مقدمــة في علم البيولوجيا الجزيئية Introduction to Molecular Biology

أولاً: مقدمـــة:

لقد توجهت الأبحاث، خلال القرن العشرين، نحو الدراسة على مستوى الجزيئات (من الناحية البيوفيزيائية البيوكيميائية)، وكذلك على مستوى الخلايا (علم الخلية Cytologie)، وأيضاً تلك الآليات الوظيفية (البيولوجية الجزيئية Molecular Biology) والآليات الوظيفية المشتركة لدى مجموع الأحياء، ثم تحديد المسارات المختلفة لهذه الآليات، وبأية طريقة تقترن على مستوى المتعضي، حتى يتم التمكن من وضع استراتيجية تطورية حقيقية.

يمكن تعريف علم البيولوجيا الجزيئية بأنه العلم لذي يدرس الجزيئات الخلوية والآليات الوظيفية، وعلاقة ذلك بالتركيب والتفاعلات والنشاطات الكيميائية الحيوية المختلفة في خلايا الكائن الحي.

ولابد من الإشارة إلى مساهمة العلوم الأخرى وتطورها واستخدام الأجهزة والتقانات الحديثة المكتشفة في تطوّر علم البيولوجيا الجزيئية، التي برزت في القرن العشرين مثل: علم الكيمياء الحيوية Biochimy، علم الخلية Cytology، علم الوراثة الخلوية Cytogenetic، علم الوراثة الجزيئية molecaular genetic وغيرها... ونتيجة هذا التضافر والتكامل الوثيق لعلم البيولوجيا الجزيئية والتطور السريع والهائل لوسائل البحث العلمي والتقانات الحديثة، وصل هذا العلم إلى ما هو عليه من أهمية بالغة في العصر الحالي.

ثانياً: لمحة عن تطور البيولوجيا الجزيئية

علم الأحياء الجزيئي هو العلم الذي يعنى بدراسة مكونات الخلية على المستوى الجزيئي وتتبع مساراتها وتحديد وظائفها والعمليات الحيوية التي تقوم بها. كما يهتم هذا العلم في الكيفية التي يتم فيها تضاعف الجينات والمحافظة على النظام الوراثي الثابت وكيفية تطفير الجين، كما أنه يهتم في التغيرات الجزيئية للأحماض النووية والكيفية التي يتم فيها إعادة تشكيلها وتبادل أجزائها.

د. حسان حسن

وعلى الرغم من مكانته البارزة بين العلوم الحيوية الا ان علم البيولوجيا الجزيئية هو علم حديث النشأة حيث أن بدايات نشوئه كانت في ثلاثينيات القرن التاسع عشر لكنه دخل حيز التطبيق المؤسساتي وبدأ العمل به في أواسط خمسينيات وبداية ستينات القرن التاسع عشر.

لقد قادت كثير من الدراسات إلى اتساع مجال علم البيولوجيا الجزيئية مثل الدراسة المتعلقة بتغير طبيعة ال DNA عند ارتفاع درجة الحرارة وإعادة اتصال الشريطين مع بعضهما عند التبريد البطيء، والتي قادت إلى ظهور ما يسمى بعملية التهجين. كما تم تعيين مواقع الجينات والتعبير الجيني وتنظيمه، وفك رموز عملية تنظيم وتضاعف ال DNA. يرتبط هذا العلم ارتباط وثيق مع كثير من العلوم الأخرى، فيشكل علم البيولوجيا الجزيئية Molicular Biology حلقة وصل بين أربعة علوم رئيسة هي بيولوجيا الخلية (Cell-biology) والإحصاء الحيوي (Bioinformatic) والكيمياء الحيوية (Biochimestry) والوراثة (Genetic).

ولدراسة هذا العلم يلزمنا في البداية معرفة بسيطة عن تطور التقنيات التي ساهمت في تفسير الكثير من الظواهر والآليات الجزيئية لفك الكثير من الألغاز الحياتية والتي يمكن ايجازها بما يلي:

❖ **المرحلة الأولى:** ما بين 1900-1950 وأهم الأحداث فيها هي:

- أطلق المصطلح العلمي البيولوجيا الجزيئية "Molecular Biology" لأول مرة عام 1938.
- وضعت (فرضية الجين" كأساس للحياة) ودراسة تأثير الأشعة السينية كعامل مطفر من قبل عالم الوراثة الامريكي Hermann j.Muller وعمد لدراسة تركيب الجين كذلك استنتج هذا العالم من دراساته المتعددة ان عالم الوراثة يكون عديم الفائدة مالم يعمل كفريق مشترك مع عالم الفيزياء والكيمياء لدراسة الجزيئات الخلوية الكبيرة (حصل هذا العالم على جائزة نوبل في الطب والفيزيولوجيا عام 1946 لدراسته تأثير الأشعة السينية كعامل مطفر).

- تحديث (فرضية الجين والتي تنص على أن الجين هو وحدة التوارث) من قبل عالم الأجنة الأمريكي Thoms Hunt Morgan، وكذلك استخدام ذبابة الفاكهة Drosophila كموديل لدراسة العلاقة بين الجين والكروموسوم في عملية التوارث (حصل على جائزة نوبل في الطب والفيزيولوجيا عام 1933لاكتشافه دور الكروموسومات في التوارث).

- اكتشاف عاثيات البكتريا Phage من قبل علم الفيزياء الحيوية الألماني Max Delbrueck وعالم الميكروبيولوجي الايطالي Salvador Luria والامريكي Alfred Hershey عام 1945 (حصلوا على جائزة نوبل في الطب والفيزيولوجيا عام 1969لاكتشافهم عاثيات البكتريا Phage).
- وضعت فرضية (جين واحد – انزيم واحد one gene –one enzyme hypothesis) من قبل الامريكيين George Beadle وEdward Tatumtd في عام1941 واللذين حصلا فيما بعد على جائزة نوبل في الطب والفيزيولوجيا عام1958 نتيجة لهذه الفرضية.

❖ **المرحلة الثانية**: ما بين 1950-2000 وأهم الأحداث فيها هي:

- أثبت كل من إفري وكلود وماكارتي في عام 1944 أن الجينات تتركب من الحمض النووي الريبوزي منقوص الأوكسجين DNA ، كما تمكن ايفري ومساعديه من تشخيص الجزيئات الكبيرة الحاملة للمعلومات الوراثية في البكتريا.
- اكتشاف تركيب الجين من قبل الميكروبيولوجي الامريكي Alfred Day Hershey وعالم الوراثة الامريكيMartha Cowles Chase حيث أجروا تجارب مهمة على عاثيات البكتريا اثبتوا فيها ان الجينات تتكون من deoxyribonucleic acid (DNA) بدلا من البروتين عام 1952 , وعرف تجربتهم الشهيرة فيما بعد ب Hershey –Chase experiment .

- اكتشاف التركيب الحلزوني المزدوج لل DNA من قبل عالم البيولوجيا الانكليزي Francis Crick والامريكي James Watson عام 1953 (حصلوا على جائزة نوبل في الطب والفيزيولوجيا عام 1962 وذلك لاكتشافهم التركيب الحلزوني المزدوج لـ DNA) وكذلك اكتشاف الشيفرة الوراثية Genetic Code ومن الجدير بالذكر بأن الكيميائي السويسري Friedrich Meischer هو أول من اكتشف DNA وأسماه Nuclein .

- وقد اكتشف العالم كورنبرغ عام 1957 الانزيم المخلق للـ DNA. ووضع كلاً من العالمين جاكوب ومونود عام 1961 نموذج الاوبرون لتنظيم التعبير الجيني. في عام 1966 فك جونيد خوران ومارشال نيرينبرج رموز الشيفرة الوراثية.
- في عام 1973 تم عزل أول جين وهو الجين المسؤول عن إنتاج الأنسولين والذي كان بداية التقنية الحيوية الحديثة.

- اكتشاف طريقة تحديد تتابع الاحماض الامينية في البروتينات من قبل الكيميائي Frederick Sanger في 1952 والذي اكتشف فيما بعد طريقة انهاء السلسلة لتحديد تتابع القواعد النتروجينية في الاحماض النووية في 1977 والتي عرفت فيما بعد Sanger sequencing (ومن الجدير بالذكر أنه حصل مرتين على جائزة نوبل في الطب و الفيزيولوجيا عام 1958 وعام 1980).
- اكتشاف الطريقة الكيميائية لتحديد تتابع القواعد النيتروجينية في عام 1970 من قبل الأمريكيين Walter Gilbertو Allan Maxam وسميت الطريقة فيما بعد ب Maxam,Gilbert(9) sequencing.
- اكتشاف تقنية ال PCR من قبل الكيميائي الامريكي Kary Banks Mullis عام 1983 والذي حصل فيما بعد على جائزة نوبل في الكيمياء عام 1993.
- في عام 1990 تم وضع مشروع الجينوم البشري Human Genome Project (HGP) والذي يهدف الى معرفة تتابع القواعد النتروجينية لكل ال DNA المكون للجينوم البشري حيث اكتمل هذا المشروع في عام 2003.
- في العام 1996 تم استنساخ النعجة "دولي" من قبل إيان ويلموت باستخدام تقنية استبدال الأجهزة الوراثية عن طريق دمج نواة خلية جسدية من ضرع (ثدي) نعجة فنلندية في بويضة مفرغة (بدون نواة) مأخوذة من نعجة أسكتلندية، كما أمكن بالولايات المتحدة الأمريكية باستخدام تقنية الفصل المجهري للخلايا الجينية الحصول على إثنين من القردة المستنسخة تحمل نفس الصفات الوراثية.
- في السنة 1998 تم إنتاج السمك الذكري المتفوق كبير الحجم باستخدام تقنية التحوير الوراثي وإنتاج بعوض غير ممرض باستخدام أساليب الهندسة الوراثية.
- استخدام ال STR للتحري عن الضحايا والجرائم الجنائية واختبار الأبوة.

❖ **المرحلة الثالثة:** ما بعد عام 2000 واهم الأحداث فيها هي:

- العلاج الجيني
- استخدام تقنية CRISPR في التحوير الجيني. **كريسبر** أو **التكرارات العنقودية المتناظرة القصيرة منتظمة التباعد (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)**

د. حسان حسن

ثالثاً: أهمية الخلية: {الخلية Cell (من الأصل اللاتيني Cellula) }:

تعتبر الخلية الحية أساسية للبيولوجيا مثلما هي الذرة للكيمياء، فالخلية هي لبنة بناء كل المتعضيات الحية organisms والخلية في تراتبية التعضي البيولوجي هي أصغر تجمع لمادة قابلة للحياة. فالخلية Cellule بالتعريف هي:

الوحدة البنيوية والوظيفية في الكائنات الحية سواء أكانت حيوانية أم نباتية، أو كائنات وحيدة الخلية، وتقوم بجميع الوظائف الحيوية اللازمة لاستمرارها و بقائها على قيد الحياة، و يتراوح قطر الخلية بشك لعام بين واحد ميكرومتر مثل البكتريا، و عدة سنتيمترات كما في بيضة الدواجن.

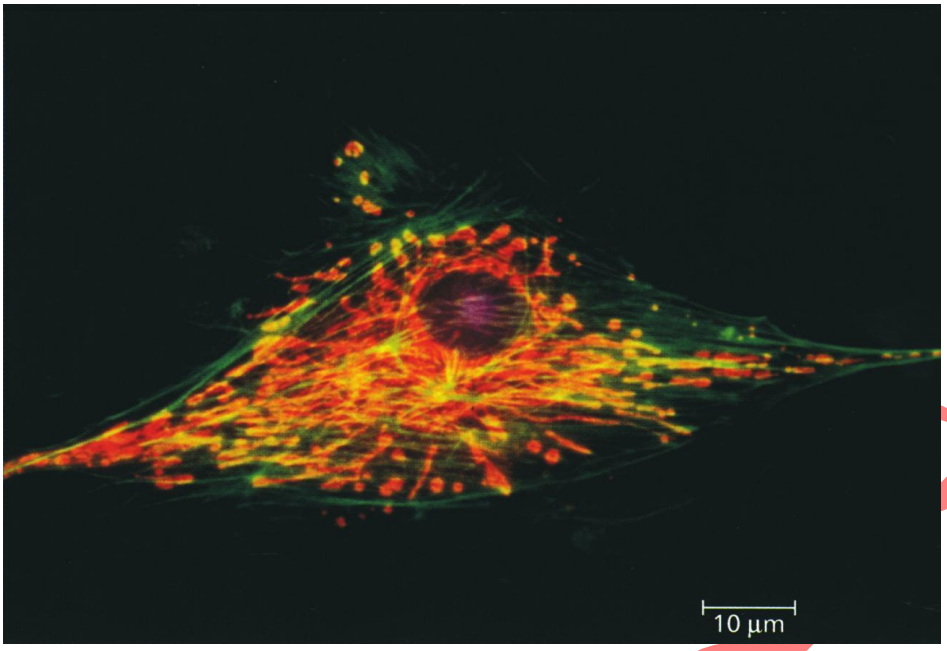
وفي الحقيقة هناك أشكال متنوعة للحياة، وتقسم الكائنات الحية بحسب عدد الخلايا المكونة لأجسامها إلى مجموعتين هما:

1- كائنات وحيدة الخلية تسمى الحيوانات الأوالي Protozoa: وتتألف أجسامها من خلية واحدة مثل البارامسيوم، المتحولات ووحيدات الخلية الأخرى.

2- كائنات عديدة الخلايا وتسمى الحيوانات التوالي Metazoa: وهي كائنات أكثر تعقيدا كالنبات والحيوان تتألف أجسامها من مجموعة كبيرة من الخلايا تنشا جميعها من خلية واحدة، هي البيضة.

إن الخلية بنية مجهرية، حيث تنشأ الحياة على المستوى الخلوي من أمر بنيوي يعزز موضوع التخصص لدى والخلايا والارتباط بين البنية والوظيفة. فعلى سبيل المثال، تعتمد حركة الخلية الحيوانية على التفاعل المعقد للبنيات التي تؤلف الهيكل الخلوي Cellular skeleton(الشكل 1:1).

د. حسان حسن



الشكل (1:1): الخلية وهيكلها كما يبديه المجهر المفلور

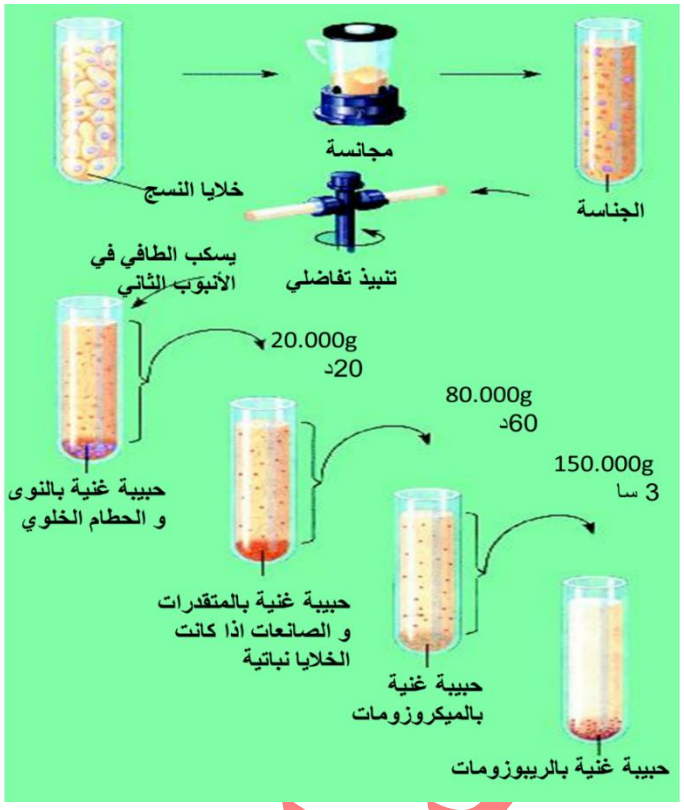
تستطيع الخلية القيام بالعديد من العمليات الحيوية والوظائف التي تضمن استمرارها وانتقال المعلومات الوراثية عبر الأجيال ومن هذه الوظائف نذكر: التكاثر والنمو والاستقلاب والتنفس والتنبه والناقلية والامتصاص والإفراز والحركة وغيرها.

يعد علم الخلية Cytology من العلوم الحديثة نسبياً ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بعلم البيولوجيا الجزيئية، وقد شهد تقدماً كبيراً في العقود الثلاث الأخيرة وذلك بسبب الاكتشافات الكبيرة في مجال البيولوجيا الجزيئية التي أدت إلى اكتشاف الكثير من المعطيات والآليات الخلوية، مما أسهم في فهم الكثير من الآليات الخلوية الطبيعية والمرضية من خلال ما يسمى بعلم بيولوجيا الخلية Cell-Biology.

رابعاً: دراسة الخلايا عن طريق عزل العضيات بواسطة التجزئة الخلوية وتقنيات البيولوجيا الجزيئية:

تستهدف التجزئة الخلوية إلى عزل الخلايا وفصل العضيات الكبيرة بعضها عن بعض (الشكل 2:1). وتستخدم المثفلة لهذه المهمة، وهي أداة تستطيع تدوير أنابيب اختبار تحتوي على مزائج غير متجانسة من الخلايا بسرعات مختلفة. تفصل القوة النابذة مكونات الخلية حسب إحجامها وكثافاتها.

ويمكن لأقوى آلاتها المسماة المنابذ الفائقة إن تدور 130 ألف دورة في الدقيقة، وإن تطبق على الجسيمات قوى تفوق قوى الجاذبية الأرضية بمليون مرة.



الشكل (2:1): طريقة البحث باستخدام التجزئة الخلوية. عزل المكونات الخلوية على أساس الحجم والكثافة.

تتيح التجزئة الخلوية للباحث تحضير مكونات معينة من الخلايا بكمية تسمح بدراسة تركيبها ووظائفها. وباتباع هذه المقاربة، أصبح البيولوجيون قادرين على أن ينسبوا الوظائف المختلفة للخلية إلى عضياتها المختلفة، وهي مهمة يصعب تحقيقها في الخلايا السليمة.

تتمثل اللبنة الأساسية الوظيفية البنيوية لكل متعضية حية في واحدة من نمطين من الخلايا هما:

- الخلايا بدائية النواة Prokaryotic :و هي تشتمل على البكتيريا والأركيا فقط.
- الخلايا حقيقية النواة:Eukaryotic وهي تشتمل على النباتات والحيوانات والفطريات والأولانيات Protists.

خامساً: مقارنة بين الخلايا حقيقيات النوى و الخلايا بدائيات النوى:

يعد فهم البيولوجيا الجزيئية للخلايا أحد أكثر مجالات الأبحاث نشاطًا في العلوم البيولوجية الحديثة. هذا صحيح ليس فقط من وجهة نظر العلوم الأساسية، ولكن أيضًا فيما يتعلق بالتطبيقات العديدة لبيولوجيا الخلية والجزيئات سواء في الطب والتكنولوجيا الحيوية والزراعة. ومع القدرة على الحصول على

تسلسل سريع للجينومات الكاملة، فإن التقدم في البيولوجيا الخلوية والجزيئية يفتح آفاقًا جديدة في ممارسة الطب. ومن الأمثلة المذهلة في هذا المجال هو إنجاز مشروع الجينوم البشري الذي ساهم في:

1- تحديد الجينات التي تسهم في التعرض لمجموعة متنوعة من الأمراض الشائعة، مثل أمراض القلب والتهاب المفاصل الروماتيزمي والسكري.
2- تطوير عقاقير جديدة تستهدف تحديدا التدخل في نمو الخلايا السرطانية؛ والاستخدام المحتمل للخلايا الجذعية لاستبدال الأنسجة التالفة وعلاج المرضى الذين يعانون من حالات مثل مرض السكري ومرض الشلل الرعاش ومرض الزهايمر وإصابات النخاع الشوكي.

ونظرًا لأن البيولوجيا الخلوية والجزيئية مجال بحث سريع التطور، من المهم أن نفهم أساسه التجريبي وكذلك الواقع الحالي لمعرفتنا. إن تقدير أوجه التشابه والاختلاف بين الخلايا مهم بشكل خاص لفهم بيولوجيا الخلية. فمن ناحية، تشترك جميع الخلايا في خواص أساسية مشتركة تم الحفاظ عليها خلال التطور. على سبيل المثال، تستخدم جميع الخلايا الحمض النووي كمادة وراثية، وتحيط بها أغشية سيتوبلاسمية، وتستخدم نفس الآليات الأساسية لاستقلاب الطاقة. ومن ناحية أخرى، تطورت الخلايا الحالية من مجموعة متنوعة من أنماط الحياة المختلفة. إذ تتكون العديد من الكائنات الحية، مثل البكتيريا والأميبات والخمائر، من خلايا وحيدة قادرة على التكاثر الذاتي المستقل. تتكون الكائنات الأكثر تعقيدًا من مجموعات من الخلايا تعمل بطريقة منسقة، مع خلايا مختلفة متخصصة لأداء مهام معينة.

يتكون جسم الإنسان، على سبيل المثال، من أكثر من 200 نوع مختلف من الخلايا، كل منها متخصص في وظائف مميزة مثل الذاكرة والبصر والحركة والهضم. إن هذا التنوع الذي أبدته الأنواع المختلفة من الخلايا لافت للنظر؛ على سبيل المثال (مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلافات بين البكتيريا وخلايا الدماغ البشري) توفر أوجه التشابه الأساسية بين أنواع مختلفة من الخلايا موضوعًا موحدًا لبيولوجيا الخلية، مما يسمح باستقراء المبادئ الأساسية المستفادة من تجارب نوع واحد من الخلايا وتعميمها على أنواع الخلايا الأخرى. وهناك أنواعًا عديدة من الخلايا والكائنات الحية تستخدم على نطاق واسع لدراسة جوانب مختلفة من البيولوجيا الخلوية والجزيئية.

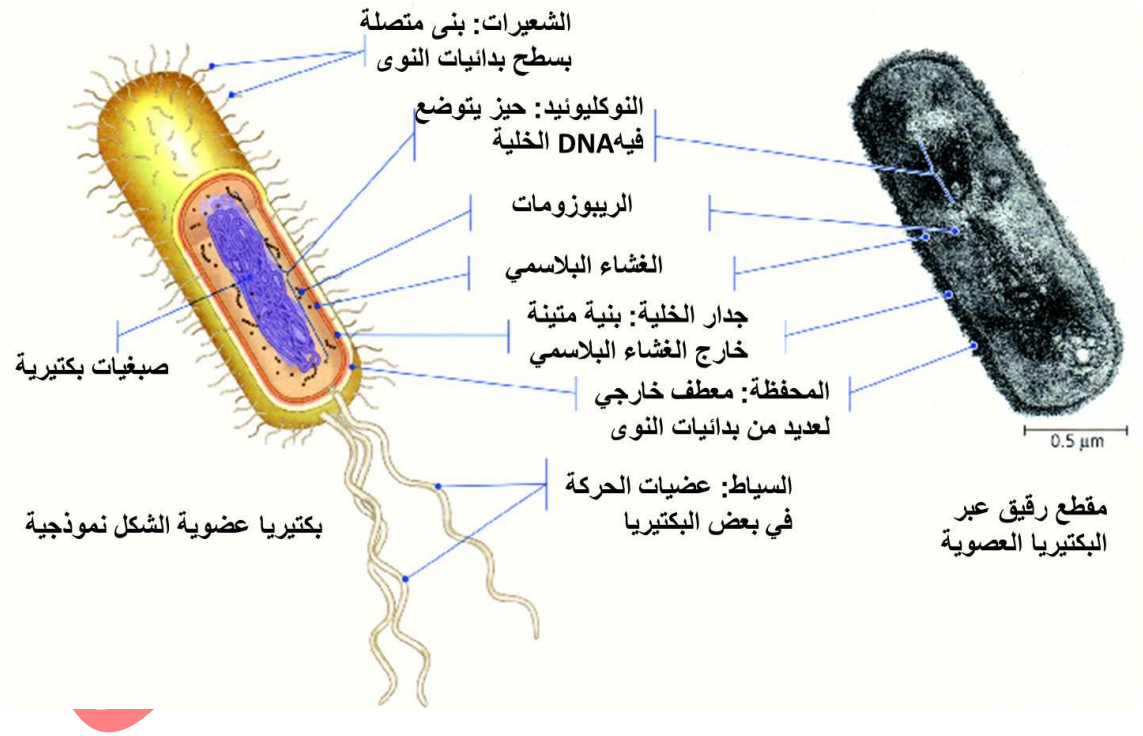
تشترك جميع الخلايا بنمطيها بدائي و حقيقي النواة بمعالم أساسية عديدة و هي:

- إن جميع الخلايا محاطة بغشاء سيتوبلاسمي Plasma membrane.

- وجود مادة نصف سائلة داخل الغشاء السيتوبلاسمي تدعى العصارة الخلوية تجتمع فيها العضيات.
- تحتوي جميع الخلايا على خيوط تحمل جينات على شكل دنا DNA.
- تمتلك جميع الخلايا جسيمات ريبية و هي عضيات دقيقة تصنع البروتينات و فق تعليمات من الجينات.

إن الفرق الكبير بين حقيقيات النوى وبدائيات النوى يستدل عليه من تسمية هذه الخلايا ويمكن توضيح الفروق الأساسية بين هذين النمطين من الخلايا بالنقاط التالية:

1- تتوضع صبغيات الخلايا حقيقيات النوى في عضية يكتنفها غشاء تسمى النواة، أما في الخلايا بدائية النواة (الشكل 3:1)، يتركز ال DNA في منطقة نووية دون غشاء يفصلها عن بقية الخلية، في المقابل تمتلك الخلية حقيقية النواة نواة حقيقية.



الشكل (3:1): خلية بدائية النواة. تفتقر إلى النواة الحقيقية وإلى العضيات الأخرى المحاطة بأغشية والموجودة في الخلية حقيقية النواة.

2- تحتوي سيتوبلاسما الخلايا حقيقيات النوى عضيات متنوعة ذات أشكال ووظائف متخصصة، محاطة بأغشية، و معلقة في العصارة الخلوية، الأمر الذي تفتقد إليه الخلايا بدائية النوى.

3- تكون الخلايا حقيقيات النوى عموما اكبر قليلا من نظيراتها بدائيات النوى. ويعد الحجم معيارا للبنية الخلوية يتعلق بوظيفتها.

4- الجسيمات الريبية كبيرة حرة و مرتبطة إلى قنيات الشبكة البلاسمية الداخلية عند الخلايا حقيقيات النوى. وتتألف من تحت وحدتين:S 60 وS 40، بينما تكون الجسيمات الريبية صغيرة وحرة في الخلايا بدائيات النوى. و تتالف من تحت وحدتين:S 50 و 30S.

5- تتراوح أبعاد الخلايا حقيقيات النوى ما بين 10-100 ميكرون ويمكن إن تصل إلى عدة سنتمترات. بينما تتراوح أبعاد الخلايا بدائيات النوى ما بين 1-10 ميكرون.

سادساً: نماذج تجريبية في بيولوجيا الخلية والبيولوجيا الجزيئية:

إن تطور الخلايا الحالية من سلف مشترك له آثار مهمة على البيولوجيا الخلوية والجزيئية كعلم تجريبي وأهم هذه الآثار هي:

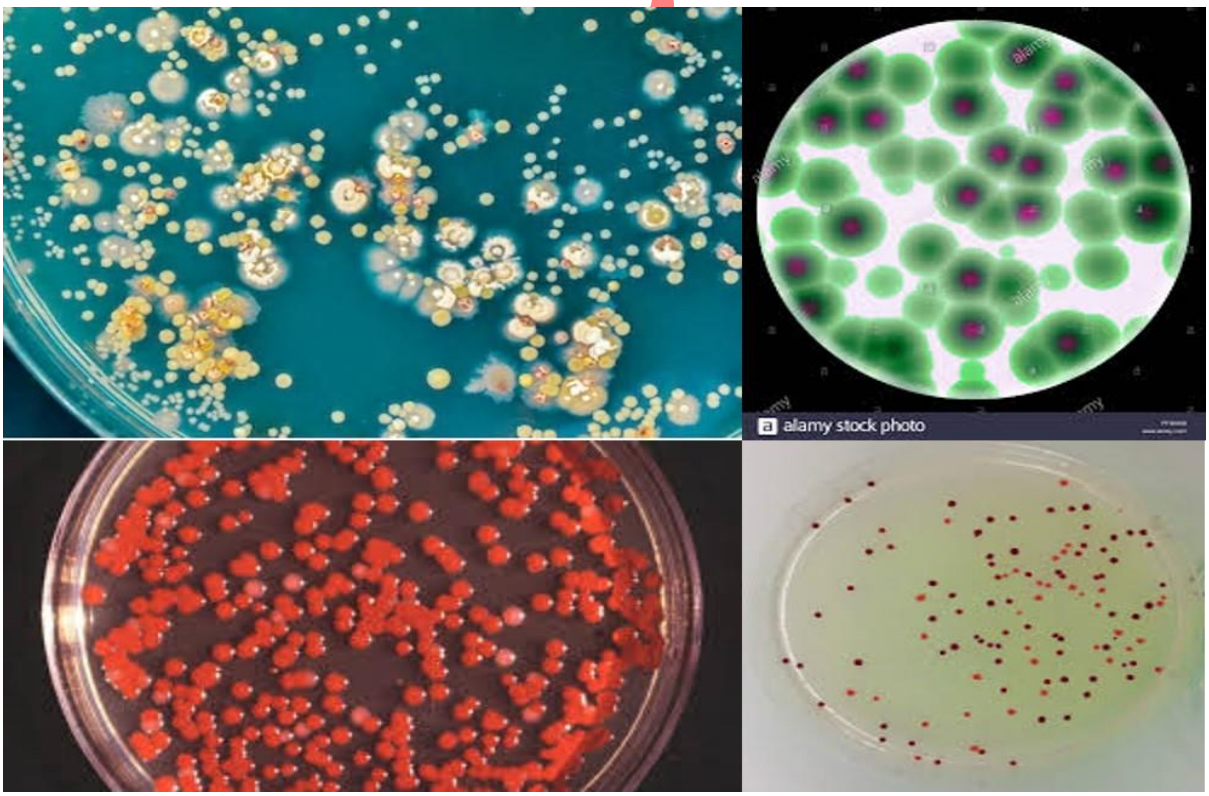
- نظرًا لأنه تم الحفاظ على الخصائص الأساسية لجميع الخلايا أثناء التطور، فإن المبادئ الأساسية المستفادة من التجارب التي أجريت مع نوع واحد من الخلايا تنطبق عمومًا على الخلايا الأخرى.
- من ناحية أخرى، بسبب تنوع أنماط الخلايا الحالية، يمكن إجراء العديد من أنواع التجارب بسهولة أكبر مع نوع واحد من الخلايا مقارنة بنوع آخر من الخلايا.
- يشيع استخدام عدة أنواع مختلفة من الخلايا والكائنات الحية كنماذج تجريبية لدراسة جوانب مختلفة من البيولوجيا الخلوية والجزيئية.
- ميزات بعض هذه الخلايا تجعلها مفيدة بشكل خاص كنماذج تجريبية.
- يعزز توافر تسلسل الجينوم الكامل من قيمة هذه الكائنات الحية كنظم نموذجية في فهم البيولوجيا الجزيئية للخلايا

ومن أهم النماذج التجريبية في البيولوجيا الجزيئية نذكر:

1- الإيشيرشيا القولونية Escherichia coli: تعد البكتيريا E. coli نموذجًا مثالياً لدراسة العديد من الجوانب الأساسية للكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية. إن أكثر أنواع البكتيريا التي تمت دراستها دراسة شاملة هي (E. coli) التي كانت منذ فترة طويلة هي الكائنات المفضلة لفحص الآليات الأساسية لعلم الوراثة الجزيئي.

معظم مفاهيمنا الحالية للبيولوجيا الجزيئية بما في ذلك فهمنا لتضاعف الحمض النووي، الكود الوراثي، التعبير الجيني، وتخليق البروتين وغيرها، مستمدة من دراسات هذه البكتيريا المتواضعة. لقد كان هذا النوع من البكتيريا (E. coli) مفيدًا بشكل خاص لعلماء البيولوجيا الجزيئية بسبب بساطته النسبية وسهولة تكاثره ودراسته في المختبر ومن أهم الخصائص التي تميز هذا النوع البكتيري:

- يتكون جينوم E. coli، من حوالي 4.6 مليون زوج أساسي ويحتوي على حوالي 4000 جين في حين يكون الجينوم البشري أكبر بمقدار ألف مرة تقريبًا (حوالي 3 مليارات من أزواج الأساس) ويُعتقد أنه يحتوي على حوالي 20.000 من جينات ترميز البروتين.
- يوفر الحجم الصغير لجينوم E. coli مزايا واضحة للتحليل الجيني.
- يتم تسهيل التجارب الوراثية الجزيئية أيضًا من خلال النمو السريع للإيشيرشيا القولونية في ظل ظروف مخبرية محددة جيدًا.
- في ظل ظروف الاستنبات المثلى، تنقسم E. coli كل 20 دقيقة. علاوة على ذلك، يمكن عزل سلالات لـ E. coli ، حيث يتم اشتقاق جميع الخلايا بتقسيم خلية أصل واحدة ، بسهولة كمستعمرة نمت على وسط يحتوي على أجار شبه صلب (الشكل 4:1).



الشكل (4:1): المستعمرات البكتيرية صورة لمستعمرات E. coli تنمو على سطح وسط يحتوي على أغار.

- نظرًا لأن المستعمرات البكتيرية التي تحتوي على ما يصل إلى 108 خلايا يمكن أن تتطور بين عشية وضحاها، فإن اختيار المتغيرات الوراثية لسلالة E. coli على سبيل المثال، الطفرات المقاومة للمضادات الحيوية مثل البنسلين، سهلة وسريعة. كانت السهولة التي يمكن بها اختيار مثل هذه الطفرات وتحليلها أمرًا بالغ الأهمية لنجاح التجارب التي حددت المبادئ الأساسية لعلم الوراثة الجزيئية.
- تشمل مخاليط المواد الغذائية التي تنقسم فيها E. coli بسرعة الغلوكوز والأملاح ومختلف أنواع المركبات العضوية، مثل الأحماض الأمينية والفيتامينات والحمض النووي. ومع ذلك، يمكن أن تنمو E. coli أيضًا في وسائط أبسط بكثير تتكون فقط من الأملاح ومصدر للنيتروجين (مثل الأمونيا) ومصدر للكربون والطاقة (مثل الغلوكوز). في مثل هذه الوسيلة، تنمو البكتيريا ببطء أكثر (تنقسم كل 40 دقيقة) لأنها يجب أن تصنع جميع الأحماض الأمينية الخاصة بها، النكليوتيدات، والمركبات العضوية الأخرى.

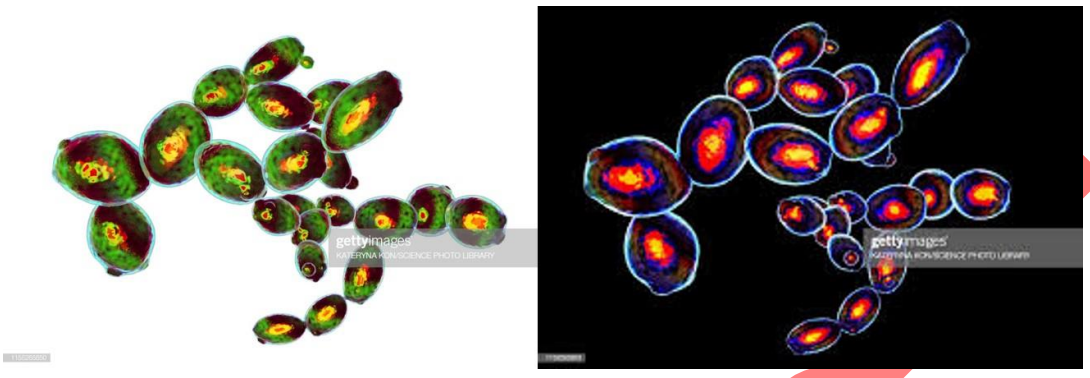
- إن قدرة E. coli على القيام بتفاعلات التخليق الحيوي هذه في وسائط محددة بسيطة جعلتها مفيدة للغاية في توضيح مسارات الكيمياء الحيوية المعنية. وهكذا، فإن النمو السريع والمتطلبات الغذائية البسيطة للإيشيرشيا القولونية سهلت إلى حد كبير التجارب الأساسية في كل من البيولوجيا الجزيئية والكيمياء الحيوية.

2- الخمائر Yeasts

على الرغم من أن البكتيريا كانت نموذجًا لا يقدر بثمن لدراسات العديد من الخصائص المحفوظة للخلايا، فمن الواضح أنه لا يمكن استخدامها لدراسة جوانب بنية الخلية ووظيفتها التي تنفرد بها حقيقيات النوى. تحتوي الخمائر، أبسط حقيقيات النواة، على عدد من المزايا التجريبية المماثلة لتلك الخاصة بـ E. coli. وبالتالي، قدمت الخمائر نموذجًا مهمًا لدراسات العديد من الجوانب الأساسية لبيولوجيا الخلية حقيقية النواة.

- يتكون جينوم الخميرة الأكثر شيوعًا في الدراسة، Saccharomyces cerevisiae، من 12 مليون زوج من الحمض النووي ، ويحتوي على حوالي 6000 جين.

- على الرغم من أن جينوم الخميرة أكبر بثلاثة أضعاف من جينوم E. coli ، إلا أنه أكثر قابلية للإدارة بكثير من جينومات حقيقيات النوى الأكثر تعقيدًا، مثل البشر. ومع ذلك، حتى في بساطتها، تعرض خلية الخميرة السمات النموذجية للخلايا حقيقية النواة (الشكل 5:1):



الشكل (5:1): صورة بالمجهر الإلكتروني (خلايا الخميرة) والخمائر هي أبسط نموذج لدراسة الخلايا حقيقية النواة.

- تحتوي خلايا الخميرة على نواة متميزة يحيط بها غشاء نووي، ويتم تنظيم الحمض النووي الجيني الخاص بها على 16 كروموسوم خطية، وتحتوي السيتوبلازما على عضيات خلوية.

- يمكن زراعة الخمائر بسهولة في المختبر ويمكن دراستها بواسطة العديد من الأساليب الوراثية الجزيئية نفسها التي أثبتت نجاحها مع الإيشيرشيا القولونية.

- على الرغم من أن الخمائر لا تتكاثر بنفس سرعة البكتيريا، إلا أنها تنقسم بشكل متكرر كل ساعتين، ويمكن أن تنمو بسهولة كمستعمرات من خلية واحدة. وبالتالي، يمكن استخدام الخمائر لمجموعة متنوعة من الدراسات الجينية مماثلة لتلك التي يمكن القيام بها باستخدام البكتيريا.

جعلت هذه الميزات خلايا الخميرة أكثر الخلايا حقيقية النواة أهمية من وجهة نظر البيولوجيا الجزيئية كنموذج تجريبي. لقد كانت طفرات الخميرة مهمة في فهم العديد من العمليات الأساسية في حقيقيات النوى، بما في ذلك تضاعف الحمض النووي، النسخ، تداول ومعاملة الحمض النووي الريبي، فرز البروتينات، وتنظيم انقسام الخلايا.

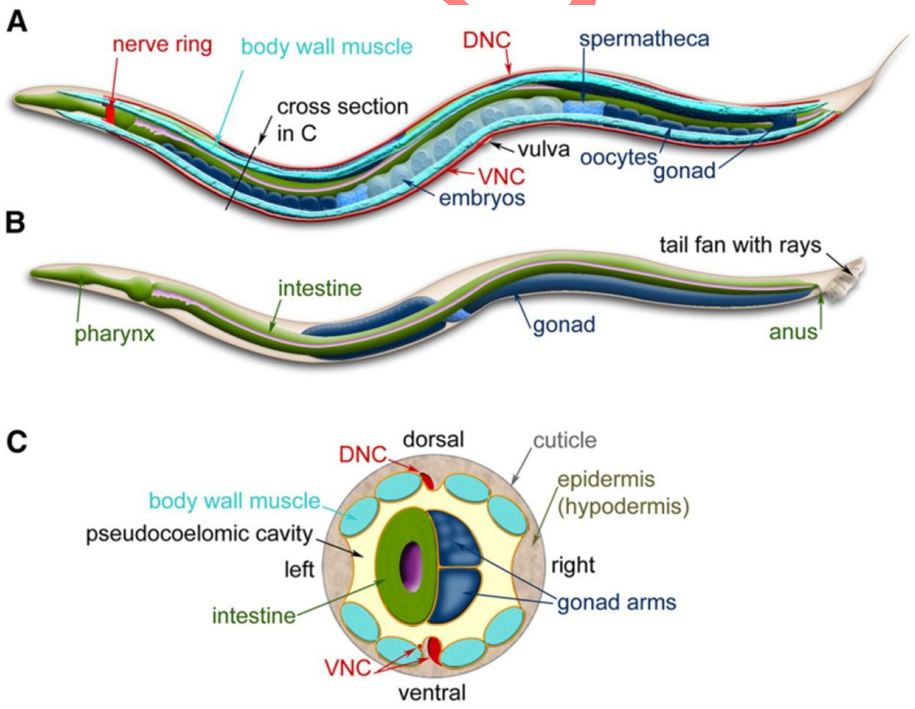
تظهر وحدة بيولوجيا الخلية الجزيئية بوضوح كبير من خلال حقيقة أن المبادئ العامة لهيكل الخلية ووظيفتها التي كشفت عنها دراسات الخمائر تنطبق على جميع الخلايا حقيقية النواة.

3- الدودة الخيطية Caenorhabditis elegans وذبابة الفاكهة Drosophila melanogaster

تعد الخمائر من وحيدات الخلية التي تشكل نماذج مهمة لدراسات الخلايا حقيقية النواة، لكن فهم تطور الكائنات الحية متعددة الخلايا يتطلب التحليل التجريبي للنباتات والحيوانات التي تمثل الكائنات الحية الأكثر تعقيدًا.

أ- الدودة الخيطية Caenorhabditis elegans

تمتلك الدودة الخيطية C. elegans (الشكل 6:1) العديد من الميزات البارزة التي تجعلها واحدة من أكثر النماذج المستخدمة على نطاق واسع لدراسات التشكل الحيواني وتمايز الخلايا.



الشكل (6:1): Caenorhabditis elegans تستخدم الديدان الخيطية على نطاق واسع في دراسات التشكل عند الحيوانات.

- على الرغم من أن جينوم C. elegans (ما يقرب من 100 مليون زوج أساسي) أكبر من جينومات وحيدات الخلية حقيقية النواة، إلا أنه أصغر حجماً وأكثر قابلية للإدارة من جينومات معظم الحيوانات. على الرغم من صغر حجمها نسبيا، فإن جينوم C. elegans يحتوي على حوالي 19000 جين، أي أكثر من ثلاثة أضعاف عدد الجينات في الخميرة، ونفس العدد تقريبا من جينات ترميز البروتين في البشر.
- من الناحية البيولوجية، تعد C. elegans كائنًا بسيطًا متعدد الخلايا: تتكون الديدان البالغة من 959 خلية جسدية فقط، بالإضافة إلى 1000 -2000 خلية جرثومية.
- بالإضافة إلى ذلك، يمكن زراعة C. elegans بسهولة وتعريضها للمعاملات الوراثية في المختبر.
- أتاحت بساطة تركيب النوع C. elegans دراسة تطورها بالتفصيل من خلال الملاحظة المجهرية. وقد تتبعت هذه التحليلات بنجاح أصل الجنين ونسب جميع الخلايا في الدودة البالغة.
- حددت الدراسات الوراثية أيضًا العديد من الطفرات المسؤولة عن تشوهات النمو، مما أدى إلى عزل وتوصيف الجينات الحرجة التي تتحكم في تطور وتمييز النيماتودا.
- الأهم من ذلك هو أنه تم العثور على جينات مماثلة تعمل في الحيوانات المعقدة (بما في ذلك البشر)، مما يجعل C. elegans نموذجًا مهمًا لدراسات التشكل الحيوانية.

ب- ذبابة الفاكهة:

مثل النوع C. elegans، كانت ذبابة الفاكهة ذبابة الفاكهة السوداء (الشكل 7:1) كائن حي أساسي في علم الأحياء التطوري.

الشكل (7:1): ذبابة الفاكهة السوداءDrosophila melanogaster : ذبابة الفاكهة هي نموذج رئيسي لعلم الوراثة والبيولوجيا التطورية.

- يتكون جينوم الدروسوفيلا من 180 مليون زوج قاعدي، أي أكبر من جينوم C. elegans، لكن جينوم الدروسوفيلا لا يحتوي إلا على حوالي 14000 جين.
- علاوة على ذلك، يمكن الحفاظ على ذبابة الفاكهة بسهولة وتربيتها في المختبر، ودورة حياتها القصيرة (حوالي أسبوعين) تجعلها كائنًا مفيدًا جدًا للتجارب الجينية.
- تم اشتقاق العديد من المفاهيم الأساسية للوراثة مثل العلاقة بين الجينات والكروموسومات من دراسات ذبابة الفاكهة في أوائل القرن العشرين.
- كشف التحليل الوراثي الشامل للدروسوفيلا عن العديد من الجينات التي تتحكم في التطور والتمايز، وقد سمحت الأساليب الحالية للبيولوجيا الجزيئية بتحليل وظائف هذه الجينات بالتفصيل.

نتيجة لذلك، أدت دراسات ذبابة الفاكهة إلى إحراز تقدم ملحوظ في فهم الآليات الجزيئية التي تحكم نمو الحيوانات، وخاصة فيما يتعلق بمخطط الجسم للكائنات الحية المعقدة متعددة الخلايا. كما هو الحال مع C. elegans، توجد جينات وآليات مماثلة في الفقاريات، مما يؤكد صحة استخدام ذبابة الفاكهة كنموذج تجريبي رئيسي في البيولوجيا التطورية المعاصرة.

4- نبات الأرابيدوبسيس (رشاد) Arabidopsis thaliana

إن دراسة البيولوجيا الجزيئية النباتية والتطور هي مجال نشط وواسع وله أهمية اقتصادية كبيرة بالإضافة إلى أهميته العلمية. نظرًا لأن جينومات النباتات تغطي نطاقاً واسعاً من التعقيد بالمقارنة مع تلك الموجودة في جينومات الحيوانات، فإن النموذج الأمثل لدراسات تطور النبات سيكون كائنًا بسيطًا نسبيًا يمتلك بعض الخصائص المفيدة التي تمتلكها الكائنات السابقة لـ C. elegans و Drosophila.

يلبي نبات المزهرة الصغير Arabidopsis thaliana (له شكل فأرة الأذن وهو نبات زهري صغير من كأسيات البذور ذوات الفلقتين) (الشكل 8:1) هذه المعايير، وبالتالي يستخدم على نطاق واسع كنموذج لدراسة البيولوجيا الجزيئية للنباتات.

الشكل (8:1): Arabidopsis thaliana هو نموذج لدراسة البيولوجيا الجزيئية للنباتات

- الأرابيدوبسيس معروف بجينومه الذي يبلغ حوالي 125 مليون زوج. على الرغم من أن الأرابيدوبسيس يحتوي على ما مجموعه حوالي 26000 جين.
- يتكرر العديد من هذه الجينات، وبالتالي فإن عدد الجينات الفريدة هو ما يقرب من 15000 وهو بذلك مماثل لعدد C. elegans و Drosophila .

- بالإضافة إلى ذلك، من السهل نسبيًا نمو نبات الأرابيدوبسيس في المختبر، وقد تم تطوير طرق للمعالجة الوراثية الجزيئية لهذا النبات.

وأدت هذه الدراسات إلى تحديد الجينات المشاركة في جوانب مختلفة من تطور النبات، مثل تطور الزهور. يشير تحليل هذه الجينات إلى العديد من أوجه التشابه، ولكن أيضًا إلى الاختلافات الواضحة، بين الآليات التي تتحكم في تطور النباتات والحيوانات.

5- الفقاريات Vertebrates:

إن أكثر الحيوانات تعقيدًا هي الفقاريات، بما في ذلك البشر والثدييات الأخرى. الجينوم البشري يضم حوالي 3 مليارات زوج نكليوتيدي أي حوالي 20 إلى 30 مرة أكبر من جينومات C. elegans ، ذبابة الفاكهة ، أو - Arabidopsis ويحتوي على حوالي 20.000 من الجينات التي ترمّز

البروتينات. علاوة على ذلك، يتكون جسم الإنسان من أكثر من 200 نوع مختلف من أنواع الخلايا المتخصصة. يجعل هذا التعقيد من الصعب دراسة الفقاريات من وجهة نظر البيولوجيا الخلوية والجزيئية، ولكن الكثير من الاهتمام بالعلوم البيولوجية ينبع من الرغبة في فهم الكائن البشري. علاوة على ذلك، يجب أن يستند فهم العديد من الأسئلة ذات الأهمية العملية الفورية (على سبيل المثال، في مجال الطب) مباشرةً إلى دراسات حول أنواع الخلايا البشرية أو الخلايا ذات الصلة الوثيقة.

جعلت الخصائص النوعية لبعض أنواع الخلايا المتباينة للغاية نماذج مهمة لدراسات جوانب معينة من بيولوجيا الخلية. خلايا العضلات، على سبيل المثال، متخصصة للغاية في الخضوع للتقلص، وتنتج القوة والحركة. وبسبب هذا التخصص، تعد الخلايا العضلية نماذج مهمة لدراسة حركة الخلية على المستوى الجزيئي.

مثال آخر وهو الخلايا العصبية (الخلايا العصبية)، المتخصصة في إجراء الإشارات الكهروكيميائية على مسافات طويلة. عند البشر، قد يكون طول عصبونات الخلايا العصبية أكثر من متر، وبعض اللافقاريات، مثل الحبار، لها عصبونات عملاقة ذات محاور عصبية يصل قطرها إلى 1 ملم. بسبب تركيبها ووظائفها المتخصصة للغاية، قدمت هذه الخلايا العصبية العملاقة نماذج مهمة لدراسات نقل الأيونات عبر الغشاء السيتوبلاسمي، ودور الهيكل الخلوي في حركة العضيات السيتوبلازمية.

6- سمكة الزرد Zebrafish

يمتلك الزرد (الشكل 9:1) عددًا من المزايا والخصائص تجعله نموذجاً للدراسات الوراثية حول تطور الفقاريات أهمها:

الشكل (9:1) : سمك الزرد (A) أجنة عمرها بالساعات .(B) سمكة بالغة

- من السهل الحفاظ على هذه الأسماك الصغيرة في المختبر وهي تتكاثر بسرعة
- بالإضافة إلى ذلك، تتطور الأجنة خارج الأم وتكون شفافة ، بحيث يمكن ملاحظة المراحل المبكرة للنمو بسهولة.

وقد تم تطوير أساليب قوية لتسهيل عزل الطفرات التي تؤثر على تطور هذا النوع من السمك، وقد تم الآن تحديد عدة آلاف من هذه الطفرات. نظرًا لأن Zebrafish عبارة عن فقاريات يمكن دراستها بسهولة، فإنه يعد بسد الفجوة بين البشر وأنظمة اللافقاريات الأكثر بساطة، مثل C. elegans و Drosophila.

7- الثدييات:

من بين الثدييات، يُعتبر الفأر هو الأنسب للتحليل الجيني. على الرغم من الصعوبات التقنية الكبيرة في دراسة الوراثة عند الفأر بالمقارنة، على سبيل المثال، مع وراثة الخمائر أو ذبابة الفاكهة.

تم التعرف على العديد من الطفرات التي تؤثر على تطور الفأر. الأهم من ذلك، مكنت التطورات الحديثة في البيولوجيا الجزيئية من إنتاج الفئران المهَندَسة وراثيا التي أدخلت فيها جينات نوعية معينة في سياق تطور الفأر، مما يسمح بدراسة وظائف هذه الجينات في سياق الحيوان كله. يشار إلى مدى ملاءمة الفأر كنموذج لدراسة التطور البشري، ليس فقط من خلال تشابه جينوم الفأر والجينوم البشري ولكن أيضًا من خلال حقيقة أن الطفرات في الجينات المتماثلة تؤدي إلى عيوب تطورية مماثلة في كلا النوعين –إن خلل أو اضطراب في التصبغ piebaldism تقدم مثالاً واضحاً على ذلك (الشكل 10:1).

الشكل (10:1): الفأر كنموذج للتطور البشري: يُظهر الطفل والفأر عيوبًا مماثلة في تصبغ الجلد (الثنائيات) نتيجة طفرات في جين مطلوب للهجرة الطبيعية للخلايا الصباغية (الخلايا المسؤولة عن تصبغ الجلد) أثناء نمو الجنين.

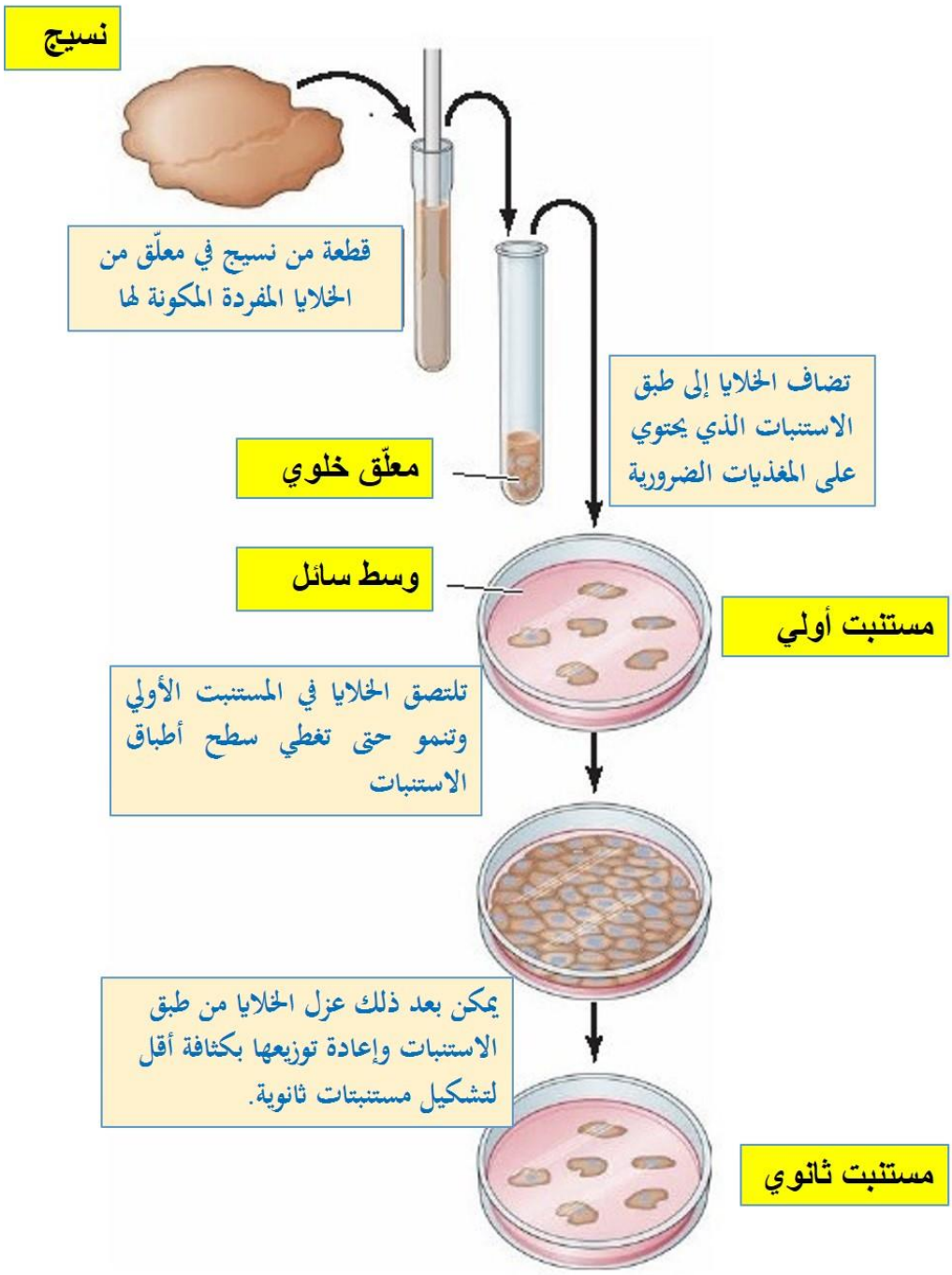
استنبات الخلية الحيوانية

إن أحد الأساليب المهمة لدراسة خلايا الكائنات كثيرات الخلايا هو استنبات خلايا معزولة في وسط زرعي (مستنبت)، حيث يمكن معالجتها في ظل ظروف مختبرية مضبوطة. وقد أتاح استخدام الخلايا المستنبتة إجراء دراسات حول العديد من جوانب بيولوجيا خلايا الثدييات، بما في ذلك التجارب التي أوضحت آليات تضاعف الحمض النووي، والتعبير الجيني، وتخليق البروتين ومداولته، وانقسام الخلايا. علاوة على ذلك، أتاح استنبات الخلايا الحيوانية في أوساط الزرع إجراء دراسات لآليات الإشارة التي تتحكم في نمو الخلايا وتمايزها داخل الكائن الحي السليم.

على الرغم من أن هذه العملية هي أصعب بكثير من استنبات البكتيريا أو الخمائر، إلا أن مجموعة واسعة من الخلايا الحيوانية يمكن زراعتها والتعامل معها في وسط الزرع. تبدأ عملية الاستنبات من خلال تشتت قطعة من الأنسجة في معلّق من الخلايا المفردة المكونة لها، والتي تضاف بعد ذلك إلى طبق الاستزراع الذي يحتوي على المغذيات الضرورية (الشكل 11:1).

معظم أنواع الخلايا الحيوانية، مثل الخلايا الليفية والخلايا الظهارية، تلتصق وتنمو على السطح البلاستيكي للأطباق المستخدمة في زراعة الخلايا. لأنها تحتوي على خلايا سريعة النمو، يتم استخدام الأجنة أو الأورام بشكل متكرر كمصدر أولي للخلايا التي سيتم استنباتها. تنمو الخلايا الليفية الجنينية بشكل جيد في وسط الزرع وبالتالي فهي واحدة من أكثر أنواع الخلايا الحيوانية التي تمت دراستها على نطاق واسع.

في ظل الظروف المناسبة، يمكن أيضًا استنبات العديد من أنواع الخلايا المتخصصة في وسط الزرع، مما يسمح بدراسة خصائصها المتمايزة في بيئة تجريبية مضبوطة. والخلايا الجذعية الجنينية (ES) هي مثال نوعي على ذلك. يتم الحصول على هذه الخلايا في وسط الزرع من الأجنة المبكرة والحفاظ على قدرتها على التمايز إلى جميع أنواع الخلايا الموجودة في الكائنات الحية البالغة. وبالتالي، لعبت الخلايا الجذعية الجنينية دورًا مهمًا في دراسة التطور والتمايز، بالإضافة إلى توفير إمكانية المساهمة في علاج الأمراض التي تصيب الإنسان من خلال توفير مصدر من الأنسجة لعلاجات زرع الأعضاء.



الشكل (11:1): استنبات الخلايا الحيوانية: تزرع الخلايا التي تم الحصول عليها من الأنسجة على أطباق الاستنبات في وسط المغذيات.

تسمى المستنبتات الخلوية الأولى التي تم إنشاؤها من الأنسجة بالمستنبتات الأولية وتنمو عادة حتى تغطي سطح طبق الزراعة. يمكن بعد ذلك إزالتها من الطبق وإعادة توزيعها بكثافة أقل لتشكيل مستنبتات ثانوية. يمكن تكرار هذه العملية عدة مرات، ولكن لا يمكن زراعة معظم الخلايا الطبيعية في وسط

الزرع إلى أجل غير مسمى. على سبيل المثال، يمكن عادة زرع الخلايا الليفية البشرية الطبيعية من 50 إلى 100 حالة تضاعف، وبعد ذلك تتوقف عن النمو وتموت.

في المقابل، تتكاثر الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا المستمدة من الأورام إلى أجل غير مسمى في وسط الزرع ويشار إليها باسم خطوط الخلايا الخالدة. بالإضافة إلى ذلك، تم عزل عدد من خطوط خلايا القوارض الخالدة من مزارع الخلايا الليفية الطبيعية. وفي حال هذه الخلايا نجد أنه بدلاً من الموت كما يفعل معظم نظرائهم، تستمر خلايا قليلة في وسط الزرع بالانتشار إلى أجل غير مسمى، وتشكيل خطوط خلوية مثل تلك المستمدة من الأورام.

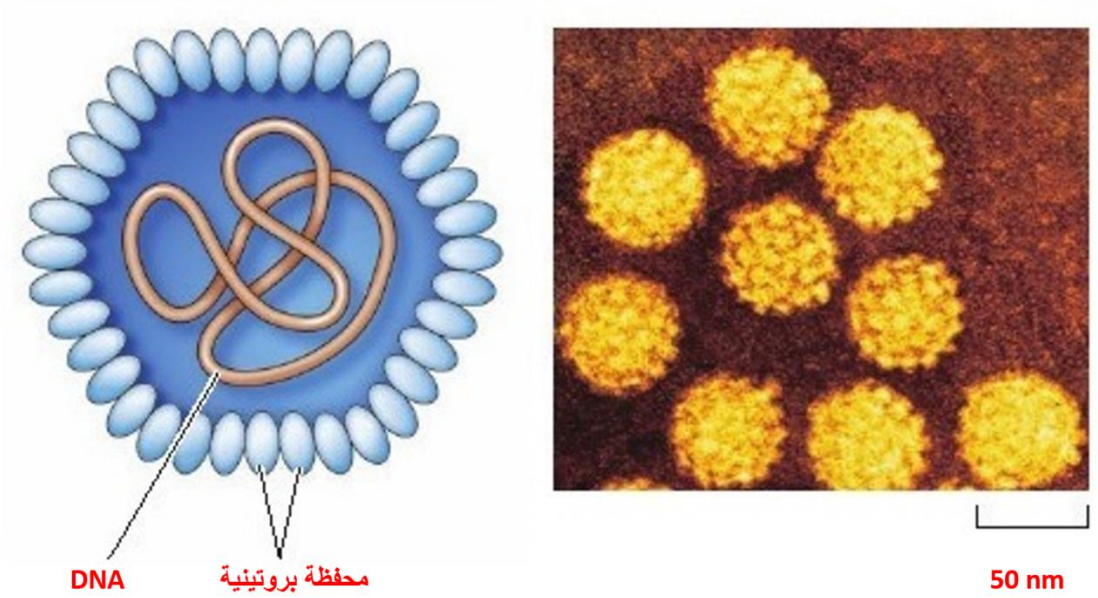
كانت هذه الخطوط الخلوية الدائمة مفيدة بشكل خاص للعديد من أنواع التجارب لأنها توفر مصدرًا مستمرًا وموحدًا للخلايا التي يمكن معالجتها واستنساخها ونشرها إلى أجل غير مسمى في المختبر. كان أول خط خلية بشرية خالدة تم إنشاؤه هو خلايا هيلا، التي تم عزلها من سرطان عنق الرحم في عام 1951 واستخدمت في الآلاف من المختبرات التي تدرس العديد من جوانب بيولوجيا الخلايا البشرية.

8- الفيروسات Viruses:

الفيروسات هي طفيليات داخل الخلايا لا يمكنها التكاثر من تلقاء نفسها. تتكاثر عن طريق إصابة الخلايا المضيفة والسيطرة على الآليات الخلوية لإنتاج المزيد من الفيروسات.

في أبسط أشكالها، تتكون الفيروسات فقط من حمض نووي جيني (إما الحمض النووي أو الحمض النووي الريبي) محاط بطبقة من البروتين (الشكل 12:1). الفيروسات مهمة في البيولوجيا الجزيئية والخلوية لأنها توفر أنظمة بسيطة يمكن استخدامها للتحقيق في وظائف الخلايا. نظرًا لأن تكاثر الفيروس يعتمد على استقلاب الخلايا المصابة، فقد كشفت دراسة الفيروسات عن العديد من الجوانب الأساسية لبيولوجيا الخلية.

د. حسان حسن



الشكل (12:1): بنية فيروس حيواني (A) تحتوي جزيئات فيروس الورم الحليمي (Papilloma virus) على جزيء DNAدائري صغير محاط بطبقة بروتين (محفظة) .(ب) صورة مجهرية إلكترونية لجزيئات فيروس الورم الحليمي البشري .تمت إضافة اللون الاصطناعي.

إن النمو السريع وحجم الجينوم الصغير للفيروسات جعلت هذه الفيروسات مهمة بشكل خاص لدراسات خلايا الثدييات. تتكاثر معظم فيروسات الحيوانات ويمكن دراستها بسهولة في الخلايا المستزرعة، حيث تتولى آلية الخلية لإنتاج جزيئات فيروس جديدة. إن جينومات الفيروسات الحيوانية أصغر وأبسط بكثير من تلك الموجودة في هذه الخلايا الحيوانية، حيث تتراوح من حوالي 3000 إلى 300000 زوج نكليوتيدي وغالبًا ما تحتوي على أقل من عشرة جينات.

وبالتالي فإن الفيروسات الحيوانية أكثر قابلية للتحكم بها من الخلايا المضيفة لها، مما يجعل من السهل نسبياً متابعة تكرار الفيروس وإجراء التحليل الجيني. من الأمثلة التي قدمت فيها الفيروسات الحيوانية نماذج مهمة للغاية للتحقيقات في خلايا الثدييات، وتشمل دراسات تضاعف الحمض النووي، والنسخ، ومعاملة الحمض النووي الريبي، ونقل البروتين وإفرازه.