعل فقط إذا تجاوزت طاقة المركبات A و B أحيانًا الطاقة التنشيطية Ea، والتي تكون عادةً عالية. يقوم الإنزيم الذي يحفز التفاعل بربط الجزيئات A و B في حالة أقرب إلى حالة الانتقال. يتم إظهار تغير الطاقة على طول إحداثيات التفاعل للمادة الركيزة

المرتبطة بالإنزيم بواسطة الخط المنقط. يتم تقليل قيمة Ea بشكل كبير في هذه الحالة، مما يؤدي إلى زيادة كبيرة في معدل التفاعل.

يمكن أيضًا تراكم الطاقة في الجزيئات A و B من خلال الاصطدامات العشوائية مع جزيئات أخرى، وذلك من خلال عملية تُعرف بالحركة الحرارية. ومع ذلك، بالنسبة للمركبات الكيميائية المستقرة، يحدث هذا بشكل نادر جدًا لأن متوسط طاقة الحركة الحرارية عند درجة الحرارة المعتادة يكون أقل بكثير من قيمة Ea.

يمكن وصف معدل التفاعل، k، بالمعادلة:

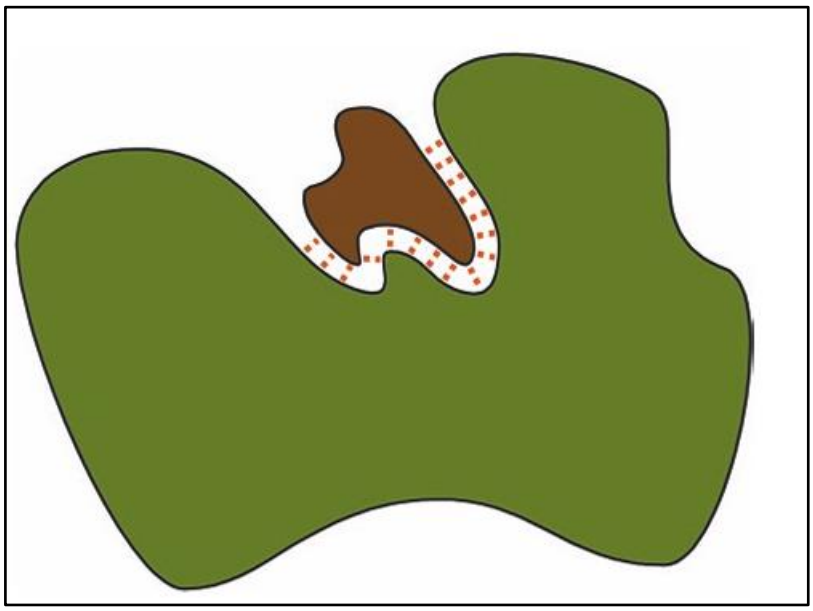
$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right),$$

حيث هو ثابت الغاز، و هو درجة الحرارة المطلقة، و هو معامل يعتمد على التفاعل. إذا كانت قيمة تتجاوز بمراحل، فإن معدل التفاعل يكون منخفضًا جدًا عند درجات الحرارة المعتادة. على سبيل المثال، للتفاعل الذي يحول جزيئين من H2O2 إلى O2 وجزيئين من H2O، تكون قيمة تساوي 18 kcal/mol. قيمة عند درجة الحرارة المعتادة تقترب من 0.61 kcal/mol، لذا نجد أن:

$$\exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \cong 1.5 \times 10^{-13}.$$

لذا، ليس من المستغرب أن يكون معدل التفاعل منخفضًا للغاية عند هذه الدرجة من الحرارة. بالطبع، يرتفع المعدل مع زيادة درجة الحرارة، ولكن الظروف الفسيولوجية محدودة بنطاق ضيق نسبيًا من درجات الحرارة.

تقوم الإنزيمات بربط ركيزاتها بدقة استثنائية. ويتم تحقيق هذه الدقة من خلال التوافق الدقيق بين أسطح موقع الربط للإنزيم والركيزة. يمكن أن تكون الركيزة إما جزيئًا كبيرًا أو جزيئًا صغيرًا (انظر الشكل 2.3).



الشكل 2.3 رسم توضيحي معقد بين الإنزيم وركيزته. يتم استقرار المعقد من خلال العديد من الروابط غير التساهمية (الموضحة كخطوط منقطة قصيرة). يتم تشكيل جميع هذه الروابط بفضل التوافق بين أسطح الإنزيم (الجسم الكبير) والركيزة (الجسم الصغير).

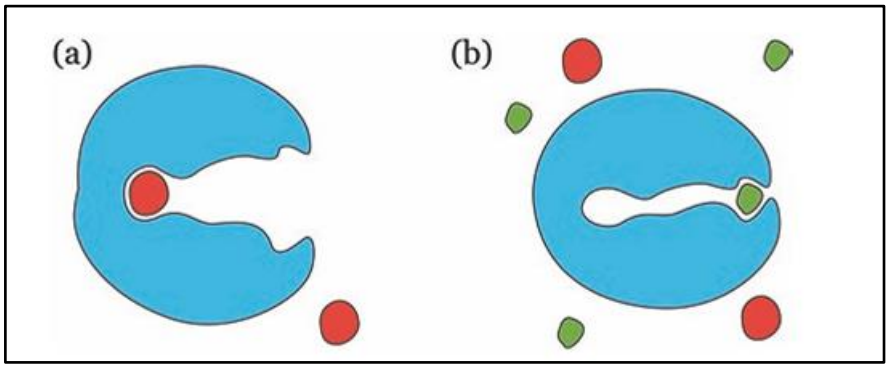
إن حاجز الطاقة للتفاعل يتوافق مع أكثر حالات الجزيء عدم استقرارًا، والمعروفة باسم حالة الانتقال. يمكننا تخيل حالة الانتقال على أنها الحالة التي يكون فيها هيكل الجزيء مشوهًا بالنسبة لهيكله الطبيعي. تقوم الإنزيمات بربط ركيزاتها في حالات قريبة من حالات الانتقال. ونتيجة لذلك، فإن الركيزة المرتبطة تتمتع بحاجز أقل للتفاعل، مما يمكن أن يزيد بشكل كبير من معدل التفاعل (انظر الشكل 2.2). في المثال الذي يتضمن H2O2، يقوم الإنزيم الذي يحفز التفاعل، وهو الكاتالاز، بتقليل قيمة إلى 5.5 kcal/mol. وهذا يتوافق مع زيادة في معدل التفاعل تقارب 10^9!

إن كفاءة الإنزيمات مذهلة. فهي تسرع بشكل كبير من معدل التفاعلات البيوكيميائية، وتقوم بذلك بدقة ملحوظة. تحفز التفاعلات مع ركائزها، ولكنها لا تؤثر على جزيئات مشابهة جدًا. على سبيل المثال، يمكنها التمييز بسهولة بين جزيئات الحمض النووي أحادي السلسلة (DNA) وجزيئات الحمض النووي الريبي (RNA)، على

الرغم من أن الهياكل الكيميائية لهذه البوليمرات النووية تختلف فقط بوجود هيدروكسيل واحد (انظر الشكل 1.10).

٣.٢. المرونة الشكلية للبروتينات والانتقالات الألستيرونية

كما ناقشنا في الفصل الأول، فإن الهياكل ثلاثية الأبعاد للبروتينات تحددها تسلسلات الأحماض الأمينية في سلاسلها. يتم استقرار هذه الهياكل من خلال العديد من التفاعلات غير التساهمية الضعيفة بين ذرات البروتين، ونتيجة لذلك، فإنها تكون مرنة إلى حد ما. تتأرجح بسبب الحركة الحرارية ويمكن تغييرها نسبيًا بسهولة بواسطة عوامل متنوعة. قد تؤدي بعض التغييرات في حمض أميني واحد إلى تغيير كبير في هيكل البروتين. تستخدم الخلايا التعديلات الكيميائية لبعض الأحماض الأمينية (مثل إضافة مجموعة فوسفات إلى حمض أميني) لتغيير خصائص البروتينات. يمكن أن تؤدي هذه التعديلات إلى تثبيط أو تنشيط الإنزيمات. يمكن أيضًا تغيير هيكل البروتين من خلال تفاعل غير تساهمي مع جزيء آخر. أحيانًا يكون الجزيء الذي يتفاعل مع البروتين صغيرًا نسبيًا، ويتضمن التفاعل جزءًا صغيرًا فقط من سطح البروتين. ومع ذلك، يمكن أن يتسبب ارتباط جزيء صغير حتى في تغييرات شاملة في هيكل البروتين.



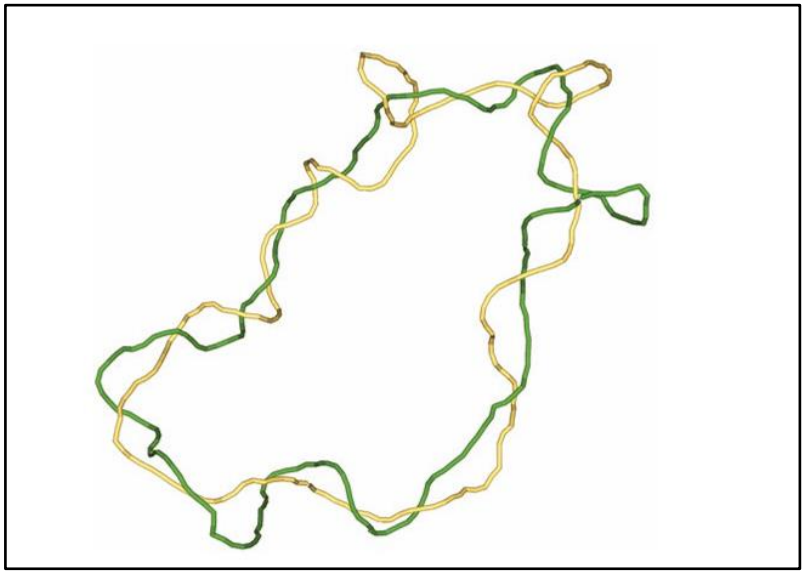
الشكل 2.4 رسم توضيحي لانتقال ألستيروني Allosteric Regulation في بروتين يعمل كإنزيم. في الحالة A، يمكن للإنزيم (الموضح باللون الأزرق) الارتباط بالركيزة (الحمراء) في موقعه النشط. في الحالة B، يرتبط الإنزيم مع جزيء صغير آخر (الأخضر). يتسبب هذا الارتباط في تغيير شامل في هيكل البروتين، مما يترك مساحة غير كافية لارتباط الركيزة في الموقع النشط.

يُسمى التغيير في الهيكل العالمي للبروتين نتيجة لارتباط جزيء صغير أو بسبب تعديل كيميائي محلي ب Allosteric Regulation . تعتبر القدرة على إجراء الانتقالات الألستيرونية خاصية مهمة جدًا للبروتينات. لا تنظم الانتقالات الألستيرونية نشاط البروتين فحسب، بل تسمح أيضًا للبروتينات بالعمل كآلات جزيئية تحفز سلسلة من التفاعلات المتعاقبة. يُظهر الشكل 2.4 صورة تخطيطية لانتقال ألستيروني في بروتين ناتج عن ارتباط جزيء صغير.

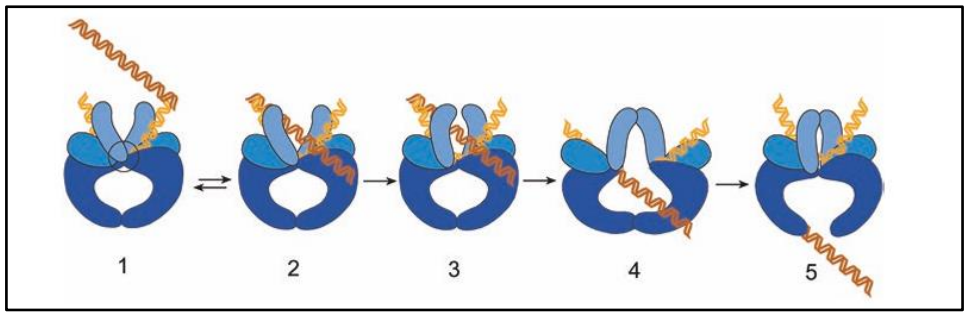
Allosteric Regulation هو عملية يتم فيها تعديل نشاط البروتين (مثل الإنزيم) من خلال ارتباط جزيء بعيد عن الموقع الفعال للبروتين، ويُسمى الموقع الألستيروني. هذا النوع من التنظيم يمكن أن يؤثر على قدرة الإنزيم على التفاعل مع الركيزة أو يمكن أن يزيد أو يقلل من نشاط الإنزيم.

يمكن توضيح الدور الأساسي للانتقالات الألستيرونية في عمل الإنزيمات بشكل جيد من خلال سلسلة من التفاعلات التي تحفزها ال Type II DNA topoisomerase. إن جزيئات الحمض النووي طويلة جدًا لدرجة أن التشابكات الطوبولوجية بينها خلال حياة الخلية لا مفر منها (انظر الشكل 2.5). ستكون هذه التشابكات عقبة قاتلة أمام تطور الخلية وانقسامها. التوبويزوميرات Topoisomerases هي إنزيمات تلعب دورًا حيويًا في إدارة التشابك والالتفاف في جزيئات الحمض النووي (DNA).يتم وصف تسلسل خطوات التفاعل والتغيرات الألستيرونية ذات الصلة لتشكيل الإنزيم في الشكل 2.6.

تعمل التوبويزوميرات كآلة معقدة جدًا قادرة على تنفيذ سلسلة من خطوات التفاعل. تتطلب كل خطوة متعاقبة من دورة التحفيز تغييرًا في شكل الإنزيم وتمثل انتقالًا ألستيرونيًا ناتجًا عن التفاعل مع أجزاء الحمض النووي وجزيئات ATP وADP. يتم التسبب في أول انتقال من هذا النوع من خلال ارتباط الجزء الأول من الحمض النووي. في الحالة الجديدة للإنزيم .



الشكل 2.5 رسم توضيحي لجزيئات الحمض النووي المزدوجة الحلزون المرتبطة بشكل دائري. الشكل الدائري للحمض النووي شائع في الطبيعة. ولتوضيح الأمر، تم إظهار الجزيئات بألوان مختلفة. وتُنتَج هذه الروابط بعد تكرار الحمض النووي الدائري. خلال انقسام الخلية، يجب أن تنتقل الجزيئات إلى خلايا الابنة المختلفة، لذا يجب فك ارتباطها. تقوم إنزيمات خاصة، وهي توبويزوميرات الحمض النووي من النوع الثاني، بحل هذه المشكلة من خلال تحفيز مرور جزء من الحمض النووي عبر جزء آخر (انظر الشكل 2.6).



الشكل 2.6 سلسلة التفاعلات التي تحفزها توبويزوميرات الحمض النووي من النوع الثاني. في الحالة 1، يرتبط الإنزيم مع الجزء الأول من الحمض النووي، والذي يتم ثنيه في المركب (الموضح باللون الأصفر). في شكل المشبك المفتوح، ينتظر

الإنزيم دخول جزء آخر من الحمض النووي (الموضح باللون البني الفاتح). عندما يدخل هذا الجزء داخل المشبك (الحالة 2)، فإنه يتسبب في انتقال ألستيروني يغلق المشبك (الحالة 3). يؤدي إغلاق المشبك (الحالة 3) إلى كسر الجزء الأول وفتح بوابة الحمض النووي (المحاطة في الحالة 1)، مما يسمح للجزء الثاني بالوصول إلى التجويف المركزي للإنزيم (الحالة 4). تؤدي الأحداث الأخيرة إلى إغلاق بوابة الحمض النووي وإعادة ربط أطراف الجزء المكسور. يؤدي إغلاق بوابة الحمض النووي إلى الانتقال الأخير في الإنزيم، حيث يفتح بوابة الخروج التي تسمح بإطلاق الجزء الثاني من المركب (الحالة 5). النتيجة النهائية لهذه الخطوات هي مرور الجزء الثاني من الحمض النووي عبر الجزء الأول.

يمكن فتح بوابة مرور الجزء الثاني. يؤدي انتشار الجزء الثاني من الحمض النووي عبر البوابة وارتباطه بموقع معين في الإنزيم إلى تحفيز الفعل التفاعلي التالي، وهو كسر الجزء الأول من الحمض النووي وإرفاق أطراف الحمض النووي الجديدة بالإنزيم. وهذا يخلق فجوة في الجزء الأول من الحمض النووي. يمكن الآن للجزء الثاني المرور عبر الفجوة إلى التجويف السفلي الكبير للإنزيم. تؤدي الانتقال الألستيروني الذي يلي هذا الحدث إلى فتح بوابة الخروج للجزء الثاني. إن تفاعل الجزء الثاني مع الإنزيم في الحالة الجديدة يكون ضعيفًا، لذا ينتشر الجزء عبر بوابة الخروج. إن إطلاق الجزء الثاني من الإنزيم يسبب الانتقال الألستيروني الأخير، حيث يتم إعادة ختم أطراف الجزء الأول وإطلاقه.

من المهم التأكيد على أن تسلسل الانتقالات الألستيرونية وخطوات التفاعل الموصوفة، التي يحفزها الإنزيم، مدمجة في خصائصه. يمكن استخراج الإنزيم من الخلايا، وتنقيته، وإجراء التفاعل في أنبوب حيث يتم إضافة جزيئات الحمض النووي وATP فقط.

"لا يحدث تغيير في طاقة جزيئات الحمض النووي في التفاعل الذي تحفزه التوبويزوميرات في تقريب جيد. لذلك، يمكن أن تحدث كل خطوة تفاعلية في أي اتجاه في المتوسط. ومن الواضح أنه تحت هذه الظروف، ستكتمل نسبة صغيرة فقط من التفاعلات المتعددة الخطوات التي تم البدء بها، لأن تسلسل خطوات التفاعل

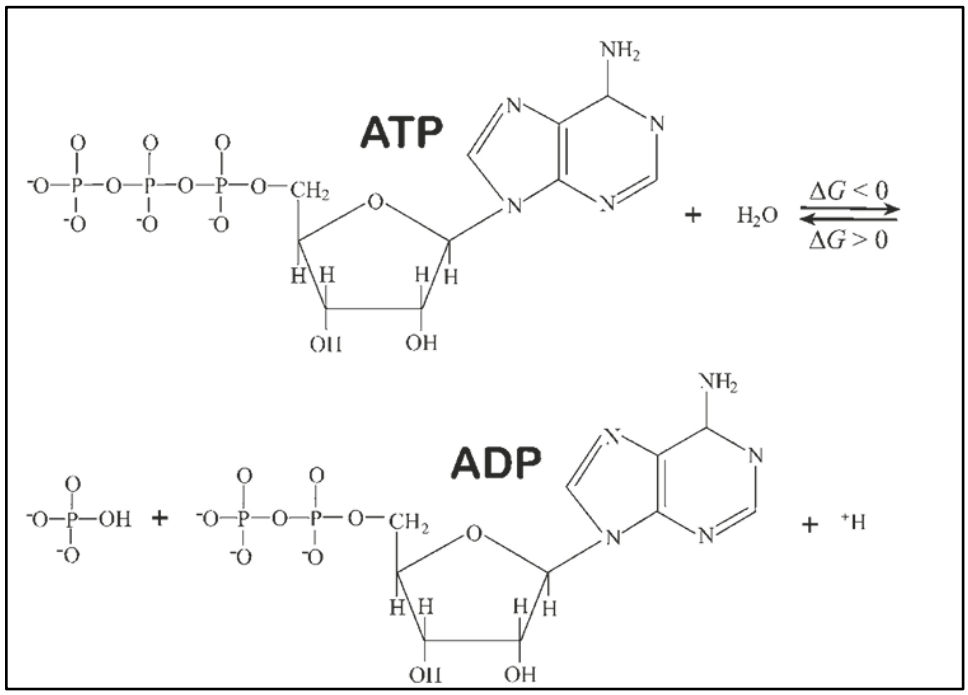
يمكن أن يتم عكسه في أي لحظة. لجعل تفاعل مرور الخيط أكثر كفاءة، يجب على الإنزيم الحفاظ على تسلسل الخطوات المتعاقبة الموضحة في الشكل 2.6. يتم تحقيق ذلك من خلال ربط إحدى خطوات التفاعل، غير المواتية من الناحية الطاقية، بتحلل ATP. يجعل الربط الاتجاه المرغوب فيه للخطوة بأكملها مواتيًا طاقيًا، وبالتالي، أكثر احتمالًا. سنناقش هذه القضية بالتفصيل في القسم التالي.".

٤.٢. الطاقة في حياة الخلية

تتطلب الحياة الطاقة. تحتاج الخلايا إلى الطاقة في العديد من التفاعلات والعمليات البيوكيميائية، وكذلك للحركة الموجهة لمكونات الخلية والكائنات الحية بأكملها. هناك طريقتان رئيسيتان للحصول على الطاقة اللازمة. الكائنات الحية ذات القدرة على التركيب الضوئي، مثل النباتات، تقوم بحصد طاقة الإشعاع الكهرومغناطيسي للشمس. يتم استخدام طاقة الإشعاع في النباتات لتخليق السكريات، وهي مركبات ذات روابط كيميائية عالية الطاقة. العديد من الكائنات الحية، وخاصة الحيوانات، تحصل على الطاقة من خلال تناول كائنات حية أخرى وتحويل الطاقة الكيميائية المخزنة في الغذاء إلى جزيئات ATP. رغم أن بعض الجزيئات الأخرى تلعب دوراً كمحامل للطاقة، إلا أن ATP هو العملة العالمية للطاقة. سنقوم بتوضيح عملية هضم الطعام في نهاية هذا الفصل.

تُطلق الطاقة المخزنة في ATP من خلال تحلل ATP، وهي التفاعل الذي ينتج ADP والفوسفات غير العضوي (الشكل 2.7). يقترن تحلل ATP مع تقريباً جميع العمليات التي تحتاج إلى طاقة.

في العديد من التفاعلات البيوكيميائية، تكون الطاقة الحرة للمواد المتفاعلة أقل من الطاقة الحرة للمنتجات، مما يزيد من الطاقة الحرة للمركبات.

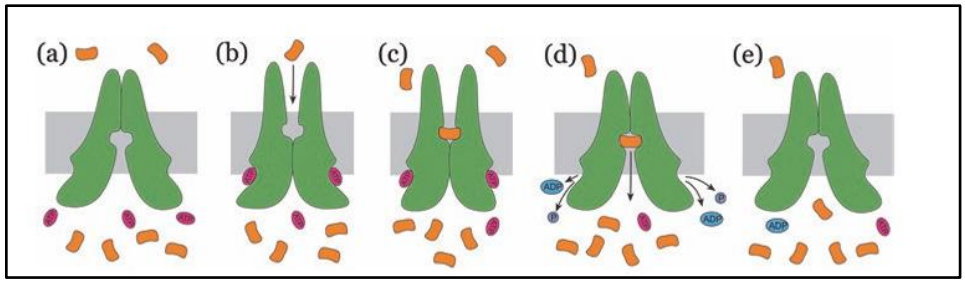


الشكل 2.7 تحلل ATP إلى ADP وفوسفات غير عضوي. تُعد جزيئات ATP المصدر الرئيسي للطاقة المطلوبة للعديد من العمليات في الخلايا. تُطلق الطاقة الحرة G أثناء عملية التحلل، حيث ΔG < 0، بينما تراكم العملية العكسية الطاقة الحرة (ΔG > 0). يأتي جزء كبير من انخفاض الطاقة الحرة نتيجة لتكوين جزيئين، هما ADP والفوسفات، من جزيء واحد هو ATP. لم يتم توضيح بعض ذرات الكربون والهيدروجين هنا.

يمكن أن يتم هذا التفاعل بمعدل مرتفع بسبب قدرة الإنزيمات على ربط التفاعلات مع تحلل ATP. وبالتالي، تنخفض الطاقة الحرة الكلية للمادة المتفاعلة وATP، مما يحدد الاتجاه المطلوب للتفاعل. كما تُستخدم الطاقة لضخ بعض المركبات الكيميائية عبر غشاء الخلية ضد تدرجها (حيث أن التدفق الحر للمادة يسعى دائمًا لمعادلة تركيزها في جميع المساحات المتاحة). بالطبع، تحتاج المحركات الجزيئية التي تقوم بالحركة الأحادية الاتجاه إلى الطاقة. يُظهر ضخ مادة عبر غشاء الخلية، كما هو موضح في الشكل 2.8، مثالاً على ربط تحلل ATP بعملية خلوية تتطلب الطاقة.

دعونا الآن نعود إلى إنزيم type II DNA topoisomerase (انظر الشكل 2.8). على الرغم من أن التفاعل بأكمله لا يغير الطاقة الحرة للDNA، إلا أن كل خطوة من خطواته يمكن أن تزيد أو تنقص الطاقة الحرة لمركب الDNA-protein. إذا كان التغير في الطاقة الحرة سلبيًا، فإن اتجاه الخطوة إلى الأمام يكون ذو احتمال أعلى؛ وإذا كان إيجابيًا، فإن احتمال الاتجاه العكسي يكون أعلى. إذا أردنا عملية أحادية الاتجاه، يجب أن ترتبط كل خطوة بانخفاض في الطاقة الحرة. يمكننا افتراض، لأغراض التبسيط، أن هناك خطوة واحدة فقط في التفاعل تزيد من الطاقة الحرة لمركب الDNA-protein. يتحقق الاتجاه الأمامي المطلوب لهذه الخطوة من خلال ربطها بتحلل ATP. يقوم المركب بهذه الخطوة بسبب الحركة الحرارية، بغض النظر عن تحلل ATP. ومع ذلك، في لحظة قصيرة، قد يعود المركب إلى الخلف. لكن هذا لا يحدث بسبب تحلل الATP المرتبط بالإنزيم والتفكك اللاحق لADP والفوسفات غير العضوي من البروتين. يحدث ذلك بسرعة كبيرة بعد إكمال الخطوة الأمامية.

هذا الربط يقلل بشكل كبير من احتمالية الخطوة العكسية، التي تتطلب ارتباط ADP والفوسفات غير العضوي مع الإنزيم.



الشكل 2.8: يسمح تحلل ATP لمضخة بنقل مادة عبر غشاء الخلية ضد تدرج تركيزها. يُفترض في الشكل أن جزيئات المادة (الموضحة باللون البرتقالي) تُنقل عبر الغشاء (باللون الرمادي). (a) في الحالة الأولى من أربع حالات متعاقبة، تكون المضخة مغلقة أمام المادة ولكنها قادرة على ربط ATP من الحيز السفلي. (b) يؤدي ارتباط جزيئي ATP إلى حدوث انتقال ألوستيري في تركيبة المضخة. في الحالة الجديدة، يمكن للمضخة ربط المادة. (c) يؤدي ارتباط المادة إلى الانتقال الألوستيري التالي الذي يحفز تحلل جزيئي ATP المرتبطين. (d) يؤدي التحلل والتفكك اللاحق لADP

والفوسفات من المضخة إلى خفض الطاقة الحرة للنظام، مما يجعل هذه الخطوة من العملية شبه غير قابلة للعكس. ومع ذلك، تترك هذه الخطوة المضخة في حالة ذات طاقة حرة عالية، جاهزة للانتقال التشكيلي التالي. في هذا الانتقال، تفتح المضخة بوابة الخروج للمادة المرتبطة. يؤدي الانتقال إلى تقليل الطاقة الحرة للمضخة. (e) يضعف ارتباط المادة بموقع ارتباط المضخة في التركيب الجديد. تنفصل المادة عن المضخة إلى الحيز السفلي، مما يعيد المضخة إلى حالتها الأصلية. يلي ذلك تكوين ATP من الجزيئين. بهذه الطريقة، يفرض تحلل ATP الاتجاهية المطلوبة لخطوة التفاعل.

٥.٢. المحركات الجزيئية

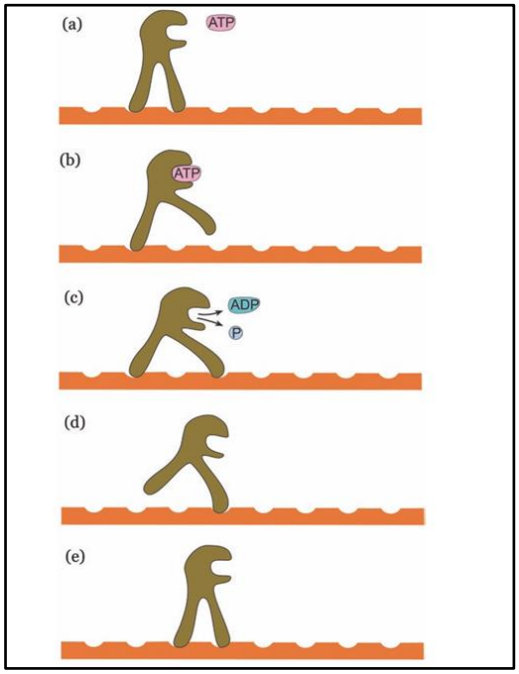
يعتمد نفس مبدأ ربط خطوة التفاعل الصاعدة (زيادة الطاقة الحرة) بتحلل ATP في المحركات الجزيئية البيولوجية. تقوم هذه المحركات بحركة أحادية الاتجاه، وهي مهمة جدًا لجميع الكائنات الحية. تتكون عضلاتنا من مليارات المحركات الجزيئية المتطابقة، التي يعمل تنسيقها على توفير الانقباض السريع للعضلات. تؤدي المحركات الجزيئية نقلًا موجّهًا للجزيئات ومركباتها داخل الخلية. دعونا نلقي نظرة على العناصر الأساسية للمحرك الجزيئي التخطيطي.

تتكون الغالبية العظمى من المحركات الجزيئية من بروتينات أو مجمعات من البروتينات التي تقوم بحركة أحادية الاتجاه على طول خيوط خاصة تعتمد على البروتينات وتتصل بجدران الخلية (الشكل 2.9). تمتلك هذه الخيوط بنية دورية مع فترة تتناسب مع خطوة واحدة من بروتين المحرك. تتكون خطوة البروتين المتحرك من عدة تحولات ألوستيرية في البروتين. وبالتالي، بعد إكمال خطوة واحدة، يعود البروتين إلى حالته الأصلية ويكون له نفس التفاعل مع الخيط. لذلك، يمتلك البروتين نفس الطاقة الحرة قبل وبعد الخطوة. وهذا يعني أن معدلات الخطوات الأمامية والخلفية يجب أن تكون متساوية. تتحقق الاتجاهية في الخطوات عن طريق ربط كل خطوة بتحلل ATP. من بين التحولات الألوستيرية التي تشكل الخطوة، هناك على الأقل تحول واحد يرتبط بزيادة في الطاقة الحرة. يؤدي ربط نهاية هذا التحول الألوستيري بتحلل ATP إلى جعل الخطوة مفضلة من الناحية الطاقية.

تؤدي هذه الأحداث إلى زيادة كبيرة في الطاقة الحرة للنظام الذي يتكون من البروتين وADP والفوسفات. لذلك، فإن احتمال حدوث الخطوة العكسية يكون منخفضًا جدًا. وبالمقابل، في كل خطوة تقريبًا يتحرك بروتين المحرك للأمام، وترافق هذه الحركة استهلاك للطاقة (تحلل ATP).

بشكل عام، تعتبر حركة البروتينات المحركة عملية انتشار، وهو النوع الأساسي للحركة على المستوى الجزيئي في المحاليل المائية. القوة المحركة لهذه الحركة هي الحركة الحرارية، ويمنع تحلل ATP المرتبط بكل خطوة من خطوات المحرك الخطوات العكسية فقط. يمكن القول إن تحلل ATP يقوم بتصحيح الانتشار. الطاقة الكيميائية لتحلل ATP لا توجه أو تسرّع الحركة العشوائية للبروتين المحرك، بل تُستخدم فقط لجعل الحركة العكسية من نقاط معينة في خطوة البروتين شبه مستحيلة.

قد يبدو من المدهش أن الانتشار يمكن أن يوفر سرعة عالية لانقباض العضلات من منظورنا الماكروسكوبي Macroscopic. ولكن التقديرات الكمية تُظهر أن العمليات القائمة على الانتشار يمكن أن تحقق السرعة التي نلاحظها في حركة الكائنات الحية، وهي سرعة كافية لتفسير حتى الحركة السريعة جدًا مثل حركة أجنحة الذباب.



الشكل 2.9: حركة بروتين محرك على طول الخيط. تمثل الحركة مجموعة من التحولات الألوستيرية في البروتين التي تحفزها التفاعلات مع الخيط، ATP، ADP، والفوسفات. لاحظ أن الخيط يمتلك بنية دورية مع مواقع محددة لربط "أرجل" البروتين. في الحالة (a)، تكون كلا الرجلين مرتبطتين بالخيط مع الحد الأدنى من المسافة بينهما. يتم تحفيز الانتقال إلى الحالة (b) من خلال ارتباط ATP. في هذه الحالة، يكون ارتباط الرجل اليمنى بالخيط أضعف، وبالتالي يتم تحريرها أولاً. يؤدي التحول الألوستيري إلى زيادة المسافة بين أرجل البروتين المتحرك. يرتبط الانتقال إلى الحالة (c) بتحلل ATP وتحرير ADP والفوسفات. في هذه الحالة، تكون قابلية الرجل اليمنى للارتباط بموقع الربط على الخيط عالية، لذلك ترتبط بالموقع. يؤدي هذا الارتباط إلى الانتقال إلى الحالة (d)، حيث تصبح تفاعلات الرجل اليسرى مع الخيط أضعف. يؤدي تحرير الرجل اليسرى إلى الانتقال الألوستيري الأخير إلى الحالة (e). يقلل هذا الانتقال المسافة بين الأرجل ويزيد من قابلية الرجل اليسرى للارتباط بالخيط. يتبع هذا الانتقال ارتباط الرجل اليسرى بالموقع التالي على الخيط. وكنتيجة لهذا الدورة من التحولات الألوستيرية، يعود البروتين المتحرك إلى حالته الأصلية ولكنه يتحرك إلى اليمين بمقدار فترة واحدة من الخيط.

خلال زمن خطوة واحدة، يجب أن تتلقى خلايا العضلات إشارة لانقباض العضلات. يتم توفير هذه الإشارة عن طريق الزيادة السريعة في تركيز Ca^{2+} في السيتوبلازم (الجزء الداخلي من الخلية) لخلايا العضلات. هذه الزيادة ناتجة عن فتح قنوات إطلاق Ca^{2+}، مما يسمح بانتشار الأيونات من حجرة تحتوي على تركيز عالٍ من Ca^{2+} إلى السيتوبلازم حيث يكون تركيزها أقل بكثير. وبالتالي، فإن الإشارة اللازمة للانقباض تُوفر أيضًا من خلال الانتشار. ومع ذلك، يمكن أن يحدث هذا العملية بأكملها في إطار زمني يبلغ بضعة ميلي ثانية.

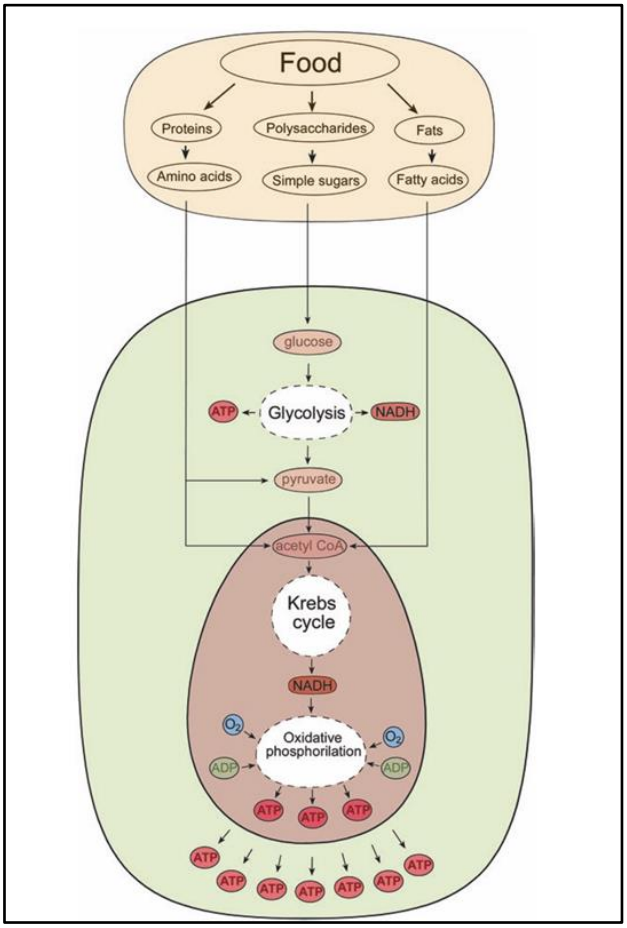
٦.٢. نقل الطاقة من الغذاء إلى ATP

تمثل تحويل الطاقة المخزنة في الغذاء إلى جزيئات ATP جديدة سلسلة طويلة من التفاعلات الكيميائية التي تحفزها عشرات من الإنزيمات المختلفة. النظر في هذه التفاعلات يتجاوز نطاق هذا الكتاب، وسنستعرض بإيجاز المراحل الرئيسية للعملية. يتكون جزء كبير من الغذاء من البروتينات والسكريات المتعددة والدهون (المركبات التي تتكون بشكل أساسي من الأحماض الدهنية). في المرحلة الأولى، يجب هضم هذه الجزيئات الكبيرة إلى وحدات مونية Corresponding: البروتينات إلى أحماض أمينية، والسكريات المتعددة إلى سكريات، والدهون إلى أحماض دهنية وغليسرول (الشكل 2.10). الهضم هو تفاعل مواتي طاقيًا، ويتم تحويل بعض طاقة الجزيئات الكبيرة إلى حرارة في هذه المرحلة. يُعتبر الهضم ضروريًا للحصول على مجموعة محدودة من الركائز للمراحل الأخرى من العملية. تحدث هذه المرحلة الأولى من التحويل خارج الخلايا، حيث تتطلب غالبًا بيئة وإنزيمات قد تكون ضارة للجزء الداخلي من الخلية. يتم الهضم في الحيوانات في حُجرات خاصة (المعدة والأمعاء)، بينما تقوم الفطريات به خارج أجسامها.

السكريات والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية تدخل إلى السيتوبلازم في الخلية، حيث تستمر سلاسل التحولات الكيميائية لها. أولاً، يتم تحويل جميع السكريات إلى جلوكوز. ثم يدخل الجلوكوز في سلسلة من التفاعلات تُعرف باسم "تحلل الجلوكوز" (Glycolysis). يؤدي تحلل جزيء واحد من الجلوكوز إلى إنتاج جزيئين من ATP من جزيئين من ADP والفوسفات. كما يتم إنتاج جزيئين من NADH، وهو ناقل طاقة مهم

آخر، خلال عملية التحلل. لا يتطلب التحلل الأكسجين الجزيئي (O_2)، وبالتالي يحدث بنفس الطريقة في معظم الخلايا، بما في ذلك الميكروبات اللاهوائية. في الحالة الأخيرة، يُعتبر التحلل هو السلسلة الرئيسية من التفاعلات التي تنتج ATP وNADH. ومع ذلك، يبقى جزء أكبر من الطاقة الكيميائية في جزيئين من البيروفات، وهما ناتجان عن عملية التحلل. تتطلب التحولات الإضافية للبيروفات لإنتاج ATP وجود الأكسجين الجزيئي. في خلايا عضلات الحيوانات، عندما لا تتلقى ما يكفي من الأكسجين، يصبح التحلل أيضًا مصدرًا رئيسيًا لـ ATP. ومع ذلك، تحت الظروف الطبيعية، تنتج الخلايا الهوائية عددًا أكبر بكثير من جزيئات ATP في التحولات الإضافية لجزيئين من البيروفات.

في الخلايا الهوائية، تتحول جزيئات البيروفات والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية إلى جزيئات من أسيتيل CoA. تدخل هذه الجزيئات في المرحلة التالية من التفاعلات، المعروفة بدورة حمض الستريك أو دورة كريبس. المنتجات الرئيسية للدورة هي CO_2، الذي يُعتبر ناتجاً من العملية، وNADH، الذي يُعتبر ناقلًا للطاقة.



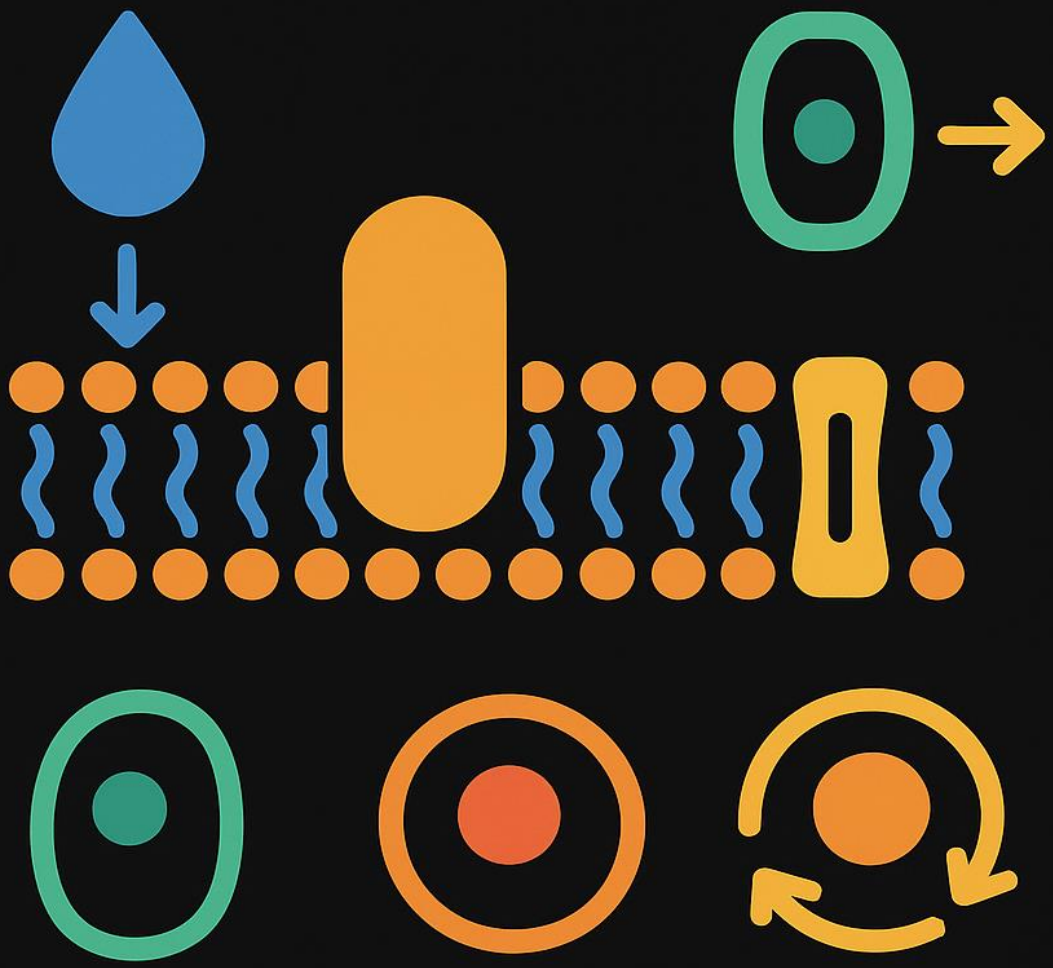
الشكل 2.10: هضم الطعام في الحيوانات. تحدث المرحلة الأولى من الهضم، وهي تفكيك السكريات المتعددة والدهون والبروتينات، خارج الخلايا. تدخل الوحدات البنائية الناتجة إلى سيتوبلازم الخلية (الخلية موضحة باللون الأخضر الفاتح)، حيث تتحول سلسلة من التفاعلات المعروفة باسم "تحلل الجلوكوز" (Glycolysis) السكريات إلى جزيئات ATP والبيروفات. تدخل البيروفات والأحماض الأمينية والأحماض الدهنية إلى ميتوكوندريا الخلية، التي تُعتبر مصانع إنتاج الطاقة الموجودة داخل الخلايا حقيقية النواة (موضحة باللون البني الفاتح). في الميتوكوندريا، يتم تحويل جميع المركبات المذكورة أعلاه إلى أسيتيل CoA، الذي يدخل في سلسلة طويلة من التفاعلات الكيميائية. يتم تصنيع جزء كبير من جزيئات ATP في هذه السلسلة من ADP والفوسفات.

تتطلب الإلكترونات عالية الطاقة. على الرغم من أن دورة كريبس نفسها لا تتطلب الأكسجين الجزيئي، إلا أن O_2 ضروري في المرحلة الأخيرة من التحويل. في هذه المرحلة الأخيرة، يتم تحويل NADH إلى NAD^+، بينما يتم فوسفات ADP لتكوين ATP. يتم إنتاج الغالبية العظمى من جزيئات ATP خلال هذه السلسلة الأخيرة من التحولات، حيث يتم الحصول على حوالي 30 جزيئًا من ATP من جزيء واحد من الجلوكوز. بينما يتم الحصول على جزيئين فقط من ATP من الجلوكوز في عملية التحلل.

بالطبع، يتم استخدام بعض منتجات هضم الطعام في تخليق العديد من الجزيئات البيولوجية المهمة.

الفصل الثالث

الخلايا



3

الفصل الثالث

الخلايا

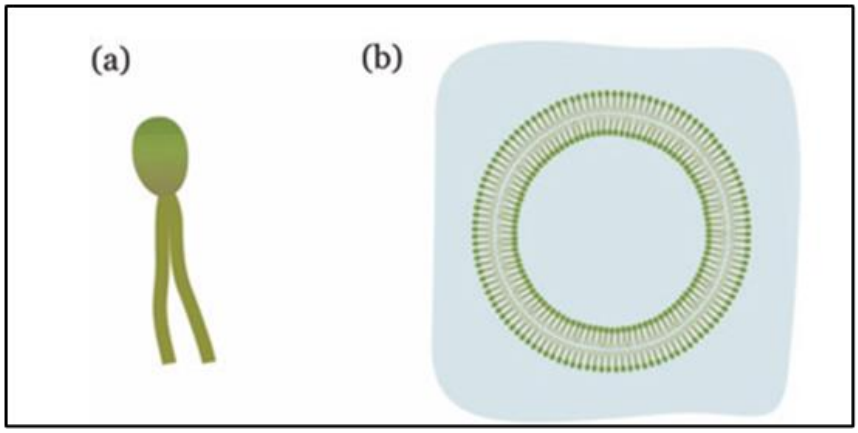
قيل في بداية هذا الكتاب إن الحياة على كوكبنا تستمر بشكل أساسي بطريقة عالمية واحدة. قد تكون السمة الأساسية لهذه الطريقة هي أن الحياة تتكون من خلايا. يبدو أنه على الرغم من أن العديد من سمات الحياة يمكن أن تكون مختلفة عما لدينا على الأرض، فإن مبدأ الحياة الخلوية لا يمكن استبداله. في الواقع، تتطلب العديد من العمليات الكيميائية للحياة تركيزًا مرتفعًا بما فيه الكفاية من الركائز والإنزيمات والقوالب والوقود المطلوب للعديد من التفاعلات. من ناحية أخرى، يجب أن تكون تركيزات نواتج الفضلات منخفضة بما يكفي. يمكن فقط إنشاء هذه الشروط والسيطرة عليها في مساحة محدودة. يمثل داخل الخلايا مثل هذه المساحة. نظرًا لأن جميع السمات الرئيسية للخلايا عالمية، لفهم المبادئ الأساسية للحياة، يجب علينا، أولاً وقبل كل شيء، دراسة كائن حي يتكون من خلية واحدة.

تمتلك جميع الخلايا غشاءً يفصل المساحة الداخلية للخلية عن البيئة. هناك نوعان رئيسيان من الخلايا، الخلايا بدائية النواة والخلايا حقيقية النواة. الخلايا بدائية النواة أبسط وتشمل مجالين رئيسيين من الحياة، البكتيريا والعتائق، والتي هي كائنات أحادية الخلية، تُعرف أيضًا بالبكتيريا بدائية النواة. هذه الخلايا لا تحتوي على أقسام قائمة على الأغشية الداخلية، لذا فإن كل نقطة من مساحتها الداخلية، السيتوبلازم، متاحة لجزيئات الخلية. السمة المميزة الرئيسية للخلايا حقيقية النواة هي التقسيم إلى أقسام. تحتوي هذه الخلايا على العديد من الأقسام لعمليات الأيض المحددة، مفصولة عن بقية داخل الخلية بواسطة الأغشية. وبناءً عليه، يختلف محتوى الجزيئات المختلفة في الأقسام المختلفة. القسم الأكثر أهمية هو نواة الخلية، حيث يوجد DNA. خلايا النباتات والحيوانات والفطريات، بما في ذلك الخميرة أحادية الخلية، هي خلايا حقيقية النواة. الكائنات الحية التي تتكون من خلايا حقيقية النواة تُسمى حقيقيات النوى.

١.٣. الغشاء الدهني

يمثل غشاء الخلية ثنائي طبقة دهنية مع العديد من البروتينات المدمجة فيه. الدهون، التي تُعرف أيضًا بالفوسفوليبيدات Phospholipids ، هي سلاسل كيميائية قصيرة نسبيًا تحتوي على رؤوس محبة للماء وأذيال كارهة للماء.

© المؤلفون، بموجب ترخيص حصري لشركة Springer Nature Switzerland AG 2023



الشكل 3.1: رسومات لجزيء دهني وثنائي طبقة دهنية. (أ) يتكون الجزيء الدهني من رأس محب للماء وذيلين كارهين للماء. يبلغ طول الجزيئات حوالي 3 نانومتر. (ب) عند وضعها في الماء، يمكن للدهون أن تتجمع ذاتيًا لتشكل طبقة ثنائية كروية. تتواصل أذيال الدهون الكارهة للماء مع بعضها البعض في الطبقة، بدلاً من التفاعل مع جزيئات الماء المحيطة. تحتوي رؤوس الدهون على مجموعات فوسفات محبة للماء، وفي الطبقة، تكون مكشوفة للماء.

الماء ضروري للحياة لأنه يشكل حوالي 70% من كتلة الخلية. عند وضعها في الماء، تتجمع الدهون لتشكل طبقات ثنائية، مختبئة أذيالها الكارهة للماء داخل الطبقة (انظر الشكل 3.1). يعتبر التجمع الذاتي للهياكل المعقدة واحدة من الخصائص الرئيسية للجزيئات البيولوجية، كما سنرى مرارًا وتكرارًا خلال هذا الكتاب.

على الرغم من أن جميع الدهون الغشائية تحتوي على رؤوس محبة للماء وأذيال كارهة للماء، إلا أن الأغشية الفعلية تشمل بعض الأنواع المختلفة من الدهون. كما

أن تكوين الدهون في الطبقات الأحادية الداخلية والخارجية يختلف، وفقًا لوظائفها المختلفة في حياة الخلية. في الكائنات متعددة الخلايا، تختلف تكوينات الدهون في خلايا مختلفة، مما يساعد هذه الخلايا على أداء وظائفها المحددة.

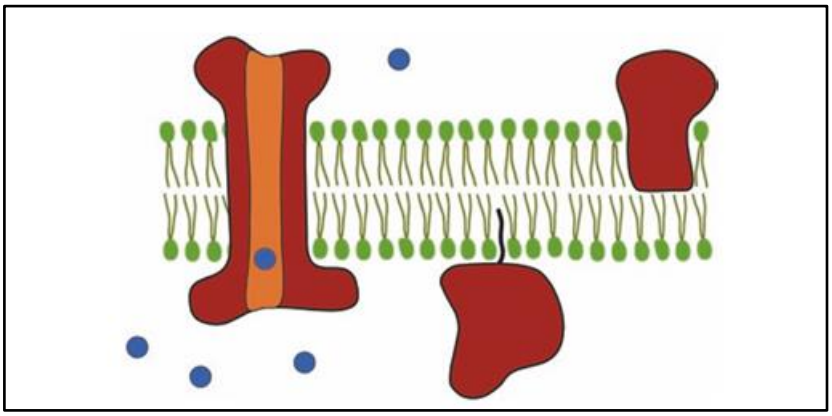
يمكن أن يكون الغشاء مُستقطبًا كهربائيًا، بسبب وجود اختلاف في عدد الأيونات الممتصة على جانبي الطبقة الثنائية. كما سنرى لاحقًا، يمكن أن تنظم الاستقطابية حالة القنوات عبر الغشاء وتلعب دورًا رئيسيًا في نقل الإشارات.

عند درجات الحرارة الفسيولوجية، تتصرف الطبقات الثنائية الدهنية كأنها سوائل ثنائية الأبعاد، مما يسمح بحركات سريعة لمكونات الغشاء. يمكن لكل دهن أن يتحرك ضمن طبقته الأحادية. مثل هذه الحركة لا تغير الطبقة الأحادية بشكل ملحوظ، على الرغم من أنها تسهل إدماج العديد من البروتينات في الغشاء.

٢.٣. بروتينات الغشاء

١.٢.٣. نظرة عامة

تشكل البروتينات المدمجة في الطبقة الثنائية الدهنية حوالي 50% من كتلة الغشاء. تبرز الغالبية العظمى من هذه البروتينات على كلا الجانبين من الغشاء، وتُعرف بالبروتينات عبر الغشائية. ومع ذلك، فإن بعض بروتينات الغشاء تكون معرّضة فقط إما للداخل أو للخارج من الغشاء (انظر الشكل 3.2).



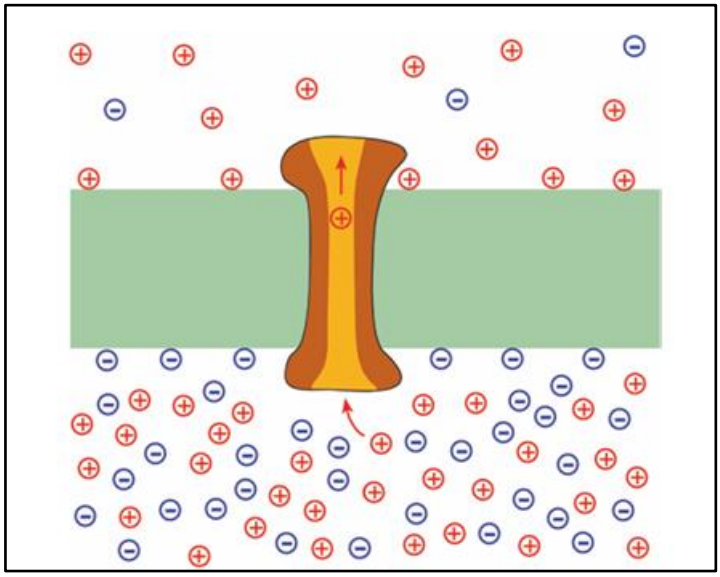
الشكل 3.2: أنواع مختلفة من بروتينات الغشاء تمثل قنوات الغشاء (على اليسار) البروتينات عبر الغشائية المعرضة على كلا الجانبين من الغشاء. تسمح هذه القنوات للجزيئات (المعروضة كدوائر صغيرة) بالعبور عبر الغشاء. توجد بروتينات أخرى مدمجة فقط في طبقة واحدة من الغشاء (على اليمين). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تكون البروتينات متصلة بالغشاء بواسطة سلسلة دهنية مرتبطة كيميائيًا (في المنتصف).

تحتوي البروتينات عبر الغشائية على منطقة غير قطبية تتفاعل مع الجزء غير القطبي في الغشاء، ومنطقة قطبية في الأجزاء المعرضة للسيتوبلازم وخارج الخلية. هذه الخاصية للبروتينات تجعل تضمين هذه البروتينات في الغشاء مواتياً من الناحية الطاقية. يساعد تدفق الطبقة الثنائية الدهنية بشكل كبير على هذا التضمين. تُعتبر البروتينات عبر الغشائية مهمة جداً لحياة الخلية، وتتنوع أنواعها بشكل كبير، حيث تشكل حوالي 30% من جميع البروتينات المشفرة في جينوم الكائن الحي.

بعض الجزيئات الصغيرة قادرة على الانتشار عبر الطبقة الدهنية، بينما لا تستطيع أخرى القيام بذلك. تعبر الجزيئات غير القطبية والغازات مثل الأكسجين وثاني أكسيد الكربون الغشاء بسرعة. يمكن للجزيئات القطبية الصغيرة، مثل الماء، أيضاً الانتشار عبر الأغشية، لكن ببطء أكبر. ومع ذلك، تقيد الطبقة الثنائية بشدة انتشار الجزيئات المشحونة بشدة والجزيئات الكبيرة، مثل السكريات والأحماض الأمينية وقواعد الأحماض النووية. تسمح هذه النفاذية المحدودة للغشاء للخلايا بتنظيم تركيزات الجزيئات والأيونات المختلفة في السيتوبلازم والأقسام الداخلية. يتم ذلك من خلال نقل الجزيئات المختلفة إلى داخل وخارج السيتوبلازم بواسطة بروتينات النقل الغشائية. هناك فئتان من هذه البروتينات، القنوات والناقلات، وسنناقشها بشكل منفصل في القسمين التاليين.

٢.٢.٣. القنوات

تسمح القنوات للعديد من الجزيئات الصغيرة، أولها الأيونات، بالعبور عبر الغشاء في أي من الاتجاهين. كل نوع من القنوات عادة ما يكون لديه نوعية عالية للجزيئات التي يمكن أن تعبر من خلاله. تقدم القنوات ما يُسمى بالنقل السلبي، حيث تتحرك الجزيئات عبر الغشاء دون الحاجة إلى استهلاك الطاقة.



الشكل 3.3: تدفق الأيونات عبر قناة أيونية. يوجد فائض من الأيونات الموجبة مقارنةً بالسالبة في الحجرة العلوية، وفائض من الأيونات السالبة في الحجرة السفلية. ومع ذلك، فإن عدد الأيونات الموجبة في الحجرة السفلية أكبر من عددها في الحجرة العلوية. وبسبب ذلك، تتحرك الأيونات الموجبة بشكل تفضيلي نحو الأعلى، على الرغم من أن الجهد الكهربائي عبر الغشاء يحفّز حركتها في الاتجاه المعاكس.

تتحرك الجزيئات بحيث يكون تدفقها ناتجًا عن اختلاف تركيزها خارج وداخل الخلية (أو داخل أحد أجزاء الخلية). أما في حالة الأيونات، فإن تدفقها عبر القنوات يتأثر أيضًا بالجهد الكهربائي للغشاء.لذلك، يتم تحديد اتجاه التدفق من خلال مزيج من هذين العاملين، ويُعبّر عنه كميًا بما يُعرف بالتدرج الكهروكيميائي (انظر الشكل 3.3).تستطيع معظم القنوات أن تكون في حالة مفتوحة أو مغلقة.

تتميز معظم القنوات بدرجة عالية من التخصص في نوع الأيونات التي يمكنها المرور من خلالها. وفي هذا التوضيح، لا يمكن للأيونات السالبة العبور عبر القناة.

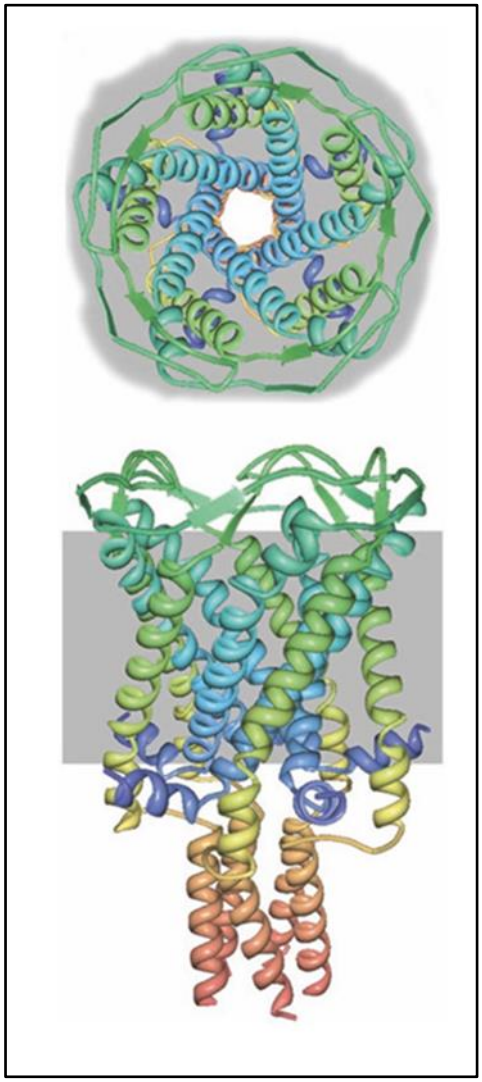
تغيرات في جهد الغشاء، أو من خلال آليات أخرى مثل التغيرات الميكانيكية. تُعتبر هذه الآليات ضرورية للتحكم في تدفق الأيونات عبر الأغشية، مما يؤثر بشكل كبير على النشاط الكهربائي للخلايا.

تتفاعل القنوات الأيونية مع الجهد الكهربائي للمساحة المحيطة بها. في حالة اختلاف تركيز الأيونات عبر الغشاء، سيؤدي ذلك إلى نشوء جهد كهربائي. يمكن أن يؤثر هذا الجهد على حركة الأيونات، حيث تميل الأيونات المشحونة بشكل إيجابي إلى الانتقال نحو المناطق ذات الشحنة السلبية، والعكس صحيح. هذا التفاعل بين التركيز والجهد الكهربائي يعرف بالـ "التدرج الكهربائي الكيميائي".

تعتبر قنوات الأكوابورين استثناءً في هذا السياق، حيث أنها توفر مسارًا دائمًا للماء دون تمرير الأيونات. يلعب هذا النوع من القنوات دورًا حيويًا في الحفاظ على توازن الماء داخل الخلايا ويساهم في عمليات مثل الترطيب السريع لأنسجة الجسم.

تعد القنوات الأيونية ضرورية للعديد من العمليات الحيوية، مثل تقلص العضلات، واستجابة الخلايا للأشارات العصبية، وتوازن الأيونات في البيئة الخلوية. تتيح هذه القنوات تدفق الأيونات بشكل سريع ودقيق، مما يضمن أن الخلايا قادرة على الاستجابة بشكل مناسب للتغيرات البيئية.

بهذا، تُعد القنوات الأيونية جزءًا أساسيًا من آلية النقل عبر الأغشية، وتعمل بالتنسيق مع الناقلات لضمان بيئة خلوية متوازنة وفعالة.



الشكل 3.4 بنية القناة البكتيرية الحساسة للميكانيكا MscL. (Rees et al PDB, OAR :2006; PDB ID).

يمكن لهذه القناة غير الانتقائية أن توفر تدفقًا كبيرًا من الأيونات والجزيئات الصغيرة الأخرى عندما تكون مفتوحة. تفتح استجابةً لزيادة مفاجئة في الضغط الاسموزي داخل الخلية. يؤدي الضغط الاسموزي المتزايد إلى تمدد الغشاء (كما هو موضح كطبقة رمادية فاتحة)، وتنفتح القنوات. تتدفق الأيونات والجزيئات الصغيرة الأخرى خارج الخلية عبر القنوات المفتوحة، وينخفض الضغط الاسموزي داخل الخلية. يتكون

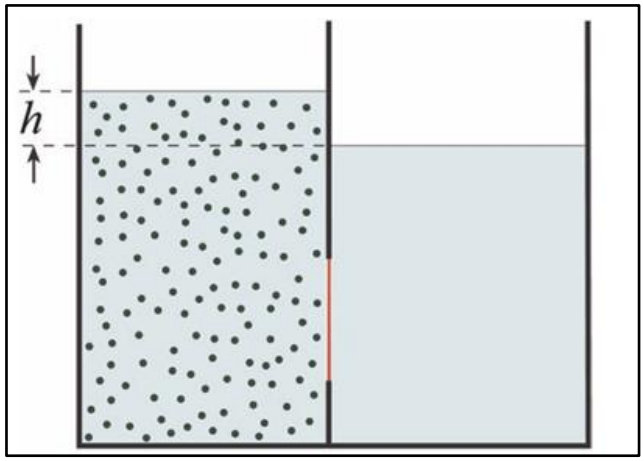
المجال عبر الغشاء للقناة من عشرة حلزونات ألفا. يؤدي الإزاحة المتبادلة الطفيفة لهذه اللوالب ألفا إلى فتح وإغلاق القناة. تم الحصول على الصورة من قاعدة بيانات البروتينات RCSB باستخدام مجموعة أدوات علم الأحياء الجزيئي (Moreland et al., 2005, BMC Bioinformatics, 6:21)

جهد غشاء الخلية، الضغط الميكانيكي، التعديل الكيميائي للبروتين الذي يشكل القناة، والضوء. مثال على قناة تفتح نتيجة زيادة الضغط داخل خلية البكتيريا موضح في الشكل 3.4. الضغط الداخلي هو في الأساس ضغط أسموزي (انظر أدناه)، والذي يعتمد على اختلاف تركيز الجزيئات المختلفة داخل وخارج الخلية. يمكن أن تؤدي التغيرات في هذه الفروق إلى زيادة الضغط الداخلي بشكل كبير وقد تتسبب في انفجار الخلية. لذلك، يجب أن تمتلك الخلية آليات لتجنب الزيادات الكبيرة في الضغط الأسموزي. توفر القنوات الحساسة للضغط إحدى هذه الآليات. مع زيادة الضغط الداخلي، يتمدد غشاء الخلية، ويتغير شكل القناة استجابةً لذلك، مما يفتح بوابتها.

٣.٣. الضغط الاوزموزي

افترض أن لدينا مذيبًا في وعاء مفصول إلى جزئين بواسطة غشاء نفاذ لهذا المذيب (الشكل 3.5). يظهر الضغط الأسموزي إذا تمت إضافة مذاب لا يمكن أن يمر عبر الغشاء، بحيث تكون تركيزاته في الجزئين مختلفتين. عند التوازن الديناميكي الحراري، يجب أن تكون تركيزات المذاب في كلا الجزئين متساوية. الطريقة الوحيدة لنظام الاقتراب من التوازن هي من خلال صب المذيب عبر الغشاء، من الجزء الذي يحتوي على تركيز أقل من المذاب إلى الجزء الذي يحتوي على تركيز أعلى. تزيد هذه العملية من الضغط الكلي للمحلول في الجزء الذي يحتوي على تركيز أعلى من المذاب. وفي النهاية، يتوقف هذا الضغط المتزايد عن تدفق المذيب من جزء من الوعاء إلى الآخر. الضغط الإضافي الناتج عن تدفق المذيب يسمى الضغط الأسموزي. القيمة التوازنية للضغط الأسموزي تتناسب مع الفرق في التركيز المولي للمذاب في الجزئين من الوعاء. بشكل عام، الضغط الأسموزي الكلي هو مجموع الجوانب المختلفة من المذاب الذي لا يمكنه المرور عبر الغشاء.

يمتلك غشاء الخلية نفاذية منخفضة لأغلب المذابات داخل الخلية، لكنه نسبيًا نفاذي للماء. بالإضافة إلى ذلك، يحتوي الغشاء على قنوات مائية خاصة، تُسمى الأكوابورينات، التي تظل مفتوحة دائمًا. الأحماض النووية الكبيرة والبروتينات لديها تركيزات مولية منخفضة جدًا داخل الخلايا، لذلك فإنها تساهم بشكل ضئيل في الضغط الأسموزي. ولكن هناك العديد من المذابات الصغيرة التي يكون تركيزها أعلى داخل الخلية مقارنةً بالخارج. يمكن أن تخلق هذه المذابات ضغطًا أسموزيًا مرتفعًا جدًا.



الشكل 3.5 طبيعة الضغط الأسموزي. الوعاء مقسوم إلى جزئين بواسطة جدار مع غشاء (مُشار إليه باللون الأحمر/الرمادي)، وهو نفاذي للمذيب ولكنه غير نفاذي للمذاب. إذا كان كل المذاب في الجزء الأيسر من الوعاء، يبدأ المذيب بالتدفق عبر الغشاء من اليمين إلى اليسار، لمعادلة تركيزات المذاب في كلا الجزئين من الوعاء. يتوقف تدفق المذيب عندما يُنشئ ضغطًا إضافيًا كافيًا في الجزء الأيسر من الوعاء. الضغط الناتج عن هذه الآلية يسمى الضغط الأسموزي. مقداره يتناسب مع h في الرسم.

الضغط الأسموزي قد يكون كبيرًا لدرجة أنه يمكن أن يتسبب في انفجار الخلية. ومع ذلك، هناك بعض المذابات التي تكون تركيزاتها خارج الخلية أعلى بكثير منها داخل الخلية، مثل Na^+ و Cl^-. هذه المذابات تقدم مساهمة عكسية في إجمالي الضغط الأسموزي، مما يعوض تقريبًا مكونه الداخلي.

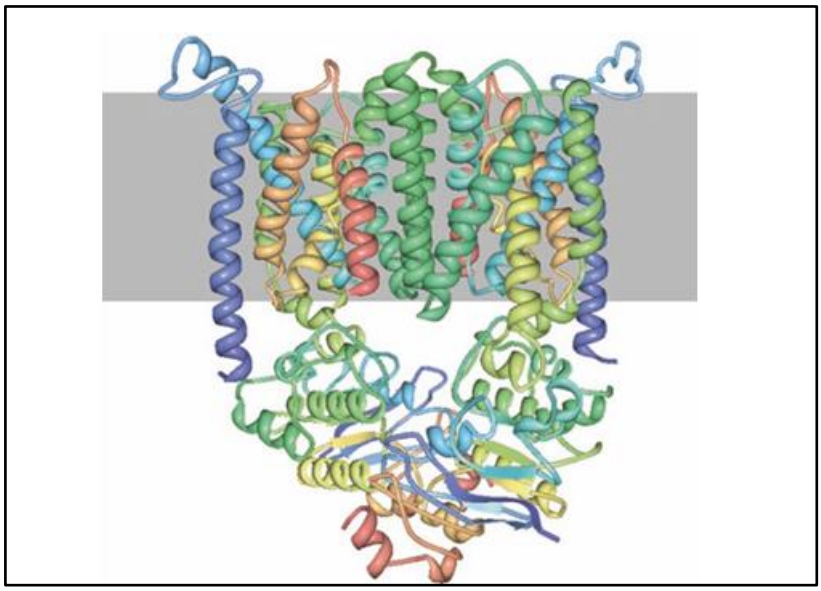
مثال مثير للاهتمام لمكافحة زيادة الضغط الأسموزي يظهر في بعض البكتيريا التي تعيش في الماء. أحيانًا تنخفض تركيزات الأيونات في الماء بشكل حاد، بسبب المطر مثلًا. هذا يؤدي إلى زيادة كبيرة في الضغط الأسموزي داخل البكتيريا وتورم أغشيتها. يؤدي التورم إلى فتح قنوات كبيرة للطوارئ، ميكانيكيًا (انظر الشكل 3.4)، في الغشاء، مما يسمح للعديد من الجزيئات الصغيرة بالتدفق خارج الخلية لإنقاذ البكتيريا من الانفجار. عندما يعود تركيز الأيونات في البيئة إلى طبيعته، تُغلق بوابات هذه القنوات. بعد ذلك، تبدأ تركيزات المذابات الصغيرة داخل الخلايا بالزيادة مرة أخرى بواسطة الناقلات المناسبة.

١.٣.٣. الناقلات

يمكن أن تؤدي الناقلات النقل النشط، لذا يمكن أن يزيد تدفق الجزيئات من الفرق في تركيز الجزيئات خارج وداخل الخلية. وبالمثل، يمكن أن يزيد نقل الأيونات من الجهد الكهربائي عبر الغشاء. بالطبع، يتطلب النقل النشط طاقة، وتربط الناقلات عملها باستهلاك الطاقة. يمكن توفير الطاقة من خلال تحلل ATP (انظر الفصل 2)، أو امتصاص الضوء، أو ربط النقل بنقل جزيئات أخرى في الاتجاه المواتي من الناحية الطاقية. تم النظر في ناقل يعمل بالتوازي مع تحلل ATP سابقًا (انظر الشكل 2.8). هيكل ناقل فعلي موضح في الشكل 3.6. يمكن أن تخدم الناقلات أيضًا للنقل السلبي، والذي لا يتطلب طاقة إضافية، على الرغم من أن هذا النقل عبر القنوات أكثر كفاءة بكثير. يمكن أن تمر القنوات بما يصل إلى 100,000 مرة أكثر من الأيونات في الثانية مقارنةً بالناقلات. من المفهوم ذلك لأن تمرير كل جزيء صغير عبر الناقل يتطلب ربط الجزيء بالبروتين يتبعه تغييرات هيكلية في الناقل. يحدث المرور عبر قناة من قبل جزيء صغير من خلال الانتشار دون ربطه بداخل القناة ودون تغييرات هيكلية في البروتين.

من المثير للاهتمام أن الناقلات الخاصة عبر الغشاء توفر مقاومة الخلية ضد العديد من الأدوية. هذه الناقلات تقوم ببساطة بضخ بعض المضادات الحيوية من الخلية. تم العثور على هذه الآلية من مقاومة المضادات الحيوية في خلايا السرطان البشرية، وفي طفيلي الملاريا، وفي البكتيريا. وجود مثل هذه الناقلات ليس مفاجئًا جدًا نظرًا

لأن المضاد الحيوي هو سلاح طبيعي في الصراع من أجل البقاء في عالم البكتيريا وغيرها من الكائنات الحية. لذلك، كان هناك وقت كافٍ لتطوير مثل هذا النظام الدفاعي من خلال التطور. كما سنناقش لاحقًا في هذا الكتاب، تنتشر الجينات التي تشفر مثل هذه الناقلات بين الأنواع من خلال نقل الجينات المتوازي.



الشكل 3.6 هيكل الناقل البكتيري ABC المعني بامتصاص فيتامين B12 (لوشر وآخرون، PDB، 2002. معرف PDB: 1L7V). يُظهر الغشاء الخلوي باللون الرمادي. تم الحصول على الصورة من RCSB PDB باستخدام مجموعة أدوات البيولوجيا الجزيئية (مورلاند وآخرون، 2005، BMC Bioinformatics، 6:21).

٤.٣. الخلايا بدائية النواة وخلايا حقيقية النواة

الخلايا بدائية النواة هي خلايا البكتيريا والعتائق، وهي كائنات وحيدة الخلية تشكل مجالين رئيسيين من مجالات الحياة. الصفات الظاهرة (الخصائص القابلة للملاحظة) للبكتيريا والعتائق ليست مختلفة جدًا. تتضح الفروق بين هذين المجالين عند مقارنة جيناتهما، كما سنناقش بالتفصيل في الفصل الرابع. ليس هناك حاجة لأن تتفاعل الخلايا بدائية النواة مع بعضها البعض، على الرغم من أنها تفعل ذلك أحيانًا. وهي صغيرة جدًا، حيث يتراوح حجمها الخطي بين عدة ميكرومترات. يتكون الحمض النووي

لخلايا بدائية النواة من كروموسوم واحد، وهو معقد من جزيء DNA مع بروتينات هيكلية خاصة. يكون الكروموسوم في اتصال مباشر مع السيتوبلازم. تتكون الجينومات في خلايا بدائية النواة من بضع آلاف من الجينات. تحاط الغالبية العظمى من خلايا بدائية النواة بجدار خلوي، وهو طبقة صلبة من عديد السكاريد تقع خارج الغشاء الخلوي، تحميها من الجزيئات الكبيرة الضارة وتزيد من صلابتها الميكانيكية.

التنوع الكيميائي الحيوي للخلايا بدائية النواة هائل. على وجه الخصوص، يمكنها استخدام مصادر طاقة مختلفة لتلبية احتياجاتها. لهذا الغرض، يمكن أن تستهلك أنواع مختلفة من المركبات العضوية مثل السكريات، والأحماض الأمينية، وغاز الميثان. تستخدم بعض الخلايا الهيدروكربونات كغذاء، مما يسمح للاسْتِجابات للتلوث النفطي في البحار بالاختفاء في النهاية. تستخدم أخرى طاقة الضوء. بينما تستخدم بعض الخلايا مركبات غير عضوية بسيطة لتلبية احتياجاتها من الطاقة. ومع ذلك، بعيدًا عن معالجة مصادر الطاقة، فإن العمليات الكيميائية الحيوية الرئيسية هي نفسها في جميع الخلايا. تحتوي جميع الخلايا بدائية النواة وخلايا حقيقية النواة على أكثر من 200 عائلة جينية مشتركة.

على الرغم من أن تسلسلات هذه الجينات ليست متطابقة، إلا أن تخصيصها إلى عائلة معينة لا لبس فيه. لقد أصبح مقارنة هذه التسلسلات أداة بحث مهمة (انظر الفصل الرابع).

تكون الخلايا حقيقية النواة أكبر بحوالي عشرة أضعاف من الخلايا بدائية النواة. تمتلك هذه الخلايا تنظيمًا داخليًا معقدًا مع مجموعة من الحجرات المعزولة بواسطة أغشية مزدوجة من باقي الفضاء داخل الخلية. النواة، التي تحتوي على الحمض النووي للخلايا، هي أهم هذه الحجرات. وتشارك حجرات أخرى في الهضم، والإفراز، وإنتاج مركبات الوقود. يسمح التنظيم الحُجري للخلية بوجود ظروف بيئية مختلفة لعمليات مختلفة. لا تحتوي الخلايا حقيقية النواة على جدار خلوي، ونتيجة لذلك، فإن شكلها أكثر مرونة. يتم تحديد شكلها بواسطة نظام من الخيوط داخل الخلايا التي تربط بين أجزاء مختلفة من الغشاء الخلوي. تتقاطع هذه الخيوط مع بعضها مكونة شبكة معقدة. خلال حياة الخلية، يمكن تغيير طول كل خيط، مما يغير الشبكة بأكملها وشكل

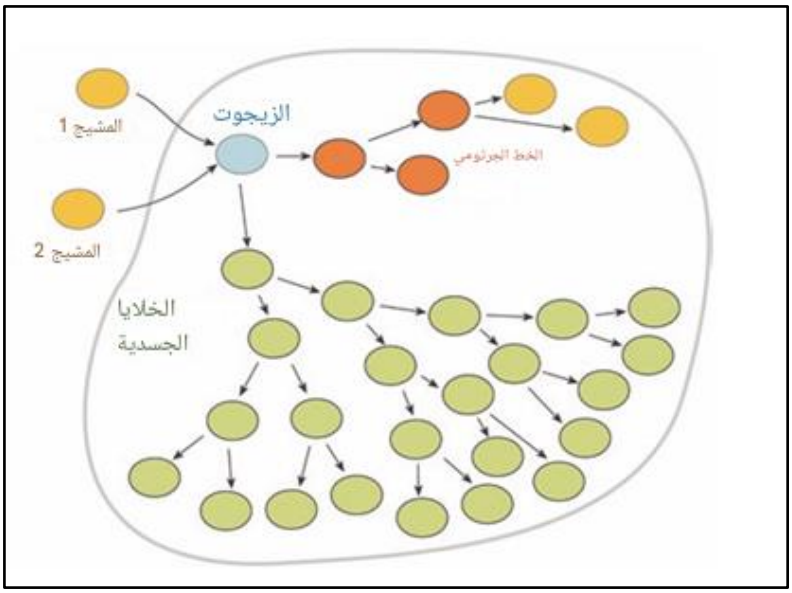
الخلية أيضًا. كما تُستخدم هذه الخيوط بواسطة بروتينات المحرك، التي تتحرك على طولها لنقل الحمولة من جزء من الخلية إلى آخر.

ظهرت الخلايا حقيقية النواة من الخلايا بدائية النواة في وقت لاحق من التطور. تقوم العديد من الكائنات الحية أحادية الخلية بأكل كائنات أخرى عن طريق ابتلاعها، وساهمت هذه العملية في ظهور الخلايا حقيقية النواة. هناك أدلة قوية تشير إلى أنه حدث ذلك في حالة الميتوكوندريا، العضية المسؤولة عن إنتاج ATP الهوائي (المعتمد على الأكسجين) في الخلايا حقيقية النواة. تحتوي الميتوكوندريا على حمضها النووي الخاص، وtRNAs، وريبوسومات، تختلف عن تلك الموجودة في أماكن أخرى من الخلايا حقيقية النواة. في مرحلة ما من التطور، ابتلعت خلية سلفية بكتيريا تقوم بعملية الأكسجين. بطريقة ما، تمكنت البكتيريا من الهروب من الهضم وتطورت في التعايش مع الخلية المبتلعة. نظرًا لأن إنتاج ATP الهوائي يوفر طريقة أكثر كمالاً وكفاءة لاستخراج الطاقة من الطعام، انتشرت الميتوكوندريا في النهاية إلى جميع الكائنات الحية حقيقية النواة. حدث ذلك قبل أكثر من مليار عام.

تتكون الكائنات الحية متعددة الخلايا (بما في ذلك أنفسنا) من تنوع هائل من الخلايا المتمايزة، التي تختلف بشكل كبير عن بعضها البعض. ومع ذلك، فإن جميع هذه الخلايا نشأت من خلية واحدة، وهي البيضة المخصبة (الزيغوت). من المهم التأكيد على أنه على الرغم من اختلافها، فإن جميع خلايا الكائن الحي متعدد الخلايا تحمل نفس الجينوم. إنها تختلف فقط بسبب تعبيرات مختلفة عن جينات متنوعة. تعتبر تنظيم التمايز عملية معقدة، سيتم مناقشتها لاحقًا.

يمكن أيضًا تقسيم جميع أنواع الخلايا المختلفة في الكائنات الحية متعددة الخلايا حقيقية النواة إلى فئتين: خلايا جسدية وخلايا جرثومية. تتكون هاتان الفئتان من الخلايا في بداية تطوير الكائن الحي وتؤديان وظائف مختلفة في حياة الكائن الحي. يمكن للخلايا الجرثومية إنتاج الجاميتات عند انقسامها، وهي خلايا لديها القدرة على تكوين الزيغوت لكائن حي جديد بعد الاندماج مع الجاميت من الجنس الآخر. تنقل الخلايا الجرثومية المعلومات الوراثية من الوالدين إلى النسل. من ناحية ما، يمكن اعتبار الخلايا الجرثومية خالدة. جميع الخلايا الأخرى في الكائن الحي هي خلايا جسدية.

تخدم الخلايا الجسدية حياة الكائن الحي الحالي. أي تغييرات في جيناتها لن تنتقل إلى النسل. على مدار عمر الكائن الحي، تنقسم هذه الخلايا أيضًا، ولكن انقسامها يمكن أن ينتج فقط خلايا جسدية جديدة. لا تتحول الخلايا الجسدية أبدًا إلى خلايا جرثومية، والعكس بالعكس (انظر الشكل 3.7).



الشكل 3.7 نوعان من خلايا الكائنات الحية التي تتكاثر جنسياً. توفر خلايا السلالة الجرثومية نقل المعلومات الوراثية إلى النسل، بينما تشكل الخلايا الجسدية جسم الكائن الحي.

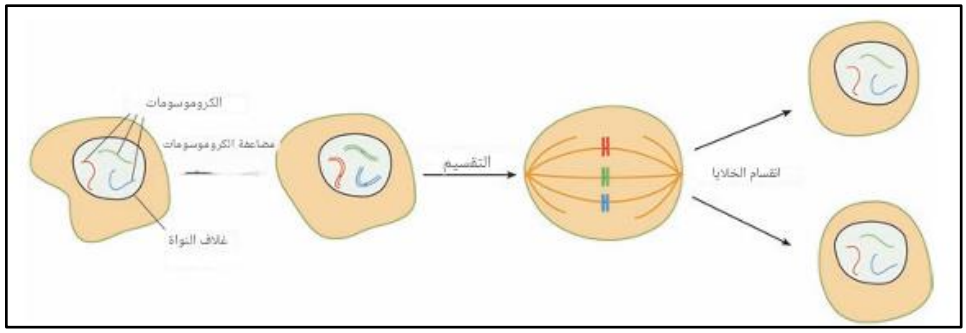
٠.٣. دورة الخلية

تبدأ دورة الخلية عندما يتم تشكيل خلية جديدة عن طريق انقسام الخلية الأم وتنتهي بانقسام هذه الخلية. يجب أن تتضاعف جميع مكونات الخلية مثل الدهون والبروتينات الغشائية، والريبوسومات، والإنزيمات تقريباً قبل الانقسام الخلوي. في الخلايا حقيقية النواة، يجب أيضًا تكرار جميع العضيات الخلوية. أخيرًا، يجب تكرار جينوم الخلية قبل الانقسام. يجب تنظيم كل هذه العمليات بعناية وتزامنها.

توجد مشاكل خاصة مع جينوم الخلية. أولاً، يجب أن تدخل نسخة واحدة كاملة من الجينوم إلى كل خلية ابنة. حتى في الخلية بدائية النواة، التي يتكون جينومها من

جزيء DNA واحد، يلزم وجود آلية خاصة لإكمال هذه المهمة دون أخطاء. تكون المهمة أكثر صعوبة في الخلايا حقيقية النواة، التي تحتوي على العديد من الكروموسومات، ويجب أن تحصل الخلايا الابنة على نسخة واحدة من كل منها. يشرف على هذه العملية شبكة ديناميكية منظمة بعناية من الأنابيب الدقيقة، وهي أنابيب متجانسة مصنوعة من بروتين خاص يسمى التوبولين. ترتبط الشبكة بكل زوج من الكروموسومات، مما يسمح لها بإتمام هذه المهمة (انظر الشكل 3.8).

المشكلة الثانية في توزيع الـ DNA في الخلايا الابنة تنشأ من التركيب الحلزوني للـ DNA مزدوج الشريط، حيث تتشابك خيوط الـ DNA المتكاملة مع بعضها. أثناء تكرار الـ DNA، يتم استخدام كل شريط DNA أبوي كقالب. وبالتالي، يجب أن تكون الحلزونات المزدوجة التي تم تركيبها حديثًا متشابكة أيضًا. فقط بفضل إنزيمات خاصة، وهي إنزيمات الـ DNA توبويزوميراز، التي تسرع مرور جزء من الـ DNA عبر آخر (انظر الشكل 2.6)، تصبح جزيئات الـ DNA الابنة مفككة.



الشكل 3.8 تكرار وتوزيع الكروموسومات أثناء انقسام الخلية حقيقية النواة. في لحظة معينة من دورة الخلية، يتم تكرار كل كروموسوم. تبقى الكروموسومات الشقيقة مرتبطة ببعضها البعض. تقوم آلة خاصة تتكون من شبكة من الأنابيب الدقيقة وبروتينات أخرى بسحب الكروموسومات من كل زوج إلى نهايات متقابلة من الخلية. تتفكك غلاف النواة خلال هذه المرحلة. ونتيجة لذلك، تتلقى كل من الخليتين الابنتين نسخة واحدة من كل كروموسوم. في نهاية الانقسام الخلوي، يتشكل غلاف النواة حول مجموعات الكروموسومات في كل خلية ابنة.

الفصل الرابع

الجينوم

4

الفصل الرابع

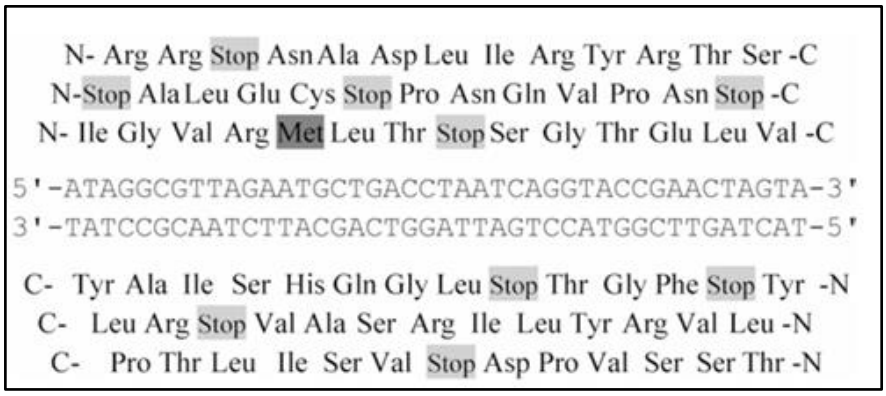
الجينوم

١.٤. الملاحظات التمهيدية

كشف هيكل الحمض النووي (DNA) في عام 1952 عن أن المعلومات الجينية مكتوبة في الحمض النووي كسلسلة من أربعة أحرف (نوكليوتيدات). ومع ذلك، كان من الضروري فهم كيفية كتابة هذه المعلومات وما الذي تم كتابته بالفعل. كان السؤال الأول يتعلق بترميز تسلسلات الأحماض الأمينية في البروتينات. استغرق الأمر حوالي 10 سنوات لتحديد أن كل حمض أميني يتم ترميزه في الحمض النووي من خلال ثلاثية من النوكليوتيدات (انظر القسم 1.6). ومع ذلك، أدرك الباحثون أن هناك معلومات إضافية مكتوبة في تسلسلات الحمض النووي. وبالتالي، كان من المهم للغاية الحصول على تسلسلات الحمض النووي لكائنات حقيقية. لأكثر من عقدين من الزمن، ظل تسلسل الأحماض النووية مهمة صعبة للغاية. استغرق الأمر سنوات من العمل الشاق لتحديد تسلسلات عدد قليل من جزيئات tRNA التي تتكون من حوالي 80 نوكليوتيدًا. حدث الاختراق في أواخر السبعينات، وفي عام 1977، تم الحصول على التسلسل الكامل للحمض النووي للفيروس الصغير ΦX174. يتكون جينوم الفيروس من 5386 قاعدة. لقد شكل هذا الإنجاز بداية عصر جديد في البيولوجيا الجزيئية. اليوم، تم تسلسل الجينومات لآلاف الكائنات، بما في ذلك الجينوم البشري الذي يتجاوز طوله 9^10·3 قاعدة. جلبت هذه البيانات كمية هائلة من المعلومات، وغالبًا ما تكون غير متوقعة تمامًا، حول تنظيم الحياة على كوكبنا. ومع ذلك، لا تزال العديد من المعلومات المكتوبة في الجينومات بحاجة إلى الفهم. في هذا الفصل، سنناقش ما تم تعلمه من التسلسلات التي تم الحصول عليها من الجينومات. إن طرق تسلسل الحمض النووي والأساليب المتطورة للتلاعب بالحمض النووي مذهلة في حد ذاتها، وسنتناول هذه القضية لاحقًا في الفصل.

٢.٤. الجينوم لبدائية النواة

يتكون الجينوم البكتيري من جزيء DNA واحد. يمكن أن يكون حجم هذه الجينومات صغيرًا يصل إلى 140,000 قاعدة (140 كيلو قاعدة)، ولكنه يمكن أن يصل إلى 15,000 كيلو قاعدة. تم تسلسل مئات الجينومات البكتيرية على مدى العقدين الماضيين.



الشكل 4.1 تسلسلات الأحماض الأمينية الممكنة المشفرة بواسطة قطعة من DNA. يتم قراءة تسلسلات كل من DNA وRNA في اتجاه 5′ إلى 3′. تم الحصول على ثلاث تسلسلات أحماض أمينية في الجزء العلوي من الشريط العلوي لـ DNA من خلال تغيير إطار القراءة بمقدار نيوكليوتيد واحد. وبالمثل، فإن ثلاث تسلسلات أحماض أمينية في الأسفل تتعلق بالشريط السفلي لـ DNA. يتضمن كل جزء معروض من سلاسل البوليمر على الأقل رمز توقف واحد (مظللة باللون الرمادي الفاتح). يحتوي جزء واحد فقط على رمز بداية، والذي يشفر أيضًا الميثيونين (مظللة باللون الرمادي الداكن).

تتمثل المهمة الأولى عند الحصول على تسلسل جينوم جديد في العثور على مقاطع من DNA التي تشفر البروتينات. في حالة بدائيات النوى، تكون هذه المهمة بسيطة نسبيًا. أولاً وقبل كل شيء، يحتاج الباحثون إلى العثور على جميع إطارات القراءة المفتوحة، وهي مقاطع من DNA تبدأ من رمز البداية وتنتهي بأقرب رمز توقف. نظرًا لوجود ثلاثة رموز توقف، فإن إطارات القراءة المفتوحة في تسلسل DNA عشوائي تكون قصيرة نسبيًا، حيث يبلغ متوسط طولها حوالي 20 نيوكليوتيد. من ناحية أخرى،

يتكون أصغر بروتين من أكثر من 60 حمضًا أمينيًا، وهو ما يتوافق مع 180 نيوكليوتيد. لذلك، هناك فرصة جيدة لأن تكون إطارات القراءة المفتوحة التي تتجاوز 200 نيوكليوتيد هي جينات تشفر البروتين. يجب إجراء البحث عن إطارات القراءة المفتوحة لكل من خيوط DNA، حيث إن كل خيط بشكل عام يشفر البروتينات. أيضًا، في كل خيط DNA، يجب إجراء التحليل لكل من ثلاثة إطارات قراءة (انظر الشكل 4.1).

نهج آخر مهم جدًا لفك تشفير تسلسلات DNA يعتمد على مقارنة الجينومات للكائنات الحية المختلفة. نظرًا لأن جميع الأنواع على الأرض لها سلف مشترك، فإن هناك تشابهًا في جيناتها. بالطبع، تتطور تسلسلات DNA للأنواع. يحدث ذلك بسبب الأخطاء العشوائية في نسخ DNA أثناء انقسام الخلايا. إذا لم يتم إصلاحها، فإن الأخطاء تسبب تغييرات في تسلسل DNA، تُسمى الطفرات. تظهر الطفرات أيضًا بسبب تلف DNA بواسطة الإشعاع ومواد كيميائية تفاعلية مختلفة، العديد منها موجود عادة داخل الخلايا. الغالبية العظمى من هذه النيوكليوتيدات التالفة يتم إصلاحها بنجاح، كما سنناقش لاحقًا في الفصل السادس. ومع ذلك، فإن نسبة صغيرة منها لا تُصلح بشكل صحيح. يتم تحويل هذه الأضرار بواسطة آلية الإصلاح إلى نيوكليوتيدات طبيعية، لكنها تختلف عن الأصلية. وبالتالي، يمكن أن يسبب تلف DNA تغييرات جينومية قابلة للإرث. من بين هذه التغييرات الجينومية، التي تُسمى الطفرات، فإن نسبة ضئيلة فقط تكون مفيدة لبقاء الخلية. الغالبية العظمى من الطفرات غير ضارة (لا تؤثر على حياة الخلية) أو ضارة. الأنواع التي تحتوي على طفرات ضارة تموت في النهاية. تُسمى هذه العملية بالانتقاء التطهيري. لذلك، تتراكم الطفرات في مقاطع DNA التي تشفر البروتينات والجزيئات RNA الوظيفية ببطء شديد. نتيجة لذلك، فإن البروتينات والجزيئات RNA من الأنواع المختلفة التي...

```
E. coli     GAAATTACTAAAAACGCGATCCGCCAGGCATTTAACAAACCGGGTGAGCTGAATATTGAT
            ||||| || ||||| || || |||||||| ||| |  | ||||| |||||||| ||| |
Salmonella  GAAATAACCAAAAATGCCATTCGCCAGGCGTTTGAACAGCCGGGCGAGCTGAACATTAAC
```

الشكل 4.2 مقارنة بين قسمين من الجين topA للبكتيريا E. coli وسالمونيلا. الخطوط الرأسية تحدد النوكليوتيدات المتطابقة في الجينات. في 13 موضعًا، تحتوي الأقسام على قواعد مختلفة. على الرغم من أن المقارنة في هذا المثال لا

تُظهر أي حذف أو إدخال للنوكليوتيدات في الأقسام، إلا أن البحث عن التماثل يجب أن يأخذ في الاعتبار مثل هذه الإمكانية.

تؤدي الجينات التي تقوم بنفس الوظيفة عادةً وظائف متشابهة (تماثل) في تسلسلاتها. بالطبع، يكون التماثل أقل إذا انقسم نوعان في وقت سابق من التطور عن سلف مشترك. ومع ذلك، يحتفظ التماثل حتى بالنسبة للأنواع التي انقسمت منذ مئات الملايين من السنين. لذلك، أصبحت مقارنة تسلسلات البروتين، بالإضافة إلى تسلسلات الأحماض النووية، الأداة الرئيسية لعلم الوراثة التطوري، وهو مجال علمي يدرس العلاقات التطورية بين الأنواع (انظر الفصل 6). تساعد مقارنة تسلسلات البروتين والأحماض النووية أيضًا في البحث عن الجينات في الحمض النووي الذي تم تسلسله حديثًا وفي تحديد وظائف البروتينات (الشكل 4.2). لتحقيق هذه الأهداف، يجب مقارنة التسلسل الحمض النووي الذي تم الحصول عليه حديثًا مع تسلسلات تم دراستها جيدًا حيث تم تحديد الجينات ووظائفها.

تقوم الغالبية العظمى من الجينات بترميز تسلسلات الأحماض الأمينية للبروتينات، لذلك يتم نسخها إلى mRNA أو pre-mRNA (انظر أدناه). ومع ذلك، هناك جينات تقوم بترميز RNA الناقل وRNA الريبوسومي، بالإضافة إلى بعض جزيئات RNA الصغيرة الأخرى، التي تشارك في تنظيم عمليات خلوية متنوعة. تُحافظ تسلسلات النوكليوتيدات في tRNAs وrRNAs بشكل كبير عبر التطور، لذلك تعمل مقارنة التسلسلات بشكل أفضل لتحديد الأجزاء المقابلة من الحمض النووي.

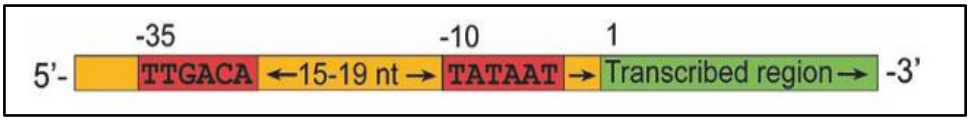
تُستخدم طرق أخرى أكثر جهدًا أيضًا لتحديد الجينات في الجينومات التي تم تسلسلها. ومع ذلك، لا توجد طريقة عالمية لهذه الهوية. تكون المهمة صعبة بشكل خاص في حالة حقيقيات النوى، كما سنناقش في القسم التالي.

لكي يتم نسخ جين من جزيء الحمض النووي، يجب أن تتعرف البوليميراز RNA على المكان الذي تبدأ منه ومكان الانتهاء من تخليق جزيئات RNA. نظرًا لوجود فائض كبير من الأكواد الابتدائية والإيقاف في الحمض النووي التي لا تحدد أي جينات، لا يمكن استخدام الأكواد لهذا الغرض. لذلك، يبدأ النسخ في مواقع معينة من الحمض النووي تُسمى المحفزات، وتقع upstream من الجينات. يتم التعرف على هذه

المحفزات بواسطة البوليميراز RNA الذي يرتبط بها ويبدأ في تخليق جزيئات RNA. تتبع تسلسلات المحفزات نمط توافق معين بدلاً من أن تكون محددة بشكل فريد (الشكل 4.3).

يتم تحديد نهاية النسخ البكتيري بواسطة تسلسل يسمح بتشكيل حلقة RNA بعد نسخ المقطع. يتم عرض مثال على مثل هذه الحلقة في الشكل 1.11.

تُنظم المحفزات في حقيقيات النوى بشكل مشابه. تحتوي على أربعة مقاطع، تتكون كل منها من ستة إلى سبعة نوكليوتيدات، مع بعض الأنماط التسلسلية المحددة. يبلغ طول المحفزات في حقيقيات النوى حوالي 70 نوكليوتيدة. تتفاعل المقاطع المحددة تسلسليًا مع عدد من البروتينات التي تتجمع لتشكيل مركب بدء النسخ.



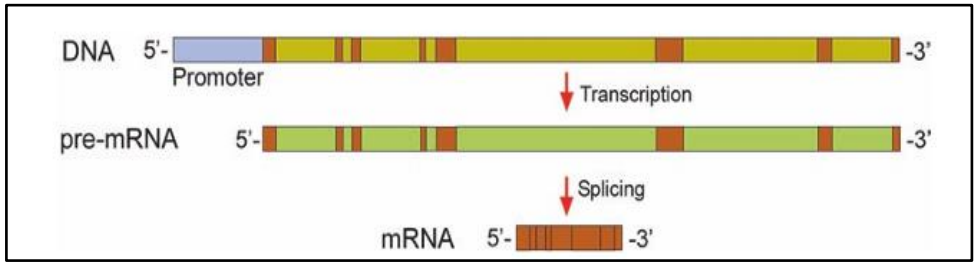
الشكل 4.3 الهيكل التوافقي للمحفزات البكتيرية. يُحدد المحفز بواسطة شريحتين من الحمض النووي تتكون كل منهما من 6 نوكليوتيدات، تبدأان عند 35 و 10 نوكليوتيدات upstream من بدء النسخ. تتباين تسلسلات المحفزات الفعلية في بعض المواقع عن ما هو موضح في الشكل. يُحدد مدى هذا الانحراف قوة المحفز، التي تحدد مدى تكرار بدء البوليميراز RNA النسخ من المحفز. على غرار بدء النسخ، يتم تحديد موقع إنهاء النسخ في الكائنات الحية حقيقية النواة أيضًا بواسطة بعض الأنماط في تسلسل الحمض النووي.

يجب تنظيم تعبير أي جين وفقًا لاحتياجات الخلية في كل لحظة من حياتها. على الرغم من أن تنظيم النسخ ليس الطريقة الوحيدة التي تستخدمها الخلايا لتنظيم التعبير الجيني، إلا أنه الطريقة الرئيسية. يتم تنظيم النسخ بواسطة عناصر خاصة، مثل المحسنات والمثبطات، التي ترتبط بالمحفزات وتحفز أو تثبط بدء النسخ.

٣.٤. الجينوم حقيقيات النوى

تتفاوت أحجام الجينومات في حقيقيات النوى بشكل هائل، من 3·10^7 إلى 10^11 قاعدة. عادةً ما يكون الحمض النووي لحقيقيات النوى معبأ في عدد قليل من الكروموسومات. يتكون كل كروموسوم من جزيء حمض نووي واحد والعديد من البروتينات المرتبطة به. تحتوي العديد من حقيقيات النوى العليا على مجموعة ثنائية من الكروموسومات، لذا يتم تمثيل كل كروموسوم بواسطة أليلين، واحد من كل والد (بسبب الطفرات في الحمض النووي، فإن الأليلات ليست متطابقة، على الرغم من أنها تشفر نفس الجينات). وبالتالي، يتوافق الجينوم لمثل هذه الكائنات مع نصف إجمالي حمضها النووي.

بشكل عام، تكون الجينومات البكتيرية مضغوطة جدًا، حيث أن أكثر من 90% من حمضها النووي يشفر الجينات. وهذا يختلف تمامًا عن الجينومات حقيقية النوى. مما نعرفه عن الجينوم البشري اليوم، يحتوي على حوالي عشرة أضعاف عدد الجينات مقارنةً بجينوم بكتيري نموذجي، ولكن طوله حوالي 1000 مرة أكبر. عمومًا، يشفر حوالي 1.5% فقط من الجينوم البشري تسلسلات بروتينية. تشكل أكثر من 40% من الجينوم عناصر قابلة للنقل (ترانسبوزونات)، وهي حمض نووي طفيلي موزع على كروموسومات مختلفة (سوف يتم مناقشتها أدناه). تحتوي بعض هذه العناصر على مئات الآلاف من النسخ في الجينوم، على الرغم من أن وظيفة الخلية لا تحتاج إليها على الإطلاق. يتكون كل ترانسبوزون من عشرات الآلاف من أزواج القواعد. تشكل الـ 40% الأخرى من الجينوم تسلسلات غير متكررة وغير مشفرة ليس لها دور معروف في حياة الخلية. ومع ذلك، لا يمكننا استبعاد احتمال أن يتم اكتشاف معنى بعض هذه القطع من الحمض النووي في المستقبل. تشغل الجينات المعروفة حوالي 2.5% من الجينوم، لكن جزءًا كبيرًا من هذا الحمض النووي لا يشفر تسلسلات بروتينية، على الرغم من أنها يتم نسخها إلى جزيئات RNA. يتم قص أجزاء كبيرة من هذه RNAs قبل أن تصبح mRNA. يتم وصف هذه الظاهرة المثيرة للدهشة في القسم التالي.



شكل 4.4 إعداد mRNA في خلايا حقيقيات النوى. يحتوي الجين المعروض على ثمانية مقاطع مشفرة، (إكسونات - exons) (موضحة باللون البني أو الرمادي الداكن)، وسبعة مقاطع غير مشفرة، (إنترونات - introns) (موضحة باللون الأخضر أو الرمادي الفاتح)، والتي تتم إزالتها من pre-mRNA المُنسَخ بواسطة السبايسوزوم.

١.٣.٤. المعالجة اللاحقة لـ RNA (RNA Splicing)

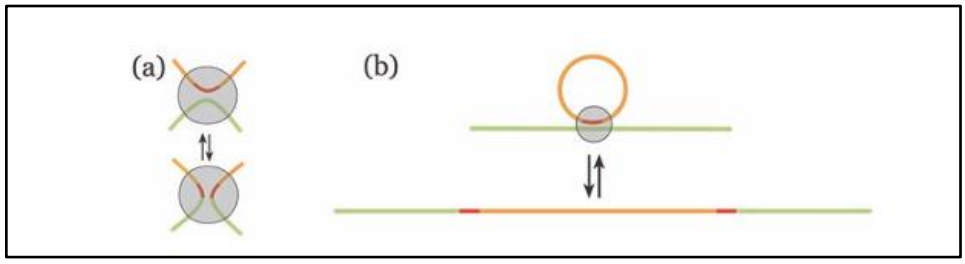
يتكون الجين النموذجي للكائنات حقيقية النوى من مقاطع DNA المشفرة، والتي تُسمى الإكسونات (exons)، ومقاطع DNA غير المشفرة، والتي تُسمى الإنترونات (introns). تُشفّر الإنترونات مقاطع RNA التي يجب إزالتها من جزيئات pre-mRNA المُنسَخة حديثًا. في المتوسط، يحتوي الجين البشري على حوالي عشرة إنترونات، ويبلغ طولها الإجمالي حوالي عشرة أضعاف الطول الإجمالي للإكسونات. تُوضح الشكل 4.4 هيكل ومعالجة الجين النموذجي لحقيقيات النوى. تُعرف هذه المعالجة لـ pre-mRNA، المعروفة بـ "المعالجة اللاحقة" (splicing)، بأنها عملية تتم بواسطة آلة كبيرة جدًا تُسمى السبايسوزوم (spliceosome)، والتي تتكون من العديد من البروتينات وجزيئات RNA.

تحدد الحدود بين الإكسونات والإنترونات بواسطة عدد من العوامل. تُعد تسلسل الـ pre-mRNA المدخل الرئيسي هنا. ومع ذلك، يتم تحديد نمط المعالجة لجين معين بواسطة عوامل أخرى أيضًا. يدمج السبايسوزوم عددًا من الإشارات التي تحدد الإنترونات التي يجب إزالتها من الـ pre-mRNA. من المدهش أن معظم جينات حقيقيات النوى العليا يمكن أن تُعالج بعدة طرق بديلة، مما يؤدي إلى إنتاج جزيئات mRNA مختلفة. وبالتالي، فإن الإكسونات والإنترونات لجين معين ليست محددة

بشكل فريد. بالطبع، تنتج mRNAs الناتجة عن المعالجة البديلة بروتينات ذات وظائف مختلفة. يعتمد اختيار نمط المعالجة على احتياجات الخلية للبروتين المعين في تلك اللحظة. لا يزال الخوارزم الذي يحدد ويدمج جميع الإشارات التي تحدد نمط المعالجة غير معروف. ولا تزال مهمة التنبؤ بجميع أنماط المعالجة لجزيء pre-mRNA معين تمثل تحديًا.

وجود الإنترونات يعقد عملية البحث عن مقاطع الشيفرة البروتينية في DNA الذي تم تسلسله حديثًا. على الرغم من أن الجينوم البشري تم تسلسله في عام 2003، يعتقد الباحثون أن هناك المزيد من البروتينات المشفرة فيه مما نعرفه الآن.

تمنح ظاهرة المعالجة اللاحقة (splicing) ميزة تطورية للكائنات حقيقية النوى، مما يسمح لها بالتطور بشكل أسرع. في الواقع، يمكن أن يؤدي تغيير نوكليوتيد واحد في الجين إلى تغيير نمط المعالجة وظهور سلسلة بولي ببتيد جديدة تمامًا. لذا، بسبب المعالجة اللاحقة، ستخضع التغيرات الكبيرة في بنية البروتين للاختبار بشكل متكرر، وفي النهاية يمكن أن يتم اختيار طفرة تكون مفيدة للكائن الحي. بدون المعالجة اللاحقة، ستتطلب مثل هذه التغيرات الكبيرة في البروتينات العديد من الطفرات على مستوى النوكليوتيد الواحد، والتي من المحتمل أن يتم القضاء عليها من خلال الانتقاء التطهيري.



شكل 4.5 مخطط لإعادة التركيب المحدد للموقع. (أ) يتم قطع شريطي الحمض النووي المشاركين، وتُعاد ربط نهاياتهما بنهايات الشريط الآخر بواسطة إنزيم خاص يسمى إعادة التركيب المحدد للموقع (موضح كدائرة رمادية). تظهر نهايات المتنقل باللون الأحمر. (ب) تؤدي إعادة التركيب المحدد للموقع إلى إدخال المتنقل في حمض نووي آخر، بينما تسبب التفاعل العكسي حذف المتنقل.

٢.٣.٤. العناصر الوراثية المتحركة

تمثل العناصر الوراثية المتحركة، أو المتنقلات، مقاطع الحمض النووي القادرة على التحرك داخل الجينومات. تتراوح أطوالها من بضع مئات إلى عشرات الآلاف من أزواج القواعد، وهي موجودة في كائنات حية من جميع مجالات الحياة. تُساعد الإنزيمات الخاصة، المعروفة باسم إعادة التركيب المحدد للموقع، في حركة المتنقلات، حيث تتفاعل مع تسلسلات الحمض النووي الخاصة في نهايات المتنقل. يمكن لهذه الإنزيمات قطع المتنقلات من الحمض النووي الذي توجد فيه وإدخالها في الحمض النووي المستقبل (انظر الشكل 4.5). عادةً، لا توجد متطلبات تسلسلية في الحمض النووي المستقبل، مما يسمح بإدخال المتنقل في أي موقع من الجينوم.

توجد أنواع مختلفة من المتنقلات. بعضها ينتقل من موقع في الجينوم إلى آخر دون تغيير في عددها الكلي. يتم excised من الحمض النووي في مكان واحد ويتم إدخاله في موقع آخر. بينما تعمل أنواع أخرى من المتنقلات كقوالب لنسخ نفسها، والتي تُدرج في مواقع مختلفة من الجينوم. في الحالة الأخيرة، يزداد عدد نسخ المتنقل في الجينوم.

يمكن أن تحمل المتنقلات بعض الجينات. على وجه الخصوص، يمكن أن تحمل جينات مسؤولة عن مقاومة البكتيريا لمضادات حيوية مختلفة. على الرغم من أن المتنقلات قادرة على التحرك فقط داخل نفس الخلية، إلا أنه يمكن نقلها من خلية إلى أخرى من خلال الانتقال الأفقي للجينات. توجد آليات مختلفة للانتقال الأفقي للجينات، ولكن بشكل عام، فإنه يمثل نقلًا نادرًا وغير متكرر لمقطع الحمض النووي من كائن حي إلى آخر. بالطبع، إذا كان مقطع الحمض النووي عنصرًا متحركًا معزولًا عن الكروموسوم، فإن لديه فرصة أفضل للانتقال الأفقي. يؤثر الانتقال الأفقي للجينات تأثيرًا كبيرًا على تطور الجينومات البكتيرية.

يمكن أن تسرع العناصر المتنقلة، على غرار عملية التقطيع، تطور الأنواع من خلال تحريك مقاطع كبيرة من الجينوم بشكل عشوائي. قد يؤدي هذا التحرك إلى تكرار الجينات. يمكن أن يتطور أحد نسخ الجين المكرر بشكل أسرع بكثير، حيث إن الطفرات في هذه النسخة عادةً ما لا تكون ضارة للخلية. في بعض الأحيان، قد تتحول النسخة

المتطورة إلى نسخة مفيدة لأداء وظيفة جديدة. نحن نعلم الآن أن العديد من الجينات نشأت من جينات مكررة أخرى. على الرغم من أن المتنقلات يمكن أن تزيد بشكل كبير من طول الجينوم، إلا أن هذا الطول المفرط ليس عبئًا ثقيلًا على خلايا حقيقيات النوى الأكبر حجمًا. يمكن أن تتحمل هذه الخلايا وجود جينومات ضخمة حيث إن جزءًا كبيرًا من الحمض النووي، بما في ذلك المتنقلات، ليس ضروريًا لها.

لا يمكن للخلايا البقاء على قيد الحياة مع الحركة المتكررة للمتنقلات، حيث إن ذلك سيؤدي إلى إدخال تغييرات كثيرة جدًا في الجينوم.

لذلك، طورت خلايا حقيقيات النوى آليات خاصة لقمع حركة المتنقلات. أيضًا، تتراكم الطفرات في المتنقلات التي تؤدي في النهاية إلى تعطيل قدرتها على الحركة، واليوم، فإن الغالبية العظمى من المتنقلات في الجينوم البشري غير قادرة على الحركة. ومع ذلك، لا يزال بعض المتنقلات في البشر تقوم بالانتقال كل 100 إلى 200 جيل.

٤.٤. الكروموسومات

١.٤.٤. الخصائص العامة لكروموسومات حقيقيات النوى

يمكن أن يتجاوز الطول الإجمالي للحمض النووي حجم الخلية بمليون مرة، وتمثيل إدارته مهمة صعبة جدًا. لهذا السبب، تشكل كل جزيئة حمض نووي داخل الخلايا معقدًا مع بروتينات هيكلية، مما يضغطها بشكل هائل. تُسمى هذه المعقدات بالكروموسومات. لا تضغط بروتينات الكروموسومات الحمض النووي فحسب، بل تقوم أيضًا بتنظيم هذه الجزيئات. هذه الهياكل مختلفة جدًا في خلايا بدائيات النوى وحقيقيات النوى، والعديد من تفاصيلها لم تُفهم تمامًا بعد. على الرغم من أن الحمض النووي البكتيري مرتبط بالعديد من البروتينات الخاصة، إلا أنه يبدو أنه لا يحتوي على بنية محددة جيدًا داخل الخلية. ومع ذلك، هناك معرفة أكبر حول بنية الكروموسومات ووظائفها في خلايا حقيقيات النوى، والتي سيتم مناقشتها أدناه في هذا القسم.

بينما يحتوي الجينوم البكتيري على جزيء حمض نووي واحد، تحتوي خلايا حقيقيات النوى على عدد لا يقل عن بضع كروموسومات. تمتلك غالبية حقيقيات النوى، بما في ذلك جميع الحيوانات، مجموعة ثنائية من الكروموسومات في خلاياها. في كل زوج من الكروموسومات، يأتي واحد من الأم وواحد من الأب. على وجه الخصوص، تحتوي خلايا الإنسان على 46 كروموسومًا، 23 من كل والد. يمكن أن يكون في زوج واحد فقط في المجموعة الثنائية ميزات محددة من الأم أو الأب. يشكل الكروموسوم الذكري، Y، زوجًا مع الكروموسوم الأنثوي، X، في خلايا الجسم الذكرية، لذا يحمل كل خلية جسدية زوج XY. جميع خلايا الجسم الأنثوية تحمل زوج XX من الكروموسومات. خلال انقسام خلايا الجسم، يتم تكرار كل كروموسوم لتشكيل الكروماتيدات الشقيقة، التي تُفصل إلى خليتين جديدتين. تتلقى الجاميتات أحادية الصيغة الصبغية، التي تتشكل من خلال انقسامين متتاليين لخلايا الجرثومة الخاصة، كروموسومًا واحدًا من كل زوج من المجموعة الثنائية. وهكذا، تحمل الجاميتات الذكرية إما كروموسوم Y أو X، بينما تحمل الجاميتات الأنثوية دائمًا كروموسوم X. تتشكل خلية ابنة جديدة، وهي الزيجوت، من خلال اندماج الجاميتات الذكرية والأنثوية. نظرًا لأنها تحصل على جميع الكروموسومات من كل من الجاميتات الذكرية والأنثوية، يمكن أن تحتوي الزيجوت على زوج من الكروموسومات الجنسية إما XY أو XX.

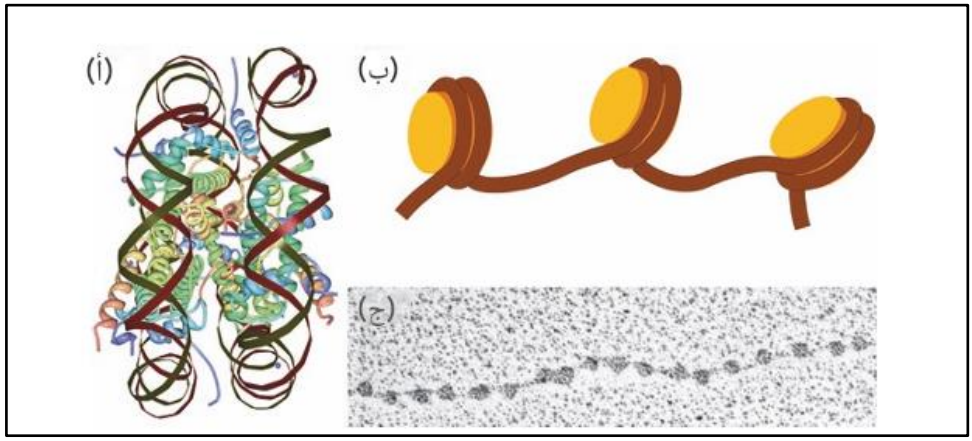
تختلف الكروموسومات X وY بشكل كبير من حيث الجينات التي تشفرها. أما الكروموسومات في جميع الأزواج الأخرى، الأليلات، فهي متشابهة جدًا؛ فهي تشفر نفس البروتينات وجزيئات الحمض النووي RNA. من المهم، مع ذلك، أن الأليلات ليست متطابقة، لأنها تحتوي على طفرات مختلفة. بسبب الطفرات، يختلف البشر عن بعضهم البعض. نظرًا لأن المجموعة أحادية الصيغة الصبغية من الكروموسومات في الجاميتات البشرية تتشكل من خلال فصل عشوائي لـ 23 زوجًا من الكروموسومات إلى مجموعتين، يمكن تشكيل كمية ضخمة من المجموعات أحادية الصيغة الصبغية المختلفة، 2^23 ≈ 8·10^6. وهذا يعطي 2^46 منvariants المجموعات الثنائية من الزيجوت البشري. يفسر ذلك لماذا يبدو أطفال نفس الوالدين مختلفين عن بعضهم البعض.

٢.٤.٤. النيوكليوسومات والوراثة الجينية فوق الجينية

يتكون الكروموسوم حقيقي النواة من عدة مستويات تنظيمية. في المستوى الأول، يتم التفاف أجزاء من الحمض النووي حول ما يسمى بنواة النيوكليوسوم، وهي جزيئات تتكون من ثمانية بروتينات مشحونة بشحنة موجبة. يُطلق على المركب الذي يجمع بين قطعة الحمض النووي ونواة النيوكليوسوم اسم "النيوكليوسوم". يحتوي كل نيوكليوسوم على قطعة من الحمض النووي يبلغ طولها حوالي 150 زوجًا قاعديًا. عندما يتم عزل الكروماتين، وهو جزيء الحمض النووي المرتبط بالبروتينات الكروموسومية، بلطف من خلية، يمكن رؤية سلسلة من النيوكليوسومات المتصلة بروابط الحمض النووي باستخدام المجهر الإلكتروني (الشكل 4.6). تكون بنية النيوكليوسومات متطابقة تقريبًا في جميع حقيقيات النوى، من الخميرة إلى الإنسان.

الحمض النووي مشحون بشحنة سالبة (انظر الشكل 1.7) ولذلك يرتبط بقوة بنواة النيوكليوسوم المشحونة بشحنة موجبة. كما يتم تثبيت هذه البنية بواسطة العديد من الروابط الهيدروجينية بين جزء الحمض النووي وبروتينات نواة النيوكليوسوم (الهستونات). رغم أن بنية النيوكليوسوم تخضع لتقلبات حرارية تُطلق نهايات جزء الحمض النووي من النواة، إلا أن النيوكليوسومات تقمع بشكل قوي عمليتي نسخ الحمض النووي وتضاعفه. للتغلب على هذا القمع، تمتلك الخلايا حقيقية النواة العديد من مجمعات إعادة تشكيل النيوكليوسوم الخاصة التي تعدل بنية النيوكليوسوم، أو تحرك النواة على طول الحمض النووي، أو حتى تزيلها تمامًا. تعتبر مجمعات إعادة التشكيل هذه مجمعات بروتينية كبيرة جدًا يمكنها التفاعل مع عدة نيوكليوسومات في نفس الوقت. وتستهلك غالبية هذه المجمعات طاقة تحلل جزيء ATP أثناء عملياتها.

بشكل عام، يمكن أن تجعل إعادة تشكيل النيوكليوسومات الحمض النووي أكثر قابلية للوصول من قبل بروتينات متنوعة، أو يمكن أن تقمع الوصول إليها.



الشكل 4.6 النيوكليوسومات. (أ) بنية البلورات للنيوكليوسوم المعزول (Vasudevan et al., J. Mol. Biol., 2010. 403, 1–10; PDB ID: 3LZ0). يظهر جزء من الحمض النووي بألوان داكنة، بينما تظهر نواة البروتين بألوان فاتحة. يقوم الحمض النووي بعمل ما يقرب من دورتين كاملتين حول نواة النيوكليوسوم في شكل لولب يساري. يبلغ قطر النيوكليوسوم حوالي 10 نانومتر. (ب) مخطط لثلاثة نيوكليوسومات متصلة بروابط الحمض النووي. تمثل الروابط أجزاء من الحمض النووي بطول يقارب 50 زوجًا قاعديًا في المتوسط. (ج) صورة مجهر إلكتروني للنيوكليوسومات المتصلة بروابط الحمض النووي. تم الحصول على الصورة في اللوحة (أ) من RCSB PDB باستخدام أدوات البيولوجيا الجزيئية (Moreland et al., 2005, BMC Bioinformatics, 6:21).

تقوم إعادة تشكيل النيوكليوسومات بقمع نسخ جينات معينة عن طريق إخفائها عن البروتينات المشاركة في عملية النسخ.

كيف يتم اختيار مواقع معينة من الكروماتين لإعادة التشكيل؟ يبدأ الإشارة الأولية من البروتينات التي تنظم النسخ عن طريق الارتباط بمحفزات محددة. تمثل هذه البروتينات الأداة الرئيسية لتنظيم النسخ في الخلايا. تعمل منظمات النسخ، المرتبطة بمواقع ارتباطها الخاصة، على استدعاء الإنزيمات التي تقوم بعملية مثيلة السيتوزينات في الجينات التي يجب قمعها. تُستخدم هذه المثيلة للحمض النووي كدليل لإجراء تعديلات كيميائية على هستونات النواة، مثل الفسفرة، أو الأسيتلة

(إضافة مجموعة أسيتيل إلى حمض أميني في البروتين)، أو/و المثيلة. هناك أنماط متعددة من التعديلات الكيميائية للنواة. هذه التعديلات توفر إشارات مختلفة لمجمعات إعادة تشكيل الكروماتين، بحيث تتم إعادة التشكيل في موقع معين وفي وقت محدد حسب احتياجات الخلية.

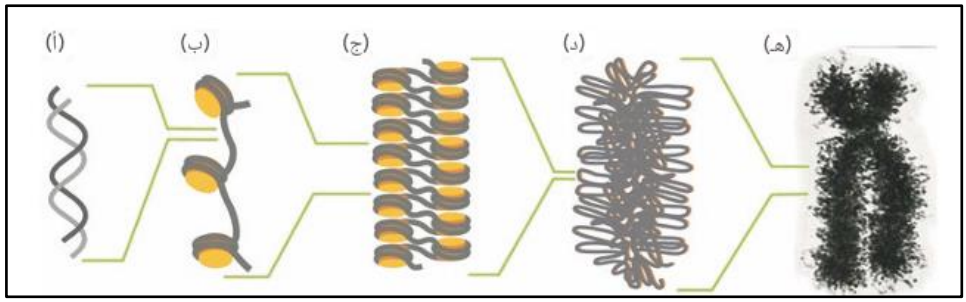
تتضمن بعض أنواع إعادة التشكيل أجزاء ممتدة من الكروموسوم تتكون من العديد من النيوكليوسومات. تمثل إعادة تشكيل النيوكليوسومات تنظيماً طويل الأمد للتعبير الجيني، على الرغم من أن هذه العملية قابلة للعكس. يمكن لإنزيمات خاصة أن تعكس التعديلات الكيميائية، ويمكن لمجمعات إعادة التشكيل أن تعيد التغيرات الهيكلية في الأجزاء المقابلة من الكروموسومات. ومع ذلك، فإن التغيرات الهيكلية في الكروموسومات تكون مستقرة للغاية وحتى قابلة للتوريث. تمتلك الخلايا مجمعات إنزيمية كبيرة جدًا تعيد إنتاج التعديلات الكيميائية للنيوكليوسومات في الكروموسومات الابنة أثناء تضاعف الحمض النووي. يعد هذا أحد الأسباب الرئيسية التي جعل الخلايا المتخصصة في الجسم تنتج خلايا من نفس النوع عند انقسامها.

هذا النوع من الوراثة لخصائص الخلية لا يتضمن أي تغييرات في تسلسل الحمض النووي ويُعرف بالوراثة الجينية فوق الجينية (epigenetic inheritance). ترتبط الوراثة فوق الجينية فقط بوراثة تعبير جينات معينة. وهي تحافظ على نوع الخلايا الجسدية المتخصصة أثناء انقسامها. ومع ذلك، يجب التأكيد على أن وراثة أي تغييرات في الخلايا الجسدية تكون محدودة بعمر الكائن الحي. من المهم أيضًا أن التغيرات فوق الجينية قابلة للعكس، حيث يمكن أن تتلاشى بعد عدة انقسامات خلوية.

يمكن أن يتغير التعبير الجيني في الخلايا الجسدية المتخصصة على مدى عمر الكائن الحي. قد تحدث هذه التغيرات استجابة للظروف المحيطة، مثل الهجمات الفيروسية أو البكتيرية، أو نتيجة لانحرافات عشوائية في آليات التنظيم. هذه التغيرات فوق الجينية (epigenetic) يمكن أن تكون قابلة للتوريث على مدى عدة انقسامات خلوية. السؤال المهم هنا هو ما إذا كان يمكن نقل هذه التغيرات في التعبير الجيني إلى نسل الكائن الحي. إذا حدث ذلك، فهذا يعني أن بعض خصائص التجربة الحياتية للكائن الحي قد تكون قابلة للتوريث.

لكي يكون ذلك ممكنًا، يجب أن تحدث التغيرات فوق الجينية في سلسلة الخلايا الجنسية. من حيث المبدأ، يمكن أن تعمل آليات الوراثة فوق الجينية في الخلايا الجرثومية أيضًا، وبالتالي يمكن أن تسهم في هذه الوراثة عبر الأجيال. ومع ذلك، يتم التخلص من الغالبية العظمى من العلامات الخاصة بالكروماتين، التي تتحكم في التعبير الجيني، أثناء تكوين الزيجوت من اتحاد اثنين من الأمشاج من جنسين مختلفين. لكن لا تزال نسبة صغيرة من هذه العلامات تبقى في الزيجوت، مما يجعل الوراثة عبر الأجيال ممكنة.

دراسة الوراثة فوق الجينية عبر الأجيال في الثدييات، وخاصة في البشر، أصبحت موضوعًا ساخنًا خلال العقود القليلة الماضية. يبدو أنه تم العثور على بعض الأمثلة لهذه الوراثة، على الرغم من أن هناك حاجة إلى مزيد من البيانات حول هذا الموضوع.



الشكل 4.7 مستويات متتالية لتعبئة الكروماتين. يظهر الشكل (أ) الحلزون المزدوج العاري، وتوضح اللوحة (ب) سلسلة من النيوكليوسومات متصلة بروابط الحمض النووي. أما الهياكل الموضحة في اللوحتين (ج) و(د)، فهي معروفة بشكل تقريبي فقط. تعرض اللوحة (هـ) صورة مجهرية لكروموسومين شقيقين متطابقين مرتبطين ببعضهما قبل انقسام الخلية.

٣.٤.٤.مستويات أعلى في بنية الكروماتين

تمثل النيوكليوسومات المستوى الأول فقط من تنظيم الحمض النووي داخل الكروموسومات. في المستوى الثاني، تتكدس النيوكليوسومات فوق بعضها البعض لتشكل بنية لولبية ذات ترتيب أعلى. على الرغم من أن البنية الدقيقة لهذا الحلزون غير معروفة، إلا أن بعض بيانات المجهر الإلكتروني تظهر ألياقًا من النيوكليوسومات

بقطر 30 نانومتر. يُعرف القليل جدًا عن المستويات التالية لطي الحمض النووي في الكروموسومات. يُوضح نموذج للمستويات المتتالية لتعبئة الكروماتين في الشكل 4.7. تشمل عملية إعادة تشكيل الكروماتين المستوى الثاني والمستويات الأعلى من بنية الكروموسوم.

يعتمد مستوى انضغاط الحمض النووي في الكروموسومات على مرحلة دورة الخلية. يصبح الانضغاط عاليًا بشكل خاص قبل انقسام الخلية عندما تظل الكروموسومات المتضاعفة مرتبطة ببعضها البعض. في هذه الحالة، تبدو الكروموسومات مثل جزيئات ممتدة وسميكة جدًا (انظر الشكل 4.7 هـ). هذه الكثافة تسهل فصل الكروموسومات أثناء انقسام الخلية. يكون انضغاط الكروماتين أقل بكثير في جميع المراحل الأخرى من دورة الخلية. كما أنه ليس موحدًا، ويختلف نمطه في أنواع الخلايا المختلفة. تكون كثافة الكروماتين أقل في الأجزاء التي تحتوي على الجينات المعبر عنها في نوع معين من الخلايا.

٥.٤. تسلسل الحمض النووي (DNA Sequencing)

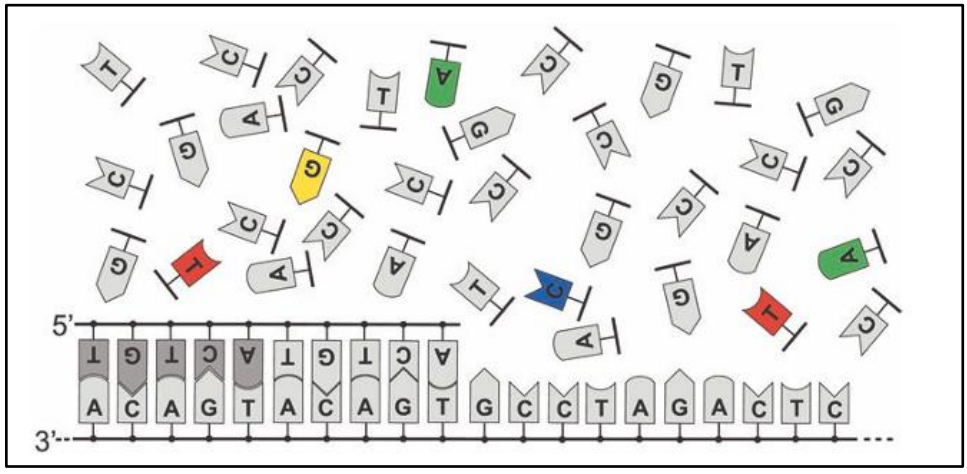
على الرغم من أن الجميع كانوا يدركون الأهمية الحاسمة لتسلسل الحمض النووي (DNA)، لم تكن هناك حلول عملية للمشكلة حتى النصف الثاني من السبعينيات. في ذلك الوقت، طورت مجموعتان منهجين مختلفين لتسلسل الحمض النووي، مما أحدث ثورة في علم الأحياء. تتيح هذه الطرق تسلسلًا سريعًا لأجزاء الحمض النووي التي يبلغ طولها بضع مئات من النيوكليوتيدات (nucleotides). أحد هذه النهج، الموضح أدناه، تم تطويره بواسطة فريدريك سانجر وزملائه.

طور سانجر طريقة لتسلسل البروتينات، وبفضل هذه الإنجازات، حصل في النهاية على جائزتي نوبل.

تستند كلا الطريقتين إلى فصل جزيئات الحمض النووي (DNA) حسب طولها باستخدام تقنية الرحلان الكهربائي في الهلام (gel electrophoresis)، وهي التقنية الفيزيائية الأكثر أهمية والأكثر استخدامًا في الدراسات المتعلقة بالحمض النووي. في إجراء تسلسل الحمض النووي، يتم تحميل مزيج من قطع الحمض النووي ذات الأطوال المختلفة في الحفرة الموجودة في أعلى الهلام. يوضع الهلام في حجرة

تحتوي على محلول رحلان كهربائي حيث يقوم المجال الكهربائي بتحريك الحمض النووي المشحون سلبًا في الاتجاه الموازي لسطح الهلام. تمتلك جزيئات الحمض النووي ذات الأحجام المختلفة حركيات مختلفة في الهلام، لذا بعد تشغيل الرحلان الكهربائي لفترة معينة، عادةً ما تكون بضع ساعات، تتواجد الجزيئات ذات الأحجام المختلفة في مواضع مختلفة في الهلام. تتيح هذه الطريقة فصل جزيئات الحمض النووي أحادية السلسلة ذات الأطوال المختلفة بدقة ملحوظة.

في طريقة إنهاء سلسلة سانجر، يتم تصنيع مزيج من قطع الحمض النووي على قالب من الحمض النووي أحادي السلسلة، حيث يجب تحديد التسلسل (انظر الشكل 4.8). تبدأ عملية التخليق، التي تُحفز بواسطة إنزيم بوليميراز الحمض النووي (DNA polymerase)، من بادئ (primer) حمض نووي يتطابق مع نهاية 3′ للقالب. خطوة بخطوة، يقوم الإنزيم بمد السلسلة المتزايدة عن طريق إضافة نوكليوتيدات مكملة (dATP، dGTP، dCTP، وdTTP) إلى نهايتها 3′. في مزيج التفاعل، بالإضافة إلى أربعة نوكليوتيدات عادية، توجد أربعة نوكليوتيدات معدلة. على الرغم من أن إدماج هذه النوكليوتيدات المعدلة في السلسلة المتزايدة يتبع القواعد المعتادة للتطابق، إلا أنه يؤدي إلى إنهاء إطالة السلسلة. وبالتالي، تحتوي كل قطعة مصنعة على نوكليوتيد معدل في نهايتها 3′. يحمل كل نوكليوتيد معدل علامة فلورية مرتبطة بلون مختلف لتسهيل التعرف عليه.



الشكل 4.8 تخليق قطع الحمض النووي في طريقة تسلسل سانجر.

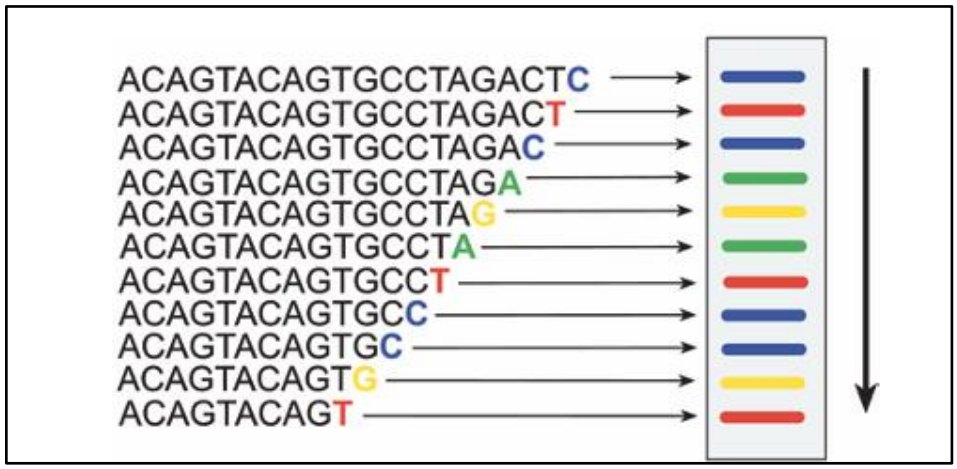
يجب تحديد تسلسل القالب أحادي السلسلة (السلسلة السفلية). يبدأ التخليق من بادئ (primer) الحمض النووي، وهو أوليغونيوكليوتيد قصير يتطابق مع قطعة من الحمض النووي (رمادي داكن). جنبًا إلى جنب مع النوكليوتيدات العادية، توجد كميات صغيرة من النوكليوتيدات الموسومة فلوريًا في مزيج التفاعل. تُستخدم علامات بأربعة ألوان مختلفة لكل من النوكليوتيدات المعدلة الأربعة. يؤدي إدماج نوكليوتيد موسوم إلى إنهاء تخليق السلسلة العلوية. لم يتم إظهار إنزيم بوليميراز الحمض النووي هنا لتبسيط الشكل.

يجب أن تكون تركيزات النيوكليوتيدات المعدلة أقل بمقدار 2-3 درجات عن تركيز النيوكليوتيدات العادية. لذلك، سيكون متوسط طول الشظايا المُصنَّعة في نطاق بضع مئات من النيوكليوتيدات. يتم فصل شظايا DNA المستخلصة وفقًا لحجمها، باستخدام الرحلان الكهربائي في الهلام. نظرًا لأن جميع الشظايا المُصنَّعة تبدأ من نفس الموضع (من البادئ)، هناك تطابق مباشر بين طول الشظايا والنيوكليوتيد المعلم عند الطرف 3'. لذلك، يتم تحديد اللون الفلوري لكل شريط في الجل بواسطة آخر نيوكليوتيد عند الطرف 3'. تتوافق تسلسلات الأشرطة في الجل وألوانها مباشرة مع تسلسل الشريط المُصنَّع (الشكل 4.9).

تسمح طريقة سانجر بتسلسل مقاطع DNA التي يبلغ طولها بضع مئات من النيوكليوتيدات. لتسلسل الجينوم بالكامل للعضو، يجب أولاً قطع DNA إلى شظايا بطول بضع آلاف من أزواج القواعد. ثم، بعد تسلسل الشظايا، يجب ترتيب القراءات المستخلصة بالترتيب الصحيح. هناك طرق مختلفة لحل هذه المشكلة. أصبح تسلسل مجموعات مختلفة من الشظايا، تليها تجميعها بمساعدة الحاسوب إلى الكروموسوم بالكامل، هو النهج الأكثر شيوعًا الآن. يتم توضيح هذا النهج، المعروف باسم التجميع بالرش، في الشكل 4.10.

لمدة حوالي 30 عامًا، كانت طريقة سانجر هي الطريقة الرئيسية لتسلسل DNA. سمحت بالحصول على تسلسلات DNA للعديد من الفيروسات والبكتيريا واليوكاريوتي. تم استخدامها في مشروع الجينوم البشري الذي أُطلق في عام 1990. أكمل هذا المشروع، بعد حوالي 15 عامًا، أول تسلسل مرجعي للجينوم البشري.

استغرق الأمر جهدًا هائلًا من العديد من الباحثين، وكان التكلفة الإجمالية للمشروع حوالي ثلاثة مليارات دولار، وهو ما يعادل تقريبًا عدد النيوكليوتيدات في الجينوم. في الوقت نفسه، تم تسلسل الجينوم البشري من قبل شركة خاصة استخدمت التجميع بالرش، التي قدمها ج. س. فينتر.



الشكل 4.9 رسم توضيحي لجِل تسلسل الـ DNA الناتج عن طريقة سانجر. يتم فصل شظايا الـ DNA بأطوال مختلفة وفقًا لطولها، لذا تظهر كأشرطة ضيقة ذات ألوان مختلفة على الجِل (موضحة على اليمين). نظرًا لأن تسلسلات جميع الشظايا تبدأ من نفس النقطة، فإن طولها مرتبط مباشرة بنوع النيوكليوتيد النهائي. يتم عرض تسلسلات الشظايا، المقابلة لكل شريط، على اليسار. كل واحد من الألوان الأربعة للأشرطة يتوافق مع أحد النيوكليوتيدات النهائية الأربعة، مما يسمح بالقراءة المباشرة للتسلسل. السهم الأسود يوضح اتجاه الرحلان الكهربائي. يُظهر هنا فقط جزءًا قصيرًا من الجِل.

الشكل 4.10 مبدأ التجميع بالرش للشظايا المُسلسلة من الـ DNA. في هذا المثال البسيط جدًا، تم الحصول على مجموعتين من الشظايا المُسلسلة، الرمادي الداكن والرمادي الفاتح، من قطع مختلفة لنفس جزيء الـ DNA (موضحة في الأسفل). على الرغم من أنه يمكن ترتيب شظايا كل مجموعة في ستة ترتيبات مختلفة، إلا أن ترتيبًا واحدًا فقط هو الذي يعطي نفس التسلسل للجزيء الكامل من الـ DNA. تُظهر الأسهم نهايات الشظايا من المجموعتين. يتطلب العثور على الترتيب الصحيح للشظايا المُسلسلة في حالات أكثر واقعية حسابات مكثفة.

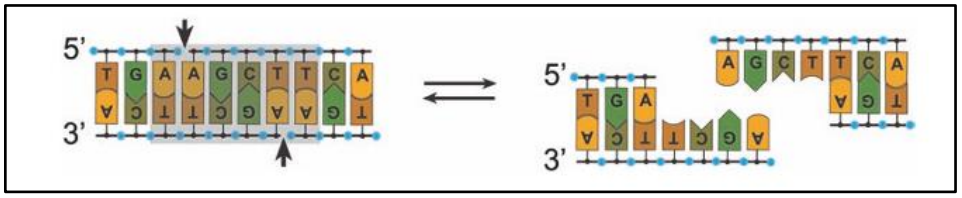
تختلف جينومات جميع البشر قليلاً، وأصبح مقارنة تسلسلاتهم أداة بحث قوية للغاية. في الوقت الذي تم فيه الانتهاء من مشروع الجينوم، لم تبدُ عملية تسلسل متغيراته عملية بسبب التكلفة المرتفعة جدًا. منذ ذلك الحين، تغيرت الوضعية بشكل جذري. تم تطوير طرق جديدة، تُعرف بـ "طرق الجيل التالي" للتسلسل (وما زالت قيد التطوير الآن). تنتج أكثر من عشرة شركات الآن آلات تسلسل تلقائية بالكامل تقوم بأداء آلاف تسلسلات في آن واحد. تم تقليل تكلفة التسلسل بمعدل حوالي 100,000 مرة. وقد فتح ذلك إمكانيات هائلة لعلم الأحياء، والطب، ودراسات التطور والتاريخ البشري. بشكل خاص، أتاح العديد من الفرص لتحديد التغيرات في الجينوم المسؤولة عن خصائص الأفراد المختلفة. ومن بين هذه الخصائص، توجد خصائص تتعلق بالعديد من الأمراض (انظر القسم 6.4.3).

٦.٤. تحرير الجينوم

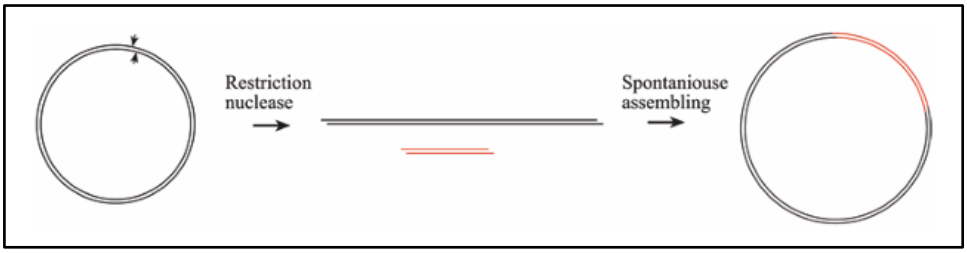
١.٦.٤. البلازميدات والهندسة الوراثية

تحرير الجينوم هو إجراء مخبري يغير الـ DNA لكائن حي. في أبسط صوره، هو إدخال قطعة من الـ DNA في الـ DNA لكائن حي. بدأ هذا التحرير في السبعينيات بعد اكتشاف إنزيمات القطع المحددة، وهي الإنزيمات التي يمكن أن تُدخل كسور مزدوجة الشريط محددة التسلسل في جزيئات الـ DNA. تمثل هذه الإنزيمات جزءًا من نظام الدفاع البكتيري ضد غزو الفيروسات (انظر الفصل 9). تسمح هذه الإنزيمات بإدخال قطعة من الـ DNA في جزيء DNA آخر. يتم تطبيق الإجراء على دوائر DNA صغيرة، تُسمى البلازميدات، التي يمكن أن توجد في البكتيريا بالتوازي مع الـ DNA الرئيسي

لها. تتكون البلازميدات من بضع آلاف من أزواج القواعد وتمثل إضافة للـ DNA البكتيري.



الشكل 4.11 إنزيم القطع المحدد يُدخل كسورًا محددة التسلسل في الحلزون المزدوج. يتكون موقع التعرف على الإنزيم من ستة نيوكليوتيدات موضحة (الجزء المظلل). الكسر الأحادي الشريط (الموضح بالأسهم)، الذي تم إدخاله بواسطة الإنزيم، يتم إزاحته بالنسبة إلى الآخر بأربعة أزواج قواعد. على الرغم من أن نهايات الـ DNA الجديدة يمكن أن تُحفظ معًا بواسطة الأربعة أزواج قواعد، إلا أنه عند درجات حرارة مرتفعة قليلاً يمكن أن يتم إما ربطها أو فصلها عن بعضها البعض.



الشكل 4.12 إدخال قطعة من الـ DNA في بلازميد. يحتوي البلازميد على موقع تعريف لإنزيم القطع المحدد الذي يرتبط بالموقع ويقطع كلا الشريطين. يتم خلط الجزيئات الخطية الناتجة مع قطعة من الـ DNA معدة للإدخال في البلازميد. تزيد كفاءة الإدخال بشكل كبير إذا كانت كل من البلازميد الخطي والقطعة تحتويان على نفس النهايات اللزجة. يُعالج المزيج بـ DNA ligase لإعادة ختم الكسور أحادية الشريط ويخلق، مع بعض الاحتمالية، دوائر من الـ DNA مع الإدخال المطلوب.

يمكن أن تحتوي البكتيريا على نسخ متعددة من بلازميد معين يمكن أن تحمل جينات مفيدة لبقائها. يتم إجراء إدخال مقطع جديد في البلازميد في أنبوب مختبري حيث يوجد فقط الـ DNA والإنزيمات اللازمة. يجب أن تحتوي البلازميدات المستخدمة في

هذا النوع الأكثر بساطة من تحرير الجينوم على موقع واحد فقط بالتسلسل المعترف به بواسطة إنزيم القطع المحدد. عادةً ما يتكون موقع التعرف من 4-6 نيوكليوتيدات. تُضاف جزيئات إنزيم القطع المحدد اللازمة إلى محلول البلازميدات، وترتبط بالمواقع المناسبة، وتدخل كسر مزدوج الشريط هناك (الشكل 4.11). بعد ذلك، يجب إبطال فعالية جزيئات الإنزيم. غالبًا ما تشكل الكسور ما يسمى بالنهايات اللزجة، التي تتأرجح بين حالات متصلة ومفصولة. إذا أضيف مقطع آخر من الـ DNA بنفس النهايات اللزجة إلى المحلول، فهناك احتمال أن يتم دمجه بين النهايات التي تشكلت حديثًا للبلازميد (الشكل 4.12). يمكن إعادة ختم أربعة كسور أحادية الشريط في البلازميد مع الإدخال المدمج بواسطة إنزيم خاص، هو DNA ligase. هذه الخطوة تحول البلازميد مرة أخرى إلى شكل دائري مع شريطات مكملة سليمة.

على الرغم من أن نسبة صغيرة نسبيًا من الـ DNA الذي تم ختمه مرة أخرى تشكل البناء المطلوب، إلا أنه يمكن أن يكون كافيًا للخطوات اللاحقة. يمكن إعادة وضع دوائر الـ DNA الجديدة في البكتيريا، ببساطة عن طريق خلط الدوائر مع ثقافة البكتيريا.

مرة أخرى، كفاءة هذه العملية ليست مرتفعة جدًا، لكن هناك طريقة لاختيار البكتيريا التي تلقت البلازميد. لهذا الهدف، يستخدم الباحثون بلازميدات تحتوي على جين مقاومة لمضاد حيوي، بحيث في الوسائط التي تحتوي على هذا المضاد الحيوي، يمكن فقط للبكتيريا التي تحتوي على البلازميد أن تنمو وتنقسم. يتم استخراج البلازميدات المعدلة من هذه البكتيريا وتستخدم اختبارات بسيطة، أو حتى تسلسل مباشر، للتحقق مما إذا كانت البلازميدات تحمل الإدخال. هناك طرق لتعزيز كفاءة الإجراء بأكمله، الذي غالبًا ما يُشار إليه بالهندسة الوراثية.

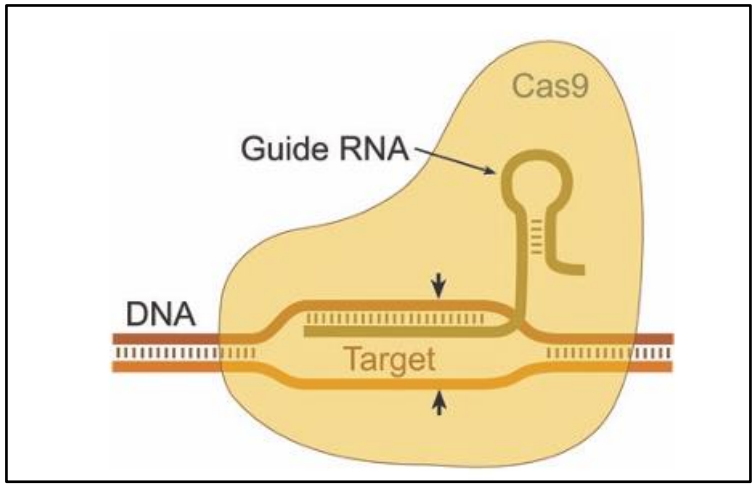
يمكن أن يحمل الإدخال جينًا مشفرًا لبروتين وعناصر تحكم ضرورية للتعبير الجيني في البكتيريا. إذا كان العنصر المتحكم قويًا جدًا، فإنه يجبر البكتيريا على إنتاج البروتين المطلوب بكثرة. تُستخدم هذه الطريقة في الحصول على البروتينات بشكل واسع في علم الأحياء الجزيئية والتقنية الحيوية.

٢.٦.٤. تحرير الجينومات الكبيرة و CRISPR-Cas9

يجب أن يكون المضاد الحيوي المستخدم في الإجراء الموصوف أعلاه موجودًا دائمًا في الوسائط التي تنمو فيها البكتيريا. بدون ذلك، سيتم فقدان البلازميد بسرعة من قبل البكتيريا حيث لا تحتاج إلى البروتين الجديد وإنتاجه يعطيها عيبًا انتقائيًا في غياب المضاد الحيوي. البلازميدات ليست جزءًا من الجينوم البكتيري، لذا لا يمكن اعتبار الإجراء الموصوف كتحرير للجينوم البكتيري. لجعل التغيرات الجينية أكثر استقرارًا، يجب تغيير الجينوم البكتيري نفسه بدلاً من البلازميد. العقبة الأولى في ذلك هي أن الجينوم البكتيري يحتوي على العديد من مواقع التعرف لإنزيمات القطع المحددة، لذا سيتم هضم الـ DNA البكتيري إلى العديد من القطع إذا تم معالجته بالإنزيمات. للحصول على قطع مفرد في الجينوم البكتيري، يحتاج المرء إلى إنزيم نوكلياز يكون موقع ارتباطه المحدد بالتسلسل طويلاً بما يكفي ليكون فريدًا في الجينوم بأكمله. من المرغوب أيضًا أن يمكن تغيير التسلسل القابل للتعرف وفقًا للاحتياجات المحددة. استغرق البحث عن مثل هذا الإنزيم سنوات عديدة، ولكن في النهاية تم العثور على بعض الحلول لهذه المشكلة. تعتمد الأكثر كفاءة منها على نظام دفاع بكتيري آخر ضد الهجمات الفيروسية، وهو نظام كريسبر-كاس9 (انظر الفصل 9). في هذه الحالة، يتكون موقع التعرف من 20 نيوكليوتيدًا، ويتم تحديد تسلسله بواسطة أوليغونيوكليوتيد RNA المرتبط بالبروتين الذي يقطع موقع التعرف (الشكل 4.13). يعتمد التعرف على تكوين الحلزون المزدوج RNA-DNA مع أزواج القواعد المكملة، AU وGC، وهو مشابه للحلزون المزدوج من الـ DNA. نظرًا لسهولة صنع جزيء RNA بالتسلسل المطلوب، يمكن للباحثين إعداد معقد كريسبر-كاس9، الذي يرتبط تقريبًا بأي موقع من الـ DNA ويدخل القطع الفردي في جينوم كبير جدًا.

إن إدخال كسر فردي محدد بالتسلسل في الحلزون المزدوج هو فقط الخطوة الأولى في تحرير الجينوم. قد يتضمن التحرير إدخال أو حذف قطعة من الـ DNA، وفي النهاية، يجب إعادة ربط النهايات التي تتشكل حديثًا من الـ DNA مزدوج الشريط بشكل صحيح. على الرغم من أن نظام إصلاح DNA في الخلية يمكنه أداء المهمة الأخيرة، فإن إعادة ربط نهايات الـ DNA بواسطة هذا النظام غالبًا ما يؤدي إلى فقدان بعض أزواج القواعد

عند الوصلة. في حالة الكائنات متعددة الخلايا، يجب توصيل نظام التحرير إلى العديد من الخلايا. وهذا يمثل مشكلة أخرى.



الشكل 4.13: قطع الحمض النووي بواسطة نظام CRISPR-Cas9 يشكّل البروتين Cas9 مركبًا مع الحمض النووي الريبوزي الدليل (guide RNA). وبمساعدة Cas9، يمكن لجزء من الحمض النووي الريبوزي الدليل أن يشكّل لولبًا مزدوجًا من DNA-RNA مع الجزء المستهدف من الحمض النووي، إذا كانت تسلسلته مكملة لتسلسلة الحمض النووي الدليل. يتبع الارتباط النوعي بين CRISPR-Cas9 والحمض النووي عملية قطع لكلا شريطي اللولب المزدوج في موقع معيّن (موضّح بالأسهم).

هناك أيضًا خطر من أن نظام التحرير قد يُدخل تغييرات غير مرغوب فيها ضارة في مواقع الهدف غير المرغوب فيها في الجينوم. بسبب هذه المشاكل، تظل احتمالية نجاح تحرير الجينوم في خلايا الفقاريات منخفضة نسبيًا.

على الرغم من كل هذه الصعوبات، فإن تطبيقات تحرير الجينوم تتطور بسرعة مذهلة. أحد مجالات تطبيقاته هو علاج السرطان. في هذه الحالة، يمكن إجراء التحرير على خلايا معزولة من الجهاز المناعي للمريض، مما يبسط الاستراتيجيات بشكل كبير. ومع ذلك، تظل التطبيقات الناجحة للعلاج محدودة حتى الآن.

مثال آخر على تحرير الجينوم، الذي لا يزال قيد التطوير، هو علاج الجين المسؤول عن اضطراب العضلات. عادةً ما يحدث الاضطراب بسبب استبدال قاعدة واحدة في جين واحد. ومع ذلك، فإن الجين كبير جدًا لدرجة أنه لا يبدو من الممكن استبدال الجين المُعدل بالكامل بنسخته الصحية في خلايا العضلات. لذلك، تُوجه الاستراتيجيات التي يحاول الباحثون تنفيذها نحو تحرير أبسط، يشمل جزءًا قصيرًا من الجين. على الرغم من أن غالبية استراتيجيات التحرير هذه تعطي بروتينًا وظيفيًا جزئيًا فقط، إلا أن مثل هذا البروتين يحسن بشكل كبير من وظيفة العضلات، كما تُظهر التجارب على نماذج حيوانية.

تم تطوير إجراء تحرير أبسط مؤخرًا لتصحيح استبدالات النيوكليوتيدات. هناك إنزيمات، سواء كانت طبيعية أو مصنعة، تقوم بتحفيز استبدال قاعدة محددة واحدة في الحلزون المزدوج بأخرى. من خلال دمج هذه الإنزيمات مع نظام كريسبر-كاس9، أنشأ الباحثون أنظمة تحرير القاعدة باستخدام كريسبر التي تحفز استبدال القاعدة في نيوكليوتيد مختار دون قطع الحلزون المزدوج. تُظهر البيانات أن هذا النظام يوفر نتائج أفضل لاستبدال القاعدة في الموضع المستهدف من الجين.

تتناول غالبية تطبيقات تحرير الجينوم التغييرات في الـ DNA في الخلايا الجسدية. وهذا يعني أن النسل لن يرث أي تغييرات في الجينومات. لجعل التغييرات قابلة للإرث في الكائن البالغ، يجب إدخال تغييرات في الخلايا الجرثومية، التي ينتج تقسيمها خلايا البويضة والحيوانات المنوية. من الأسهل تعديل الأجنة أو حتى الزيغوتات، وهذه المحاولات جارية الآن. بالطبع، في هذه الحالة، يرتبط التحرير بمشاكل إضافية. بسبب خطر إدخال تغييرات غير مرغوب فيها ضارة في مواقع الهدف غير المرغوب فيها في الجينوم، لا يمكن تطبيق التحرير على الأجنة البشرية في الممارسات الطبية الحالية. على الرغم من أن هذا الخطر يبطئ التجارب، فإنه من غير الممكن تقريبًا إيقافها. تُظهر النتائج الأولى أن الإجراءات، حتى عندما تكون ناجحة، تُدخل تعديلات غير مقصودة خارج الجين المستهدف. قد يستغرق الأمر وقتًا للتغلب على هذه المشكلة.

بشكل عام، هناك العديد من المشكلات في صحة الإنسان التي يمكن التعامل معها من خلال العلاج الجيني، والعديد من المختبرات حول العالم تصمم المنهجيات

اللازمة. يتطور تحرير الجينوم بوتيرة مذهلة، وتصبح تطبيقاته لعلاج الأمراض المرتبطة بالجينات في البشر حقيقة.

إن خطر التغييرات غير المرغوب فيها في الجينوم يمكن تحمله في حالة الحيوانات ولا يُعتبر عقبة أمام تحرير جينومات النباتات. تُستخدم نتائج هذا التحرير، وهي الخضروات المعدلة وراثيًا، على نطاق واسع في حياتنا اليومية. على الرغم من أن هذه الخضروات تواجه معارضة عامة في العديد من البلدان، إلا أنه لا يوجد سبب جاد للاعتقاد بأنها تحمل أي خطر. في الواقع، يحدث نوع من تحرير الجينوم في الطبيعة على مدى مليارات السنين، منذ بداية التطور، وحتى الآن، لم يحدث شيء مروع. ومع ذلك، هناك مشكلة واضحة واحدة. أكثر أنواع التعديل الجيني شيوعًا في النباتات هو إضافة مقاومة للأعشاب الضارة أو المبيدات الحشرية إلى جيناتها. يحفز هذا التعديل المزارع على استخدام كميات أكبر من المواد الكيميائية، وهو ما يعتبر ضارًا. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تلتقط الأعشاب الضارة أو الآفات جين المقاومة من خلال النقل الجيني المتوازي، مما يجعلها مقاومة للمبيد أو الأعشاب الضارة. في هذه الحالة، يصبح تعديل جينوم النبات بلا فائدة. بعض النباتات المعدلة وراثيًا تنتج بروتينات تقتل آفات محددة. هذه البروتينات غير ضارة للبشر، لذا فإن هذا النوع من التعديل الجيني يعتبر أكثر أمانًا لصحتنا.

الفصل الخامس

تنظيم تعبير الجينات ونشاط البروتينات

5

الفصل الخامس

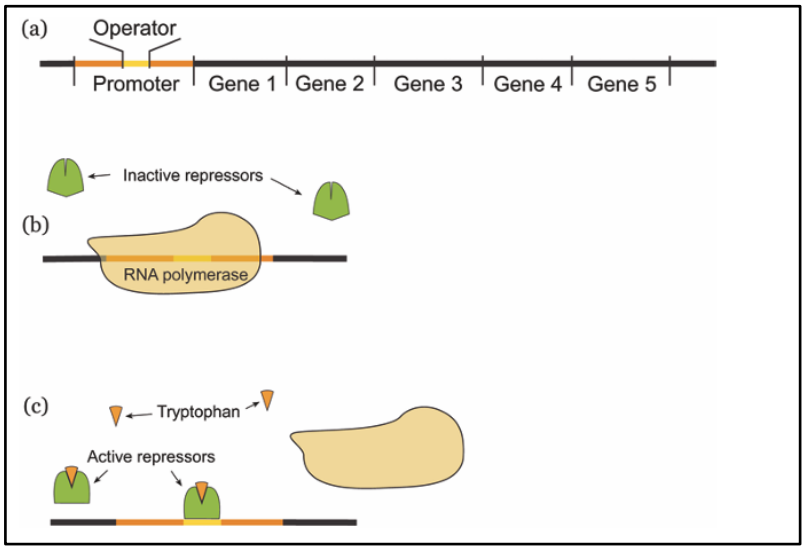
تنظيم تعبير الجينات ونشاط البروتينات

١.٥. تنظيم النسخ

يتكون تعبير جين مشفر للبروتين من عدة خطوات، ويمكن تنظيمه في كل منها. ومع ذلك، يحدث التنظيم الأكثر أهمية عند مستوى بدء النسخ. يبدأ نسخ جين معين عندما يرتبط RNA polymerase بمروّج الجين ويبدأ تخليق RNA. وبناءً عليه، إذا كان promoter مرتبطًا ببروتين آخر، فإن ذلك يمكن أن يمنع ارتباط البوليميراز. تعتمد وظيفة مثبطات النسخ على هذه المبدأ البسيط. وهناك فئة أخرى من البروتينات، وهي منشطات النسخ، تساعد RNA polymerase على بدء النسخ. تتفاعل المنشطات مع RNA polymerase مباشرة عندما يرتبط البروتينان مع الـ DNA. يقع موقع ارتباط المنشط بجوار موقع ارتباط RNA polymerase. بالطبع، يجب أن تكون Affinity هذه المنظمات للـ DNA محددة بالتسلسل، أي أنه يجب أن يكون لديها Affinity عالية لموقع DNA المحدد و Affinity منخفضة نسبيًا لجميع المواقع الأخرى. وبالتالي، يجب أن تتعرف كل من المثبطات والمنشطات على تسلسلات DNA محددة. يتم توفير هذه المعرفة من خلال التوافق بين الواجهات بين مواقع الـ DNA المحددة ومواقع المنظمات التي تتفاعل مع الـ DNA. كيف يتم تحقيق هذا التوافق؟ كانت هناك آمال قبل حل أول هياكل معقدات DNA-بروتين، أنه يوجد تطابق بين قواعد الـ DNA وبقايا الأحماض الأمينية في واجهات التعرف. ومع ذلك، تبخرت هذه الأمل قريبًا. يمكن أن تتفاعل العديد من بقايا الأحماض الأمينية المختلفة مع أي من القواعد الأربعة المختلفة، مما يسمح للبروتين أن يكون له موقع تعرف على قطعة DNA بأي تسلسل. تعتبر الروابط الهيدروجينية بين البروتينات والـ DNA العناصر الرئيسية للتعرف. يتم تسهيل البحث عن موقع DNA محدد بين ملايين الآخرين من خلال حقيقة أن البروتينات يمكن أن تقوم بهذا البحث دون فتح أزواج القواعد. تتعرض مجموعات كيميائية معينة من القواعد إلى أخاديد الحلزون المزدوج، وهذا كافٍ للقراءة غير القابلة للغموض لتسلسل الـ DNA بواسطة البروتينات.

١.١.٥. تنظيم النسخ في بدائيات النوى

تنظيم بدء النسخ أبسط بكثير في بدائيات النوى مقارنةً بالنباتات العليا. لذلك، لتوضيح كيفية عمل منظمات النسخ، نبدأ بدراسة مثالين بسيطين ومشهورين من البكتيريا. المثال الأول هو عملية إنتاج التربتوفان، وهو تجمع من خمسة جينات تحت منظم واحد يشفر إنزيمات تحتاجها البكتيريا لتخليق التربتوفان (انظر الشكل 5.1). تُنسخ هذه الجينات معًا لإنتاج جزيء mRNA واحد. يتم تنظيم النسخ بواسطة مثبط التربتوفان الذي يمكن أن يكون في حالتين: نشطة وغير نشطة. يكون المثبط في شكله النشط عندما يرتبط بالتربتوفان؛ في هذه الحالة، يمكنه الارتباط بالمنظم (وهو منطقة في المنظم يمكن أن ترتبط ببروتينات بدء النسخ أو بمثبطات النسخ) وإيقاف عملية النسخ للجينات. يحدث ذلك عندما تكون تركيزات التربتوفان في البكتيريا مرتفعة بما يكفي، مما يعني أنها لا تحتاج إلى تخليق التربتوفان (يمكن للبكتيريا الحصول على ما يكفي من التربتوفان من الطعام). ومع ذلك، في بعض الأحيان، تحتاج البكتيريا إلى إنتاج المزيد من التربتوفان.



الشكل 5.1 تنظيم عملية إنتاج التربتوفان في البكتيريا. (أ) مقطع DNA الذي يتضمن عملية إنتاج التربتوفان. تتكون عملية الإنتاج من منظم وخمسة جينات تشفر الإنزيمات التي تحفز تخليق التربتوفان. (ب) عندما يكون تركيز التربتوفان في البكتيريا

منخفضًا، تحتاج إلى جزيئات mRNA المقابلة التي يتم نسخها من عملية الإنتاج. يكون مثبط التربتوفان في شكله غير النشط، لذلك لا يمنع نسخ الجينات. (ج) إذا كان تركيز التربتوفان مرتفعًا بما فيه الكفاية، فإنه يرتبط بمثبطات التربتوفان. يتغير شكل المثبط إلى الشكل النشط ويرتبط بالمنظم الموجود في منتصف منظم عملية الإنتاج. تمنع المثبط المرتبط ارتباط بوليميراز RNA، مما يؤدي إلى إيقاف عملية الإنتاج.

إذا لم تتلقَ البكتيريا كمية كافية من التربتوفان من الطعام، فسيتعين عليها إنتاجه. وبالتالي، يجب تشغيل عملية إنتاج التربتوفان من خلال إبطال فعالية المثبط. تنفصل جزيئات التربتوفان عن المثبط إذا انخفض تركيز التربتوفان. هذا يحول المثبط إلى الشكل غير النشط ويتسبب في انفصاله عن المنظم. يتم تشغيل العملية، وتبدأ البكتيريا في إنتاج جزيء mRNA المقابل والإنزيمات التي تحفز تخليق التربتوفان.

المثال الثاني يصف نظامًا حيث تعتمد تفعيل وإبطال عملية الإنتاج على إشارتين بدلاً من واحدة، كما هو الحال في عملية إنتاج اللاكتوز. يتضمن النظام كلاً من مثبط ومنشط. تعمل المنبهات على منظمات ضعيفة نسبيًا وقادرة على تسريع بدء النسخ حتى 1000 مرة. مشابهةً للمثبطات، يمكن للمنشطات أن ترتبط بجزيئات أخرى، وتؤدي هذه الارتباطات إلى تحويلها من الشكل النشط إلى الشكل غير النشط، أو العكس.

تُستخدم الجينات المشفرة بواسطة عملية إنتاج اللاكتوز لتفكيك السكريات الثنائية، اللاكتوز. الوجبة المفضلة للبكتيريا هي الجلوكوز، وإذا كان هناك جلوكوز كافٍ في الوسط الذي تنمو فيه البكتيريا، فلا حاجة لتفكيك اللاكتوز. وبالتالي، لا حاجة للجينات الخاصة بعملية إنتاج اللاكتوز. إذا لم يكن هناك جلوكوز كافٍ، يمكن استخدام اللاكتوز كوجبة، إذا كان موجودًا في الوسط. وبالتالي، فقط إذا لم يكن هناك جلوكوز، ولكن يوجد اللاكتوز، يجب تشغيل العملية. يتم تحقيق التبديل من خلال العمل المشترك للمثبط ومنشط عملية إنتاج اللاكتوز.

يمكن أن يكون المثبط في شكل نشط أو غير نشط. في غياب الجلوكوز، تنتج البكتيريا مركبًا يسمى AMP الحلقي، والذي يرتبط بالمنشط ويحوّله إلى شكل نشط. من ناحية

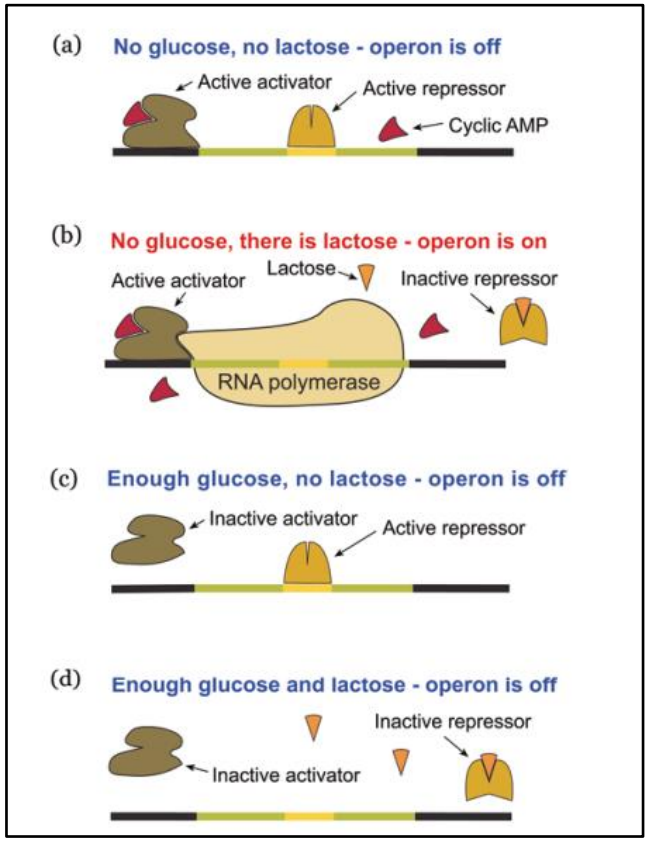
أخرى، يتم تحويل المثبط إلى شكل غير نشط عند ارتباطه باللاكتوز. يتم عرض أربع حالات لعملية إنتاج اللاكتوز في الشكل 5.2.

من المهم التأكيد على أن كل من المثبطات والمنبهات تعمل فقط عندما تكون مرتبطة بمواقع ارتباطها المحددة على DNA. وبالتالي، تمتد فعالية المنظمات إلى جين واحد أو عدد قليل من الجينات المحددة فقط.

٢.١.٥. النسخ في حقيقيات النوى

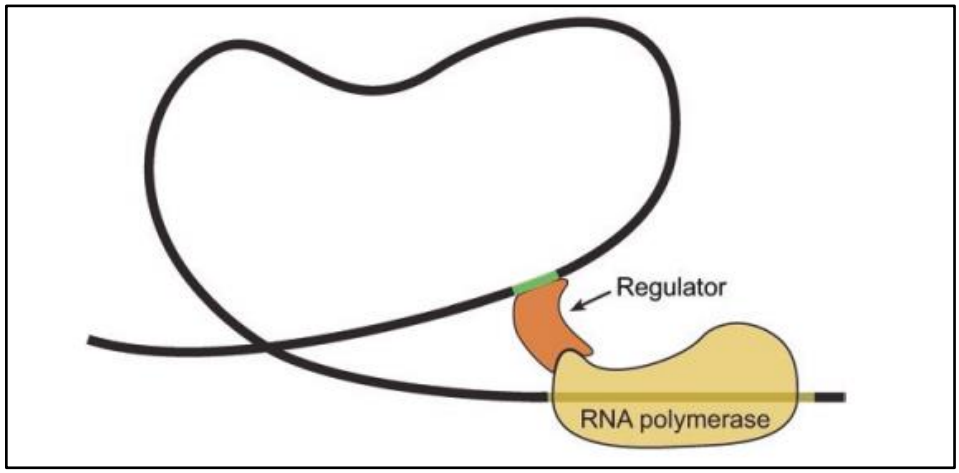
في البكتيريا، تقع مواقع ارتباط البروتينات التنظيمية عادةً بالقرب من بداية النسخ. وهذا يسهل تفاعلها مع RNA polymerase. ومع ذلك، في حقيقيات النوى، تقع مواقع ارتباط البروتينات التنظيمية عادةً بعيدًا عن المنظم، ويمكن أن تكون موجودة على بعد آلاف أزواج القواعد منه. في مثل هذه الحالات، يجب على المنظم أن يرتبط بكلاً من موقع الارتباط البعيد وRNA polymerase. وبالتالي، يتم تكوين حلقة من segmento DNA بين موقع ارتباط المنظم والمنظم للسماح بتفاعل RNA polymerase مع المنظم المرتبط بـ DNA (انظر الشكل 5.3). قد يبدو أن الربط بين المنظم والموقع البعيد على DNA ليس ضروريًا على الإطلاق. ومع ذلك، لهذا الارتباط نتيجتان. أولاً، يزيد بشكل كبير من التركيز الفعال للمنظمات في محيط المنظم. ثانياً، قد يسبب تغييرات شكلية في المنظم تزيد من تقاربه مع RNA polymerase.

إن التنظيم البسيط لبدء النسخ الذي تم توضيحه أعلاه للبكتيريا نادر في حقيقيات النوى. في منظم حقيقيات النوى النموذجي، يتطلب RNA polymerase.

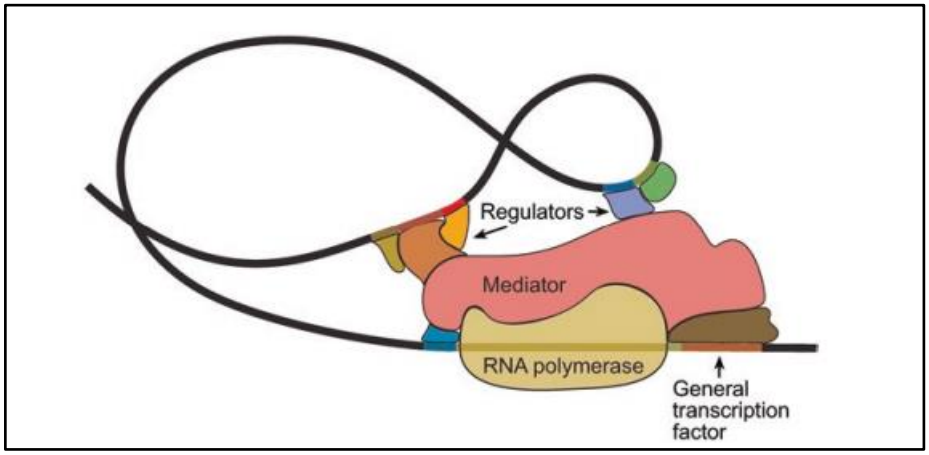


الشكل 5.2: تنظيم الأوبيرون اللاكتوزي (Lac Operon) تُشفر جينات الأوبيرون بروتينات مسؤولة عن هضم اللاكتوز، وهو السكر الموجود في الحليب. يجب أن يكون الأوبيرون نشطًا فقط عندما يكون مقدار الجلوكوز في وجبة البكتيريا غير كافٍ، وتوجد كميات من اللاكتوز في الوسط. يتم تحقيق ذلك من خلال عمل مثبط اللاك (Lac Repressor) ومنشط الأوبيرون (Activator).عندما لا يوجد جلوكوز في الوجبة، تنتج البكتيريا AMP الحلقي (Cyclic AMP) الذي يرتبط بالمنشط، مما يحوله إلى هيئته النشطة. في هذه الهيئة، يمكن للمنشط أن يرتبط بموقعه الرابط الموجود قبل المحفز (Promoter) (الشكل a وb). ومع ذلك، حتى في غياب الجلوكوز، لا يتم تنشيط الأوبيرون إلا إذا كان اللاكتوز موجودًا. عند وجود اللاكتوز، يرتبط بالمثبط، مما يجعله في هيئته غير النشطة (الشكل b). يبقى الأوبيرون غير نشط إذا كان هناك ما يكفي من الجلوكوز في البكتيريا، لأن في هذه الحالة يكون المنشط في هيئته غير النشطة بسبب عدم وجود AMP الحلقي (الشكل c وd).

يتفاعل RNA بوليميراز مع عشرات من منظمات النسخ. وهذا وحده يجعل الموقع البعيد لمواقع ارتباط العديد من المنظمات أمرًا لا مفر منه. ومع ذلك، يمكن لجميع هذه المنظمات أن تتفاعل مع RNA بوليميراز في نفس الوقت. بعض هذه المنظمات لا تتصل مباشرة بـ RNA بوليميراز، بل تتفاعل بدلاً من ذلك مع مجمع بروتيني كبير خاص يُعرف بـ الوسيط (Mediator). يرتبط الوسيط بـ RNA بوليميراز ويعمل كحلقة وصل بينه وبين مختلف منظمات النسخ (transcription regulators) (الشكل 5.4): يعمل الوسيط (Mediator) كجسر بين منظمات النسخ وRNA بوليميراز. يتضمن مجمع النسخ في حقيقيات النوى أيضًا عددًا من المنظمات التي لا تتمتع بخصوصية تجاه تسلسل معين. تُعرف هذه المنظمات بـ عوامل النسخ العامة (General Transcription Factors)، وهي ضرورية لبدء عملية النسخ عند أي محفز في حقيقيات النوى.



الشكل 5.3: تنظيم النسخ عبر انثناء الحمض النووي (DNA Looping) في هذا النموذج، تكون موقع ارتباط المنظم (الموضح باللون الأخضر أو الرمادي حسب التنسيق) بعيدًا عن المحفز المستهدف على طول الحلزون المزدوج للحمض النووي. ولحدوث التفاعل بين المنظم وRNA بوليميراز المرتبط بالمحفز، يجب انثناء الجزء الوسيط من الحمض النووي بين موقع ارتباط المنظم والمحفز.



الشكل 5.4: تنظيم بدء النسخ في حقيقيات النوى يُظهر الشكل تمثيلاً تخيليًا لمحفز يوضح تفاعل المنظمات المختلفة مع RNA بوليميراز ومع الوسيط، وهو مجمع بروتيني كبير مرتبط بـ RNA بوليميراز. يرتبط كل منظم خاص بجين بموقع ارتباطه المحدد على الحمض النووي وبمجمع النسخ. تتضمن عملية تنظيم محفز فعلي في حقيقيات النوى مشاركة عدة عشرات من البروتينات لتحقيق التنسيق اللازم في عملية النسخ.

بالطبع، يمكن أن تكون منظمات النسخ فعّالة فقط إذا استطاعت الخلية التحكم في نشاطها. تعتمد الخلايا حقيقية النوى على عدة طرق لتحقيق هذا التحكم:

1. **تنظيم وجود المنظم**: (**The presence of the regulator**) يمكن زيادة وجود المنظم، مثل أي بروتين آخر، من خلال تصنيعه أو تقليله عبر التحلل البروتيني(Proteolysis) ، مما يؤثر على نشاطه.
2. **الارتباط بجزيء رابط** :**(Ligand)** يمكن أن يؤثر ارتباط المنظم بجزيء رابط على نشاطه.
3. **التعديلات الكيميائية** :يمكن تعديل نشاط المنظم من خلال تعديله كيميائيًا.
4. **الارتباط ببروتين آخر** :قد يتغير نشاط المنظم عندما يرتبط ببروتين آخر.
5. **منع دخوله إلى النواة** :يمكن حظر دخول المنظم إلى النواة مؤقتًا من خلال ارتباطه ببروتين آخر.

إلى جانب منظمات النسخ، يتم تنظيم النسخ في حقيقيات النوى من خلال بنية الكروماتين (راجع الفصل الرابع). لا يمكن لمركب RNA بوليميراز وعوامل النسخ العامة أن يتجمعوا على محفز مضغوط داخل النيوكليوسومات. لذا، يتطلب التجمع تقليل استقرار النيوكليوسومات أو إزالتها تمامًا من المحفز.هذه العملية الخاصة بالجينات يتم تفعيلها بواسطة منشطات النسخ، التي ترتبط بمحفز معين وتقوم بتجنيد بروتينات تعديل الهستونات غير المتخصصة. تقوم هذه البروتينات بتعديل الهستونات كيميائيًا، مما يؤدي إلى تغييرات في بنية الكروماتين وبالتالي يؤثر على إمكانية الوصول إلى المحفزات. بالمثل، يمكن أن يرتبط المحفز بـ مُثبطات النسخ، التي تجند بروتينات أخرى لتعديل الهستونات. تعمل هذه البروتينات على تغيير بنية الكروماتين، مما يجعلها أقل سهولة لبدء عملية النسخ أو حتى إسكات الجينات بالكامل.

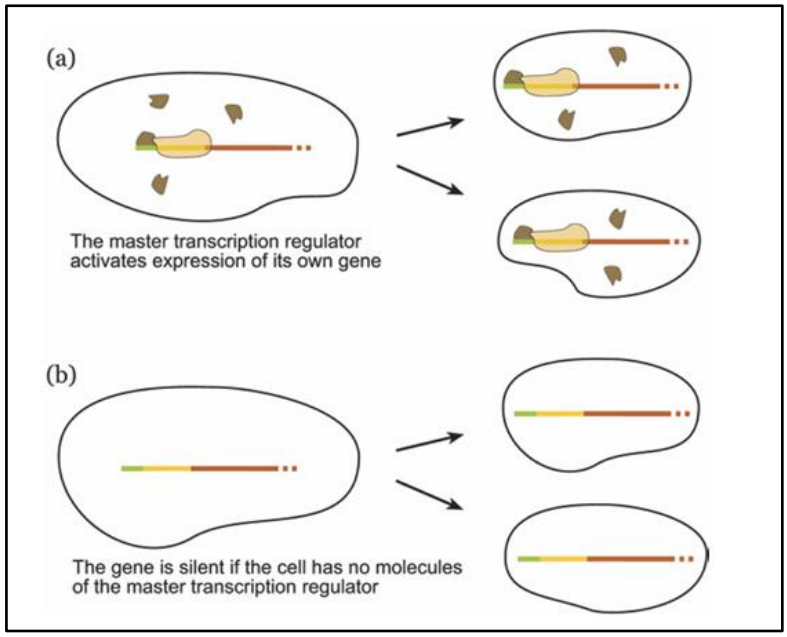
٣.١.٥. ذاكرة الخلية

تتمتع الكائنات الحية متعددة الخلايا ذات النواة الحقيقية (eukaryotes) بأنواع مختلفة تمامًا من الخلايا المتخصصة، وفي كل نوع من هذه الخلايا، تكون مجموعات الجينات المعبر عنها مختلفة. تمر غالبية الخلايا المتخصصة بالعديد من الانقسامات خلال حياة الكائن الحي (على الرغم من أن بعض الخلايا المتخصصة للغاية، مثل خلايا العضلات والخلايا العصبية، لا تنقسم أبدًا). عندما تنقسم هذه الخلايا، تُنتج خلايا ابنة من نفس النوع. وبالتالي، تتذكر الخلايا الابنة أنماط التعبير الجيني المسؤولة عن هويتها. فكيف يتم نقل هذه المعلومات الضرورية عبر الانقسامات الخلوية اللاحقة؟

يعتمد نوع الخلية، أولاً وقبل كل شيء، على مجموعة من transcription regulators الذين يتم إنتاجهم في تلك الخلية. وعلى الرغم من أن الفرق في التعبير الجيني يشمل عدة آلاف من الجينات، فإن نوع الخلية يتم تحديده من خلال التعبير عن مزيج من بعض master transcription regulators. يتفاعل كل من هؤلاء المنظمين مع العديد من promoters، وبالتالي يؤثر بشكل قوي على مجموعة الجينات المعبر عنها. يمكن لمنظم النسخ الرئيسي أن يعمل كمنشط لبعض الجينات وككابح لجينات أخرى. للحفاظ على نوع الخلية، يجب أن يتم استنساخ مجموعة

master transcription regulators المعبر عنها في الخلية المنقسمة في الخلايا الابنة.

الطريقة لتحقيق ذلك هي من خلال positive feedback في تنظيم جين من master transcription regulator. هذا يعني أن master transcription regulator يجب أن يعمل كمنشط لجينه. وبالتالي، إذا كانت البروتينات موجودة في الخلية، يتم التعبير عن جينها ويتم إنتاج نسخ جديدة من المنظم (Fig. 5.5). هذا يعني أن الجين المعبر عنه من master transcription regulator سيُعبّر عنه في الخلايا الابنة أيضًا، لأن جزيئات المنظم ستنتقل إلى كل خلية تابعة أثناء انقسام الخلية.



الشكل.5.5 وراثة نوع الخلية من خلال positive feedback في تنظيم الجينات. في هذا المثال، يتم تنشيط الجين بواسطة البروتين المشفر بواسطة هذا الجين. (أ) بما أن جزيئات المنظم تُوزَّع على كل من الخلايا الابنة، فسيتم التعبير عن الجين في كلا الخلايا أيضًا وستقوم الخلايا بإنتاج المزيد من جزيئات المنظم. (ب) في غياب المنظم في الخلية، لن يتم التعبير عن الجين ولن يتم التعبير عنه في الخلايا الابنة. مثل هذا التنظيم لجينات master transcription regulators يوفر وراثة نوع الخلية.

positive feedback هو أبسط حلقة تنظيمية، يتم نقلها إلى الخلايا التابعة أثناء الانقسامات الخلوية. هناك حلقة تنظيمية بسيطة أخرى توفر negative feedback وتسمح للخلية بالحفاظ على تركيز المنظم عند مستوى ثابت. في هذه الحلقة، يعمل منتج الجين ككابح لهذا الجين. وبالتالي، إذا زاد تركيز المنتج عن مستوى معين، يصبح الجين أكثر كبحًا وتقل نشاطه. هذا يقلل من تركيز المنظم. إذا انخفض تركيز المنظم عن المستوى الطبيعي، يزداد نشاط الجين ويحفز تخليق جزيئات المنظم. تحتوي جميع الخلايا على أنواع مختلفة من الحلقات التنظيمية، والكثير منها يتم دمجه في شبكات معقدة جدًا. ومع ذلك، بغض النظر عن تعقيد الشبكة، يعتمد حالتها على تركيزات transcription regulators وligandsg المختلفة التي تؤثر على نشاط transcription regulators. أثناء انقسام الخلية، يتم الحفاظ على تركيزات جميع هذه الجزيئات، مما يوفر آلية cell memory .

آلية أخرى لذاكرة الخلية هي methylation للسيتيزينات في الجينات التي يجب كبحها. يحدث الميثلة في 5'-CpG dinucleotide، الذي يتزاوج مع نفس الديوكليوتيد في الشريط المتمم. المجموعة الميثيلية التي تضاف إلى السيتيزين تكون مكشوفة في الأخدود الرئيسي للولب المزدوج، وبالتالي تؤثر على ارتباط transcription regulators مع القطع الدنا المناسبة. يمكن أن يتم وراثة نمط DNA methylation في GpC عبر الخلايا الابنة، مما يشير إلى آلية بسيطة لذاكرة الخلية. إذا تم ميثلة كلا السيتيزينين في قطاع CpG/CpG، فإن كل من جزيئات DNA المزدوجة الجديدة تتلقى سيتيزين ميثل أثناء تكرار DNA (Fig. 5.6). بعد ذلك، يعمل إنزيم ميثيل خاص على CpG steps، التي تتزاوج مع CpG steps التي تحتوي بالفعل على سيتيزين ميثل. وبالتالي، يتم استنساخ نمط الميثلة في parental DNA في الجزيئات الابنة. ونتيجة لذلك، فإن الجين الذي تم كبحه من خلال الميثلة في parental DNA سيظل مكبوتًا في progeny DNA أيضًا.

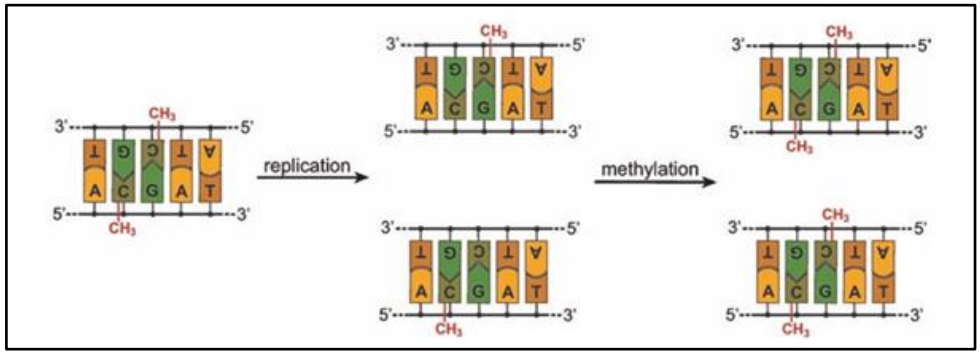
تخلق methylation لـ DNA عقبات أمام ارتباط transcription activators وتزيد من ألفة المحفزات الميثلة إلى transcription repressors. بالإضافة إلى ذلك، تجذب مقاطع الـ DNA الميثلة الإنزيمات المعدلة للهستونات التي تحول الكروماتين إلى الحالة المكبوتة بقوة، مما يعزز تأثير كبح cytosine methylation.

يمكن الحفاظ على نمط تعديل الهستونات لعدة أجيال من أنواع خلايا معينة. ولتنتقل إلى الخلايا الابنة، يجب استنساخ التعديلات الهستونية أثناء انقسام الخلية. إن البروتينات المعدلة للهستونات الخاصة والكبيرة جدًا هي المسؤولة عن هذه المهمة (انظر الفصل 4). وبالتالي، يوفر التعديل آلية أخرى لذاكرة الخلية.

أحد الأمثلة المتطرفة على كبح الجينات الذي يُورَث خلال انقسام الخلايا الجسدية هو الظاهرة المعروفة باسم X chromosome inactivation. هناك كروموسومان X في الثدييات الأنثوية، بينما يمتلك الذكور كروموسوم X واحد فقط. وبالتالي، فإن الإناث لديهن نسختان من كل جين على الكروموسوم X، بينما الذكور لديهم نسخة واحدة فقط.

لتجنب الإفراط في التعبير عن هذه الجينات، طوَّرت mammals آلية لتعويض الجرعة (dosage compensation)، والتي تُساوي بين عدد الجينات النشطة على X chromosome في الذكور والإناث. في خلايا الجسم الأنثوية (somatic cells)، يتم تعطيل جينات أحد كروموسومات X، سواء كان الكروموسوم X الموروث من الأم (Xm) أو الموروث من الأب (Xp)، بشكل كامل بواسطة هذه الآلية. الاختيار الأولي للكروموسوم X للتعطيل يتم بشكل عشوائي. ومع ذلك، بمجرد اتخاذ القرار، يستمر هذا الاختيار طوال جميع الانقسامات اللاحقة لتلك الخلية وخلاياها الابنة (progeny cells). بما أن التعطيل يحدث في embryo بعد عدة جولات من انقسام الخلايا (cell divisions)، فإن الكائن الحي النامي يتلقى نمطًا فسيفسائيًا من الخلايا التي تحتوي على جينات نشطة إما من Xm أو Xp. تميل خلايا كل خلية إلى البقاء معًا في مراحل التطور اللاحقة، لذلك يتكون جسم الكائن الحي من تجمعات خلوية حيث يكون نفس الكروموسوم X نشطًا.

تعدُّ التوضيح المثير لهذا التطور هو تلوُّن فرو بعض female cats باللونين الأسود والبرتقالي (Fig. 5.7). يحدث هذا عندما يحمل أحد X chromosomes جينًا يُنتِج لون الفراء البرتقالي، بينما يحمل الجين نفسه في الكروموسوم X الآخر لون الفراء الأسود. لا تمتلك male cats التلوُّن الفسيفسائي الأسود والبرتقالي لأنهم يحملون X chromosome واحد فقط.



الشكل.5.6 الحفاظ على نمط الميثلة في CpG steps أثناء انقسام الخلايا. في تسلسل parental DNA، يتزاوج CpG في أحد الأشرطة مع نفس التسلسل في الشريط الآخر، ويتم ميثلة السيتيزينات في كلا الشريطين. أثناء تكرار DNA، يتلقى كل لولب مزدوج شريطًا أبويًا يحتوي على سيتيزين ميثل. بعد ذلك، يقوم إنزيم خاص بميثلة السيتيزين الثاني في CpG steps نصف الميثلة.

تعدُّ تعديلات الكروماتين، مثل DNA methylation وتعديلات histone modifications، قابلة للعكس. وقد تم الحصول على الدليل الكامل على ذلك من خلال التجارب التي شملت استبدال نواة خلية البيضة بنواة خلية جسدية متخصصة. يمكن أن تكون البيضة التي تم استبدال نواتها قابلة للحياة وقادرة على إنتاج كائن حي بالغ يحتوي على جميع المعلومات الوراثية اللازمة من والد واحد فقط. تم تطوير هذه الطريقة لأول مرة قبل بضعة عقود. في عام 1996، تم إنتاج أول حيوان بعد مثل هذا النقل للنواة، وهو الخروف Dolly. وهذا يثبت أن جميع التعديلات على DNA و chromatin في الخلايا المتخصصة المستخدمة في التجارب قد تم عكسها لتشكيل الحالة الطبيعية للكروماتين في الزيغوتات الناتجة.

الشكل.5.7 قطة أنثوية بتلوُّن فرو باللونين الأسود والبرتقالي. يعتمد التلوُّن على جين موجود على X chromosome. في خلايا الأنثى، يكون أحد الكروموسومات X فقط هو النشط، إما الموروث من الأم أو الموروث من الأب. تتجمع الكروموسومات X النشطة عشوائيًا. وبالتالي، إذا كان الجين يحمل الأليلين اللذين يرمزان إلى ألوان مختلفة، فإن القطة الأنثوية تحصل على هذا التلوُّن الفسيفسائي.

٢.٥. التغيرات ما بعد النسخ لـ mRNAs

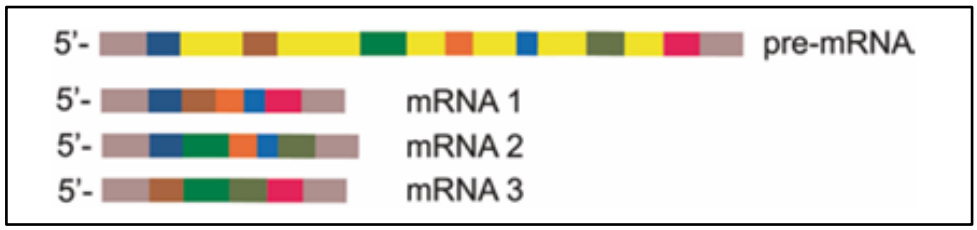
١.٢.٥. تحلل mRNA

تنظيم بدء النسخ الذي تم وصفه في القسم السابق يكون منطقيًا فقط إذا كانت مدة حياة جزيئات mRNA قصيرة نسبيًا. في حالة أخرى، ستظل mRNAs التي تم إنتاجها سابقًا نشطة، إذا لم تكن مكبوتة، حتى إذا لم يكن التعبير عن الجينات المقابلة ضروريًا للخلية. لذلك، يتم هضم جميع جزيئات mRNA الموجودة بشكل دائم. يسمح هذا الهضم بتغيير مجموعة الجينات النشطة والبروتينات التي ترمز لها، مما يتيح للخلية التفاعل مع التغيرات في الاحتياجات الداخلية والظروف الخارجية. عادةً في bacteria، لا تتجاوز مدة حياة mRNAs 2 دقيقة في المتوسط، مما يجعلها قادرة على التكيف بسرعة مع الظروف المتغيرة. أما في eukaryotic cells، فتكون مدة حياة mRNAs أطول، حيث تبلغ حوالي 30 دقيقة في المتوسط، رغم أن بعضها قد يصل إلى عدة ساعات.

يتم تحلل mRNA بواسطة إنزيمات خاصة، هي nucleases. يتم تنظيم نشاط هذه nucleases بشكل معقد. تحتوي جميع eukaryotic mRNAs على poly(A) tail في نهايتها 3′ (حوالي 200 نيوكليوتيد)، مما يوفر إشارة ضرورية لبدء translation. يبدأ تحلل mRNA من تقصير تدريجي للذيل. يعمل تحلل هذا الذيل كساعة داخلية لـ mRNA. عندما يتم تقليص طوله إلى حوالي 25 نيوكليوتيد، تقوم إنزيمات أخرى بأداء تحلل أسرع للجزء المرمز من جزيء mRNA.

٢.٢.٥. التخليق البديل للRNA (Alternative RNA Splicing)

في العديد من خلايا حقيقيات النوى، وخاصة في الثدييات، ينتج نسخ الجينات فقط سابِقات الـ mRNA. هذه السابِقات تخضع لعملية ربط الـ RNA، وهي إجراء إزالة المقاطع الكبيرة، وهي الإنترونات، من جزيئات الـ RNA التي تم تركيبها حديثًا (انظر الفصل 4). يمكن أن تُنتِج عملية الربط جزيئات mRNA مختلفة من نفس الجين عن طريق إزالة إنترونات مختلفة من الـ pre-mRNA (انظر الشكل 5.8)



الشكل 5.8: Alternative splicing (الربط البديل). يتكون الجين الثديي النموذجي من exons (الإكسونات)، وهي المقاطع التي تحتوي على protein-coding sequences (تسلسلات تشفير البروتين)، وintronsg (الإنترونات)، وهي المقاطع التي يجب إزالتها أثناء معالجة الـ pre-mRNA (سابِق الـ mRNA). يمكن أيضًا إزالة بعض الإكسونات من الـ pre-mRNA، مما يؤدي إلى ظهور جزيئات mRNA بديلة. تم تمييز الإنترونات في الـ pre-mRNA الافتراضي هنا باللون الأصفر، بينما تم تمييز الإكسونات بألوان مختلفة. تشمل ثلاثة جزيئات mRNA ناتجة عن الربط البديل للـ pre-mRNA إكسونات مختلفة، وبالتالي تشفر بروتينات مختلفة.

في بعض الحالات، يكون عدد الأنماط البديلة الممكنة للربط (splicing) كبيرًا جدًا، وفي الحالات القصوى قد يصل إلى عشرات الآلاف. وعلى الرغم من أن البروتينات

المشفرة بواسطة جزيئات mRNA الناتجة عن الربط المختلف لنفس جزيء pre-mRNA تتشابه في وظائفها، فإن الفروق بينها قد تكون ذات أهمية كبيرة. على وجه الخصوص، يمكن أن تؤدي الترجمة (translation) من mRNAs البديلة إلى إنتاج نسخ مختلفة من البروتين في أنواع خلايا مختلفة. تُحدد أنماط الربط بواسطة تسلسلات معينة ومحددة بشكل غير دقيق في أطراف exons (الإكسونات). في بعض الحالات، يمكن لآلة الربط (splicing machine)، التي تنزلق على جزيء pre-mRNA، أن تتجاوز بعض هذه التسلسلات؛ وفي حالات أخرى، تتجاهل التسلسلات الأخرى. يمكن تنظيم التعرف على تسلسلات الربط بواسطة آلة الربط من خلال بروتينات أخرى ترتبط بنقاط معينة من التسلسلات الخاصة بالربط.

٣.٢.٥. تحرير mRNA (أو تعديل mRNA)

يبدو أن مجموعة الأساليب التي تنظم إنتاج البروتينات مفرطة إلى حد ما. من الناحية المبدئية، يمكن للخلايا حل جميع مشكلات التنظيم باستخدام مجموعة أصغر من الأساليب، وبعض هذه الأساليب ربما يجب اعتبارها كحلول مؤقتة لأنظمة التنظيم الرئيسية للتعبير الجيني. ومع ذلك، تظل جميع أنظمة التنظيم الحالية مهمة للغاية في الخلايا التي توجد فيها. مثال على مثل هذا النظام غير التقليدي هو تحرير الـ mRNA بعد النسخ (posttranscriptional editing).

التحرير (Editing) هو عملية تغيير إنزيمي لتسلسل الـ RNA. هناك نوعان من التحرير يحدثان في mRNAs للثدييات. الأول هو تغيير الأدينوسين (A) إلى الإينوزين (I) حيث يمكن للإينوزين I تكوين قاعدة زوجية مع السيتوزين C عندما يتفاعل مع الأنتيكودون الخاص بـ tRNA . الثاني هو تغيير السيتوزين (C) إلى اليوراسيل (U) حيث يشكل اليوراسيل U قاعدة زوجية مع الأدينينA. كلا النوعين من تحرير الـ mRNA يمكن أن يؤدي إلى استبدال حمض أميني بآخر في البروتين المقابل. كما يمكن أن يُنشئ تحرير الـ mRNA رمز توقف جديد أو يؤثر على الربط (splicing) لـ pre-mRNA. جزيئات mRNAمن أكثر من 1000 جين في البشر تخضع لهذه العملية. في الثدييات، يتم تحديد مواقع التحرير بواسطة هيكل خاص على شكل حلقة شعرhairpin structure يتكون في جزيء mRNA (انظر الشكل 1.11). تحدث أنواع أخرى من تحرير الـmRNA في بعض الكائنات الحية الأبسط.

في العديد من الحالات، يُدخل editing of mRNA (تحرير الـ mRNA) تغييرات صغيرة ولكنها قد تكون ذات أهمية حاسمة في coded protein (البروتين المشفر). على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي استبدال amino acid (حمض أميني) واحد في the gene (الجين) الذي يُشفر the protein (البروتين) الخاص بـ ion channel (قناة أيونية) إلى جعل القناة قابلة للاختراق للأيون. بدون هذا التغيير، تموت mutant mice (الفئران الحاوية على الطفرة) في الأيام الأولى من development (التطور). ومع ذلك، لا يزال غير واضح لماذا لا يمكن إدراج the needed base (القاعدة المطلوبة) في الجين منذ البداية. ومع ذلك، غالبًا ما تشفر نسخ mRNA سواء المعدلة أو غير المعدلة proteins (بروتينات) تؤدي وظائفها بشكل صحيح مع اختلافات طفيفة في هذه الوظائف.

٣.٥. قمع التعبير الجيني بواسطة جزيئات الـ RNA الصغيرة غير المشفرة

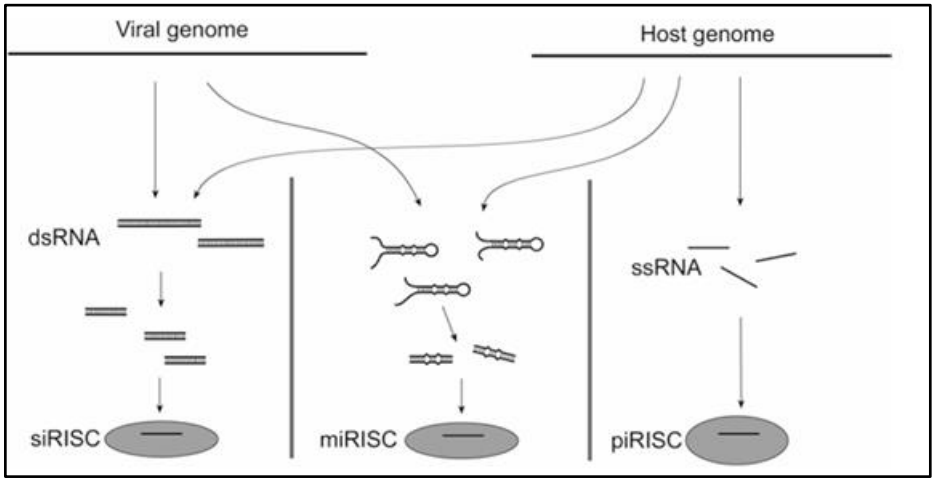
تم اكتشافه خلال الـ 30 عامًا الماضية أن التعبير الجيني يمكن أيضًا تنظيمه بواسطة جزيئات small noncoding RNA molecules جزيئات الـ RNA الصغيرة غير المشفرة .(هذه الجزيئات من RNA) single-stranded RNAs (ssRNA) أحادي السلسلة (تشكل ما يُسمى بـ RNA-induced silencing complexes (RISC) المجمعات المسببة لإسكات التعبير بواسطة الـ (RNA مع بروتينات معينة.

تتمتع complexes (المجمعات) بقدرتها على الارتباط بمقاطع من target ssRNAs)الـ ssRNA المستهدف (التي تتكامل مع تسلسلها .RNA تتكون) small ssRNA الـ ssRNAالصغيرة (في) RISC complexes المجمعات المسببة لإسكات التعبير بواسطة الـ (RNA من 20-24 نوكليوتيدًا، ويمكن أن تحتوي من حيث المبدأ على أي تسلسل. يرتبط RISC بـ) target ssRNA الـ ssRNA المستهدف (مما يمنع translation(الترجمة) الخاصة به أو قد يبدأ في تحطيم هذا الـ .ssRNA يمكن أن يكون الـ target ssRNA هو) cell's mRNA الـ mRNA الخاص بالخلية (أو الـ ssRNA الخاص بفيروس غازي. ميزة ملحوظة في نظام RISC هي أن نفس مجموعة البروتينات يمكن أن تشكل مجمعات نشطة مع) guiding RNA الـ RNA الموجه (لأي تسلسل تقريبًا. لذلك، يمكن إعادة برمجة هذه المجمعات لقمع أي gene (جين) تقريبًا. في بعض الكائنات، مثل plants (النباتات)، تُعد أنظمة RISC مهمة جدًا كآلية self-defense(دفاع ذاتي) ضد الهجمات الفيروسية. ومع ذلك، في

mammalians(الثدييات)، يقتصر النظام على تنظيم gene expression (التعبير الجيني) عن طريق قمع translation (الترجمة) لـ mRNAs المقابلة .

هناك ثلاثة أنواع من أنظمة RISC تستخدم مجمعات بروتينية مختلفة و guiding RNA (RNAالموجه (من أصول مختلفة. تعتمد هذه الأنظمة الثلاثة على small interfering RNA (siRNA) (RNAصغير متداخل(،) microRNA (miRNA) (RNAالميكرو (RNA، و piRNA) (RNA) PIWI-interacting RNAالمتفاعل مع .(PIWI يشمل كل من هذه الأنظمة مجموعات مختلفة من البروتينات، رغم أنها ذات صلة. كما أن جزيئات guiding ssRNA الـ ssRNA الموجه (لها أصول مختلفة في كل من هذه الأنظمة.(Fig. 5.9)

تم اكتشاف النظام المعتمد على siRNA (RNA صغير متداخل) أولاً في أوائل التسعينيات. siRNA هو جزيء double-stranded (مزدوج الشريط) يتراوح طوله بين 20-24 bp (قاعدة زوجية). يتم إنتاجه بواسطة special enzymatic complex (مجمع إنزيمي خاص) من longer dsRNA (dsRNA طويل) أو small RNA hairpins (حلقة شعر RNA صغيرة). يمكن تحويل أي مقطع من double-stranded RNA (RNA مزدوج الجديلة) ذو طول كافٍ إلى siRNA عن طريق قطعه إلى طول محدد. على وجه الخصوص، قد يكون viral dsRNA (dsRNA فيروسي) أو هيكل hairpin (حلقة شعر) مع stem (جذع) ذو طول كافٍ يتكون من single-stranded viral RNA (RNA فيروسي أحادي الشريط) أو replication intermediate (الوسيط التناسلي) لجينوم فيروسي. dsRNA (RNA مزدوج الشريط) ذو المنشأ الداخلي ليس كائنًا شائعًا في الخلايا، ويحتاج إنتاجه إلى إنزيمات خاصة. يتم الحصول عليه أساسًا عن طريق reannealing (إعادة تكتيل) جزيئات (mRNA) mRNA مع complementary ssRNA (ssRNA مكمّل) تم نسخه على الخيوط antisense (مضادة للحس) لبعض الجينات. يؤدي المعالجة الإضافية لتلك dsRNA إلى تكوين جزيئات (siRNA) siRNA التي تكون مكمّلة لـ (mRNA) mRNAs أو لأحد الخيوط من viral RNA) RNA فيروسي). توجه هذه siRNAs ربط RISC بـ target single-stranded RNA) RNA أحادي الجديلة مستهدف). يعد siRNA-based RISC (RISC المعتمد على siRNA) أكثر نشاطًا بكثير كدفاع مضاد للفيروسات في plants (النباتات) مقارنة بـ animals (الحيوانات). كما تم اكتشاف أن siRNA يلعب دورًا مهمًا في قمع transposons (الجينات القافزة).



الشكل 5.9 نشوء الـ ssRNA الموجه الصغير في أنظمة RISC المختلفة

siRNA يتم الحصول عليه من double-stranded RNA (dsRNA) مزدوج الشريط)، سواء كان من external (خارجي) أو internal (داخلي) المنشأ (left). يتم الحصول عليه من RNA hairpins (حلقة شعر RNA)، عادة مع mismatches (اختلافات) في stem (الجذع) (center). على الرغم من أن الحلقات الشعرية هي أساسًا transcripts (نسخ) من host genome (الجينوم المضيف)، إلا أنه يمكن أن يكون لها viral origin (منشأ فيروسي) أيضًا. يتم الحصول عليه من transcription (نسخ) من host genome (الجينوم المضيف) في germ cells (الخلايا الجرثومية)؛ هذه الجزيئات RNA لا تمر بمرحلة dsRNA (RNA مزدوج الشريط).

siRNAأصبح أداة بحثية قوية للغاية. في الواقع، يمكن تحقيق silencing (إسكات التعبير) لجين معين عن طريق حقن synthetic dsRNA (dsRNA صناعي (في الخلايا. يتم معالجة هذا dsRNA إلى siRNA بواسطة RISC enzymatic machinery (الآلية الإنزيمية لـ RISC) لتوجيه digestion (الهضم) أو inhibition (تثبيط) لـ corresponding mRNA (mRNAالمقابل .(يبدو أن siRNAs واعدة للغاية كعوامل علاجية حيث يمكنها silence (إسكات التعبير) أي جين تقريبًا من internal (داخلي) أو external origin (منشأ خارجي) مع remarkable specificity (دقة ملحوظة). ومع ذلك، تبين أن توصيل synthetic dsRNA (dsRNA صناعي (إلى خلايا الكائنات البشرية الحية كان مشكلة صعبة. بشكل عام، لا تسمح الخلايا لـ foreign RNA (RNA أجنبي (بالمرور عبر غشائها. استغرق الأمر سنوات لإيجاد طرق للتغلب على العديد

من العقبات في الاستخدام العلاجي لـsiRNA . فقط في عام 2018 تم الموافقة على أول دواء معتمد على siRNA للاستخدام السريري.

من المثير للاهتمام أن العديد من الفيروسات قد طورت نظامًا مضادًا لـ siRNA لحماية RNA الخاص بها من الهضم بواسطة .RISC العنصر الرئيسي في هذا النظام هو protein (بروتين) يرتبط بـ RNA duplexes ثنائيات RNA بطول محدد، يتوافق مع طولsiRNA ، بغض النظر عن تسلسلها.

نظام الـ miRNA-based المعتمد على الـ (miRNA له الكثير من أوجه التشابه مع النظام المعتمد على .siRNA يتم إنتاج miRNA من) RNA transcripts نسخ (RNA التي تطوي نفسها لتشكل short hairpins (حلقات شعر قصيرة). خاصية محددة في (RISC) miRNA-based RISC المعتمد على الـ (miRNA هي أنه لا يُطلب أن يكون هناك full complementarity (تكامل كامل) بين miRNA و target mRNA (mRNA)المستهدف (من أجل miRNA-mediated transcription silencing)إسكات النسخ بواسطة الـ(miRNA ، وبالتالي يمكن لـ (miRNA single miRNA واحد (تقليل translation (الترجمة) للعديد من الجينات المختلفة. هناك حوالي 1000 (miRNAs different miRNAs مختلفة (مشفرة في human genome (الجينوم البشري)، وتقريبًا جميع الفيروسات البشرية لها sufficient complementarity(تكامل كافٍ) مع) one or another miRNA مع أحد أو آخر من الـ .(miRNA لذا، يمكن لـ (RISC miRNA-based RISC المعتمد على الـ (miRNA تقليل translation (الترجمة) لـ viral mRNAs بشكل كبير، رغم أنه من الصعب أن يوقف viral invasion (غزو فيروسي) بشكل كامل. تكون efficiency (الكفاءة) في gene silencing(إسكات التعبير الجيني) أكبر بالنسبة لـ (mRNA) mRNA الذي له higher complementarity(تكامل أعلى) مع .miRNA يمكن للنظام الإنزيمي الذي يعالج) short RNA hairpins حلقة شعر RNA قصيرة إلى miRNA أن يستخدم viral RNAفيروسي (أيضًا إذا شكل hairpins (حلقة شعر) بحجم كافٍ. ومع ذلك، فإن) main origin of miRNA المصدر الرئيسي للـ (miRNA هو host genome (الجينوم المضيف).

الوظيفة الرئيسية لـ piRNAs هي silence (إسكات التعبير) لـ transposons (الجينات القافزة) في germ line للخلايا، وهذه الوظيفة تُحافظ عليها عبر الأنواع الحيوانية. يتم معالجة piRNAs من RNA) ssRNA أحادي الشريط

(مشفر بواسطة cell genome (الجينوم الخلوي). على الرغم من أن transposons قد تُسهم بشكل مهم في evolution (التطور)، يجب تقليل حركتها إلى الحد الأدنى لأنها غالبًا ما تسبب طفرات غير مرغوب فيها في host genome (الجينوم المضيف). الحركة ممكنة فقط بفضل specific enzymes (إنزيمات محددة)، وهي transposases (الجينات القافزة)، التي يتم تشفيرها بواسطة .transposons تقوم أنظمة RISC المعتمدة على piRNA بقمع إنتاج transposases عن طريق silencing(إسكات التعبير) لجزيئات (mRNA) mRNA المقابلة.

لدى الثدييات مئات الآلاف من (piRNAs) piRNAs المختلفة، وهو عدد أكبر بكثير من احتياجات خلاياها لإسكات جميع transposons (الجينات القافزة). تبقى أهداف piRNAs إلى جانب إسكات transposons الغير معروفة.

الفصل السادس

نسخ الـDNA، دقتها، الطفرات، والإصلاح

6

الفصل السادس

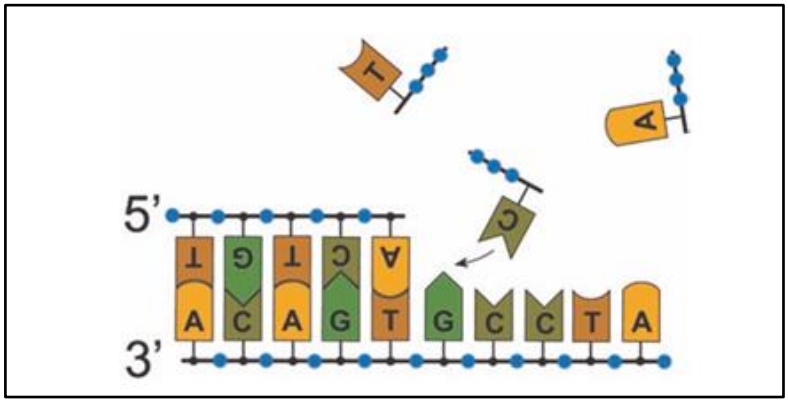
نسخ الـDNA، دقتها، الطفرات، والإصلاح

١.٦ .نسخ اللولب المزدوج

يترتب على هيكل اللولب المزدوج أن التكامل بين القواعد في خيوط الـDNA يوفر انتظامًا ملحوظًا في الهيكل. وبناءً على ذلك، أي انحراف عن التكامل، مثل تكوين زوج AC بدلاً من AT، يعطل هذا الانتظام في هيكل الـDNA. هذه الاضطرابات تزيد من طاقة اللولب المزدوج. لذلك، فإن دمج فقط أزواج القواعد المكملة AT وGC في اللولب المزدوج يكون مفضلًا من الناحية الطاقية. وهذا هو السبب في أن متطلبات التكامل تشير إلى مبدأ بسيط للغاية في مضاعفة المعلومات الوراثية قبل انقسام الخلية. ومع ذلك، يظهر التحليل الأكثر تفصيلًا أن عملية DNA replication تواجه العديد من المشاكل الصعبة جدًا. سيتم النظر في هذه المشاكل الرئيسية في النسخ وطرق حلها فيما يلي.

١.١.٦. الاتجاهية ومراجعة بناء الـDNA

أول مشكلة رئيسية يجب حلها أثناء DNA replication هي ضرورة الدقة العالية جدًا للعملية. على الرغم من أن دمج أزواج القواعد غير المكملة في double helix يزيد من طاقته، إلا أن الزيادة تكون معتدلة إلى حد ما. الطاقة الإضافية المرتبطة بزوج قاعدة غير مكمل في double helix تختلف بين الأزواج المختلفة، ولكن متوسط قيمتها حوالي 2 kcal/mol. وهذا يعني أن الدمج التلقائي لقاعدة "غير صحيحة" في double helix يكون أقل احتمالًا بحوالي 30 مرة من دمج القاعدة الصحيحة. وبالتالي، فإن طاقة double helix بحد ذاتها قادرة على توفير دقة منخفضة جدًا في نسخ الـDNA, حوالي 1 error per 10 nucleotides في السلسلة الجديدة. الحياة تتطلب دقة أعلى بكثير في وراثة المعلومات الوراثية، والخلايا قادرة على توفير هذه الدقة المدهشة..

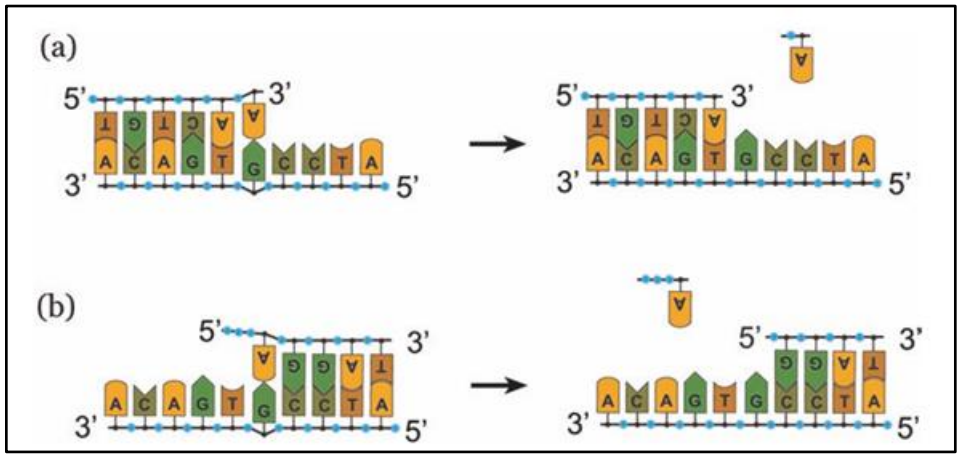


الشكل 6.1 تخليق السلسلة الجديدة أثناء نسخ الDNA. يتم استخدام السلسلة الأصلية (في الأسفل) كقالب. بعد أن يرتبط نيوكليوتيد ثلاثي الفوسفات بالقالب عند الطرف 3′ للسلسلة المتزايدة، يقوم DNA polymerase باختبار ما إذا كانت القاعدة الجديدة ستتناسب مع هندسة اللولب المزدوج. إذا كانت الاختبارات ناجحة، يقوم الإنزيم بإرفاق النيوكليوتيد بالسلسلة المتزايدة. كما تؤدي تفاعل البلمرة إلى تحرير diphosphate (غير موضح)، مما يغير توازن التفاعل نحو البلمرة. تم تمثيل مجموعات الفوسفات كدوائر صغيرة.

بشكل عام جدًا، تتكون عملية نسخ الDNA من فك الخيوط المكملة للولب المزدوج الأصلي وتخليق السلاسل الجديدة خطوة بخطوة، باستخدام السلاسل القديمة كقوالب (الشكل 6.1). يتم تحفيز التكوين بواسطة DNA polymerase، اللاعب الرئيسي في معقد من العديد من البروتينات المشاركة في العملية. DNA polymerase قادر على تخليق السلسلة الجديدة فقط في الاتجاه من 5′ إلى 3′. لذلك، إذا تحرك معقد النسخ من نقطة معينة في اللولب المزدوج الأصلي، فإنه لا يستطيع تخليق كلا السلسلتين الجديدتين بنفس الطريقة، لأن خيوط اللولب المزدوج ذات اتجاهات معاكسة (antiparallel orientation). أحد الحلول الممكنة هو وجود DNA polymerase آخر يؤدي التكوين في الاتجاه من 3′ إلى 5′. ومع ذلك، اختارت الطبيعة طريقة أخرى للتعامل مع هذه المشكلة، لأن هذا الإنزيم الخيالي كان سيقلل من دقة التكوين. لفهم ذلك، يجب أن نعتبر التفاعل بتفصيل أكبر.

في كل خطوة من خطوات التكوين، يُرفق إضافة نيوكليوتيد جديد قادم إلى السلسلة المتزايدة مع تحرير diphosphate. يجعل diphosphate المُحرر التفاعل مواتيًا جدًا من الناحية الطاقية. بعد كل خطوة من خطوات التكوين، يقوم DNA polymerase

بنقل اللولب المزدوج المتزايد ويختبر مرة أخرى ما إذا تم دمج النيوكليوتيد الصحيح، ويُحافظ اللولب المزدوج الجديد على هيكله المنتظم. إذا فشل هذا الاختبار، يفصل الإنزيم النيوكليوتيد غير المتطابق ويسحب اللولب المزدوج المتزايد لإرفاق النيوكليوتيد الصحيح. الخطوة الرجعية تُنتج nucleotide monophosphate بدلاً من nucleotide triphosphate (الشكل a6.2). هذه ليست مشكلة في التكوين في اتجاه 5′-إلى-3′، حيث يحمل النيوكليوتيد الصحيح الجديد triphosphate اللازم للبلمرة (انظر الشكل 6.1). ومع ذلك، فإن الخطوة الرجعية ستوقف البلمرة التي تتم في اتجاه 3′-إلى-5′. في الواقع، يتطلب هذا النوع من التكوين وجود triphosphate في الطرف المتزايد للسلسلة الجديدة، كمصدر للطاقة للخطوة التالية من البلمرة. ستترك الخطوة الرجعية فقط monophosphate في طرف السلسلة مما ينهي التكوين (الشكل b6.2). لذلك، فإن بلمرة 3′-إلى-5′ غير متوافقة مع الخطوات الرجعية، ولن يكون من الممكن تصحيح التسلسل بهذه الطريقة في السلسلة الجديدة.



الشكل 6.2 الخطوة الرجعية أثناء تخليق السلسلة الجديدة(a) .إذا كانت عملية التكوين تتم في اتجاه 5′-إلى-3′ (كما هو الحال)، فإن إزالة النيوكليوتيد غير الصحيح تعيد نهاية السلسلة المتزايدة إلى حالتها الأولية. لا يوجد أي عائق أمام إضافة النيوكليوتيد الصحيح التالي بعد الخطوة الرجعية. سيتم إعادة تدوير النيوكليوتيد المنفصلmonophosphate .(b) إذا كانت عملية التكوين تتم في اتجاه 3′-إلى-5′ (وهو ما لا يحدث)، فإن إزالة النيوكليوتيد غير الصحيح لا تعيد نهاية السلسلة المتزايدة إلى حالتها الأولية، حيث يجب أن يحتوي الطرف على triphosphate. في هذه الحالة، سيتم إيقاف عملية التكوين.

التحقق الرجعي (backtracking proofreading) الذي تم وصفه أعلاه ليس هو الاختبار الأول لدقة التكوين. الاختبار الأول يحدث قبل أن يشكل DNA polymerase الرابطة الكيميائية بين النيوكليوتيد الجديد القادم والسلسلة المتزايدة. يعتمد هذا الاختبار الأولي أيضًا على المتطلبات الهندسية العامة لزوج القواعد الذي يتم تكوينه بواسطة النيوكليوتيد المرتبط. في حال فشل الاختبار، يتم منع ارتباط النيوكليوتيد، وينفصل عن موقع القالب، ويرتبط نيوكليوتيد جديد بالموقع. هذا الاختبار الأولي فعال جدًا؛ إذ يسمح بحدوث خطأ واحد، في المتوسط، لكل 10^5 نيوكليوتيدات مضافة. التحقق الرجعي يقلل من احتمال الخطأ إلى 1 لكل 10^7 نيوكليوتيد مضاف. للوصول إلى دقة أعلى في النسخ، بمعدل خطأ واحد لكل 10^{10} خطوة، تستخدم الخلية تصحيح ما بعد النسخ. يكشف نظام الإنزيمات الخاصة عن التوافق غير الصحيح من خلال الشعور بالخلل في اللولب المزدوج، ويقص جزء الDNA الذي يحتوي على التوافق غير الصحيح في السلسلة التي تم تخليقها حديثًا. ثم يتم تخليق الجزء المقصوص من السلسلة من جديد. بالطبع، خلال هذه الخطوة التصحيحية، يجب على النظام التمييز بين السلاسل القديمة والجديدة لإجراء القطع في السلسلة الجديدة. يتم تحقيق ذلك من خلال وضع علامات كيميائية مؤقتة في السلسلة القديمة أو الجديدة من الDNA.

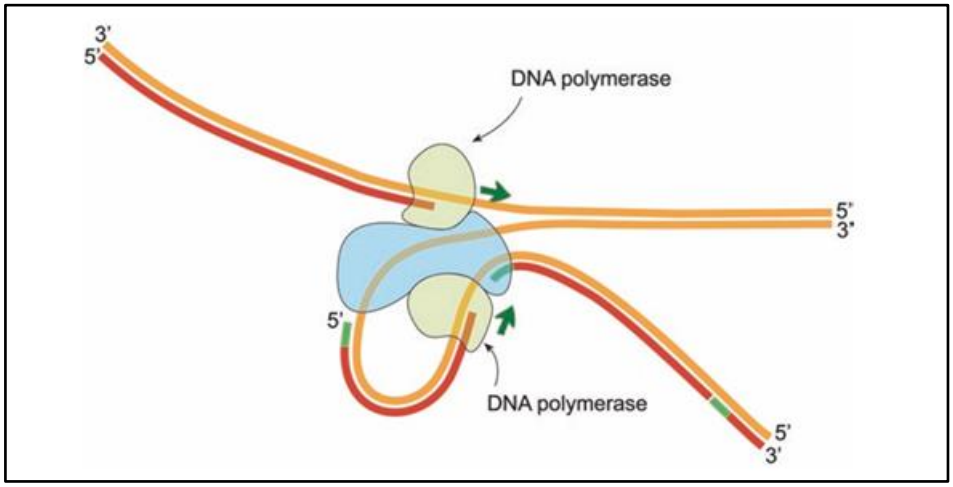
هذه الأنظمة الثلاثة للتحقق (proofreading) هي في جوهرها متشابهة عبر جميع مجالات الحياة، مما يبرز أهميتها الحيوية. في الثدييات، توفر هذه الأنظمة دقة تبلغ 1 خطأ لكل 10^{10} نيوكليوتيد مضاف. ومع ذلك، سنرى فيما بعد أن الحفاظ على تسلسل الDNA الصحيح يتطلب إصلاحًا دائمًا، ليس فقط أثناء نسخ الDNA ولكن في جميع لحظات حياة الخلية.

٢.١.٦ .تكرار السلاسل الرائدة Leading والمتأخرة Lagging .

يبدأ تكرار DNA عندما يتم تجميع آلية التكرار في منطقة خاصة من الجينوم تُسمى replication origin. في البكتيريا، يوجد replication origin واحد فقط للتكرار، ويمتد عبر عدة مئات من base pairs . البكتيريا تحتوي على replication origin واحد فقط، والذي يمتد عبر عدة مئات من base pairs. أما في الكائنات حقيقية النواة، فإن كل كروموسوم يحتوي على العديد من origins of replication (حوالي 1000 لكل كروموسوم)، ويتكون كل منها من آلاف base pairs. تسلسل origins ليس محددًا بشكل صارم، على الرغم من أنه في البكتيريا، يحتوي على نسبة أعلى من AT base pairs. تعتبر AT base pairs أقل استقرارًا من GC base pairs، لذلك

يسهل فك اللفائف الثنائية في المناطق الغنية بـ AT. يُعتبر فك اللفائف المحلية للـ DNA، بدعم من بعض البروتينات، خطوة ضرورية في تجميع مجمعات التكرار عند النقاط الأصلية. نظرًا لأن DNA polymerase يمكنه تصنيع السلاسل المفردة الجديدة فقط في اتجاه 5′-to-3′، فإنه لا يوجد طريقة بسيطة لتنفيذ التكرار لكلا السلسلتين في وقت واحد. للتغلب على هذه المشكلة، تقوم DNA polymerase بتصنيع إحدى السلاسل بشكل مستمر، حيث يتوافق حركة مجمع التكرار مع اتجاه 5′-to-3′ في السلسلة النامية. أما السلسلة الجديدة الأخرى، فيتم تصنيعها على شكل شظايا (انظر الشكل 6.3). طول هذه الشظايا، التي تُسمى Okazaki fragments، يبلغ حوالي 200 nucleotides في خلايا حقيقية النواة وحوالي 2000 nucleotides في البكتيريا .

آلية التدقيق الدقيقة في DNA polymerase غير متوافقة مع بداية تركيب سلسلة جديدة، لذلك يمكن للإنزيم فقط إطالة السلسلة. وبالتالي، يقوم إنزيم خاص آخر، DNA primase، بإنتاج برايمرات قصيرة (oligonucleotides) التي تتزاوج قاعديًا مع السلاسل الأصلية. تسمح هذه البرايمرات لـ DNA polymerase ببدء التكوين عن طريق إطالة هذه البرايمرات (انظر الشكل 6.3). بالطبع، يحتاج leading strand إلى برايمر واحد فقط لكل replication origin، بينما يتطلب تركيب lagging strand برايمر لكل Okazaki fragment. بما أن polymerase القادرة على بدء التكوين لا يمكنها أن تكون دقيقة بما يكفي، يجب إزالة البرايمرات لاحقًا واستبدالها بأجزاء DNA تم تصنيعها بواسطة DNA polymerase. ولتمييز البرايمرات من أجل الإزالة، يقوم DNA primase بتصنيعها من ribonucleotides. عندما يكتمل تركيب lagging strand، يتم ربط الشظايا معًا بواسطة الإنزيم الخاص DNA ligase .



الشكل 6.3 تركيب السلاسل الجديدة أثناء تكرار DNA. يتم فك التواء DNA الأصلية (باللون البرتقالي)، وتُستخدم كلا السلسلتين كقوالب لتركيب السلاسل الجديدة (باللون البني). نظرًا لأن DNA polymerase يمكنها أداء التكوين فقط في اتجاه 5′-to-3′، فإن عملية التكوين تتم بشكل مستمر على leading strand، بينما على lagging strand تُنتج شظايا (يُظهر اتجاهها السهام الخضراء). تُعد البرايمرات الريبية (RNA primers, باللون الأخضر) ضرورية لكي يبدأ DNA polymerase التكوين. لاحقًا، يتم استبدال هذه البرايمرات بأجزاء DNA، ويتم ربط الشظايا في سلسلة مستمرة بواسطة DNA ligase. يتكون مجمع التكرار من العديد من الإنزيمات، ولكن من أجل التبسيط، يتم عرض جميعها، باستثناء DNA polymerases، ككائن أزرق كبير. يتم عرض واحد فقط من مجمعات التكرار المزدوجة، التي تتفرع من نقطة الأصل للتكرار.

٣.١.٦ . التيلوميرات وشيخوخة الكائنات الحية

تخلق الحاجة إلى البرايمرات مشكلة أخرى في تكرار .DNA لا يمكن استبدال RNA primerالموجود في الطرف 5′ من السلسلة الجديدة بواسطة جزء DNA لأن هناك طرف 3′ غير متاح لـ .DNA polymerase يحتاج الخلية إلى آلية للتغلب على هذه المشكلة، لتجنب فقدان أطراف الكروموسومات في كل مرة تنقسم فيها.

تحل البكتيريا هذه المشكلة عن طريق إغلاق جزيئات DNA الخاصة بها في شكل دائرة، بحيث لا تحتوي على أطراف. أما الكائنات حقيقية النواة فتستخدم بدلاً من ذلك مقاطع خاصة عند أطراف الـ DNA، التي تُشكل telomeres. تحتوي telomeres على

تكرارات متعددة لتسلسل قصير وبسيط، مثل GGGTTA في البشر، والذي يتكرر مئات المرات عند كل telomere. أثناء تكرار DNA، يتم أولاً إطالة telomeres في الأطراف 3′ من DNA الأصلي بواسطة إنزيم خاص، هو telomerase. يستخدم telomerase قالبًا داخليًا يتوافق مع تكرار واحد لتسلسل telomere. يتم تكرار الأطراف الممتدة لـ DNA الأصلي بالطريقة العادية، على الرغم من أنها تؤدي إلى تقصيرها في السلاسل الجديدة. وبالتالي، ينمو تسلسل telomere ويقلص أثناء كل دورة تكرار. هذان العمليتان غير متوازنتين بدقة، لذلك تحتوي أطراف الكروموسومات على عدد متغير من التكرارات telomeric. يعتمد هذا التوازن على نشاط telomerase.

في الغالبية العظمى من الخلايا الجسدية، تنكمش telomeres، في المتوسط، في كل انقسام خلوي. هناك أسباب قوية للاعتقاد أن تقصير telomeres هذا يحدد عدد الانقسامات لهذه الخلايا الجسدية، وعلى الأرجح، يحد من فترة حياة الكائن الحي. يكون هذا التحديد منطقيًا لأن كل انقسام يتطلب تكرار DNA، وهو المصدر الرئيسي للطفرات في جزيئات DNA التابعة. يصبح تراكم الطفرات، في النهاية، غير متوافق مع الحياة الطبيعية للخلايا الجسدية. لا يحدث هذا التقلص في الخلايا الجرثومية، حيث يكون تكرار DNA أكثر دقة بكثير (انظر أدناه).

٤.١.٦ .مجمع التكرار والإرث فوق الجيني

يمثل replication complex آلة كبيرة تتكون من حوالي دزينة من البروتينات المختلفة. هناك بروتينات تقوم بفك اللفائف المزدوجة، مستهلكة طاقة تحلل ATP والحفاظ على الحالة المفكوكة. تتشابك خيوط اللفيفة المزدوجة بإحكام، وسيظل نفس التشابك موجودًا بين اللفائف المزدوجة الجديدة، حيث تبقى السلاسل الأصلية سليمة أثناء التكرار. ومع ذلك، من المستحيل الحفاظ على نفس التشابك بسبب الصلابة العالية في الانحناء للـ DNA المزدوج السلسلة. في الكروموسومات الخطية، يمكن أن يحل دوران أطراف الـ DNA المشكلة، لكن مثل هذا الدوران في البيئات اللزجة بطيء للغاية. لذلك، يتوقف التكرار في البداية إذا لم يُساعد بواسطة إنزيمات خاصة، هي DNA topoisomerases (انظر القسم 2.3). تقوم topoisomerases بتحفيز مرور جزء من DNA عبر جزء آخر. تحل هذه التفاعل جميع المشكلات الطوبولوجية التي تظهر في وظيفة الـ DNA. لذلك، يتضمن replication complex أيضًا DNA topoisomerases.

يحتوي replication complex في خلايا حقيقية النواة على مجموعة أخرى مهمة من البروتينات التي تشارك في التعديل الأولي للكروموسوم، كما ذُكر في الفصل 4. الهدف من هذه البروتينات هو استنساخ بنية الكروموسوم الأصلية في الكروموسومات الجديدة. لهذا الغرض، يتم ربط التكرار ارتباطًا وثيقًا بتكوين nucleosomes وإعادة تشكيلها. يتم تحرير البروتينات الهستونية القديمة من DNA ويتم تفكيك نواة nucleosome قبل أن يتم تصنيع Okazaki fragment التالي. تُستخدم البروتينات المحررة في تكرار nucleosome الذي يتبع تصنيع Okazaki fragment. يمكن تعديل بعض هذه البروتينات كيميائيًا. في مثل هذه الحالات، تقوم إنزيمات خاصة في replication complex بإعادة إنتاج التعديلات على البروتينات الجديدة المُجندة للـ nucleosome. في النهاية، تقوم مجمعات chromatin remodeling complexes بتكرار الهياكل المحلية للكروموسومات الأصلية. وبهذه الطريقة، يحافظ تكرار الكروموسوم على نوع الخلية المنقسمة. وبالتالي، يوفر الارتباط بين تكرار DNA وتعديل chromatin آلية للإرث فوق الجيني.

٢.٦.الطفرات الوراثية (Mutation Genetic)

الطفرات الوراثية هي التغيرات التي تحدث في الحمض النووي (DNA) للكائنات الحية. هذه التغيرات قد تكون عشوائية أو ناتجة عن تأثيرات بيئية مثل الإشعاع أو المواد الكيميائية. الطفرات يمكن أن تكون مفيدة، ضارة، أو محايدة، وتلعب دورًا كبيرًا في تطور الكائنات الحية.

١.٢.٦.أنواع الطفرات (Type of Mutation)

هناك عدة أنواع من الطفرات التي يمكن أن تحدث في الكائنات الحية، وهي كالتالي:

١.الطفرة النقطية (Point Mutation) هي نوع من الطفرات الوراثية التي تحدث عندما تتغير قاعدة نيتروجينية واحدة في تسلسل الحمض النووي (DNA). هذه التغيرات الصغيرة قد تؤثر على تسلسل الجينات، ويمكن أن تكون نتيجة لاستبدال أو حذف أو إضافة قاعدة نوكليوتيدية. وتشمل أنواع الطفرة النقطية :

- استبدال القاعدة (Substitution): حيث يتم استبدال قاعدة نيتروجينية بقاعدة أخرى، ويمكن أن يؤدي ذلك إلى تغييرات في البروتينات المنتجة. على سبيل المثال، إذا تم استبدال قاعدة أدينين (A) بقاعدة سيتوسين (C)

Silent Mutation عندما يحدث الاستبدال ولكن لا يتغير البروتين الناتج.

Missense Mutation عندما يؤدي الاستبدال إلى تغيير في الحمض الأميني في البروتين الناتج.

Nonsense Mutation عندما يؤدي الاستبدال إلى توقف الكودون ، مما يؤدي إلى توقف الترجمة بشكل غير طبيعي.

- الحذف : (Deletion) حيث يتم حذف قاعدة واحدة أو أكثر من تسلسل الـ DNA, قد تؤدي هذه التغيرات إلى تغييرات كبيرة في البروتين الناتج.
- الإضافة (Insertion): حيث تتم إضافة قاعدة نووية إضافية إلى تسلسل الـ DNA، مما يسبب تغييرات في ترتيب الأحماض الأمينية في البروتين.

قد تكون الطفرة النقطية مؤثرة وتسبب أمراضًا مثل الأنيميا المنجلية (Sickle Cell Anemia)، حيث يحدث تغيير في القاعدة النيتروجينية في جين الهيموغلوبين. قد تكون محايدة، حيث لا تؤثر على وظيفة البروتين بشكل ملحوظ. وقد تكون مفيدة في بعض الأحيان، وتساهم في التنوع الجيني الذي يساعد الكائنات على التكيف مع بيئاتها.

٢.الطفرة الكروموسومية (Chromosomal Mutation) : هي نوع من الطفرات التي تحدث عندما يحدث تغيير كبير في هيكل الكروموسوم نفسه، مما قد يؤثر على عدد الكروموسومات أو على ترتيب الجينات داخل الكروموسوم. هذه التغيرات يمكن أن تشمل:

- الحذف (Deletion): حيث يتم فقدان جزء من الكروموسوم.
- الإضافة (Addition): حيث يتم إضافة جزء إضافي إلى الكروموسوم.
- النقل (Translocation): حيث يتم نقل جزء من الكروموسوم إلى كروموسوم آخر.
- التكرار (Duplication): حيث يتم تكرار جزء من الكروموسوم داخل نفس الكروموسوم.
- الانعكاس (Inversion): حيث يتم عكس جزء من الكروموسوم.

هذه الطفرات يمكن أن تؤدي إلى تغييرات كبيرة في الكائنات الحية وقد تسبب أمراضًا وراثية مثل متلازمة داون (Down syndrome (Trisomy 21 نتيجة لوجود نسخة إضافية من الكروموسوم 21.

٣.الطفرة المستحثة (Induced Mutation) هي نوع من الطفرات التي تحدث نتيجة لتأثير عوامل خارجية تؤدي إلى تغيرات في تسلسل الـ DNA للكائنات الحية. هذه العوامل تشمل المواد الكيميائية أو الإشعاع، وتسبب تلفًا في الحمض النووي يمكن أن يؤدي إلى تغييرات جينية.

العوامل التي تسبب الطفرات المستحدثة:

- المواد الكيميائية Chemicals : بعض المواد الكيميائية، مثل المواد المسرطنة، قد تتفاعل مع الـ DNA وتغير بنيته. على سبيل المثال:
- عوامل الألكلة (Alkylating Agents): هذه المواد الكيميائية تضيف مجموعات كيميائية إلى القواعد النيتروجينية ، مما يؤدي إلى طفرات.
- العوامل المؤكسدة (Oxidizing Agents): مثل الجذور الحرة، التي قد تسبب تلفًا في القواعد نيتروجينية.
- الإشعاع Radiation : يتضمن الأشعة فوق البنفسجية (UV) والأشعة السينية (X-rays) والإشعاع النووي. هذه الأنواع من الإشعاع يمكن أن تتسبب في تلف الحمض النووي من خلال:
- تشكيل الدايمير (Dimers formation): مثل تكوين روابط غير طبيعية بين القواعد، مما يعوق عملية نسخ الـ DNA.
- إحداث كسور في الشريطين (Double-Strand Breaks): تؤدي إلى تشويه بنية الـ DNA.

تأثير الطفرات المستحثة :

- الضرر والمرض: قد تؤدي الطفرات المستحثة إلى أمراض خطيرة مثل السرطان إذا أثرت على الجينات التي تنظم النمو الخلوي أو إصلاح الـ DNA.

- التطور والتحور: في بعض الأحيان، قد تكون الطفرات المستحثة مفيدة للكائنات الحية إذا كانت تؤدي إلى خصائص جديدة تحسن قدرتها على التكيف مع بيئتها.

أمثلة:

- السرطان: بعض المواد الكيميائية والإشعاعية قد تسبب طفرات في جينات معينة تؤدي إلى السرطان.

- الطفرات في الكائنات الحية: يتم استخدام الطفرات المستحثة بشكل متعمد في البحث العلمي لتوليد كائنات حية تحتوي على طفرات معينة لدراسة تأثيراتها.

بالتالي، الطفرات المستحثة هي نتيجة لتعرض الكائنات الحية لعوامل بيئية تؤثر على استقرار الحمض النووي.

الطفرة العشوائية (Spontaneous Mutation) هي نوع من الطفرات الوراثية التي تحدث بشكل طبيعي داخل الخلايا دون تدخل عوامل خارجية مثل الإشعاع أو المواد الكيميائية. هذه الطفرات عادة ما تكون نتيجة أخطاء تحدث أثناء عملية تكرار الحمض النووي أو بسبب عمليات طبيعية داخل الخلايا.

أسباب حدوث الطفرة العشوائية:

1. أخطاء أثناء تكرار الـ DNA: أثناء عملية تكرار الحمض النووي في الخلايا، قد تحدث أخطاء عشوائية، مثل إدخال قاعدة نيتروجينية غير صحيحة أو انزياح في التسلسل. هذه الأخطاء يمكن أن تؤدي إلى تغييرات في تسلسل الجينات.

2. التفاعلات الكيميائية الطبيعية: يمكن أن تحدث تفاعلات كيميائية داخلية بشكل طبيعي في الخلايا، مثل تحلل القواعد النووية أو تشكل روابط غير طبيعية بين القواعد، مما قد يسبب تغيرات في الـ DNA.

3. الانتقالات بين الحالات الكيميائية المختلفة للـ DNA: بعض القواعد النيتروجينية قد تكون عرضة للتحولات الطبيعية بين حالاتها الكيميائية المختلفة، مما يسبب تغيرات في الكود الجيني.

تأثير الطفرات العشوائية:

• الطفرات المحايدة: في بعض الحالات، لا يكون لتلك الطفرات أي تأثير يذكر على الكائن الحي، إذ قد لا تؤثر على الوظيفة أو الشكل الجيني.

• الطفرات الضارة: قد تؤدي الطفرات العشوائية إلى حدوث خلل في الجينات، مما يسبب أمراضًا وراثية أو اختلالات في الوظائف الحيوية.

• الطفرات المفيدة: في بعض الحالات النادرة، قد تؤدي الطفرات العشوائية إلى تغيرات مفيدة تساعد الكائنات الحية على التكيف مع بيئاتها المتغيرة.

أمثلة:

• الطفرات في الكائنات الحية: الطفرات العشوائية قد تكون مسؤولة عن التنوع الوراثي في الأنواع المختلفة، وهي العامل الأساسي الذي يساعد في عملية التطور من خلال آلية الانتقاء الطبيعي.

• الأمراض الوراثية: بعض الأمراض مثل التليف الكيسي أو الأنيميا المنجلية قد تكون نتيجة لطفرات عشوائية تحدث في جينات معينة.

٢.٢.٦.دور الطفرات في تطور الأمراض

الطفرات الوراثية تلعب دورًا حاسمًا في تطور الأمراض الوراثية، سواء كانت أمراضًا ناتجة عن طفرة في جين واحد أو أمراض معقدة تشمل عدة جينات. على سبيل المثال:

• الأمراض أحادية الجين (Monogenic Diseases): مثل التليف الكيسي أو الأنيميا المنجلية التي تحدث بسبب طفرة في جين واحد.

• الأمراض متعددة العوامل (Multifactorial Diseases): مثل السرطان وبعض الأمراض القلبية التي تنتج عن تفاعل معقد بين الطفرات الوراثية والعوامل البيئية.

٣.٢.٦.فوائد الطفرات الوراثية

الطفرات الوراثية لها أيضًا العديد من الفوائد التي تساهم في تطور الكائنات الحية:

- تنوع وراثي (Genetic Diversity): الطفرات تساهم في التنوع الوراثي، مما يساعد في قدرة الكائنات الحية على التكيف مع بيئاتها المتغيرة.
- تحسين القدرة على البقاء (Improve Survivability): يمكن أن تؤدي الطفرات إلى تحسينات في الخصائص التي تساعد الكائنات الحية على النجاة في بيئاتها.
- التطور (Evolution): الطفرات هي العامل الرئيسي في عملية التطور التي تؤدي إلى ظهور أنواع جديدة من الكائنات الحية.

٤.٢.٦.التحديات المرتبطة بالطفرات الوراثية

رغم الفوائد التي قد تترتب على الطفرات الوراثية، إلا أنها قد تؤدي إلى تحديات كبيرة:

زيادة خطر الأمراض الوراثية: الطفرات الضارة يمكن أن تؤدي إلى أمراض خطيرة تؤثر على صحة الأفراد.

التأثيرات الجينية السلبية: بعض الطفرات قد تؤدي إلى فقدان الوظائف الجينية الهامة، مما يؤدي إلى اختلالات في وظائف الأعضاء.

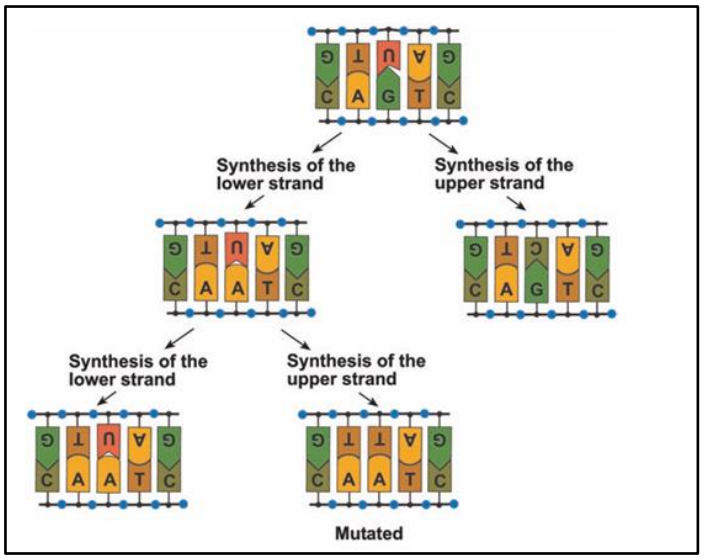
زيادة معدلات الطفرات: زيادة معدلات الطفرات بسبب عوامل بيئية قد تؤدي إلى نتائج غير متوقعة قد تكون ضارة على المدى الطويل.

٣.٦. تلف الـ DNA وإصلاحه

يعد الـ DNA بوليمرًا كيميائيًا مستقرًا. تكون القواعد، التي تحمل المعلومات الوراثية في تسلسلها، مخفية داخل اللفيفة المزدوجة وبالتالي محمية من المواد الكيميائية الموجودة في بيئة الخلية. ومع ذلك، يعاني الـ DNA من تلف كيميائي مستمر نتيجة للعديد من المواد الفعالة في البيئة، الإشعاع، والحرارة. في الخلية البشرية، تظهر عشرات الآلاف من التغيرات الكيميائية في جزيئات الـ DNA كل يوم. ومع ذلك، يتم إصلاح معظمها بنجاح، لذا تتراكم التغيرات الدائمة، والتي تُسمى الطفرات، ببطء شديد. تعود هذه المعدلات العالية جدًا للإصلاح إلى بنية اللفيفة المزدوجة حيث يتم تكرار المعلومات المسجلة في إحدى السلاسل في السلسلة المكملة. يشارك العديد من المئات من البروتينات في إصلاح الـ DNA في الخلية البشرية. بعض هذه البروتينات يمكن العثور عليها في جميع الأنواع، بدءًا من البكتيريا وحتى الفقاريات. ومع ذلك،

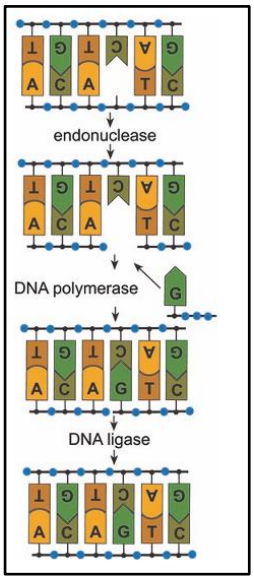
في بعض الأحيان، قد تفوت آلية الإصلاح التغيير الهيكلي، ويؤدي تكرار الـ DNA إلى ظهور طفرة (انظر الشكل 6.4).

تُعد الغالبية العظمى من التعديلات الكيميائية سهلة التعرف، حيث إنها لا تؤدي إلى تكوين نيوكليوتيد نموذجي من نيوكليوتيد آخر. كما أن نسبة ضئيلة جدًا منها تشمل كلا القاعدتين في الزوج. لذلك، يمكن لنظام الإصلاح استخدام السلسلة السليمة كدليل للإصلاح. يبدأ الإصلاح بإزالة النيوكليوتيد التالف من السلسلة. على سبيل المثال، في حالة depurination، وهو التلف الكيميائي الأكثر شيوعًا في الـ DNA، تفقد قاعدة زوجية بيورينية مرتبطة بالديوكسي ريبوز. يقوم endonuclease خاص بالتعرف على مكان فقدان القاعدة ويقطع السكر والفوسفات من السلسلة التالفة (انظر الشكل 6.5). ثم يملأ DNA polymerase الفجوة، ويقوم DNA ligase بإغلاق الشق. يتم استخدام مسار مشابه للأحداث لإصلاح الأضرار التي تصيب نيوكليوتيد واحد. بعض الأضرار تشمل أكثر من نيوكليوتيد واحد، مثل pyrimidine dimers التي تسببها الإشعاع الشمسي. في هذه الديميرات، يتم ربط اثنين من البيريميدينات المتجاورتين، الموجودتين في نفس السلسلة، معًا بواسطة روابط كيميائية. لإصلاح مثل هذه الأضرار الممتدة، يقوم مجموعة من الإنزيمات بقطع وإزالة القطعة ذات السلسلة الأحادية التي تحتوي على بضعة نيوكليوتيدات، ثم إعادة تركيبها، وموصلة الشق.

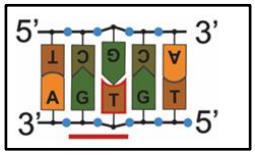


الشكل 6.4 ظهور طفرة نقطة في الـ DNA. يمكن لتفاعل كيميائي واحد أن يحول السيتوزين إلى يوراسيل، مما يؤدي إلى ظهور زوج القواعد GU (الصف العلوي). إذا لم يتم تصحيح التغيير بواسطة نظام الإصلاح، فإن الدورة الأولى من التكرار تؤدي إلى ظهور جزيء DNA واحد يحتوي على زوج القواعد AU، والذي يتناسب جيدًا في اللفيفة المزدوجة، وجزيء DNA آخر يحتوي على زوج القواعد GC الأصلي. الدورة الثانية من التكرار تؤدي إلى ظهور DNA mutated واحد حيث يتم استبدال زوج القواعد GC الأصلي بـ AT.

تظهر الوضعية الأكثر تعقيدًا عندما يشمل التلف السيتوزين المثيل. في الفقاريات، يظهر هذا السيتوزين المثيل غالبًا في الجينات التي تم إسكاتها، في خطوات CpG. المشكلة هنا هي أن إزالة الأمين العرضية للسيتوزين المثيل تنتج النيوكليوتيد الطبيعي الثايمين، مما يؤدي إلى ظهور زوج القواعد TG. وبالتالي، يتعين على نظام الإصلاح أن يقرر أي السلسلتين تحتوي على قاعدة غير صحيحة. لمعالجة هذه المشكلة، لدى الخلايا إنزيم خاص يُسمى DNA glycosylase، الذي يتعرف على زوج القواعد TG الذي يتضمن الثايمين في التسلسل TpG ويزيل الثايمين (انظر الشكل 6.6). ومع ذلك، فإن هذه الاستراتيجية ليست موثوقة للغاية، وتظل السيتوزينات المثيلة في خطوات CpG هي النقاط الرئيسية للطفرات في جينومات الثدييات.



الشكل 6.5 إصلاح زوج القواعد الذي تعرض لإزالة الأمين. يقوم endonuclease خاص بالعثور على التلف وإحداث فجوة مكونة من نيوكليوتيد واحد في السلسلة التالفة. ثم يضيف DNA polymerase نيوكليوتيدًا جديدًا في المكان المحدد، ويقوم DNA ligase بإغلاق الشق.



الشكل 6.6 الثايمين المتكون من السيتوزين المثيل في خطوة CpG. يبحث نظام الإصلاح عن زوج القواعد TG في خطوة TpG (المعلمة تحت السطر) ويستبدل الثايمين بـ السيتوزين.

أخطر تلف كيميائي في الـ DNA هو الكسر المزدوج للسلسلة. في هذه الحالة، لا يوجد قالب سليم لإجراء الإصلاح. تحدث هذه الكسور بسبب الإشعاع المؤين، والمواد الكيميائية المختلفة، وأخطاء التكرار. النظام الرئيسي الذي يقوم بإصلاح الكسور المزدوجة للسلسلة يقتصر ببساطة على ربط الأطراف المكونة حديثًا للسلسة المزدوجة. نظرًا لأن الأطراف عادة ما تكون تالفة، فإن إعادة ربطها يتطلب إزالة بعض النيوكليوتيدات من الأطراف. وبالتالي، فإن طريقة الإصلاح هذه تؤدي إلى فقدان 1-3 قواعد في موقع الإصلاح. بالطبع، هذه طفرة خطيرة وربما ضارة. يبدو أن هذه الإصابات لا تحدث كثيرًا، على الرغم من أن الموضوع يحتاج إلى مزيد من التحقيق.

هناك طريقة أخرى أكثر تعقيدًا ولكن دقيقة لإصلاح الكسور المزدوجة للسلسلة. خلال فترة قصيرة نسبيًا من حياة الخلية، يكون كل كروموسوم ممثلًا بنسختين متطابقتين من sister chromatids هذه الفترة تكون بعد تكرار الـ DNA ولكن قبل انقسام الخلية. إذا حدث كسر مزدوج للسلسلة في هذه الفترة، يمكن استخدام sister chromatids السليم كقالب لإصلاح (sister chromatids) المكسور. تمثل سلسلة التفاعلات المقابلة مثالًا على التبادل المتماثل (homologous recombination). لا يعد التبادل المتماثل مجرد آلية إصلاح للكسور المزدوجة للسلسلة، بل يسمح أيضًا بتبادل مقاطع الـ DNA مزدوجة السلسلة بين أزواج الكروموسومات المتماثلة. وتعد هذه العملية معقدة للغاية وتشمل العديد من الإنزيمات. لن نناقش تفاصيلها هنا.

٤.٦ . تطور الأنواع

نحن لا نعرف كيف بدأت الحياة على كوكب الأرض. في الواقع، حتى أبسط الخلايا prokaryotic لها تنظيم معقد للغاية لدرجة أنه يكاد يكون من المستحيل تخيل كيف يمكن أن تظهر نتيجة لتفاعلات كيميائية عشوائية. من المحتمل أن هناك أشكالًا

أبسط من الحياة كانت بمثابة وسط تطوري، ولكننا لا نعرف شيئًا عن ذلك. يبدو أنه لم تُترك أي آثار لتلك الأشكال، وبالتالي سيظل أصل الحياة لغزًا في المستقبل المنظور. ومع ذلك، فإن فهمنا للتطور اللاحق للحياة، الذي يُسمى التطور (evolution)، هو أفضل بكثير.

١.٤.٦. نظرية التطور

الحقيقة الأساسية هي أن خلايا جميع الكائنات الحية، رغم تنوعها الهائل، تتسم بتنظيم متشابه بشكل لافت للنظر. ففي جميعها، يتم ترميز المعلومات الجينية في الـ DNA. تُنقل هذه المعلومات إلى جزيئات RNA التي تُستخدم بعد ذلك لتصنيع البروتينات. وتُشفَّر تسلسلات الأحماض الأمينية في البروتينات بنفس الشيفرة في جميع الكائنات الحية. ويتم تصنيع البروتينات في جميع الكائنات الحية داخل الريبوسومات ribosomes بواسطة محولات tRNA (انظر القسم 1.7). لا يعني هذا أن هذه الشكل الوحيد من الحياة كان موجودًا، ولكن حتى لو كانت هناك أشكال أخرى، فقد انقرضت دون أن تترك أي آثار.

إن التنظيم المتشابه عمليًا للخلايا يوحي بأن جميع الأنواع الحالية والمنقرضة هي نسل لكائن واحد، كان موجودًا منذ زمن بعيد. وكان تشارلز داروين هو الأول الذي صاغ هذه الفكرة في عمله" أصل الأنواع "الذي نُشر لأول مرة في عام 1859. يُعتبر الكتاب الآن على نطاق واسع أكثر الكتب العلمية تأثيرًا في التاريخ. ومن المثير للإعجاب أنه نُشر تقريبًا قبل قرن من بداية عصر البيولوجيا الجزيئية، التي جعلت نظرية داروين لا تقبل الجدل. تنص النظرية على أن جميع الأنواع على كوكب الأرض تتحدر من أصل مشترك واحد من خلال التطور والتفرع. وخلص داروين إلى أن جميع الأنواع تتكون من أفراد متباينين بشكل طفيف، وأن هؤلاء الأفراد يمكنهم التغيير ببطء مع مرور الوقت.

بعض الأفراد يمكن أن يصبحوا أكثر تكيفًا مع الظروف الحالية، مما يمنحهم مزايا على الآخرين في المنافسة على الموارد الطبيعية ويعزز فرصهم في البقاء على قيد الحياة. يمكن نقل الفروق بين الأفراد إلى الذرية .وفي النهاية، بعد العديد من الأجيال، قد تؤدي هذه العملية إلى ظهور مجموعة جديدة من الأفراد داخل المجموعة الحالية. إذا كانت المجموعة الجديدة تتمتع بمزايا على المجموعة الأصلية، فقد تحل محلها.

بدلاً من ذلك، يمكن تقسيم المجموعة الأصلية إلى مجموعتين لهما خصائص مختلفة.

اليوم، نعلم أن التغيرات الوراثية في الأفراد، وهي مفهوم أساسي في نظرية Darwin، تحدث نتيجة للطفرات في DNA. تعتبر الطفرات القوة الدافعة وراء evolution. بعض هذه الطفرات مفيدة للكائنات الحية، وبالتالي توفر ميزة تكاثرية للأفراد الذين يحملون هذه الطفرات. ومع ذلك، فإن نسبة الطفرات المفيدة صغيرة للغاية. بينما تكون نسبة الطفرات الضارة أكبر بكثير. غالبية الطفرات في الثدييات محايدة، أولاً وقبل كل شيء، لأن جزءًا صغيرًا فقط من الجينوم يشكل الأجزاء المشفرة من الDNA. عبر evolution، يتم القضاء على الأفراد الذين لديهم طفرات ضارة تؤثر على الوظائف الحيوية من خلال purifying selection . تساعد هذه العملية في الحفاظ على fitness العامة للسكان.

٢.٤.٦. شجرة التطور (The Evolution Tree)

حقق التقدم الملحوظ في تسلسل DNA إمكانية الحصول على جينومات العديد من الكائنات الحية. وقد أدى مقارنة تسلسلاتها إلى توفير العديد من المعلومات المهمة حول الحياة وتطورها على كوكبنا. اليوم، نعلم أن تسلسلات النيوكليوتيدات للعديد من الجينات تم الحفاظ عليها بشكل كبير عبر evolution. ويلاحظ تشابه واضح، أو homology، بين العديد من جينات البشر والعديد من الكائنات الأخرى. يمتد هذا التشابه ليس فقط إلى جينات الفقاريات البعيدة ولكن أيضًا إلى جينات الذباب، والخميرة، وحتى البكتيريا وarchaea. تدعم البيانات الجزيئية الحالية بقوة اقتراح Darwin بأن جميع الكائنات الحية نشأت من سلف مشترك بعيد (أو مستعمرة من الأسلاف). وقد وسعت هذه البيانات نظرية Darwin للتطور لتشمل نطاقين رئيسيين من الحياة، وهما bacteria وarchaea، في حين أن Darwin كان يعتبر الحيوانات فقط.

تتراكم mutations في DNA مع مرور الوقت، ولذلك يمكن استخدامها كساعة بيولوجية. لا شك أن القردة والبشر يشتركون في سلف مشترك، وخاصة لأن جينوماتهم متشابهة إلى حد كبير. تُظهر المقارنة التفصيلية أن جينومات الشمبانزي

والبشر أقرب إلى بعضها البعض من جينومات البشر والغوريلا. وهذا يعني أن البشر والشمبانزي انفصلا عن سلف مشترك في وقت لاحق من تطورهم مقارنةً بالبشر والغوريلا الذين انفصلوا عن سلفهم المشترك في وقت أبكر. إذا كنا نعرف سرعة تراكم mutations في جين معين، يمكننا تقدير وقت الانفصال في evolution بين نوعين من خلال مقارنة تسلسلات DNA لذلك الجين في النوعين. بعض البروتينات تتفاعل مع العديد من البروتينات الأخرى والحمض النووي. مع احتمال عالٍ، فإن التغيرات في بنيتها قد تؤثر على أحد هذه التفاعلات، ولذلك فإن هياكلها محمية بشدة من التغيرات , تتطور جينات هذه البروتينات ببطء شديد عبر evolution، بينما البروتينات الأخرى تتراكم فيها mutations بشكل أسرع. بسبب هذا الاختلاف في سرعة تطور الجينات المختلفة، فإنه من الممكن عادةً العثور على مقطع DNA يحتوي على عدد كافٍ من الاختلافات بين أي زوجين من الأنواع. وهذا يسمح بتحديد وقت انفصالهما (انظر الشكل 6.7). يمكن تتبع العديد من الأحداث المثيرة للاهتمام في evolution من خلال مقارنة تسلسلات DNA للعديد من الجينومات. لقد غيرت genome تحليل الجينومات بشكل جذري evolutionary biology . تم استنتاج تباين الأبعاد الرئيسية للحياة، bacteria وarchaea وeukaryotes، من تسلسلات ribosomal RNA و ribosomal proteins. وقد تبين أن bacteria و archaea انقسما منذ حوالي 3.2-3.5 مليار سنة، في حين انقسمت eukaryotes عن archaea منذ حوالي 2 مليار سنة.

٣.٤.٦. المناطق المحفوظة من الجينومات حقيقية النواة

تم التوصل إلى استنتاجات هامة جداً من مقارنة الجينومات البشرية مع الجينومات المقابلة لدى الثدييات الأخرى. بشكل عام، تعرض جينومات الأنواع التي تكون قريبة تطورياً تشابهات كبيرة. ومع ذلك، يختلف مدى هذا التشابه بشكل كبير بين exons و .introns وهذا ما كان متوقعاً، حيث أن mutationsفي introns تكون عادة غير مهمة بالنسبة للكائن الحي، بينما التغيرات في exons تكون عادة ضارة، وبالتالي فهي تخضع لاختيار purifying selection .

تمثل exonsفي الجينات مثالًا على sequencesالمحفوظة التي تتغير ببطء شديد عبر التطور. واستنتاجًا طبيعيًا من هذه الملاحظة، يتم التوصل إلى أن جميع القطع من DNAالتي تكون مهمة لحياة الكائن الحي يجب أن تكون موجودة في conserved regionsمن الجينوم. أصبح هذا الاستنتاج أحد المبادئ الرئيسية في genomics، وهو مجال البيولوجيا الذي يركز على بنية الجينومات.

تظهر التحليلات المقارنة أن حوالي 5% من الجينوم البشري ينتمي إلى conserved regions. تشمل هذه المناطق protein-coding segmentsللجينات، والجينات التي تشفر RNA moleculesذات الوظائف المعروفة، و DNA segmentsالتي تشارك في تنظيم transcription و. DNA replicationومع ذلك، في الجينوم البشري، تشكل القطع السابقة من DNAأقل من نصف conserved regions(أقل من 2.5%)، بينما تظل وظائف الجزء الآخر غير معروفة. يُظهر هذا الاكتشاف اللافت أن الكثير من جوانب حياتنا لا تزال بحاجة إلى اكتشاف.

٤.٤.٦. الجينوم والتاريخ البشري

على مدى العقدين الماضيين، تعلم الباحثون كيفية إعادة بناء تسلسلات DNA من بقايا الأفراد الذين عاشوا منذ آلاف وأحيانًا مئات الآلاف من السنين. لم تكن هذه المهمة سهلة، لأن ancient DNA شديد التدهور، ولا يمكن استخراج سوى قطع قصيرة من الجزيئات الطويلة من البقايا. تكمن صعوبة أخرى في التلوث الزائد للعينات المُستخرجة بـ bacterial DNA. في النهاية، تم التغلب على جميع هذه الصعوبات. تم تطبيق هذه الطريقة بنجاح، أولاً على بقايا human DNA التي تعود لآلاف وعشرات الآلاف من السنين. غيرت النتائج المستخلصة من هذه الدراسات فهمنا لتاريخ البشرية.

على الرغم من أن هناك القليل من الأمل في تسلسل DNA للكائنات التي انقرضت منذ ملايين السنين، إلا أنه في بعض الحالات يصبح من الممكن إعادة بناء جيناتهم بشكل غير مباشر. تستند هذه الطريقة إلى مقارنة جينات عدة أنواع حديثة. ومن خلال هذه المقارنات، يمكن الحصول بشكل غير مباشر على تسلسل السلف المشترك لهذه

الأنواع. وبهذا الشكل، يمكننا إعادة بناء جينومات الكائنات التي انقرضت منذ عشرات الملايين من السنين.

لقد جلب تسلسل ancient DNA العديد من المعلومات الجديدة حول تاريخ البشرية، وخاصة فيما يتعلق بهجرة البشر. لقد وسّع معرفتنا بالماضي لآلاف السنين عندما كانت البيانات الأخرى محدودة للغاية. على وجه الخصوص، أكدت التحليلات ووسّعتها على بعض البيانات الأحفورية المتعلقة بالسكان الأوائل في أوروبا. وُجد أنه منذ حوالي 600,000 سنة، انفصل Neanderthals وأسلافنا، الذين يُطلق عليهم البشر المعاصرون، إلى خطين تطوريين منفصلين. منذ حوالي 200,000 سنة، استقر Neanderthals في أوروبا بعد هجرتهم من أفريقيا. بدأ البشر المعاصرون في التحرك نحو أوروبا منذ حوالي 50,000 سنة. لمدة تتراوح بين 10,000 و 20,000 سنة، عاشوا جنبًا إلى جنب مع Neanderthals.

أظهر مقارنة genomes للنوعين، بشكل غير متوقع، أنه كان هناك تزاوج بين Neanderthals والبشر المعاصرين في تلك الفترة. وهذا يعني أن الانفصال بين الخطين التطوريين لمدة تقارب 600,000 سنة لم يكن كافيًا لإغلاق عملية التزاوج بينهما بشكل كامل. وكان هذا هو المثال الأول الذي يظهر أن فروع شجرة التطور يمكن أن تتفرع وتلتقي مجددًا. ومع ذلك، لم يكن هذا التزاوج خاليًا من الصعوبات. في النهاية، منذ حوالي 30,000 سنة، انقرض Neanderthals، لأسباب لا نعرفها بعد. الآن، تحتوي جينوماتنا على 2-4% فقط من جينات Neanderthal.

قبل حوالي 4500 سنة، حدث تغيير سكاني دراماتيكي آخر في أوروبا. غزا شعب من السهوب الأوراسية شمال البحر الأسود، والذي يُطلق عليهم شعب Yamnaya (نسبة إلى تقاليد دفنهم المميزة)، جميع أنحاء وسط وشمال وشرق أوروبا والجزر البريطانية. كانت جينوماتهم مختلفة بشكل ملحوظ عن جينومات الأشخاص الذين كانوا قد احتلوا هذه الأراضي، مما سمح بتتبع التغيرات السكانية بشكل موثوق. تظهر العديد من البيانات أن شعب Yamnaya قد حل تقريبًا محل سكان هذه الأجزاء من أوروبا. كانت غزواتهم السريعة إلى أوروبا ممكنة بفضل المزايا التكنولوجية الهامة لثقافتهم، وأهمها العجلات التي كانت تستخدم في العربات والواجن. وكانت هذه

العجلات على الأرجح أول عجلات في العالم. كان شعب Yamnaya من رعاة الحيوانات، وكانت العجلات عاملاً أساسياً للحركة اللازمة عبر الأراضي الواسعة.

على الرغم من أن الغزاة الآخرين ساهموا في تكوين المشهد الجيني لأوروبا في فترات لاحقة، إلا أن شعب Yamnaya كان لهم أكبر تأثير على الأنماط الجينية الحديثة في شمال وشرق أوروبا. كما سمحت لهم حركتهم العالية بالانتشار عبر وسط وجنوب آسيا. تشير بعض البيانات إلى أن ثقافة شعب Yamnaya قد تكون هي الأساس للغات الهندو-أوروبية، رغم أن تحليل الجينوم وحده ليس كافيًا لإثبات ذلك.

٥.٦. تراكم الطفرات في الأفراد والبشر

إن الصورة الكمية لتراكم الطفرات تتشكل الآن فقط، وذلك بفضل الثورة في تسلسل الحمض النووي. وبالأخص، فإن إمكانية تسلسل الحمض النووي من خلية واحدة، التي تم تطويرها مؤخرًا، أصبحت مهمة بشكل خاص في دراسة تراكم الطفرات في خلايا حقيقية النوى. بالطبع، كان الاهتمام الأكبر للباحثين موجهًا نحو الطفرات في البشر، وهذه هي النقطة المركزية لهذا الفقرة.

عند النظر في تراكم الطفرات في الثدييات، يجب التمييز بين خلايا الجسم (التي تُسمى خلايا somatic) والخلايا التناسلية (التي تُسمى germ cells). الطفرات التي تحدث في خلايا الجسم لا يمكن وراثتها من الأجيال القادمة. فهي تُنقل فقط إلى الجيل التالي من نفس سلالة خلايا الجسم في نفس الكائن الحي. وهذا لا يعني أن الطفرات في خلايا الجسم غير ضارة. فهي قد تتسبب في تشكيل خلايا سرطانية أو خلايا ذات وظائف مضعفة. على الرغم من أن الغالبية العظمى من خلايا الجسم التي تحتوي على طفرات ضارة تموت، فإن نسبة صغيرة منها قد تسبب مشاكل خطيرة للكائن الحي. من ناحية أخرى، أي طفرة تحدث في الخلايا التناسلية يمكن أن تنتقل إلى الأمشاج وبالتالي قد تظهر في الأجيال القادمة.

عند مناقشة معدل الطفرات، يجب علينا تطبيعه لفترة زمنية معينة أو وفقًا لحدث حاسم. عادةً، لا تتسبب التعديلات الكيميائية على قواعد الحمض النووي في استبدال قاعدة قياسية بأخرى قياسية. تظهر الجزيئات المحورة فقط بعد جولة أو جولتين من التكرار عندما تتسبب قاعدة معدلة في خطأ أثناء التكرار (انظر الشكل

6.4). ومع ذلك، غالبًا ما يتم تطبيع معدل الطفرات بناءً على عدد انقسامات الخلايا. طريقة أخرى، مناسبة بشكل خاص للخلايا التناسلية، هي تحديد عدد الطفرات الجديدة لكل جيل من الأجيال.

١.٥.٦. الطفرات في الخلايا الجسدية

تم تحديد معدل الطفرات في الخلايا الجسدية البشرية بدقة فقط في السنوات الأخيرة. وقد تبين أن المعدل يقارب 3×10^{-9} طفرة لكل قاعدة زوجية (bp) في كل انقسام خلية. تقريبًا، جميع هذه الطفرات هي استبدال لقاعدة واحدة بقاعدة مختلفة، مثل استبدال قاعدة C·G بقاعدة T·A أو C·G بقاعدة G·C. بما أن الجينوم البشري يتكون من 3×10^{9} قاعدة زوجية، فإن هذا المعدل يعني أن حوالي عشرة طفرات جديدة تتراكم في الجينوم مع كل دورة خلوية. ونظرًا لأن حوالي 5% فقط من الجينوم البشري يحتوي على معلومات حيوية لتطوير الخلايا، فإن الطفرات المتراكمة خلال دورة واحدة من دورة خلية جسدية ستكون قابلة للتحمل في معظم الحالات. ومع ذلك، على مدى عمر الإنسان، يحدث انقسام العديد من الخلايا الجسدية أكثر من 100 مرة، مما يؤدي إلى تراكم حوالي 1000 طفرة. وليس من الواضح تمامًا كيف تنجو الخلايا مع هذا العدد من الطفرات.

يبدو أن تراكم الطفرات في الخلايا الجسدية هو السبب الرئيسي لشيخوخة الكائن الحي. وقد تم العثور على أن معدل تراكم الطفرات الجسدية يختلف بشكل كبير بين الثدييات المختلفة. ومع ذلك، في نهاية عمر الكائن الحي، جميع الأنواع التي تم التحقيق فيها تحتوي على نفس العدد تقريبًا من الطفرات الجديدة في الحمض النووي لخلاياها الجسدية. يمكننا الاستنتاج أن عددًا أكبر بشكل ملحوظ من الطفرات الجديدة غير متوافق مع حياة الفرد.

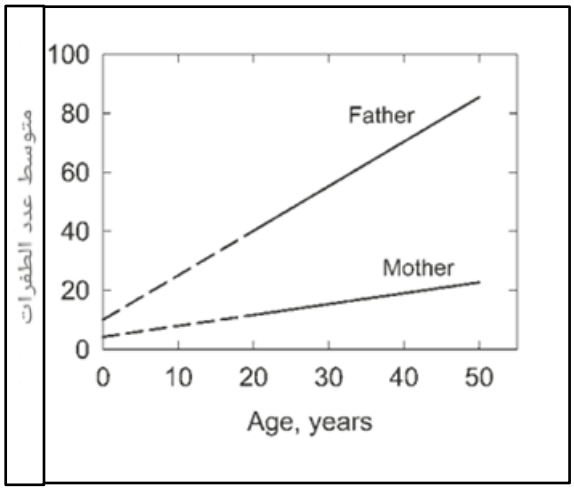
٢.٥.٦ . الطفرات في خلايا الجرثومية وعمر الوالدين

الطفرات في خلايا الجرثومة تُنقل إلى النسل وبالتالي فهي مهمة للغاية. تُظهر البيانات الحديثة أن معدل الطفرات الجديدة في خلايا الجرثومة البشرية أقل بكثير من معدل الطفرات في الخلايا الجسدية. تبين أن المعدل يعادل 3×10^{-11} لكل قاعدة زوجية (bp) لكل انقسام خلية، وهو أقل بمئة مرة من معدل الطفرات لكل انقسام

خلية في الخلايا الجسدية البشرية. وهذا يعني على الأرجح أن الجينوم يتم إصلاحه بشكل أكثر دقة في خلايا الجرثومة.

في حالة خلايا الجرثومة، من الأكثر إثارة للاهتمام النظر في عدد الطفرات الجديدة التي تنتقل عبر الأجيال. تبين أن هذا العدد يعتمد على عمر الوالدين. يزيد عدد الطفرات المنقولة إلى الطفل بشكل خطي مع زيادة عمر الأب وعمر الأم. ومع ذلك، في جميع الأعمار، ينقل الأب ثلاث إلى أربع مرات أكثر من الطفرات مقارنة بالأم (انظر الشكل 6.8). وهذا مفهوم نظرًا لأن خلايا الأب الجرثومية تخضع للعديد من الانقسامات على مدار حياته، في حين أن خلايا الأم لا تخضع لذلك. كما تم الإشارة سابقًا، فإن تكرار DNA أثناء انقسام الخلية هو المصدر الرئيسي للطفرات.

بالمجمل، يحصل الطفل على 50-100 طفرة جديدة من والديه. وبالمقابل، يقع 2-5 طفرات جديدة ضمن 5% من مقاطع الـ DNA الهامة والمحافظة. الغالبية العظمى من هذه الطفرات ضارة، على الأقل بشكل طفيف .



الشكل 6.8 متوسط عدد الطفرات الجديدة في الخلايا الجنسية البشرية التي يتم نقلها إلى الطفل

يُظهر هذا الشكل العلاقة بين عمر الأب والأم وعدد الطفرات الجديدة التي يتم نقلها إلى الطفل. يتم تمثيل عمر الأب والأم على المحور السيني(X) ، بينما يتم تمثيل عدد الطفرات الجديدة على المحور الصادي .(Y) ويُظهر الرسم البياني أن عدد الطفرات

يزيد مع تقدم العمر لكل من الأب والأم، مع كون الأب يساهم بعدد أكبر من الطفرات مقارنة بالأم بثلاث إلى أربع مرات.

مثل هذه المعدلات العالية نسبيًا لتراكم الطفرات في الأجيال الجديدة تؤدي إلى تدهور اللياقة الجينية العامة للسكان البشر. بالطبع، فإن هذه المعدلات ليست خاصية مميزة للبشر فقط، حيث يبدو أنها أعلى في بعض الحيوانات الأخرى مثل الفئران. ومع ذلك، في الطبيعة البرية، يتم الحفاظ على لياقة النوع من خلال الانتقاء التطهيري (purifying selection)، وهو عامل تم تقليله في السكان البشر المعاصرين بسبب التحسن الكبير في مستوى الإمدادات الغذائية، ظروف الحياة والرعاية الصحية. لذلك، فإن اللياقة الجينية للسكان البشر تتدهور خلال القرون الأخيرة. ويرتبط تزايد معدل الأمراض المرتبطة بالطفرات، مثل السرطان أو الأمراض العصبية، بتراكم الطفرات الضارة.

البيانات المعروضة في الشكل 6.7 تظهر أن الآباء الأصغر سناً، وخاصة الآباء الذكور الأصغر سناً، لديهم فرصة أفضل لإنجاب أطفال أكثر صحة. ومع ذلك، لا يعني ذلك أن اللياقة الجينية للسكان في مجموعة تكاثر معزولة نسبيًا تتدهور بشكل أسرع إذا كان عمر الآباء في هذه المجموعة أكبر، كما خلص بعض الباحثين. البيانات في الشكل 6.7 تظهر العكس. يمكن ملاحظة من الشكل أن هناك مساهمة ثابتة غير معتمدة على العمر في متوسط عدد الطفرات الجديدة في الجيل التالي (عشر طفرات للرجال وأربع طفرات للنساء). لذلك، سيكون العدد الإجمالي المتوسط للطفرات الجديدة المتراكمة في المجموعة خلال فترة طويلة أكبر إذا كان هناك عدد أكبر من الأجيال التي ظهرت في هذه الفترة. وبالتالي، فإن اللياقة الجينية للمجموعة ستنخفض بشكل أسرع إذا ظهرت أجيال أكثر في هذه الفترة. وبالتالي، فإن زيادة عمر الآباء مفيدة للياقة الجينية للمجموعة. إن التزايد في تكرار بعض الأمراض المرتبطة بالطفرات في السكان المعزولين يعود إلى مزيج من التدهور العام في اللياقة الجينية والتأثير السلبي للمجموعات التناسلية الصغيرة المعزولة. العامل الأخير يزيد من احتمالية أن يكون لدى الطفل نفس الطفرة في كلا الأليلين للجين، وبالتالي ستتأثر جميع منتجات الجين.

على الرغم من أن لياقتنا الوراثية تتدهور، إلا أن مستقبل البشرية لا يبدو سيئًا للغاية. التقدم الكبير في gene therapy يتيح لنا الأمل في أنه في المستقبل المنظور، سيكون من الممكن تصحيح العديد من الجينات الطافرة في somatic cells، لتحسين لياقة الأفراد الذين يعانون من طفرات ضارة. من الصعب أكثر تصحيح الجينات في zygotes، مما يؤدي إلى نسل أكثر صحة (انظر الفصل 4).

هذه المهمة تتطلب المزيد من التقدم التكنولوجي لأن الأخطاء في gene therapy يجب استبعادها في هذه الحالة. ومع ذلك، لا يبدو أن المشكلة غير قابلة للحل.

٣.٥.٦. تتبع الماضي والتنبؤ بالمستقبل

معدل تراكم الطفرات الجديدة في الجينوم البشري، الذي يتراوح بين 50 و 100 طفرة لكل جيل، يعتبر منخفضًا نسبيًا إذا أخذنا في الاعتبار حجم الجينوم. لذلك، فإن الجينومات للأقارب المقربين تختلف اختلافًا طفيفًا فقط. من ناحية أخرى، يمكن أن تختلف 0.5% أو أكثر من 7^10 من جميع القواعد في الجينوم بين شخصين ينحدران من أسلاف مشتركة منذ وقت طويل. وبالتالي، فإن الطفرات في الجينوم تحمل معلومات عن العديد من الأجيال من أسلاف كل فرد. ونتيجة لذلك، يسمح لنا مقارنة الجينومات بتتبع أصل الأفراد.

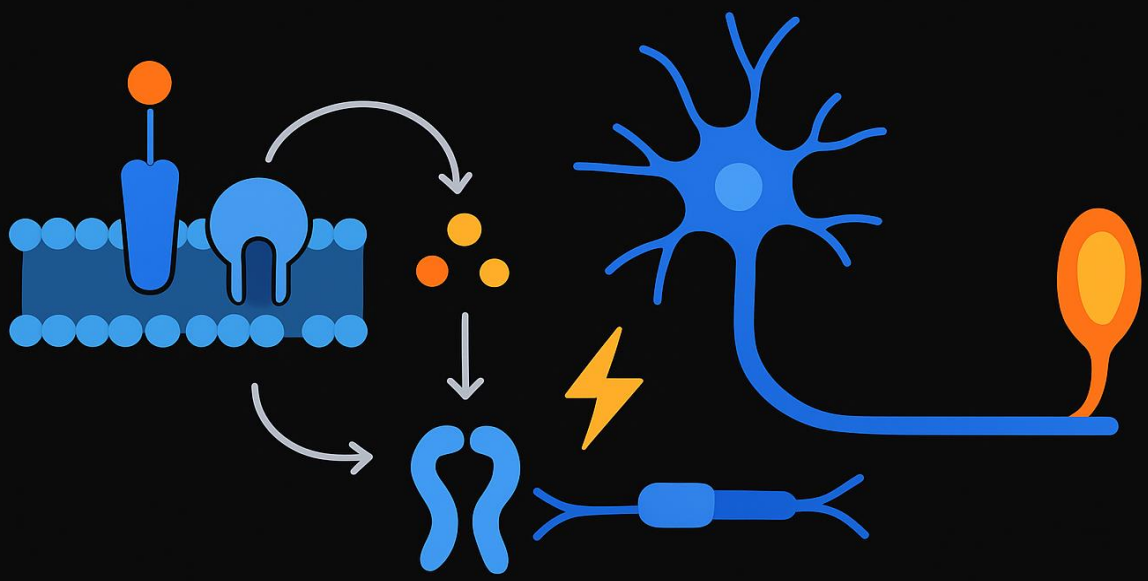
أصبح التحليل المقارن للجينومات اتجاهًا متناميًا في البيولوجيا الحديثة. من خلال هذا التحليل، يمكننا أن نتعلم الكثير عن تاريخنا الفردي، والكثير من الشركات التجارية تقدم هذا النوع من التحليل الوراثي. خلال السنوات القليلة الماضية، تعلم الباحثون كيفية تسلسل الـ DNA المستخرج من عظام الأشخاص القدماء الذين عاشوا منذ عشرات الآلاف من السنين، وقد أحدث التحليل المقارن للجينومات المسلسلة ثورة في علم الآثار. سمحت هذه الدراسات للباحثين بتتبع الهجرات البشرية على مدى آلاف وعشرات الآلاف من السنين. لا توجد طريقة أخرى يمكن أن توفر هذا النوع من المعلومات بدقة مماثلة. ومع ذلك، فإن هذا الموضوع المثير يخرج عن نطاق الكتاب.

نحن جميعًا مختلفون، والاختلاف في جينوماتنا يساهم بشكل رئيسي في التباين في الأنماط الظاهرية لدينا. لا حاجة للجدال بأن ألوان العيون والشعر تحددها الجينات. وقد ثبت منذ فترة طويلة، مع ذلك، أن العديد من الصفات الأخرى للأفراد تعتمد

بشكل كبير أيضًا على الجينوم. وهذا ينطبق على القدرات البدنية للأفراد، وصحتهم، وقدراتهم الفكرية، وسمات شخصياتهم أيضًا. هذا لا يعني أن كل شيء محدد تمامًا في الجينوم، لكن تأثير الـ DNA لدينا مهم جدًا. لم يكن من الممكن قبل وقت قريب أن نقول ما هي التغيرات في الجينوم المسؤولة عن صفة معينة، باستثناء بعض الأمراض الوراثية. على الرغم من أننا ما زلنا بعيدين عن الفهم الكامل لنصوص الجينوم، يمكننا الآن استخدام نهج تجريبي لإقامة علاقات بين التغيرات في الجينوم والصفات الخاصة بالأفراد. على سبيل المثال، يمكننا اختيار مجموعتين كبيرتين من الأفراد، الأشخاص الطويلين جدًا والأشخاص القصيرين جدًا، ومقارنة جيناوماتهم. بالطبع، هناك العديد من الاختلافات في DNA لديهم تتعلق بصفات متنوعة. ومع ذلك، يمكننا البحث عن اختلافات مشتركة بين المجموعتين، وإذا كانت المجموعات كبيرة بما يكفي، يجب أن تكون هذه الاختلافات المشتركة مرتبطة بالطول. هذا النوع من الدراسات لتحديد العوامل الوراثية للصفات المختلفة جارٍ حاليًا، وهو يجلب العديد من النتائج الهامة للغاية. النتائج يتم تنقيحها كلما توفرت المزيد من البيانات للتحليل الإحصائي. ومن المؤكد أن هذه النتائج ستجلب عواقب خطيرة للغاية على مستقبل الإنسانية.

الفصل السابع

نقل الإشارات



7

الفصل السابع

نقل الإشارات

١.٧. المبدأ العام

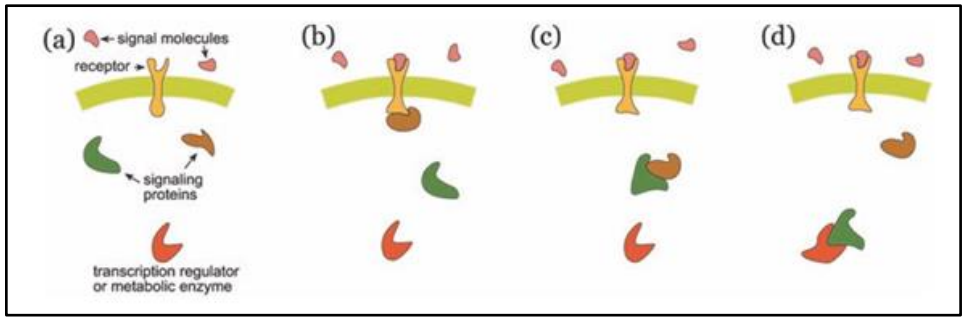
تتغير سلوكيات جميع الخلايا خلال حياتها. هذه التغييرات هي استجابات للظروف الخارجية المتغيرة أو قد تنشأ نتيجة لتطور الخلية نفسها. وبالتالي، تبدأ جميع الاستجابات بواسطة إشارات محددة تتلقاها الخلية من خلايا أخرى أو تولدها بنفسها داخل جسمها. في هذا الفصل، ندرس عمليات إنتقال الإشارات (Signal Transduction)، وهي العمليات التي تبدأ من الخارج الخلوي. أما الإشارات الداخلية، فعادةً ما تكون لها آليات مشابهة من حيث النقل، على الرغم من أنه في هذه الحالة لا يكون هناك حاجة للإشارة للمرور عبر غشاء الخلية. تتميز مسارات الإشارات بالعديد من الخصائص المشتركة التي يتم الحفاظ عليها عبر جميع مجالات الحياة.

يشكل التواصل بين خلايا الكائنات متعددة الخلايا نظامًا معقدًا للغاية ومتفصلاً. ومع ذلك، يمكننا تحديد بعض المبادئ العامة للعملية.

يتم التواصل بين الخلايا بواسطة جزيئات الإشارة خارج الخلوية (Extracellular Signal Molecules) التي لا تخترق عادة داخل الخلايا التي تستقبل الإشارات. بدلاً من ذلك، ترتبط جزيئات الإشارة بمستقبلات محددة موجودة على سطح الخلية المتلقية. المستقبلات هي بروتينات غشائية عبر الخلوية (Transmembrane Proteins) تحتوي على مواقع ربط محددة للغاية لجزيئات الإشارة (الشكل 7.1). تكون مواقع الربط هذه مكشوفة للمساحة خارج الخلوية، بينما يقع الطرف الآخر من المستقبلات في السيتوبلازم.

يسبب ارتباط جزيء الإشارة بالمستقبل تغييرًا في شكله(Allosteric Change) ، مما يعزز بشكل كبير من تآلف (Affinity) المستقبل مع بروتين إشاري آخر يقع في السيتوبلازم. يؤدي ارتباط هذا البروتين مع المستقبل إلى تعديل كيميائي للبروتين وتغيير في شكله. يرتبط البروتين الإشاري المعدل بجزيء الإشارة الثاني، والذي عادة ما يكون بروتينًا، ويحفز تغييره الهيكلي.

بعد عدة خطوات من هذا النوع، تصل الإشارة إلى البروتين الهدف. يمكن أن يكون هذا البروتين الهدف منظمًا للت transcription أو إنزيمًا استقلابيًا. تؤدي الإشارة المستقبلة إلى تعديل كيميائي وتغيير في نشاط البروتين الهدف. وبذلك، تُنقل الإشارة إلى البروتين الهدف عبر سلسلة من البروتينات الإشارية.



الشكل 7.1: مسار الإشارة البسيط (أ) تبدأ سلسلة أحداث نقل الإشارة عندما تظهر جزيئات الإشارة بالقرب من الخلية التي تحتوي على المستقبل المقابل. (ب) يرتبط جزيء الإشارة بالمستقبل ويغير شكله. هذا التغيير في الشكل يجعل الطرف الداخلي للمستقبل قادرًا على الارتباط بأول بروتين إشاري. يؤدي الارتباط إلى تعديل كيميائي للبروتين ويتبع ذلك تغيير في شكله. (ج) ينفصل البروتين الإشاري الأول عن المستقبل ويرتبط بالبروتين الإشاري الثاني. يؤدي الارتباط إلى تعديل كيميائي وتغيير في الشكل البروتيني للبروتين الإشاري الثاني. (د) يرتبط البروتين الإشاري الثاني بالبروتين الهدف مما يسبب تعديله وتغيير شكله.

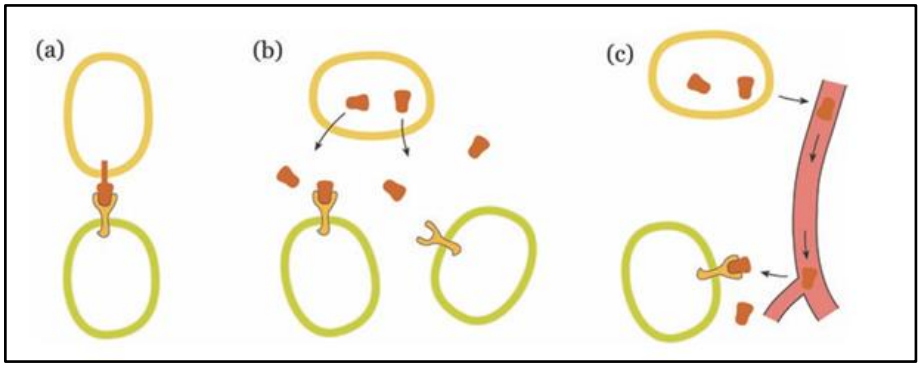
عادةً ما تستخدم الخلايا سلاسل من البروتينات الإشارية بدلاً من استخدام بروتين واحد داخل الخلية لنقل كل إشارة. يعود السبب في ذلك إلى أنه لا يوجد تطابق واحد لواحد بين المستقبلات والبروتينات الهدف. في كل مرحلة من مراحل نقل الإشارة، قد يعمل أكثر من بروتين إشاري كمرسل للإشارة، وقد يستقبل أكثر من واحد الإشارة. تشكل سلاسل الإشارات شبكة معقدة للغاية يمكنها دمج الإشارات من العديد من المستقبلات وتوجيهها إلى أهداف مختلفة. لذلك، يمكن اعتبار كل حلقة في مسار الإشارة بمثابة نقطة تفرع في شبكة الإشارات. هذه الشبكات الإشارية تختلف بين الأنواع المختلفة من خلايا الكائن الحي نفسه.

المستقبلات التي ترتبط بجزيئات الإشارة تتمتع بتخصص استثنائي. تحتوي كل خلية على العديد من المستقبلات المختلفة المدمجة في غشائها، ومجموعات المستقبلات المدمجة في غشاء خلايا أنواع مختلفة من الكائنات متعددة الخلايا تكون مختلفة عن بعضها البعض. يحتوي الجينوم البشري على أكثر من 1500 مستقبل.

نوع مسار الإشارة الموضح في الشكل 7.1 ليس الوحيد الموجود في الكائنات متعددة الخلايا. يمكن لقنوات الأيونات أيضًا أن تمثل مستقبلات تغير شكلها عند ارتباطها بجزيئات الإشارة. في هذه الحالة، يكون مسار الإشارة قصيرًا — حيث ترتبط القنوات بجزيء الإشارة وتفتح أو تغلق نفسها لمرور الأيونات المحددة. أيضًا، بعض المستقبلات تكون حساسة للتغيرات في الضغط الخارجي أو تتفاعل مع الضوء، كما في المستقبلات الموجودة في عيوننا.

٢.٧. كيفية استقبال المستقبلات لجزيئات الإشارة

تقريبًا كل خلية قادرة على إفراز جزيئات الإشارة (Signal Molecules). وبهذه الطريقة، تتواصل الخلايا مع بعضها البعض في الكائنات متعددة الخلايا. حتى الكائنات أحادية الخلية تطلق إشارات في الفضاء المحيط للتواصل مع الخلايا المجاورة. هناك عدة طرق لتوصيل الإشارات إلى المستقبلات (Receptors) في الخلايا المستهدفة.



الشكل 7.2: الطرق المختلفة للحصول على الإشارات بواسطة الخلايا المستقبلية (a) تبقى جزيئات الإشارة ملتصقة بغشاء الخلية المولدة للإشارة. يتطلب الأمر اتصالًا مباشرًا مع الخلية المستقبلية من أجل نقل الإشارة. (b) تُفرَز جزيئات الإشارة

في الفضاء بين الخلايا بواسطة الخلية المرسلة للإشارة. تنتشر الجزيئات لتصل إلى المستقبلات (Receptors) في الخلايا المستقبلية. (c) تُفرَز جزيئات الإشارة، والتي تكون هرمونات (Hormones) في هذه الحالة، إلى مجرى الدم لتنتشر في جميع أنحاء جسم الكائن الحي. وأخيرًا، يتم إفرازها في الفضاء بين الخلايا وترتبط بالمستقبلات (Receptors) في الخلايا المستقبلية.

بعض الجزيئات الإشارية تبقى مرتبطة بالخلايا التي تفرزها. بالطبع، في مثل هذه الحالات، يجب أن تكون الخلية المتلقية على اتصال مباشر مع الخلية التي ترسل الإشارة (الشكل 7.2أ). ولكن في كثير من الأحيان، يتم إفراز الجزيئات الإشارية إلى الفراغ بين الخلايا وتنتشر بحرية هناك قبل أن تصل إلى المستقبل الخاص بالخلية الهدف (الشكل 7.2ب). على مقياس النانومتر، يكون الانتشار سريعًا بما فيه الكفاية، بحيث يمكن أن تتم عملية انتقال الإشارة في نطاق زمني لا يتجاوز الميلي ثانية.

في الكائنات متعددة الخلايا الكبيرة، مثلنا، غالبًا ما يتطلب الأمر نقل الإشارات عبر مسافات تقارب حجم أجسامها. ومن خلال التطور، ظهرت طريقتان لنقل الإشارة عبر المسافات الطويلة. الأولى تستخدم الدم الجاري، حيث يتم إفراز الجزيئات الإشارية وتوصيلها إلى مناطق مختلفة من الجسم (الشكل 7.2ج). بهذه الطريقة، تقوم الخلايا الصماء بتوزيع الهرمونات، وهي نوع خاص من الجزيئات الإشارية، عبر جسم الكائن الحي.

يحدث نقل الجزيئات الإشارية عبر مجرى الدم في نطاق زمني من ثوانٍ عدة. وهذه الفترة الزمنية كافية لتلبية العديد من احتياجات الكائن الحي، لكنها بطيئة جدًا بالنسبة للإشارات التي تسبب انقباض العضلات. لهذا السبب، طورت الكائنات متعددة الخلايا الطريقة الثانية، وهي سريعة جدًا ومتطورة لنقل الإشارات عبر الجسم. في هذه الحالة، يتم انتقال الإشارة على شكل موجة من الإثارة الكهربائية في خلايا عصبية خاصة وطويلة جدًا، تعرف أيضًا بـ neurons. يستغرق الأمر بضع ميلي ثوانٍ فقط لكي تنتقل الإشارة عبر neuron من طرف إلى آخر في الجسم. سنتناول هذه العملية بالتفصيل في نهاية هذا الفصل.

٣.٧. جزيئات الإشارات داخل الخلايا

تلعب البروتينات الدور الرئيسي في نقل الإشارة داخل الخلية. يجب اعتبار البروتينات كمفاتيح جزيئية تغير شكلها بين حالتين: الحالة النشطة والحالة غير النشطة. يجب أن تكون هذه التغيرات الشكلية مستدامة، ولذلك فهي تحفز بواسطة تعديلات كيميائية بدلاً من التفاعلات المؤقتة مع بروتينات أخرى في سلسلة نقل الإشارة. وبالتالي، باستثناء بعض الحالات النادرة، يعتمد حالة البروتين الإشاري على التعديلات الكيميائية التي undergo. أكثر أنواع التعديلات الكيميائية شيوعًا هي إضافة مجموعات فوسفاتية إلى أحماض أمينية محددة في البروتين.

لتفاعل، الذي يُسمى الفسفرة، يُحفز بواسطة إنزيمات خاصة تُدعى protein kinases. تُعد الأحماض الأمينية مثل serine و threonine و tyrosine الأهداف المعتادة للفسفرة. يتم تحفيز فسفرة كل بروتين إشاري بواسطة protein kinase معينة. وبالتالي، هناك المئات من أنواع protein kinases المختلفة المُرمَّزة في الجينوم الحيواني. في كثير من الأحيان، تكون البروتينات الإشارية هي نفسها protein kinases، وتشكل سلسلة من kinase cascade، حيث تقوم تنشيط kinase واحدة بفسفرة kinase التالية، وهكذا. يمكن أن يكون البروتين المستقبل هو أول kinase في السلسلة.

إذا كانت الفسفرة تُفعل البروتين، فإن التفاعل العكسي يُوقفه. وهذا التبديل العكسي مهم بنفس القدر لأنه يجعل جزيء الإشارة جاهزًا لاستقبال الإشارة التالية. لذلك، تحتوي كل خلية على العديد من الإنزيمات التي تحفز إزالة مجموعات الفوسفات من البروتينات الإشارية، وهي protein phosphatases. تتمتع phosphatases بخصوصية عالية تجاه البروتينات المستهدفة، بحيث أن كل phosphatase تغير حالة بروتين إشاري معين.

تغير حالة بروتين الإشارة المحدد.

بدلاً من التعديل الكيميائي، يمكن أن يتأثر تشكيل البروتين من خلال ارتباطه بجزيء صغير، وهذه الطريقة تُستخدم أيضًا على نطاق واسع في نقل الإشارة. أحد هذه الجزيئات الصغيرة هو guanosine triphosphate (GTP)، الذي ينشط البروتين

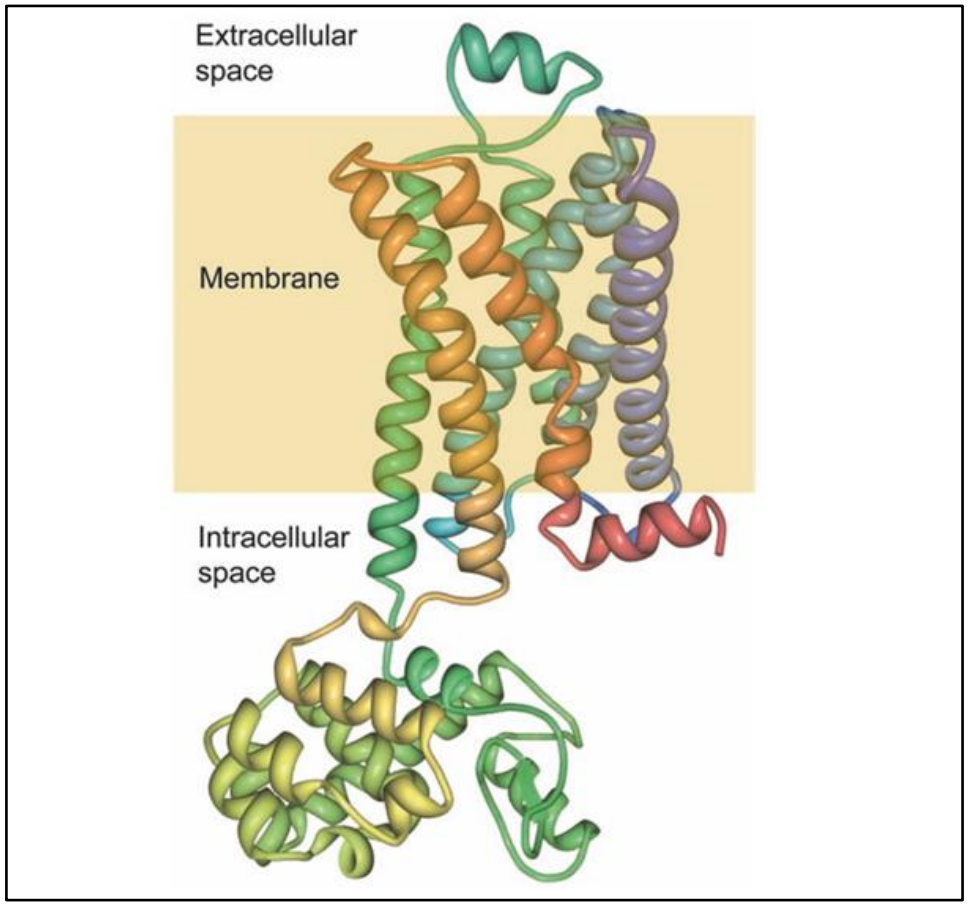
الإشاري عندما يرتبط به. يمكن أن يتم تحلل GTP المرتبط إلى guanosine diphosphate (GDP) وفوسفات غير عضوي، وهو مشابه لتحلل جزيء ATP (انظر الشكل 2.7). يؤدي التحلل إلى إيقاف تنشيط البروتين. يمكن تنشيط البروتين مرة أخرى بعد إفراز جزيء GDP المرتبط به وارتباط GTP آخر. يعتمد نقل الإشارة على المستقبل الخاص الذي، عند تنشيطه، يرتبط بالبروتين الإشاري المرتبط بـ GDP ويحفز استبدال GDP بـ GTP. يُعد تبادل GDP-GTP خطوة شائعة في نقل الإشارة بواسطة النوع الرئيسي من المستقبلات حقيقية النواة، وهي G-protein-coupled receptors (يُسمى هذا النوع من المستقبلات بهذا الاسم لأن عملها يعتمد على ارتباط GDP/GTP)، والتي سيتم تناولها لاحقًا.

٤.٧. مستقبلات G-Protein المقترنة

تُعد G-protein-coupled receptors (GPCRs) مسؤولة عن تنظيم عدد هائل من العمليات الخلوية. فهي تنقل الإشارات من الهرمونات والنواقل العصبية. كما أنها تشارك في تنظيم الأيض. وتعتمد حواسنا للضوء والرائحة عليها. يوجد أكثر من 1000 نوع مختلف من GPCRs في الجينوم البشري، ويكون كل مستقبل محددًا لإشارة معينة. تشمل الجزيئات الإشارية لـ GPCRs العديد من الأنواع مثل الببتيدات، البروتينات، السكريات، الدهون، والكثير من الجزيئات التي يمكننا تذوقها أو شمها. يمكن تنشيط بعض GPCRs بواسطة الضوء. تُعتبر GPCRs ذات أهمية كبيرة في الطب، حيث أن تأثير ما يقرب من نصف جميع الأدوية مرتبط بالمسارات التي تبدأ من GPCRs .

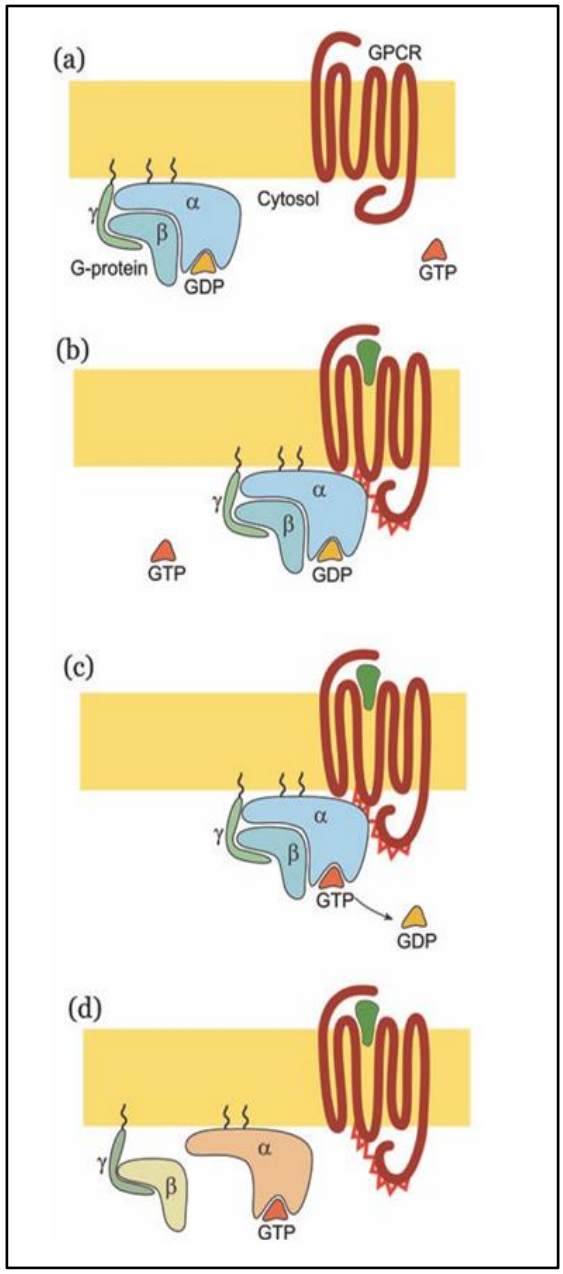
جميع GPCRs لها بنية مشابهة. سبع α-helices تمر عبر الغشاء وتشكل أسطوانة (الشكل 7.3). يقع موقع ارتباط جزيء الإشارة داخل الجزء الخارجي من الأسطوانة. يؤدي ارتباط الجزيء إلى تغيير في تشكيل البروتين بأكمله، بما في ذلك الجزء الداخلي الذي يرتبط مع G-protein معين. تُعد G-proteins جزءًا شائعًا من مسارات الإشارة المرتبطة بـ GPCRs. يمكن لهذه البروتينات الارتباط إما بجزيئات GTP أو GDP التي تقوم بتنشيطها أو إيقافها.

تُعد G-proteins بروتينات heterotrimeric تتكون من سلاسل α و β و γ. وهي دائمًا مثبتة في الغشاء حيث تسبح بحرية. تكون الوحدة الفرعية الأكبر، α، مرتبطة بوحدات β و γ عندما تكون غير نشطة (مربوطة بـ GDP). في هذه الحالة غير النشطة، يمكن للبروتين الارتباط بـ GPCR المنشط. بعض G-proteins يمكنها التفاعل مع عدة مستقبلات GPCRs مختلفة، وليست مقصورة على مجموعة محددة تمامًا.



الشكل 7.3 بنية G-protein-coupled receptor (Cherezov et al., Science, 2007. 318, 1258–65; PDB ID: 2RH1). سبع α-helices للبروتين تمر عبر الغشاء الخلوي (الموضح باللون الأصفر). تم الحصول على الصورة من RCSB PDB باستخدام Molecular Biology Toolkit (Moreland et al., 2005, BMC Bioinformatics, 6:21).

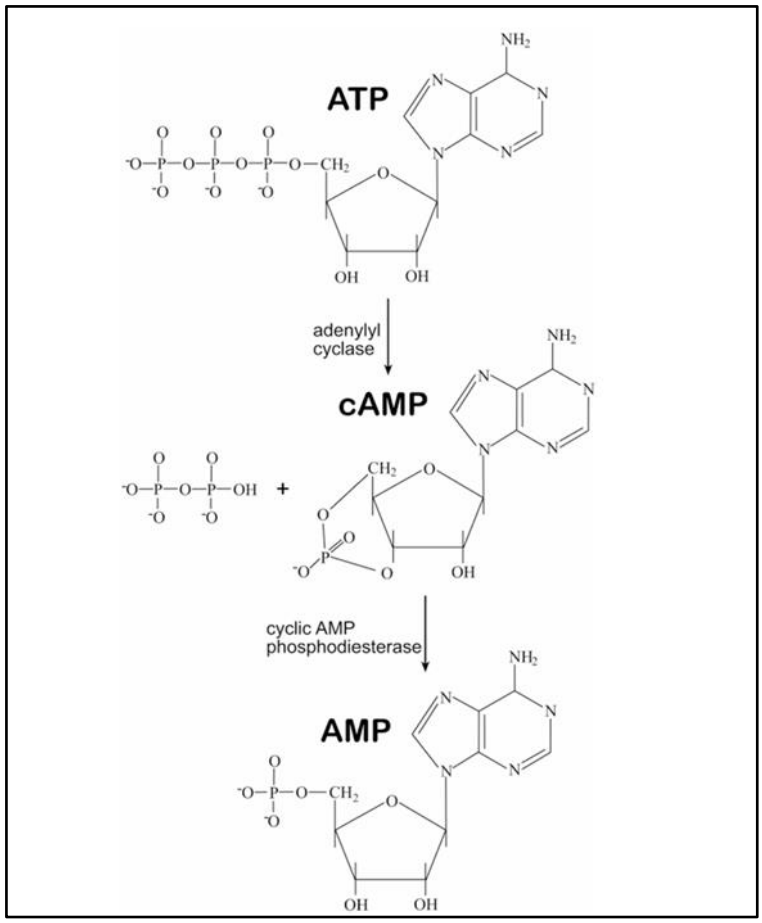
يؤدي ارتباط الجزيء إلى انفصال GDP عن الوحدة الفرعية α من G-protein، تليه ارتباط GTP من السيتوبلازم. هذا ينشط G-protein وينفصل عن GPCR. في حالته النشطة، تنفصل الوحدة الفرعية α عن الوحدات الفرعية β و γ (الشكل 7.4). الآن، يمكن للوحدات الفرعية تنشيط ناقلات الإشارة التالية.



الشكل 7.4 تنشيط G-protein-coupled receptor (GPCR) وG-proteinالمرتبط بالمستقبل.

- **(أ) يكون كل من GPCR و G-protein المرتبط بـ GDP في حالة غير نشطة. جميع الوحدات الفرعية الثلاثة للبروتين مرتبطة معًا.**
- **(ب) يتم تنشيط GPCR (الموضح باللون الأحمر) بواسطة ارتباط الجزيء اللجيني (الموضح باللون الأخضر) وارتباطه بـG-protein**
- **(ج) يعزز الارتباط انفصال GDPعن G-protein وارتباط GTP.**
- **(د) يؤدي ارتباط GTP إلى تنشيط G-protein، الذي ينفصل عن GPCR ويتم فصله إلى جزئين: α و βγ. الآن يمكن لكل جزء من G-protein النشط نقل الإشارة إلى المكونات الأخرى في سلسلة الإشارة.**

تكون الخطوات المرتبطة بتنشيط G-protein دائمًا هي نفسها، بغض النظر عن خصوصية GPCR و G-protein. ومع ذلك، يمكن أن يختلف نقل الإشارات الذي يتم الحصول عليه من خلال GPCRs بشكل كبير لعدة مسارات إشارية. تقوم العديد من G-proteins بتنشيط قنوات الأيونات والبروتينات المشاركة في تنظيم النسخ. غالبًا ما تعمل G-proteins من خلال ما يُعرف بالرسل الثانيين، وهم جزيئات صغيرة تنقل الإشارات الخارجية الأولية إلى مستقبلات خلوية مختلفة. من بين هذه الرسل الثانيين، يُعد cyclic AMP (cAMP) هو الأكثر أهمية كما هو موضح في الشكل 7.5. هذا الرسول ينظم العديد من العمليات في أنواع مختلفة من الخلايا.



الشكل 7.5 التحويل الإنزيمي لـ ATP إلى cyclic AMP و cyclic AMP إلى AMP. لم يتم عرض الغالبية العظمى من ذرات الكربون والهيدروجين في الشكل.

على وجه الخصوص،cAMP ينظم مسارات داخلية لإنتاج الهرمونات المختلفة في الخلايا المتخصصة(أي أنه وسيط إشاري) . يتم نقل الإشارات عن طريق زيادة تركيز cAMP داخل الخلايا، والذي يمكن تغييره بسرعة كبيرة بفضل النشاط المستمر لإنزيمين. أحدهما، adenylyl cyclase، يقوم بتخليق cAMP من ATP، بينما الآخر، cyclic AMP phosphodiesterase، يحول cAMP بشكل مستمر إلى AMP. يتيح هذا التغيير السريع في cAMP داخل الخلايا.

يمكن لتنشيط adenylyl cyclase من خلال ارتباطه بـ G-proteins المنشّطة أن يزيد من تركيز cAMP بأكثر من 10 مرات في ثوانٍ. بينما تعمل الإشارات الخارجية الأخرى، التي تعمل من خلال GPCRs مختلفة، على تقليل مستويات cAMP من خلال تنشيط G-proteins التي تثبط adenylyl cyclase.

تشمل الغالبية العظمى من مسارات الإشارة التي يتم وساطتها بواسطة cAMP تنشيط cAMP-dependent protein kinase (PKA). يقوم PKA بفسفرة بروتينات هدف مختلفة في أنواع مختلفة من خلايا الحيوانات. على وجه الخصوص، من خلال فسفرة الأحماض الأمينية المحددة في phosphodiesterase، يقوم PKA بتنشيط الإنزيم الذي يقلل بسرعة من تركيز cAMP. تعمل هذه الحلقة العكسية السلبية على إنهاء الإشارة المنقولة بواسطة cAMP بسرعة.

٥.٧. نقل الإشارة في الخلايا العصبية

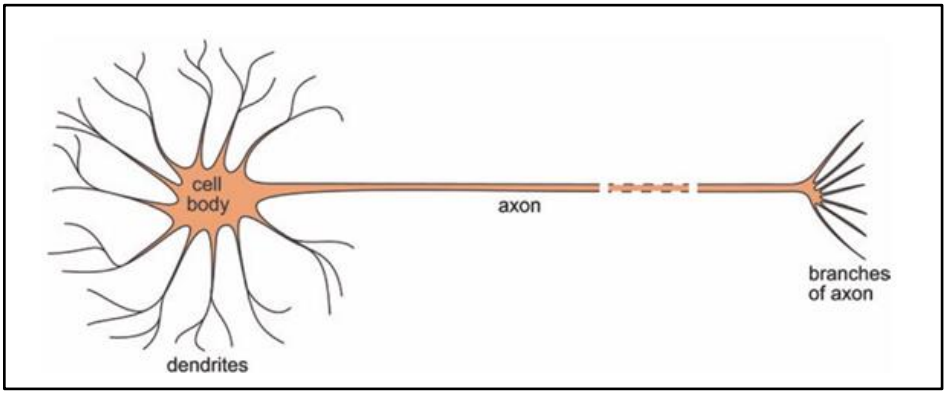
إن عمليات نقل الإشارات من خلية إلى أخرى، والتي تم تناولها حتى الآن، تعتمد على انتشار الجزيئات الصغيرة والبروتينات. بالنسبة للمسافات التي تبلغ بضعة µm، فإن التواصل القائم على الانتشار سريع بدرجة كافية ويلبي احتياجات الخلية بشكل جيد. ومع ذلك، في بعض الأحيان يجب نقل الإشارة عبر مسافات كبيرة حقًا، قابلة للمقارنة بحجم جسم حيوان، خلال فترة زمنية قصيرة جدًا. الإشارات الصادرة من الدماغ إلى الخلايا العضلية هي مثال على ذلك. يعتبر الانتشار بطيئًا جدًا لنقل الإشارات عبر هذا النطاق، ولهذا يتم استخدام آلية مختلفة. تعتمد هذه الآلية المبتكرة على حركة الـ ions في الـ electric field.

٦.٧. الخلايا العصبية ونقل الإشارات

يحدث نقل الإشارات عبر مسافات طويلة في الخلايا العصبية، الـ neurons. تتكون الـ neuronsمن جسم الخلية، والـdendrites ، والـ axon (الشكل 7.6). الـ dendrites هي تفرعات صغيرة نسبياً تتصل بخلايا عصبية أخرى وتستقبل الإشارات منها. يمكن أن يكون الـ axon طويلاً جدًا، وأكثر من 1 متر في الطول لدى البشر. يحتوي الـ axon على تفرعات في الطرف البعيد، والتي تربطه بخلايا عصبية أخرى أو بخلايا من أنواع مختلفة. تنتقل الإشارات من جسم الخلية العصبية عبر كامل طول الـaxon ، ولا يستغرق ذلك سوى بضعة مللي ثوانٍ! لا يمكن لانتشار الجزيئات في المحلول أن يوفر مثل هذه السرعة. في الواقع، يتناسب الوقت اللازم لانتشار الجزيئات عن طريق الانتشار طرديًا مع مربع المسافة. وبالتالي، عندما تتغير المسافة من حجم الخلية الحيوانية النموذجية (10 µm) إلى 1 متر، يزداد وقت الانتقال بعامل قدره 10^{10}.

لذا، إذا كان نقل الإشارة يعتمد على الانتشار، فإن الوقت الذي تستغرقه الإشارة للانتقال عبر الـ axon الطويل سيكون قابلاً للمقارنة مع كامل عمر الحيوان. يمكن أن تكون الحركة في الـ electric field أسرع بعدة مراتب، ولكن لا توجد طريقة لإنشاء electric fieldذي قوة كافية على طول الـ axon بأكمله.

مع ذلك، طورت الكائنات الحية طريقة لنقل الإشارات بسرعة فائقة على طول الـ axons. بغض النظر عن معنى الإشارة، فإنها تنتشر دائمًا كموجة من الإثارة الكهربائية، تُسمى الـ action potential. لدراسة هذه العملية ببعض التفصيل، يجب علينا أولاً مناقشة الخصائص الكهربائية للغشاء الخلوي.



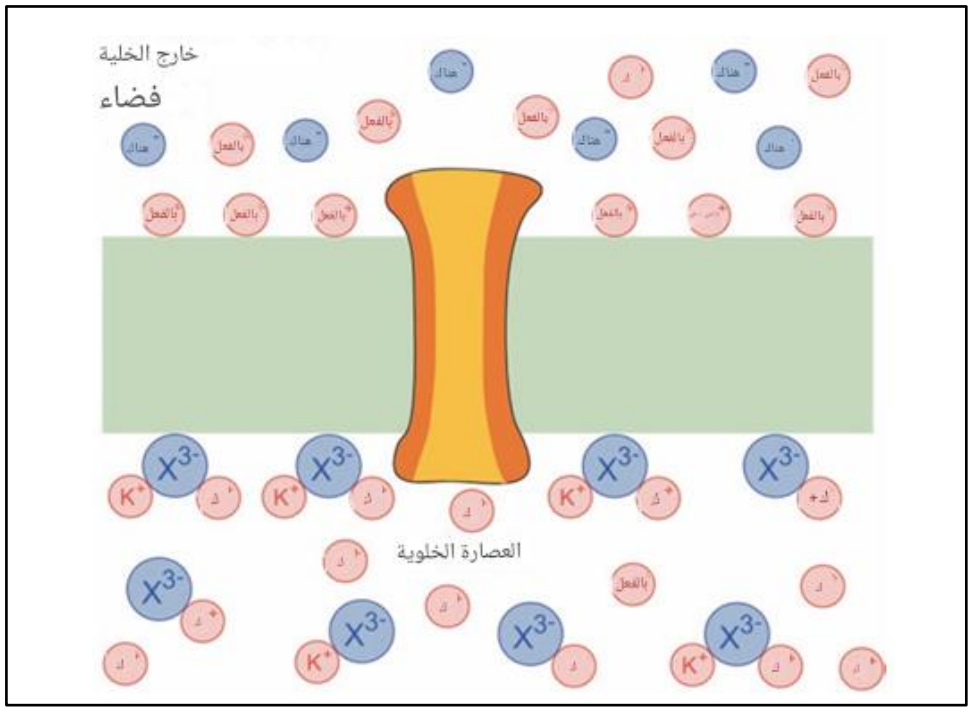
الشكل 7.6: خلية عصبية حيوانية. تنتشر الإشارة العصبية عبر الـ axon من جسم الخلية العصبية إلى تفرعات الـ axon في الطرف البعيد. يمكن أن يتجاوز طول الـ axon في الحيوانات 1 متر. تستقبل الـ dendrites الإشارات من الخلايا العصبية الأخرى، بينما تنقل تفرعات الـ axon الإشارات إلى الخلايا الحيوانية الأخرى. توجد كثافة عالية من قنوات ومُوَصِّلات Na+ و K+ في غشاء الـ axon.

١.٦.٧. الخصائص الكهربائية للغشاء

إن الغشاء الخلوي غير منفذ تقريبًا للأيونات غير العضوية، لذا يمكن أن تختلف تركيزاتها خارج وداخل الخلية. تقوم مُوَصِّلات وقنوات الأيونات بتنظيم تركيز الأيونات المختلفة داخل الخلية بعناية (انظر الفصل 3). نظرًا لوجود العديد من الجزيئات العضوية المشحونة سلبًا داخل الخلية، هناك حاجة إلى فائض من الكاتيونات الصغيرة لمعادلة هذه الشحنات السالبة وجعل الشحنة الكلية للخلية قريبة من الصفر. ومع ذلك، تظل هذه الشحنة الكلية سالبة قليلاً.

هناك بضعة أنواع من الأيونات غير العضوية التي تعتبر ذات أهمية خاصة لحياة الخلية: + K، +Na، 2 + Mgو +Ca2 يبلغ تركيز K+ داخل الخلية حوالي عشرة أضعاف تركيزه خارجها، بينما العكس صحيح بالنسبة لـ +Na. التوزيع الأيوني (Na+ خارجي مرتفع، K+ داخلي مرتفع) ناتج بالأساس عن مضخات Na+/K+-ATPase وليس فقط بسبب "الشحنة السالبة" داخل الخلية، في حين توجد المزيد من الأيونات السالبة في المنطقة الداخلية المجاورة للغشاء (الشكل 7.7). يؤدي هذا التوزيع الأيوني إلى الاستقطاب الكهربائي للغشاء. يبلغ الجهد الكهربائي عبر غشاء الـ axon -70 mV

ولكنه يمكن أن يتغير إلى +50 mV أثناء الإثارة الكهربائية لبقعة الغشاء. تتوافق هذه الجهود مع مجالات كهربائية كبيرة جدًا داخل الغشاء، تصل إلى 100,000 فولت/سم، نظرًا لأن سمك الغشاء قريب من 5 نانومتر. هذه المجالات الكهربائية الكبيرة جدًا ضرورية لفتح وإغلاق قنوات الكاتيونات ذات البوابات الحساسة للجهد في الغشاء.



الشكل 7.7: الغلاف الأيوني داخل (في العصارة الخلوية) وخارج (في الفضاء خارج الخلية) الغشاء الخلوي. تتمثل الأيونات الموجبة داخل الخلية، في السيتوبلازم، بشكل أساسي في أيونات البوتاسيوم، بينما يوجد فائض كبير جدًا من أيونات الصوديوم خارج الخلية. الأيونات السالبة في السيتوبلازم هي بشكل أساسي أيونات عضوية كبيرة ذات طبيعة متنوعة (تظهر على شكل X^{-3})، وغالبًا ما تكون مرتبطة بأيونات البوتاسيوم. تمتلك الخلية ككل شحنة سالبة صغيرة، لذلك يوجد خارج الخلية المزيد من الأيونات الموجبة بالقرب من الغشاء. وبالمثل، تتركز المزيد من الأيونات السالبة بالقرب من الغشاء داخل الخلية. تدعم قنوات ومُوَصِّلات الأيونات توزيع الأيونات. يتم عرض أحد القنوات العديدة الخاصة بالأيونات في الشكل.

٢.٦.٧. جهد الفعل (Action Potential)

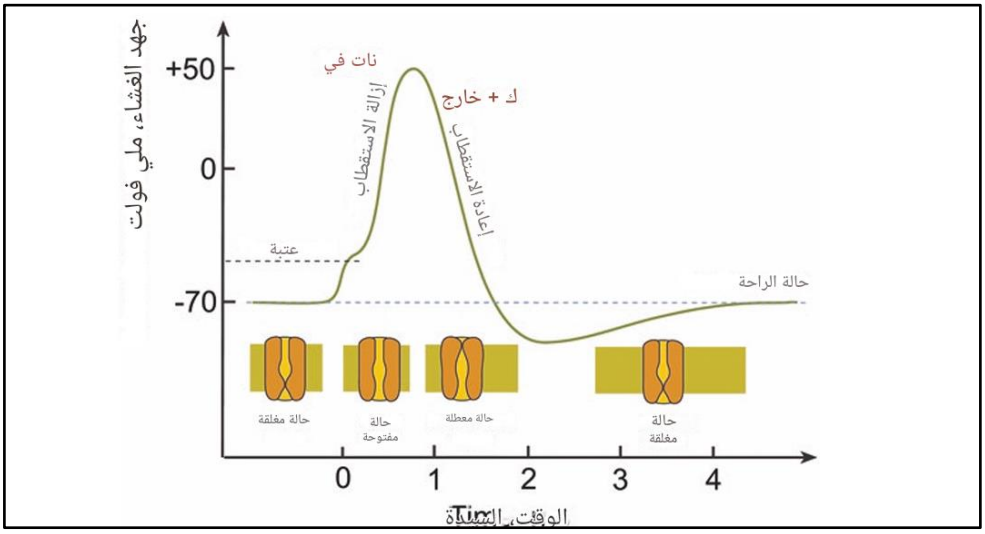
يعتمد نقل الإشارة على طول الـ axon الخاص بالخلية العصبية، أولاً وقبل كل شيء، على القنوات ذات البوابات الحساسة للجهد والمخصصة لأيونات الصوديوم. يمكن أن تكون القنوات في ثلاث حالات مختلفة: مغلقة، مفتوحة، وغير نشطة (حيث تكون القنوات مغلقة أيضًا). في حالة الراحة للغشاء، تكون القنوات في الحالة المغلقة كذلك. يبدأ جهد الفعل بـ depolarization موضعي طفيف للغشاء، ناتج عن تيار كهربائي صغير. يأتي هذا التيار كإشارة من خلية أخرى. نتيجة لهذا الـ depolarization، تفتح بعض قنوات +Na ذات البوابات الحساسة للجهد، وتتحرك أيونات +Na من الخارج إلى داخل الخلية. يؤدي ذلك إلى زيادة الـ depolarization للغشاء ويفتح المزيد من قنوات +Na وبالتالي تعمل القنوات كنظام ذي تغذية مرتدة إيجابية. يزداد تدفق أيونات الصوديوم إلى داخل الخلية، نظرًا لأن تركيزها خارج الخلية أكبر بكثير من الداخل. هذا التدفق لـ +Na يغير الجهد الموضعي للغشاء من −70 mV إلى ما يقرب من +50 mV (الشكل 7.8). ومع ذلك، فإن الحالة المفتوحة لقنوات +Na هي حالة غير مستقرة. في ظل حالة أن الغشاء في حالة depolarization، تنتقل القنوات إلى الحالة غير النشطة حيث تكون طاقتها أقل. في هذه الحالة، تكون القنوات مغلقة أمام +Na.

الانتقال من الحالة المفتوحة إلى الحالة غير النشطة (inactivated state) يستغرق حوالي 1 مللي ثانية فقط. بعد هذا الانتقال، لا يمكن فتح القنوات مرة أخرى حتى تعود إلى الحالة المغلقة (closed state). يحدث هذا الانتقال الأخير فقط بعد أن يتم إعادة استقطاب (repolarized) المنطقة الغشائية مرة أخرى. يحدث ذلك لأن إزالة الاستقطاب للغشاء تؤدي إلى فتح قنوات البوتاسيوم (K+ channels)، وتبدأ أيونات البوتاسيوم (K+) بالتدفق من داخل النقطة المحورية للمحور العصبي إلى خارجها. نظرًا إلى التركيز العالي جدًا لأيونات البوتاسيوم (K+) داخل الخلية، فإن تدفق أيونات البوتاسيوم يؤدي إلى فرط استقطاب (overpolarization) الغشاء (انظر الشكل Fig. 7.8). تعود قنوات الصوديوم (Na+ channels) وكذلك قنوات البوتاسيوم (K+ channels) إلى الحالة المغلقة (closed state). بعد ذلك، تقوم ناقلات الأيونات بخفض تركيز الصوديوم (Na+) داخل منطقة المحور العصبي وزيادة تركيز البوتاسيوم

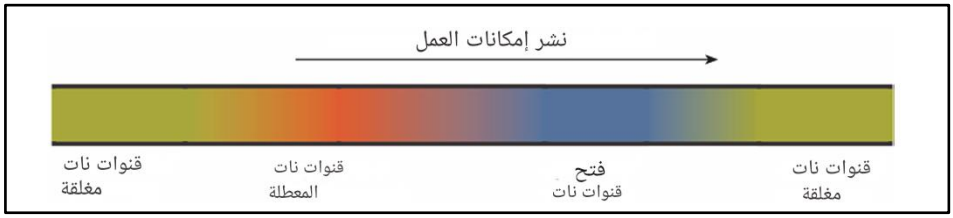
(+K). هذا يعيد المنطقة الغشائية والقنوات في هذه المنطقة إلى الحالة الساكنة (resting state).

تسلسل الأحداث الموصوف، الناتج عن التيار الكهربائي الصغير، يشمل فقط منطقة صغيرة جدًا من غشاء المحور العصبي (axon membrane). ومع ذلك، فإن تدفق أيونات الصوديوم (+Na) ينتشر من النقطة الأولية إلى المناطق المجاورة، مما يؤدي إلى إزالة الاستقطاب (depolarization) الأولية للغشاء في تلك المناطق. نظرًا لأن التدفق يخلق مجالًا كهربائيًا محليًا على طول المحور العصبي (axon)، فإن انتشار أيونات الصوديوم (+Na) يمثل حركة موجهة سريعة بدلاً من انتشار عشوائي (diffusion). ونتيجة لذلك، ينتشر جهد الفعل (action potential) بسرعة على طول المحور العصبي.

تظل قنوات الصوديوم (+Na) ذات الجهد الكهربائي (voltage-gated Na+ channels) في الحالة غير النشطة (inactivated state) لبضع ميلي ثوانٍ. خلال هذه الفترة، لا تستجيب المنطقة التي حدث فيها الإثارة في اللحظة السابقة لتدفق أيونات الصوديوم (+Na) القادمة من المناطق المجاورة (انظر الشكل Fig. 7.9). وبسبب هذه الخاصية للقنوات، تنتشر الإثارة فقط إلى المنطقة التي لم تكن مشمولة في العملية في اللحظة السابقة، مما يؤدي إلى تكوين موجة موجهة وسريعة من الإثارة الكهربائية.



الشكل 7.8: جهد الفعل (Action Potential) وقنوات الصوديوم (Na+ Channels): يبدأ جهد الفعل (action potential) بنبضة كهربائية صغيرة، تؤدي إلى إزالة استقطاب منطقة معينة من الغشاء بشكل يتجاوز العتبة المحددة (threshold). يؤدي هذا إزالة الاستقطاب (depolarization) الأولي إلى فتح قنوات الصوديوم (Na+ channels)، مما يسمح بتدفق أيونات الصوديوم (Na+) إلى داخل الخلية، مما يعزز إزالة الاستقطاب للغشاء.في غضون حوالي 1 ميلي ثانية بعد فتحها، تتحول قنوات الصوديوم (Na+ channels) إلى الحالة غير النشطة (inactivated state). في هذه الحالة، تكون القنوات مغلقة أمام أيونات الصوديوم ولكنها لا يمكن أن تُفتح مجددًا. يؤدي إزالة الاستقطاب أيضًا إلى فتح قنوات البوتاسيوم (K+ channels)، مما يسمح لأيونات البوتاسيوم (K+) بالتدفق إلى خارج الخلية.عندما يتم استعادة استقطاب المنطقة الغشائية، تعود قنوات الصوديوم (Na+ channels) إلى الحالة المغلقة (closed state)، وتُغلق قنوات البوتاسيوم (K+ channels). عندها تقوم ناقلات الأيونات بإعادة تركيزات الصوديوم (Na+) والبوتاسيوم (K+) إلى مستوياتها الأصلية في منطقة الغشاء المحيطة.الحالات المختلفة لقنوات الصوديوم موضحة أسفل منحنى جهد الغشاء (membrane potential curve)، مما يوضح تسلسل فتح القنوات، انتقالها إلى الحالة غير النشطة، ثم العودة إلى الحالة المغلقة أثناء استعادة استقطاب الغشاء.



الشكل 7.9: حركة جهد الفعل (Action Potential) على طول المحور العصبي (Axon): نتيجة لتثبيط قنوات الصوديوم (Na+ channels) بسبب إزالة الاستقطاب (membrane depolarization)، فإن المنطقة المقابلة من غشاء المحور العصبي (الموضحة باللون الأحمر) لا يمكنها إطلاق جهد فعل (action potential) جديد لبضع ميلي ثوانٍ.

• هذه الخاصية تمنع جهد الفعل (action potential) من العودة إلى الوراء، مما يجعل انتشاره في اتجاه واحد فقط.

• ينتج عن ذلك موجة من الإثارة الكهربائية (wave of electric excitation) تتحرك بسرعة على طول المحور العصبي. يُفترض أن نقطة الإثارة الأولية تقع عند الطرف الأيسر من المحور العصبي، وتنتشر الموجة الكهربائية في اتجاه المنطقة غير المتأثرة في اللحظة السابقة، مما يولد حركة موجهة وسريعة للإشارة الكهربائية.

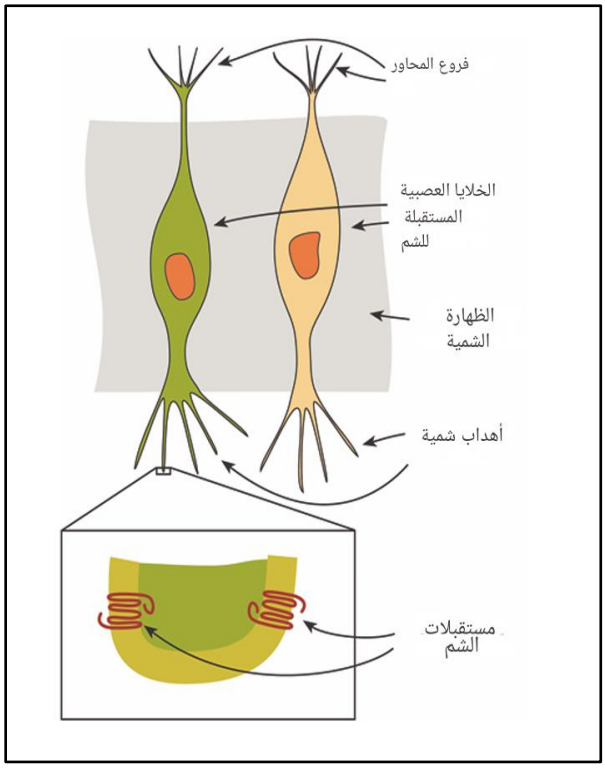
٧.٧. الإحساس بالرائحة

يمثل اكتشاف الروائح مثالًا جيدًا على مبادئ وآليات الإشارات الموصوفة في هذا الفصل. تبدأ العملية من مستقبلات GPCR الشمية (olfactory GPCR receptors) الموجودة في غشاء الخلايا العصبية الشمية في الأنف (الشكل 7.10). يمكن للمستقبلات أن ترتبط، بدرجات متفاوتة، بمجموعة من جزيئات الروائح. وبالمثل، يمكن لجزيء رائحة معين أن يرتبط بأنواع عديدة من المستقبلات الشمية. يوجد حوالي 400 جين مختلف للمستقبلات الشمية في البشر. ومع ذلك، فإن جميع المستقبلات الشمية الموجودة على سطح كل خلية عصبية تكون متطابقة.

ارتباط جزيء الرائحة بالمستقبل الشمي (olfactory receptor) يؤدي إلى تغييرات هيكلية (conformational changes) في البروتين. نتيجة لهذه التغييرات، يرتبط

المستقبل ويفعّل البروتين (G protein) G المقابل على الجانب الداخلي للغشاء. يقوم البروتين G بدوره بتنشيط الأدينيلات سيكلاز (adenylyl cyclase)، الذي يحفز تحويل ATP إلى cAMP. يقوم هذا النوكليوتيد بفتح قنوات أيونية مستجيبة لـ cAMP، مما يسمح لأيونات Ca2+ وNa+ بالدخول إلى الخلية، مما يؤدي إلى إزالة استقطاب غشاء الخلية العصبية وبدء جهد الفعل (action potential).

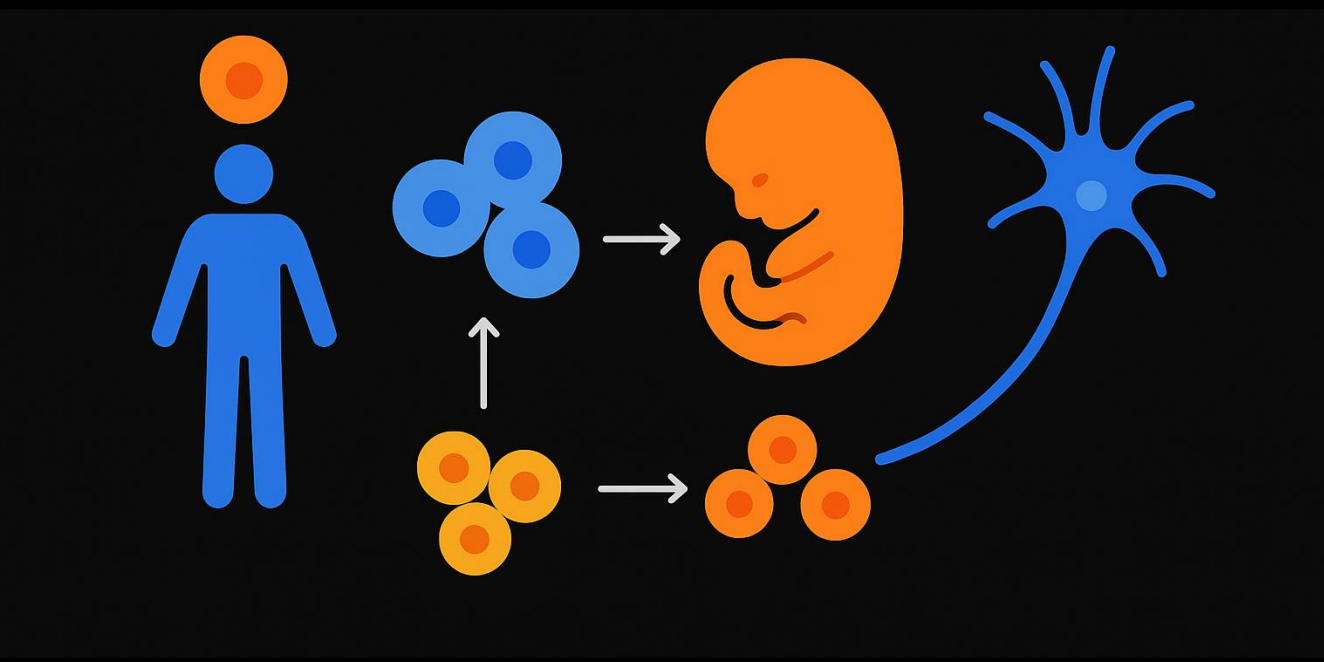
ينقل جهد الفعل المعلومات على طول المحور العصبي إلى الدماغ. جميع خطوات مسارات الإشارات المسؤولة عن الإحساس بالرائحة متطابقة في جميع الخلايا العصبية الشمية. تقتصر خصوصية الجزيئات العطرية المختلفة على المستقبلات الشمية (olfactory receptors) فقط. لذا، يجب على الدماغ معرفة العلاقة بين الخلايا العصبية ومستقبلاتها الشمية المحددة. وعلى الرغم من أننا لا نعرف التفاصيل الجزيئية لمعالجة الإشارة بواسطة الدماغ، إلا أننا نعلم أنه يؤدي هذه الوظيفة بكفاءة عالية.



الشكل 7.10: الخلايا العصبية الشمية (Olfactory receptor neurons) يُظهر الشكل أن أطوال المحاور العصبية (axons) الموضحة هنا قصيرة بشكل غير متناسب. يتم تمثيل خليتين عصبيتين بألوان مختلفة لتسليط الضوء على اختلاف المستقبلات الحسية (sensory receptors) الموجودة على الأهداب الشمية (olfactory cilia).

الفصل الثامن

الكائنات متعددة الخلايا وتطورها



الفصل الثامن

الكائنات متعددة الخلايا وتطورها

١.٨. الأنسجة في الجسم والاتصالات بين الخلايا

هناك أربعة أنواع أساسية من الأنسجة في جسم الحيوان: النسيج الضام (connective tissue) مثل أنسجة العظام والأوتار، النسيج العضلي (muscular tissue)، النسيج الطلائي (epithelial tissue)، والنسيج العصبي (nervous tissue).

تتكون هذه الأنسجة من أنواع مختلفة من الخلايا المتخصصة، وترتبط كل خلية بالخلايا الأخرى أو بـ المصفوفة خارج الخلوية (extracellular matrix). ونظرًا لأن المصفوفة لم يتم تناولها في هذا الكتاب، فإنه من المفيد وصف خصائصها باختصار.

تمثل المصفوفة خارج الخلوية (extracellular matrix) شبكة من البروتينات والخيوط السكرية المتعددة (polysaccharide filaments) التي تفرزها الخلايا المغروسة فيها (الشكل 8.1). يتم توفير القوة الميكانيكية للأنسجة بشكل رئيسي بواسطة بروتين الكولاجين (collagen) الخاص، الذي يشكل لوالب ثلاثية متينة جدًا.

اعتمادًا على بنية الشبكة، يمكن أن تكون المصفوفة صلبة كما في العظام، أو مرنة كما في الأوتار. يمكن زيادة صلابة المصفوفة بشكل كبير بسبب ارتباط أملاح الكالسيوم بالبروتينات والخيوط السكرية في المصفوفة، كما هو الحال في بنى العظام والأسنان.

في الأنسجة الضامة، تكون الخلايا معزولة عن بعضها البعض، لذا تتفاعل كل خلية فقط مع المصفوفة خارج الخلوية (extracellular matrix). يمكن للجزيئات الصغيرة، بما في ذلك البروتينات الصغيرة، أن تنتشر عبر المصفوفة، مما يسمح للخلايا المغروسة في المصفوفة بالحصول على جميع العناصر الغذائية اللازمة.

على الرغم من أن المصفوفة خارج الخلوية كثيفة نسبيًا، إلا أن الخلايا قادرة على التحرك والانقسام بداخلها. لتحقيق ذلك، تقوم الخلايا بإنشاء مساحة إضافية حول

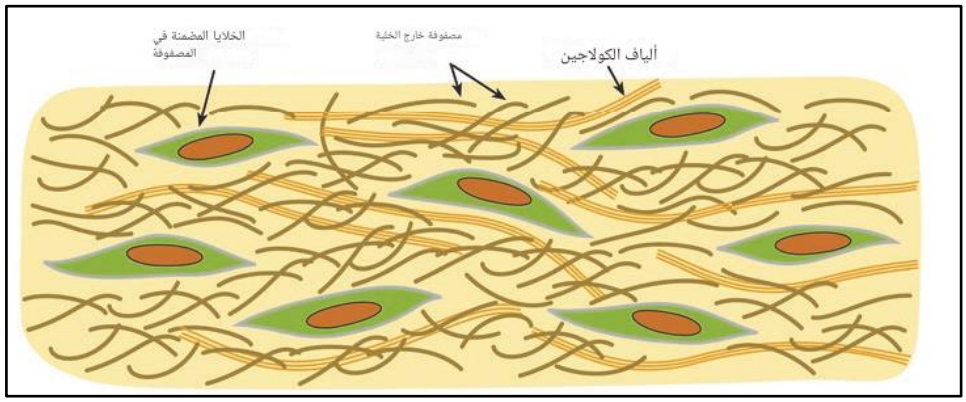
نفسها عن طريق هضم الأجزاء القريبة من المصفوفة. يتم تنفيذ عملية الهضم بواسطة إنزيمات خاصة تفرزها الخلية المتحركة أو المنقسمة. تبقى الإنزيمات مرتبطة بغشاء الخلية لمنع هضم أجزاء أخرى من المصفوفة. الخلايا قادرة على تغيير شكل المصفوفة وخصائصها الميكانيكية.

النسيج الضام (connective tissue) يكون دائمًا مغطى بنسيج طلائي (epithelial tissue)، كما هو موضح في الشكل 8.2. في النسيج الطلائي، تكون الخلايا متصلة وتشكل طبقة تُعرف باسم الظهارة (epithelia). ترتبط خلايا الظهارة أيضًا بطبقة رقيقة من المصفوفة خارج الخلوية (extracellular matrix) تُسمى الصفيحة القاعدية (basal lamina).

يمكن أيضًا لخلايا الأنسجة العضلية أن تكون مرتبطة بالمصفوفة. تعد ارتباطات الخلايا بالمصفوفة ذات أهمية كبيرة لتطور تلك الخلايا.

تُظهر الدراسات المخبرية أن الخلايا المقابلة غير قادرة على الانقسام إذا لم تكن مرتبطة بشكل صحيح بـ المصفوفة (matrix)، حيث تخضع لعملية الاستماتة (apoptosis) (وصفها بالتفصيل في القسم الأخير من هذا الفصل).

عندما تؤدي الطفرات إلى إضعاف الارتباطات وآليات التحكم بها في الخلايا السرطانية (cancer cells)، تنفصل الخلايا عن المصفوفة وتنتشر في الجسم، مما يؤدي إلى الانبثاث السرطاني (cancer metastasis).



الشكل 8.1: النسيج الضام (Connective tissue)

في الأنسجة الضامة الصلبة (solid connective tissues) مثل العظام والأسنان، تكون المصفوفة خارج الخلوية (extracellular matrix) مرتبطة بكمية كبيرة من أملاح الكالسيوم (calcium salt)، التي تشكل 70% من كتلة النسيج. تشكل الخلايا جزءًا صغيرًا فقط من كتلة النسيج.

الاتصالات بين الخلايا (أو الوصلات) هي سمة رئيسية للأنسجة في الكائنات متعددة الخلايا. وهي ضرورية للحفاظ على تنظيم الجسم ولتمرير الإشارات بين الخلايا. يمكن توضيح الأنواع النموذجية للوصلات من خلال النظر في خلايا النسيج الطلائي (الشكل 8.2). يتكون كل نوع من الوصلات من بروتينات خاصة.

بعض الوصلات تربط الخلايا المتجاورة مع بعضها البعض. ترتبط هذه الوصلات أيضًا بخيوط actin داخل الخلايا، مما يجعلها عنصرًا أساسيًا في الشبكة المستمرة للخيوط داخل النسيج (انظر الشكل 8.2). تساهم هذه الشبكة بشكل كبير في الخصائص الميكانيكية للنسيج الطلائي. تعمل الوصلات الضيقة، المعروفة بـ tight junctions (الشكل 8.3)، على سد الفجوات بين الخلايا، وهو أمر بالغ الأهمية لنسيج الجلد الطلائي، حيث يمنع هذا السد تسرب الجزيئات الصغيرة عبر النسيج الطلائي.

تُكوّن بعض الوصلات قنوات لتدفق الجزيئات القابلة للذوبان صغيرة الحجم بحرية من خلية إلى أخرى. بينما تُشكّل وصلات أخرى روابط بين الهيكل الخلوي لخلايا النسيج الطلائي والطبقة القاعدية، وتُعرف باسم وصلات تثبيت الخلية بالمصفوفة cell-matrix anchoring junctions.

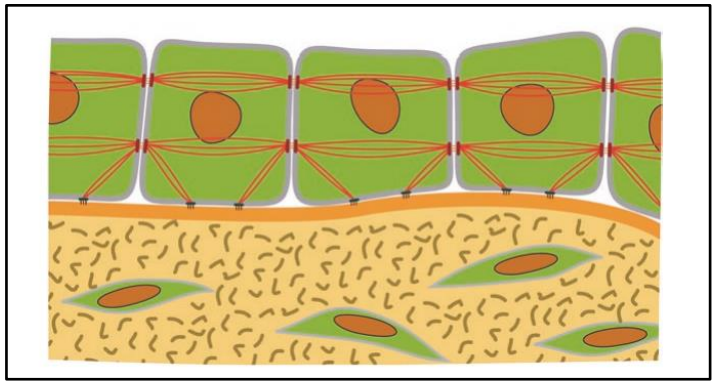
تُوسَّط وصلات تثبيت الخلية بالخلية بواسطة بروتينات عبر الغشاء تُعرف باسم cadherins. يمكن لجزيئين متماثلين من cadherins أن يرتبطا مع بعضهما البعض (الشكل 8.4). تمتد هذه البروتينات إلى الفضاء خارج الخلوي، مما يمنع الأغشية الخلوية للخلايا المتجاورة من التلامس المباشر. تتميز هذه البروتينات بخصوصية عالية لنوع الخلية، ويوجد أكثر من 180 نوعًا مختلفًا من cadherins مشفرة في الجينوم البشري. خلال تطور الكائن الحي، قد تنتقل بعض الخلايا من إنتاج نوع معين من cadherins إلى آخر، مما يغير من تفاعل الخلايا مع بعضها البعض. توجد أيضًا الوصلات الفجوية gap junctions، التي تتكون من بروتينات خاصة تشبه في هيكلها

بروتينات القنوات (الشكل 8.5). تتيح هذه الوصلات تبادل الأيونات غير العضوية والجزيئات الصغيرة الأخرى بين الخلايا.

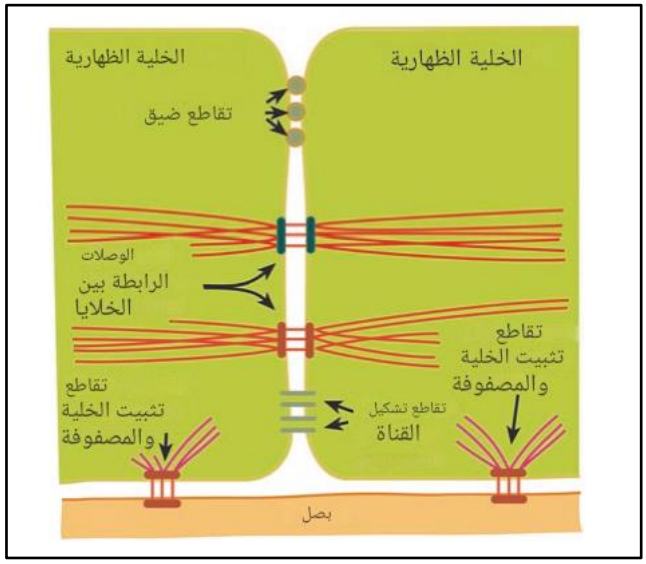
يُعد التبادل بين الخلايا مهمًا للغاية لتنظيم النشاط المتزامن للخلايا المتجاورة. تقوم الوصلات الفجوية gap junctions بربط داخل الخلايا المتجاورة مع بعضها البعض، لكنها تبقيها معزولة عن الفضاء خارج الخلوي. وعلى الرغم من أن الوصلات الفجوية ليست شديدة الانتقائية، فإن أنواعًا مختلفة منها تتميز بنفاذية مختلفة للجزيئات الصغيرة.

وكما هو الحال في قنوات الأيونات ion channels، يمكن أن تكون الوصلات الفجوية في حالة مفتوحة أو مغلقة، وذلك اعتمادًا على المحفزات التي تتلقاها من الخلايا. عادةً ما تتجمع الوصلات الفجوية في غشاء الخلية، ويحتوي كل تجمع على آلاف الوصلات.

بالطبع، هناك أيضًا وصلات بين خلايا أنسجة مختلفة. على وجه الخصوص، يمكن أن تُكوّن محاور الخلايا العصبية axons وصلات مع الخلايا العضلية (الشكل 8.6). تنقل هذه الوصلات إشارات تؤدي إلى انقباض العضلات.

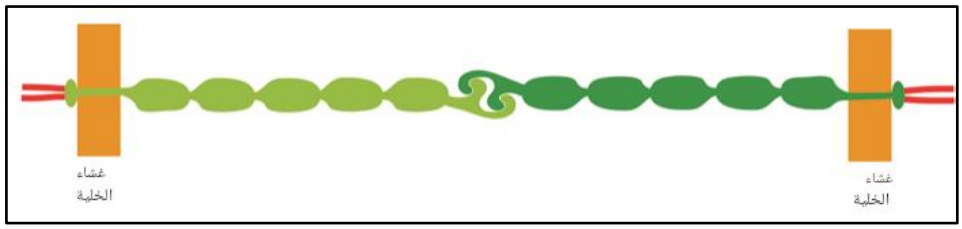


الشكل 8.2: مقطع من الأنسجة الضامة والأنسجة الطلائية. يتم ربط كل خلية من خلايا النسيج الطلائي (الموضحة باللون الأخضر مع نوى بنية اللون) بالخلايا المجاورة من نفس النسيج. تُشكل الخلايا الطلائية (في الأعلى) بطانة للأنسجة الضامة (في الأسفل). تشير الخطوط البنية الرقيقة داخل الخلايا الطلائية إلى شبكات microtubules.

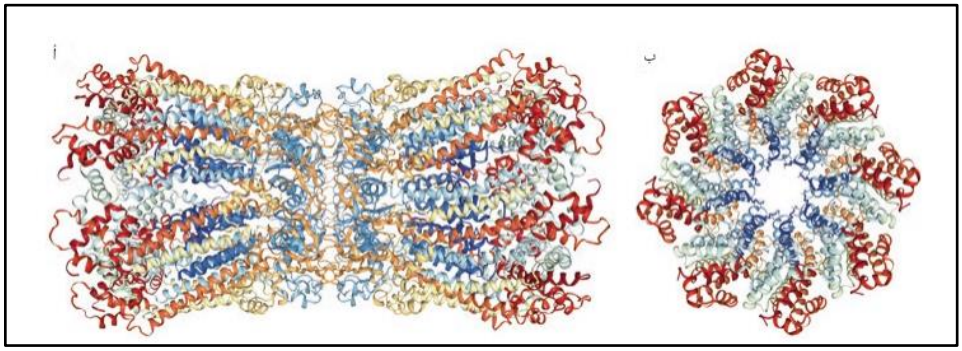


الشكل 8.3: الوصلات بين خلايا النسيج الطلائي. توجد وصلات تثبيت بين الخلايا cell-cell anchoring junctions ووصلات ضيقة tight junctions تعمل على سد الفجوة بين الخلايا. ترتبط وصلات التثبيت بنهايات خيوط actin filaments داخل الخلية. ترتبط هذه الخيوط بالوصلات على الجانبين المقابلين للخلية، كما هو موضح.

هناك أيضًا وصلات تُشكّل قنوات channel-forming junctions تسمح بتبادل الجزيئات الصغيرة بين الخلايا. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط الخلايا بالطبقة القاعدية basal lamina من خلال وصلات تثبيت الخلية بالمصفوفة cell-matrix anchoring junctions.



الشكل 8.4: الوصلات بين خليتين بوساطة بروتينات cadherins. تتكون هذه البروتينات عادةً من خمس وحدات فرعية متطابقة متصلة معًا خارج الخلايا. يمكن أن ترتبط بروتينات cadherins المتطابقة المعروضة على سطح الخلايا المتجاورة مع بعضها البعض.

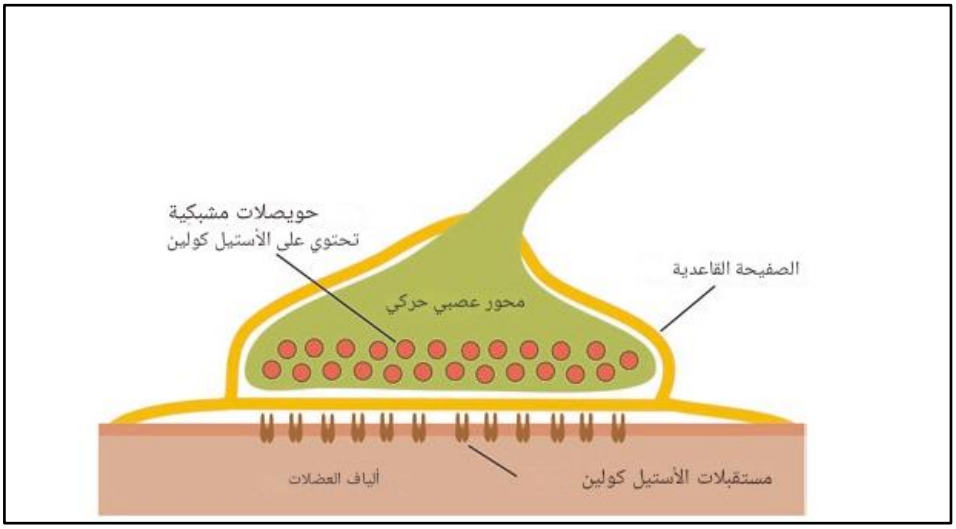


الشكل 8.5: هيكل الوصلة الفجوية gap junction (PDB ،Oshima et al., 2016؛ PDB ID: 5H1Q). (أ) تتكون الوصلة من بروتينين غشائيين متماثلين يسمى hemichannels، حيث يشكلان ثنائيًا dimer. يمر كل مونومر عبر غشاء الخلية الخاصة به، مما يجعل الثنائي يربط داخل خليتين متجاورتين عبر قناة، كما هو موضح بوضوح في العرض الجانبي للبروتين (ب). يبلغ قطر القناة حوالي 1.5 نانومتر. تم الحصول على الصور من RCSB PDB باستخدام أداة الجزيئات الحيوية Molecular Biology Toolkit (Moreland et al., 2005, BMC Bioinformatics, 6:21).

٢.٨. تطور الكائنات متعددة الخلايا

يُعد تطور الكائنات متعددة الخلايا شديدة التعقيد من بويضة مخصبة واحدة أحد أعظم الظواهر المدهشة في الحياة. على الرغم من أن دراسة التطور موضوع صعب للغاية للتحقيق، فإن هناك عاملًا يُسهِّل التقدم في هذا المجال. تبين أن عملية التطور تتبع نفس المبادئ في جميع الكائنات متعددة الخلايا، مما يتيح لنا تعلم الكثير عن تطور الفقاريات، مثل البشر، من خلال دراسة أبسط الحيوانات.

اليوم، تُفهم العديد من المبادئ الأساسية للتطور بشكل جيد، على الرغم من أن بعض الأسئلة المهمة لا تزال بحاجة إلى إجابات.



الشكل 8.6: الوصلة العصبية العضلية neuromuscular junction. يُغطى الطرف المحوري axon terminal بطبقة قاعدية basal lamina. يتم نقل الإشارة اللازمة لانقباض العضلات إلى الخلايا العضلية عبر جزيئات acetylcholine التي يتم إفرازها من الحويصلات المشبكية synaptic vesicles. تمر هذه الجزيئات عبر الطبقة القاعدية للوصول إلى مستقبلات acetylcholine receptors.

١.٢.٨. الآلية الأساسية للتطور

لنبدأ بتحديد مشكلتين واضحتين تواجهاننا عند التفكير في التطور.

1. السؤال الأول: كيف تعرف البيضة الملقحة (Zygote) التنظيم الهيكلي الكامل للحيوان البالغ؟

بالطبع، يجب أن نقبل بحقيقة أن كل المعلومات اللازمة مكتوبة في الجينوم الخاص بالبيضة المخصبة. نحن نفهم إلى حد كبير كيفية ترميز بنية البروتينات وتنظيم نشاطها في الجينوم. ومع ذلك، هذا لا يفسر تمامًا التحولات شديدة التنسيق التي تحدث في الجنين أثناء التطور. لذلك، علينا تحديد نوع المعلومات المحددة المطلوبة لهذه العملية وكيفية ترميزها في الجينوم.

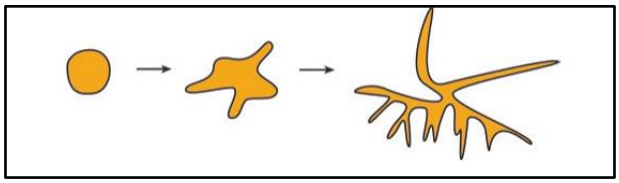
2. السؤال الثاني: كيف يمكن لحيوان معقد التركيب أن يتطور من خلية واحدة؟

رغم صعوبة تخيل ذلك، إلا أن هذا ممكن لأن تعقيد الكائن الحي يمكن أن يزداد تدريجيًا من خلال خطوات بسيطة نسبيًا. على سبيل المثال، يمكن تشكيل نظام أنبوبي متفرع تدريجيًا عبر النمو من كرة، كما هو موضح في الشكل 8.7.

العمليات الرئيسية التي تسهم في التطور

1. انقسام الخلايا (Cell Division): تزداد أعداد الخلايا الإجمالية من خلال عملية التكاثر الخلوي. هذه العملية واضحة نسبيًا، رغم أن بعض الخلايا يجب أن تموت أثناء التطور. كما يساهم الانقسام الخلوي في تنويع الخلايا، إذ يمكن أن تكون الخلايا البنوية مختلفة عن بعضها البعض كما سنشرح لاحقًا.

2. تنويع الخلايا وتخصصها (Cell Diversification and Specialization): تنويع الخلايا يحدث بسبب الإشارات المختلفة القادمة من خلايا أخرى. تعتمد التغيرات التي تحدث في الخلية على هذه الإشارات والحالة الداخلية لتلك الخلية. لذلك، يمكن لنفس الإشارة أن تسبب تغيرات مختلفة تمامًا في خلايا مختلفة. يمكن أن يؤدي تطور الخلايا الفردية إلى تغييرات كبيرة في شكل وتنظيم العضو.



الشكل 8.7: التكوين التدريجي للهيكل المعقد من هيكل بسيط, تُظهر الصورة أن غلافًا كرويًا ابتدائيًا من الخلايا يتطور إلى بنية متفرعة من خلال تمديد سطحه في مواقع معينة. يحدث هذا التمدد بسبب الانقسامات الخلوية المنظمة في هذه المواقع. يتم تشكيل الشبكات الأنبوبية، مثل نظام الأوعية الدموية، بهذه الطريقة.

3. حركة الخلايا (Cell Movement): تحرك الخلايا لتغير موقعها داخل الكائن الحي. نتيجة لذلك، قد تصبح الخلية بعيدة جدًا عن مكان نشأتها. تسهم حركة الخلايا بشكل كبير في عملية التطور.

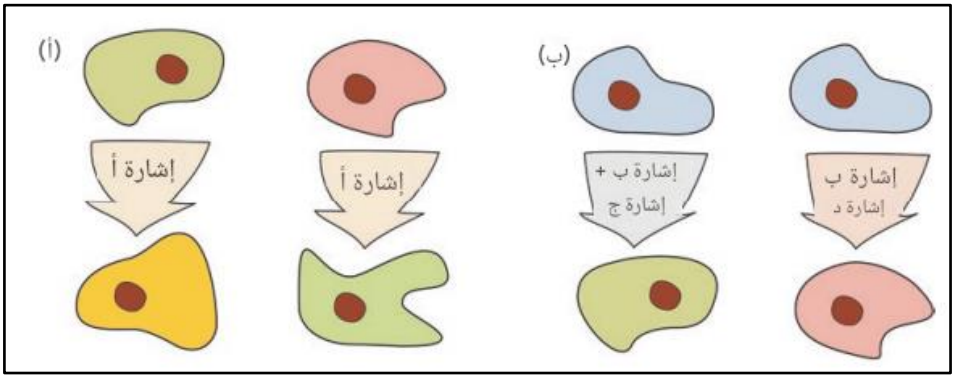
يُعد تطور الكائن الحي متعدد الخلايا عملية تجميع ذاتي (Self-Assembly)، حيث تلعب التفاعلات المحددة بين الخلايا دورًا أساسيًا. تختار كل خلية سلوكها بناءً على الإشارات التي تستقبلها من الخلايا الأخرى، وخاصة الخلايا المجاورة. يعتمد رد فعل الخلية أيضًا على الإشارات التي تلقتها سابقًا وعلى سلالة الخلية التي تحدد دورها في تطور الكائن الحي.

يمكننا القول إن لكل خلية "ذاكرة" تحدد استجابتها للإشارات الجديدة من الخلايا الأخرى. يتم تسجيل التجارب السابقة للخلية في حالة الكروماتين (Chromatin) ومجموعة منظمات النسخ (Transcription Regulators) التي تمتلكها الخلية في تلك اللحظة.

٢.٢.٨. تمايز الخلايا في تطور الكائن الحي

تمتلك جميع خلايا الكائن الحي متعدد الخلايا البالغ نفس الجينوم تمامًا، لكن الاختلاف بينها يكمن في التعبير الجيني المختلف لكل خلية. التمايز كعملية تدريجية متعددة الخطوات يتم تمايز الخلايا تدريجيًا خلال عملية تطور الكائن الحي. تصبح الخلايا أكثر تخصصًا مع مرور الوقت، مما يقلل من الخيارات المتاحة لكل خلية لمزيد من التخصص. في النهاية، تصل الخلايا إلى التخصص النهائي وتنتظم في هياكل معقدة جدًا. التمايز نتيجة للإشارات الخلوية تتخصص الخلايا استجابةً للإشارات التي تستقبلها من الخلايا الأخرى. ومن المثير للاهتمام أن عددًا قليلًا فقط من الجزيئات يتحكم في عملية الإشارة أثناء التطور، وتكاد تكون هذه الجزيئات نفسها موجودة عبر جميع الكائنات الحيوانية. يتم استخدام هذا العدد المحدود من جزيئات الإشارة بشكل متكرر أثناء تطور الكائن الحي تؤدي الإشارات نفسها إلى نتائج مختلفة لأنها تتفاعل مع مجموعات متنوعة من البروتينات التي يتم التعبير عنها في الخلية في لحظة معينة (الشكل a8.8).

يمكن لأكثر من منظم واحد أن يؤثر على خلية واحدة، ويعتمد استجابة الخلية على مجموعة المنظمين (الشكل b8.8).



الشكل 8.8: آليتان لتوليد استجابات خلوية مختلفة للإشارات من الخلايا الأخرى

(a) الإشارة نفسها تؤدي إلى تغييرات مختلفة في خليتين مختلفتين.

(b) مجموعات مختلفة من إشارتين متزامنتين تؤدي إلى تغييرات مختلفة في خليتين متطابقتين.

عادةً ما تستقبل الخلية الإشارات من جزيئات أخرى من خلال ارتباط signaling molecules المفرزة بـ transmembrane receptors المتوافقة معها. يؤدي هذا الارتباط إلى سلسلة من التغيرات التشكلية والكيميائية في البروتينات داخل الخلية، وأهمها phosphorylation (انظر الفصل 7). وفي نهاية هذه السلسلة، يوجد جين منظم للنسخ أو بضعة جينات لمنظمات تعمل على تنظيم جينات مختلفة. تتكون المنطقة التنظيمية لكل جين في الكائنات حقيقية النواة من آلاف nucleotides، مما يعني أن النسخ يمكن تنظيمه بواسطة العديد من البروتينات وبطرق مختلفة.

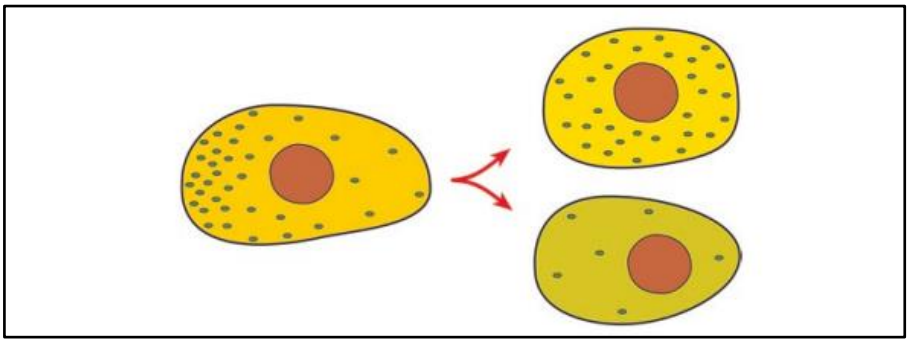
عادةً ما ينتج عن انقسام الخلية خليتان بنتان متطابقتان، ولكن هذا ليس الحال دائمًا. في ظل ظروف معينة، تكون الخلايا البنت مختلفة، وهذا يساهم بشكل كبير في cell differentiation أثناء التطور المبكر. يمكن أن يحدث هذا asymmetric division عندما يتم إنتاج بعض الجزيئات في موقع معين من الخلية الأم، مما يخلق احتمالًا لتوزيعها بشكل غير متساوٍ داخل الخلية (الشكل 8.9).

بعد التنوع الأولي، يمكن توليد المزيد من أنواع الخلايا من خلال عملية تُعرف باسم sequential induction. لنفترض أن مجموعتين من الخلايا المختلفة على اتصال.

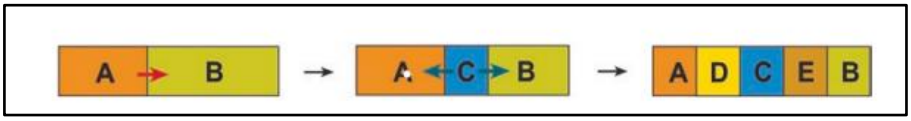
يمكن للخلايا في إحدى المجموعات أن ترسل إشارة إلى الخلايا في المجموعة الأخرى التي تقع في جوار قريب. يتم نقل signaling molecules عن طريق الانتشار، عادةً لمسافة تصل إلى 1 مم. يمكن للخلايا التي تتلقى الإشارة أن تتخصص بطريقة ثالثة (الشكل 8.10)، مما يزيد العدد الإجمالي لأنواع الخلايا بمقدار نوع واحد. تُستخدم هذه الطريقة في التنوع مرارًا وتكرارًا لتحسين بنية الكائن الحي أثناء تطوره.

٣.٢.٨. التكوين الشكلي

تُعد differentiation (تمايز) الخلايا جانبًا واحدًا فقط من جوانب التطور. الجانب التالي هو تكوين الأعضاء المحددة، وهي العملية التي تُعرف باسم morphogenesis. لا تزال جميع الأسئلة المتعلقة بهذه العملية غير مفهومة بشكل كافٍ، كما سنناقش أدناه.



الشكل 8.9 :الانقسام غير المتماثل للخلية أثناء التطور. تختلف الخلايا البنت نتيجة التوزيع غير المتساوي لبعض الجزيئات في cytoplasm الخلية الأم.



الشكل 8.10: رسم توضيحي لتنوع الخلايا من خلال sequential induction. في البداية، ترسل الخلايا A إشارة (موضحة بالسهم) إلى الخلايا B القريبة منها. نتيجةً لهذه الإشارة، يتحول جزء من الخلايا B إلى النوع C. بعد ذلك، ترسل الخلايا C إشارة إلى أقرب الخلايا A وB (موضحة بسهمين). تعمل هذه الإشارة على تحويل أجزاء من الخلايا A وB إلى النوعين D وE، على التوالي.

بالتأكيد، تلعب migration (هجرة) الخلايا داخل الجنين النامي دورًا مهمًا هناك. سنبدأ أولًا بدراسة كيفية تنظيم هذه الهجرة.

تم وصف كيفية تفاعل الخلايا داخل جسم الكائن البالغ في بداية هذا الفصل. هذا التفاعل معقد ودقيق للغاية. على وجه الخصوص، تعرض الخلايا المتطابقة بروتينات cadherins المتطابقة على سطحها، والتي تربط الخلايا من نفس النوع معًا (انظر الشكل 8.4). لذلك، لبدء الهجرة، يجب على الخلية أن تتلقى إشارة خارج الخلية لتقليل هذا الالتصاق.

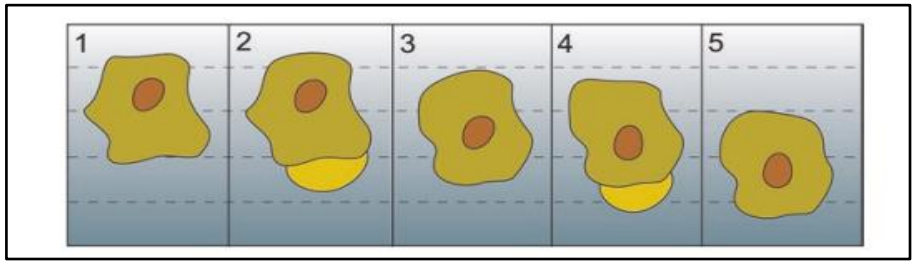
يمكن توجيه اتجاه الحركة بطرق مختلفة. على سبيل المثال، يمكن أن تتحرك الخلايا على طول شبكة الأنسجة الضامة التي تتشكل في وقت سابق داخل الجنين. هذا ما يحدث في حالة myoblasts، وهي الخلايا السلفية لخلايا العضلات. أثناء رحلتها، تختبر myoblasts موقعها باستمرار من خلال التحقق من الالتصاق بالخلايا المحيطة.

يمكن أن تساعد extracellular matrix للأنسجة الضامة في حركة الخلايا. يتم تحديد نهاية رحلتها بواسطة المستقبلات ذات الالتصاق القوي بـ myoblasts، وهو المكان الذي تتشكل فيه عضلات الجسم في النهاية.

بشكل عام، لا تقوم الأنسجة الضامة بتوجيه حركة الخلايا فحسب، بل تُشكِّل أيضًا الأعضاء التي تتكون من الخلايا المهاجرة في مواقع مختلفة.

طريقة أخرى لتوجيه حركة الخلايا هي من خلال تدرج extracellular ligand. يجب أن يتم إفراز ligand بواسطة الخلايا الموجودة في الموقع المستهدف. بالطبع، يتطلب chemotaxis وجود مستقبلات ligand على سطح الخلية المتحركة.

تحدث حركة الخلية عبر بروزات على أحد جانبي الخلية، يتبعها انكماش في الجانب المقابل (الشكل 8.11). يتم تحديد اتجاه هذه الحركة من خلال التدرج الخاص بمادة في البيئة المحيطة داخل extracellular space.

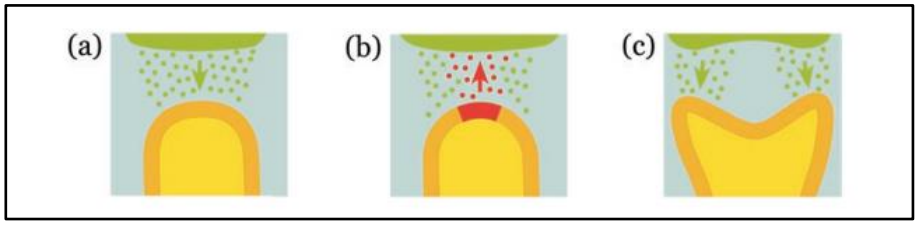


الشكل 8.11: حركة الخلية على طول تدرج extracellular ligand. تزداد تركيزات ligand من الأعلى إلى الأسفل، وتتحرك الخلية في هذا الاتجاه. يظهر جزء جديد (موضح بلون أفتح) على أحد جانبي الخلية في المنطقة ذات التركيز الأعلى من ligand. في الوقت نفسه، تنكمش الخلية على الجانب المقابل. يُظهر الرسم خمس مواقع متتالية للخلية.

عندما تستقر كمية كافية من الخلايا المطلوبة في الموقع المناسب داخل الجسم النامي، يجب عليها تشكيل العضو. يعتمد مصير الخلية في هذه العملية على cadherins المكشوفة على سطح الخلية. أثناء عملية التجميع الذاتي هذه، يمكن للخلية أن تتلقى إشارات من الخلايا المجاورة، مما يغير cadherins المكشوفة. يؤدي ذلك إلى تغيير خصوصية تفاعل الخلية مع الجيران، وبهذه الطريقة يمكن تشكيل نموذج أولي بسيط للعضو. تدريجيًا، ينمو هذا النموذج الأولي ويتطور إلى شكله النهائي.

تتكون أعضاء جسم الحيوان من العديد من الخلايا المختلفة. وبالمثل، تختلف مجموعات الجينات المعبر عنها في هذه الخلايا. ومع ذلك، يتبين أن تنظيم الجينات التي تحدد تطور عضو كامل يمكن أن يتم التحكم فيه بواسطة منظم نسخ رئيسي واحد (master transcription regulator). يمكن لمنظم النسخ الرئيسي أن يتحكم في تعبير ما يصل إلى 50 جينًا في وقت واحد. أحد الأمثلة البارزة على ذلك تم اكتشافه في التجارب على ذبابة الفاكهة Drosophila، وهي واحدة من الكائنات المفضلة لدراسة تطور الحيوانات. تتحكم عملية تكوين العيون في الذبابة بواسطة منظم النسخ الرئيسي المعروف باسم eyeless. عندما قام الباحثون بالتعبير صناعيًا عن eyeless في مجموعة من الخلايا التي كانت أسلافًا للأرجل، تشكلت عيون على الأرجل.

يلعب التفاعل بين خلايا العضو النامي والأنسجة المحيطة دورًا مهمًا في morphogenesi. يعد تفرع شجرة القصبات الهوائية في رئة الفقاريات النامية مثالًا جيدًا على مثل هذه العملية. يجب أن تكون الشجرة متفرعة بشكل كبير لزيادة سطح الممرات الهوائية التي تنقل الأكسجين إلى الرئة. يشارك على الأقل نوعان من ligands في تنظيم تفرع الشجرة النامية. تبدأ العملية من برعم. تفرز الخلايا في الأنسجة المحيطة الموجودة بالقرب من برعم الشجرة النامية ligand A (الشكل 8.12). يحفز هذا ligand امتداد البرعم. من ناحية أخرى، يفرز طرف البرعم ligand B لتثبيط إنتاج A بالقرب من طرف البرعم. يؤدي هذا إلى تفرع البرعم النامي.



الشكل 8.12: تفرع شجرة القصبات الهوائية. (a) يتم إفراز ligand A بواسطة الخلايا الجنينية (باللون الأخضر) المحيطة ببرعم الشجرة النامية. يحفز ligand امتداد البرعم في اتجاه ligand. (b) تفرز الخلايا الطلائية (باللون البني الفاتح) عند طرف الفرع النامي ligand B (باللون الأحمر)، والذي يمنع إنتاج ligand A بواسطة الخلايا الأقرب. (c) كنتيجة لذلك، تظهر مركزان لإنتاج ligand A. يقوم ligand A الآن بتحفيز تكوين نقطة تفرع جديدة.

٤.٢.٨. الحجم والتوقيت

بشكل عام، تُكتب المعلومات المتعلقة بـ morphogenesis في DNA ضمن شبكات إشارات معقدة ومتطورة للغاية تنظم منظمات النسخ. توفر الحلقات العديدة من التغذية الراجعة الإيجابية والسلبية التفاعل اللازم بين خلايا الكائن النامي. وعلى الرغم من أن جميع تفاصيل هذه العملية ليست معروفة بالكامل، إلا أن المبادئ العامة لخطواتها تبدو مفهومة الآن. ومع ذلك، هناك مشكلتان رئيسيتان في هذه العملية تستحقان اهتمامًا خاصًا.

المشكلة الأولى هي تحديد حجم الأعضاء وحجم الكائن الحي بأكمله. بطريقة ما، يجب على الكائن الحي أن يقيس حجم الأعضاء النامية لإرسال إشارات لإيقاف نموها عند بلوغها أحجامًا معينة. وعلى الرغم من وجود فهم جيد للإشارات التي تنظم نمو الأعضاء، يبقى من الغموض كيفية تحديد توقيت هذه الإشارات أو كيف يقوم الكائن الحي النامي بتقييم حجمه.

بشكل عام، يعتمد حجم العضو على عدد الخلايا وعلى حجم (حجم الخلايا الفردية). (كما يعتمد أيضًا على حجم الأنسجة خارج الخلوية، لكننا سنتجاهل ذلك الآن). إذًا، ما نوع المعلومات التي يكتشفها الكائن الحي؟ العدد الإجمالي للخلايا أم حجم العضو؟

اتضح أن الإجابة تعتمد على الكائن الحي. في النباتات، غالبًا ما يتم الحفاظ على العدد الإجمالي للخلايا في العضو ثابتًا. عندما يتم مضاعفة حجم الخلايا بشكل اصطناعي، يتضاعف حجم العضو أيضًا. ومع ذلك، فإن الثدييات تراقب حجم العضو بدلاً من العدد الإجمالي للخلايا في هذا العضو. هناك طريقة لتقليل أو زيادة عدد الخلايا في بعض الحيوانات، وقد أظهرت التجارب ذات الصلة أن تغيير عدد الخلايا لا يؤثر على حجم الحيوان.

هناك إشارات يتم إرسالها بواسطة منظمات خاصة تُعرف باسم hormones، والتي تؤثر على نمو الكائن الحي بأكمله. عادةً ما يتم إفرازها بواسطة غدة خاصة في bloodstream وتنتشر عبر الجسم بأكمله. تؤثر بعض الهرمونات على نشاط مئات الجينات. يعد growth hormone مثالًا على مثل هذا المنظم. يؤدي إنتاجه المفرط إلى زيادة حجم الكائن الحي عن المعدل الطبيعي، بينما يؤدي نقص هذا الهرمون إلى dwarfism (القزامة).

تساعد hormones في تحقيق التزامن بين نمو الأجزاء الفردية للكائن النامي، وهو أمر بالغ الأهمية. إذا تمت مزامنة جميع العمليات بشكل جيد، فقد يكون من الكافي مراقبة تقدم عدد قليل من هذه العمليات لتقييم حجم الجسم النامي. ومع ذلك، لا تزال الطرق المحددة لمعالجة حجم الجسم قيد الاكتشاف.

٣.٨. الخلايا الجذعية

هدف عملية التطور هو الوصول إلى كائن حي بالغ يعمل بكفاءة وقادر على التكاثر. ومع ذلك، لا يعني هذا أن إنتاج الخلايا الجديدة يتوقف بمجرد تحقيق هذا الهدف. في معظم أنسجة الكائنات الحية البالغة، تكون الخلايا في حالة تجدد دائمة، حيث تموت الخلايا القديمة ويتم استبدالها بخلايا جديدة. يمكن أن تعيش الخلايا الجسدية في جسم الإنسان من بضعة أيام إلى عدة سنوات.

يُعتبر التجدد ضروريًا لإصلاح وتجديد الأنسجة والأعضاء. ومع ذلك، يتكون الكائن الحي البالغ أساسًا من خلايا متمايزة بالكامل وغير قادرة على الانقسام. يصبح هذا التجدد ممكنًا بفضل stem cells، التي تكون دائمًا موجودة في الجسم البالغ.

تُعد stem cells خلايا غير متمايزة بالكامل، وقادرة على إنتاج أنواع مختلفة من الخلايا المتمايزة بشكل كامل. في السنوات الأخيرة، جذبت stem cells اهتمامًا كبيرًا بسبب الأمل في استخدامها في تجديد أجزاء مختلفة من جسم الإنسان. أدناه، نستعرض بإيجاز الخصائص الرئيسية للخلايا الجذعية لتقديم فكرة عن عملية تجدد الخلايا.

١.٣.٨. الخصائص العامة للخلايا الجذعية

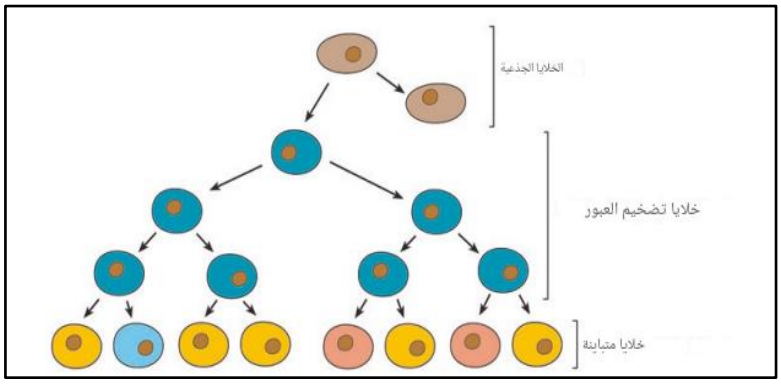
هناك العديد من أنواع stem cells، وكل نوع منها مسؤول عن تجديد نسيج معين في جسم الثدييات. لا تُعتبر الخلايا الجذعية عامة الاستخدام، لذلك فإن انقسام الخلايا الجذعية من نوع معين يمكن أن ينتج خلايا متمايزة بالكامل من أنواع معينة فقط. وبالتالي، تُوفر الخلايا الجذعية المختلفة تجديد أنسجة الجلد، وبطانة الأمعاء، والأنسجة الضامة المختلفة، والعضلات، وخلايا الدم، وغيرها.

تتمتع الخلية الجذعية القادرة على الانقسام بقدرة على إنتاج عدة أنواع مختلفة من الخلايا المتمايزة بالإضافة إلى خلايا جذعية من نفس النوع. يعتمد مصير الخلايا البنت الناتجة على الإشارات القادمة من البيئة المحلية. في المتوسط، تكون لدى كل خلية بنت فرصة بنسبة 50% لتصبح خلية جذعية وفرصة بنسبة 50% للدخول في مسار terminal differentiation. وبهذا الشكل، يتم الحفاظ على العدد الإجمالي للخلايا الجذعية من أي نوع معين طوال عمر الكائن البالغ.

عادةً ما تنقسم stem cells ببطء، ولتسريع عملية تجديد الخلايا المتمايزة، يشمل المسار من الخلايا الجذعية إلى الخلايا المتمايزة تكوين خلايا وسيطة تعرف بـ transit-amplifying cells (الشكل 8.13). تظل هذه الخلايا الوسيطة متعددة القدرات multipotent. تمر هذه الخلايا بعدد معين من الانقسامات السريعة قبل أن تنتقل إلى التمايز النهائي.

الحقيقة أن stem cells لا تخضع للعديد من جولات الانقسام تُقلل من احتمال حدوث طفرات في genome ، وهو أمر بالغ الأهمية لأنها يجب أن تؤدي وظائفها بشكل صحيح طوال حياة الكائن الحي.

من ناحية أخرى، لا تستطيع transit-amplifying cells القيام إلا بعدد محدود من الانقسامات، ولذلك فإن الطفرات التي قد تحدث في DNA الخاص بها ليست ذات أهمية حرجة. في بعض لحظات الحياة، قد تكون هناك حاجة إلى كمية أكبر من stem cells في نسيج معين، ويستجيب الكائن الحي لهذه الحاجة بشكل مناسب.



الشكل 8.13: المسار من stem cells إلى terminally differentiated cells. يمكن للخلايا الجذعية المنقسمة أن تقوم إما بتكرار نفسها أو إنتاج transit-amplifying cells. تمر هذه الخلايا الوسيطة بسرعة بعدد قليل من جولات الانقسام، ثم تنتج أنواعًا مختلفة من الخلايا المتمايزة التي لا تكون قادرة على الانقسام.

على الرغم من أن تجديد الأنسجة يبدأ عادة من الخلايا الجذعية stem cells، إلا أن هناك بعض الاستثناءات. فخلايا البنكرياس المتمايزة بالكامل المنتجة للإنسولين

insulin-producing cells قادرة على الانقسام وتجديد مجموعتها بنفسها. وبالمثل، فإن خلايا الكبد hepatocytes قادرة على الانقسام ويمكن أن تزيد من معدل الانقسام بشكل كبير عند الحاجة.

من ناحية أخرى، هناك بعض الأنسجة مثل خلايا الشعر الحسية sensory hair cells في الأذن والخلايا المستقبلة للضوء photoreceptors في العين لا يمكن تجديدها خلال فترة حياة البالغين. وعندما يتم فقدان بعض هذه الخلايا، فإنها تُفقد بشكل دائم. ولهذا السبب، تتراجع حاسة البصر vision والسمع hearing مع التقدم في العمر.

٢.٣.٨. تجديد الدم

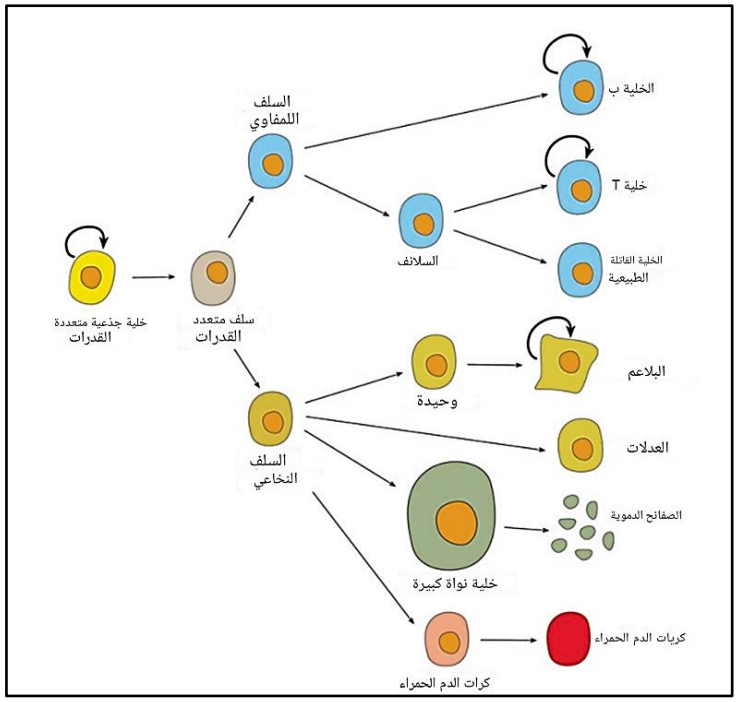
سننظر الآن في تجديد خلايا الدم كمثال على تجديد الأنسجة. يتكون الدم من خلايا الدم الحمراء أو كريات الدم الحمراء erythrocytes، وخلايا الدم البيضاء أو كريات الدم البيضاء leukocytes. تقوم كريات الدم الحمراء بنقل الأكسجين إلى جميع أنسجة الجسم تقريبًا والتخلص من ثاني أكسيد الكربون. أما كريات الدم البيضاء، فهي مسؤولة عن الاستجابة المناعية للكائن الحي، وتشمل الخلايا اللمفاوية lymphocytes، والخلايا الحبيبية granulocytes، والبلعميات macrophages. في الفصل العاشر، سنتناول خلايا الجهاز المناعي بالتفصيل.

تسمح الدورة الدموية من خلال شبكة الأوعية الدموية blood vessels بالتوصيل السريع للخلايا اللازمة إلى أي نسيج من أنسجة الجسم. شبكة الأوعية الدموية قادرة على إعادة التشكيل بسرعة والتكيف لتوصيل كميات متزايدة من خلايا الدم إلى الأماكن التي تكون فيها الحاجة ماسة، وإصلاح الإصابات، ومكافحة العدوى. في حين تبقى كريات الدم الحمراء دائمًا داخل الأوعية الدموية، تستخدم كريات الدم البيضاء الدورة الدموية فقط كنظام نقل لتوصيلها إلى المواقع المطلوبة، حيث تهاجر خارج الأوعية الدموية إلى المكان المستهدف.

مثل العديد من الخلايا الأخرى في الجسم، تتمتع خلايا الدم بعمر محدود، حوالي 4 أشهر في المتوسط، ولذلك فهي في حالة تجديد مستمر. يتم إنتاج جميع أنواع خلايا الدم المختلفة من الخلايا الجذعية stem cells المشتركة، والتي تقع في نخاع

العظام bone marrow. ويعتبر العدد الإجمالي للخلايا الجذعية في الدم صغيرًا نسبيًا، ولذلك يتعين على خلايا السلف progenitors، المعروفة أيضًا بالخلايا الممرية transit-amplifying cells، أن تمر عبر انقسامات متعددة لإنتاج كمية كافية من الخلايا المتمايزة بالكامل.

تقوم خلايا السلف بالانقسام بسرعة، لكن عدد انقساماتها محدود. بعد هذه الانقسامات، تخضع الخلايا لعملية التمايز النهائي terminal differentiation. ومع ذلك، يمكن لبعض خلايا الدم البيضاء leukocytes المتمايزة بالكامل أن تنقسم، وهو أمر ذو أهمية خاصة للخلايا اللمفاوية البائية B lymphocytes أو B cells.



الشكل 8.14 يوضح تكوين أنواع مختلفة من خلايا الدم من الخلية الجذعية متعددة القدرات multipotent common stem cell. يمكن لانقسام الخلية الجذعية متعددة القدرات أن ينتج مزيدًا من الخلايا الجذعية أو خلايا سلف متعددة القدرات multipotent progenitors، والتي تكون قادرة على الانقسام السريع. تقوم خلايا السلف والخلايا الطليعية precursors في النهاية بتكوين خلايا الدم الحمراء red blood cells وخلايا الدم البيضاء white blood cells المتمايزة بالكامل.

الخلايا البائية B cells، والخلايا التائية T cells، والبلعميات macrophages قادرة على الانقسام لزيادة أعدادها. يوضح الشكل مخططًا مبسطًا لهذه العملية.

تشكل كريات الدم الحمراء erythrocytes أكثر من 99% من العدد الإجمالي لخلايا الدم. في نهاية تطورها، تكون هذه الخلايا معبأة بكثافة بمادة الهيموغلوبين hemoglobin ولا تحتوي على أي من العضيات الخلوية المعتادة، بما في ذلك الأنوية. حيث يتم التخلص من جميع العضيات خلال مرحلة التطور. لذا يمكن اعتبار كريات الدم الحمراء بمثابة أكياس تحتوي على بروتين الهيموغلوبين، الذي يرتبط بالأكسجين O2 وثاني أكسيد الكربون CO2. من الواضح أن كريات الدم الحمراء لا يمكنها الانقسام. وفي جسم الإنسان، تعيش هذه الخلايا حوالي 4 أشهر قبل أن يتم تدميرها وهضمها بواسطة البلعميات macrophages.

على العكس من كريات الدم الحمراء، تتكون كريات الدم البيضاء leukocytes من عدة أنواع من الخلايا. تقوم الخلايا البائية B cells بإنتاج الأجسام المضادة، التي تشكل عنصرًا رئيسيًا في الجهاز المناعي التكيفي adaptive immune system. بينما تُعد الخلايا التائية T cells جزءًا من الجهاز المناعي التكيفي أيضًا، حيث تقتل الخلايا المصابة بالفيروسات والبكتيريا وتنشط الخلايا البائية. تقوم البلعميات macrophages والخلايا العدلية neutrophils بالتهام وهضم البكتيريا الغازية والخلايا التالفة والمتقادمة. أما الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cells فتقوم بقتل الفيروسات وبعض الخلايا السرطانية.

الصفائح الدموية platelets، التي يتم إنتاجها بواسطة الخلايا الضخمة megakaryocytes، هي عبارة عن أجزاء خلوية وليست خلايا كاملة. وهي التي تبدأ عملية تخثر الدم. هناك أيضًا أنواع أخرى من كريات الدم البيضاء. هذا التنوع الكبير في خلايا الدم البيضاء، بالإضافة إلى خلايا الدم الحمراء، جميعها تنشأ من الخلايا الجذعية متعددة القدرات multipotent stem cells الموجودة في نخاع العظام bone marrow.

٣.٣.٨. الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات

بفضل الخلايا الجذعية stem cells، تتمكن الحيوانات من تجديد الأنسجة ليس فقط بشكل دوري ولكن أيضًا إصلاحها بعد الإصابات. تتمتع بعض الحيوانات البسيطة بقدرات مذهلة على إصلاح الأنسجة. يمكن لدودة مياه عذبة صغيرة أن تعيد تكوين جسم بالغ كامل من جزء صغير منها. وعلى الرغم من أن الحيوانات الأكثر تعقيدًا، مثل سمندل الماء newt، قادرة على تجديد عضو كامل، فإن القدرة على تجديد الأنسجة تكون أكثر تواضعًا بين الثدييات mammals.

في البشر تحديدًا، يتم تجديد جزء صغير فقط من الخلايا العصبية neural cells في الدماغ بشكل طبيعي. وإذا فُقدت خلايا عصبية أخرى بسبب مرض أو إصابة، فإنها تُفقد إلى الأبد. مع ذلك، تعطي الأمثلة المستخلصة من الحيوانات البسيطة الأمل في إمكانية تجديد مجموعة أوسع من الأنسجة بمساعدة صناعية artificial help. هذا الأمل حفّز اهتمامًا كبيرًا في أبحاث الخلايا الجذعية خلال العقود الأخيرة.

تدعم النتائج التجريبية المستخلصة من الثدييات هذا الأمل. فقد تمكن الباحثون من تعلم كيفية زراعة الخلايا الجذعية العصبية للفأر mouse neural stem cells في المختبر ثم زراعتها في دماغ فأر آخر. طورت هذه الخلايا الجذعية في بيئتها الجديدة إلى خلايا عصبية neurons وظيفية بالكامل.

يتطلب تحقيق المساعدة الصناعية في تجديد الأنسجة التلاعب بالخلايا الجذعية في المختبر in vitro. وقد تعلم الباحثون كيفية زراعة هذه الخلايا في وسط ثقافي دون أن تخضع للتمايز differentiation، أو، من خلال تغيير ظروف النمو، تحفيزها للتمايز إلى خلايا من أنواع محددة.

ومع ذلك، هناك قيد على هذا النهج يتمثل في تخصص الخلايا الجذعية الموجودة في جسم الثدييات البالغة. تحافظ الخلايا الجذعية متعددة القدرات multipotent stem cells على هذا التخصص، حيث يمكن لخلية جذعية من نوع معين أن تنتج خلايا متمايزة متخصصة لنسيج واحد فقط. سيكون من المفيد للغاية، لأغراض البحث والتطبيقات الطبية، التغلب على هذا القيد المرتبط بتخصص الخلايا الجذعية.

نعلم أن البويضة المخصبة fertilized egg تنتج جميع خلايا الجسم البالغ. من وجهة نظر التخصص الخلوي، تمثل البويضة خلية كلية القدرة totipotent cell. ومع ذلك، البويضة المخصبة تستطيع التكاثر الذاتي (تنقسم عدة مرات لتكوين الجنين)، لكنها لا تُصنّف عادةً كـ "stem cell" بل كـ totipotent cell لأنها تنتج جميع خلايا الجسم + خلايا extraembryonic.

ومع ذلك، اتضح أنه من الممكن أخذ خلايا من الجنين المبكر وزراعتها في المختبر لتكوين خط خلوي يمكنه الانقسام إلى ما لا نهاية، مع القدرة على التكاثر الذاتي. تكون خلايا هذا الخط قادرة على إنتاج جميع أنواع الخلايا تقريبًا عندما توضع في بيئة مناسبة. يُطلق على هذا النوع من الخلايا اسم الخلايا متعددة القدرات pluripotent cells. هذه الخلايا تلائم تعريف الخلايا الجذعية وتُعرف بالخلايا الجذعية الجنينية embryonic stem cells أو ES cells.

تُعتبر هذه الخلايا مفيدة جدًا لدراسة التخصص الخلوي. فقد أتاحت الانتقال بين زراعة الخلايا، حيث يصبح إجراء التعديلات الوراثية والانتقاء أسهل بكثير، وبين الكائنات الحية. من الواضح أن هذا يفتح فرصًا هائلة. ومع ذلك، فإن الطريقة للحصول على الخلايا الجذعية الجنينية تتسبب في تعقيدات أخلاقية واضحة.

لقد كان من المعروف لسنوات أن التخصص الخلوي يمكن عكسه. أجريت تجارب ناجحة حيث تم استبدال نواة خلية متخصصة بنواة بويضة مخصبة، ونما حيوان بالغ من هذه البويضة. هذا يشير إلى أن مجموعة من منظمات النسخ transcription regulators، وميثيليزات الحمض النووي DNA methylases، ومعدلات الهيستونات histone modifiers الموجودة في السيتوبلازم الخاص بالبويضة قادرة على إعادة برمجة كروموسومات الخلية بعد النقل.

لذلك، يمكن أن تُجرى إعادة البرمجة في زراعة الخلايا بحيث يتم تحويل ثقافة من الخلايا الجذعية العادية أو الخلايا المتمايزة من جسم بالغ إلى خلايا جذعية متعددة القدرات pluripotent stem cells.

بعد بحث طويل عن الجينات التي يعتبر تعبيرها حاسمًا للخلايا متعددة القدرات، تم التوصل إلى النتيجة المرجوة. وُجد أن مجموعة محددة من أربعة منظمات نسخ

transcription regulators، عند إضافتها إلى ثقافة من الأورمات الليفية fibroblasts، قادرة على تحويلها إلى خلايا جذعية مستحثة متعددة القدرات induced pluripotent stem cells أو iPS cells.

في ظل الظروف المناسبة في زراعة الخلايا، يمكن تحويل هذه الخلايا إلى أي نوع تقريبًا من الخلايا الجذعية المتخصصة. مثل الخلايا الجذعية الجنينية ES cells، يمكن للخلايا الجذعية المستحثة iPS cells الانقسام إلى ما لا نهاية في زراعة الخلايا.

بإضافة منظمات النسخ المناسبة، يمكن تحويل ثقافة خلايا iPS إلى خلايا متمايزة مرغوبة. يمكن اليوم الحصول على خلايا iPS من العديد من أنواع الخلايا المتمايزة. هذا الإنجاز العظيم يفتح فرصًا هائلة في المجال.

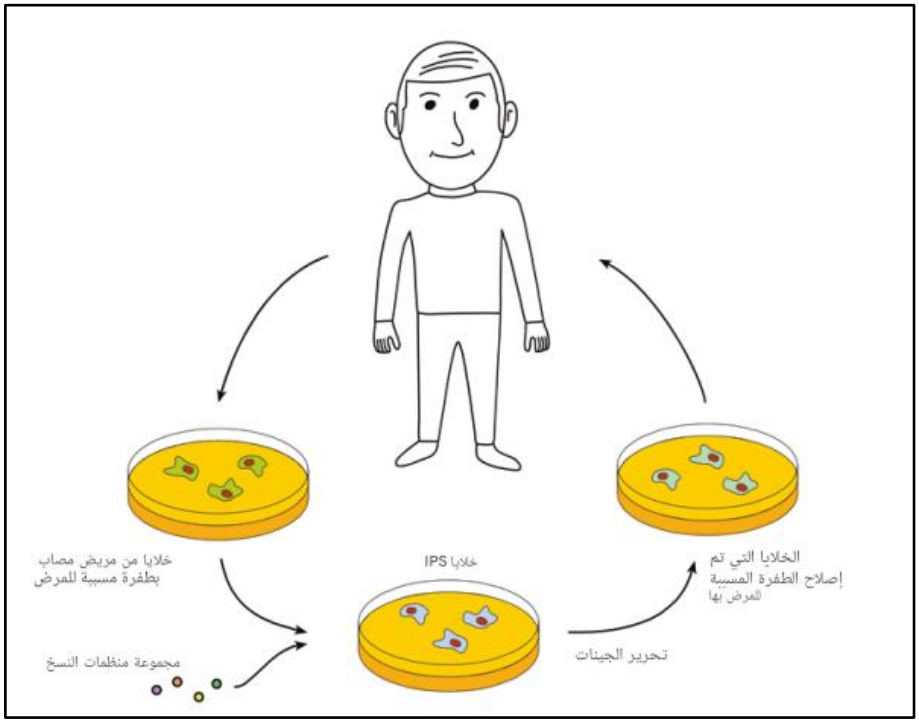
يمكن استخدام خلايا iPS لتجديد الأنسجة من خلال زرع الخلايا الجذعية المتخصصة في فرد لتجديد أنسجته. أظهرت التجارب على النماذج الحيوانية نتائج واعدة للغاية في هذا المجال.

٤.٨. موت الخلايا

تنقسم خلايا الكائن متعدد الخلايا، وتنمو، وتموت. يحدث موت الخلايا في الكائنات الحية بطريقتين: عبر الاستماتة apoptosis أو عبر النخر necrosis.

الاستماتة، أو الموت الخلوي المبرمج programmed cell death، تُعد عملية مهمة للغاية للكائن الحي، حيث تموت عشرات المليارات من الخلايا في جسم الإنسان يوميًا من خلال هذه الآلية. تُعتبر الاستماتة عملية منظمة بدقة ومُحكمة التصميم. أثناء هذه العملية، تدمر الخلية المحتضرة نفسها بشكل منهجي من الداخل. ويتم التهام بقايا الخلية الميتة بالكامل بواسطة خلايا أخرى، بحيث لا تترك أي أثر لها.

وهذا يتناقض مع النخر، الذي يُعد موت خلايا ناتجًا عن إصابة أو نقص في إمدادات الدم insufficient blood supply. تقوم الخلايا النخرية بتسريب بقاياها إلى الخلايا المجاورة، مما يؤدي إلى استجابة التهابية inflammatory response في الأنسجة المحيطة.



الشكل 8.15: طريقة محتملة لاستخدام خلايا iPS لإصلاح الطفرات المسببة للأمراض توضح العملية كيفية استخدام خلايا iPS لإصلاح الطفرات الجينية المسببة للأمراض. يتم أخذ خلايا متمايزة differentiated cells من مريض يحمل طفرة مسببة للمرض، وتُزرع في المختبر. بعد ذلك، تُحوَّل هذه الخلايا إلى خلايا جذعية مستحثه متعددة القدرات iPS cells عن طريق إضافة مجموعة من منظمات النسخ transcription regulators.

بعد ذلك، يتم تصحيح الطفرة باستخدام تقنية تحرير الجينات gene-editing procedure. يتم اختبار نتيجة التحرير لضمان نجاح العملية، ثم تُحوَّل الخلايا التي تم إصلاح طفرتها إلى خلايا متمايزة بالطريقة المطلوبة، وتُزرع لاحقًا في المريض.

نظرًا لأن هذه العملية تعتمد فقط على خلايا المريض نفسه، فلا يوجد خطر من رفض الجهاز المناعي للخلايا التي تم إصلاحها.

تُعد الاستماتة apoptosis عملية حيوية للكائن الحي طوال فترة حياته. خلال التطور، تتغير هيئة الجسم، وتُزال بعض الأجزاء عبر الاستماتة للخلايا المقابلة. في الكائن

البالغ، يتم تجديد العديد من الأنسجة باستمرار، حيث يتم إنتاج خلايا جديدة، بينما يتعين على خلايا أخرى أن تموت.

تموت الخلايا عبر الاستماتة عندما تُصاب بعدوى أو تنحرف عن مسار النمو الطبيعي. على وجه الخصوص، يمكن للخلايا اكتشاف تلف الحمض النووي DNA damage، وإذا كان التلف غير قابل للإصلاح، فإنها تموت من خلال الاستماتة. فيما يلي سنناقش العملية وتنظيمها بمزيد من التفصيل.

١.٤.٨. الخطوات الأساسية للاستِماتة

تحتوي كل خلية من خلايا الثدييات على بروتيازات خاصة تقوم بهضم آلاف البروتينات المختلفة أثناء الاستماتة apoptosis، مما يؤدي إلى تدمير الخلية. تُعرف هذه البروتيازات باسم caspases، وهي غير مفعلة أثناء الحياة الطبيعية للخلية. هناك نوعان من caspases: البادئة initiator caspases و المُنفِذة executioner caspases.

الدور الرئيسي caspases المُبدِئة هو تفعيل caspases المُنفِذة. في البداية، عندما تتلقى الخلية إشارة استماتة apoptotic signal، تقوم caspases المُبدِئة غير النشطة بتنشيط نفسها. ترتبط هذه caspases ببروتين موائم adaptor protein، مما يُحفز عملية التثنّي caspases dimerization غير النشطة (الشكل 8.16). في الثنائي الناتج، يقوم كل caspases بقطع رابطة ببتيدية معينة في شريكه لتثبيت الشكل النشط للإنزيمات.

تقوم caspases المُبدِئة بتنشيط caspases المُنفِذة عبر قطع رابطة محددة في العمود الفقري الخاص بها. في هذه المرحلة، تصبح العملية غير قابلة للعكس، حيث تقوم caspases المُنفِذة النشطة بقطع الروابط الببتيدية للعديد من البروتينات داخل الخلية المحتضرة.

من بين هذه البروتينات، توجد تلك التي تُبقي nucleases في حالة غير نشطة، لذا يؤدي تدميرها إلى تنشيط nucleases. تقوم nucleases النشطة بتحلل الحمض النووي DNA في نواة الخلية. وتشمل الأهداف الأخرى caspases بروتينات

الالتصاق بين الخلايا cell-cell adhesion proteins التي تربط الخلية المُستمِتة بجيرانها.

بعد تحلل هذه البروتينات، تنكمش الخلية المحتضرة، وينهار هيكلها الخلوي cytoskeleton. يتكثف Chromatin الخاص بالخلية وينقسم إلى شظايا. إذا كانت الخلية كبيرة، فإنها تنقسم إلى عدد من الشظايا المحاطة بغشاء. يتم تغيير السطح الكيميائي للغشاء بحيث يمكن التعرف عليه بسهولة من قِبل الخلايا المجاورة أو البلعميات macrophages (وهي خلايا كبيرة متخصصة في هضم الخلايا المحتضرة والميكروبات). في النهاية، تختفي الخلية دون ترك أي أثر.

٢.٤.٨. سلاسل الإشارات للموت المبرمج

تُعد الموت الخلوي المبرمج apoptosis عملية منظمة بدقة لتجنب العواقب الكارثية على الكائن الحي. هناك آليتان رئيسيتان لتفعيل الاستماتة تُعرفان باسم المسار الخارجي extrinsic pathway والمسار الداخلي intrinsic pathway. في المسار الخارجي، تتلقى الخلية إشارات استماتة من خلايا أخرى، بينما في المسار الداخلي، يتم توليد الإشارة داخل الخلية نفسها. سنناقش هذين المسارين بشكل منفصل.

تحتوي معظم الخلايا على مستقبلات الموت death receptors على سطحها. هذه المستقبلات هي بروتينات غشائية transmembrane proteins تنقل إشارات الاستماتة إلى الخلية التي يجب أن تخضع للموت الخلوي المبرمج ، من الخلايا المحيطة.

تُفعَّل هذه المستقبلات عند ارتباطها ligands التي تظهر على سطح خلية مجاورة، مما يولد إشارة استماتة خارجية extrinsic apoptotic signal (الشكل 8.17). يحدث التفعيل من خلال تغيير شكلي conformational change في المستقبل، يشمل مجاله داخل الخلية. يؤدي التغيير الشكلي في المجال إلى زيادة ألفته لبروتين موائم adaptor protein يرتبط بالمستقبل.

يقوم هذا المُركب الناتج بالارتباط مع الكاسبيزات المُبدِئة initiator caspases وتفعيلها، مما يؤدي إلى بدء عملية الموت الخلوي المبرمج.

توضح الشكل 8.18 صورة مبسطة للمسار الداخلي للموت المبرمج. تحتوي كل خلية على مجموعة من البروتينات المحفزة للموت الخلوي المبرمج (proapoptotic proteins) والمضادة للموت المبرمج (antiapoptotic proteins). في الظروف الطبيعية، تشكّل هذه البروتينات معًا روابط ثنائية (Heterodimers) تعمل على تثبيط بعضها البعض.

عند تعرض الخلية لمحفز استماتي (apoptotic stimulus)، تزداد تركيزات البروتينات المثبطة للبروتينات المضادة للموت المبرمج (inhibitors of antiapoptotic proteins). يؤدي ذلك إلى استبدال البروتينات المضادة للموت الخلوي المبرمج بالبروتينات المحفزة للموت المبرمج في هذه الروابط الثنائية.

بمجرد تحرر البروتينات المحفزة للموت الخلوي المبرمج ، ترتبط هذه البروتينات بالغشاء الخارجي للميتوكوندريا (outer membrane of the mitochondria). يؤدي هذا الارتباط بطريقة ما إلى إطلاق بروتينات الميتوكوندريا الموجودة في الفراغ بين الغشاءين (intermembrane mitochondrial proteins) إلى السيتوبلازم.

تم اكتشاف أن هذه البروتينات، وأبرزها c (Cytochrome c)، تلعب دورًا أساسيًا في المسار الداخلي للموت المبرمج. إذ تقوم بالارتباط مع بروتين موائم (adaptor protein) وتفعيله. ومن ثم، تقوم البروتينات الموائمة النشطة بتنشيط الإنزيمات القاسمة البادئة (initiator caspases) كما هو موضح في الشكل .8.16.

كما هو موضح في الشكل 8.16، يتم تنظيم مسارات الموت الخلوي المبرمج من خلال تغيير تركيزات البروتينات المشاركة. في العديد من مراحل هذه المسارات، تحدث التفاعلات بين البروتينات فقط داخل معقدات كبيرة نسبيًا، حيث يكون لكل بروتين عدد محدود من النسخ. (لم يتم توضيح ذلك في الأشكال 8.16، 8.17، و8.18).

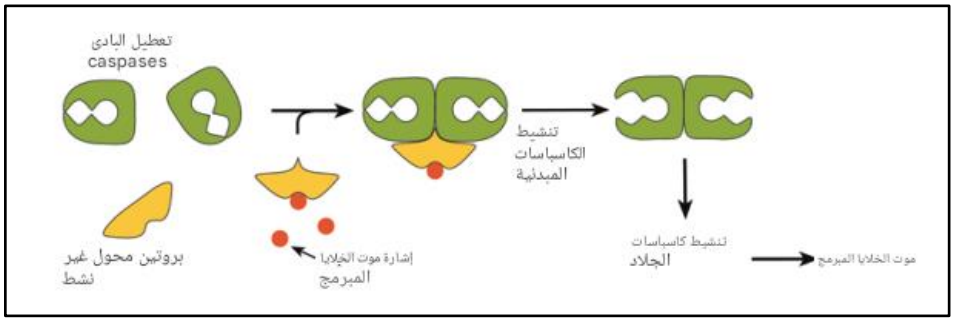
نتيجة لذلك، يعتمد تركيز المعقدات النشطة بشكل كبير على تركيز مكوناتها. وبالتالي، تزداد حساسية المسارات لتغير تركيز البروتينات المشاركة.

يتم تنشيط مسارات الموت الخلوي المبرمج (apoptotic pathways) بواسطة محفزات للموت الخلوي المبرمج (apoptotic stimuli). يمكن أن تكون هذه المحفزات ذات أصول مختلفة. في حالة المسار الداخلي (intrinsic pathway)، تظهر هذه المحفزات كرد فعل للإجهاد الخلوي (cell stress).

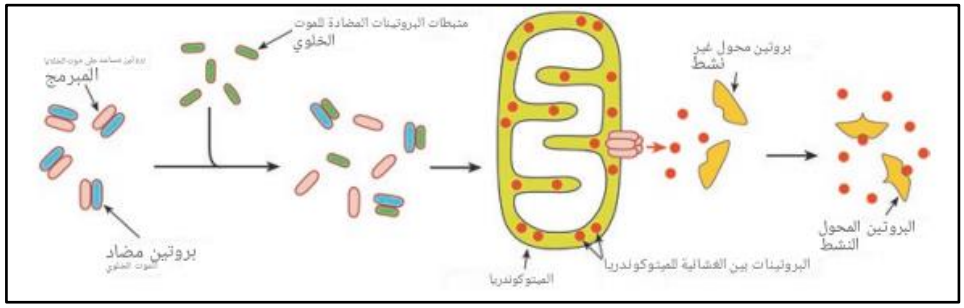
يتم تنشيط مسارات الموت الخلوي المبرمج (apoptotic pathways) بواسطة محفزات الموت الخلوي المبرمج (apoptotic stimuli). يمكن أن تكون هذه المحفزات ذات مصادر مختلفة. في حالة المسار الداخلي (intrinsic pathway)، تظهر هذه المحفزات كرد فعل للإجهاد الخلوي (cell stress).

في حالة معينة من الإجهاد، عندما يتعرض الحمض النووي (DNA) لتلف شديد لا يمكن إصلاحه، يزداد تركيز بروتين كابح الورم p53 بشكل حاد. يقوم هذا البروتين بتحفيز نسخ الجين الذي يشفر البروتين المثبط للبروتين المضاد للموت الخلوي المبرمج (inhibitor of the antiapoptotic protein)، مما يؤدي إلى بدء السلسلة التفاعلية الموضحة في الشكل 8.18.

نظرًا لهذا الدور في المسار الداخلي للموت الخلوي المبرمج، فإن الوظيفة الطبيعية لبروتين p53 تعتبر حاسمة في دفاع الجسم ضد السرطان. (انظر الفصل 12).



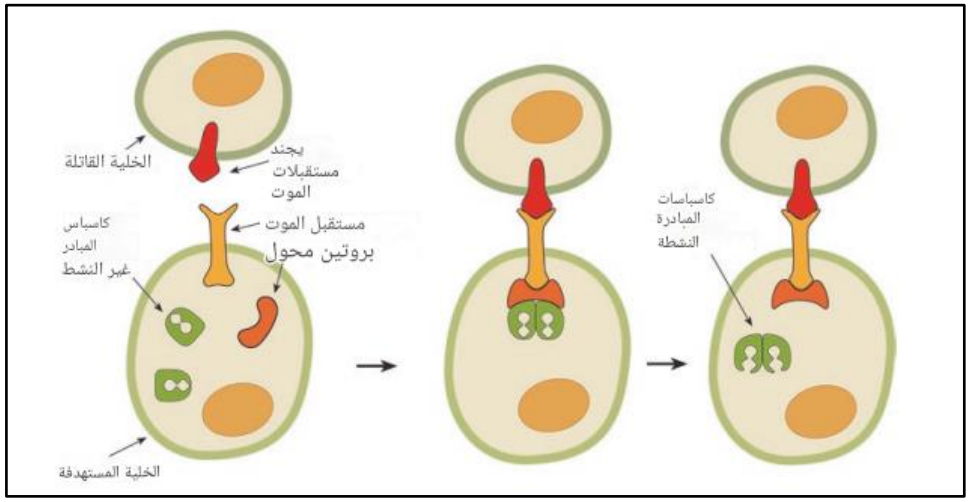
الشكل 8.16: تنشيط الموت الخلوي المبرمج (Activation of Apoptosis): في الظروف الطبيعية، يكون البروتين الموائم (adaptor protein) في حالة غير نشطة. يتم تنشيطه بواسطة إشارة تحفيزية للموت الخلوي المبرمج (apoptotic signal) تؤدي إلى تغيير في التشكيل البنيوي للبروتين (protein conformation).



الشكل 8.18: المسار الداخلي لموت الخلايا المبرمج (The intrinsic pathway of apoptosis). تحتوي كل خلية على كميات متساوية تقريبًا من البروتينات المحفزة لموت الخلايا المبرمج (Pro-apoptotic proteins) والبروتينات المضادة لموت الخلايا المبرمج (Anti-apoptotic proteins) (اللون الوردي والأزرق)، والتي ترتبط ببعضها البعض لتعطيل نشاطها.

تبدأ عملية موت الخلايا المبرمج عندما يرتفع تركيز مثبطات البروتينات المضادة لموت الخلايا المبرمج (Inhibitors of the anti-apoptotic proteins) بشكل كبير. تقوم هذه المثبطات باستبدال البروتينات المحفزة لموت الخلايا المبرمج في الثنائيات (Dimers).

تقوم البروتينات المحفزة لموت الخلايا المبرمج التي تم تحريرها بالارتباط مع الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى إطلاق البروتينات الموجودة في الفراغ بين أغشية الميتوكوندريا إلى السيتوبلازم. ترتبط هذه البروتينات المحررة مع بروتينات المحولة (Adaptor proteins) وتقوم بتفعيلها.

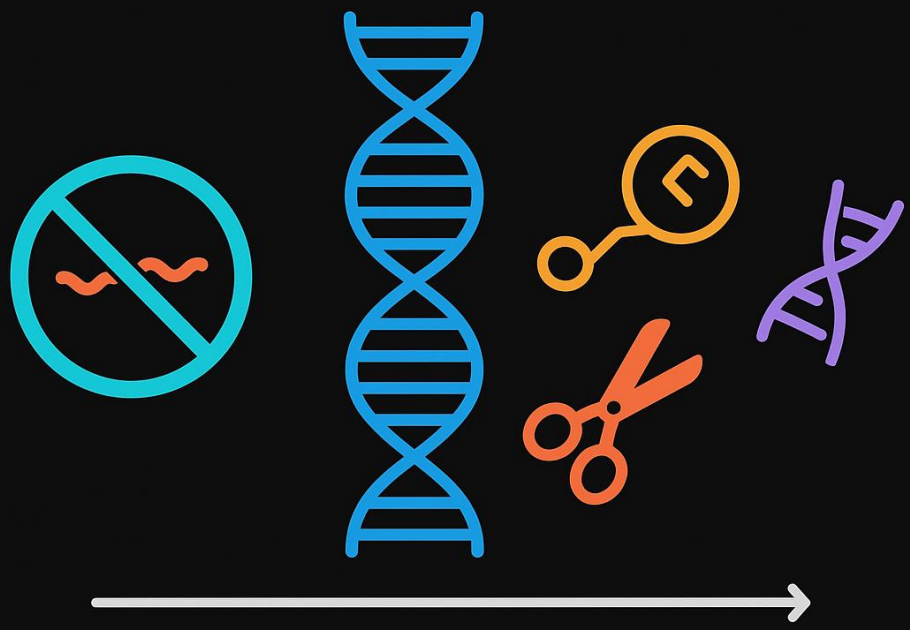


الشكل 8.17: المسار الخارجي لموت الخلايا المبرمج (The extrinsic pathway of apoptosis). يأتي الإشارة الخاصة بموت الخلايا من ارتباط ligand مستقبل الموت (Death receptor ligand) الموجود على سطح خلية مجاورة (موضحة كـ"الخلية القاتلة" في الشكل). يؤدي ارتباط ligand إلى تغيير في التشكل البنيوي لمستقبل الموت (Death receptor)، مما يُمكن "البروتين الرابط." **(Adaptor protein) الموجود داخل الخلية المستهدفة من الارتباط بمستقبل الموت.**

نتيجة لذلك، يغير **"بروتين الرابط."** تشكله البنيوي ليصبح قادرًا على الارتباط بزوج من caspases البادئة (Initiator caspases). يؤدي ارتباط caspases **"ببروتين الرابط."** إلى تشكل ثنائيات caspases (Dimerization) وتنشيط نشاطها الإنزيمي كمحللات للبروتينات (Protease activity). يقوم كل caspases بقطع رابطة ببتيدية محددة في شريكه، مما يجعل كليهما قادرًا على تنشيط caspases المنفذة (Executioner caspases).

الفصل التاسع

الدفاع البيولوجي: الحماية من الأحماض النووية الغريبة.



الفصل التاسع

الدفاع البيولوجي :الحماية من الأحماض النووية الغريبة.

١.٩. ملاحظات عامة

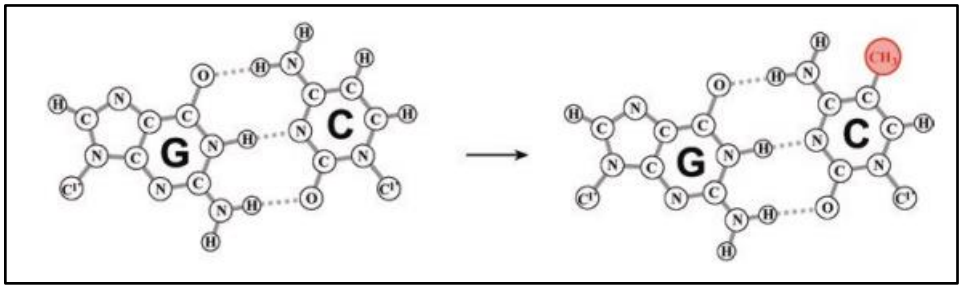
كل كائن حي يمتلك نظام دفاعي يحميه من الغزو. عادةً، يمكن اعتبار ميزات الكائنات الأكثر تعقيدًا تطورًا للميزات المقابلة في الكائنات الأبسط. لكن هذا لا ينطبق على defense systems. هناك عدة أنواع من defense systems التي تستخدم مبادئ مختلفة تمامًا. عند دراسة هذه الأنظمة، لا يمكننا تجنب التفكير في أنه يمكن تصميم العديد من الأنظمة الدفاعية الأخرى. يوضح استعراض هذه الأنظمة أن طريقة الحياة على كوكبنا هي مجرد طريقة واحدة من بين العديد من الاحتمالات الأخرى.

يجب أن يكون النظام الدفاعي المثالي قادرًا على تدمير أي غازٍ مع الحفاظ على جميع هياكل الكائن الحي الخاصة به. هذا مطلب صعب للغاية لأن الغازي يتكون من نفس المواد، مثل nucleic acids وproteins. بطريقة ما، يجب تمييز proteins أو nucleic acids الخاصة بالغازي عن الجزيئات الضخمة الخاصة بالكائن الحي والتعرف عليها كمواد أجنبية. رغم كل التعقيد الموجود في الأنظمة الدفاعية الحالية، لا يحقق أي منها هذا المطلب بشكل كامل. ومع ذلك، فإن الأنظمة الأكثر تعقيدًا في الفقاريات تؤدي وظيفتها بشكل أفضل بكثير من أبسط الأنظمة الدفاعية البكتيرية. في هذا الفصل، نستعرض بإيجاز أبسط الأنظمة التي تعتمد على التعرف على تسلسلات معينة من nucleic acids، التي تشكل جينومات العوامل الممرضة. أما الأنظمة الدفاعية الأكثر تعقيدًا في الفقاريات فسيتم تناولها في الفصل 10.

٢.٩. نظام التقييد-التعديل (Restriction-Modification System)

يُستخدم هذا النظام في البكتيريا، ويعتمد على الوسم الكيميائي للحمض النووي (DNA) الخاص بالبكتيريا لجعله قابلاً للتمييز عن الحمض النووي الخاص بالعاثيات (Bacteriophages)، وهي فيروسات تصيب البكتيريا. يسمح هذا الوسم للإنزيمات

البكتيرية المتخصصة بهضم جزيئات الحمض النووي الأجنبية غير الموسومة. لنناقش هذا النظام بمزيد من التفصيل.



الشكل 9.1: زوج القواعد GC مع unmethylated , methylated cytosine.
يُظهر الشكل الروابط الهيدروجينية بين القواعد باستخدام خطوط متقطعة.
مجموعة المثيل المضافة حديثًا تظهر مظللة. لا تؤثر عملية المثيلة على ازدواج القواعد ولا تُحدث اضطرابًا في دمج زوج القواعد في اللولب المزدوج، ولكن يمكن التعرف عليها بسهولة بواسطة البروتينات المرتبطة بالـ DNA.

لتمييز حمضها النووي (DNA)، تقوم البكتيريا بمثيلة cytosines في مقاطع ذات تسلسلات محددة. لا تؤثر عملية المثيلة على الاقتران القاعدي (base pairing) أو تضاعف الحمض النووي (DNA replication)، إلا أنها قد تغيّر التفاعل بين المقاطع المثيلة من الحمض النووي والبروتينات التي ترتبط بهذه المقاطع (الشكل 9.1). تُستخدم مثيلة الحمض النووي (DNA methylation) على نطاق واسع في علم الأحياء، لا سيما في أنواع مختلفة من تنظيم التعبير الجيني (gene expression regulation) (انظر القسم 5.1.3).

تتم عملية المثيلة بواسطة إنزيمات متخصصة تُعرف باسم methyltransferases، حيث تقوم هذه الإنزيمات بمثيلة cytosines الموجودة في مواقع محددة من مقاطع قصيرة من الحمض النووي، يتراوح طولها بين 4–6 bp. تتميز تسلسلات هذه المقاطع بأنها متناظرة (palindromic)، أي أنها متماثلة في كلا الشريطين المكملين. لذا، يتم مثيلة cytosines في كلا الشريطين.

تتعرف إنزيمات methyltransferases في البكتيريا المختلفة على مواقع محددة فريدة لكل نوع، وتقوم بمثيلتها. في كل نوع من البكتيريا، يتم دعم هذه الإنزيمات بواسطة restriction nucleases، التي تتعرف على نفس التسلسلات ولكنها تعمل فقط إذا لم تكن cytosines في مواقع التعرف مثيلة. تقوم هذه nucleases بالارتباط بهذه المقاطع من DNA وتقطيع كلا الشريطين عند خطوات dinucleotide محددة (انظر الشكل 4.12). لذلك، يتم تقسيم جزيئات DNA غير المثيلة إلى أجزاء، مما يجعلها غير قادرة على المشاركة في التكاثر.

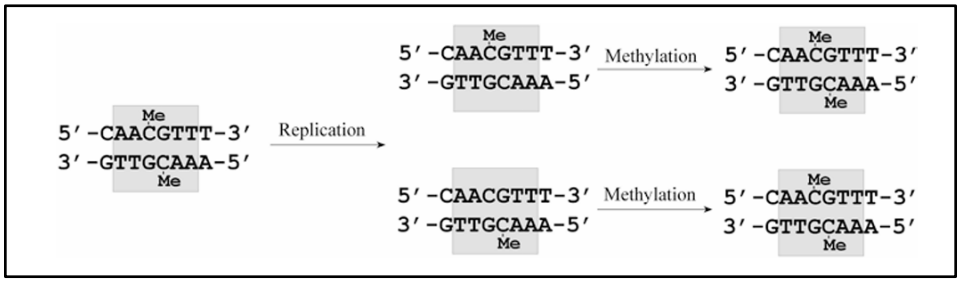
هناك شرطان يجب تحقيقهما لضمان فعالية هذا النظام. أولًا، يجب إعادة إنتاج مثيلة (methylation) الحمض النووي الخاص بالكائن المضيف في الجزيئات المتضاعفة أثناء انقسام الخلية (cell division). يتم تحقيق ذلك بفضل خصائص methyltransferases، التي ترتبط بشكل أساسي مع مقاطع DNA التي تحتوي بالفعل على cytosine مثيل في أحد الشريطين. يأتي هذا الشريط المثيل من الحمض النووي الأبوي (parental DNA) الذي كان مثيلًا في كلا الشريطين (الشكل 9.2). ترتبط هذه الإنزيمات بالمقاطع نصف المثيلة (semi-methylated segments) وتقوم بمثيلة cytosine في الشريط الجديد المتكون حديثًا، مما يحافظ على نمط المثيلة (methylation) الخاص بالحمض النووي للكائن المضيف أثناء انقسام الخلية (cell division).

ثانيًا، يجب أن يتم قطع الحمض النووي الغريب (foreign DNA) قبل أن يتعرض لعملية المثيلة. يتم تحقيق هذا الشرط في العادة لأن عملية مثيلة المواقع المحددة غير المثيلة بالكامل في الحمض النووي الأجنبي (foreign DNA) تحدث ببطء. لذلك، تتمكن إنزيمات restriction nucleases من قطع هذه الجزيئات من DNA جزئيًا على الأقل قبل أن تصبح مثيلة.

على الرغم من أن حوالي 25% من البكتيريا المعروفة تستخدم نظام الدفاع بالتقييد والتعديل (restriction-modification defense system)، إلا أنه يعاني من نقطة ضعف واضحة. فإذا فشلت methyltransferases في مثيلة موقع معين في DNA البكتيري قبل جولة التضاعف التالية، فسيكون كلا الشريطين في إحدى جزيئات DNA

مزدوجة الشريط غير مثيلين (unmethylated)، مما يؤدي إلى قيام إنزيمات التقييد (restriction enzymes) بقطع هذا الموقع.

ومن المثير للاهتمام أن nucleases الخاصة بالتقييد، والتي تتعرف على تسلسلات معينة، أصبحت الأساس في الهندسة الوراثية (genetic engineering)، والتي أحدثت ثورة في الأبحاث في علم الأحياء الجزيئي (molecular biology) (انظر القسم 4.6.1).



الشكل 9.2: الحفاظ على مثيلة المواقع المحددة أثناء تضاعف الحمض النووي (DNA replication). على الرغم من أن cytosines في السلاسل الجديدة المتكونة حديثًا لا تكون مثيلة بعد تضاعف الحمض النووي (DNA replication)، إلا أن methyltransferases، التي تسترشد بـ cytosines المثيلة في الشريط الأبوي، تقوم بسرعة بإكمال عملية التعديل (modification).

٣.٩. نظام CRISPR-Cas

تم اكتشاف نظام CRISPR-Cas حديثًا، في العقد الأول من القرن الحادي والعشرين. ومع ذلك، من المعروف الآن أن جميع العتائق (archaea) تقريبًا، وحوالي نصف البكتيريا (bacteria) تمتلك أنظمة CRISPR-Cas. يُعد هذا النظام واحدًا من الأنظمة القليلة التي تعتمد على جزيئات RNA قصيرة تمتلك تجانسًا (homology) مع الحمض النووي الغريب (foreign DNA) الغازي.

يتم ترميز تسلسلات هذه جزيئات RNA في موقع من الحمض النووي الجينومي (genomic DNA) يُعرف باسم التكرارات المتناظرة القصيرة والمتباعدة بانتظام

(clustered regularly interspaced short palindromic repeats)، أو اختصارًا CRISPR.

تتكون مواقع CRISPR (CRISPR loci) من عدة تكرارات (repeats) مفصولة بمقاطع ذات تسلسلات متغيرة تُعرف باسم الفواصل (spacers) (الشكل 9.3). تمثل هذه spacers مقاطع من DNA الفيروسي أو البلازميدي (viral or plasmid DNA) التي تم التقاطها بواسطة الأجيال السابقة من البكتيريا أثناء غزو هذه العوامل الممرضة. يعتمد طول التكرارات (repeats) والفواصل (spacers) على نوع نظام CRISPR، لكنه يتراوح عمومًا بين 20–50 bp و20–70 bp على التوالي.

بمساعدة بروتينات Cas المتخصصة، يمكن لجزيئات RNA القصيرة التي يتم نسخها من spacers، والمعروفة باسم crRNAs، أن تحل محل أحد شريطي DNA في المقطع المقابل من الجزيئات الحمض النووي الأجنبي (foreign DNA molecules)، مما يؤدي إلى تكوين مزدوج RNA/DNA الهجين (hybrid RNA/DNA duplex). بعد ذلك، يتم تحلل (digestion) مقطع DNA المرتبط بـ crRNA بواسطة nucleases خاصة (الشكل 9.4).

وبالتالي، يعمل نظام CRISPR-Cas كآلية دفاعية ضد الجزيئات الحمض النووي الغريب (foreign DNA molecules) التي تمتلك تجانسًا (homology) مع أحد spacers في موقع CRISPR. عادةً، يحتوي الموقع (locus) على ما لا يزيد عن 50 spacers، حيث يوفر كل spacer الحماية من نوع واحد فقط من الحمض النووي الغريب (foreign DNA).

الشكل 9.3: هيكل موقع CRISPR في الحمض النووي (DNA). تمثل المستطيلات الرمادية التكرارات المتناظرة (palindromic repeats) المتطابقة. بينما يتم تمثيل الفواصل (spacers)، التي تكون مكملة (complementary) لمقاطع مختلفة من الحمض النووي الأجنبي (foreign DNA)، بألوان مختلفة.

يتغير مجموعة الفواصل (set of spacers) في موقع CRISPR استجابةً لغزو الفيروسات أو البلازميدات (viral/plasmid invasion). بطريقة ما، يتمكن النظام من إضافة وحدة جديدة مكونة من تكرار-فاصل (repeat-spacer unit) إلى موقع CRISPR، بحيث يحتوي الفاصل الجديد على جزء من الحمض النووي الغازي (invading DNA). تتم إضافة هذه الوحدة الجديدة عند النهاية القائدة (leader end) من CRISPR. نظرًا لأن نمو CRISPR من خلال هذه الإضافات يجب أن يكون محدودًا، يتم حذف الوحدات الأقدم عند النهاية المقابلة من الموقع (locus). وهكذا، يحتوي موقع CRISPR في الخلية على معلومات عن تاريخ الهجمات (history of attacks) التي تعرضت لها الأسلاف الخلوية (cell progenitors) من قِبل الجزيئات الأجنبية للحمض النووي (foreign DNA molecules).

تشارك العديد من البروتينات (proteins) في عمل هذا النظام الدفاعي. يتم ترميز بعضها في الموقع الجيني (DNA locus) المجاور لـ CRISPR، بينما يتم توزيع البروتينات الأخرى في جميع أنحاء الجينوم (genome). لا تزال العديد من التفاصيل الميكانيكية حول كيفية عمل النظام غير معروفة.

يستخدم هذا النظام آلية خاصة لتجنب تدمير موقع CRISPR الخاص بالبكتيريا نفسها. حيث يجب أن تحتوي مقاطع الحمض النووي الأجنبي (foreign DNA)، التي يمكن تجنيدها كـ spacers، على تسلسل محدد مكون من ثلاثة إلى أربعة نيوكليوتيدات بجوار proto-spacers، ويُعرف هذا التسلسل باسم PAM (proto-spacer adjacent motif) (انظر الشكل b9.4).

يُعد وجود PAM motif ضروريًا لحدوث التفاعل مع بروتينات Cas التي تقوم بتحليل الحمض النووي الغازي (invading DNA). وبالتالي، فإن مجمع بروتينات Cas وcrRNA يتفاعل مع الحمض النووي الأجنبي (foreign DNA) من خلال تكوين مزدوج RNA/DNA الهجين (RNA/DNA duplex)، وكذلك من خلال التفاعل المباشر بين البروتينات والحمض النووي (DNA-protein interaction) مع PAM motif.

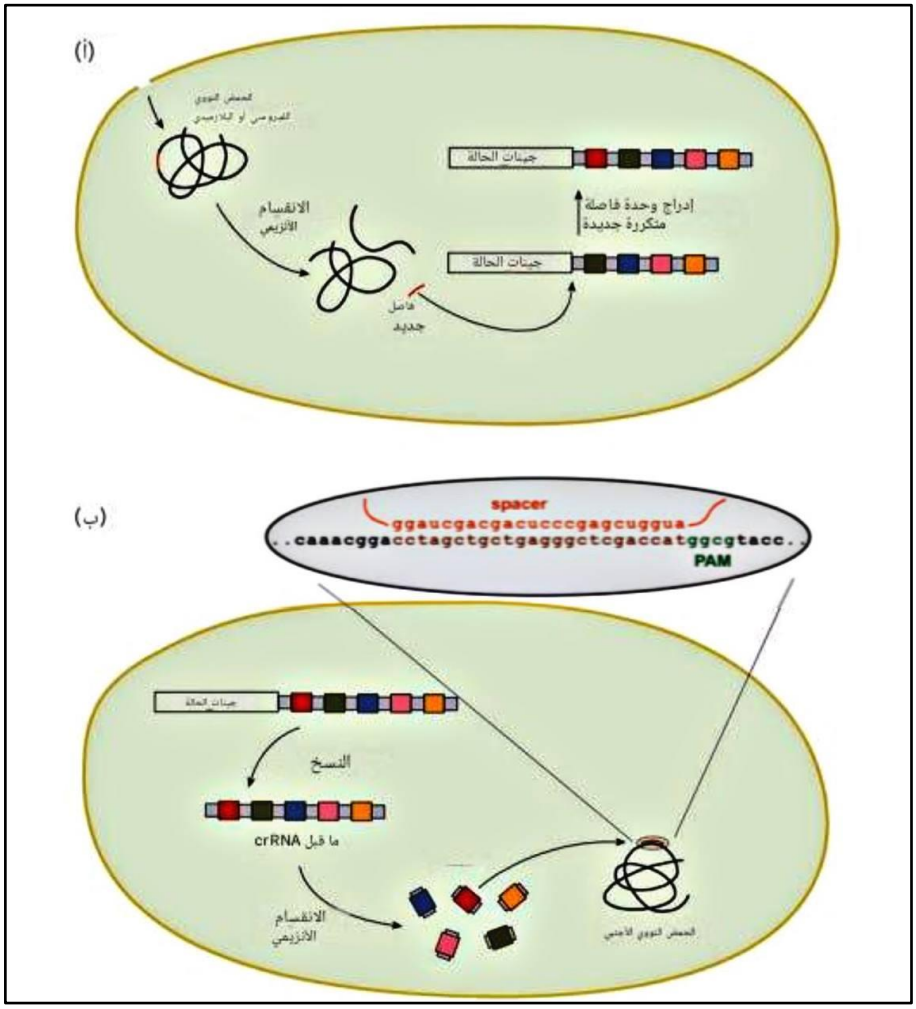
يمنع غياب تسلسل PAM في موقع CRISPR نفسه تحليله بواسطة نفس المجمع البروتيني، مما يمنع حدوث استجابة مناعية ذاتية ("autoimmune" response).

ليس من السهل على نظام CRISPR التمييز بين الحمض النووي الأجنبي (foreign DNA) والحمض النووي البكتيري (bacterial DNA) عند اختيار proto-spacers. فمن الواضح أن اكتساب spacer من DNA الخاص بالخلية سيؤدي إلى تدمير ذاتي (self-destruction). تظهر البيانات الحديثة أن مثل هذه الحالات تحدث، ولكن ليس بشكل متكرر.

يُعد نظام CRISPR-Cas نظامًا مناعيًا تكيفيًا (adaptive immune system)، حيث يمكن لـ موقع CRISPR أن يتغير استجابةً للظروف الخارجية الجديدة، مثل ظهور فيروس جديد (new virus). على الرغم من أن البيانات المتاحة تشير إلى أن إدراج spacer جديد في موقع CRISPR قد يستغرق العديد من الأجيال الخلوية (cell generations)، إلا أنه يحدث في النهاية.

ومن ناحية أخرى، يعد CRISPR جزءًا من الجينوم الخلوي (cell genome)، مما يجعله موروثًا (inherited). وبالتالي، يُظهر النظام أن نظرية لاماركية في التطور (Lamarckian evolution theory)، التي تفترض أن التكيف مع الظروف الخارجية يمكن أن يكون موروثًا (heritable)، لم تكن خاطئة تمامًا.

تطبيقات نظام CRISPR-Cas في تعديل الجينوم (genome editing) تمت مناقشتها في القسم 4.6.2.



الشكل 9.4 نظام الدفاع CRISPR-Cas في الخلية البكتيرية (a) إضافة فاصل جديد إلى موقع CRISPR (موضح باللون الأحمر) استجابةً لغزو من الفيروسات (phage) أو البلازميدات (plasmid). يتم قطع proto-spacer بواسطة البروتينات البكتيرية من الحمض النووي الأجنبي وإدخاله في الموقع الرائد (leader position) في هذا التتابع. (b) إنتاج ومعالجة crRNA: يتم نسخ pre-crRNA من موقع CRISPR ثم يتم قطعه إلى عدة crRNAs، يحمل كل واحد منها نسخة من فاصل واحد وجزءًا من التكرار. بمساعدة Cas proteins، يمكن لـ crRNA أن يشكّل معقدًا مع جزء مكمل من الحمض النووي الأجنبي أحادي السلسلة (لا يظهر في الشكل كل من السلسلة الثانية للحمض النووي الأجنبي ومعقد بروتينات Cas).

يتطلب تكوّن هذا المعقد وجود تسلسل PAM محدد في الحمض النووي الأجنبي (موضح باللون الأخضر في الامتداد)، حيث يتفاعل هذا التسلسل مباشرةً مع معقد البروتين. بعد تكوّن المعقد، يتم هضم الحمض النووي الأجنبي وتفكيكه.

٤.٩. مجمعات كبت الجينات المحفزة بواسطة RNA

تُعتبر RNA-Induced Silencing Complexes (RISCs) منتشرة على نطاق واسع في حقيقيات النوى (eukaryotes). وبطريقة مشابهة لنظام CRISPR-Cas في بدائيات النوى (prokaryotes)، تعتمد أنظمة RISC على التعرف على RNA المستهدف من خلال جزيئات RNA صغيرة أحادية السلسلة (ssRNA) تتم معالجتها بشكل خاص.

يجب أن تكون هذه الجزيئات الصغيرة من ssRNA مكملة لـ RNA المستهدف، لكنها لا تخضع لقيود تسلسلية محددة، باستثناء أن طولها يجب أن يكون قريبًا من 22 نيوكليوتيدًا. لذلك، من حيث المبدأ، يمكن لنظام RISC إسكات أي RNA أحادي السلسلة. ومع ذلك، وعلى عكس نظام CRISPR-Cas، فإن أنظمة RISC تعمل في الغالب على تقليل التعبير الجيني للجينات المشفرة بواسطة DNA الخاص بالكائن الحي أو بواسطة جزيئات DNA الغازية.

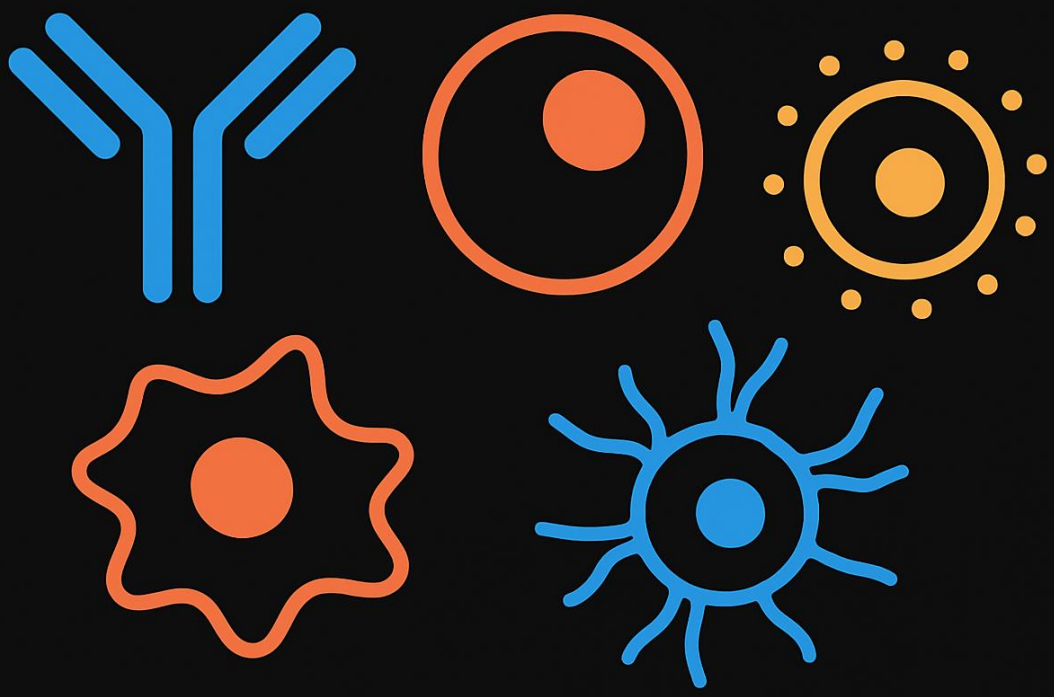
في هذه العملية، التي تُعرف باسم RNA interference (RNAi)، يتم دمج الجزيئات الصغيرة من RNA في معقدات بروتينية متعددة، حيث تقوم هذه الجزيئات بتوجيه اختيار RNA المستهدف الذي يجب تثبيط نشاطه. وعلى الرغم من أن RISC قد يقوم في بعض الحالات بهضم جزيئات mRNA أحادية السلسلة، إلا أنه في الغالب يعمل فقط على تثبيط عملية الترجمة (translation inhibition). وبهذا الشكل، تعمل أنظمة RISC على تقليل أو إسكات نشاط جينات محددة، سواء كانت ذات أصل داخلي أو خارجي.

وفقًا للنظريات الحالية، فإن الوظيفة الأساسية لـ RISC هي إسكات أو تقليل نشاط الجينات الداخلية، وخاصة العناصر القافزة (transposons) (راجع القسم 4.3). ومن الواضح أنه، لأغراض الدفاع، لا يمكن لنظام RISC مهاجمة DNA، لأن ذلك قد يؤدي إلى قتل الخلية. ومع ذلك، فإن هضم الحمض النووي (DNA digestion) يُعتبر

إستراتيجية دفاعية أكثر كفاءة ضد الفيروسات الغازية. ومع ذلك، تلعب RNAi دورًا دفاعيًا مهمًا في كثير من الحالات. فإذا كان الجينوم الفيروسي مكوّنًا من RNA أحادي السلسلة، يمكن لأنظمة RISC تدمير هذا الجينوم والقضاء على الفيروس الغازي. وهنالك ثلاثة أنواع معروفة من أنظمة RISC، والتي تم وصفها في القسم 5.3.

الفصل العاشر

الدفاع البيولوجي: أجهزة المناعة في الفقاريات



10

الفصل العاشر

الدفاع البيولوجي :أجهزة المناعة في الفقاريات

١.١٠. الجهاز المناعي التكيفي

بشكل عام، يستغرق الاستجابة الكاملة للجهاز المناعي التكيفي بضعة أيام. خلال هذه الفترة، يمكن لمسبب المرض أن يتكاثر بشكل كبير ويُلحق أضرارًا جسيمة بالجسم. ومع ذلك، يمتلك الجهاز التكيفي ذاكرة للإصابات السابقة، مما يسمح له بالاستجابة السريعة. فإذا غزا نفس مسبب المرض الكائن الحي بعد أن تم القضاء عليه سابقًا بواسطة الجهاز المناعي التكيفي، فإن الاستجابة تكون أسرع بكثير مما كانت عليه في المرة الأولى. تُعرف هذه القدرة على الاستجابة السريعة للإصابات السابقة باسم المناعة، وهي ذات أهمية بالغة للكائنات الحية.

يمكن أيضًا إنشاء ذاكرة لجهاز المناعة تجاه إصابة معينة من خلال اللقاح، الذي يحاكي العامل الممرض الفعلي. وقد أصبحت التطعيمات أداة فعالة جدًا في مكافحة العديد من العدوى. سيتم توضيح آليات هذه الذاكرة لاحقًا عند تناول الجهاز المناعي التكيفي بالتفصيل.

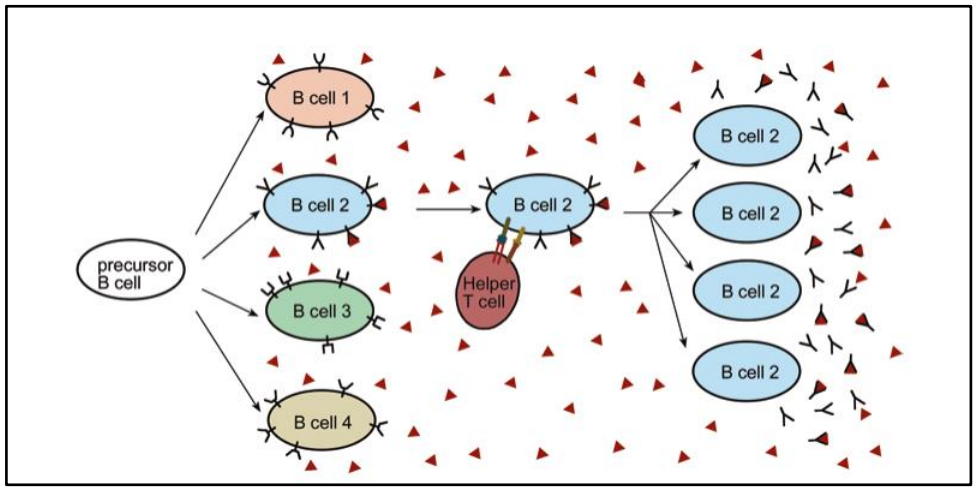
١.١.١٠. الخلايا البائية (B Cells)

يعتمد الجهاز المناعي التكيفي في الفقاريات على خلايا متخصصة تُعرف باسم الخلايا اللمفاوية (Lymphocytes)، والتي تنقسم إلى نوعين رئيسيين: الخلايا البائية (B cells) والخلايا التائية (T cells).

يمتلك كل كائن حي مليارات العائلات المختلفة، أو النسائل (Clones)، من الخلايا البائية، وتحمل كل نُسيلة مستقبلات الخلايا البائية (B cell receptors - BCRs) الفريدة على سطحها. ترتبط هذه المستقبلات بالمستضدات (Antigens) التي تشمل الفيروسات والميكروبات والجزيئات الأجنبية الكبيرة. تمتلك المستقبلات قدرة استثنائية على الارتباط بالمستضدات بخصوصية عالية وألفة قوية، مما يؤدي في النهاية إلى تدمير العامل الممرض.

تُظهر كل خلية بائية آلاف المستقبلات BCRs على سطحها، وجميعها متطابقة، ويحتوي كل مستقبل على موقعين متطابقين لارتباط المستضدات.

توجد تنوعات هائلة لمستقبلات BCRs بشكل مسبق، بغض النظر عن التعرض للمستضدات. وبالتالي، يمتلك كل كائن حي دائمًا نسائل من الخلايا البائية بمستقبلات BCRs قادرة على الارتباط بأي مسبب مرض محتمل. يرتبط مسبب المرض بالمستقبلات، ويتفاعل مع خلية مناعية مُفعّلة لاستكمال الاستجابة المناعية.



الشكل 10.1 تطور B cell , توجد مليارات النسائل من الخلايا البائية (B cells)، وكل منها يحمل مستقبلات مختلفة على سطحه. ومع ذلك، فإن كل B cell تنتج مستقبلات ذات مواقع ارتباط متطابقة للمستضدات (ولأغراض التبسيط، يُعرض موقع ارتباط واحد فقط لكل مستقبل في الشكل).

عند ارتباط المستقبلات الغشائية بالمستضدات (الموضحة بالمثلثات الحمراء)، وتفاعل الخلية البائية مع خلية تائية مساعدة مُفعّلة (Activated Helper T Cell)، يتم تنشيط الخلية البائية أيضًا. بعد التنشيط، تبدأ الخلية في التكاثر وتحسين مستقبلاتها لزيادة كفاءة ارتباطها بالمستضد.

في النهاية، تقوم الخلايا البائية المنتجة حديثًا بإفراز المستقبلات في الحيز بين الخلايا. تُعرف هذه المستقبلات المُفرزة باسم الأجسام المضادة (Antibodies)، والتي ترتبط بالمستضدات، مما يؤدي إلى تمييزها لتدميرها.

تعمل الخلية التائية المساعدة (Helper T Cell) (انظر أدناه) على تنشيط الخلية البائية (B Cell). ولا يظهر هذا الإشارة التنشيطية إلا أثناء الإصابة بالعدوى. يشكّل هذا الشرط إحدى الآليات التي تمنع الاستجابة المناعية ضد المستضدات الذاتية، أي ضد الخلايا السليمة والجزيئات الكبيرة الخاصة بالكائن الحي نفسه.

بعد تنشيط الخلية البائية، تبدأ في التكاثر وإفراز مستقبلات الخلايا البائية (BCRs) في الحيز بين الخلايا. تُعرف هذه المستقبلات المُفرزة باسم الأجسام المضادة (Antibodies).

في البداية، لا تمتلك الأجسام المضادة المُفرزة عادةً ألفة عالية تجاه العامل الممرض. ولتحقيق ارتباط عالي الدقة والخصوصية بالمستضد، تبدأ الخلايا البائية المُنشطة في إحداث تغييرات هيكلية في مواقع ارتباط المستضد في الأجسام المضادة. يؤدي هذا إلى زيادة كبيرة في خصوصية وألفة بعض الخلايا البائية المُنشطة تجاه العامل الممرض.

في المرحلة النهائية من تطورها، تتحول هذه الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية كبيرة (Plasma Cells). تقوم كل خلية بلازمية بإفراز حوالي 2000 جسم مضاد في الثانية في مجرى الدم، وجميعها تمتلك مواقع ارتباط متطابقة للمستضد (كما هو موضح في الشكل 10.1).

بالإضافة إلى ذلك، يتحول جزء من الخلايا البائية المُنشطة إلى خلايا ذاكرة طويلة العمر (Memory B Cells)، والتي توفر استجابة مناعية سريعة عند تعرض الجسم لاحقًا لنفس الميكروب أو الفيروس. تمتلك كل خلية ذاكرة القدرة على إنتاج نوع واحد فقط من الأجسام المضادة المتخصصة في التعرف على مستضد معين.

٢.١.١٠. الأجسام المضادة (Antibodies)

في غياب أي غزو فيروسي أو ميكروبي، تمتلك كل خلية بائية (B Cell) حوالي 5^10510 من مستقبلات الخلايا البائية (BCRs) المتطابقة على سطحها، كما يوجد مليارات النسائل المختلفة من الخلايا البائية التي تحمل مستقبلات ارتباط مستضدات فريدة.

بعد تنشيط الخلية البائية، تبدأ في إفراز الأجسام المضادة (Antibodies). تكون مواقع ارتباط المستضدات في مستقبلات الخلايا البائية (BCRs) والأجسام المضادة التي تفرزها الخلية البائية المُنشطة متطابقة.

تُعرف الأجسام المضادة أيضًا باسم الغلوبيولينات المناعية (Immunoglobulins)، ويتم اختصارها بـ Ig. هناك آليات فريدة جدًا تُمكّن من تحقيق هذا التنوع الهائل في الأجسام المضادة. سنستعرض هذه الآليات بمزيد من التفصيل الآن.

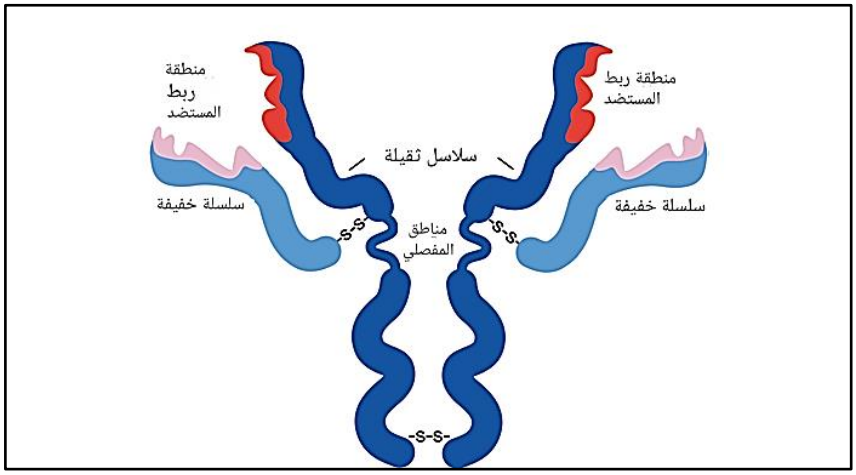
الأجسام المضادة (Antibodies) هي بروتينات مكوّنة من أربعة سلاسل متعددة الببتيد، تشمل سلسلتين ثقيلتين متطابقتين (Heavy Chains) وسلسلتين خفيفتين متطابقتين (Light Chains). تتمتع جميع الأجسام المضادة ببنية متشابهة كما هو موضح في الشكل 10.2. تحتوي السلاسل الثقيلة والخفيفة على مناطق متغيرة (Variable Regions) يبلغ طولها حوالي 110 من الأحماض الأمينية، وتكوّن موقعين متطابقين لارتباط المستضد (Antigen-Binding Sites).

بالإضافة إلى ذلك، تحتوي السلاسل الخفيفة على منطقة ثابتة (Constant Region) يبلغ طولها تقريبًا نفس طول المنطقة المتغيرة، بينما تكون المنطقة الثابتة في السلسلة الثقيلة أطول بثلاث إلى أربع مرات. كما تحتوي البروتينات على منطقة مفصلية مرنة (Hinge Region) تتيح تغير المسافة بين موقعي ارتباط المستضد.

هناك خمس فئات من الأجسام المضادة، تختلف فيما بينها بناءً على المناطق الثابتة في السلاسل الثقيلة. تلعب هذه المناطق الثابتة دورًا رئيسيًا في التفاعل مع غشاء الخلايا البائية (B Cells) ومستقبلات مختلفة داخل الخلية. أثناء تطورها، يمكن للخلايا البائية التحول من إنتاج فئة معينة من الأجسام المضادة إلى أخرى دون تغيير مواقع

ارتباط المستضد. في نهاية عملية التطور، تتحول الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية كبيرة (Plasma Cells) تقوم بإفراز أكثر فئات الأجسام المضادة وفرة، وهي IgG.

هناك آليات فريدة تساهم في التنوع الهائل لمواقع ارتباط المستضد في الأجسام المضادة. فالجينات التي ترمز للسلاسل الخفيفة والثقيلة في الأجسام المضادة ليست متطابقة في جميع الخلايا البائية. يتم تجميع هذه الجينات من أنواع مختلفة من المقاطع أثناء تطور الخلايا البائية من الخلايا الجرثومية (Germ Cells). تحتوي الخلايا الجرثومية على عدة نسخ مختلفة لكل نوع من المقاطع التي تشكّل جين الجسم المضاد في الخلايا البائية (الشكل 10.3). يتم اختيار نسخة واحدة عشوائيًا من كل مقطع لتكوين توليفة فريدة من هذه الجينات.



الشكل 10.2: مخطط يوضّح تركيب الجسم المضاد (Antibody).

يتكوّن البروتين من زوجين متطابقين من السلاسل الثقيلة (Heavy Chains) والسلاسل الخفيفة (Light Chains)، حيث تُعرض السلاسل الثقيلة باللون الأزرق الداكن، والسلاسل الخفيفة باللون الأزرق الفاتح. يحتوي الجسم المضاد على موقعي ارتباط متطابقين للمستضد (Antigen-Binding Sites)، يتكوّن كل منهما من سلسلة خفيفة وسلسلة ثقيلة.

ترتبط هذه السلاسل معًا بواسطة روابط ثنائية الكبريتيد (-S-S-)، كما يتم تثبيت نصفَي الجسم المضاد بواسطة تفاعلات كارهة للماء (Hydrophobic Interactions) بينهما.

أما المناطق شديدة التغير (Hypervariable Regions) في الجسم المضاد، والتي تتحمّل مسؤولية الارتباط بالمستضدات، فهي معروضة باللونين الأحمر والوردي.

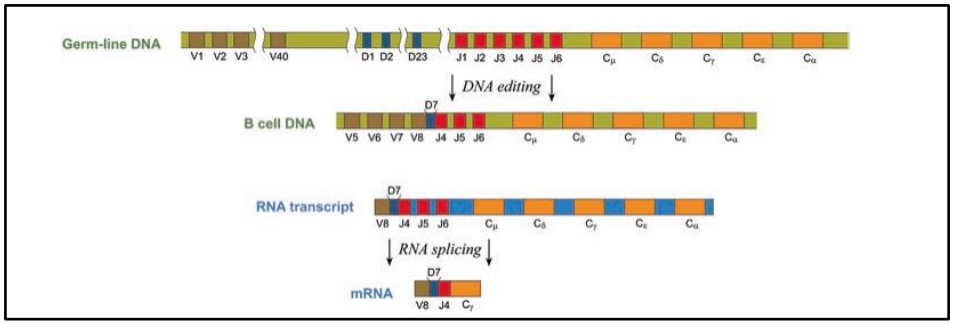
خلال تطوّر الخلايا البائية (B Cells)، يتم إعادة ترتيب الحمض النووي (DNA Rearrangement) بواسطة إنزيم إعادة التركيب الخاص بالموقع V(D)J Recombinase. يعمل هذا الإنزيم على استئصال مقطع واحد من الحمض النووي عند تكوين جين السلسلة الخفيفة، بينما يتم إزالة مقطعين عند تكوين جين السلسلة الثقيلة.

من المهم التأكيد على أن تكوين جينات فريدة لترميز السلاسل الخفيفة والثقيلة في الخلايا البائية هو تعديل على مستوى الحمض النووي (DNA Editing)، وهي ظاهرة فريدة من نوعها للخلايا اللمفاوية (Lymphocytes). يختلف هذا بشكل جذري عن تحرير الحمض النووي الريبي (RNA Editing)، والذي يُعد ظاهرة شائعة في الكائنات الحية.

يُعتبر التجميع التراكبي (Combinatorial Assembly) لجين الجسم المضاد من مقاطع V، D، وJ أثناء المرحلة المبكرة من تطوّر الخلايا البائية عملية غير قابلة للعكس (Irreversible)، مما يؤدي إلى تكوين نسيلة (Clone) من الخلايا البائية. من ناحية أخرى، تُستخدم آلية التضفير (RNA Splicing) لإنتاج mRNA يُشفّر الفئة المطلوبة من المنطقة الثابتة (C-Region) في السلاسل الثقيلة (راجع الشكل 10.3). يتغير نمط التضفير خلال المراحل اللاحقة من التطوّر.

على العكس من ذلك، يتم تكوين المناطق المتغيرة (Variable Regions) في السلاسل الخفيفة والثقيلة بشكل عشوائي أثناء التطوّر، ويكون اختيار المقاطع غير قابل للعكس. يؤدي التجميع التراكبي لكل من السلاسل الخفيفة والثقيلة إلى إنتاج أكثر من مليون موقع ارتباط مختلف للمستضد (Antigen-Binding Sites).

الآلية الثانية لتنويع الأجسام المضادة ينشأ تنوّع الأجسام المضادة أيضًا من الاختلافات في ربط نهايات مقاطع الحمض النووي التي يتم استئصالها بواسطة V(D)J Recombinase. عادةً، تعمل إنزيمات إعادة التركيب الخاصة بالموقع (Site-Specific Recombinases) على قطع وإعادة ربط مقاطع الحمض النووي عند مواقع تعرف محددة بدقة (راجع القسم 4.3.2). لكن هذا ليس الحال مع V(D)J Recombinase، حيث يمكنه حذف أو إدخال عدة أزواج قاعدية (Base Pairs) عند نقطة الربط. من الطبيعي أن يؤدي هذا إلى إزاحة إطار القراءة (Frame Shift)، مما قد يمنع تكوين سلاسل عديد الببتيد (Polypeptide Chains) وظيفية.



الشكل 10.3: تطور مقاطع DNA و RNA التي ترمز للسلسلة الثقيلة في الجسم المضاد. يُظهر الشكل منطقة من الحمض النووي (DNA) في الخلايا الجرثومية (Germ-Line Cells) (السطر الأول)، حيث تحتوي هذه المنطقة على 40 نسخة مختلفة من المقطع V، و23 نسخة من المقطع D، و6 نسخ من المقطع J. يقوم إنزيم إعادة التركيب الخاص بالموقع V(D)J Recombinase بقطع منطقتين من الحمض النووي، مما يؤدي إلى تكوين تسلسل مستمر من ثلاثة مقاطع عشوائية مختارة من V وD وJ، كما هو موضح في المثال V8D7J4 (السطر الثاني). تبقى جميع النسخ الخمس للمقطع C، والتي تُشفّر الفئات الخمس المختلفة من الجزء الثابت في السلسلة الثقيلة، داخل الحمض النووي المُعاد ترتيبه، وتظل هذه النسخ موجودة أيضًا في النسخة الأولية من RNA (السطر الثالث). يتم إنتاج mRNA الخاص بالسلسلة الثقيلة (السطر الرابع) عبر عملية التضفير (Splicing)، حيث يتم إزالة الإنترونات (Introns)، ويُترك نسخة واحدة من مقطع C المطلوبة للخلية البائية (B Cell) في تلك اللحظة.

من الجدير بالذكر أن الحمض النووي للخلية البائية (B Cell DNA) يكتسب تركيبة فريدة من المقاطع V وD وJ، والتي تحدّد الجزء المتغير في السلسلة الثقيلة. المنطقة المتغيرة (Variable Region) لا ترتبط بالفئات المختلفة للمنطقة الثابتة عن طريق RNA Editing. الفئات (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) تتحدد عن طريق التبديل الطبقي للفئة (Class Switch Recombination - CSR) وليس RNA Editing.. يُظهر الشكل نسخة مبسّطة من العملية، بينما في الواقع، يكون إعادة ترتيب مقاطع DNA وRNA أكثر تعقيدًا.

إذا حدث ذلك، يمكن للخلية البائية (B Cell) أن تمر بجولة ثانية من إعادة التركيب V(D)J أو أن تموت. تساهم هذه الآلية في زيادة تنوع مواقع ارتباط المستضد بعدة مراتب مقدارية. وبأخذ الآليتين السابقتين معًا، يمكن أن يؤدي ذلك إلى تكوين عدد هائل من مواقع الارتباط، يتجاوز حتى عدد الخلايا البائية في جسم الإنسان.

تحرير المستقبلات (Receptor Editing) وتحسين الارتباط بالمستضد مع ذلك، فإن التوليف العشوائي الناتج عن هذه العمليات نادرًا ما ينتج عنه مستقبلات للخلايا البائية (BCRs) ذات ألفة عالية لمستضد معين. عندما تبدأ الخلية البائية بالتكاثر نتيجة تنشيطها بواسطة المستضد والخلايا التائية المساعدة (Helper T Cells)، فإنها تراكم طفرات نقطية (Point Mutations) في مقاطع الحمض النووي (DNA) التي تُشفّر المناطق المتغيرة في كل من السلاسل الخفيفة والثقيلة.

يحدث هذا النوع من الطفرات بمعدل يفوق معدل الطفرات في الجينات الأخرى للخلايا الجسدية بحوالي مليون مرة. في كل انقسام للخلية البائية، يحدث تقريبًا طفرة واحدة، مما يؤدي بشكل عشوائي إلى ظهور أجسام مضادة ذات ألفة أعلى للمستضد، مما يعزز من تنشيط الخلايا البائية وتكاثرها بسرعة أكبر. تُعرف هذه العملية بـ تحرير المستقبلات (Receptor Editing)، والتي تؤدي في النهاية إلى إنتاج أجسام مضادة ذات ألفة عالية جدًا للمستضد الخارجي .

حدود الأجسام المضادة ودور الخلايا التائية بفضل التنوع الهائل في الأجسام المضادة، يمكنها حماية الجسم من غزو معظم الميكروبات والفيروسات الموجودة في الحيّز خارج الخلايا (Extracellular Space). ولكن، هناك حدود لقدرة الأجسام

المضادة، حيث لا يمكنها اختراق الخلايا الحية داخل الجسم. لذلك، فإن العوامل الممرضة التي تختبئ داخل خلايا الجسم تكون محمية من تأثير الأجسام المضادة.

بالإضافة إلى ذلك، هناك مشكلة أخرى تتمثل في أن الخلايا البائية قد يتم تنشيطها عن طريق المستضدات الذاتية (Self-Antigens)، مما قد يؤدي إلى بدء عمليات التدمير الذاتي. لذا، هناك حاجة إلى آلية إضافية لمنع ذلك.

دور الخلايا التائية (T Cells) في تنظيم الاستجابة المناعية يتم حل هاتين المشكلتين بواسطة الخلايا التائية (T Cells)، والتي تدخل في تفاعلات معقدة مع الخلايا المتغصنة (Dendritic Cells)، والخلايا البائية (B Cells)، والبلعميات (Macrophages). في الفقرة التالية، سنعرض بإيجاز أهم هذه التفاعلات.

٣.١.١٠. الخلايا التائية (T Cells)

الخلايا التائية هي مكون رئيسي آخر في جهاز المناعة التكيفي. هناك نوعان من الخلايا التائية: الخلايا التائية السامة للخلايا (Cytotoxic T Cells) والخلايا التائية المساعدة (Helper T Cells).

كلتا الفئتين متخصصة في المستضدات، مما يعني أن كل خلية تائية تتفاعل فقط مع مستضد معين. تقوم الخلايا التائية السامة للخلايا بقتل الخلايا المصابة بالفيروسات أو الميكروبات مباشرةً. لا تستطيع الخلايا البائية التعامل مع العوامل الممرضة المختبئة داخل الخلايا، لذا فإن وظيفة الخلايا التائية مهمة للغاية. أما الخلايا التائية المساعدة فتنشط الخلايا البائية والبلعميات المصابة، والتي تقوم عند تنشيطها بقتل العوامل الممرضة الغازية.

تتشابه العديد من خصائص كلا النوعين من الخلايا التائية على المستوى التفصيلي في هذا الكتاب، لذا فإن معظم الشرح التالي ينطبق عليهما معًا.

كل خلية تائية تمتلك العديد من المستقبلات المتطابقة والمتخصصة في التعرف على مستضد معين، وهي مشابهة لمستقبلات الخلايا البائية (BCRs) من حيث البنية وآليات التنوع. يتم تشفير الجزء المتغير من مستقبلات الخلايا التائية بواسطة مجموعة كبيرة من مقاطع DNA، والتي يتم دمجها مع المقاطع الثابتة بواسطة إنزيم

إعادة التركيب لV(D)J. ومع ذلك، على عكس جينات الأجسام المضادة، فإن جينات مستقبلات الخلايا التائية لا تخضع لمعدل طفرات مرتفع.

بشكل عام، لا يمكن أن تصل خصوصية وألفة مستقبلات الخلايا التائية (T Cells) لارتباط المستضد إلى المستوى النموذجي للخلايا البائية الناضجة (Mature B Cells). لا ترتبط مستقبلات الخلايا التائية بجزيئات العامل الممرض كاملة، بل تقتصر على الارتباط بالببتيدات قليلة التعدد (Oligopeptides) التي تنتج عن الهضم الإنزيمي لبروتينات العامل الممرض.

يجب إزالة الخلايا التائية التي يمكنها الارتباط بالببتيدات قليلة التعدد الخاصة بالكائن نفسه خلال تطورها. يحدث ذلك في المرحلة المبكرة من تطور الخلايا التائية في الغدة الزعترية (Thymus)، حيث يتم عرض معظم الببتيدات الذاتية. يتم تعطيل الخلايا التائية التي ترتبط بهذه الببتيدات أو تموت. ومع ذلك، هناك احتمال ضئيل ولكنه غير معدوم بأن ببتيدًا ذاتيًا معينًا لم يُعرض لخلية تائية معينة خلال هذه المرحلة. في هذه الحالة، توجد آلية أخرى، سيتم شرحها لاحقًا، تمنع تكاثر هذه الخلية.

يجب تنشيط الخلايا التائية قبل أن تتمكن من الاستجابة المناعية. يتطلب تنشيط كل من الخلايا التائية السامة والمساعدة تواصلًا مباشرًا مع الخلايا العارضة للمستضد (Antigen-Presenting Cells)، والتي تكون غالبًا الخلايا المتغصنة (Dendritic Cells). فقط بعد هذا التنشيط، تبدأ الخلايا التائية في التكاثر والتمايز إلى خلايا تائية سامة أو مساعدة نشطة. تُعد عملية التنشيط خطوة مهمة للغاية، حيث تساهم في منع الجهاز المناعي التكيفي من مهاجمة خلايا الجسم السليمة.

تُعد الخلايا المتغصنة، وهي جزء من جهاز المناعة الفطري (Innate Immune System)، العنصر الأساسي في عملية التنشيط. تمتلك هذه الخلايا أنواعًا مختلفة من المستقبلات على سطحها، والتي تمكنها من الارتباط بالكائنات الممرضة وابتلاعها وهضمها. من خلال هضم العامل الممرض، تقوم الخلايا المتغصنة بتحويل بروتيناته إلى ببتيدات قليلة التعدد غريبة.

ترتبط هذه الببتيدات ببروتينات خاصة تُعرف بـ معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC - Major Histocompatibility Complex)، والتي تنقلها إلى سطح الخلايا

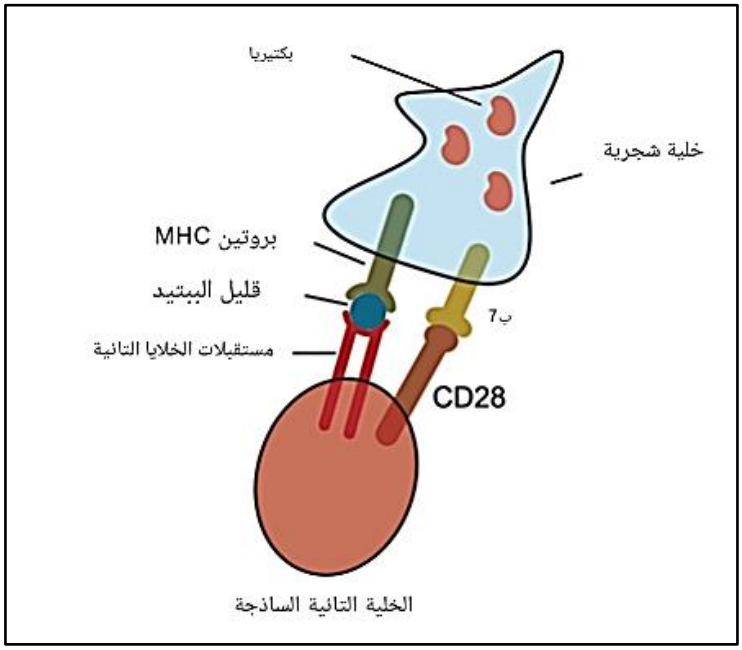
المتغصنة. تتمتع بروتينات MHC بمناطق عبر غشائية وأخرى خارج خلوية، تشبه في وظيفتها مستقبلات الخلايا البائية (BCRs) ومستقبلات الخلايا التائية (TCRs). تعمل المنطقة الخارج خلوية في بروتينات MHC على الارتباط بالببتيدات قليلة التعدد وتقديمها إلى الخلايا التائية.

لا تمتلك بروتينات MHC خصوصية تجاه تسلسل الببتيدات المرتبطة بها، لذا يمكنها الارتباط بكل من الببتيدات الذاتية والغريبة. تُعد الببتيدات الذاتية ناتجًا عن الهضم البروتيني الطبيعي داخل الخلايا. كما سنرى لاحقًا، فإن بروتينات MHC موجودة أيضًا على سطح الخلايا البائية (B Cells) والبلعميات (Macrophages)، والتي يتم تنشيطها بواسطة الخلايا التائية المساعدة. ومع ذلك، لا تستطيع الببتيدات الذاتية المعروضة بواسطة بروتينات MHC الارتباط بمستقبلات الخلايا التائية، وبالتالي لا تقوم بتنشيطها، لأن الخلايا التائية القادرة على الارتباط بالببتيدات الذاتية يتم التخلص منها خلال مراحل تطورها المبكرة.

عند تقديم ببتيد غريب بواسطة الخلية المتغصنة، توجد فرصة كبيرة لأن يكون هناك خلايا تائية تمتلك مستقبلات متخصصة لهذا الببتيد. يؤدي ارتباط الببتيد قليل التعدد بالمستقبل إلى إرسال الإشارة الأولى اللازمة لتنشيط الخلية التائية. ومع ذلك، فإن التنشيط يتطلب أيضًا إشارة ثانية، والتي يجب أن تأتي من نفس الخلية المتغصنة (الشكل 10.4).

يتم توفير الإشارة الثانية بواسطة بروتينات التحفيز المشترك (Co-Stimulatory Proteins) الموجودة على سطح الخلية المتغصنة. البروتينات B7 يمكن أن تظهر على (Dendritic Cells) أيضًا بعد التعرض للجراثيم أو إشارات الالتهاب، وليس فقط بعد إصابة الخلية نفسها مباشرة. تتفاعل هذه البروتينات مع مستقبلات مساعدة (Co-Receptor Proteins) على سطح الخلية التائية.

إذا تلقت الخلية التائية الإشارة الأولى دون الإشارة الثانية، فإنها تتعطل أو تموت. تعمل هذه الآلية المزدوجة للإشارات كإجراء إضافي لمنع تنشيط الخلايا التائية بواسطة الببتيدات الذاتية.



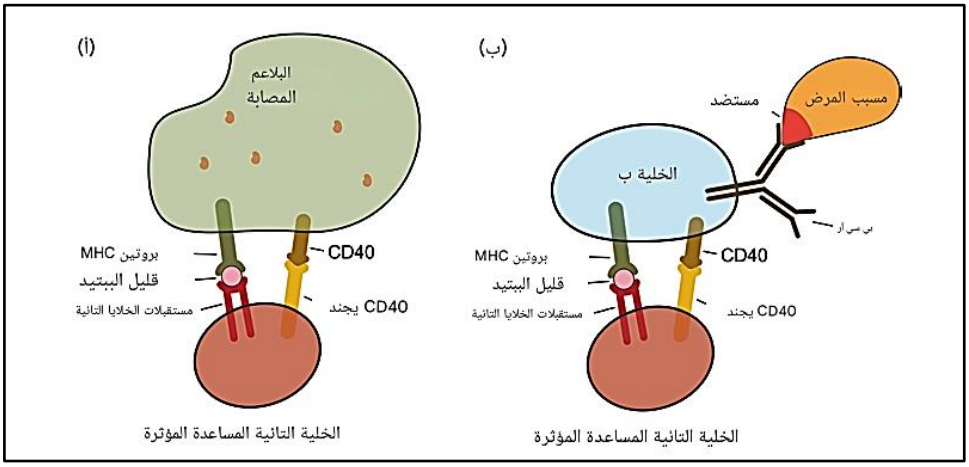
الشكل 10.4: تنشيط الخلية التائية

تحتاج الخلية التائية الساذجة (Naive T Cell) إلى إشارتين لكي يتم تنشيطها. عادةً، تأتي كلتا الإشارتين من خلية متغصنة مصابة (Infected Dendritic Cell)، والتي تعرض ببتيدات قليلة التعدد (Oligopeptides) ناتجة عن هضم البروتينات داخلها.

يجب أن يتم عرض هذه الببتيدات بواسطة بروتينات MHC على سطح الخلية المتغصنة. يؤدي تفاعلها مع مستقبلات الخلية التائية (TCRs)، المتخصصة في التعرف على إحدى هذه الببتيدات، إلى إرسال الإشارة الأولى.

أما الإشارة الثانية، فتُقدَّم بواسطة البروتين التحفيزي المشترك B7، والذي يظهر على سطح الخلية المتغصنة فقط عند احتوائها على عامل ممرض. يتم نقل هذه الإشارة إلى الخلية التائية من خلال تفاعل B7 مع البروتين المساعد CD28 الموجود على سطح الخلية التائية.

إذا تلقت الخلية التائية الساذجة كلتا الإشارتين، فإنها تتطور إلى خلية تائية سامة (Activated Cytotoxic T Cell) أو خلية تائية مساعدة (Helper T Cell) نشطة.



الشكل 10.5: تنشيط البلعميات والخلايا البائية بواسطة الخلايا التائية المساعدة النشطة

(a) تنشيط البلعميات المصابة (Macrophages)

يؤدي تنشيط البلعمة إلى قتل العوامل الممرضة المبتلعة. تتطلب هذه العملية إشارتين:

1. الإشارة الأولى: تحدث عندما يعرض بروتين MHC على سطح البلعمة ببتيدًا قليل التعدد للعامل الممرض، والذي يرتبط بمستقبل الخلية التائية المساعدة النشطة المتخصصة في التعرف عليه.

2. الإشارة الثانية: يتم توفيرها بواسطة بروتين CD40 الموجود على سطح البلعمة، عندما يتفاعل مع CD40 Ligand الموجود على سطح الخلية التائية المساعدة النشطة.

يظهر بروتين CD40 على سطح البلعمة فقط عند إصابتها، بينما يظهر CD40 Ligand فقط على سطح الخلايا التائية المساعدة النشطة.

(b) تنشيط الخلية البائية (B Cells)

يتطلب تنشيط الخلايا البائية نفس الإشارتين السابقتين من الخلية التائية المساعدة النشطة، بالإضافة إلى إشارة ثالثة:

- تحدث الإشارة الثالثة عندما يرتبط العامل الممرض بمستقبلات BCRs على سطح الخلية البائية.

- هذه الإشارة ضرورية لإتمام عملية التنشيط، مما يسمح للخلية البائية بإنتاج أجسام مضادة متخصصة ضد العامل الممرض.

تتكاثر الخلايا التائية المساعدة (Activated Helper T Cells) بعد تنشيطها، مما يمكنها من تنشيط الخلايا البائية (B Cells) والبلعميات (Macrophages)، والتي تُعد الخلايا المستهدفة لها (الشكل 10.5). لكي تقوم بهذه المهام، تتفاعل الخلايا التائية مع الخلايا المستهدفة عبر آليات مشابهة جدًا لتلك التي تؤدي إلى تنشيطها.

لكي يتم تنشيط الخلايا المستهدفة، يجب عليها أن تعرض ببتيدًا قليل التعدد (Oligopeptide) غريبًا مرتبطًا ببروتين MHC، والذي تم نقله من داخل الخلية إلى سطحها. لذلك، فإن عملية التنشيط تعتمد على المستضد (Antigen-Specific)، حيث لا يتم تنشيط سوى الخلايا التائية المساعدة التي تمتلك مستقبلات متخصصة للتعرف على الببتيد الغريب المعروض، مما يجعلها قادرة على تنشيط الخلايا المستهدفة.

يتطلب التنشيط أيضًا تفاعل بروتين تحفيزي مشترك آخر، وهو CD40 Ligand، مع نظيره CD40 Protein على سطح الخلية المستهدفة. لا يظهر CD40 Ligand على سطح الخلية التائية المساعدة إلا إذا كانت قد تم تنشيطها بشكل صحيح. تقلل هذه الآلية من احتمالية التنشيط الخاطئ للخلايا البائية والبلعميات.

- هاتان الإشارتان كافيتان لتنشيط البلعميات (الشكل a10.5).

- أما بالنسبة للخلايا البائية، فإن التفاعل مع الخلايا التائية المساعدة يوفر فقط إشارتين من أصل ثلاث إشارات لازمة لتنشيطها (الشكل b10.5).

- الإشارة الأولى لتنشيط الخلايا البائية تأتي من ارتباط المستضدات مباشرةً بـ مستقبلات BCRs على سطحها.

آلية قتل الخلايا المصابة بواسطة الخلايا التائية السامة

تقوم الخلايا التائية السامة (Activated Cytotoxic T Cells) بقتل الخلايا المصابة بالعامل الممرض. يتم ذلك عندما ترتبط مستقبلاتها بالببتيد الغريب المعروض بواسطة بروتينات MHC على سطح الخلية المستهدفة. بمجرد حدوث هذا الارتباط، تستخدم الخلايا التائية السامة آلياتها الإفرازية لإطلاق سلسلة من الأحداث تؤدي إلى موت الخلية المصابة عبر عملية الاستماتة (Apoptosis).

الخلايا التائية الذاكرة والاستجابة المناعية السريعة

على غرار الخلايا البائية، يتحول جزء من الخلايا التائية النشطة إلى خلايا ذاكرة طويلة العمر (Memory T Cells). توفر هذه الخلايا استجابة سريعة للخلايا التائية عند حدوث إصابة متكررة بنفس العامل الممرض.

- بينما تمتلك الخلايا البائية الذاكرة خصوصية عالية جدًا تجاه كل سلالة من العامل الممرض، فإن الخلايا التائية ليست بنفس الدرجة من الانتقائية.
- يمكن للخلايا التائية الذاكرة الاستجابة لمُمْرِض متحوّر بعد الإصابة الأولى.
- بعض الببتيدات قليلة التعدد الناتجة عن بروتينات الفيروس المتحور تبقى دون تغيير، مما يسمح لها بتنشيط الخلايا التائية الذاكرة.
- تعد هذه القدرة على الاستجابة السريعة لعوامل ممرضة متغيرة قليلاً خاصية مهمة جدًا للخلايا التائية الذاكرة.

٢.١٠. جهاز المناعة الفطري (The Innate Immune System)

يُعد جهاز المناعة التكيفي (الموصوف سابقًا) قويًا جدًا، ولكنه يحتاج إلى عدة أيام لتطوير استجابة متخصصة بالكامل ضد عدوى جديدة. خلال هذه الفترة، يمكن للعوامل الممرضة أن تتكاثر بشكل كبير إذا لم يتم إيقاف انتشار العدوى أو على الأقل الحد منها بواسطة جهاز المناعة الفطري.

يتميز جهاز المناعة الفطري بأنه منخفض التخصصية تجاه العوامل الممرضة المختلفة، كما أنه أقل كفاءة من جهاز المناعة التكيفي، لكنه يتميز بسرعة استجابته الفورية. لذلك، يُعد ضروريًا لتوفير الاستجابة الأولية ضد غزو العوامل الممرضة.

بالإضافة إلى ذلك، يلعب جهاز المناعة الفطري دورًا مهمًا في تنشيط جهاز المناعة التكيفي، الذي يوفر استجابة أقوى وأكثر تحديدًا ضد العدوى. تُعد هذه الحاجة إلى التنشيط ضرورية جدًا كآلية تحكم إضافية لمنع حدوث استجابة مناعية ذاتية من قبل جهاز المناعة التكيفي.

يتكون جهاز المناعة الفطري من عدة مكونات مختلفة، سيتم تناول بعضها بإيجاز في الفقرات التالية.

١٠.٢.١. Epithelium and Defensins (الظهارة والدفاعات)

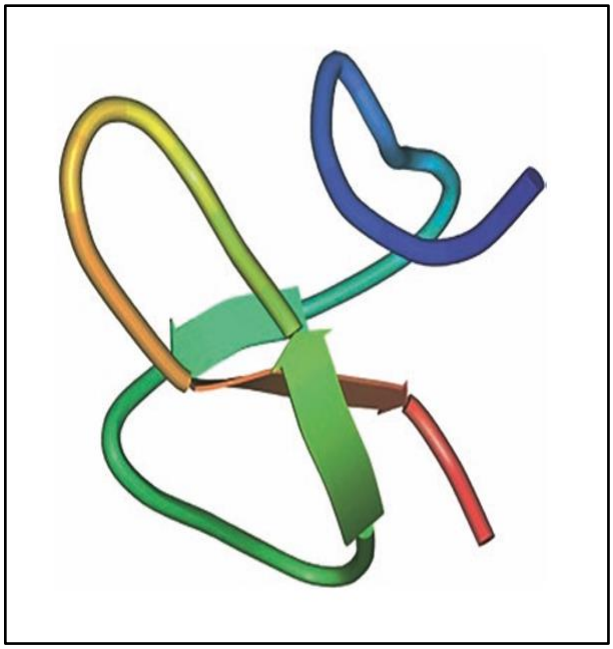
تشكل البشرة والأسطح الظهارية الأخرى حاجزًا ميكانيكيًا يحمي الجسم من غزو العوامل الممرضة. وتُغطى الطبقات الداخلية لهذه الأسطح بطبقة مخاطية تعمل، على وجه الخصوص، على منع التصاق مسببات الأمراض بالظهارة. يحتوي هذا المخاط أيضًا على بروتينات صغيرة خاصة تُعرف بـ:

(Defensins) الببتيدات المضادة للميكروبات (Antimicrobial Peptides – AMPs) وهي تعمل كعوامل مضادة للميكروبات من خلال قتل أو تثبيط نشاط البكتيريا، والطفيليات متعددة الخلايا، بل وحتى العديد من الفيروسات.

تتمتع بعض الببتيدات المضادة للميكروبات ببنية ثلاثية الأبعاد واضحة، في حين أن البعض الآخر يفتقر إلى هذا التنظيم البنيوي (انظر الشكل 10.6). وتقوم الببتيدات المضادة للميكروبات المشحونة بشحنة موجبة بالتفاعل مع الغشاء البكتيري المشحون سلبًا للعوامل الممرضة الغازية، لكنها لا تتفاعل مع أغشية خلايا الجسم، والتي تتميز بأنها ضعيفة الشحنة نسبيًا.

كما أن لبعض الببتيدات المضادة للميكروبات خصوصية تجاه أنواع معينة من مسببات الأمراض، ويمكن تنشيط إنتاج نوع معين منها استجابة لغزو ممرض محدد. وتعتمد الببتيدات المضادة للميكروبات في قتلها للعوامل الممرضة على آليات متعددة، تشمل إحداث ثقوب في أغشية الخلايا، وتثبيط تخليق الحمض النووي (DNA) والحمض النووي الريبي(RNA) ، وكذلك تخليق البروتين.

وتوجد كميات كبيرة من الببتيدات المضادة للميكروبات داخل خلايا خاصة في جهاز المناعة الفطري تُعرف بـ "الخلايا المتعادلة(Neutrophils) "، والتي تلعب دورًا مهمًا في قتل مسببات الأمراض. وقد تم اكتشاف وجود الببتيدات المضادة للميكروبات في جميع الفقاريات.



الشكل 10.6: البنية ثلاثية الأبعاد للديفينسين البشري بيتا-2 (Sawai وآخرون، الكيمياء الحيوية، 2001، المجلد 40، الصفحات 3810–3816؛ رقم تعريف بنك بيانات البروتينات: PDB (ID: 1FQQ

يتكوّن هذا البروتين من 41 حمضًا أمينيًا، ويتميز ببنية ثلاثية الأبعاد واضحة، إلى جانب مناطق مرنة داخل تركيبه. تم الحصول على هذه الصورة من قاعدة بيانات RCSB PDB باستخدام أداة أدوات البيولوجيا الجزيئية (Molecular Biology Toolkit) والتي تم تطويرها من قبل Moreland وآخرين، 2005، BMC Bioinformatics، 6:21.

٢.٢.١٠. الخلايا البلعمية (Phagocytic Cells)

اللاعبون الرئيسيون في الجهاز المناعي الفطري للفقاريات هي (phagocytic cells) ، التي تتعرف على مسببات الأمراض وتبتلعها وتقتلها. هناك عائلتان من هذه الخلايا: البلعميات الكبيرة (macrophages) والخلايا المتعادلة (neutrophils) تُعد البلعميات الكبيرة (macrophages)خلايا طويلة العمر، وقد تم العثور عليها في جميع أنسجة الكائنات الحية. أما الخلايا المتعادلة(neutrophils) ، فهي موجودة

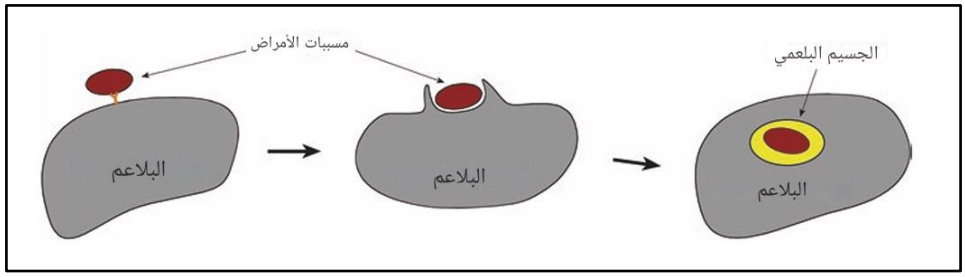
بكميات كبيرة في مجرى الدم، ويمكن نقلها بسرعة إلى موقع العدوى. وتتميز بعمر قصير نسبيًا. عند قتال مسببات الأمراض، تتصرف العائلتان من الخلايا البلعمية بطريقة متشابهة.

تمتلك الخلايا البلعمية (phagocytic cells) العديد من المستقبلات على أسطحها. يمكن لهذه المستقبلات الارتباط بمسببات الأمراض المختلفة عبر مميزاتها الجزيئية الشائعة. تمتلك مجموعات كبيرة من البكتيريا مثل هذه المميزات على سطح خلاياها، كالببتيدوغليكان (peptidoglycans) في جدار الخلية. كما تتعرف الخلايا البلعمية (phagocytic cells)على مسببات الأمراض المرتبطة بالأجسام المضادة (antibodies.)يؤدي ارتباط مسببات الأمراض إلى تفعيل سلسلة الإشارات (signaling cascade)التي تنتج إشارة لابتلاع المسبب المرضي بواسطة غشاء الخلية البلعمية (phagocytic cell membrane) (الشكل 10.7). يؤدي الابتلاع إلى تكوين الجسيم البلعمي (phagosome) ، وهو جسيم داخلي كبير يحتوي على المسبب المرضي محاطًا بغشاء البلازما .(plasma membrane) وعندما يكون المسبب المرضي داخل الجسيم البلعمي(phagosome) ، تقوم الخلية البلعمية (phagocytic cell)بتدميره باستخدام عوامل شديدة التفاعل يتم حقنها داخل الجسيم البلعمي .(phagosome) وإذا كان المسبب المرضي كبيرًا جدًا بحيث لا يمكن ابتلاعه بواسطة خلية بلعميه واحدة، مثل طفيلي كبير(large parasite) ، يمكن أن تتم محاصرته بواسطة العديد من هذه الخلايا ليتم تدميره في نهاية المطاف. كما تنتج الخلايا البلعمية المنشطة (activated phagocytic cells) العديد من بروتينات الإشارة التي تقوم بتفعيل مكونات أخرى من الجهاز المناعي (immune system).

٣.٢.١٠. الدفاع المضاد للفيروسات (Antiviral Defense)

بينما تمتلك البكتيريا بعض السمات الخاصة على أسطحها التي تسمح بالتعرف عليها بواسطة مستقبلات الخلايا البلعمية (phagocytic cells receptors)، فإن أسطح الفيروسات (viruses)، بشكل عام، لا تحتوي على محددات خاصة (specific determinants). لذلك، يُعد الحمض النووي الريبي المزدوج الجديلة (dsRNA)، الذي يظهر في دورة حياة العديد من الفيروسات (انظر الفصل 11)، والذي لا يوجد عادة

في خلايا الفقاريات (vertebrate cells)، الهدف الرئيسي للجهاز المناعي الفطري (innate immune system). تقوم هذه الجزيئات من الحمض النووي الريبي (RNA molecules) بتفعيل نظام التدخل بواسطة الحمض النووي الريبي (RNA interference system) (انظر أعلاه). تقوم الإنزيمات الخاصة بهذا النظام (special enzymes) بتجزئة الحمض النووي الريبي مزدوج الجديلة (dsRNA) إلى قطع يبلغ طولها حوالي 22 زوجًا قاعديًا (22 bp).



الشكل 10.7 ابتلاع مسبب المرض (pathogen) بواسطة الخلية البلعمية الكبيرة (macrophage) وتكوين الجسيم البلعمي (phagosome). سيتم تدمير المسبب المرضي داخل الجسيم البلعمي (phagosome).

تقوم الإنزيمات الأخرى (other enzymes) بفصل سلاسل جزيئات الحمض النووي الريبي مزدوج الجديلة (duplexes) للحصول على الحمض النووي الريبي المتداخل القصير (siRNA). يقوم الـ siRNA بتوجيه نوكليازات خاصة (special nucleases) إلى جزيئات الحمض النووي الريبي أحادي الجديلة (ssRNA molecules)، والتي تكون تسلسلها مكملاً لتسلسل الـ siRNA، وتقوم هذه النوكليازات الخاصة بهضم جزيئات الـ ssRNA. وبهذه الطريقة، يقوم التدخل بواسطة الحمض النووي الريبي (RNA interference) بتدمير جزيئات الحمض النووي الريبي المرسال للفيروس (virus mRNA molecules) أو حتى حمضه النووي الريبي الجينومي (genomic RNA).

بالإضافة إلى ذلك، تقوم جزيئات الحمض النووي الريبي مزدوج الجديلة (dsRNA molecules) بتحفيز إنتاج جزيئات إشارات خاصة (special signaling molecules) تُسمى الإنترفيرونات (interferons) بواسطة الخلايا المصابة (infected cells). الإنترفيرونات لا تهدم كل الـ ssRNA ولا توقف تخليق البروتين بشكل كامل، بل

تُنشط مسارات مضادة للفيروسات مثل PKR وOAS/RNase L التي تحد من إنتاج البروتينات الفيروسية جزئيًا.يؤدي هذا، بشكل خاص، إلى إيقاف تكاثر الفيروسات (reproduction of viruses).

وبهذه الطرق، يقوم الجهاز المناعي الفطري (innate immune system) بإبطاء وأحيانًا إيقاف العدوى الفيروسية (viral infection) تمامًا. وعندما يتم القضاء على الفيروس من الخلية المصابة (infected cell)، تتم استعادة تخليق البروتين (protein synthesis).

٤.٢.١٠. الخلايا القاتلة الطبيعية (Natural Killer Cells)

يجب قتل الخلايا المصابة بمسببات الأمراض (pathogens) لمنع انتشار العدوى. يتم بدء عملية موت الخلايا المبرمج (apoptosis) بواسطة الخلايا التائية السامة للخلايا (cytotoxic T cells)، والتي تتعرف على عديدات الببتيد الأجنبية (foreign oligopeptides) المعروضة بواسطة بروتينات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC proteins) على سطح الخلايا المصابة (infected cells) (انظر القسم 10.1.3).

ومع ذلك، فإن بعض مسببات الأمراض قادرة على تقليل كمية بروتينات MHC بشكل كبير على سطح الخلايا المصابة. لذلك، لا تتعرف الخلايا التائية السامة للخلايا (cytotoxic T cells) على هذه الخلايا المصابة.

ولكن، فإن المستوى المنخفض جدًا من بروتينات MHC على سطح الخلية يعمل كعلامة لخلايا أخرى من الجهاز المناعي الفطري (innate immune system)، وهي الخلايا القاتلة الطبيعية (natural killer cells). ترتبط الخلايا القاتلة الطبيعية (natural killers) بالخلايا التي تحتوي على مستوى منخفض من بروتينات MHC على سطحها، وترسل إليها إشارة للموت المبرمج (apoptotic signal)، مما يؤدي إلى قتل الخلايا ومسببات الأمراض (pathogens) التي غزتها.

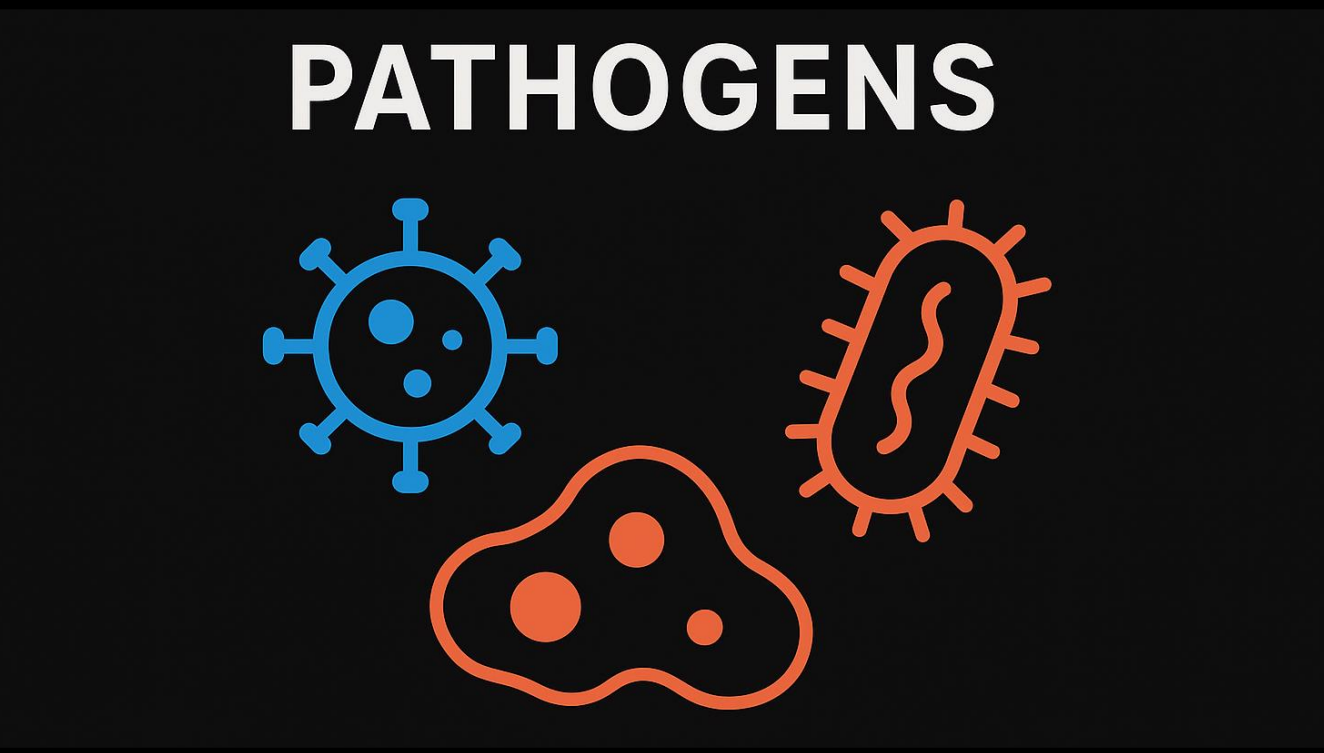
٥.٢.١٠. الخلايا الشجيرية (Dendritic Cells)

تستطيع الخلايا الشجيرية (dendritic cells) التعرف على مجموعة واسعة من مسببات الأمراض (pathogens) عبر العديد من المستقبلات المختلفة (different receptors) الموجودة على سطحها. وفي النهاية، تقوم بابتلاع وهضم مسببات الأمراض بطريقة مشابهة للخلايا البلعمية (phagocytic cells).

ولكن الأكثر أهمية هو أن الخلايا الشجيرية (dendritic cells) تقوم بتنشيط الخلايا التائية (T cells)، مما يؤدي إلى بدء استجابة الجهاز المناعي التكيفي (adaptive immune system). وقد تم وصف عملية التنشيط هذه في القسم 10.1.3.

الفصل الحادي عشر

العوامل الممرضة



11

الفصل الحادي عشر

العوامل الممرضة (Pathogens)

١.١١. الفيروسات (Viruses)

١.١.١١. الخصائص العامة (General Properties)

تُعد الفيروسات (Viruses) كيانات مذهلة تحتل موقعًا فريدًا بين الجمادات والكائنات الحية، نظرًا لعدم قدرتها على التكاثر الذاتي. ومع ذلك، فإن دورها في الحياة يُعد بالغ الأهمية، حيث تمثل أحد الأسباب الرئيسية للأمراض التي تصيب مختلف أنواع الكائنات الحية، بما في ذلك الإنسان.

تتكوّن الفيروسات (Viruses) من حمض نووي (nucleic acid) يحمل المعلومات الوراثية، وغلاف بروتيني (protein shell)، وأحيانًا بعض الإنزيمات (enzymes) وغلاف دهني (lipid envelope) يُحيط بالغلاف البروتيني. وبما أنها غير قادرة على التكاثر الذاتي، فإنها تعتمد على الآليات الإنزيمية (enzymatic machinery) للخلية المضيفة لتحقيق هذا الهدف (انظر الشكل 11.1).

تُخزن المعلومات الوراثية للفيروسات في جزيئات DNA أو RNA، والتي قد تكون مزدوجة السلسلة (double-stranded) أو أحادية السلسلة (single-stranded). الفيروسات التي تُسبب أمراضًا لدى الإنسان تحتوي إما على DNA مزدوج السلسلة (dsDNA) أو RNA أحادي السلسلة (ssRNA) داخل غلافها.

تتميز الجينومات الفيروسية (Viral genomes) بتركيبتها المضغوطة، وقد تتكوّن من بضعة آلاف فقط من النوكليوتيدات، رغم أن أكبر الفيروسات تحتوي على مئات الآلاف من القواعد. ويُعد قِصر الجينوم ميزة تطورية، حيث يسمح بإنتاج عدد أكبر من جزيئات DNA أو RNA الفيروسية.

وقد طورت بعض الفيروسات جينات متداخلة (overlapping genes) لتقليل حجم جيناوماتها. ويتم ذلك من خلال تحريك إطار القراءة (reading frame) في الأجزاء

المتداخلة من الجينات، بحيث يرمز نفس الجزء من DNA إلى مقاطع بروتينية ذات تسلسل مختلف تمامًا من الأحماض الأمينية.

يشفر الجينوم الفيروسي (Viral genome) بروتينات تُساعد في عملية تكرار الفيروس (replication)، كما أنها ضرورية لتكوين الغلاف الفيروسي (viral shell). وقد يحتوي الجينوم أيضًا على جينات تُشفّر بروتينات تُسهم في تعبئة المادة الوراثية الفيروسية داخل الغلاف، بالإضافة إلى بروتينات تُعزز من إنتاج الفيروس بواسطة آليات الخلية (cell machinery).

وتختلف خطوات تكرار الجينوم (genome replication) باختلاف نوع المادة الوراثية الخاصة بالفيروس. فتكرار الـ dsDNA الفيروسي يشبه إلى حد كبير تكرار الـ DNA الخلوي. وفي الكائنات حقيقية النوى (eukaryotes)، يخترق الـ DNA الفيروسي النواة (nucleus) من أجل استكمال عملية التكرار.

آلية تكاثر الفيروس داخل الخلية

- **دخول الفيروس إلى الخلية:**

الفيروس يخترق غشاء الخلية ويدخل إلى السيتوبلازم، حاملاً مادته الوراثية (Viral DNA) داخل الغلاف البروتيني.

- **تحرير الحمض النووي الفيروسي (Viral DNA):**

بعد دخول الفيروس، يتم تحرير الحمض النووي الفيروسي داخل الخلية.

- **التضاعف (Replication):**

يتم تضاعف الحمض النووي الفيروسي (New viral DNA) باستخدام آليات الخلية المضيفة.

- **النسخ (Transcription):**

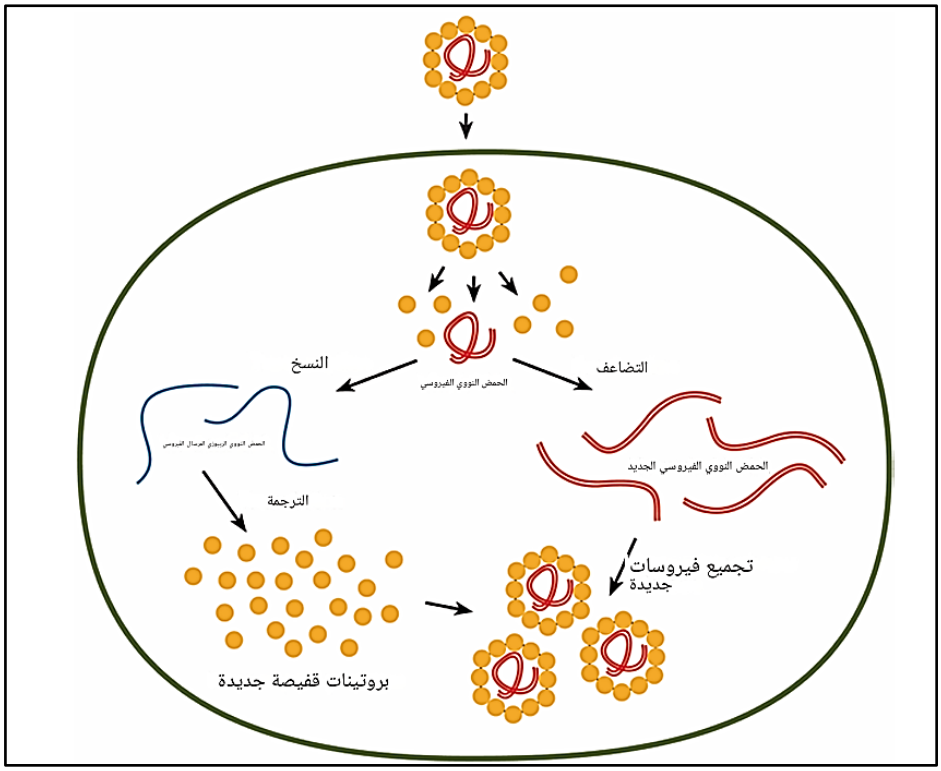
يتم نسخ الـ Viral DNA إلى mRNA فيروسي (Viral mRNA).

- **الترجمة (Translation):**

يُترجم الـ Viral mRNA إلى بروتينات قفيصية جديدة (New capsid proteins) (يحيط بالمادة الوراثية للفيروس (DNA أو RNA)، وتحميها) بواسطة الريبوسومات الخلوية.

- **تجميع الفيروسات الجديدة (Assembly of new viruses):**

يتم تجميع نسخ جديدة من الفيروسات باستخدام الحمض النووي الفيروسي الجديد والبروتينات المنتجة ذات الغلاف البروتيني المنتجة (Capsid proteins") .



الشكل 11.1 رسم مبسّط لدورة حياة الفيروس. يحتوي هذا الفيروس الافتراضي على DNA مزدوج السلسلة (double-stranded DNA) مغطى بغلاف بروتيني (protein shell). بعد دخول الفيروس إلى الخلية، يتم تفكيك الغلاف البروتيني. يُنسخ الـ Viral DNA لتكوين mRNA، كما يُكرر لتكوين DNA جديد يُستخدم في إنتاج فيروسات جديدة. تؤدي ترجمة (Translation) الـ Viral mRNA إلى إنتاج بروتينات الغلاف الجديدة (shell proteins) اللازمة لتجميع الفيروسات الجديدة

ذاتيًا (self-assembly). وفي نهاية الدورة، تغادر الفيروسات الجديدة الخلية. ويمكن أن تنتج خلية واحدة آلاف النسخ الفيروسية الجديدة نتيجة إصابتها بجزيء فيروس واحد فقط.

يُنسخ (transcribed) ويُكرر (replicated) الـ Viral DNA بعد دخوله إلى نواة الخلية (nucleus). بعد ذلك، تغادر جزيئات الـ Viral mRNA النواة وتُستخدم في إنتاج البروتينات الفيروسية (viral proteins).

لكي يتمكن الفيروس من دخول الخلية، يجب عليه أولًا أن يرتبط بالغشاء الخارجي لها. وتتم هذه العملية بوساطة بروتينات محددة موجودة على الغلاف الفيروسي (Capsid) أو الغلاف الدهني (envelope)، والتي تمتلك قدرة عالية على الارتباط بمستقبلات معينة (receptors) موجودة على غشاء الخلية. ونظرًا لأن هذه المستقبلات خاصة بأنواع معينة من الخلايا، فإن الفيروس لا يستطيع اختراق إلا نوع معين من الخلايا. على سبيل المثال، يمكن لفيروس(HBV) التهاب الكبد نوع B مهاجمة نوع محدد من خلايا الكبد يُعرف باسم hepatocytes.

توجد آليات متعددة تُستخدمها الفيروسات لاختراق غشاء الخلية والدخول إلى السيتوبلازم (cytoplasm).

٢.١.١١. فيروسات RNA (RNA Viruses)

تحمل بعض الفيروسات التي تحتوي على RNA أحادي السلسلة (ssRNA) كمادة وراثية الحاجة أولًا إلى تحويل هذا الـ RNA إلى DNA مزدوج السلسلة (dsDNA). ونظرًا لأن الخلايا حقيقية النوى (eukaryotic cells) لا تمتلك بشكل طبيعي إنزيمات قادرة على تصنيع DNA انطلاقًا من قالب RNA، فإن هذه الفيروسات تضطر إلى ترميز الإنزيمات اللازمة في جينوماتها.

بعض هذه الفيروسات يحتوي على إنزيم reverse transcriptase ضمن غلافه الفيروسي، في حين يعتمد البعض الآخر على آليات الخلية المضيفة لاستخدام RNA الفيروسي في تصنيع هذه الإنزيمات بعد دخول الفيروس إلى الخلية.

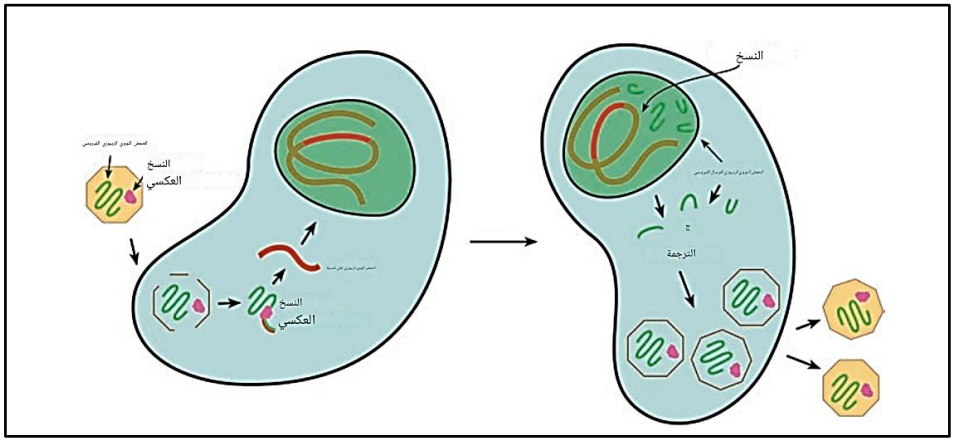
يبدأ الإنزيم أولًا بتكوين مركب هجين من RNA و(RNA-DNA hybrid) DNA، ثم يستخدم هذا المركب كقالب لتصنيع الـ dsDNA المكافئ. تُستخدم جزيئات الـ DNA الناتجة في إنتاج mRNA فيروسي (viral mRNA) وجزيئات RNA جديدة تدخل في تركيب الجسيمات الفيروسية الجديدة.

من بين الفيروسات التي تحتوي على RNA أحادي السلسلة (single-stranded RNA)، توجد عائلة تُعرف باسم retroviruses، والتي تتميز بأن دورة حياتها تتضمن دمج الـ DNA الفيروسي في جينوم الخلية المضيفة. ويُصيب عدد قليل من هذه الفيروسات الإنسان، ويُعد فيروس HIV أحد هذه الأمثلة.

ينتقل الـ DNA الفيروسي إلى داخل نواة الخلية، حيث يقوم إنزيم فيروسي آخر يُعرف باسم integrase بإدخاله في DNA الخلية المضيفة، بطريقة مشابهة لعملية إدخال transposons. وبهذا الشكل، يصبح الـ DNA الفيروسي جزءًا من جينوم الخلية المضيفة.

يُستخدم هذا الـ DNA الفيروسي المندمج كنقطة انطلاق لعملية النسخ (transcription)، لإنتاج جزيئات mRNA تُستخدم في تصنيع البروتينات الفيروسية (viral proteins). كما تُنتج عملية النسخ أيضًا نسخة كاملة من RNA الفيروسي تُستخدم في تكوين الفيروسات الجديدة (انظر الشكل 11.2).

يُعد إنزيم reverse transcriptase بوليميراز ذا دقة منخفضة للغاية (extremely error-prone polymerase)، مما يؤدي إلى إدخال عدد كبير من الأخطاء أثناء عملية التكرار، وينتج عن ذلك معدل مرتفع جدًا من الطفرات (mutation rate) في جينومات فيروسات الـ RNA.



الشكل 11.2 دورة حياة الفيروسات (retroviruses). بعد دخول الفيروس إلى الخلية، يتم تدمير غلافه البروتيني لتحرير مادته الوراثية، وهي RNA أحادي السلسلة (ssRNA). يقوم إنزيم reverse transcriptase، المُرمّز من قِبل الفيروس، بتكوين مركب هجين من RNA وDNA (RNA/DNA hybrid)، ثم يُحوّله إلى DNA مزدوج السلسلة (dsDNA). يدخل هذا الـ DNA، إلى جانب إنزيم integrase الفيروسي، إلى نواة الخلية المضيفة، حيث يقوم الإنزيم بإدخال الـ DNA الفيروسي في جينوم الخلية.

يتم نسخ (transcribed) الجزء الفيروسي المندمج بشكل مكثف لإنتاج جزيئات mRNA ونسخة كاملة من RNA الفيروسي اللازمة لتكوين فيروسات جديدة. يُستخدم الـ mRNA في إنتاج البروتينات الفيروسية الجديدة. وتغادر الجسيمات الفيروسية، التي تم تجميعها ذاتيًا (self-assembled), الخلية بعد اكتمال تكوينها.

عادةً ما يتم دمج DNA الفيروسات (retroviral DNA) في جينوم نوع معين من الخلايا الجسدية (somatic cells) التي يُصيبها الفيروس. وتحتاج هذه الخلايا إلى وجود مستقبلات محددة على سطحها تُستخدم لارتباط الفيروس.

فعلى سبيل المثال، لا يستطيع فيروس HIV دخول الخلية إلا إذا كانت من أنواع معينة من خلايا T cells أو macrophages، والتي تحمل المستقبل CD4 على سطحها. يتمتع هذا المستقبل بألفة عالية جدًا (high affinity) تجاه بروتين الفيروس gp120 الظاهر على سطحه.

وبدون الارتباط بـ CD4، لا يستطيع الفيروس دخول الخلية، وبالتالي لا يمكن إدخال DNA الفيروسي إلا في أنواع محددة من الخلايا.

ومع ذلك، فإن وجوده في حاله كامنة (latent reservoirs) في خلايا طويلة العمر، مثل خلايا T الذاكرة، يجعل من الصعب جدًا استئصال الفيروس بشكل كامل، وهو ما يمثل التحدي الأساسي في علاج HIV .

٣.١.١١. تطوّر الفيروسات (Evolution of Viruses)

يؤدي معدل الطفرات المرتفع جدًا (high mutation rate) إلى تغيّر في ضراوة الفيروسات (pathogenicity). وخلال المئة عام الماضية، وقعت عدة أحداث من هذا النوع كانت لها عواقب وخيمة. وأسوأ هذه الحالات حدث في عام 1918، بسبب سلالة جديدة من فيروس الإنفلونزا (influenza virus) تسببت في وفاة ما لا يقل عن 20 مليون شخص حول العالم. ومع ذلك، فقد ساهمت الظروف المعيشية السيئة وسوء التغذية الناتجان عن الحرب العالمية الأولى بشكل كبير في هذا المعدل المرتفع من الوفيات. عادةً ما يُسبب فيروس الإنفلونزا حالات خفيفة نسبيًا من الزكام (mild flu) لدى البالغين، ويبلغ معدل الوفيات المرتبط بعدوى الإنفلونزا المؤكدة حوالي 0.1%. إلا أن هذا المعدل قد يكون أعلى بعدة أضعاف لدى بعض الفئات، لا سيما الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا.

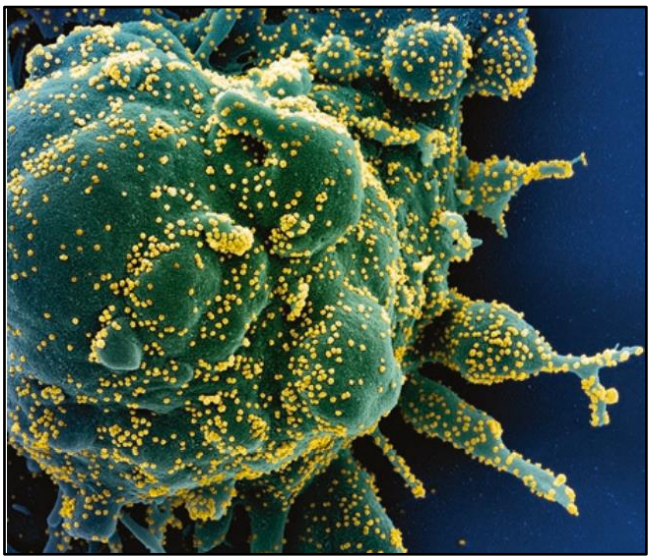
بشكل عام، لا تستطيع الفيروسات إصابة سوى نوع واحد من الكائنات الحية، وذلك لأن المستقبلات (receptors) الموجودة على سطح الخلايا – حتى لدى الأنواع المتقاربة تطوريًا – تختلف بشكل طفيف. ولهذا السبب، لا يستطيع الفيروس الارتباط بكفاءة بمستقبلات خلايا أنواع مختلفة من الكائنات. ففي بعض الحالات، حتى الاختلاف البسيط بين مستقبلات الإنسان والقرد قد يكون كافيًا لتمييزه من قِبل الفيروس، كما هو الحال مع فيروس HIV.

ومع ذلك، فإن الفيروسات قد تنتقل أحيانًا من نوع إلى آخر. على سبيل المثال، يوجد فيروس يُشبه HIV إلى حد كبير يُعرف باسم simian immunodeficiency virus (SIV)، ويُصيب القردة. ومثل HIV، يتغير SIV بسرعة كبيرة، وقد يكتسب في النهاية القدرة على إصابة البشر. بطبيعة الحال، فإن قدرة الفيروس المعدل على إصابة القردة

قد تضعف، إلا أن ذلك قد يكون كافيًا لبقاء الفيروس لفترة معينة. وتدعم البيانات المتوفرة الفرضية القائلة بأن فيروس SIV قد انتقل عدة مرات من القردة إلى الإنسان خلال القرن العشرين. أما انتقال الفيروسات بين أنواع مختلفة تطوريًا وبشكل أكثر تباعدًا، فهو أمر أقل احتمالًا بكثير، إذ يتطلب وجود شكل من الفيروس يمكنه التكاثر الذاتي في كلا النوعين.

ومع ذلك، يُعتقد على نطاق واسع أن فيروس influenza وcoronavirus قد انتقلا من الحيوانات إلى البشر عدة مرات خلال العقود الماضية، مما تسبب في أمراض تنفسية ونزلات برد في العديد من البلدان.

في عام 2019، ظهرت سلالة جديدة من فيروس coronavirus تسببت في جائحة عالمية. وعادةً ما يُسبب فيروس coronavirus أمراضًا تنفسية خفيفة أو نزلات برد شائعة لدى البالغين. وبوجه عام، فإن شدة المرض الناتج عن هذا الفيروس أقل من تلك التي تُسببها عدوى فيروس influenza.



الشكل 11.3 صورة بالمجهر الإلكتروني لخلية (باللون الأخضر) مصابة بشدة بجسيمات فيروس COVID-19 (باللون الأصفر)، وقد تم عزلها من عينة لمريض. يبلغ حجم الجسيم الفيروسي حوالي 100 نانومتر (nm). تم تلوين الصورة باستخدام

الحاسوب.(بإذن من: المعهد الوطني للحساسية والأمراض المعدية – National Institute of Allergy and Infectious Diseases).

ومع ذلك، تظهر من حين لآخر سلالات من فيروس coronavirus تُحدث عواقب أكثر خطورة. وقد تسببت السلالة التي ظهرت في عام 2019، والتي عُرفت باسم COVID-19 (انظر الشكل 11.3)، في معدل وفيات أعلى من المتوسط.

ينتشر المرض بسرعة أكبر من نزلات البرد العادية، ولا تزال هناك أسئلة مهمة لم تُحسم بعد بشأنه. يرتبط الفيروس الجديد بمستقبل موجود على سطح الخلية يُعرف باسم ACE2، والذي يوجد بكثرة في خلايا الرئة، وبعض خلايا الجهاز الهضمي، والكلى. كما يمكن أن يُسبب الفيروس ضررًا للجهاز القلبي الوعائي (cardiovascular system). ومع ذلك، فإن المرض يكون عديم الأعراض أو خفيف الأعراض في الغالبية العظمى من الحالات المصابة.

الانتشار السريع لفيروس COVID-19 حول العالم تسبب في مشكلة هائلة. وقد تركّزت جهود عدد كبير من العلماء على البحث عن أدوية أو تطوير لقاح ضد الفيروس ,وخلال النصف الأول من عام 2020، تم تطوير عدة لقاحات، وبدأت حملات التطعيم في العديد من الدول. وقد أظهرت هذه الجائحة بوضوح أن فيروسات تُعد عادةً غير خطيرة نسبيًا، قد تتطلب في بعض الحالات اهتمامًا أكبر بكثير.

٤.١.١١. الوقاية والعلاج (Prevention and Cure)

نظرًا لاعتماد الفيروسات بشكل أساسي على آليات التكرار الخاصة بالخلايا المصابة (replication machinery)، فإن إيجاد أدوية مضادة للفيروسات لا تُسبب ضررًا للكائن المصاب يُعد أمرًا بالغ الصعوبة. ويُضاف إلى ذلك عامل آخر يُعقّد البحث عن علاجات فعالة، وهو التغيّر السريع في جينومات الفيروسات (viral genomes) , حيث تكون الفيروسات سريعة الطفرات (fast-mutating) ، وما يترتب عليه من تغيّرات متواصلة في البروتينات الفيروسية (viral proteins).

في ظل هذه الظروف، تُعدّ اللقاحات (vaccination) حتى الآن الوسيلة الأكثر فعالية لمكافحة الأمراض التي تُسببها الفيروسات. وقد أثبتت اللقاحات نجاحًا كبيرًا ضد

فيروسات بشرية شديدة الخطورة مثل فيروس smallpox وفيروس poliovirus. وقد تم القضاء عمليًا على كلا الفيروسين بفضل حملات التطعيم العالمية. وفي الوقت الراهن، تجري حملة تطعيم واسعة النطاق للفتيات والفتيان ضد بعض سلالات فيروس الورم الحليمي البشري (human papillomavirus) الذي يمكن أن يُسبب سرطان عنق الرحم.

لا تكون اللقاحات (vaccination) فعّالة بنفس القدر ضد بعض الفيروسات الأخرى. ويُعد السبب الرئيسي لفشل تطوير لقاحات فعّالة هو التغير السريع الذي يطرأ على الفيروسات. ويُعد فيروس influenza مثالًا جيدًا على ذلك، إذ تُطوَّر وتُوزَّع لقاحات جديدة ضده مرتين سنويًا في الولايات المتحدة الأمريكية، إلا أن فعاليتها تبقى محدودة. وبالرغم من استخدام عدة لقاحات حاليًا ضد فيروس COVID-19، إلا أنه لا يزال من غير الواضح إلى أي مدى تدوم فعاليتها. وعلى الرغم من سنوات طويلة من المحاولات، فإن جميع الجهود الرامية إلى تطوير لقاح ضد فيروس HIV لم تُحقق النجاح حتى الآن.

في المقابل، تم تحقيق نتائج ملحوظة في البحث عن علاج لفيروس HIV. فقد تمكن الباحثون من اكتشاف أدوية تُثبط كل إنزيم من الإنزيمات الفيروسية (viral enzymes). أول هذه الإنزيمات هو الإنزيم العكسي (Reverse Transcriptase)، الذي يحول المادة الوراثية للفيروس (RNA) إلى DNA داخل الخلية المصابة، وتُستخدم لتثبيطه أدوية مثل Zidovudine وLamivudine من فئة مثبطات النسخ العكسي، بالإضافة إلى Efavirenz من مثبطات النسخ العكسي غير النيوكليوزيدية. أما الإنزيم الثاني فهو المدمج (Integrase)، والذي يدمج DNA الفيروس في DNA الخلية، مما يتيح للفيروس إنتاج نُسخ جديدة من نفسه، وتُثبطه أدوية مثل Raltegravir وDolutegravir. أما الإنزيم الثالث فهو البروتيني (Protease)، الذي يُقصّ البروتينات الفيروسية الكبيرة إلى وحدات صغيرة تُستخدم في تجميع الفيروسات الناضجة، وتُثبطه أدوية مثل Lopinavir وAtazanavir. باستخدام مزيج من هذه الأدوية المثبطة لكل من الإنزيمات الثلاثة، فيما يُعرف بالعلاج المضاد للفيروسات الارتجاعية (ART – Antiretroviral Therapy)، يمكن السيطرة على

الفيروس بشكل فعّال وتقليل حمله الفيروسي في الدم إلى مستويات غير قابلة للكشف، مما يمنع تطوره إلى مرض الإيدز (AIDS).

ومع ذلك، يظل الفيروس موجودًا داخل الخلايا المصابة في صورة كامنة (latent form)، نظرًا لأن (viral genomes) يكون مدمجًا داخل جينوم هذه الخلايا (infected cells) . ومن أجل القضاء الكامل على الفيروس، يجب التخلص من هذه الخلايا. وقد يكون ذلك ممكنًا، نظرًا لأن عمرها محدود، لا يمكن القضاء الكامل على HIV بمجرد الاعتماد على الموت الطبيعي للخلايا المصابة، لأن بعض هذه الخلايا (خصوصًا memory T cells وmacrophages) طويلة العمر وتشكل ما يُعرف بـ latent reservoir. لذلك يُعد التخلص من هذا المستودع الفيروسي أكبر التحديات في أبحاث علاج HIV.(انظر الشكل 8.14). وتُبذل حاليًا جهود لتطوير العلاج المناسب المعتمد على هذه الآلية.

٢.١١. البكتيريا (Bacteria)

يندرج حوالي 100 نوع مختلف من البكتيريا ضمن فئة مسببات الأمراض البشرية (human pathogens)، وهي تُسبب أمراضًا متنوعة في العديد من أعضاء الجسم. وتُظهر البكتيريا الممرِضة تنوعًا كبيرًا في خصائصها. فبعضها يدخل خلايا معينة في جسم الإنسان، ولا يستطيع النمو أو التكاثر إلا داخل هذه الخلايا. في المقابل، تعيش أنواع أخرى كبكتيريا خارج الخلايا (extracellular pathogens). كما أن بعض أنواع البكتيريا تُصيب الإنسان فقط، بينما توجد أنواع أخرى قادرة على العيش في طيف واسع من الكائنات الحية. ومن بين الأمثلة على ذلك، بكتيريا Pseudomonas aeruginosa، وهي قادرة على إصابة كل من الحيوانات والنباتات، وتُسبب لدى الإنسان طيفًا واسعًا من العدوى مثل التهابات الجهاز التنفسي والمسالك البولية والجروح والحروق، إضافةً إلى إمكانية تسببها في حالات septicemia (تسمم الدم)."

١.٢.١١. الدخول إلى جسم الإنسان (Invading into a Human Body)

تستخدم البكتيريا طرقًا متعددة لاختراق جسم الإنسان. فعلى عكس الجلد، لا تُوفر الخلايا الظهارية (epithelial cells) نفس الدرجة من الحماية للأعضاء الداخلية، مما يجعلها نقطة دخول شائعة للعديد من أنواع البكتيريا. ويُعد هذا المسار شائعًا بشكل

خاص لدى البكتيريا التي تدخل عبر الجهاز التنفسي، مثل Mycobacterium tuberculosis، وStreptococcus pneumoniaeg، وHaemophilus influenzaeg، وكذلك البكتيريا التي تخترق الظهارة المهبلية، مثل Neisseria gonorrhoeae وChlamydia trachomatis. وتدخل أنواع أخرى من خلال الجروح الجلدية، مثل Staphylococcus aureus، التي تُسبب sepsis (هو خلل في وظيفة الأعضاء يهدد الحياة، وينجم عن استجابة غير منظمة من الجسم تجاه العدوى) وبعض الأمراض الأخرى. كما تخترق العديد من البكتيريا الجهاز الهضمي عن طريق الطعام أو الماء، مثل Vibrio cholerae، المسبب للكوليرا، وSalmonellag أحد الأسباب الشائعة للتيفوئيد ، وبعض سلالات E. coli الممرضة. وتوجد أيضًا أنواع من البكتيريا، مثل Borrelia burgdorferi المسببة لداء لايم (Lyme disease) تنتقل إلى الإنسان عبر لدغة قراد مصاب وYersinia pestisg المسببة للطاعون الدبلي (bubonic plague) ، تنتقل عبر القراد الذي يتغذى على الدم (عادة من القوارض مثل الجرذان) وتدخل هذه البكتيريا جسم الحيوان المضيف وتُصيبه أثناء فترات تغذية طويلة . بعد دخول البكتيريا إلى البيئة خارج الخلوية داخل الجسم (interior)، تحتاج العديد من الأنواع إلى اختراق خلايا معينة. ولتحقيق ذلك، ترتبط أولًا بمستقبلات محددة على سطح الخلية (cell surface receptors). وتكون هذه المستقبلات غالبًا نوعية لنوع معين من الخلايا، لذا فإن وجودها على سطح الخلية يوجّه البكتيريا الغازية نحو تلك الخلايا بالذات. وبعد الارتباط بالمستقبلات، يجب أن تخترق البكتيريا السيتوبلازم (cytoplasm)؛ وغالبًا ما يتم ذلك عن طريق عملية phagocytosis، وهي عملية تقوم فيها غشاء الخلية المضيفة بابتلاع البكتيريا أو الفيروس الغازي لتكوين ما يُعرف باسم phagosome (انظر الشكل 10.7).وبشكل طبيعي، يُسهّل phagosome عملية تدمير الكائن الغازي من خلال حقن إنزيمات هضمية قوية بداخله. وهناك خلايا بلعميه متخصصة ضمن الجهاز المناعي (phagocytic cells of the immune system) تقوم بابتلاع العامل الممرض، وتكوين phagosome حوله، ثم هضمه (انظر القسم 10.2.2).ومع ذلك، هناك بعض أنواع البكتيريا تدخل هذه الخلايا عن طريق phagocytosis وتتمكن من تجنب عملية التدمير، حيث تستخدم phagosome كغلاف وقائي وتُهيئ بداخله بيئة دقيقة مناسبة لتكاثرها. أما البكتيريا التي تغزو خلايا غير بلعميه (nonphagocytic cells)، فإنها تُجبر الخلية على القيام بعملية

phagocytosis عن طريق إفراز بروتينات خاصة ترتبط بسطح الخلية وتُحفز بدء العملية.

٢.٢.١١. الإمراضية (Pathogenesis)

تقوم البكتيريا الممرِضة، بطريقة أو بأخرى، بتغيير سلوك الكائن المضيف بطريقة تعود بالفائدة على العامل الممرض نفسه. ولتحقيق هذا الهدف، تُنتج هذه البكتيريا بروتينات سامة تُعرف باسم toxins. يؤثر معظم هذه toxins على سلاسل الإشارات داخل خلايا المضيف (signaling cascades) مما يؤدي إلى اضطراب في تركيز بعض المواد داخل الخلية، وهي مواد ضرورية لحياة الخلية. فعلى سبيل المثال، تُنتج بعض أنواع البكتيريا، ومنها Vibrio cholerae، toxin يؤدي في النهاية إلى زيادة تركيز cyclic AMP داخل الخلية. ويُعد cyclic AMP مكونًا أساسيًا في العديد من سلاسل الإشارات (انظر القسم 7.4). وتؤدي الزيادة في إنتاج cyclic AMP إلى إطلاق الأيونات والماء إلى داخل الأمعاء، مما يسبب إسهالًا مائيًا (watery diarrhea). ويُساهم الإسهال في انتشار البكتيريا إلى مضيفين آخرين من خلال تلوث المياه.

تُفرز بعض أنواع البكتيريا الممرِضة خارج الخلوية (extracellular pathogenic bacteria) بروتينات سامة في الفضاء خارج الخلية (extracellular space). ويمكن أن تُضعف هذه البروتينات الاستجابة المناعية للكائن المصاب (immune response)، كما قد تُساهم في تسهيل انتشار العدوى. ومن الأمثلة على ذلك استعمار الجهاز التنفسي بواسطة بكتيريا Bordetella pertussis، التي تُسبب السعال. وتقوم أنواع أخرى من البكتيريا خارج الخلوية بحقن toxins مباشرة داخل خلايا المضيف من خلال جهاز يشبه المحقن (syringe-like apparatus).

تُشفَّر toxins البكتيرية بواسطة جينات خاصة تُعرف باسم virulence genes. وغالبًا ما تكون هذه الجينات مجمّعة ضمن الجينوم البكتيري، لكنها قد توجد أيضًا في فيروس يُصيب البكتيريا (bacteriophage)، أو ضمن transposon مدمج في DNA البكتيريا، أو في plasmid بكتيري. ويسهّل تجمّع جينات الإمراضية (clustering of virulence genes) بشكل كبير انتقالها من بكتيريا إلى أخرى. ويحدث هذا الانتقال من خلال آلية horizontal gene transfer (انظر القسم 4.3.2) إذا كانت الجينات

متموضعة داخل الجينوم البكتيري. وتُعد horizontal gene transfer عملية شائعة الحدوث في البكتيريا، ونتيجة لذلك يمكن أن توجد سلالات مختلفة من نفس النوع من البكتيريا مع أو بدون جينات الإمراضية (Pathogenic genes) ومن الأمثلة على ذلك بكتيريا E. coli، التي يمكن أن تكون غير ممرِضة بل ومفيدة لعملية الهضم في المعدة، في حال عدم امتلاكها لجينات الإمراضية. في المقابل، تُسبب السلالة التي تحتوي على virulence genes حالات تسمم غذائي خطيرة لدى البشر. ويمكن أيضًا أن يحدث horizontal transfer لجينات الإمراضية بين أنواع مختلفة من البكتيريا.

في بعض الأحيان، لا تُسبب العدوى البكتيرية ضررًا فوريًا للكائن الحي، وقد تعيش البكتيريا داخل جسم الإنسان لسنوات عديدة. وينطبق هذا على بكتيريا Helicobacter pylori (H. pylori)، التي تستعمر الجهاز الهضمي. تم اكتشاف H. pylori فقط في نهاية القرن الماضي، رغم انتشارها الواسع في السكان حول العالم. وتبقى العدوى بهذه البكتيريا بدون أعراض (asymptomatic) لسنوات، بل وحتى عقود، قبل أن تؤدي إلى مضاعفات خطيرة، وعلى رأسها قرحات المعدة (stomach ulcers). وتُعد القرحات مرضًا خطيرًا بحد ذاته، وقد تؤدي في النهاية إلى تطور سرطان المعدة (stomach cancer). وهناك بيانات غير مؤكدة تشير إلى أن هذه البكتيريا قد تكون مرتبطة بالعديد من الأمراض الأخرى لدى الإنسان أيضًا.

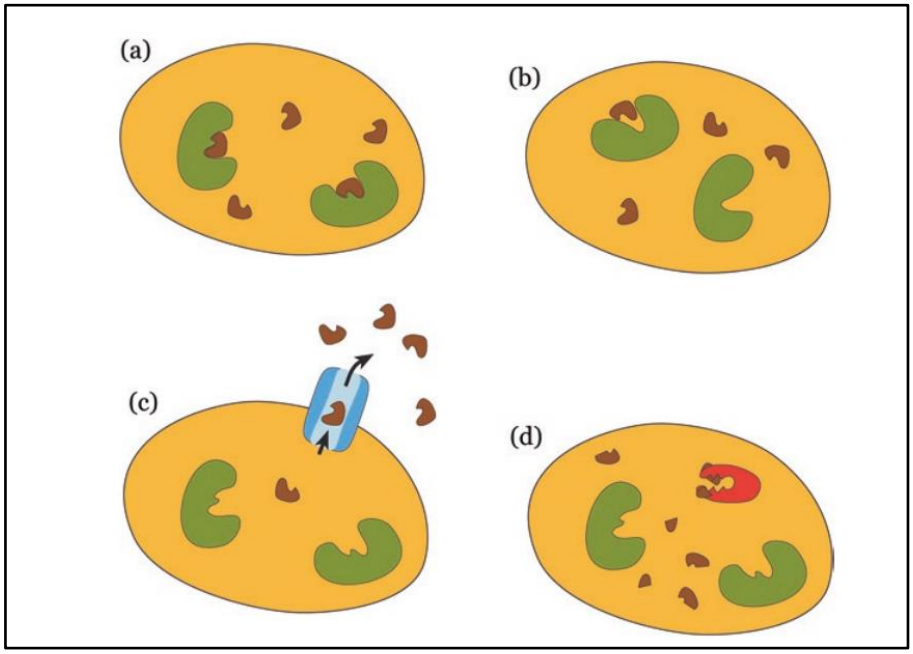
٣.٢.١١. المضادات الحيوية (Antibiotics)

تفصل مسافة تطورية كبيرة بين البكتيريا والفقريات، وهو ما يجعل إنزيمات البكتيريا المسؤولة عن عمليات replication transcriptiong translationg تختلف بدرجة معينة عن تلك الموجودة في الكائنات المصابة. وهذا الاختلاف يُتيح إمكانية تصميم أدوية مضادة للبكتيريا لا تُسبب ضررًا كبيرًا للإنسان أو الحيوان. ومع ذلك، فإن أقوى الأدوية المضادة للبكتيريا حتى الآن، وهي المضادات الحيوية (antibiotics)، قد نشأت في الطبيعة. تُعد المضادات الحيوية موادًا طبيعية طوّرتها بكتيريا التربة بالدرجة الأولى كآلية دفاعية ضد هجمات بكتيريا أخرى. وقد أدى اكتشاف أول مضاد حيوي، وهو penicillin ، قبل الحرب العالمية الثانية، إلى إحداث تحول جذري في مكافحة العدوى البكتيرية. ومنذ ذلك الحين، تم اكتشاف أكثر من اثني عشر فئة

مختلفة من antibiotics. ويُستخدم مصطلح "مضاد حيوي" حاليًا للإشارة إلى جميع الأدوية التي تقتل البكتيريا أو تُثبط نموها، سواء كانت منتجة طبيعيًا بواسطة كائنات دقيقة أو مُصنّعة صناعيًا.

في النصف الثاني من القرن العشرين، جلبت المضادات الحيوية (antibiotics) نجاحًا هائلًا في مكافحة العديد من الأمراض التي تسببها العدوى البكتيرية. ومع ذلك، فإن العديد من البكتيريا الممرِضة قد اكتسبت اليوم مقاومة ضد المضادات الحيوية المستخدمة في الممارسة الطبية. نظرًا لأن المضادات الحيوية الطبيعية قد استُخدمت من قبل البكتيريا وبعض الكائنات الأخرى لملايين السنين، فقد تم إنشاء آليات متقنة لمقاومة المضادات الحيوية في العالم البكتيري (انظر الشكل 11.4). جميع الآليات تعتمد على بروتينات خاصة مشفّرة في جزء من الجينوم البكتيري أو في plasmid بكتيري. هناك ثلاث آليات رئيسية للمقاومة: يمكن للبكتيريا تعديل بنية الإنزيم الذي يتفاعل مع المضاد الحيوي بحيث لا يعود المضاد الحيوي قادرًا على الارتباط بالإنزيم. يمكنها ضخ المضاد الحيوي خارجًا بواسطة ناقل خاص (transporter) مدمج في جدار البكتيريا. هناك نواقل متخصصة لدواء معين، ونواقل تطرد فئة واسعة نوعًا ما من المضادات الحيوية. كذلك، يمكن للبكتيريا أن تكتسب جين إنزيم يهضم المضاد الحيوي.

الاستخدام المفرط للمضادات الحيوية (antibiotics) أدى إلى انتشار واسع لجينات مقاومة المضادات الحيوية (antibiotic-resistance genes) بين كل من البكتيريا غير الممرِضة والممرِضة التي تعيش في الإنسان والحيوانات الأليفة. يحدث هذا الانتشار بشكل رئيسي من خلال النقل الجيني الأفقي (horizontal gene transfer). لذلك، تصبح المضادات الحيوية أقل فأقل فعالية ضد البكتيريا الممرِضة. ولسوء الحظ، تم اكتشاف عدد قليل جدًا من المضادات الحيوية الجديدة خلال السنوات الأخيرة، وهناك حاجة ماسة إلى طرق جديدة لمكافحة العدوى البكتيرية.



الشكل 11.4 آليات مقاومة المضادات الحيوية (antibiotic resistance) في البكتيريا.(a) في الحالة الطبيعية، يرتبط المضاد الحيوي (البني) بإنزيم حيوي في البكتيريا (الأخضر) ويثبط عمله.(b) تؤدي طفرة في الإنزيم إلى تغيير شكل موقع الارتباط ، بحيث لا يعود المضاد الحيوي قادرًا على الارتباط بالإنزيم ولا يستطيع تثبيطه.(c) تكتسب البكتيريا ناقلًا (transporter) يقوم بضخ المضاد الحيوي خارج الخلية.(d) تكتسب البكتيريا إنزيمًا (أحمر) يهضم المضاد الحيوي.

٣.١١. الطفيليات حقيقية النواة (Eukaryotic Parasites)

تتراوح مسببات الأمراض حقيقية النواة (Eukaryotic pathogens) من الفطريات أحادية الخلية (unicellular fungi) إلى الكائنات الحية متعددة الخلايا الكبيرة والمعقدة مثل الديدان الطفيلية (parasitic worms). في سياق هذا الكتاب، تعتبر الطفيليات أحادية الخلية (unicellular parasites) هي الأهم، وسنتناول هنا هذه الأنواع فقط. إن عدد الطفيليات أحادية الخلية التي تسبب الأمراض في البشر (humans) أقل بكثير من عدد البكتيريا الممرضة (pathogenic bacteria)، لكنها

منتشرة على نطاق واسع بين البشر، خاصة في البلدان ذات المناخات الاستوائية (tropical climates).

بعض الطفيليات حقيقية النواة أحادية الخلية (unicellular eukaryotic parasites)هي خارج الخلوية (extracellular) ، بينما البعض الآخر داخل الخلوية . (intracellular)تتمتع هذه الطفيليات بتنظيم معقد يساعدها على البقاء داخل مضيفيها. مثال جيد على هذا التعقيد هو *Plasmodium*، الذي يسبب الملاريا (malaria)، واحدة من أكثر الأمراض تدميرًا. يموت حوالي نصف مليون شخص سنويًا بسبب هذا المرض. الطفيلي يوجد في أشكال مختلفة. يتم نقله عن طريق نوع معين من البعوض الأنثوي المصاب (infected female mosquitoes) الذي يلدغ البشر وينقل العدوى أثناء امتصاص الدم. عبر الأوعية الدموية (blood vessels) ، يسافر الطفيلي إلى الكبد (liver) ويدخل خلايا الكبد (liver cells) .

يتكاثر بشكل لا جنسي (asexually) داخل الخلايا لتشكيل (merozoites) (الشكل غير الناضج للطفيليات) لا تمثل merozoites شكلاً ناضجًا تمامًا للطفيلي، على الرغم من أنها قادرة على التكاثر اللاجنسي. تتكاثر داخل خلايا الكبد ثم تصيب خلايا الدم الحمراء (red blood cells) حيث تمر بعدد من الدورات التكاثرية. في خلايا الدم، يتطور بعض merozoites إلى خلايا تمهيدية للأمشاج الذكرية والأنثوية (precursors of male and female gametes).لا يمكن أن تنضج هذه الخلايا التمهيدية إلا عندما تحدث مرة أخرى في البعوض بعد أن يلدغ الحشرة المضيف البشري مرة أخرى. تتطور الخلايا التمهيدية هناك وتندمج لتشكيل (zygotes)، التي تنمو لإكمال دورة التكاثر. يمكن أن تسبب الملاريا مضاعفات متعددة في الجهاز التنفسي(respiratory tract) ، وفشل الكلى (kidney failure) ، وتلفً لأعضاء أخرى في جسم الانسان.

مثل جميع المسببات المرضية الأخرى، يجب على الطفيليات حقيقية النواة (eukaryotic parasites) خداع الجهاز المناعي التكيفي (adaptive immune system) للمضيف، الذي يحاول قتل الدخلاء. إذا كانت الفيروسات تستخدم معدلًا مرتفعًا جدًا من الطفرات في جينومها لتعقيد الاستجابة المناعية، فإن الطفيليات

حقيقية النواة تطور آليات خاصة، وأحيانًا معقدة جدًا، لحماية نفسها من جهاز المناعة لدى المضيف. أحد الأمثلة المثيرة للإعجاب على هذه الآلية هو الطفيلي خارج الخلوية T. brucei، الذي يسبب داء النوم الأفريقي (African sleeping disease). يتم تغليف الطفيلي ببروتين يعمل كمولد مضاد (antigen) لجهاز المناعة في المضيف. في غضون أيام قليلة، يطور الجهاز المناعي أجسامًا مضادة لهذا المولد المضاد ويكاد يقضي على العدوى. ومع ذلك، يمتلك الطفيلي حوالي 1000 جين مختلف للبروتين السطحي (surface protein). قبل القضاء التام على الطفيلي بواسطة الجسم، يتحول T. brucei إلى إنتاج نسخة أخرى من البروتين السطحي الذي لا يتعرف عليه نفس الأجسام المضادة. وبالتالي، يزيد عدد الطفيليات في الجسم مرة أخرى، وهكذا دواليك. لهذا السبب، يتمتع المرض الذي يسببه الطفيلي بطابع دوري (cyclic character). الآن، تم تطوير أدوية ضد المرض الذي يسببه T. brucei. وإذا لم يُعالج، فإن المرض يكون مميتًا (fatal).

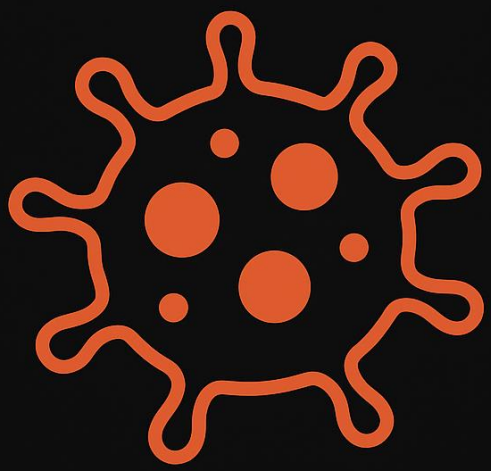
من الأصعب العثور على أدوية ضد الطفيليات حقيقية النواة (eukaryotic parasites) مقارنة بالبكتيريا الممرضة (pathogenic bacteria)، حيث إن العديد من إنزيمات الطفيليات أقرب إلى الإنزيمات البشرية المقابلة. على الرغم من أن بعض الأدوية تساعد في مكافحة الأمراض التي تسببها الطفيليات حقيقية النواة، إلا أن النجاح لا يزال محدودًا. هناك جهود مستمرة وطويلة الأمد لتطوير لقاح ضد Plasmodium، الذي يسبب الملاريا (malaria)، ولكن حتى الآن لم تنجح هذه الجهود.

عمليًا، لا يوجد لقاح ضد أي من الطفيليات حقيقية النواة , بعض الطفيليات حقيقية النواة تُنقل من خلال لدغات الحشرات، مثل البعوض (mosquitoes) وذبابة (tsetse flies). لذلك، إحدى الطرق الفعالة للحد من انتشار العدوى هي الحماية من الحشرات التي تحمل هذه الطفيليات.

الفصل الثاني عشر

السرطان

CANCER



12

الفصل الثاني عشر

السرطان (Cancer)

١.١٢. الملاحظات العامة

تعمل خلايا الكائنات متعددة الخلايا بتنسيق ملحوظ وجاهزة للتضحية بحياتها إذا كان الكائن بحاجة لذلك. يحدث هذا التنسيق من خلال شبكة معقدة للغاية من الإشارات بين الخلايا. تتلقى الخلايا إشارات من خلايا أخرى تحفزها على النمو أو الراحة، الانقسام أو الموت. ومع ذلك، تعمل الخلايا باستخدام جزيئات فردية، وسلوكها يتأثر بالحركة الحرارية. بسبب هذا "الضجيج" (thermal motion)، فإن الأخطاء أثناء تكرار الـ DNA لا مفر منها. بالإضافة إلى هذه الأخطاء، هناك عوامل خارجية مثل الأشعة فوق البنفسجية (UV radiation) والمواد الضارة في البيئة التي تضر جزيئات الـ DNA. عادةً، يتم إصلاح الغالبية العظمى من هذه الأضرار بواسطة نظام معقد من إنزيمات إصلاح الـ DNA repair enzymes، لكن نسبة صغيرة من الأضرار تتحول إلى طفرات وراثية قابلة للتوارث .

لتقليل تأثير الطفرات، يحتوي كل خلية أيضًا على أنظمة خاصة تتأكد من أن حياتها تسير بشكل صحيح. إذا تراكمت الانحرافات عن السلوك الطبيعي، يقوم النظام الداخلي بالتحكم في الخلايا بتطوير إشارات تُحفِّز apoptosis (الموت المبرمج). بشكل عام، تكون الخلايا محمية بشكل جيد من الطفرات الضارة. ومع ذلك، تستمر الطفرات في التراكم ومع مرور الوقت قد تتسبب في ردود فعل غير صحيحة من الخلية تجاه الإشارات من النظام الداخلي والخلايا المحيطة. في مثل هذه الحالات، قد تبدأ الخلية في التكاثر بدلاً من أن تخضع للموت المبرمج. وفي كثير من الأحيان، يكون نظام إصلاح الـ DNA معطلًا في مثل هذه الخلايا، مما يؤدي إلى تراكم طفرات جديدة بسرعة أكبر من الخلايا الطبيعية. وبمرور الوقت، يتوقف العديد من أنظمة التحكم الداخلية عن العمل بشكل صحيح. تستمر خلايا هذه المستعمرة في الانقسام بغض النظر عن الإشارات الداخلية والخارجية. تُسمى هذه المستعمرة من الخلايا المنقسمة بالسرطان (cancer).

السرطان هو أحد الأسباب الرئيسية للوفاة البشرية. ومع ذلك، ليس السبب الوحيد الذي يبرر تخصيص هذا الفصل للمرض. من خلال دراسة السرطان، حقق الباحثون فهماً أفضل للعديد من العمليات البيولوجية، وهذا الفهم بالطبع يساعد في مكافحة المرض. من المعروف اليوم أن سبب السرطان هو تراكم الطفرات في الحمض النووي (DNA) التي تغير سلوك الخلايا. في بعض الحالات، التي تعتبر نادرة في البشر، يمكن للعوامل الممرضة (pathogens) إدخال النسخ المتحورة من الجينات البشرية إلى الخلايا، وبهذه الطريقة تساعد في تطوير السرطان. ومع ذلك، يبقى هذا أثر جانبي للعدوى. السرطان هو مرض جيني ناتج عن تغير او تلف في جينوم الخلية (cell genome) الذي يعيق السلوك الطبيعي والمسؤول للخلية الذي يبدأ المرض .

في هذا الفصل، نناقش بعض الخصائص العامة للمرض، تفاصيله على المستوى الجزيئي (molecular level)، الوقاية منه، وطرق العلاج.

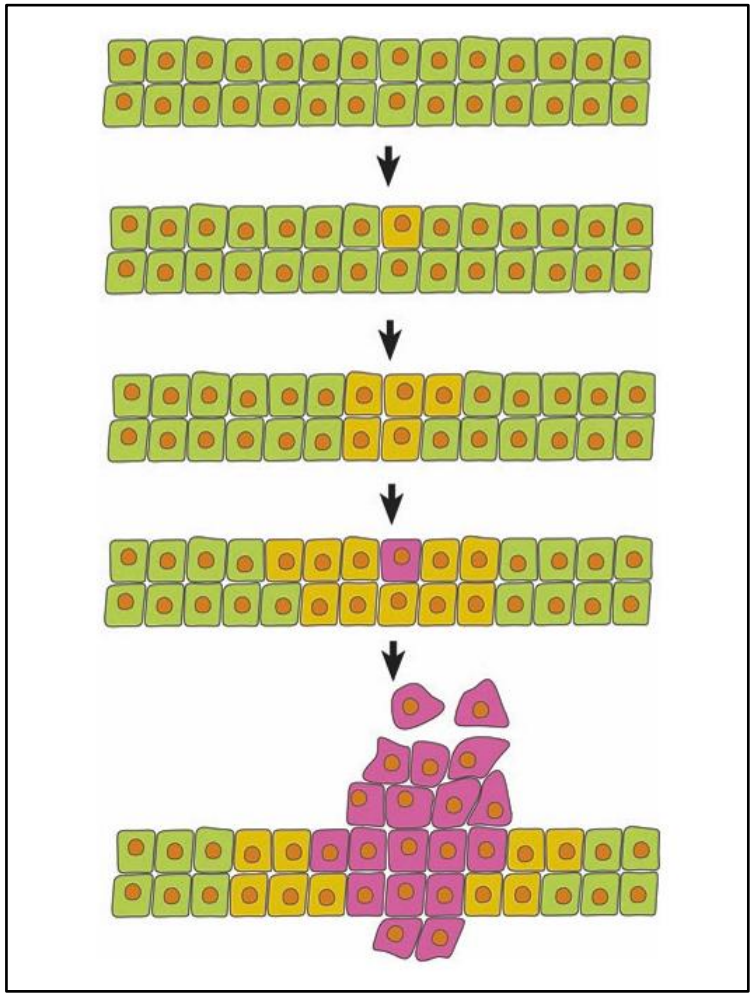
٢.١٢ .الخصائص الأساسية للسرطان

هناك ميزتان رئيسيتان لخلايا السرطان: (1) أنها تنقسم بشكل غير منضبط، و (2) أنها تغزو المناطق التي تشغلها خلايا أخرى عادة. إن الخاصية الثانية، malignancy، هي التي تجعل cancer غير قابل للشفاء في المراحل المتقدمة . في البداية، تكون جميع cancers غير منتشرة وعادة ما تكون قابلة للشفاء تمامًا (وتسمى أيضًا benign tumors). تتطور قدرتها على غزو الأنسجة المحيطة وتصبح real cancers. لذلك، فإن early diagnostics أمر بالغ الأهمية من أجل العلاج الناجح لـ cancer treatment.

تزداد احتمالية الإصابة بالسرطان مع التقدم في العمر. عند النظر للوهلة الأولى، لا يبدو الأمر مفاجئًا نظرًا لأن الطفرات تتراكم مع تقدم عمر الكائن الحي، وبالتالي يجب أن تزداد احتمالية تطور cancer مع مرور الوقت. ومع ذلك، إذا كانت mutation واحدة يمكن أن تسبب cancer، فإن احتمالية الإصابة بالمرض في أي سنة معينة ستكون متساوية. لكن الملاحظات تُظهر صورة مختلفة. تزداد احتمالية الإصابة

بالسرطان بسرعة مع التقدم في العمر. وهذا يعني أن عددًا قليلاً من mutations هو ما يُحتاج لتطور المرض بشكل كامل.

على الرغم من أن جزءًا صغيرًا فقط من mutations يمكن أن يبدأ انقسام الخلايا غير المنضبط، فإن التقدير البسيط يُظهر أن ظهور مثل هذه الأحداث ليس مفاجئًا. يحدث حوالي 1016 cell divisions في جسم الإنسان خلال فترة حياته. بما أن احتمالية حدوث mutation في جين واحد تقترب من 10–6 لكل انقسام خلوي (انظر الفصل 6)، يظهر حوالي 1010 نسخة متنوعة من كل جين مُتَحَوِّر في الكائن الحي على مدار حياته. لذلك، فإن احتمالية تلقي خلية واحدة ل mutation فأنها تحفز التكاثر غير المنضبط لهذه الخلية ليست صغيرة جدًا. ومع ذلك، فإن الخلايا الفردية والكائن الحي ككل لديهما العديد من آليات الدفاع ضد التكاثر غير المنضبط للخلايا. تؤدي هذه الآليات إلى وفاة الخلايا المتحورة في الغالبية العظمى من الحالات، ولكن في بعض الأحيان ينجو خلية بها cancer-related mutations. تبدأ هذه الخلية مستعمرة تتراكم فيها مزيد من mutations بمعدل متزايد حيث أن الضوابط الطبيعية تكون compromised في هذه المستعمرة من الخلايا. تموت العديد من الخلايا في المستعمرة، لكن البعض الآخر يستمر في التكاثر ويكتسب further cancer-related mutations. تنقسم المستعمرة الأولي إلى subclones مع different mutations، وتتنافس هذه subclones مع بعضها البعض على موارد الكائن الحي. في النهاية، يتفوق subclone أو عدد قليل من subclones على الآخرين ويمكن أن يتم تحويلهم إلى full-scale cancer. هذه التحويلة هي عملية طويلة، مع ذلك، لأنها تتطلب تراكم حوالي ten different cancer-related mutations (الشكل 12.1). قد يؤدي تطور الورم الأولي إلى تشكيل بعض المستعمرات الخبيثة الوراثية المختلفة، وكل منها ينتشر عبر أنسجة الجسم، وهي عملية تسمى metastasis. هذه التنوعات الوراثية تجعل علاج cancer أكثر صعوبة. في بعض الحالات، تساهم التغيرات epigenetic في كروموسومات الخلايا في تطور cancer.



الشكل 12.1 تطور cancer. يبدأ من خلية واحدة اكتسبت بعض mutations التي تعزز التكاثر غير المنضبط. يمكن للمستعمرة المتزايدة من الخلايا أن تتلقى لاحقًا المزيد من mutations، مما يجعل الخلايا malignant، بحيث تصبح قادرة على مغادرة منطقتها الأولية واستعمار أنسجة أخرى.

تُعجز الغالبية العظمى من خلايا الإنسان الطبيعية عن الانقسام إلى ما لا نهاية بسبب قصر telomeres في أطراف الكروموسومات. فقط الخلايا التي تعبر عن الإنزيم الخاص telomerase، الذي يمنع قصر الكروموسومات، لا تواجه هذا القيد. يجب على خلايا السرطان التغلب على هذه العقبة أيضًا. فهي عادةً ما تحافظ على نشاط

telomerase أو تستخدم homology recombination لتجنب قصر الكروموسومات.

عادةً ما يتسبب cancer في الوفاة فقط عندما تُنتِج خلاياه metastasis. تحتوي metastasis على بعض العقبات الحاسمة التي يجب على خلايا السرطان التغلب عليها. يجب على الخلايا أن تترك الأنسجة المحلية التي ظهرت فيها في البداية وتدخل إلى نظام الأوعية الدموية. ثم يجب عليها مغادرة الأوعية في أجزاء بعيدة من الجسم. أخيرًا، يجب عليها استعمار أنسجة جديدة. يجب على كل من هذه الخطوات التغلب على العقبات الدفاعية التي تمنع انتشار الخلايا الطبيعية. تمتلك معظم الأنسجة آليات لاصقة تحافظ على خلاياها معًا. يجب تدمير هذه الآليات في مستعمرة السرطان لبدء metastasis. هذا يعني أن خلايا السرطان يجب أن تكتسب mutations اللازمة في DNA الخاص بها. الخطوات الأخرى، مثل استعمار نسيج جديد، هي أكثر صعوبة. على وجه الخصوص، تحدث الخلايا المنتشرة في بيئة مختلفة تمامًا حيث يصعب عليها البقاء على قيد الحياة. فقط جزء صغير جدًا من الخلايا التي تحاول القيام بذلك تنجح. لهذا السبب، فإن تطور metastasis من ورم موضعي يستغرق عدةً سنوات.

٣.١٢. الجينات الحاسمة للسرطان

١.٣.١٢. نوعان من الجينات حاسمة لتطور المرض

لفهم الآليات الجزيئية للسرطان، يجب تحديد الجينات التي يمكن أن تكون مسؤولية عن المرض. وقد تم حل هذه المهمة إلى حد كبير على مدار الأربعين عامًا الماضية. يمكن تقسيم الجينات المسؤولة عن السرطان إلى مجموعتين.

الجينات في المجموعة الأولى تعزز تطور السرطان إذا زادت نشاطها بسبب mutations. وتسمى هذه الجينات proto-oncogenes.

الجينات في المجموعة الثانية تزيد من احتمال تطور السرطان إذا خفضت mutations من نشاطها. وبالتالي، فإن هذه الجينات في شكلها الطبيعي تثبط تطور السرطان. وبناءً عليه، فإنها تُسمى tumor suppressor genes.

يمكن أن تتسبب نوعان من التغيرات في زيادة نشاط proto-oncogene. أولاً، يمكن أن تتسبب point mutation في تغيير البروتين، بحيث يصبح شكله الجديد أكثر نشاطًا بكثير من الشكل الطبيعي. ثانيًا، يمكن أن يُنتَج البروتين بشكل مفرط في شكله الطبيعي، مما يؤدي إلى زيادة نشاطه. قد يحدث هذا بسبب mutation في المنطقة التنظيمية لجين البروتين، أو بسبب تكاثر الجين. يمكن أن يحدث الحدث الأخير كخطأ في نظام تكرار DNA.

تتحكم tumor suppressor genes في تقدم دورة الخلية. لذلك، فإن فقدان أحد هذه الجينات يضر بنظام التحكم ويمكن أن يسمح بالانقسام الخلوي غير المناسب.

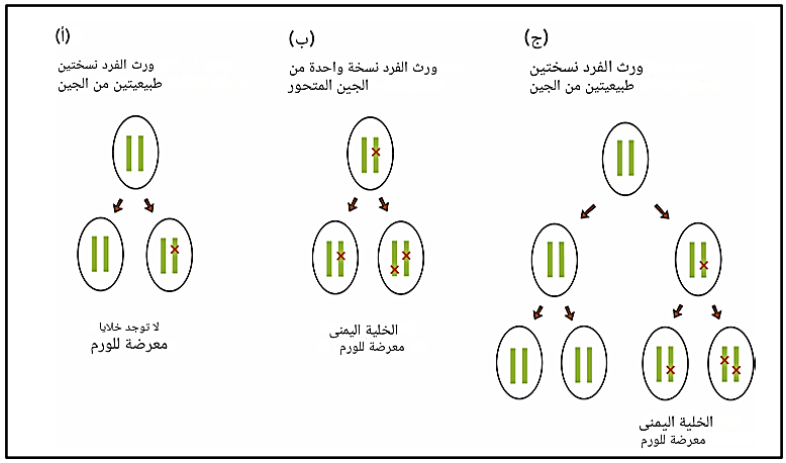
يمكن لجين proto-oncogene المتحور أن يحفز تكوّن السرطان حتى لو اكتسب أحد نسخي الجين mutation المقابلة. في الواقع، قد يكون من الكافي زيادة نشاط منتج الجين عدة مرات. على العكس من ذلك، فقط إذا تم تعطيل كلا النسختين من جين tumor suppressor، يتم كبح نشاط البروتين المشفر بشكل كافٍ لتعزيز تكوّن السرطان. من النادر جدًا أن يتم تعطيل كلا النسختين من الجين في خلية واحدة خلال حياة الكائن الحي. إذا تم وراثة نسخة واحدة متحورة من الجين، فإن تعطيل الجين بشكل كامل يتطلب فقط تعطيل النسخة الثانية (Fig. 12.2). يمكن أن يحدث ذلك باحتمالية ملحوظة خلال حياة الفرد. يمكن أن يحدث التعطيل أيضًا من خلال epigenetic changes. بشكل عام، من الأسهل بكثير تدمير شيء ما من تغييره في وظيفته. بناءً عليه، يمكن للعديد من mutations أن تعطل tumor suppressor gene أكثر مما يمكن أن يحول proto-oncogene إلى oncogene. لذلك، الأفراد الذين يحملون طفرات موروثة في نسخة واحدة من جين tumor suppressor هم في مجموعة ذات خطر عالٍ من تطور السرطان.

٢.٣.١٢. التغيرات في المسارات التنظيمية

ساعد التسلسل المباشر للـ DNA من خلايا السرطان للعديد من الأفراد ومقارنته مع تسلسلات الـ DNA من خلاياهم السليمة في تحديد الجينات الحاسمة للسرطان. تم العثور على حوالي 300 من هذه الجينات في البشر. في شكلها الطبيعي، تؤدي هذه الجينات مجموعة واسعة من الوظائف. من بين هذه البروتينات transcription

factors ،transmembrane receptors ،signal proteins ،regulators ،kinases ،cell-cell adhesion molecules ،cell-cycle controllers ،apoptosis regulators ،DNA repair enzymes، وغيرها. وبالتالي، كانت صورة المرض تبدو معقدة للغاية. ومع ذلك، ساعدت المعرفة المتراكمة عن الوظائف الطبيعية لهذه البروتينات في فهم الروابط بين الجينات الحاسمة للسرطان. تم اكتشاف أنه في الغالبية العظمى من الأورام، كانت ثلاث مسارات تنظيمية قد تعرضت للتلف. وبناءً عليه، فإن cancer-critical mutations غيرت واحدًا أو آخر من البروتينات المشاركة في كل مسار.

الأول من هذه المسارات، الذي يُسمى Rb pathway، يبدأ دورة انقسام الخلية. المسار الثاني، RTK/Ras/PI3K pathway، ينقل إشارات لنمو الخلايا وانقسامها من خلايا أخرى. أما المسار الثالث، p53 pathway، فينظم استجابات الخلايا تجاه DNA damage وcell stress، وهي الحالات التي يكون فيها أحد جوانب التمثيل الغذائي للخلية خارج الحدود الطبيعية. في معظم الأورام، يتم تعطيل كل من هذه الضوابط الأساسية الثلاثة بسبب الطفرات في أحد البروتينات العديدة المشاركة في كل مسار.

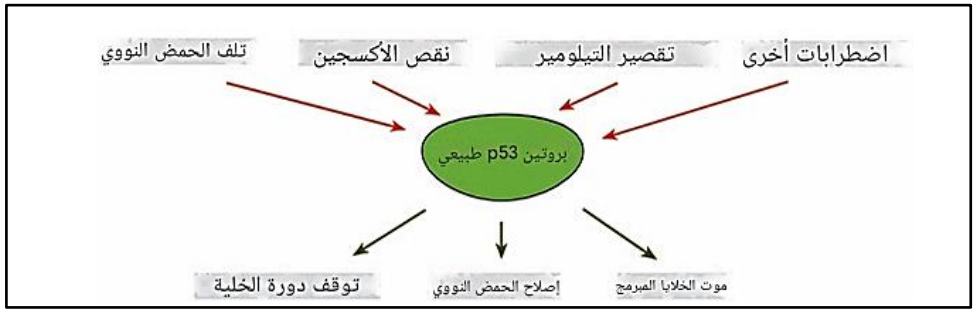


الشكل 12.2 تعطيل جين tumor suppressor يتطلب تعطيل كلا النسختين. (a) Mutation في إحدى النسخ الطبيعية للجين لا تجعل الخلية عرضة للسرطان. (b) كل خلية من خلايا الفرد ورثت نسخة واحدة متحورة من الجين. يمكن أن تحدث

mutation في النسخة الثانية من الجين باحتمالية نسبية مرتفعة. هذا يؤدي إلى تعطيل الجين بشكل كامل. (c) قد تحدث mutations عرضية أو silencing لكلتا النسختين الطبيعية للجين، لكنها غير محتملة جدًا. هذه الأحداث تجعل الخلية عرضة للسرطان.

بروتين p53 والمسار الذي سُمِّي على اسم مكونه الرئيسي مهمان بشكل خاص. تم العثور على أضرار في هذا المسار في 96% من جميع حالات السرطان. يتم تحوير جين p53 نفسه في حوالي 50% من حالات السرطان، وهي النسبة الأعلى بين جميع الجينات الحاسمة للسرطان. يوقف البروتين السليم دورة الخلية عندما يتعرض DNA الخاص به للتلف أو عندما تكون الخلية تحت ضغط، لإعطائها وقتًا لإصلاح النظام التالف. إذا لم يكن الإصلاح ناجحًا، يطور p53 إشارات لتموت الخلية (Fig. 12.3).

p53 هو منظم نسخي. يرتبط بـ DNA كـ tetramer (مجموعة من أربعة بروتينات) ولا يعمل بشكل صحيح حتى إذا كان أحد الوحدات الفرعية الأربع تحتوي على mutation. لذلك، فإن mutation في إحدى النسختين من جين p53 قد تكون كافية لتعطيل البروتين بشكل شبه كامل. هذه الخاصية في جين p53 تختلف عن غيرها من جينات tumor suppressor. لهذا السبب، فإن الأشخاص الذين يرثون نسخة واحدة فقط من جين p53 السليم لديهم احتمال مرتفع لتطوير السرطان. على الرغم من أن الأداء الطبيعي للمسارات الثلاثة التي تنظم نمو الخلايا وبقائها وانقسامها أمر بالغ الأهمية لمنع السرطان، فإن خلايا بعض الأنسجة تحتوي على مسارات أخرى تؤدي وظائف مشابهة. يمكن أن تكون الطفرات في الجينات المسؤولة عن تلك المسارات الأكثر تخصصًا في الخلايا حاسمة للسرطان أيضًا.



الشكل 12.3 وظائف p53 كجين مثبط للورم. تحت الظروف الطبيعية، يكون تركيز p53 منخفضًا جدًا داخل الخلية. ولكن عند حدوث DNA damage وabnormalities واسعة النطاق في دورة الخلية، يرتفع تركيز p53 بشكل حاد. يتسبب البروتين في توقف دورة الخلية لإعطاء الخلية وقتًا لإصلاح الأضرار والتعافي من الضغط. إذا لم يساعد ذلك، يبدأ p53 عملية apoptosis للخلية.

٤.١٢. الأسباب الخارجية للسرطان

لقد أدت الإنجازات الملحوظة في فهم الآليات الجزيئية للسرطان على مدار العقود الماضية إلى تقليص حدوث العديد من أنواع السرطان والوفيات الكلية الناتجة عن المرض بشكل كبير. ومع ذلك، لا يمكن الوقاية من حدوث السرطان بشكل كامل لأن الطفرات في DNA أثناء تكراره وإصلاحه لا يمكن تجنبها. من الممكن، مع ذلك، تقليل خطر الإصابة بالمرض لأن بعض العوامل الخارجية تساهم أيضًا في تطوره. يمكن تقسيم هذه العوامل إلى ثلاث فئات كما هو موضح أدناه.

١.٤.١٢. المواد المسببة للسرطان

نظرًا لأن السرطان ينشأ في المقام الأول من الطفرات في DNA، فإن المواد الكيميائية التي تخترق الجسم وتسبب طفرات في DNA تحفز تطور المرض. تم التعرف على العديد من هذه المواد، التي تسمى carcinogens. يتراكم كل carcinogen في عضو معين حيث يخترق الجسم من خلال الطعام أو عبر الجلد أو عن طريق التنفس. وبناءً على ذلك، تعزز carcinogens محددة السرطان في أنسجة مختلفة. الدخان الناتج عن التبغ هو carcinogen الأكثر أهمية، وهو المسؤول عن سرطان الرئة والشعب الهوائية. من الصعب الحصول على تقدير دقيق لمدى زيادة

التدخين في خطر الإصابة بالسرطان، على الرغم من أن جميع البيانات تشير إلى أن الزيادة كبيرة. Aflatoxin B1 هو carcinogen قوي آخر يتم إنتاجه بواسطة الفطريات التي تلوث الفول السوداني الاستوائي. يزيد هذا السم بشكل كبير من معدل الإصابة بسرطان الكبد. من بين carcinogens الأخرى التي يمكن ذكرها تشمل benzene و arsenic و asbestos. غالبية carcinogens ليست مواد كيميائية عدوانية. تصبح مواد ضارة فقط بعد بعض التعديلات بواسطة إنزيمات محددة في الكبد. عادةً ما تساعد هذه الإنزيمات في تحويل السموم إلى مواد غير ضارة. ومع ذلك، فهي قادرة أيضًا على تعديل بعض carcinogens، مما يحولها إلى منتجات شديدة التفاعل.

٢.٤.١٢. أسلوب الحياة

تشير العديد من البيانات إلى أن أسلوب الحياة الصحي يقلل بشكل كبير من خطر الإصابة بالسرطان. يبدو أن ممارسة التمارين الرياضية بكمية كافية واتباع نظام غذائي مناسب هما جزء من هذا الأسلوب. ومن الأهم حتى هو كمية الطعام التي يستهلكها الشخص. يرتبط obesity بزيادة كبيرة في حدوث العديد من أنواع السرطان. ومع ذلك، يجب أخذ البيانات المتعلقة بتأثير العوامل الخارجية على حدوث السرطان بحذر معين. على سبيل المثال، العلاقة المعروفة بين obesity وcancer incidences لا تعني أن obesity هو المسؤول عن خطر الإصابة بالسرطان. قد تكون بعض العوامل الأخرى التي ترتبط بالبدانة هي الأسباب الحقيقية لزيادة خطر الإصابة بالسرطان بين الأشخاص ذوي الوزن الزائد.

٢.٤.١٢. الفيروسات والميكروبات الأخرى

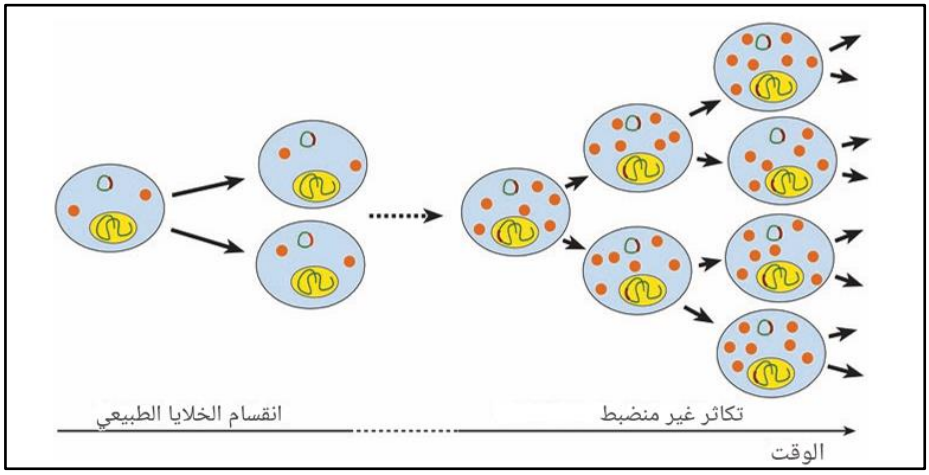
السرطان في البشر ليس مرضًا معديًا؛ فهو لا ينتقل من شخص لآخر عبر الميكروبات. ومع ذلك، فإن بعض الفيروسات والبكتيريا تعزز تطور أنواع معينة من السرطان. تعتبر حالة السرطان في عنق الرحم لدى النساء مثالًا على التأثير المباشر لفيروسات DNA على تطور السرطان. يقوم فيروس human papillomavirus (HPV) بإصابة الظهارة العنقية، ولوقت طويل يكرر DNA الخاص به بالتوازي مع الكروموسومات الخلوية، محافظًا على نفسه في مرحلة كامنة. ومع ذلك، من أجل تكاثر عدده، يجب على الفيروس إجبار آلية الخلية على تكرار viral DNA بشكل أكثر تكرارًا، وفي النهاية يتحول

إلى النظام الذي يحدث فيه تكرار viral DNA بشكل مستقل عن دورة الخلية. يتم التبديل بواسطة البروتينات الفيروسية التي ترتبط وتُعطّل البروتينات الخلوية التي تتحكم في دورة الخلية. هذا التبديل وتكوين جزيئات الفيروس بسرعة تكون غير ضارة نسبيًا للعضو. ولكن في بعض الأحيان، يمكن أن يتم دمج الجينات التي تتحكم في البروتينات الفيروسية المعنية، E6 وE7، في كروموسومات الخلية وتصبح نشطة هناك. البروتينات التي تُشفر الآن بواسطة كروموسومات الخلية يمكن أن تعطل التحكم في دورة الخلية. تم العثور على أن البروتينات E6 وE7 تقوم بذلك من خلال ارتباطها مع اثنين من البروتينات الرئيسية المثبطة للأورام، Rb وp53 (Fig. 12.4).

لذلك، لدينا هنا مثال على oncogenes التي يتم إدخالها إلى الجينوم الخلوي بواسطة الفيروسات. ومن المهم التأكيد على أن دمج هذه الجينات في الجينوم الخلوي هو خطوة عرضية فقط وليس جزءًا من دورة حياة الفيروس. على الرغم من أن الإصابة بالفيروس تزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالسرطان، إلا أنها غير كافية لتطوير الورم. تحتاج الخلايا أيضًا إلى mutations إضافية في cellular DNA.

يساهم سرطان عنق الرحم في 6% من جميع حالات السرطان البشري، لذا فهو عامل صحي بالغ الأهمية. الآن، يمكن تقليل خطر الإصابة بالمرض بشكل كبير من خلال التطعيم ضد papillomaviruses. وقد بدأ التطعيم الجماعي للفتيات قبل سن البلوغ في العديد من البلدان.

تزيد بعض الفيروسات من خطر الإصابة بالسرطان بطرق أقل مباشرة. من بين هذه الفيروسات hepatitis B و C viruses، التي تعزز تطور liver cancer. تسبب الفيروسات التهابات دائمة في الكبد، مما يحفز بشكل كبير انقسام الخلايا. نظرًا لأن انقسام الخلايا هو مصدر رئيسي لحدوث DNA mutations، فإن خطر الإصابة بسرطان الكبد يزداد لدى الأشخاص المصابين.



الشكل 12.4 يساعد فيروس papillomavirus في سرطان عنق الرحم. الفيروس غير ضار نسبيًا حتى يتم دمج اثنين من جيناته، التي تشفر البروتينات الفيروسية E6 وE7 (المعروضة باللون البرتقالي)، بشكل عرضي في DNA المضيف (الجزء الأحمر). إذا تم التعبير عن الجينات المكتسبة بواسطة الخلية، فإنها تنتج كمية كبيرة من E6 وE7 وتثبط التحكم في دورة الخلية. هذا يعزز تكاثر الخلايا غير المقيد.

٥.١٢. علاجات السرطان

تشمل العلاجات الأكثر شيوعًا للسرطان الإشعاع والأدوية التي تسبب ضررًا في DNA في خلايا السرطان، بالإضافة إلى إزالة الأنسجة المتأثرة جراحيًا. يسبب الإشعاع والأدوية ضررًا في DNA للخلايا السليمة أيضًا، لذلك فهي سامة للكائن الحي. ومع ذلك، فإن لها نوعًا من التخصص في خلايا السرطان، وعلى الرغم من سموميتها، فإنها تُستخدم على نطاق واسع في علاج المرض. تم فهم جذور هذا التخصص بعد سنوات عديدة من إدخال العلاجات في الممارسة الطبية. يعتمد التخصّص على عدم الاستقرار الجيني لخلايا السرطان.

تمتلك الخلايا الطبيعية أنظمة تحكم متقدمة جدًا في DNA damage. إذا تم اكتشاف الضرر أثناء DNA replication، يتوقف التكرار وتحاول أنظمة خاصة إصلاح الجزيء التالف من DNA. إذا فشل الإصلاح، يقوم p53 بتفعيل apoptosis للخلية. لا تعمل أنظمة التحكم بشكل صحيح في خلايا السرطان، لذلك عادةً ما يستمر تكرار

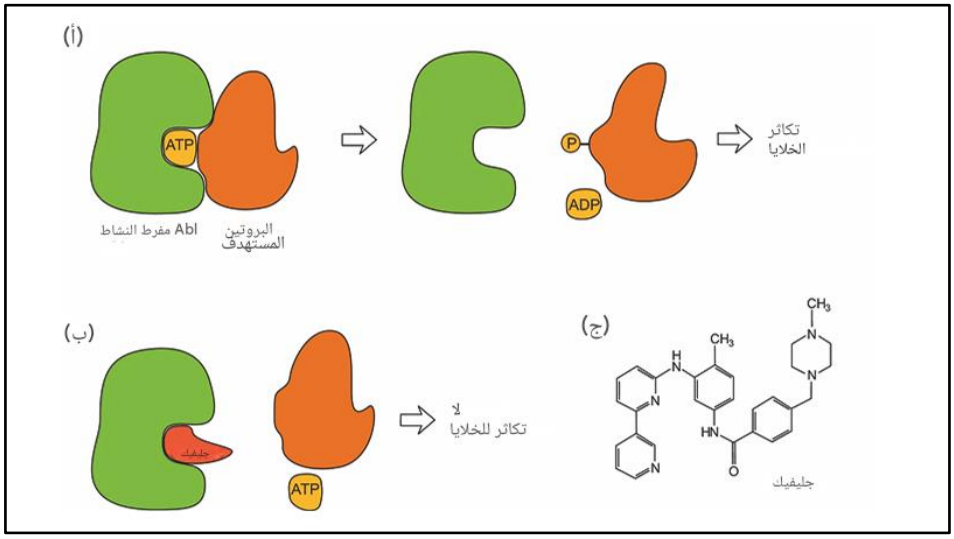
DNA في هذه الخلايا بغض النظر عن الضرر الكبير في DNA الناتج عن العلاجات المدمرة لـ DNA. يؤدي هذا التكرار إلى زيادة الضرر في DNA إلى درجة تتنافى مع حياة الخلية، وتموت نسل خلايا السرطان بعد وقت قصير من انقسام الخلايا الأصلية. ومع ذلك، لا يزال معدل الوفاة من المرض مرتفعًا، وهناك بحث مستمر من أجل إيجاد علاجات أفضل. على مدار العقود الماضية، حققت هذه الأبحاث نتائج واعدة جدًا بفضل التحسن الكبير في فهم بيولوجيا السرطان. تظهر الآن علاجات جديدة ومتطورة جدًا للمرض. الهدف العام لهذه العلاجات هو قتل خلايا السرطان دون الإضرار بالخلايا السليمة. يتم وصف بعض الأمثلة لهذه الأساليب بإيجاز أدناه.

١.٥.١٢. تثبيط البروتينات الحاسمة لتطور السرطان

نظرًا لأن السرطانات تعتمد على تراكم الطفرات في DNA الخلايا، فهي جميعها مختلفة. ومع ذلك، يمكن تجميعها في مجموعات حيث تؤثر الطفرات الحاسمة لتطور السرطان على نفس البروتينات أو أنظمة البروتينات. لذلك، يبدو أن أكثر الطرق مباشرة لعلاج السرطان هي تطوير أدوية تثبط هذه البروتينات. بالطبع، من المهم اختيار بروتين يكون نشاطه بالغ الأهمية لخلايا السرطان، ولكن النشاط المنخفض لسابقيه غير المتحورين يكون مقبولًا للخلايا السليمة.

تم العثور على أن في العديد من أنواع السرطان، توجد بروتينات oncogenic كهذه. من الممكن العثور على مواد تثبط هذه البروتينات بشكل محدد. يتم تطوير هذا النهج لعدد قليل من السرطانات، وتبدو النتائج الأولية واعدة جدًا. يعد تطوير علاج chronic myelogenous leukemia مثالًا جيدًا على النهج الجديد في علاج الأمراض. هذا السرطان ينشأ في المقام الأول من mutation في tyrosine kinase، المسمى Abl، والذي يشارك في إشارات الخلايا. في هذه الحالة، تمثل الطفرة استبدال الجزء C-terminal من Abl بالجزء N-terminal لبروتين آخر. يحتفظ البروتين الهجين بوظيفة Abl ويصبح مفرط النشاط. من خلال فسفرة بروتين آخر في سلسلة الإشارة، يحفز البروتين الهجين التكاثر غير المنضبط للخلايا ويمنعها من apoptosis. وبالتالي، يمكن لدواء يمنع ارتباط chimeric Abl مع البروتين المستهدف أن يمنع انتقال الإشارة (Fig. 12.5). تم العثور على مثل هذا الدواء وقد اجتاز اختبارات سريرية.

إحدى الطرق الأقل شيوعًا تستخدم التكرار في بعض أنظمة إصلاح الـ DNA في الثدييات. على وجه الخصوص، يمكن إصلاح الكسور أحادية الشريط يتم عادةً بالـ base excision repair (BER) وكذلك عن طريق الإصلاح المباشر للكسور. يتضمن نظام الإصلاح الأخير إنزيمًا يُدعى PARP. تم اكتشاف أنه عندما يتم تعطيل نظام PARP في الفأر، فإنه يتطور بشكل طبيعي لأن النظام الآخر يقوم بالإصلاح اللازم. لذلك، فإن الخلايا الطبيعية لا تتأثر بغياب نظام PARP. غالبًا ما يتعرض أحد أنظمة إصلاح الـ DNA للعطل في خلايا السرطان. على وجه الخصوص، يتم تعطيل النظام الذي يصلح الكسور أحادية الشريط عن طريق الـ homologous recombination في كثير من الأحيان، عادة بسبب الطفرات في أحد البروتينات الرئيسية التي تُسمى BRCA1 و BRCA2 . تم اقتراح أنه بالنسبة لهذه الخلايا، فإن تثبيط النظام البديل، PARP، يمكن أن يكون له عواقب مدمرة على خلايا السرطان، حيث لن تتمكن من إصلاح الكسور أحادية الشريط. من جهة أخرى، فإن التثبيط لن يُلحق أي ضرر بالخلايا الطبيعية. لذلك، يمكن أن تعمل مثبطات PARP كأدوية مضادة للسرطان في حالات السرطان الناتجة عن نقص Brca. تم تأكيد هذه الفكرة تجريبيًا. تم تطوير بعض مثبطات PARP وقد أظهرت كفاءة كبيرة في علاج بعض أنواع السرطان الناجمة عن نقص Brca، مع تأثيرات جانبية قليلة نسبيًا. تم اعتماد ما لا يقل عن ثلاثة من هذه المثبطات لعلاج السرطان المبيضي سريريًا.



الشكل 12.5: تثبيط بروتين مسرطن بواسطة جزيء صغير. (أ) النسخة الهجينة من kinase Abl tyrosine ، وهو عنصر رئيسي في تطور اللوكيميا النخاعية المزمنة، تكون مفرطة النشاط في خلايا السرطان. (ب) يمكن حظر نشاط Abl بواسطة الدواء Gleevec الذي يرتبط بالمركز النشط kinase. (ج) التركيب الكيميائي لـ Gleevec.

٢.٥.١٢. العلاج المناعي للسرطان

إنها فكرة جذابة جدًا استخدام immune system لمكافحة cancer cells. كما نوضح في الفصل 10، فإن immune system في الثدييات معقد للغاية في الدفاع ضد الكائنات الممرضة. يساعد النظام بشكل كبير في قتل potential cancer cells التي لم تطور حماية ضد هذا القتل. لكن السرطانات المتنامية تمكنت بطريقة ما من تحييد immune system. ومن ثم، هناك حاجة إلى العلاج لمساعدة immune system في مكافحة cancer cells.

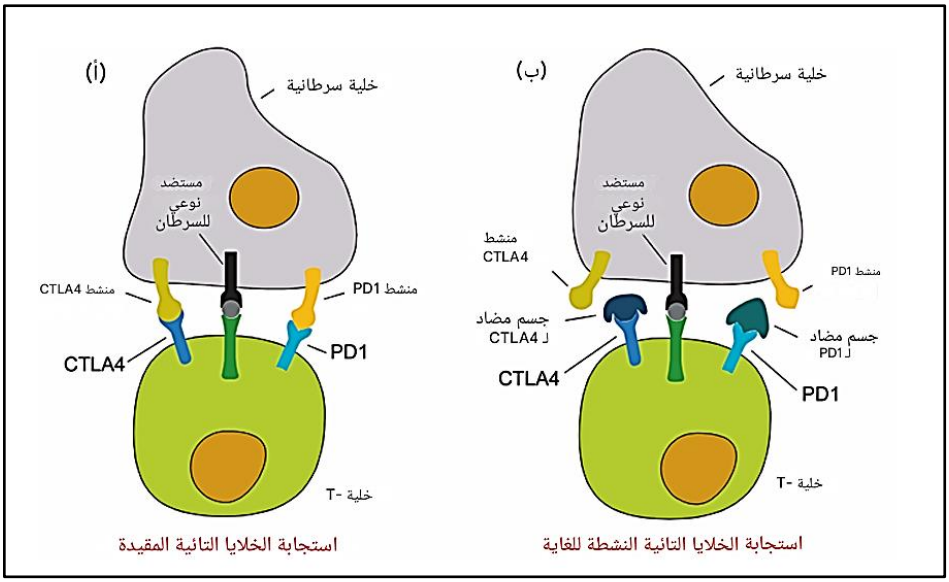
أبسط طريقة لاستخدام العلاج المناعي ضد السرطان هي إيجاد علامة خاصة بالسرطان على سطح الخلية السرطانية، وتطوير أجسام مضادة لهذه العلامة، ثم حقنها في الكائن الحي. يمكن أن تكون الأجسام المضادة عالية التحديد تجاه أهدافها، مما يجب أن يحد من الآثار الجانبية للعلاج. وقد تم استخدام هذه الطريقة بنجاح في

بعض الحالات. على سبيل المثال، تم العثور على أن جزءًا ملحوظًا من خلايا سرطان الثدي يعبر عن مستوى مرتفع جدًا من بروتين Her2 receptor على سطحها. تم تطوير أجسام مضادة لـ Her2 بنجاح وهي الآن في الممارسة السريرية. من الممكن أيضًا ربط سم بهذه الأجسام المضادة لزيادة فعالية العلاج. بالطبع، يمكن تطبيق هذه الطريقة فقط إذا كانت العلامة المختارة على سطح الخلية السرطانية نادرة على سطح الخلايا الطبيعية. وهذا يحد من تطبيق الطريقة.

طريقة مختلفة تجذب الكثير من الاهتمام الآن. كما تم التأكيد في الفصل 10، فإن الشاغل الرئيسي للجهاز المناعي هو تجنب التدمير الذاتي لخلايا الكائن الحي. على وجه الخصوص، يجب ألا تهاجم خلايا T، التي تشارك في الخطوط الأولى من الاستجابة المناعية خلايا T، التي تعد جزءًا أساسيًا من الاستجابة المناعية التكيفية، خلايا الكائن الحي الأخرى. يجب عليها أن ترتبط وتقتل فقط الخلايا "الغريبة". يتم تحقيق التحديد بين الذات والغريب عن طريق محاولة الارتباط بشظايا البروتينات المعروضة على سطح الخلية. عرض شظايا البروتينات الموجودة في الخلية على سطحها هو سمة شائعة لجميع الخلايا. يتم اختيار خلايا T التي يمكنها الارتباط بشدة بشظايا البروتينات الخاصة بالكائن الحي للموت في مرحلة مبكرة جدًا من تطورها في thymus. تمتلك خلايا السرطان، في المتوسط، حوالي 50 جينًا مسببًا للطفرات، وهي نواتج ثانوية لتطور السرطان. بسبب هذه الطفرات، تصبح شظايا البروتينات المقابلة غريبة على خلايا T. بما أن هذه الشظايا تعرض على سطح خلايا السرطان، فإن الخلايا يمكن التعرف عليها وقتلها بواسطة خلايا T. ومع ذلك، لا يحدث ذلك لأن خلايا السرطان قادرة على تقييد استجابة خلايا T. يتم تنظيم نشاط خلايا T بواسطة نظام معقد من المستقبلات على سطحها التي، عند تنشيطها، تكون قادرة على تثبيط أو تحفيز نشاطها. هذه التنظيمات ضرورية، على وجه الخصوص، كنظام احتياطي لمنع هجوم خلايا T على خلايا الكائن الحي الطبيعية. الخلايا الطبيعية تعرض بروتينات خاصة على سطحها ترتبط وتفعّل المستقبلات المثبطة على سطح خلايا T. تنشط المستقبلات المثبطة هذه وتحد بشكل قوي من قدرة خلايا T على مهاجمة خلايا أخرى. يتم عرض نفس البروتينات، بكميات أكبر، على سطح خلايا السرطان (الشكل

12.6). ونتيجة لذلك، ترتبط المستقبلات المثبطة على سطح خلايا T بالبروتينات التي تنشطها، مما يمنع هجوم خلايا T على خلايا السرطان.

هذه الصورة تشير إلى الطريقة التالية للتخلص من خلايا السرطان. يمكن للمرء أن ينشئ antibodies خاصة ترتبط بـ inhibitory receptors لمنع تفاعلها مع proteins التي تنشطها. وبذلك، يبقى نشاط inhibitory receptors منخفضًا للغاية، مما يسمح لـ T cells بقتل خلايا السرطان. نظرًا لأن protein fragments مختلفة على سطح خلايا السرطان يمكن أن يتعرف عليها T cells باعتبارها أجسامًا غريبة، فإن خلايا السرطان لا تستطيع تفادي هجوم T cells من خلال طفرة إضافية في single mutant. وهذا يجعل من الصعب على خلايا السرطان تجنب هجوم T cells.



الشكل 12.6: حجب تفعيل inhibitory receptors على سطح T cells. (أ) تعرض cancer cell مستضدًا مخصصًا للسرطان على سطحها، وبالتالي يمكن التعرف عليها وقتلها بواسطة T cell. ومع ذلك، فإن استجابة T cell تكون مقيدة بشدة بواسطة تفعيل inhibitory receptors الخاصة بها. تقع inhibitory receptors المهمة، مثل CTLA4 و PD1، على سطح T cell ويتم تفعيلها بواسطة specific proteins المعروضة على سطح cancer cells.(ب) يمكن منع تفعيل inhibitory

receptors بواسطة special antibodies التي تحجب تفاعل المستقبلات مع activators الخاصة بها. هذا يسمح لـ T cells بمهاجمة وقتل خلايا السرطان.

الطريقة الموضحة أعلاه تعتمد على قمع مثبطات نشاط T cell. كما أن استراتيجية مكملة تعتمد على زيادة نشاط T cell stimulators قيد التطوير أيضًا. كما يتم اختبار طرق أخرى لقتل خلايا السرطان عن طريق استقطاب immune system. بشكل عام، فإن immunotherapy للسرطان تكتسب زخمًا بسرعة.

٣.٥.١٢. Multidrug Therapy (العلاج المتعدد الأدوية)

من الخصائص الرئيسية لخلايا cancer cells هي عدم استقرارها الجيني. كما رأينا أعلاه، يمكن أن يكون هذا genetic instability نفسه هدفًا لعلاج السرطان. ومع ذلك، وبسبب genetic instability، يمكن أن تطور السرطانات resistance لأنواع مختلفة من العلاجات. في كثير من الحالات، تصبح cancer cells غير قابلة للكشف بعد العلاج، ولكن جزءًا صغيرًا منها قد نجا بطريقة ما. قد تكون هذه الخلايا الناجية مقاومة للعلاج بسبب heterogeneity في cancer cells، أو ربما كانت مخفية في بيئة واقية. في الحالة الأخيرة، قد تطور هذه الخلايا، نتيجة تراكم mutations، مقاومة للعلاج الأولي. يستغرق هذا وقتًا، شهورًا، أو حتى سنوات، ولكن في النهاية، تعطي هذه الخلايا نفس السرطان الذي أصبح الآن مقاومًا للعلاج الأولي.

إن المقاومة المتأخرة تمثل مشكلة كبيرة للأطباء الذين يقاتلون السرطان. إحدى الحلول هنا هي تطبيق بعض العلاجات المختلفة في نفس الوقت. فاحتمالية وجود خلايا في السرطان مقاومة لاثنين أو ثلاثة علاجات مختلفة أقل بكثير من كونها مقاومة لعلاج واحد فقط. وبالتالي، فإن combination of therapies لديها فرصة لقتل جميع خلايا السرطان. في بعض الحالات، تسمح هذه الاستراتيجية بالقضاء الكامل على السرطانات التي تنتشر إلى أماكن أخرى (metastasizing cancers).

المصادر

المصادر

الفصل الاول

1. Britannica. (2025). Cell: Definition, types, functions, diagram, division. Encyclopedia Britannica. https://www.britannica.com/science/cell-biology
2. University of Southampton. (2024). Fundamentals of cell biology and physiology (BIOL1025). https://www.southampton.ac.uk/courses/2026-27/modules/biol1025
3. Chemistry World. (2025). Chemistry news, research and opinions. https://www.chemistryworld.com
4. Hilaris Publisher. (2025). From DNA structure to patterns of inheritance. https://www.hilarispublisher.com/open-access/uncovering-the-secrets-of-genetics-from-dna-structure-to-patterns-of-inheritance.pdf
5. BBC. (2023). The structure of DNA – DNA and inheritance. BBC Bitesize. https://www.bbc.co.uk/bitesize/guides/z8nxtyc/revision/2
6. NCBI. (2025). Histology, cell. StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554382/
7. Cellular and Molecular Biology. (2025). Cellular and molecular biology journal. https://www.cellmolbiol.org

الفصل الثاني

1. Fan, F. (2025). Artificial molecular motors in biological applications. Frontiers in Molecular Biosciences, 11, 1510619. https://www.frontiersin.org/journals/molecular-biosciences/articles/10.3389/fmolb.2024.1510619/full
2. U.S. Department of Agriculture & U.S. Department of Health and Human Services. (2020). Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 (9th ed.). https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf
3. Crowley, R. (2024). A systematic and meta-analytic review of the impact of sleep restriction on memory formation. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763424003981

4. Naydenov, A., & Hirokawa, N. (2021). Kinesins and ATP-driven motion: Mechanisms of intracellular cargo transport. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research, 1868(7), 118993.
5. Precision Healthcare Group. (2025). Precision Healthcare: Genomics-Informed Nursing. https://ecampusontario.pressbooks.pub/app/uploads/sites/4492/2025/01/Precision-HealthcareW2025-Print.pdf
6. Georg, M., Kristina, D., & Oliviero, C. (2022). Mobility of water and of protein atoms at the protein-water interface. Protein Science, 31(2), 235-242. https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/lRo851a9/
7. Mlynek, G., Djinović-Carugo, K., & Carugo, O. (2023). High protein flexibility and reduced hydration water dynamics in extremophiles. Journal of Molecular Biology, 435(5), 1672-1681. https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/lo8xyWp9/
8. Schliwa, M., & Woehlke, G. (2003). Molecular motors. Nature, 422, 759-765.
9. TotalEnergies. (2025). Sustainability & Climate 2025 Progress Report. https://totalenergies.com/system/files/documents/totalenergies_sustainability-climate-2025-progress-report_2025_en.pdf
10. Ueda, K. (2024). Flow of Energy and Information in Molecular Machines. arXiv:2406.10355. https://arxiv.org/html/2406.10355v1
11. Tasbas, E., Erbas-Cakmak, S., & Leigh, D. A. (2015). Artificial molecular motors driven by light and electrochemical gradients. Chemical Society Reviews, 44(20), 7888-7896.
12. Spandidos Publications. (2020). International Journal of Molecular Medicine. https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4783
13. PMC. (2015). Enzymes: Principles and biotechnological applications. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4692135/
14. ScienceDirect. (2024). ACE inhibitors and their interaction with systems and molecules. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024006868
15. Wiad Lek. (2024). Indexed in PubMed/Medline, Scopus, Embase, EBSCO: Enzyme activity and ATP content in mitochondria under stress. https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2024/WiadLek2024i1.pdf
16. Queensland Curriculum & Assessment Authority. (2025). Biology 2025 v1.2 - General senior syllabus. https://www.qcaa.qld.edu.au/downloads/senior-qce/syllabuses/snr_biology_25_syll.pdf

17. World Economic Forum. (2025). The Global Risks Report 2025: 20th Edition. https://reports.weforum.org/docs/WEF_Global_Risks_Report_2025.pdf

الفصل الثالث

1. Zhang, R., et al. (2021). Recent advances in cell membrane-camouflaged biomimetic nanoparticles. *Drug Delivery*, 28(1), 1934188. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2021.1934188
2. Li, M., et al. (2023). Multifunctional cell membranes-based nano-carriers for biomedical innovation. *Materials Today*, 68, 10987056. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10987056/
3. Lamparter, L., et al. (2020). Cellular Membranes, a Versatile Adaptive Composite Material: Intricate mechanical properties. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 684. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00684/full
4. Meyer, C., et al. (2025). Designer artificial environments for membrane protein synthesis. *Advanced Functional Materials*, 35(9), 12065789. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12065789/
5. Zhou, Z., et al. (2025). Advances in solubilization and stabilization techniques for membrane proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 30, 11974516. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11974516/
6. Goddard, A.D., Linney, J.A., Rozo, A.J. (2020). Membrane Proteins: Structure and Organization. *Encyclopedia of Biophysics*. https://research.aston.ac.uk/en/publications/membrane-proteins-structure-and-organization
7. Rega, C., et al. (2025). High resolution profiling of cell cycle-dependent protein and phosphorylation site oscillation. *Cell Reports*, 41, 11910661. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11910661/
8. Castresana-Aguirre, M., et al. (2025). Decoding Cell Cycle Phase Variations in Cancer. *bioRxiv*. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.03.04.641383v1.full.pdf
9. Taylor & Francis. (2022). Cell Cycle – Knowledge and References. https://taylorandfrancis.com/knowledge/Medicine_and_healthcare/Physiology/Cell_cycle/

10. Meyer, C., et al. (2025). Designer artificial environments for membrane protein synthesis. *Advanced Functional Materials*, 35(9), 12065789. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12065789/
11. Lamparter, L., et al. (2020). Cellular Membranes: Channels and adaptive composite properties. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 684. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00684/full
12. Suhaib Al Huq, M., et al. (2024). Prokaryotic cell membrane-based protein technologies. *World Academy of Sciences Journal*, 6(1), 227. https://www.spandidos-publications.com/10.3892/wasj.2024.227
13. Lamparter, L., et al. (2020). Cellular Membranes: Structure and evolutionary diversity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 684. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00684/full
14. Sundarka, R. (2021). Cell membrane: A natural membrane that separates the indoors of all cells. Advances in Technology Biology & Medicine, 9, 326. https://doi.org/10.4172/2379-1764.1000326
15. Longdom. (2021). Cell Membrane a Natural Membrane that Separates the Indoors of all Cells. https://www.longdom.org/open-access/cell-membrane-a-natural-membrane-that-separates-the-indoors-of-all-cells-87422.html
16. Osmosis. (2025). Cell membrane: Video, causes, & meaning. https://www.osmosis.org/learn/Cell_membrane
17. Greenwood, M. (2023). Eukaryotic and Prokaryotic Cells: Similarities and Differences. News-Medical. https://www.news-medical.net/life-sciences/Eukaryotic-and-Prokaryotic-Cells-Similarities-and-Differences.aspx
18. Allied Academies. (2022). Prokaryotic and Eukaryotic Cell Structure: Key Differences. https://www.alliedacademies.org/articles/prokaryotic-and-eukaryotic-cell-structure-key-differences-27572.html
19. Khan Academy. (2025). Prokaryotic and eukaryotic cells (article). https://www.khanacademy.org/science/hs-bio/x230b3ff252126bb6:from-cells-to-organisms/x230b3ff252126bb6:prokaryotic-and-eukaryotic-cells/a/prokaryotic-and-eukaryotic-cells
20. LibreTexts Biology. (2021). Prokaryotic and Eukaryotic Cells. https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_and_General_Biology/Introductory_Biology_(CK-12)/02:_Cell_Biology/2.03:_Prokaryotic_and_Eukaryotic_Cells

21. QCAA. (2025). Biology 2025 v1.2 - General senior syllabus. https://www.qcaa.qld.edu.au/downloads/senior-qce/syllabuses/snr_biology_25_syll.pdf
22. Wikipedia. (2025). Osmosis. https://en.wikipedia.org/wiki/Osmosis
23. University of Mustansiriyah. (2024). Cell membrane transport & cell signaling 2024-2025 lecturer. https://www.uomustansiriyah.edu.iq/media/lectures/2/2_2024_11_18!02_33_50_AM.pdf
24. MHCC Biology 112. (2022). Comparing Prokaryotic and Eukaryotic Cells. Open Oregon Pressbooks. https://openoregon.pressbooks.pub/mhccbiology112/chapter/comparing-prokaryotic-and-eukaryotic-cells/

الفصل الرابع

1. Lawniczak, M.K.N., et al. (2025). Best-practice guidance for Earth BioGenome Project sample acquisition and processing. *Genome Research*, 35(5), Article PMC12121479. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12121479/
2. Kraege, S., et al. (2025). High quality genome assembly and annotation of the eukaryotic alga *Coccomyxa elongata*. *Max Planck Institute Plant Breeding*. https://www.mpipz.mpg.de/5666607/kraege_genes_genomes_genetics_2025.pdf
3. NCBI. (2024). Eukaryotic genomes annotated at NCBI. National Center for Biotechnology Information. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/annotation_euk/all/
4. Kanzi, A.M., et al. (2025). Expediting pathogen genomics adoption for enhanced disease surveillance. *Genomics*, 101, 85-98. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235239642400536X
5. David, G., O'Keefe, R., & Cai, P. (2023). Cellular surveillance: DNA-based recording to monitor and memorise biological events. *Nucleic Acids Research*, 51(12), e69. https://research.manchester.ac.uk/files/263782791/Updated_manuscript.pdf
6. NCBI. (2025). Prokaryotic RefSeq Genomes. National Center for Biotechnology Information. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/about/prokaryotes/

7. NCBI. (2024). Eukaryotic genomes annotated at NCBI. National Center for Biotechnology Information. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/annotation_euk/all/
8. Schoeler, T., et al. (2025). Combining cross-sectional and longitudinal genomic data for aging research. *Nature Communications*, 13, Article s41467-025-59383-0. https://www.nature.com/articles/s41467-025-59383-0
9. Kanzi, A.M., et al. (2025). Expediting pathogen genomics adoption for enhanced disease surveillance. *Genomics*, 101, 85-98. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235239642400536X
10. QCAA. (2025). Biology 2025 v1.2 - General senior syllabus. Queensland Curriculum & Assessment Authority. https://www.qcaa.qld.edu.au/downloads/senior-qce/syllabuses/snr_biology_25_syll.pdf
11. Britannica. (2025). Genetically modified organism (GMO). https://www.britannica.com/science/genetically-modified-organism
12. QCAA. (2025). Biology 2025 v1.2 - General senior syllabus. Queensland Curriculum & Assessment Authority. https://www.qcaa.qld.edu.au/downloads/senior-qce/syllabuses/snr_biology_25_syll.pdf
13. Schoeler, T., et al. (2025). Combining cross-sectional and longitudinal genomic data for aging research. Nature Communications, 13, Article s41467-025-59383-0. https://www.nature.com/articles/s41467-025-59383-0

الفصل الخامس

1. Spandidos Publications. (2020). Transcription factors and evolution: An integral part of gene regulation. *World Academy of Sciences Journal*, 2(1), 10-18. https://www.spandidos-publications.com/10.3892/wasj.2020.32
2. Kosuri, S., Goodman, D.B., & Cambray, G. (2013). Composability of regulatory sequences controlling transcription and translation in Escherichia coli. *PNAS*, 110(34), 14024-14029. https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1301301110
3. Wang, F., & Berger, S. (2025). Toward structural understanding of eukaryotic transcription elongation. *PNAS*, 122(31), e12462365. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12462365/

4. David, G., O'Keefe, R., & Cai, P. (2023). Cellular surveillance: DNA-based recording to monitor and memorise biological events. *Nucleic Acids Research*, 51(12), e69. https://research.manchester.ac.uk/files/263782791/Updated_manuscript.pdf
5. Kanzi, A.M., et al. (2020). Multiple paths connecting transcription to mRNA translation in eukaryotes: Mechanisms and control. *EMBO Reports*, 21(8), e50799. https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202050799
6. Wang, F., & Berger, S. (2025). Toward structural understanding of eukaryotic transcription elongation. *PNAS*, 122(31), e12462365. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12462365/
7. Kanzi, A.M., et al. (2020). Multiple paths connecting transcription to mRNA translation in eukaryotes: Mechanisms and control. *EMBO Reports*, 21(8), e50799. https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202050799
8. Kanzi, A.M., et al. (2020). Multiple paths connecting transcription to mRNA translation in eukaryotes: Mechanisms and control. *EMBO Reports*, 21(8), e50799. https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202050799
9. Wang, F., & Berger, S. (2025). Toward structural understanding of eukaryotic transcription elongation. *PNAS*, 122(31), e12462365. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12462365/

الفصل السادس

1. Krude, T. (2025). Human DNA replication initiation sites are specified epigenetically and support semiconservative inheritance. *Nucleic Acids Research*, 53(8), 3211–3220. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12051107/
2. Maciąg-Dorszyńska, M. (2025). Concise overview of methodologies employed in the study of DNA replication. *Genes*, 16(1), 77. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11764726/
3. Ding, Q., et al. (2021). The genetic architecture of DNA replication timing in stem cells. *Genome Biology*, 22, 333. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8604924/
4. Schoeler, T., et al. (2025). Combining cross-sectional and longitudinal genomic data for aging research. *Nature Communications*, 16, 1-15. https://www.nature.com/articles/s41467-025-59383-0

5. Wang, F., & Berger, S. (2025). Toward structural understanding of eukaryotic transcription elongation. *PNAS*, 122(31), e12462365. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12462365/
6. Banoona, S.R. (2022). Genetic Mutations and Major Human Disorders: A Review. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(7), 13-24. https://ejchem.journals.ekb.eg/article_198253_c1a7ebf96ca747038f3f0cf87a43b1d9.pdf
7. Lee, C.L. (2025). Understanding genetic screening: Harnessing health advances. *Genes*, 16(1), 130. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11843151/
8. Lozano, R. (2020). Genetic aberrations in DNA repair pathways: A cornerstone of genome instability and cancer development. *British Journal of Cancer*, 123, 1348-1359. https://www.nature.com/articles/s41416-020-01114-x
9. David, G., O'Keefe, R., & Cai, P. (2023). Cellular surveillance: DNA-based recording to monitor and memorise biological events. *Nucleic Acids Research*, 51(12), e69. https://research.manchester.ac.uk/files/263782791/Updated_manuscript.pdf
10. Lee, C.L. (2025). Understanding genetic screening: Harnessing health advances. *Genes*, 16(1), 130. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11843151/
11. Butkiewicz, D., et al. (2023). DNA double-strand break response and repair gene polymorphism in cancer. *Genes*, 14(10), 2064. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10605140/
12. Precision Healthcare Group. (2024). Precision Healthcare: Genomics-Informed Nursing. https://ecampusontario.pressbooks.pub/app/uploads/sites/4492/2025/01/Precision-HealthcareW2025-Print.pdf
13. Schoeler, T., et al. (2025). Combining cross-sectional and longitudinal genomic data for aging research. *Nature Communications*, 16, 1-15. https://www.nature.com/articles/s41467-025-59383-0
14. QCAA. (2025). Biology 2025 v1.2 - General senior syllabus. Queensland Curriculum & Assessment Authority. https://www.qcaa.qld.edu.au/downloads/senior-qce/syllabuses/snr_biology_25_syll.pdf
15. NCBI. (2024). Eukaryotic genomes annotated at NCBI. National Center for Biotechnology Information. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/annotation_euk/all/

الفصل السابع

1. Nicholas, J. (2023). Cell Signaling: Its Mechanisms in Cells Communication, Molecular Pathways and Cellular Responses. *Journal of Cell Signal*, 8, 342. https://www.longdom.org/open-access/cell-signaling-its-mechanisms-in-cells-communication-molecular-pathways-and-cellular-respons-93940.html
2. Herrera, L.P.T., et al. (2024). GPCRdb in 2025: adding odorant receptors, data mapper… *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D661–D670. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11701689/
3. Lidke, K. (2022). Extracellular and intracellular signalling molecules involved in signalling pathway. *Journal of Cell Signal*, 7, 282. https://www.longdom.org/open-access/extracellular-and-intracellular-signalling-molecules-involved-in-signallingpathway-93133.html
4. Liu, S., et al. (2024). G Protein-Coupled Receptors: A Century of Research and Discovery. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 64, 10–27. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11192237/
5. Gough, N., Adler, E.M., & Foley, J. (2023). Cell signaling: details, details, details. *Science's STKE*. https://www.semanticscholar.org/paper/Cell-Signaling:-Details,-Details,-Details-Gough-Adler/585a8cb861cd3319d69a7f371c31ecda8dd80528
6. Khan Academy. (2025). Introduction to cell signaling. https://www.khanacademy.org/science/biology/cell-signaling/mechanisms-of-cell-signaling/a/introduction-to-cell-signaling
7. Tzortzini, E., et al. (2023). Molecular biophysics of Class A G protein coupled receptors. *Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes*, 1865(6), 114315. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10296092/
8. Wikipedia. (2024). Action potential. https://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential
9. Scientific Archives. (2025). Journal of Cellular Signaling. https://www.scientificarchives.com/journal/Journal-of-Cellular-Signaling-articles

الفصل الثامن

1. Shi, Q., et al. (2025). Cross-tissue multicellular coordination and its rewiring in cancer. *Nature*, 582(7812), 171–177. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12240829/
2. Fernandez, R., & Gabaldon, T. (2025). Molecular and functional convergences associated with complex multicellularity. *Molecular Biology and Evolution*, 42(2), msaf013. https://academic.oup.com/mbe/article/42/2/msaf013/7985930
3. Libby, E., et al. (2020). Evolution of multicellularity by collective integration of spatial information. *eLife*, 9, e56349. https://elifesciences.org/articles/56349
4. Kiss, T., et al. (2025). Organ evolution: Emergence of multicellular function. *CiteDrive*. https://www.citedrive.com/en/discovery/organ-evolution-emergence-of-multicellular-function/
5. QCAA. (2025). Biology 2025 v1.2 - General senior syllabus. Queensland Curriculum & Assessment Authority. https://www.qcaa.qld.edu.au/downloads/senior-qce/syllabuses/snr_biology_25_syll.pdf
6. Clark, A., Cook-Andersen, H., Franklin, S., et al. (2025). Stem cell-based embryo models: The 2021 ISSCR stem cell guidelines revisited. *Stem Cell Reports*, 20(3), 222–235. https://www.isscr.org/guidelines/references-bztdz
7. DVCStem. (2025). Stem Cells: Revolutionizing Medicine. https://www.dvcstem.com/post/stem-cells
8. BMJ Research and Therapy. (2025). Unraveling common stem cell sources and key reporting parameters. *Biomedical Research and Therapy*, 12(5), 976. https://bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/976
9. ISSCR. (2025). Stem cell-based embryo models: stem cell guidelines revisited. *Stem Cell Reports*, 20(3), 222–235. https://www.isscr.org/guidelines/references-bztdz
10. PMC. (2025). Stem cell therapy: a revolutionary cure or a Pandora's box? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 185. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12096755/
11. PubMed. (2024). The evolution of ageing: classic theories and emerging ideas. *Nature Reviews Genetics*, 25, 343–356. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11522123/
12. QCAA. (2025). Biology 2025 v1.2 - General senior syllabus. Queensland Curriculum & Assessment Authority. https://www.qcaa.qld.edu.au/downloads/senior-qce/syllabuses/snr_biology_25_syll.pdf

13. BMJ Research and Therapy. (2025). Unraveling common stem cell sources and key reporting parameters. Biomedical Research and Therapy, 12(5), 976. https://bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/976

الفصل التاسع

1. Liu, S., et al. (2024). Nucleic acid drugs: recent progress and future perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 15, Article 11994986. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11604671/
2. Ma, J., et al. (2025). Horizontal acquisition of the Type I restriction–modification system enhances bacterial pathogenicity by mediating methylation of transcription factors. *Nature Microbiology*, 10, Article 12255300. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12255300/
3. Chen, Y., & Wang, X. (2025). Precision gene editing: The power of CRISPR-Cas in modern genetics. *Frontiers in Genetics*, 16, Article 12590234. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12590234/
4. Sharma, K., et al. (2025). Nano approaches to nucleic acid delivery: Barriers, solutions, and optimization strategies. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 32, Article 11994986. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11994986/
5. Wen, H. et al. (2025). The restriction impacts of the Type III restriction-modification system on gene transmission. Frontiers in Microbiology, 16, Article 12310575. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12310575/
6. Wilson, G., & Murray, N. (2025). Bacterial restriction-modification systems: mechanisms of defense. *Annual Review of Genetics*, 59, 399–426. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12602166/
7. Cetin, B., et al. (2025). Advancing CRISPR genome editing into gene therapy clinical applications. *Frontiers in Genetics*, 21, Article 12094669. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12094669/
8. Mendes, L.M.C. (2024). CRISPR-Cas9 gene editing and its therapeutic applications. *Research, Society and Development*, 13(8), Article 46681. https://rsdjournal.org/rsd/article/view/46681
9. Schmidt, F., & Platt, R.J. (2020). Applications of CRISPR-Cas for synthetic biology and genetic recording. *Current Opinion in Systems Biology*, 5, 9–15. https://www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/view/3238/0
10. Barreto, G.D.S. (2024). Innovations in RNA silencing, gene editing, TTR stabilization, and degradation. *Polish Heart Journal*, 82(1),

104054. https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/104054
11. Malakondaiah, P., & Julius, K.K. (2023). Gene silencing by RNA interference: a review. Journal of Genetic Engineering & Biotechnology, 21, 30–44. https://www.semanticscholar.org/paper/Gene-silencing-by-RNA-interference:-a-review-Malakondaiah-Julius/bf8083a4160f14532a3394556
12. SciELO. (2024). Precise transcript targeting using RNAi for weed control. *African Journal of Agricultural Research*, 19, 121–130. https://www.scielo.br/j/aws/a/LVLsFLtkmFjyhyS5GPzPBts/?lang=en
13. Zhou, Y., et al. (2025). Structural and functional diversity among Type III restriction-modification systems. *PLoS ONE*, 16(7), e0253267. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0253267
14. Hirakawa, M.P., et al. (2020). Gene editing and CRISPR in the clinic: current and future perspectives. *Bioscience Reports*, 40(4), bsr20200127. https://www.osti.gov/pages/biblio/1639056
15. Schmidt, F., & Platt, R.J. (2020). CRISPR/Cas9-mediated genome editing: from basic research to translational medicine. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(7), 3766–3778. https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32096600

الفصل العاشر

1. Du, X., et al. (2025). Adaptive immunity in the pathogenesis and treatments of Parkinson's disease. *Frontiers in Immunology*, 16, 12304880. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12304880/
2. Wei, X., et al. (2022). Prospects of animal models and their application in studies of adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, 13, 9523127. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9523127/
3. MSD Veterinary Manual. (2024). Adaptive Immunity in Animals. https://www.msdvetmanual.com/immune-system/the-biology-of-the-immune-system/adaptive-immunity-in-animals
4. Rodda, L., Moreau, R., et al. (2025). Review: B cells do more than produce antibodies – they also shape immune responses. *Nature Reviews Immunology*. https://news.ohsu.edu/2025/02/07/review-b-cells-do-more-than-produce-antibodies-they-also-shape-immune-responses

5. He, L., et al. (2025). Importance of B cells (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 62(1), Article 12576395. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12576395/
6. Garcia, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1441. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full
7. Abbasi-Dokht, T., et al. (2023). T-Cell Immune Responses and Immunological Factors. *Journal of Immunology Research*, Article 10025366. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10025366/
8. Jones, K., et al. (2020). B Cells, Viruses, and the SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic of 2020. *Viral Immunology*, 33(8), 528–537. https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/vim.2020.0055
9. Taylor & Francis. (2025). B cells – Knowledge and References. https://taylorandfrancis.com/knowledge/Medicine_and_healthcare/Immunology/B_cells/
10. Toor, S.M., et al. (2020). T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Clinical & Translational Immunology*, 9(10), Article 232. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7730020/
11. Pena, N.M., et al. (2024). T cell-mediated Immune response and correlates. *Frontiers in Immunology*, 15, 11191252. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11191252/
12. Abbasi-Dokht, T., et al. (2023). T-Cell Immune Responses and Immunological Factors. *Journal of Immunology Research*, Article 10025366. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10025366/
13. Garcia, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1441. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full
14. Wei, X., et al. (2022). Prospects of animal models and their application in studies of adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, 13, 9523127. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9523127/
15. Garcia, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1441. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full
16. Garcia, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1441. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full

17. Garcia, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1441. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full
18. Garcia, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1441. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full
19. Garcia, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Progression of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1441. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01441/full

الفصل الحادي عشر

1. El Zawily, A., et al. (2025). Comprehensive review on COVID-19: Etiology, pathogenicity, clinical progression, and treatment. *Frontiers in Microbiology*, 16, 12502089. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12502089/
2. Yadav, R., et al. (2025). Mpox 2022 to 2025 Update: A Comprehensive Review on Its Replication, Pathogenesis, and therapies. *Frontiers in Virology*, 10, 12197743. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12197743/
3. HHS. (2021). Viral Hepatitis National Strategic Plan: 2021–2025. U.S. Department of Health and Human Services. https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf
4. Emerging Infectious Diseases. (2025). CDC journal for virus trends and RNA viruses. https://wwwnc.cdc.gov/eid/
5. El Zawily, A., et al. (2025). Comprehensive review on COVID-19: Etiology, pathogenicity, clinical progression, and treatment. *Frontiers in Microbiology*, 16, 12502089. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12502089/
6. Yadav, R., et al. (2025). Mpox 2022 to 2025 Update: A Comprehensive Review on Its Replication, Pathogenesis, and therapies. *Frontiers in Virology*, 10, 12197743. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12197743/
7. Serapide, F., et al. (2025). The Changing Landscape of Antibiotic Treatment: Current evidence and future implications. *Pharmacology*, 12, 12291801. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12291801/

8. U.S. Department of Agriculture & HHS. (2020). Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf
9. Serapide, F., et al. (2025). The Changing Landscape of Antibiotic Treatment: Current evidence and future implications. *Pharmacology*, 12, 12291801. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12291801/
10. CDC. (2022). The WHO's critical bacteria list: scientific response eight years after alert. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1633382. https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1633382/full
11. El Zawily, A., et al. (2025). Comprehensive review on COVID-19. *Frontiers in Microbiology*, 16, 12502089. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12502089/
12. CDC. (2025). Emerging Infectious Diseases. https://wwwnc.cdc.gov/eid/
13. Yadav, R., et al. (2025). Mpox 2022 to 2025 Update. *Frontiers in Virology*, 10, 12197743. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12197743/
14. El Zawily, A., et al. (2025). Comprehensive review on COVID-19. *Frontiers in Microbiology*, 16, 12502089. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12502089/
15. Serapide, F., et al. (2025). The Changing Landscape of Antibiotic Treatment. *Pharmacology*, 12, 12291801. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12291801/
16. Nguyen, J., et al. (2025). A review of antibiotic safety in pregnancy—2025 update. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 45(3), 11998890. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11998890/
17. HealthPartners. (2025). The Potential Impact of Antibiotic Exposure on the Microbiome and Overall Health. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11944296/
18. Emerging Infectious Diseases. (2025). CDC journal for parasite outbreaks and reviews. https://wwwnc.cdc.gov/eid/
19. ScienceDirect. (2025). The dual nature of plant growth-promoting bacteria: Benefits, risks and critical perspectives. *Plant Biology*, 25, S2666517425000835. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666517425000835

1. Oh, J.M., et al. (2025). Comprehensive review of the resistance mechanisms of colorectal cancer classified by therapy type. *Frontiers in Oncology*, 16, 12328380. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12328380/
2. Pathak, A., et al. (2023). Epigenetics and Cancer: A Comprehensive Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 7(1), 1–23. http://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/988
3. Asiri, A., et al. (2022). Understanding the Role of Genetics in Tumour and Cancer. *Advances in Life Sciences*, 12(1), 3334. https://www.als-journal.com/articles/vol12issue1/1214.25/3334.pdf
4. Pathak, A., et al. (2023). Epigenetics and Cancer: A Comprehensive Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 7(1), 1–23. http://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/988
5. Oh, J.M., et al. (2025). Comprehensive review of the resistance mechanisms of colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 16, 12328380. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12328380/
6. Shokoohi, M., et al. (2025). Genetic advancements in breast cancer treatment: a review. *Genes and Cancer*, 16, 11805739. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11805739/
7. Pathak, A., et al. (2023). Epigenetics and Cancer: A Comprehensive Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 7(1), 1–23. http://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/988
8. Oh, J.M., et al. (2025). Comprehensive review of the resistance mechanisms of colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 16, 12328380. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12328380/
9. Pathak, A., et al. (2023). Epigenetics and Cancer: A Comprehensive Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 7(1), 1–23. http://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/988
10. Naser, R., et al. (2022). A specific focus on glioblastoma cancer therapy (Review). *Oncology Reports*, 48(3), 8405. https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2022.8405
11. Zafar, A., et al. (2025). Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 12021777. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12021777/
12. Zhang, S., et al. (2025). A review of the efficacy of prostate cancer therapies against resistance. *Cancer Letters*, 525, 97–113. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644625000972
13. Wild, C.P., et al. (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon: IARC. https://www.iccp-

portal.org/sites/default/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf
14. World Cancer Research Fund International. (2025). New major cancer prevention report on dietary and lifestyle patterns. https://www.wcrf.org/about-us/news-and-blogs/new-major-cancer-prevention-report-on-dietary-and-lifestyle-patterns/
15. Zafar, A., et al. (2025). Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 12021777. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12021777/
16. Zhang, S., et al. (2025). A review of the efficacy of prostate cancer therapies against resistance. *Cancer Letters*, 525, 97–113. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644625000972
17. Zafar, A., et al. (2025). Advanced strategies to overcome multidrug resistance in cancer therapy. *Drug Delivery*, 32(8), 40892191. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40892191/
18. Shokoohi, M., et al. (2025). Genetic advancements in breast cancer treatment: a review. *Genes and Cancer*, 16, 11805739. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11805739/
19. Zafar, A., et al. (2025). Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 12021777. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12021777/

التعاريف

تعاريف

- Acetyl CoA (أسيتيل CoA): جزيء صغير يحتوي على رابطة ذات طاقة عالية. عند تحلل هذه الرابطة، يتم تحرير كمية كبيرة من الطاقة الحرة.
- Acid (حمض): مركب يطلق البروتونات (H+) ويخفض pH عند ذوبانه في الماء.
- Action Potential (إمكانات العمل): إثارة كهربائية ذاتية الانتشار في خلية عصبية أو عضلية. تجعل إمكانات العمل الإشارة السريعة لمسافات طويلة ممكنة في الجهاز العصبي.
- Activation Energy (طاقة التفعيل): الطاقة التي يجب أن يكتسبها الذرات أو الجزيئات لكي تخضع لتفاعل كيميائي معين (انظر الشكل 2.2).
- ADP (Adenosine 5′-diphosphate) (أدينوسين 5′-ثنائي الفوسفات): نيوكليوتيد يتم إنتاجه من تحلل الفوسفات الطرفي لـ ATP. تحلل ATP يحرر كمية كبيرة من الطاقة الحرة.
- Allele (أليل): أحد الشكلين البديلين لجين في خلية ثنائية الصبغيات. يحتوي كل من الكروموسومين المتماثلين على أليل واحد من الجين.
- Allosteric Transition (الانتقال الألوستيري): تغيير في الشكل الهندسي للبروتين يحدث نتيجة ارتباط جزيء منظم، أو من خلال تعديل تساهمي. قد يشمل التغيير في الشكل البروتين بأكمله ويؤثر على نشاطه (انظر الشكل 2.4).
- Alpha Helix (α-helix) (اللولب ألفا): الدافع الهيكلي الشائع في البروتينات، حيث يطوى جزء خطي من الأحماض الأمينية إلى لولب يميني مستقر من خلال الروابط الهيدروجينية بين ذرات الهيكل الخلفي للببتيد (انظر الشكل 1.13).
- Amino Acid (حمض أميني): وحدة هيكلية للبروتينات. يحتوي كل جزيء على مجموعة أمينية، مجموعة كربوكسيلية، ومجموعة جانبية مرتبطة بنفس ذرة الكربون (انظر الشكل 1.12).
- Antibiotic (مضاد حيوي): جزيء سام للكائنات الدقيقة. يمكن أن يكون منتجًا طبيعيًا لكائن دقيق معين أو نبات، أو مادة صناعية.

- Antibody (جسم مضاد): بروتين يتم إنتاجه بواسطة خلايا B المنشطة استجابةً للعدوى بكائن ممرض أو جزيء غريب. يرتبط هذا الجسم المضاد ارتباطًا وثيقًا ومحددًا جدًا بالكائن الممرض أو الجزيء الغريب، مما يؤدي إلى تعطيله أو وسمه للتدمير (انظر الشكل 10.2).
- Anticodon (الرمز العكسي): تسلسل من ثلاثة نيوكليوتيدات في جزيء tRNA (الـ RNA الناقل) الذي يكون متممًا لثلاثة نيوكليوتيدات من codon في جزيء mRNA (الـ RNA المرسال).
- Antigen (مستضد): جزيء يمكن أن يحفز استجابة مناعية تكييفية أو يمكن أن يرتبط بـ antibody أو T cell receptor.
- Apoptosis (الموت الخلوي المبرمج): موت خلوي مبرمج يتم بواسطة إنزيمات خلوية خاصة.
- ATP (Adenosine 5′-triphosphate) (أدينوسين 5′-ثلاثي الفوسفات): نيوكليوتيد مكون من الأدينين، الريبوز، وثلاث مجموعات فوسفات. يُعتبر ATP الحامل الرئيسي للطاقة في الخلايا. تحلل المجموعة الفوسفاتية الطرفية (formation of ADP) يحرر كمية كبيرة من الطاقة الحرة (انظر الشكل 2.7).
- Axon (المحور العصبي): جزء طويل يشبه الكابل في الخلية العصبية يمكنه توصيل نبضات الأعصاب بسرعة عبر مسافات طويلة لنقل الإشارات إلى خلايا أخرى (انظر الشكل 7.6).
- B Cell Receptor (مستقبل الخلية B): البروتين العابر للغشاء على سطح خلية B الذي يعمل كمستقبل للمستضد.
- Beta Sheet (β-sheet) (الورقة البيتا): دافع هيكلي في البروتينات حيث تشكل أجزاء من سلسلة polypeptide ورقة مسطحة تقريبًا، مستقرة بواسطة روابط هيدروجينية بين ذرات الهيكل الخلفي للببتيد (انظر الشكل 1.13).
- Binding Site (موقع الربط): المنطقة على سطح جزيء كبير (عادةً بروتين أو حمض نووي) التي يمكن أن ترتبط بجزيء آخر من خلال الروابط غير التساهمية.
- Catalyst (محفز): مادة يمكن أن تزيد من معدل التفاعل عن طريق تقليل طاقة التفعيل له.

- Cell Cycle (دورة الخلية): سلسلة من الخطوات في تطوير الخلايا التي تنتهي بانقسام الخلية. يتم تكرار الكروموسومات والمحتويات الخلوية الأخرى خلال الدورة.
- Chromatin (الكروماتين): المركب من DNA، الهيستونات، والبروتينات الأخرى الموجودة في نواة الخلية حقيقية النواة.
- Chromosome (الكروموسوم): مركب من جزيء DNA طويل جدًا والعديد من البروتينات المحددة التي تحمل المعلومات الوراثية للكائن الحي.
- Codon (الكودون): جزء مكون من ثلاثة نيوكليوتيدات في جزيء DNA أو mRNA الذي يرمز لحمض أميني معين لإدراجه في سلسلة البروتين المتزايدة.
- CRISPR (كريسبر): آلية دفاعية في البكتيريا تعتمد على جزيئات RNA صغيرة خاصة تحدد الجينوم الفيروسي الغازي للتدمير من خلال التزاوج القاعدي المكمل.
- Cyclic AMP (cAMP) (AMP الدوري): النيوكليوتيد الذي يتم توليده من ATP بواسطة إنزيم خاص استجابةً لإشارات خارج الخلية متنوعة (انظر الشكل 7.5).
- Cytoplasm (السيتوبلازم): محتويات الخلية داخل غشائها البلازمي.
- Cytosol (السيتوسول): السائل الموجود في السيتوبلازم الخلوي.
- Deoxyribonucleic Acid (DNA) (حمض الديوكسي ريبونوكليك): بولينوكليوتيد مكون من deoxyribonucleotides مرتبطة تساهميًا. هو المخزن وناقل المعلومات الوراثية.
- Differentiation (التمايز): العملية التي يتم فيها تحويل الخلية إلى خلية من نوع متخصص أثناء تطورها.
- Diffusion (الانتشار): الحركة العشوائية للجزيئات عبر الفضاء نتيجة للحركة الحرارية.
- DNA Ligase (إنزيم ليغاز الـ DNA): الإنزيم الذي يربط أطراف سلاسل DNA بتكوين رابط تساهمي.
- DNA Methylation (ميثلة الـ DNA): ارتباط تساهمي لمجموعات ميثيل بـ DNA.
- DNA Polymerase (إنزيم بوليميراز الـ DNA): الإنزيم الذي ينسخ سلاسل DNA من خلال تمديد الطرف 3′-لنيوكليوتيد. يستخدم الإنزيم قالب DNA أحادي السلسلة كدليل.

- DNA Repair (إصلاح الـ DNA): العمليات التي يتم من خلالها إصلاح الآفات العشوائية التي تحدث في DNA.
- DNA Replication (استنساخ الـ DNA): عملية صنع نسخة من جزيء DNA.
- DNA Topoisomerases (إنزيمات توبويزوميراز الـ DNA): إنزيمات تحفز مرور أجزاء من DNA عبر كسر مؤقت أحادي أو مزدوج في DNA آخر. يتم إعادة ربط الكسر بعد المرور. تسمح هذه التفاعل بحل جميع التشابكات التي تظهر أثناء عمل DNA (انظر الشكل 2.6).
- Embryonic Stem Cells (الخلايا الجذعية الجنينية): الخلايا المأخوذة من الجنين الثديي المبكر. لديها القدرة على التمايز إلى جميع أنواع الخلايا المتخصصة في الجسم.
- Enzyme (إنزيم): بروتين يحفز تفاعلًا كيميائيًا معينًا.
- Epigenetic Inheritance (الإرث الوراثي فوق الجيني): وراثة التغيرات الشكلية في الخلية التي لا تنتج عن تغييرات في تسلسل النيوكليوتيدات في DNA. عادة ما تكون نتيجة لتعديلات وراثية في chromatin مثل DNA methylation وتعديلات histone.
- Eukaryote (حقيقيات النوى): كائن حي مكون من خلية أو أكثر تحتوي على نواة.
- Exon (إكسون): جزء مشفر من جين حقيقيات النوى سيتم تمثيله في mRNA أو final transfer، ribosomal، أو جزيئات RNA أخرى. عادة ما يُحاط الإكسون بـ introns، وهي مقاطع DNA غير مشفرة.
- Fat (دهون): جزيئات مخصصة لتخزين الطاقة في الخلايا.
- Gamete (جاميت): خلية جرثومية أحادية العدد (ذكرية أو أنثوية) يمكنها الاتحاد مع جاميت من الجنس الآخر لتشكيل zygote ثنائي الصبغيات.
- Gene (جين): تسلسل من النيوكليوتيدات في DNA يرمز إما لبروتين واحد أو RNA.
- Genetic Code (الشيفرة الوراثية): العلاقة بين ثلاثيات النيوكليوتيدات (codons) في DNA أو RNA والأحماض الأمينية في البروتينات.
- Genome (الجينوم): DNA الذي يحمل جميع المعلومات الوراثية الخاصة بالخلية أو الكائن الحي.

- Genotype (النمط الجيني): مجموعة كاملة من المعلومات الوراثية في خلية فردية أو كائن حي.
- Germ Cell (خلية جرثومية): خلية تكاثرية في كائن حي متعدد الخلايا. يشمل خط الخلايا الجرثومية كل من gametes الأحادية الصبغيات وسابقتها ثنائية الصبغيات.
- G-protein (بروتين جي): بروتين ثلاثي الوحدات ينقل إشارة من G-protein-coupled receptor الخاص به إلى ناقلات الإشارة التالية (انظر الشكل 7.4).
- G-protein-coupled Receptor (مستقبلات مترافقة مع بروتين جي): مستقبلات موجودة على سطح الخلية يتم تنشيطها بواسطة extracellular ligand الخاص بها أو بواسطة الضوء. ينشط هذا المستقبل بروتين جي، مما يبدأ سلسلة من نقل الإشارات داخل الخلية (انظر الشكل 7.3).
- GTP (Guanosine Triphosphate) (جوانوزين ثلاثي الفوسفات): مصدر للطاقة الحرة في الخلية. يُفرج عن كمية كبيرة من الطاقة الحرة عند تحلل المجموعة الفوسفاتية الطرفية له. له دور مهم في protein synthesis وإشارات الخلية.
- Helper T Cell (خلايا تائية مساعدة): نوع من خلايا T التي تنتج إشارة لتنشيط خلايا B وبعض الخلايا الأخرى في الجهاز المناعي.
- Histone (هيستون): أحد البروتينات الصغيرة الوفيرة التي تشكل نوى nucleosome. النيوكليوسومات، حيث يلتف DNA حول النواة، تشكل المستوى الأول من التنظيم الهيكلي للكروموسومات في حقيقيات النوى.
- Homologous (متجانس): جينات وبروتينات مشابهة بسبب أصل مشترك.
- Horizontal Gene Transfer (نقل الجينات الأفقي): نقل الجينات بين البكتيريا عبر مقاطع DNA تُفرَج بين الحين والآخر. رغم أن النقل نادر، إلا أن دوره في التطور هائل.
- Hydrogen Bond (الرابطة الهيدروجينية): رابطة غير تساهمية حيث يتم تقاسم ذرة هيدروجين جزئيًا بين ذرتين سلبيتين كهربائيًا، مثل الأوكسجين أو النيتروجين، في خلايا الكائنات الحية.
- Hydrolysis (التحلل المائي): تفاعل كيميائي يتم فيه كسر رابطة كيميائية بواسطة جزيء ماء.

- Hydrophilic (محب للماء): مادة تذوب بسهولة في الماء.
- Intron (إنترون): منطقة غير مشفرة في جين حقيقيات النوى. يتم نسخه إلى جزيء RNA أثناء النسخ ثم يتم قطعه لاحقًا بواسطة RNA splicing.
- Ion Channel (قناة الأيونات): معقد بروتيني عبر الغشاء الخلوي يشكل قناة عبر الغشاء الخلوي يمكن من خلالها للأيونات غير العضوية المحددة أن تنتشر.
- Lagging Strand (السلسلة المتأخرة): واحدة من السلسلتين الجديدتين اللتين يتم تصنيعهما أثناء DNA replication. يقوم DNA polymerase بتخليق السلسلة المتأخرة على شكل مقاطع غير متواصلة يتم ربطها لاحقًا تساهميًا بواسطة DNA ligase (انظر الشكل 6.3).
- Leading Strand (السلسلة الرائدة): واحدة من السلسلتين الجديدتين في DNA replication. يقوم DNA polymerase بتخليق السلسلة الرائدة من خلال التفاعل المستمر (انظر الشكل 6.3).
- Ligand (رابط): أي جزيء يرتبط بموقع بروتيني محدد أو بموقع على جزيء آخر.
- Lineage (سلالة): خط الوراثة للكائن الحي سواء كان حيوانًا أو نباتًا.
- Lipid Bilayer (ثنائي طبقة الدهون): طبقتان من جزيئات الدهون التي تشكل نواة cell membrane (انظر الشكل 3.1).
- Lymphocyte (خلايا لمفاوية): خلايا دم بيضاء تُعد جزءًا رئيسيًا من adaptive immune system. نوعان رئيسيان من lymphocytes هما B cells و T cells. تقوم خلايا B بإنتاج antibodies. تقوم خلايا T بقتل الخلايا المصابة بالفيروسات والبكتيريا وتنشيط خلايا B.
- Macromolecule (جزيء كبير): جزيء يحتوي على عدد كبير جدًا من الذرات. Nucleic acids والبروتينات هي أمثلة على ذلك.
- Macrophage (البلعمة): خلية من innate immune system. تقوم بابتلاع وهضم الكائنات الممرضة وتنشيط خلايا helper T cells في adaptive immune system.
- Malignant (خبيث): ميول للخلايا السرطانية لاختراق الأنسجة الأخرى وانتشارها (في حالة الخلايا السرطانية).

- Master Transcription Regulator (منظم النسخ الرئيسي): منظم النسخ الذي يتفاعل مع العديد من الجينات ويحدد نوع الخلية.
- Membrane Potential (الجهد الغشائي): هو الفرق في الجهد الكهربائي بين داخل وخارج الغشاء الخلوي. يحدث ذلك بسبب وجود فائض طفيف من الأيونات الموجبة على السطح الخارجي للغشاء والأيونات السالبة على السطح الداخلي للغشاء.
- Memory Cell (خلية الذاكرة): خلية T أو B lymphocyte دائمة الحياة تظهر بعد تحفيز المستضد. توفر استجابة أسرع للنظام المناعي التكيفي عند حدوث هجوم لاحق بواسطة نفس المستضد.
- Messenger RNA (mRNA) (الـ RNA المرسال): جزيء RNA الذي يحدد تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين.
- Metastasis (الانتقال): انتشار خلايا السرطان من الموقع الأولي للورم إلى مواقع أخرى في الجسم.
- MHC Complex (مجمع التوافق النسيجي الكبير): مجموعة من الجينات التي تشفر البروتينات العابرة للغشاء المتورطة في تقديم المستضدات إلى T cells.
- MicroRNAs (miRNAs) (الميكرورنا): جزيئات RNA في حقيقيات النوى (~21 نيوكليوتيدًا) تمنع إنتاج بروتين معين من خلال تزاوج القواعد مع mRNA الذي يرمز لهذا البروتين ويُعلم هذا mRNA بالتدمير.
- Microtubules (الأنابيب الدقيقة): هياكل أنبوبية ميكروسكوبية تشكل شبكة ممتدة في خلايا حقيقيات النوى.
- Morphogenesis (التشكل الجنيني): العمليات التي يتم من خلالها إنشاء الشكل والأعضاء في الكائن الحي النامي.
- Mutation (طفرة): تغيير وراثي في تسلسل النيوكليوتيدات في DNA.
- Mutation Rate (معدل الطفرة): المعدل الذي تحدث فيه التغيرات في تسلسل DNA.
- Myosin (مايوسين): بروتين محرك يستخدم طاقة تحلل ATP للتحرك على طول خيوط actin، وهو لاعب رئيسي في انقباض العضلات.

- Natural Killer Cell (NK Cell) (خلية القاتل الطبيعي): خلية من جهاز المناعة الفطري يمكنها قتل الخلايا المصابة بالفيروسات وبعض خلايا السرطان.
- Negative Feedback (التغذية الرجعية السلبية): آلية تنظيم حيث يثبط المنتج النهائي لتفاعل ما إنتاجه.
- Neuron (Nerve Cell) (خلية عصبية): خلية ناقلة للإشارات في الجهاز العصبي (انظر الشكل 7.6).
- Noncoding RNA (RNA غير مشفر): جزيء RNA لا يرمز لبروتين.
- Nuclease (نوكلياز): بروتين ينتمي إلى عائلة كبيرة من الإنزيمات التي تقطع سلاسل DNA.
- Oncogene (جين الأورام): جين يمكن أن يؤدي تحوره إلى تحفيز تطوير السرطان.
- Operator (المشغل): مقطع DNA يحتوي على الشيفرة اللازمة لبدء النسخ الجيني. يمكنه أيضًا ربط gene repressor لمنع التعبير عنه.
- Operon (المنظومة الجينية): مجموعة من الجينات التي يتم نسخها معًا لتكوين جزيء mRNA واحد.
- p53:جين يعبر عن بروتين مثبط للورم يلعب دورًا رئيسيًا في التحكم في انقسام الخلايا وموت الخلايا المبرمج .
- Pathogen (ممرض): كائن حي أو خلية أو فيروس يسبب المرض.
- Phagocytosis (البلعمة): ابتلاع جزيء كبير بواسطة غشاء الخلية وتكوين حجرة داخلية تُسمى الفاجوسوم (انظر الشكل 10.7).
- Phagosome (الفاجوسوم): حجرة داخلية كبيرة تحتوي على ممرض محاط بغشاء الخلية (انظر الشكل 10.7).
- Phenotype (النمط الظاهري): مجموعة الخصائص القابلة للملاحظة لخلية أو كائن حي.
- piRNAs (piRNAs): RNAs غير مشفرة تُنتج في الخلايا الجرثومية وتمنع حركة العناصر القابلة للنقل عن طريق كبح جيناتها.
- Pluripotent Stem Cell (خلية جذعية متعددة القدرات): خلية يمكنها التطور إلى أنواع خلايا أو أنسجة متعددة في الجسم البالغ.
- Polypeptide (بولي ببتيد): بوليمر خطي مكون من أحماض أمينية.

- Positive Feedback (التغذية الرجعية الإيجابية): آلية تنظيم حيث يحفز المنتج النهائي لتفاعل ما إنتاجه.
- Primary Structure (الهيكل الأولي): التسلسل الخطي لوحدات المونومر في بوليمر، مثل تسلسل النيوكليوتيدات في DNA.
- Programmed Cell Death (الموت الخلوي المبرمج): شكل من أشكال موت الخلايا حيث تقتل الخلية نفسها عن طريق تنشيط برنامج الموت الداخلي.
- Prokaryote (بدائيات النوى): كائن حي وحيد الخلية يفتقر إلى نواة محاطة بغشاء. كل من البكتيريا والعتائق هي prokaryotes.
- Promoter (المحفز): مقطع DNA يرتبط به RNA polymerase لبدء النسخ.
- Protein (بروتين): سلسلة خطية من الأحماض الأمينية المرتبطة معًا بتسلسل معين. عادةً ما تطوى السلسلة إلى بنية ثلاثية الأبعاد معينة.
- Purifying Selection (الانتقاء المصفى): الانتقاء الطبيعي الذي يزيل باستمرار الأفراد الذين يحملون الطفرات الضارة في DNA الخاص بهم.
- Reading Frame (إطار القراءة): المرحلة التي تتم فيها قراءة النيوكليوتيدات في مجموعات من ثلاثة. واحدة من ثلاث مراحل ممكنة فقط هي التي ترمز إلى بروتين مطلوب (انظر الشكل 1.16).
- Receptor (مستقبل): بروتين يرتبط بجزيء إشارة معين ويبدأ استجابة في الخلية.
- Red Blood Cell (خلايا الدم الحمراء): خلية تحتوي على جزيئات الهيموغلوبين، وهو بروتين يحمل الأوكسجين من الرئتين إلى جميع أنسجة الجسم.
- Replication Origin (أصل الاستنساخ): مقطع من جزيء DNA يتم فيه تجميع replication complex ويبدأ فيه الاستنساخ.
- Restriction Nuclease (نوكلياز التقييد): بروتين من عائلة كبيرة من النوكليازات التي يمكنها قطع جزيء DNA عند تسلسل معين قصير من النيوكليوتيدات.
- Reverse Transcriptase (النسخ العكسي): الإنزيم الذي يحفز تكوين DNA مزدوج السلسلة على قالب RNA أحادي السلسلة.
- Ribonucleic Acid (RNA) (حمض ريبونوكليك): بولينوكليوتيد مكون من ribonucleotides مرتبطة تساهميًا. تؤدي جزيئات RNA وظائف متعددة في تخليق البروتين (انظر الشكل 1.10).

- Ribosome (الريبوسوم): جزيء كبير مكون من RNA وبروتينات ريبوسومية يحفز تخليق البروتينات بناءً على قوالب mRNA.
- RNA Editing (تحرير الـ RNA): معالجة RNA التي تغير تسلسل النيوكليوتيدات في جزيء RNA بعد تصنيعه عن طريق إدخال أو حذف أو تغيير النيوكليوتيدات الفردية.
- RNA Interference (RNAi) (التداخل الـ RNA): ظاهرة حيث تمنع جزيئات RNA الصغيرة ترجمة البروتينات. تحقق ذلك عن طريق الارتباط بالأجزاء المكملة من mRNA التي ترمز لتلك البروتينات.
- RNA Polymerase (بوليميراز الـ RNA): الإنزيم الذي يحفز تخليق جزيء RNA بناءً على قالب DNA.
- RNA Primer (بادئ الـ RNA): شريط قصير من RNA يتم تصنيعه على قالب DNA. أثناء الاستنساخ، يبدأ DNA polymerase تخليق DNA من هذه البوادئ.
- RNA Splicing (تلصيق الـ RNA): عملية يتم فيها استئصال تسلسلات intron من نصوص RNA ويتم ربط exons معًا. تؤدي العملية إلى تشكيل mRNAs (الـ RNA المرسال).
- Secondary Structure (الهيكل الثانوي): نمط من الطي المحلي المنتظم لسلسلة بوليمر. يمكن لكل من الأحماض النووية والبروتينات تشكيل هياكل ثانوية تعتمد على التسلسل.
- Side Chain (السلسلة الجانبية): الجزء من الحمض الأميني الذي يميز حمضًا أمينيًا عن آخر. السلاسل الجانبية تحدد الخصائص الفيزيائية والكيميائية الفريدة لكل حمض أميني.
- Sister Chromatids (كروماتيدات شقيقة): أزواج مرتبطة بإحكام من الكروموسومات يتم الحصول عليها من خلال تكرار الكروموسومات في الخلايا الجرثومية.
- Site-Specific Recombination (إعادة التركيب المحددة بالموقع): نوع من إعادة التركيب الجيني يتطلب إنزيمًا معينًا وتسلسلات محددة قصيرة من DNA (انظر الشكل 4.5).

- Small Interfering RNAs (siRNAs) (الـ siRNAs): RNAs مزدوجة السلسلة قصيرة تعيق ترجمة البروتين عن طريق الارتباط بـ mRNA الذي يرمز للبروتين.
- Somatic Cell (الخلية الجسدية): أي خلية في الكائن الحي بخلاف خلايا الخط الجرثومي.
- Stem Cell (الخلية الجذعية): خلية غير متميزة يمكنها الاستمرار في الانقسام إلى أجل غير مسمى. يمكن للخلية الناتجة أن تتميز أو تظل خلية جذعية (انظر الشكل 8.13).
- Substrate (الركيزة): الجزيء الذي يعمل عليه الإنزيم.
- Telomerase (التيلوميراز): الإنزيم الذي يطيل تسلسلات telomere في DNA عند أطراف الكروموسومات حقيقية النواة.
- Telomere (التيلومير): مقطع DNA يحتوي على تسلسل قصير مكرر في أطراف كروموسومات حقيقيات النوى. يتم استنساخه بواسطة الإنزيم الخاص، telomerase.
- Template (القالب): شريط أحادي من DNA أو RNA يُستخدم كدليل لتخليق الشريط المكمل.
- Tertiary Structure (الهيكل الثلاثي): البنية الثلاثية الأبعاد لسلسلة بوليمر مطوية. غالبية البروتينات والعديد من جزيئات RNA لها هياكل ثلاثية الأبعاد محددة جيدًا.
- Transcription (النسخ): تخليق جزيء RNA على شريط DNA بواسطة الإنزيم RNA polymerase.
- Transcriptional Control (التحكم النسخي): تنظيم تعبير الجينات عن طريق التحكم في نسخها.
- Transfer RNAs (tRNAs) (الـ tRNAs): جزيئات RNA صغيرة تعمل كموصل بين mRNA والأحماض الأمينية في تخليق البروتين (انظر الشكل 1.18).
- Translation (الترجمة): عملية تخليق البروتين الموجه بواسطة mRNA على ribosome.
- Transmembrane Protein (بروتين عبر الغشاء): بروتين يمتد عبر الغشاء الخلوي وله أجزاء على جانبي الغشاء.

- Transporter (الناقل): بروتين ناقل عبر الغشاء يرتبط بجزيء معين وينقله عبر الغشاء في اتجاه محدد باستخدام طاقة ATP الناتجة عن التحلل المائي.
- Tumor Suppressor Gene (جين مثبط الورم): جين يساعد في الوقاية من السرطان.
- Virus (فيروس): جزيء يتكون من nucleic acid (RNA أو DNA) محاط بغلاف بروتيني. لا يمكن للفيروسات التكاثر بنفسها ويجب أن تستخدم جهاز الخلية المضيفة لتكاثرها.
- X Chromosome (الكروموسوم X): الكروموسوم الذي يحدد الخصائص المميزة للإناث في الثدييات.
- Zygote (الزيجوت): خلية ثنائية الصبغيات يتم الحصول عليها من اندماج خلايا gametes الذكرية والأنثوية.

الملاحق

الملاحق:

A

Acetyl CoA (أسيتيل CoA)، 34، 35

Acetylation (أسيتيلة)، 57

Actin (أكتين)، 112، 113

Action Potential (إمكانات العمل)، 105–108

Adaptive Immune System (الجهاز المناعي التكيفي)، 124، 134، 137–144، 147، 151، 158

Adenine (أدينين)، 7

Adenosine Triphosphate (ATP) (أدينوسين 5'-ثلاثي الفوسفات)، 17، 28–36، 43، 45، 56، 85، 100، 103، 104، 108

Adenylyl Cyclase (أدينيل سايكلز)، 104، 108

Aflatoxin B (أفلاتوكسين ب)، 165

Allele (أليل)، 52، 55، 75، 95، 164

Allosteric Transition (الانتقال الألوستيري)، 27–29، 31–33

α-Helix (اللولب ألفا)، 15

Amino Acid (حمض أميني)، 13–22، 25، 27، 34، 35، 39، 44، 49–51، 57، 67، 77، 89، 100، 104، 139، 145، 149

Aminoacyl-tRNA Synthetase (أمينو أسيل-tRNA سينثيتاز)، 20، 21

Antibody (جسم مضاد)، 22، 124، 138–141، 146، 151، 158، 169، 170

Anticodon (الرمز العكسي)، 20، 77

Antigen (مستضد)، 137–142، 144، 151، 158، 170

Apoptosis (الموت الخلوي المبرمج)، 112، 125–129، 144، 147، 154، 159، 163، 164، 167

Aquaporins (أكوابورينات)، 40، 42

Archaea (العتائق)، 37، 44، 90، 91، 133

B

Bacterium (بكتيريا)، 1، 37، 41، 43–45، 51، 54، 60–63، 68–70، 76، 83–86، 90، 91، 124، 131–135، 145، 146، 154–158، 165

Base Pairs (الأزواج القاعدية)، 6، 8–10، 12، 19–21، 52، 54، 60–63، 67، 69، 77، 81–84، 86–88، 93، 94، 132، 140

β-sheet (الورقة البيتا)، 15، 16

B Lymphocyte (B Cell) (الخلايا الليمفاوية B)، 123، 124، 137–144

C

CRISPR-Cas (كريسبر-كاس)، 63–65، 133–136

Cadherins (كادهيرين)، 112، 114، 118، 119

Cancer (السرطان)، 43، 64، 93، 95، 112، 124، 128، 153، 156، 159–171

Carcinogen (مادة مسرطنة)، 164–165

Caspase (كاسبيز)، 127–129

Cell Memory (ذاكرة الخلية)، 73، 74

Chromatin (الكروماتين)، 56–58، 72، 74، 75، 86، 116، 127
Chromosome (الكروموسوم)، 57، 58، 86
Chromosome Shortening (تقليص الكروموسوم)، 161
Codon (الكودون)، 14، 18–21، 50–51، 77
Complementarity (التكامل)، 19
Conformation (التركيب)، 2–5، 9، 14، 15، 24، 28، 29، 31، 41، 68–70، 97–101، 128، 129
Conformational Changes (التغيرات التركيبية)، 24، 69، 97–99، 108، 127
CRISPR-Cas (كريسبر-كاس)، 133–136
Cyclic AMP (cAMP) (AMP الدوري)، 69، 70، 103، 104، 108، 155
Cyclic AMP Phosphodiesterase (فوسفوديستيراز AMP الدوري)، 104
Cytochrome c (سايتوكروم C)، 128
Cytoplasm (السيتوبلازم)، 37، 39، 44، 97، 102، 106، 118، 125، 128، 129، 150، 155
Cytosine (سيتوزين)، 7، 57، 74، 87، 88، 132، 133
Cytotoxic T Cells (الخلايا التائية السامة)، 141، 144، 147

D

Death Receptors (مستقبلات الموت)، 127، 129
Defensins (الدفاعات)، 145
Diffusion (الانتشار)، 23، 24، 29، 32، 34، 39، 43، 99، 101، 104، 107، 117
Digestion (الهضم)، 30، 34–36، 45، 70، 76، 79، 111، 134، 135، 142، 156
Dinucleotide (دينوكليوتيد)، 74، 132
DNA Ligase (إنزيم ليغاز الـ DNA)، 62، 84، 85، 87، 88
DNA Polymerase (إنزيم بوليميراز الـ DNA)، 59، 82، 84، 85، 87، 88
DNA Primase (إنزيم بريماز الـ DNA)، 84، 85
DNA Topoisomerases (إنزيمات توبويزوميراز الـ DNA)، 28، 29، 46، 86
Double Helix (اللولب المزدوج)، 6، 8–10، 12، 17، 19، 28، 62–64، 67، 71، 74، 81–88، 132
Double-stranded DNA (dsDNA) (الـ DNA مزدوج السلسلة)، 6، 8، 17، 28، 46، 63، 74، 85، 89، 133، 149–151
Double-stranded RNA (dsRNA) (الـ RNA مزدوج السلسلة)، 10، 78، 79، 146، 147
Drosophila (ذباب الفاكهة)، 119

E

Electrochemical Gradient (التدرج الكهربائي الكيميائي)، 40
Embryo (الجنين)، 65، 75، 115، 118، 125
Embryonic Stem Cells (ES Cells) (الخلايا الجذعية الجنينية)، 125
Endonuclease (إنزيم نوكلياز داخلي)، 17، 86، 88
Enhancer (منشط الجين)، 52
Entropy (الإنتروبيا)، 13
Enzyme (إنزيم)، 8، 12–14، 17، 19–37، 46، 54، 57، 59، 61–64، 68، 69، 74، 76،

78، 79، 82–87، 89، 97، 100، 104، 111،
127، 131–133، 140، 146، 149، 151،
154–159، 161، 163، 165، 167
Epigenetic Inheritance (الإرث الوراثي
فوق الجيني)، 57، 86
Epithelia (الأنسجة الظهارية)، 111–113،
120، 145، 154
Eukaryote (حقيقيات النوى)، 37، 45، 51–
56، 60، 68، 69، 71، 72، 74، 85، 91،
136، 149
Evolution (التطور)، vii، 1، 14، 43، 45،
51، 53، 54، 58، 61، 65، 79، 9389–، 96،
99، 133، 134، 149، 153151–، 156،
160
Exon (إكسون)، 53، 76، 77، 91

F

Frameshift (الانزياح الإطاري)، 18
Free Energy (الطاقة الحرة)، 13، 30–32

G

Gamete (جاميت)، 45، 55، 57، 65، 93،
158
Gene (جين)، 12، 18–20، 43–45، 50–55،
57، 58، 62–65، 67–70، 72–79، 87، 90–
92، 95، 96، 108، 116، 117، 119، 120،
125، 128، 132، 136، 139–141، 149،
155، 156، 158–160، 162–166، 169
Genetic Engineering (الهندسة الوراثية)،
63، 133
Genome (الجينوم)، 39، 44–46، 49–65،
78
Germ Cell (خلية جرثومية)، 55، 65، 78،
94
Glucose (جلوكوز)، 34، 36، 69، 70
Glycolysis (تحلل الجلوكوز)، 34–36
G-protein (بروتين جي)، 101–103، 108
G-protein Coupled Receptor (GPCR)
(مستقبلات مترافقة مع بروتين جي)، 100،
101، 103، 104
Guanine (جوانين)، 7
Guanosine Triphosphate (GTP)
(جوانوزين ثلاثي الفوسفات)، 100–102

H

Helper T Cells (الخلايا التائية المساعدة)،
138، 141–144
Histone (هيستون)، 56، 57، 72، 86، 125
Histone Modifications (تعديلات
الهيستون)، 74، 75
Homologous Recombination (إعادة
التركيب المتجانس)، 89، 167، 168
Homology (التشابه)، 51، 90، 133، 161
Horizontal Gene Transfer (نقل الجينات
الأفقي)، 54، 155، 157
Hormone (هرمون)، 99، 100، 104، 120
Hydrogen Bond (الرابطة الهيدروجينية)،
4، 8، 9، 13، 15، 16، 56، 67، 132
Hydrophobic Interaction (التفاعل الكاره
للماء)، 5، 139

I

Immunoglobulin (Ig) (جلوبيولين
المناعة)، 139
Induced Pluripotent Stem Cells (iPS
Cells) (الخلايا الجذعية متعددة القدرات
المحفزة)، 125، 126
Inertia (القوة الجمودية)، 23
Innate Immune System (الجهاز المناعي
الفطري)، 142، 144–147

Inorganic Phosphate (الفوسفات غير العضوي)، 30، 31، 100
Interferon (إنترفيرون)، 147
Introns (إنترونات)، 53، 76، 91، 140
Ion Channel (قناة أيونية)، 22، 40، 77، 98، 103، 106، 108، 113
Ionic Bond (الرابطة الأيونية)، 4

K

Kinase (كيناز)، 100، 104، 163، 167، 168
Krebs Cycle (دورة كريبس)، 34، 36

L

Lac Operon (المنظومة الجينية لاك)، 69، 70
Lactose (لاكتوز)، 69، 70
Lipid (دهن)، 37–39، 46، 100، 149
Lipid Bilayers (ثنائي طبقة الدهون)، 37–39
Lymphocyte (خلايا ليمفاوية)، 122، 123، 137، 140

M

Macrophage (بلعميات)، 122–124، 127، 141–144، 146، 152، 154
Major Groove of DNA (الشق الرئيسي للـ DNA)، 10، 74
Major Histocompatibility Complex (MHC) (مجمع التوافق النسيجي الكبير)، 142–144، 147
Malignancy (السرطانية)، 160
Master Transcription Regulator (منظم النسخ الرئيسي)، 72، 73، 119
Mediator (الوسيط)، 70، 71
Membrane (الغشاء الخلوي)، 12، 22، 31، 37–46، 79، 97–99، 101، 105–108، 111، 112، 114، 127–129، 138
Membrane Channel (قناة عبر الغشاء)، 39
Membrane Pump (مضخة عبر الغشاء)، 22
Messenger RNA (mRNA) (الـ RNA المرسال)، 19–22، 51–53، 68، 69، 76–79، 139، 140، 147، 150، 151
Metastasis (الانتقال النقلي)، 112، 160، 161
Methyl Group (مجموعة ميثيل)، 74، 132
Methylation (ميثلة)، 57، 74، 75، 132، 133
Methyltransferase (ميثيل ترانسفيراز)، 132، 133
Micro RNA (miRNA) (الميكرو RNA)، 78، 79
Minor Groove of DNA (الشق الثانوي لـ DNA)، 10
Mismatch (تطابق غير صحيح)، 78، 83
Mitochondrion (الميتوكوندريا)، 35، 45، 129
Mobile Genetic Element (عنصر وراثي متحرك)، 54
Molecular Motor (محرك جزيئي)، 22، 31، 32
Morphogenesis (تشكل الأعضاء)، 117–120
Muscle (العضلات)، 32، 34، 40، 64، 72، 99، 104، 114، 115، 118، 121

Mutation (الطفرة)، 50، 52–55، 79، 85–88، 90، 91، 93–96، 112، 121، 125، 126، 141، 150–152، 157–164، 166–170

N

NADH (NADH)، 34، 36

Necrosis (النخر)، 125، 126

Negative Feedback (التغذية الرجعية السلبية)، 73، 104

Neuron (خلية عصبية)، 72، 99، 104–106، 108، 109، 114، 124

Neutrophil (خلايا المتعادلة)، 124، 145، 146

Noncovalent Bond (رابطة غير تساهمية)، 3–6، 26

Nuclease (نوكلياز)، 61–63، 76، 127، 132، 133، 147

Nucleic Acid (حمض نووي)، 3، 10، 12، 22، 39، 42، 49، 51، 90، 131–136، 149

Nucleosome (نيوكليوسوم)، 56–58، 72، 86

Nucleosome Core (نواة النيوكليوسوم)، 56، 86

Nucleosome Remodeling (إعادة تشكيل النيوكليوسوم)، 56

Nucleotide (نيوكليوتيد)، 6، 8، 12، 14، 18–20، 49–53، 58–60، 62–64، 74، 76، 78، 81–88، 90، 108، 117، 132، 134، 136، 149، 150

Nucleus (النواة)، 37، 45، 47، 72، 75، 125، 127، 149، 151

O

Offspring (نسل)، 45، 93، 94

Okazaki Fragments (شظايا أوكازاكي)، 84، 86

Oligonucleotide (أوليغونوكليوتيد)، 59، 63، 84

Oncogene (جين الأورام)، 162، 166

Open Reading Frame (إطار القراءة المفتوح)، 50

Operator (المشغل)، 68–70

Operon (المنظومة الجينية)، 68–70

Osmotic Pressure (الضغط الأسموزي)، 41–43

P

Papillomavirus (فيروس الورم الحليمي)، 153، 165

Parallel Gene Transfer (نقل الجينات المتوازي)، 43، 65

Pathogen (ممرض)، 131، 133، 137، 138، 141–147، 154، 155، 157–159، 165

Phagocytic Cell (الخلية البالعة)، 145–147، 155

Phagocytose (البلعمة)، 124

Phagosome (الفاجوسوم)، 146، 155

Phosphatase (فوسفاتاز)، 100

Phosphorylation (الفوسفرة)، 57، 100، 117

Piwi-interacting RNA (piRNA) (الـ piRNA)، 78، 79

Plasma Cell (الخلايا البلازمية)، 138، 139

Plasmid (البلازميد)، 61–63، 133، 135، 155، 156

Plasmodium (الملاريا)، 157، 158

Pluripotent Cell (الخلية متعددة القدرات)، 125
Polynucleotide (بولينوكليوتيد)، 6، 8، 27
Polypeptide (بولي ببتيد)، 12–18، 21، 22، 25، 50، 53، 139، 140
Positive Feedback (التغذية الرجعية الإيجابية)، 72، 73، 106، 120
Progeny (النسل)، 46، 57، 64، 73–75، 95، 124، 159، 167
Prokaryote (بدائيات النوى)، 37، 136
Promoter (المحفز)، 51، 52، 57، 63، 67–72، 74
Protease (بروتياز)، 25، 127، 129
Purifying Selection (الانتقاء المصفى)، 50، 53، 90، 91، 95
Purine (بيرورين)، 7، 86
Pyrimidine (بيريميدين)، 7، 87
Pyruvate (بايروفيت)، 34، 35

R

Reading Frame (إطار القراءة)، 18، 50، 140، 149
Receptor (مستقبل)، 97–102، 108، 109، 117، 118، 127، 137–139، 141–147، 150، 152، 153، 155، 163، 169، 170
Recombinase (إعادة التركيب الإنزيمي)، 54، 140، 141
Replication (الاستنساخ)، 6، 22، 28، 46، 50، 56، 57، 74، 78، 81–96، 132، 133، 149، 150، 152، 153، 156، 159، 162، 164، 165، 167
Repressor (مثبط الجين)، 52، 67–70، 72–74
Restriction Nuclease (نوكلياز التقييد)، 61–63، 132، 133
Retrovirus (فيروس رجعي)، 151
Ribonucleotide (ريبونوكليوتيد)، 19، 20، 85
Ribosomal RNA (rRNA) (الـ RNA الريبوسومي)، 91
Ribosome (الريبوسوم)، 21، 45، 46، 89
RNA-induced Silencing Complex (RISC) (المركب المسبب لكبح الـ RNA)، 77–79، 136
RNA Polymerase (بوليميراز الـ RNA)، 19، 20، 51، 52، 67–72
RNA Splicing (تلصيق الـ RNA)، 53، 76، 140

S

Shotgun Assembling (التجميع بالأسلحة الموجهة)، 60، 61
Single-stranded DNA (ssDNA) (DNA أحادي السلسلة)، 6–8، 27، 59
Single-stranded RNA (ssRNA) (RNA أحادي السلسلة)، 10–12، 77–79، 136، 147، 149، 151
Sister Chromatids (كروماتيدات شقيقة)، 55، 89
Site-specific Recombination (إعادة التركيب المحددة بالموقع)، 54
Small Interfering RNA (siRNA) (الـ siRNA)، 78، 79، 147
Somatic Cell (الخلية الجسدية)، 45، 46، 55، 57، 64، 74، 75، 85، 93–95، 121، 141، 152
Spliceosome (السبليسوسوم)، 53

Sticky Ends (الأطراف اللاصقة)، 62
Substrate (الركيزة)، 17، 21، 24–27، 30، 31، 34، 37
Sugar (سكر)، 8، 30، 34، 35، 39، 44، 70، 86، 100

T

T Lymphocyte (T Cell) (الخلايا التائية)، 139، 141–144، 169، 170
Telomeres (التيلوميرات)، 85، 161
Thymine (ثايمين)، 7، 10، 11، 19، 87، 88
Totipotent Cell (الخلية متعددة القدرات)، 125
Transcription (النسخ)، 19، 20، 22، 51، 52، 56، 57، 67–76، 78، 79، 92، 97، 103، 116، 117، 119، 120، 125، 126، 128، 152، 156، 163
Transcription Regulator (منظم النسخ)، 57، 68، 70–74، 97، 116، 117، 119، 120، 125، 126، 163

سيرة ذاتية عن المؤلفين

الدكتور ياسر حيدر المولى

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

المنصب: رئيس قسم الأدلة الجنائية في مركز أبحاث الحمض النووي – جامعة بابل

التخصص العام: علوم حياة

التخصص الدقيق: هندسة وراثية / ادله جنائية

الشهادات:

بكالوريوس علوم حياة – جامعة بابل (سنة 2010)

ماجستير تقنيات احيائية – جامعة بابل (سنة 2013)

دكتوراه علوم حياة – جامعة بابل (سنة 2021)

النتاج العلمي:

لديه العديد من البحوث العلمية المنشورة في المجلات العالمية الرصينة.

مقيم علمي معتمد من قبل أكثر من 100 مجلة عالمية ومحلية.

عضو هيئة تحرير لخمس مجلات عالمية ضمن الربعين الأول والثاني في منصة سكوبس.

لديه أيضا العديد من الدراسات التطبيقية ذات الصلة بمشاكل المجتمع العراقي وجميعها مسجلة في دوائر الدولة.

E.Mail: yasser.almawla@uobabylon.edu.iq

حسين فاضل إبراهيم:

المسمى الوظيفي: معاون تقني

الشهادة: حاصل على بكالوريوس في التقانات الأحيائية – قسم الهندسة الوراثية، جامعة القاسم الخضراء (2021–2022). من بين الثلاثة الأوائل على دفعته.

مكان العمل: يعمل حالياً باحثاً في قسم تقنيات الفصل الحيوي – مركز أبحاث الحمض النووي / جامعة بابل.

E.Mail: pre821.hussien.fadel@uobabylon.edu.iq

دنيا عباس خضير حمزة

مدرس مساعد في كلية طب الأسنان – جامعة بابل.

حاصلة على شهادة البكالوريوس في علوم الكيمياء عام 2012، وماجستير في الكيمياء الحياتية السريرية، وعملت سابقاً في جامعة المستقبل.

قدمت وشاركت في العديد من الورش والدورات التدريبية العلمية والتوعوية في مجالات الكيمياء الحياتية، الأمراض المزمنة ، والعناية بصحة المجتمع.

لديها عدة بحوث منشورة في مجلات علمية رصينة، إضافة إلى دراسة تطبيقية علمية عن طرق جمع النفايات وتأثيرها على صحة المجتمع في محافظة بابل، فضلاً عن مشاركات في حملات تثقيفية وندوات توعوية.