

الميتوكوندريا.. الفصل الثاني

تكشف دراسة واسعة لجينومات تطور السلالات عن أنّ حادثة التعايش التي أدت إلى ظهور العضيات المعروفة باسم الميتوكوندريا ربما تكون قد حدثت في مراحل متأخرة من عملية تطور الخلايا المعقدة عما كان يُعتقد سابقاً.

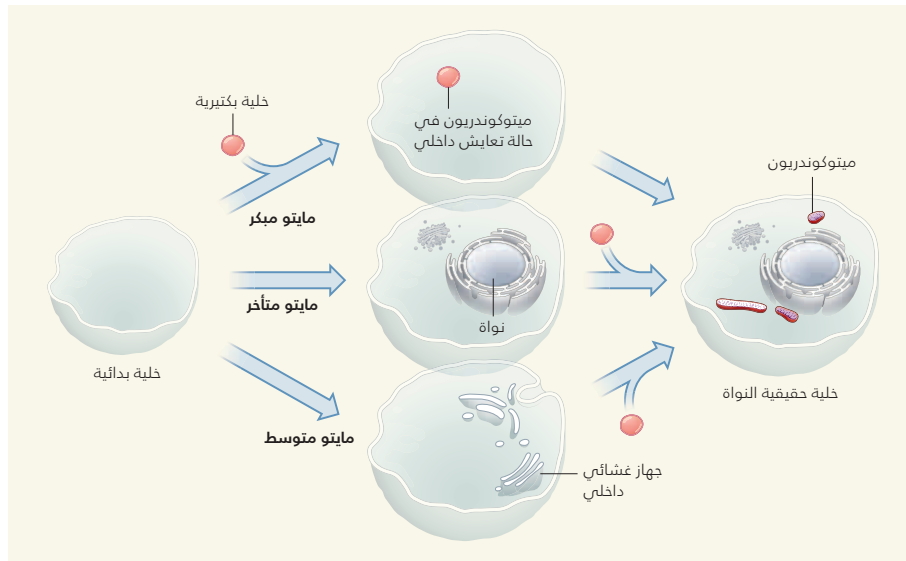
الأكسدية، وهي بالتالي يُطلق عليها أحياناً اسم "محطة توليد الطاقة" في الخلايا حقيقية النواة. ومنذ اكتشافها قبل أكثر من 100 عام وحتى الآن، يشكل أصل الميتوكوندريا محور نقاش ساخن. والآن، يوجد كثر هائل من الأدلة التي تشير إلى كونها نتاجاً لحدث تعايش داخلي أحادي، وأن أسلافها كانت وثيقة الصلة بشعبة متقلبات "ألفا" المنتمية إلى البكتيريا^{4،5}، إلا أن المجموعة المحددة التي تنتمي إليها لم تتضح بعد. كما يعتقد كذلك أن المضيف البدائي ربما كان على صلة بكائنات Lokiarchaeota، وهي شعبة من الخلايا البدائية العتيقة، تم التعرف عليها في العام الماضي فقط⁶. ومع ذلك.. لا تزال هناك شكوك بشأن توقيت ظهور الميتوكوندريا خلال عملية تطوّر الخلايا حقيقية النواة، فهل حدث ذلك في وقت مبكر، أو حتى كان هو المحفّز الأوّلي - وهو السيناريو الذي يُطلق عليه اسم "مايتو مبكر" - أم أنه حدث بعد أن وصلت الخلية حقيقية النواة إلى درجة واسعة من التعقيد (ما يُطلق عليه "مايتو متأخر")⁷؟

ووفقاً لنماذج "مايتو متأخر" التقليدية، ظهرت حقيقيات النوى قبل حدوث التعايش الداخلي للميتوكوندريا (الشكل 1)؛ إلا أن شعبية هذه النماذج أخذت في التراجع مع إدراك 1 أن حقيقيات النوى التي لا تحتوي على الميتوكوندريا، التي

تايس جيه. جي. إيتيما

يُعتبر تطوّر الخلايا حقيقية النواة - التي تحتوي على نواة ومناطق حيزية مغلقة بالغشاء - واحداً من أكثر الأحداث الغامضة في تطور الحياة على سطح الأرض¹. وقد شكّل ظهور الميتوكوندريا نقلة حاسمة في هذه العملية؛ إذ يُعتقد أن هذه العضيات قد تشكلت حين بدأت خلية بكتيرية العيش داخل خلية مضيفة بدائية، ما يُعدّ أحد أشكال التعايش الداخلي، وهو بمثابة علاقة منفعة متبادلة، يعيش فيها كائن حي بداخل كائن آخر. من المعتقد أن البكتيريا قد زوّدت الخلية المضيفة بكمية إضافية من الطاقة²، ومن ثمّ نتجت عن التفاعل بينهما خلية حقيقية النواة، احتوت على جينات، يعود أصلها إلى كل من الخلية البدائية، والبكتيريا. يقدر بيتيس وجابالدون³ في بحثهما دليلاً على أن الخلية المضيفة التي تطوّرت منها حقيقيات النوى كانت تحتوي في الأصل على جينات تعود إلى مجموعة مختلفة من المصادر، وذلك قبل التعايش الداخلي للميتوكوندريا؛ ما يشير إلى أن الميتوكوندريا تطوّرت في وقت لاحق لعملية تطور حقيقيات النوى عما كان يُعتقد في السابق.

تولّد الميتوكوندريا الطاقة عن طريق تفاعلات الفسفرة



الشكل 1 | نشأة حقيقيات النوى والميتوكوندريا الخاصة بها. تحتوي حقيقيات النوى على مناطق حيزية مغلقة بالغشاء، مثل النواة والميتوكوندريا؛ وتعد الأخيرة من العضيات المولدة للطاقة، التي يعتقد أنها تشكلت عندما عاشت خلية بكتيرية داخل خلية بدائية وأنشأت علاقة تعايشية معها. تتقسم النماذج الخاصة بنشأة حقيقيات النوى عادة إلى سيناريوهات تسمى "مايتو مبكر" وأخرى تسمى "مايتو متأخر"، ذلك بناءً على ما إذا كان التعايش الجواني الذي قامت به الميتوكوندريا قد اكتسب في مرحلة مبكرة من عملية تطور حقيقيات النوى، أو بعد أن بلغت حقيقيات النوى مستوى عالي من التعقيد. يقدر بيتيس وجابالدون³ دليلاً على سيناريو أطلق عليه اسم "مايتو متوسط"، أظهرت فيه الخلية المستضيفة للتعايش الجواني الذي قامت به الميتوكوندريا درجة من التعقيد الخلوي قبل حدوث التعايش الجواني. لكن على عكس نماذج "مايتو متأخر" التقليدية، فإن النتائج التي توصل إليها بيتيس وجابالدون لا توجي بالضرورة أن الخلية المضيفة كانت خلية مكتملة حقيقية النواة. وهكذا فإن النتائج التي توصلوا إليها تتوافق مع الأبحاث الحديثة، التي تدعم فكرة أن منشأ حقيقيات النوى يعود للخلايا البدائية^{5،10}.

الهيكل أن جزئيات النظام الضوئي الثاني داخل البلورات هي جزئيات صلبة، على الأقل حتى هذا المستوى من الدقة؛ إلا أن بعض بلورات النظام الضوئي الثاني الخاصة بأير وزملائه قد أحدث حيوداً، أوصلهم إلى مستوى دقة بلغ 4.5 أنجستروم فقط؛ ما حدّ من قدرتهم على دراسة ديناميكيات تفاعل المركّب.

وللتوصل إلى مستويات أفضل من الدقة، قام الباحثون بجمع بيانات من سلسلة من بلورات النظام الضوئي الثاني ميكرومترية الحجم، باستخدام نبضات قوية في نطاق الفيمتو ثانية، صادرة من ليزر الإلكترون الحر؛ فصلوا على هيكل بالأشعة السينية، بلغ مستوى دقته 4.5 أنجستروم، مبنياً على حيود براج. وباستخدام نهجهم المبنى على بيانات الحيود المستمر، قاموا بضبط مستوى الدقة هذا، حتى وصل إلى 3.5 أنجستروم. وأظهرت خريطة الكثافة الإلكترونية الناتجة عن ذلك تفاصيل أكثر عن الكثير من سلاسل الأحماض الأمينية الجانبية (الشكل 1)، والعوامل المساعدة المرتبطة بمركب البروتين الكبير، مقارنةً بالهيكل المستمد من بيانات حيود براج وحدها. ويشير هذا التحسن الكبير إلى إمكانات هذا النهج في ارتفاع مستوى الدقة المحدود بحيود براج.

لا يزال المدى الذي يمكن عنده تجاهل الانزياح الدوراني والحركات الديناميكية في البلورات قيد الدراسة، وهو ما سيحدد مدى فائدة بيانات الحيود المستمر في تحسين مستوى الدقة، إلا أن النهج الذي يقترحه الباحثون قد تكون له تطبيقات واسعة، بدءاً من التحليل الهيكلي الذي يفوق حيود براج، حتى تصوير الجزيء المنفرد، كما يمكن أن يساعد في تحسين مستوى دقة الهياكل المستمدة من بيانات الأشعة السينية. وقد تكون هذه التقنية بمثابة خطوة كبيرة إلى الأمام بالنسبة إلى أولئك الذين يودون الوصول إلى معلومات هيكلية عالية الدقة لكثير من البلورات البروتينية ذات الحيود الضعيف، ومركباتها.

وسيكون من المثير للاهتمام أن نرى إلى أي مدى يمكن تحسين مستوى الدقة أكثر، عن طريق دمج بيانات الحيود المستمر ببيانات الأشعة السينية التي تم جمعها من ليزر الإلكترون الحر ومصادر السنكروترون. في الوقت نفسه، قد يسمح نهج التدرج المتكرر المذكور بالوصول إلى الهياكل، دون الحاجة إلى استخدام وسائل إضافية لاسترداد معلومات الطور من بيانات الحيود. كما نأمل أيضاً أن تصبح خوارزميات التدرج المتكرر تلك سهلة الاستعمال، ومتاحة على نطاق واسع. ■

جيان زين شين يعمل في مركز بحوث التمثيل الضوئي، كلية الدراسات العليا في العلوم الطبيعية والتكنولوجيا، جامعة أوكاياما، تسوشيما ناكا 1-3، أوكاياما 700-8530، اليابان. البريد الإلكتروني: shen@cc.okayama-u.ac.jp

1. Bragg, W. L. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **17**, 43–57 (1913).
2. Ayyer, K. et al. *Nature* **530**, 202–206 (2016).
3. Pérez, J., Faure, P. & Benoit, J.-P. *Acta Crystallogr. D* **52**, 722–729 (1996).
4. Welberry, T. R., Heerdegen, A. P., Goldstone, D. C. & Taylor, I. A. *Acta Crystallogr. B* **67**, 516–524 (2011).
5. Miao, J., Ishikawa, T., Robinson, I. K. & Murnane, M. M. *Science* **348**, 530–535 (2015).
6. Elser, V. *J. Opt. Soc. Am. A* **20**, 40–55 (2003).
7. Elser, V. & Millane, R. P. *Acta Crystallogr. A* **64**, 273–279 (2008).
8. Fischer, N. et al. *Nature* **520**, 567–570 (2015).
9. Umena, Y., Kawakami, K., Shen, J.-R., & Kamiya, N. *Nature* **473**, 55–60 (2011).
10. Suga, M. et al. *Nature* **517**, 99–103 (2015).

تايس جيه. جي. إيتيما تعمل في قسم الأحياء الخلوية والجزيئية بمختبر "ساينس فور لايف" Science for Life، جامعة أوبسالا، SE-75123 أوبسالا، السويد. البريد الإلكتروني: thijs.ettema@icm.uu.se

1. Embley, T. M. & Martin, W. *Nature* **440**, 623–630 (2006).
2. Gray, M. W., Burger, G. & Lang, B. F. *Science* **283**, 1476–1481 (1999).
3. Pittis, A. A. & Gabaldón, T. *Nature* **531**, 101–104 (2016).
4. Rochette, N. C., Brochier-Armanet, C. & Gouy, M. *Mol. Biol. Evol.* **31**, 832–845 (2014).
5. Spang, A. et al. *Nature* **521**, 173–179 (2015).
6. Poole, A. M. & Gribaldo, S. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **6**, a015990 (2014).
7. Cavalier-Smith, T. *Nature* **339**, 100–101 (1989).
8. Lane, N. & Martin, W. *Nature* **467**, 929–934 (2010).
9. Koonin, E. V. *Genome Biol.* **11**, 209 (2010).
10. Williams, T. A., Foster, P. G., Cox, C. J. & Embley, T. M. *Nature* **504**, 231–236 (2013).
11. Ku, C. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112**, 10139–10146 (2015).

المؤلفون أن هذه الجينات ربما اكتسبت عن طريق تفاعلات تعايشية (داخلية) سابقة مع شركاء مختلفين، ولكن من البكتيريا، أو عن طريق سلسلة من موجات نقل جيني أفقي للجينوم المضيف.

ورغم أن هذا السؤال لا يزال مفتوحًا، قد تأتي مؤشرات للإجابة عليه عن طريق جينومات شعبة Lokiarchaeota البدائية، التي يشترك أعضاؤها في سلالة مشتركة مع حقيقيات النوى. وقد أشار تحليل جينوم أحد أنواع Lokiarchaeota أن حوالي 30% من جيناته تبدي تشابهًا أكبر مع الجينات البكتيرية عن جينات الخلايا البدائية. وعلى الرغم من تعرضها لعملية إعادة تشكيل واسعة بفعل العمليات التطورية، إلا أن بعض الجينات البكتيرية في السلف البدائي لحقيقيات النوى قد يكون انتهى بها الأمر في جينومات حقيقيات النوى الموجودة اليوم. ومن شأن الأبحاث الاستكشافية التي سوف تتم في المستقبل للسلاسل الجديدة من الكائنات الدقيقة البدائية وحقيقيات النوى أن تقدم رؤى أعمق لمنشأ حقيقيات النوى وتطورها المبكر، بما في ذلك الدور الرئيس الذي تلعبه الميتوكوندريا في هذه العملية. ■

الفصام

من الجينات إلى وظائف الأعضاء.. أخيرًا

استطاع تحديد مجموعة من التنوعات الجينية شديدة الارتباط بإمكانية الإصابة بالفصام، إلقاء الضوء على جوانب البيولوجيا العصبية لهذا المرض المدمر.

ريان إس. دنسا، وديفيد بي. جولدشتاين

داء الفصام هو اضطراب عصبي نفسي، مزمن وفئاك، يصيب حوالي 1% من سكان العالم. ولطالما عُقدت آمال على أن يساعد تحديد عوامل الخطورة الوراثية لهذا المرض في تحديد مسبباته الفسيولوجية؛ لكن ورغم عقود من البحث المكثف، ظلت الأسس الحيوية للمرض غير واضحة، إلا أن سيكر وزملاءه¹ يقدمون الآن دراسة مميزة جينومية وعصبية حيوية، تسير أخيرًا في اتجاه هذا الأمل القديم.

وهناك مساران نمطيان لاكتشاف الأدوية، الأول: هو الصدفة السعيدة؛ ففي بعض الأحيان يحالف الباحثين الحظ، ويجدون مركبات تصادف أنها تنجح في أداء الدور المطلوب. أدت هذه الحوادث إلى تطوير بعض الأدوية الأكثر أهمية في مجال الطب، إلا أن هذه الطريقة في الاستكشاف لا يمكن تنظيمها، وكثيرًا ما تفشل العلاجات الناتجة عنها في أن تكون شافية تمامًا، وتقع العلاجات المتجاسمة المتوفرة حاليًا لمرض الفصام ضمن هذه الفئة. أما المسار الثاني الأفضل لاكتشاف الأدوية، فهو فهم الآليات المؤدية إلى المرض، ثم تصميم علاجات تستهدف تلك الآليات، أو مكوناتها.

إحدى المشكلات الرئيسة في عملية فك شفرات الأساس الجزيئي لداء الفصام هي كون هناك غياب شبه كامل لأي تغيرات حيوية واضحة مصاحبة له. ومع ذلك.. فإن الفصام اضطراب شديد الارتباط بالجينات، وعلى مدى

يُعتقد أنها انحرفت تطوراً قبل تطور الميتوكوندريا، تحتوي على عضيات تالفة - وإن كان اشتقاقها من الميتوكوندريا واضحًا - مثل الهيدروجينوسوم، وجسيمات الانقسام الفتيلي. وقد أدى اكتشاف أن جميع حقيقيات النوى المعروفة تحتوي على - أو كانت تحتوي على - ميتوكوندريا إلى ظهور موجة من فرضيات "مايتو ميكر"، يُفترض فيها أن التفاعل بين خلية بدائية مضيفة والتعايش الداخلي للميتوكوندريا هو القوة الدافعة الرئيسة لتكوّن حقيقيات النوى (الشكل 1).

كثيرًا ما يتم الاعتماد في هذه النماذج على التغذية المتزامنة المتبادلة، التي يتغذى فيها أحد الأنواع على ما ينتجه الآخر، ويُعتقد أن النتيجة الأكثر وضوحًا لهذا التفاعل هي إعادة إسناد مهمة إنتاج الطاقة إلى غشاء الميتوكوندريا، بدلًا من غشاء الخلية المضيفة. وقد وُفرت عملية إدارة الطاقة تلك فائضًا من الطاقة للمضيف، ما يُعتقد أنه قد حفّز ظهور الموصفات الخلوية المعقدة التي تميز حقيقيات النوى². وقد أُقترح أن تكون نتيجة هذه الرحلة التطورية هي الخلية حقيقية النواة الأولى، التي تحمل جينومًا مختلط المصادر³. ومع ذلك.. وعلى الرغم من أن نماذج "مايتو ميكر" قد لاقت الكثير من الدعم من علماء الأحياء التطورية، إلا أن الاختلاط الجينومي في حقيقيات النوى يخفي مشكلة؛ وهي أن معظم الجينات البكتيرية في جينومات حقيقيات النوى لا يمكن إرجاعها إلى أسلاف الميتوكوندريا المزعومة المرتبطة بشعبة متقلبات "ألفا"، بل يبدو أنها تنحدر من أنواع مختلفة من البكتيريا غير المرتبطة ببعضها. وكان هدف بيتيس وجابالدون هو حل هذا اللغز.

ومن خلال تتبع الإشارات التطورية النوعية للبروتينات التي كانت موجودة في السلف المشترك الأخير لجميع حقيقيات النوى (وُسمى - اختصارًا - بروتينات LECA)، تمكّن بيتيس وجابالدون من تحديد فئات مختلفة من البروتينات، بناءً على توقيت ظهورها في حقيقيات النوى. وبالتوافق مع النتائج الأخرى، التي تدل على أن لحقيقيات النوى أصلًا ينتمي إلى الخلايا البدائية^{4,5}، وجد الباحثون أن أقدم بروتينات LECA تقع تحت هيمنة البروتينات ذات الصلة بالخلايا البدائية التي تشارك في الوظائف الخلوية الأساسية، كالاستنساخ، والترجمة، والنسخ. إضافة إلى ذلك.. وهو ما كان متوقعًا، تقع بروتينات LECA المكتسبة مؤخرًا تحت هيمنة البروتينات البكتيرية، وبالأخص بروتينات متقلبات "ألفا"، التي تتمركز بشكل رئيس في الميتوكوندريا، وتشارك في عملية توليد الطاقة. نشأت غالبية هذه البروتينات في الغالب من أسلاف الميتوكوندريا المنتمية إلى متقلبات "ألفا"، لكن المثير للاهتمام أن بيتيس وجابالدون حدّدوا فئة ثالثة من بروتينات LECA البكتيرية، واستنتجوا أنه كان قد اكتسب قبل بروتينات الميتوكوندريا تلك. ويبدو أن الكثير من هذه البروتينات يقع في أجهزة عشائية داخل الخلايا، مثل الشبكة الإندوبلازمية، وجهاز "جولجي".

تسلط هذه النتائج الضوء على التوقيت النسبي لأصل الميتوكوندريا، والطبيعة الجينومية للخلية المضيفة. فبدائيًا، تعني النتائج أن الخلية المضيفة كانت تحتوي بالفعل على مزيج جيني، قبل التعايش الداخلي للميتوكوندريا. كما أن حقيقة كون العديد من البروتينات البكتيرية التي سبقت التعايش الداخلي للميتوكوندريا يعمل في أجهزة عشائية داخل الخلايا تشير إلى أن الخلية المضيفة تُظهر بالفعل درجة لا يُستهان بها من التعقيد؛ ما يدعم نظرية نشوء الميتوكوندريا المتأخر نسبيًا (الشكل 1).

على أي حال.. تثير النتائج التي توصل إليها بيتيس وجابالدون سؤالًا محيرًا: ما هو إذاً أصل الجينات البكتيرية التي سبقت التعايش الداخلي للميتوكوندريا؟ إذ من الواضح أن هذه الجينات لم يعد من الممكن تفسيرها بما يُطلق عليه "الخيمرية الموروثة" للتعايش الداخلي للميتوكوندريا¹¹. يرى

عقود طويلة، اعتقد الكثيرون أن فهم الجينات المعنية به قد يقدم سبيلًا للبدء في استكشاف بيولوجيا المرض، لكن حتى الآن، ظلت نتائج أبحاث هذا الأسلوب محبطة إلى حد كبير. فقد عانى المجال من غياب الدقة الإحصائية، ومن البدايات الخاطئة، وأعلن الباحثون عن مئات الارتباطات المحتملة بين التنوعات الجينية، وإمكانية الإصابة بالفصام²، حتى ظهرت دراسات الارتباطات على نطاق الجينوم (GWAS) - التي تربط إمكانية الإصابة بالمرض بمناطق معينة في الجينوم - لتثبت أن هذه الارتباطات المعلن عنها سابقًا كانت خاطئة إلى حد كبير^{3,4}.

الآن، تمكنت تلك الدراسات الدقيقة من تحديد ارتباطات حقيقية بين التنوعات الجينية والفصام. فعلى وجه الخصوص، كشفت دراسة أُجريت في عام 2014 - باستخدام عينة ضخمة وأساليب إحصائية صارمة - أن هناك ما لا يقل عن 108 مواقع جينية مرتبطة بإمكانية الإصابة بالفصام⁴، إلا أن إيجاد الموقع ليس كتحديد الجين السببي، فمثلًا، كثيرًا ما تُوجد المواقع الجينية ضمن تسلسلات، لا ترمز أي جينات، كما قد تحدث تنوعات عدة في منطقة واحدة، ما يجعل من الصعب تحديد السبب الحقيقي وراء ظهورها كعامل خطر. ومن ثم، لم تحدد جينات بعينها أو تسلسلات متباينة، باعتبارها المسؤولة عن عوامل الخطورة الـ 108 تلك. ومن دون تلك المعلومة، بقيت الرؤية ناقصة حول المسببات الجزيئية للمرض، إلا أن سيكر وزملاءه تمكنوا مؤخرًا من القيام بذلك. يقع الارتباط الأقوى لخطر الإصابة بالفصام في المركب الرئيس للتلاؤم النسيجي "MHC" - منطقة على