

الفصل الأول

جولات مع المادة الوراثية

داخل نواة الخلية

تمهيد للفصل:

يبدأ الفرد منا حياته بخلية واحدة تسمى اللاقحة أو الزيجوت Zygote، والتي تنتج عن إخصاب مشيج مذكر أو جاميط Gamete (حيوان منوى Sperm cell من الأب) يحمل نصف عدد الكروموسومات وهي ٢٣ كروموسوم (شريط دنا مزدوج) - لبويضة (جاميط أو مشيج مؤنث من الأم) تحمل نصف عدد الكروموسومات وهي ٢٣ كروموسوم (شريط دنا مزدوج آخر) ونتيجة الإخصاب تتكون خلية الجنين (الزيجوت) والتي تحمل في نواتها المادة الوراثية كاملة مقسمة إلى ثلاثة وعشرين زوجاً من الصبغيات (الكروموسومات chromosomes) (أى ٤٦ كروموسوم).

وهذه الكروموسومات هي عبارة عن مجموعة خيوط متشابكة بعضها مع بعض، ولكن إذا دققنا النظر نرى أن هذه الخيوط ملفوفة على شكل دوائر صغيرة مكونة من بروتينات متخصصة تسمى بالمستونات وعندما نحل هذه اللفات نستطيع أن نرى خيوط الدنا DNA الوراثي.

وتحمل هذه الكروموسومات من بين ما تجمله «الجينات المكونة للبروتين» والبالغ عددها نحو ٣٠,٠٠٠ جين وهناك من يذكر أنه نحو ٢٢ ألف جين (ما زال هذا الرقم غير نهائى) إذ تتراوح التقديرات ما بين ٢٠ و ٤٠ ألف جين، والتي هي من الأهمية، بحيث أنها غير قابلة للتغيير.

وتحتوى خلايا البشر على جينات متشابهة، وتنتج الجينات المتشابهة بروتينات متشابهة، والمتفق عليه حتى الآن - أن البروتينات المتشابهة بين الناس هي التي تجعل الخلايا تعمل بنفس الطريقة فى نفس المنطقة من الجسم بحيث تنتج ملامح متشابهة. وعلى هذا الأساس نجد (فتحتى الأنف) يوجدان فى الأنف فى منتصف الوجه وليس

خلف الرأس مثلما يحدث في الدرافيل كما أن عيوننا أمامية وليست جانبية مثل الأرنب. وليست لدينا ذبول مثلما الحال في الكلاب.

أيضاً يتخذ كل جزء من الجسم شكلاً محدداً مثل الأنف، الشفاه والأذن لأن الخلايا المكونة لكل منها تنقسم ثم تتوقف عن الانقسام في توقيت معين وفي موقع معين بحيث تعطى الأشكال ذات الانحناءات والأطوال المختلفة. والخلايا المختلفة - جسم الإنسان يتكون من حوالي ١٠ تريليون (مليون مليون خلية) - توجد في أكثر من ٢٠٠ نوع مختلف تكون أنسجة ذات أشكال معينة وتتجمع الأنسجة المختلفة لتعطي الأعضاء مثل القلب - المعدة - الكبد ... الخ

ورغم تشابه الجينات في أجسام البشر لكن لكل منا جيناته الخاصة به ... وتؤدي هذه الاختلافات إلى تحديد لون العينين وحجمهما ولون الشعر وكثافته ودرجة نعومته. ولون الجلد ... وطول الأصابع وشكل الأنف والشفاه و .. و .. كما أنها تحدد استعدادنا للإصابة بأمراض معينة .. ونوع كل واحد منا .. فكل واحد ورث محتوى جينومياً خاصاً به هو ... مما يؤدي إلى إنتاج خلطة بروتينات مختلفة واختلاف البروتينات التي تنتجها الخلايا هو الذي يجعل الخلايا تعمل بطرق مختلفة ... ونجد أن الشعوب تتميز بصفات وملامح مشتركة بين أفرادها ... مثلاً ... نرى الخلايا المكونة لأجفان الأطفال الآسيويين تنمو وتتكاثر أكثر من الخلايا أجفان الأطفال من أوروبا وأفريقيا ... وهذا ما يجعل الأجفان الآسيوية تتميز بأجفان غليظة ذات شكل معين ليساعد هذه الشعوب على التأقلم مع الظروف البيئية التي يعيشون بها ونجد الشعوب ذات الجلد الأسمر تحتوى خلاياها على كميات أكبر من صبغة الميلانين لتحمي الجلد من حروق الشمس وعلى العكس .. فالجلد الفاتح يناسب الذين يعيشون في مناطق مشمسة بدرجة بسيطة. فالجلد الفاتح اللون يسمح بدخول أشعة الشمس الضرورية لإنتاج بعض الفيتامينات الضرورية للجسم.

ولا زالت الاكتشافات الحديثة تتوالى علينا لتزيدنا إبهاراً.. فلا نستطيع أن نتوقف عن التجوال في عالم الجينوم... إذ كان هناك مبدأ تم التسليم به يُطلق عليه «الدكمة» وما جاء به أن الدنا يصنع الرنا والرنا يصنع البروتين.. والبروتينات تنجز

تقريباً كل الأعمال الفعلية في حقل البيولوجيا.. واعتبر أن هناك أجزاء من المادة الوراثية ليس لها دور أطلق عليها «سقط الدنا DNA Junk» ذلك لأنها لا تشفر لإنتاج بروتينات .. لكن ثبت أنها تمثل جينوماً لا مرئياً وتؤدي طيفاً واسعاً من الوظائف أوسع بكثير مما كان قد تصوره البيولوجيون.

لم ينته حديثنا بعد... ولكنه بدأ... ومع المزيد من الانبهار بعالم الجينوم... وما تكشف من أسرار عن خبايا «الجينوم اللامرئي» The Unseen Genome، وعن تلك النظرة القديمة لسقط الدنا والإنترونات بأنها مناطق لا تشفر لشيء - والتي تغيرت الآن .. سيدور حديثنا في الجولة الأولى مع حديثنا عن خصائص الجينات.

أما الجولة الثانية من هذا الفصل:

فسيكون حديثنا عن الدنا المكمل (دنا - م) (C - DNA)، Complementary DNA' وكيفية تحضيره صناعياً؛ بما يتضمنه ذلك من حذف للإنترونات.

بينما نأخذك عزيزي القارئ في الجولة الثالثة .. في جولة نستعرض فيها أمثلة لجينات تم اكتشافها وسلسلتها ومعرفة وظائفها الهامة مع عرض للإكسونات والإنترونات الخاصة بمعظمها... ومع الجولة الأولى نبدأ... فمعنا:

الجولة الأولى: خصائص الجينات

أولاً: تمهيد الجولة.. بدايات ظهور مصطلح «الجين»:

وقع الراهب النمساوي «جريجور مندل G. Mendel» على فكرة الجين Gene (وأسماء العامل) بعد تجارب طويلة قام بنشرها عام ١٨٦٦م ليطويها النسيان أربعة وثلاثين عاماً، حتى أعيد اكتشافها عام ١٩٠٠م - (عمل على سبع صفات في نبات بسلة الزهور) .. وظهرت كلمة جين لأول مرة نحو ١٩٠٩م، وفي عام ١٩١٠م نُشر أول برهان على وجود موقع محدد لجين معين على إمكان أن ننسب جيناً معيناً إلى كروموسوم معين. ويحضرنا بهذه المناسبة أن ندين بالعرفان للعالم «توماس هنتز مسورجان T.H. Morgan» والذي قام بدراسات وراثية موسعة على حشرة الدروسوفيلا وأثبت أن الكروموسومات هي الحاملة للجينات، وأن الجينات تصطف على الكروموسومات في ترتيب خطي كحبات العقد، وأن ثمة ظاهرة تسمى {العبور} Crossing Over تحدث أثناء إنتاج الجاميطات (أى الحيوانات المنوية والبويضات) يتبادل فيها فردا كل كروموزومين قريين قطعاً متساوية من المادة الوراثية، وأنه من الممكن أن تقاس المسافة بين أى جينين على نفس الكروموسوم بتقدير نسبة العبور بينهما فكلما ازدادت المسافة ازداد احتمال حدوث العبور - بحيث يمكن أن نرسم (خريطة عبور) أى (خريطة ارتباط) Linkage Map لكل كروموسوم توضح ترتيب الجينات عليها، ويكون فيها البعد بين أى جينين هو نسبة العبور بينهما. ولقد نشر «الفريد ستيرتيفانت A.H. Sturtevant» وزملاؤه من جماعة مورجان أول (خريطة عبور) عام ١٩١٣م، وكانت تحمل المواقع النسبية لستة جينات على كروموسوم واحد هو كروموسوم الجنس (X) فى الدروسوفيلا.

وبمضى الوقت ومع تعدد المحاولات والجهود المبذولة من قبل العلماء للكشف عن حقيقة الجينات وتركيبها وكيفية عملها.

(والتي تواكب معها فى نفس الوقت زيادة النظم التجريبية للكائنات الحية وللإنسان وزيادة كفاءة التقنيات التى يستخدمها الوراثيون ودقتها وتعددتها)، مما أدى

إلى أن يتغير مفهوم الجين وتعمق - معه، بالتكامل فكرة الخرائط الجينية والتابعات... إلخ... وفيما يلي نذكر بعضاً من تلك النتائج الهامة التي توصل إليها الباحثون عن خصائص ومميزات الجين...

ثانياً: إلقاء الضوء على بعض من النتائج الهامة التي توصل إليها الباحثون عن خصائص ومميزات الجين:

١- تحكم الجينات في سرعة انقسامات الخلايا الجسم ونموها:

تبدأ الخلية الجينية بعد تكوينها بالانقسام وتتضاعف لتغزو هذا العدد المهول من الخلايا الذي يشكل أجسادنا. ومن ملاحظات الباحثين على انقسامات الخلايا نذكر أنهم لاحظوا أن الأجزاء المختلفة في الجنين لا تنمو بنفس السرعة في نفس الوقت فنجد أنها تقل وتبطئ في منطقة معينة بينما تزداد وتسرع في منطقة أخرى.. ففي المولود الحديث يمثل الرأس نحو ٣٢٪ من حجم الجسم الكلي بينما الأرجل تشمل نحو ١٥٪ من الحجم الكلي للجسم أما أثناء المرحلة الجنينية فإن الرأس يمثل ٤٥٪ من حجم الجسم، والأرجل ٢٪ من حجم الجسم الكلي، وتقل وتبطئ سرعة النمو في منطقة الرأس مقارنة بسرعة نمو الأرجل في مرحلة نمو الجنين في الرحم، وبالطبع فكل هذا التنظيم خاضع لتحكم (الجينات) وبالتالي إلى التحكم في النمو الطبيعي.

ويذكر أن داخل كل فرد منا عدداً من الخلايا مؤلفاً من نحو ٦٠ - ١٠٠ ألف بليون خلية.. (هي بالطبع حصيلة ذلك التضاعف المهول للخلية الجينية الواحدة (الزيجوت)، والمادة الوراثية - أو (الجينوم البشري Human Genome) أو الجهاز الوراثي - لكل منا متفردة تختلف في المتوسط بثلاثة ملايين «طريقة» عن نسخة أي فرد آخر.. إذا استثنينا توأمه الطبيعي، إن وجد.

٢- ومن الاستنتاجات الطريفة نذكر أننا لو وصلنا شرائط الدنا DNA الموجودة بجسم أي منا، (مع الأخذ في الاعتبار أن كل جزء من الأجزاء الثلاثة والعشرين لكتابتنا الوراثي مكتوب على شريطين مزدوجين من الدنا)؛ لشكلت خيطاً يمتد إلى الشمس ويعود ٣٥٠ مرة - إن يكن سُمكه مجرد ٢٠ إنجستروم (٢ بليون من المتر).

٣- ولقد اكتشف الباحثون منذ زمن أن المادة الوراثية مكتوبة بلغة حروفها أربع قواعد لا أكثر هي (أ، ث، ج، س) أي: أدينين Adenine، ثيامين Thymine، جوانين Guanine، سيتوزين Cytosine، وهي التي تشكل أبجدية الشفرة الوراثية، ويبلغ طول الجينوم البشري الذي تحمله ثلاثة وعشرين كروموزوماً نحو ٣٠٠٠ - ٣٥٠٠ مليون زوج من القواعد Base Pairs (زق bp) مقسمة إلى قطع «إلى كروموسومات) يحتوي أصغرها الكروموسوم "Y" على نحو «٥٠» مليون زق بينما يحتوي أكبرها الكروموسوم رقم «١» على نحو ٢٥٠ مليون زق، وتوصلوا أيضاً إلى أن ترتيب القواعد على (الدنا) (بالكروموزومات) أي تتابعها Sequence على شريط «الدنا» هو الذي يحدد المحتوى المعلوماتي له، وأن الجينات Genes هي مقاطع من (الدنا) يتراوح طولها ما بين بضع مئات من أزواج القواعد (جين المذكورة في الإنسان طوله ٢٤٠ حرفاً) وبين مليوني زوج (جين بروتين الدينورفين Dynorphin) في الإنسان طوله ٢ مليون حرف (زق) (زوج قواعد) وهو المسئول عند حدوث عطب به إلى الإصابة بمرض دوتشين Duchenne في الإنسان، ويقاس طول الجين بعدد أزواج القواعد فيه.

٤- تغير مفهوم الجين وفق الاكتشافات الحديثة:

كان أغلب الباحثين قد اتفقوا على الأخذ بمنطوق النظرية التي تقول «جين واحد للبروتين الواحد» وفي ضوء الاعتقاد بصدق هذه النظرية كان مفهوم الجين هو «مايكود (أو يشفر) لإنتاج بروتين».

لكن بعدما اتضح أن عدد الجينات يبلغ نحو «٢٢» ألف جين فقط، وأن جسم الإنسان يحمل أكثر من مائة ألف بروتين، فمعنى ذلك إذن أن الجين الواحد ينتج أكثر من بروتين واحد - وهناك بعض الجينات يشفر إلى ما قد يصل إلى عشر وظائف أو عشرين صفة مختلفة في الأنسجة المختلفة من الجسم وهو مقسم إلى كودونات Codons، والكودون عبارة عن ثلاثة أحرف متتابعة تُقرأ من بداية الجين، ولأن الأبجدية الوراثية مؤلفة من أربعة أحرف فسيكون لدينا ٦٤ كودوناً محتملاً

(مثلاً أ أ أ أو ج س ث أو أ س ج) ولا تقوم الكودونات الأربعة والستون التي تتكون من ثلاثة حروف كلها بتحديد حامض أميني، فثلاثة منها تعنى بدلاً من ذلك أوامر بالتوقف ويُشفّر ٦١ من هذه الكودونات لأحماض أمينية Amino Acids، وهذه الأحماض هي أحجار بناء (البروتينات Proteins) - ومنها عشرون حمضاً. ولذا فإن الحمض الأميني الواحد قد يشفر له أكثر من كودون. ينتهي الجين بكودون يقول (كفى).

٥- أن عدداً محدوداً من الجينات هو الذي يعمل في كل نوع من الخلايا بجسم الكائنات متعددة الخلايا من حقيقيات النواة، بينما تظل باقي الجينات على الكروموسومات كاملة لا تعمل.

٦- ومع زيادة التقدم والوعى بارتباط ظهور أمراض وراثية معينة بخلل في جينات معينها والقول بأن الجين هو مورثة أو وحدة تحمل المعلومات الوراثية فإننا على سبيل المثال نجد أن حدوث خلل في جين معين يتسبب في أعراض مرض الكيس الليفي في الرئة (Cystic Fibrosis) وحدث خلل في جين آخر بسبب مرض الزفن (أو داء الرقص Huntington's Chorea) الذي يظهر في شكل حركات لا إرادية وغير متاسقة مع سلوك آخر، وحدث خلل في جينات أخرى بسبب السرطان وأمراض القلب، أو قد يسبب عيباً أو تشوهاً في أكثر من جين إلى الإصابة بأمراض مثل الأمراض العقلية. ومن هذا المنطلق كانت فكرة استخدام الجينات كأساس علاجي ناجح والتي بدأت في عام ١٩٧٩م عندما استطاع كل من «ميركولا وكلاين» القيام ببعض المحاولات لاستخدام الجينات لعلاج الإنسان ولكنها كانت غير ناجحة لكن استمرت لتحرز تقدماً كبيراً بعد ذلك.

٧- قد لا يقتصر وجود الجينات الخاصة بعضو واحد أو جهاز واحد أو وظيفة واحدة على كروموزوم واحد أو نحوه. جينات الإنزيمات اللازمة للخطوات المتعددة في مسلك بيوكيميائي لن نجد لها متجاورة في أيرون على نحو ما هو معروف بالبكتيريا. قد تكون على كروموزوم واحد، وقد تكون على كروموزومات مختلفة.

وحتى في أبسط الحالات، عندما يتألف البروتين من بضع سلاسل مختلفة، سنجد في الكثير جداً من الحالات أن جينات هذه السلاسل لا تقع على نفس الكروموسوم. وعلى سبيل المثال: يوجد الجين المسئول عن سلسلة ألفا بجزء الهيموجلوبين على الكروموزوم ١٦، أما جين سلسلة بيتا فعلى الكروموزوم «11».

٨- هناك جينات تكوّد لإنتاج نوع خاص من الإنزيمات تسمى «إنزيمات الإصلاح وتحليل الدنا»، وتوجد بالمحتوى الجينومي بالخلايا في حالة طبيعية ووظيفتها هي مراقبة جزىء الدنا أثناء استنساخه بالنواة، وتلاحظ أى خطأ قد يحدث أثناء ترتيب النيوكليوتيدات لبناء شريط الدنا الجديد، وعند حدوث الخطأ تبادر فوراً بإزالة هذا الخطأ وتحليل الجزء الغير سليم وإصلاح هذا الخطأ (٥٠٠٠ خطأ يومي في ترتيب النيوكليوتيدات؛ تقوم هذه الإنزيمات بإصلاحه)، ويجدر بنا أن نذكر هنا أن الخلية تنقسم بمعدل عمري (١٠) مرة؛ وأن هذه الإنزيمات تستطيع نسخ ومراجعة ٣ مليارات نسخة من القواعد دون خطأ!!

وقد تكون الأخطاء التي تحدث في ترتيب النيوكليوتيدات ناتجة عن أسباب عديدة مثل تعرض جزىء الدنا بالنواة لجرعات من الإشعاع من البيئة الخارجية المحيطة بالكائن الحي.. أو لأسباب أخرى عديدة من داخل الخلية. وتبادر هذه الإنزيمات بإصلاح شريط الدنا من خلال معرفتها بتتابع الشريط السليم المكمل لشريط الدنا التالف.

٩- الجين الناقص في الخلية العصبية والقدرة على التجديد:

يحضرنا هنا أن نذكر تلك التجربة الفريدة التي قام بها العالم د. «ليروين ديفيز» (رئيس وحدة أبحاث الجينوم بجامعة ويسكنسون.. والذي يقول عن تجربته: «إنه مجهود سبع سنوات منذ عام ١٩٩٣م، عندما بدأت ورفيقي «جونز» مع فريقنا العلمي لاكتشاف الجين الناقص في الخلية العصبية من باقى خلايا الجسم، وهو ما يجعلها تفتقد القدرة على تجديد نفسها إذا ما فقدت، وقد نجحنا في ذلك، وطورنا أبحاثنا لزراعة هذا الجين بعد عزله وإكثاره، والحصول على ملايين النسخ منه داخل الخلية العصبية للفأر، وكانت المفاجأة أن الخلية استطاعت أن تدخل دورة تجديد،

ما يجعلنا نأمل في إمكانية تطبيق ذلك على الإنسان مستقبلاً، وهكذا يمكننا أن نتخلص من آثار الجلطات المخية.

١٠- الجينات البشرية لا توجد كلها فوق الكروموسومات الثلاثة والعشرين الرئيسية، حيث تعيش بعض من الجينات داخل نقط صغيرة تسمى «الميتوكوندريا» في سيتوبلازم الخلية خارج النواة. وليست كل الجينات مصنوعة من دنا؛ فبعض الفيروسات تستخدم رنا بدلاً من دنا. وليست، وهناك جينات تُستسخ إلى رنا بدلاً من أن تُترجم إلى بروتين، ويذهب الرنا مباشرة إلى العمل إما كجزء من أحد الريبوسومات أو كـ (رنا ناقل).

ثالثاً؛ إلقاء الضوء على مبدأ (الدكمة) ومفهوم الجين المفروق في الكائنات الراقية.. تغير الأمر الآن. بعد الاكتشافات الحديثة:

١- إلقاء الضوء على (مبدأ الدكمة)؛

كان هناك مبدأ (قد تم التسليم به وشكّل الأساس من قبل باحثي الوراثة الجزيئية والتقانة الحيوية منذ خمسينات وستينات القرن الماضي؛ وذلك من دون دليل ثابت ويطلق عليه الدكمة Dogma) ولقد سبق وأشرنا لهذا المبدأ في جولات الباب الثاني، وتمثل الفكرة الأساسية: - في أن المعلومات مخزنة في السلم الحلزوني للدنا، وعلى وجه الخصوص في القواعد (أ، ث، ج، س)، والتي تتشافع لتشكّل درجات السلم وليست الجينة سوى تسلسل خاص من القواعد على أحد جانبي السلم يحدد نوعية البروتين.

وتنص الدكمة على أن الجينات تعبر عن نفسها كبروتينات تُصنع عبر أربع خطوات: يستقر أولاً إنزيم على الصبغي، ثم ينزلق على طول الجينة، ناسخاً تسلسل إحدى شريطي (طاقى) الدنا إلى شريطة أحادية من الرنا RNA داخل النواة Nucleus. وفي الخطوة الثانية يُشذّب الرنا أى تُقص أى إنترونات. (الأجزاء غير المكوّدة من نسخة الرنا وتوجد على الجينة وتُسخن مع الأجزاء المكوّدة لتكوين الأحماض الأمينية)؛ وتُجدّل شذف التسلسل المتبقية لتشكّل قطعة من الرنا المرسال mRNA وتتحرك عندئذ رسالة الرنا ليخرج إلى السيتوبلازم Cytoplasm خارج

النواة إلى حيث الجزء الرئيسي من الخلية، حيث تقوم ماكينات جزيئية بترجمته إلى سلاسل من الحموض الأمينية، وأخيراً. تلتوى كل سلسلة وتثنى لتأخذ شكلاً معقداً ثلاثي الأبعاد (البروتين المطلوب).

إن هذه الأشكال الثلاثية الأبعاد هي التي تجعل البروتينات على تلك الدرجة الاستثنائية من التنوع وتعدد الاستعمالات.. فبعضها يشكل عضلات وأعضاء، وبعضها يعمل كإنزيمات تحفر أو تستقلب أو تؤشر Signal كما أن بعضها ينظم عمل الجينات من خلال رُسُوها في مقرات نوعية من الدنا أو الرنا. فلا عجب إذاً، أن كثيراً من البيولوجيين استعمل الدُّكْمَة المركزية لتعنى، مع استثناءات قليلة جداً، أن تسلسلاً معيناً من الدنا لا يمكن اعتباره جيناً إلا إذا كان باستطاعته أن ينتج بروتيناً.

وكان الباحثون في الستينات من القرن الماضي قد اكتشفوا معلومات مهمة مختبئة في مواضع أخرى من الصبغيات. كان بعضها مدسوساً وسط الدنا غير المكوِّد non coding DNA، في حين كان بعضها الآخر متوضّعاً خارج تسلسل الدنا تماماً. وكانت أدوات الهندسة الوراثية تحقق أفضل النتائج حينما تتعامل مع الجينات والبروتينات التقليدية، ومن ثم كان العلماء يُركزون جهودهم على هذه الجينات دون غيرها.

٢- مفهوم «الجين المفروق» في الكائنات الراقية واختلاف ذلك - الآن - في ضوء الاكتشافات الحديثة:

كان يُنظر للجينات في الكائنات الحية الراقية (الرئيسيات أو العليا كالإنسان) - على أنه من النوع المفروق Split Genes والجين المفروق: هو جين يكون مُجزأ (مُشَدَف) إلى قطع من المناطق أو التسلسلات المكوّدة أو مشفرة للبروتينات وتسمى الإكسونات Exons يتخللها ويفصل بعضها عن بعض مدات طويلة غالباً من تسلسلات غير مكوّدة للبروتينات تُسمى إنترونات Introns - أو كانوا يعتقدون أن الإنترونات لا تشفر لشيء وأنها بلا معنى}. وقد تصل نسبة الإنترونات في بعض الكائنات العليا إلى ٩٠٪ أو ٩٥٪ من طول الجينوم Genome كله. وفي الواقع فإن القطع المكوّدة للبروتينات.

بحسب أحدث الدراسات والأبحاث تشكل أقل من ٢٪ من دنا صبغيات الإنسان؛ إن البلايين الثلاثة، أو نحو ذلك، من أزواج القواعد التي تحويها كل خلية تقريباً من خلايانا إنما هي موجودة لسبب آخر، ومع هذا فإن الإنترونات ضمن الهينات، والمدات الطويلة من الدنا بين الهيني intergenic DNA - اعتُبرت وافترض على الفور أنها سقط تطوري (خردة تطورية) أُطلق عليها «سقط الدنا DNA Junk» أى أن سبعة أو (ثمانية) وتسعين فى المائة من جينومنا {٩٧٪ أو ٩٨٪} لا تتألف من هينات حقيقية.

ولقد كان الباحثون يصنفون تلك التتابعات الغير مُشفرة للبروتينات باعتبارها من دنا اللغو وعلى أنها تتألف من كيانات غريبة تُسمى هينات كاذبة، وهينات كاذبة ارتجاعية، وتوابع، وتوابع صغيرة، وتوابع دقيقة، وترانسورونات ارتجاعية. وأن بعضها هينات من نوع خاص، إلا أن معظمها مجرد جدل من دنا تتفق جميعها فى أنها لا تُستنسخ قط إلى لغة البروتين.

وفى اعتقاد الباحثين بأنها «دنا لغو» فلقد وضعوا لها خصائص نذكر منها:

(أ) يوجد دنا اللغو على كل كروموسوم.

(ب) هو أول جزء من الجينوم البشرى يلقى استخداماً عملياً حقاً فى الحياة اليومية لعالم البشر حيث أدى إلى بصمة الدنا. أما كيف هذا فيسكون لنا معه لقاء فى الفصل الثانى.

وعلى مدار الجزء الأكبر من العقود الخمسة الماضية ووفقاً [للدُّكْمَة dogma] المركزية للبيولوجيا الجزيئية، رسخت فكرة أن هذه الهينات هى مستودع الخلات الموروثة. ومن هنا جاء الاعتقاد المجازى الخاطئ بأن الجينوم يمثل المخطط الأساسى (الطبعة الزرقاء) blueprint أو كتاب الوراثة أو مصدر كود الخلايا.. إلا أن جميع هذه المجازات تبين خطأها (حالياً).

وبمعنى آخر فإن الاعتقاد كان بأن الدنا الوراثى بنواة الخلية لا يعبر كله عن هينات «حقيقية» تشفر لشيء نعرفه، وإنما معظمه يشكل خلطاً من تتابعات متكررة أو عشوائية لا يحدث أن تستنسخ إلا نادراً، أو أن هذا لا يحدث أبداً، ولا تعرف لها

وظيفة (اكتشفت لها وظائف غاية الأهمية ولا زالت الاكتشافات تتزايد كل يوم)،
وهي سمة في الكائنات حقيقية النواة... ذلك أنه توجد بين المقاطع المشفرة
للبروتينات أطوال من التتابعات تسمى سقطة الدنا Junk DNA، أو دنا اللغو.
رابعاً، اكتشف بعض الأدوار الهامة التي تلعبها كل من الأماكن غير المشفرة من
الجينوم وطبقة (العلامات اللاجينية)؛

ومع نشر المسودة النهائية لتسلسل دنا الإنسان Home Sapiens في شهر
٢٠٠٣م / ٤، اكتشف مسؤولو الجينوم البشرى "Human Genome Project" أن
عدد الجينات المشفرة لإنتاج البروتين يتراوح ما بين ٢٠ و ٤٠ ألف جينة، وقارنوا
الدنا لأنواع قصبة القرابة من الكائنات، وأمعنوا النظر في الكيفية التي تعمل وفقاً لها
الكروموسومات في خلايا الكائنات الحية. كلما حدث كل هذا؛ تأكدوا من عدم
وجود توافق واضح بين تعقد بنية النوع وبين عدد الجينات في جينومه. وكما يوضح
الباحثون بأنه على سبيل المثال: نجد لذبابة الفاكهة عدداً من الجينات المكوّدة، يقل
عما للدودة الخيطية (المدوّرة)، ولنبات الأرز عدد يفوق ما للإنسان. ولكن كمية الدنا
غير المكوّدة تتوافق على ما يبدو مع تعقد البنية؟!!

ومع إجراء المزيد من التجارب تبين للعلماء أكثر فأكثر تأثيرات ليس باستطاعة
النظريات الحالية تفسيرها.. وأن هناك أجزاء أخرى من الجينوم غير (الجينات التي
تكوّد لإنتاج البروتينات)؛ تتحكم في التنامي وفي الصفات المميزة لجميع الكائنات
من البكتيريا إلى الإنسان، واستتج العلماء من خلال أبحاثهم الحديثة أن هناك
طبقتين على الأقل من المعلومات توجدان خارج الجينات المعهودة المعروفة وهاتان
الطبقتان هما:

(أ) الطبقة الأولى؛

وهي تتألف من عدد لا يحصى من (جينات لا تنتج إلا الرنا RNA - only genes)
وهي معزولة ومحبوكة.. توجد عبر تسلسلات (امتدادات شاسعة
stretches) من الدنا الضخمة (غير المكوّدة) التي تعترض الجينات المكوّدة لإنتاج
بروتينات}. وهي تفصل بين هذه الجينات المكوّدة لإنتاج البروتينات.

وكان الباحثون قد استبعدوا فيما سبق وأهملوا هذه الطبقة [هذا الدنا] من الناحية الوظيفية؛ رغم أن حجمها يبلغ في الإنسان ٩٨٪ من حجم الجينوم. وتم اعتبارها حطاماً عديم الجدوى (سقط الدنا والإنترونات) وأن هذا الحطام عديم الجدوى نتج من عملية التطور؛ ذلك لأنه لا ينتج بروتينات ما.. بل وهناك من اعتبر أجزاءً منها ضارة.

لكننا نجد أن كثرة من هذه القطع حُفظت سليمة تقريباً عبر ملايين السنين من التطور وتستنسخ نفسها كاملة... وهذا يوحي بأن لهذه التسلسلات وظيفة لا غنى عنها. وبالفعل ظهر من خلال تجارب حديثة ودراسات عديدة جادة أن هذه الجينات غير التقليدية تنتج بالفعل رناوات نشطة؛ تؤدي طيفاً من الوظائف أوسع بكثير مما قد تصوره الباحثون ومنها: أنه يمكن من خلالها تعديل سلوك الجينات السوية تعديلاً بالغاً، ومن الممكن أن يؤدي وجود خلل في جينات الرنا فقط (الجينات التي لا تنتج إلا الرنا) إلى إحداث أضرار وخيمة، وبعضها يؤدي أدواراً رئيسية في صحة النباتات والحيوانات وفي تناميها. أيضاً يرتاب الآن بعض الباحثين بأن جزءاً كبيراً مما يجعل شخصاً أو حتى نوعاً ما مختلفاً عن الشخص أو النوع الذي يتحدر منه، هو اختلافات في ترتيب قواعد تلك المقاطع من الدنا المخبأة داخل «سقط» الدنا الخاص بنا. وتزرع الجينات التي تنتج الرنا فقط إلى القصر، ويصعب تعرفها.

(ب) طبقة العلامات اللاجينية Epigenetic marks أو المعلومات اللاجينية

: epigenetic layer

هي طبقة أخرى من المعلومات في الكروموسومات: توجد بعيدة عن تسلسلات الدنا - (طبقة مستقلة لاجينية epigenetic) - وتوجد مسجأة (أو مخزنة) في مزيج من البروتينات والكيميائيات التي تحيط بالدنا وتدعمه وتلتصق به، وهي تعمل عبر «كود» غير معروف وآلية غامضة، وخلافاً للجينات، فإن العلامات اللاجينية تنشأ روتينياً، ثم تمحى لتكتب من جديد، وذلك على نحو ناشط جداً (سبحان الله تعالى)، وفي حين أن الطفرات تدوم طوال الحياة؛ فإن الأخطاء الجينية والتي يُعتقد أنها أخطاء ومتورطة في قائمة متزايدة من العيوب الولادية والسرطانات وأمراض أخرى.

قد تكون عكوسة بفعل الأدوية. وحالياً يختبر الأطباء مثل هذه المعالجات التجريبية على مرضى ابيضاض الدم (اللوكيميا).

ولقد أُطلق عليها علامات لاجينية epigenetic marks ذلك أنها تؤثر بشكل كبير في صحة الكائن وخصائصه حتى إن بعضها ينتقل من الوالدين إلى الطفل وهي مع ذلك لا تُحدث تغييراً في تسلسل الدنا المعنى.

وما زال على علماء الوراثة أن يكتشفوا الكود المعقد الذي يمكن بوساطته أن تتأثر العلامات اللاجينية مع المكونات الأخرى للجينوم. إلا أن الباحثين لاحظوا لدى شرحهم لبعض الآليات الحرجة أن القسم اللاجيني من الجينوم يقوم على ما يبدو بأدوار حاسمة في النمو وتقدم العمر aging والإصابة بالسرطان. كما يعتقد أن حدوث ما يسمى ما بعد الطفرات epimutations يسهم في الإصابة بالداء السكري والفصام والاضطراب الثنائي القطب bipolar (manicdepressive illness) disorder، الكثير من الاعتلالات الجسدية المعقدة الأخرى.

والأمل هو أن يتمكن علم الوراثة اللاجينية في إيجاد طرق جديدة لمعالجة هذه الأمراض وغيرها مما قد يتكشف.

ويُضاف على ذلك أنه يمكن للظواهر اللاجينية بمختلف أنواعها أن تقوم بدور مفاتيح التحكم لتضخيم أو إخماد تأثير الجينات، يتم تكويد المعلومات اللاجينية كملحقات كيميائية للدنا أو بروتينات الهستونات التي تنظم هيئتها داخل الصبغي. ومن بين وظائفها العديدة، تقوم مفاتيح التحكم اللاجينية بإخماد العناصر الجينية المتطفلة التي تشوه الجينوم والتي تدعى ترانزيبوزونات (جينات قافزة).

٥- وبالنسبة لجينات الرنا الفعال المخبأة في الإنترونات وفي مدات الدنا بين الجيني والتي أهملت لزمن طويل:

فإننا نجد النفاق الباحثين الآن حولها لفهمها وازدياد إدراكهم بها.. وخلافاً للجينات المُصنَّعة للبروتين ذات الكود المعيارى الذى يتضمن إشارتى «البدء» و«التوقف» البسيطتين، فإن جينات الرنا فقط على درجة كبيرة من التفاوت، بحيث أن البرامج الحاسوبية لا تستطيع أن تميزها من بقية تسلسلات الدنا تمييزاً يمكن الوثوق

به.. لذا فإننا نجد أن المعهد الوطني لأبحاث جينوم الإنسان National Human Genome Research Institute (NHGRI) قد أطلق في خريف ٢٠٠٣ مشروعاً طموحاً بقيمة ٣٦ مليون دولار لإنتاج «موسوعة عناصر الدنا». ويهدف المشروع إلى فهرسة كل نوع من أنواع الرنا والبروتين، التي تصنع من جزء متبقى من جينوم الإنسان مقداره ١ في المئة فقط في مدة ثلاث سنوات ويقول أحد الباحثين: «... فإن ما اعتبر على أنه سَقَط بسبب عدم فهمنا لوظيفته قد يتضح في حقيقة الأمر أنه الأساس الفعلي لتعقيد تركيب الإنسان».

إن تحرى تلك الطبقة من المعلومات اللاجينية، سيفسر تلك الألغاز القديمة: كيف استطاع الإنسان أن يبقى على قيد الحياة بجينوم ماركوم على نحو رهيب بكسر دناوية، هي ظاهرياً عديمة النفع وطفيلية، لماذا يصعب استنساخ حيوان بالغ، في حين يسهل كثيراً استنساخ الجنين؟ لماذا تتخطى Skip صفات معينة أجيالاً من البشر على نحو لا يمكن ظاهرياً التنبؤ به؟

- وبالنسبة لطبقة المعلومات اللاجينية:

يؤكد الباحثون أن مشروع الجينوم البشري لم يكن إلا بداية العمل فقط، وأنهم بحاجة إلى إنتاج وصف نمائيل يختص بالصورة اللاجينية العامة "epigenetic landscape". وهذا هو تماماً ما عزمت على أن تقوم به كل من شركة Epigenomics ومعهد ويلكوم ترست سانجر Wellcome Trust Sanger في المملكة المتحدة.. حيث أطلقا في شهر ١٠ / ٢٠٠٣م مشروع الإبيجينوم البشري Project Human Epigenome ومدته خمس سنوات ويستهدف وضع خريطة لجميع مواضع الميثلة في الدنا. وقد أعلنت المجموعة عن انتهائها من وضع خريطة لأكثر من ١٠٠٠٠٠٠٠ من علامات الميثيل المرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الكبير الذي يشكل جزءاً من الصبغي «٦» الذي يرتبط بالكثير من الأمراض.

ونستشف مما يدور من حوارات بين الباحثين الآن قولهم أن الأمر قد يستغرق عقوداً بكاملها، كي يتم بناء نظرية مفصلة تفسر كيف أن الدنا والرنا والآلية اللاجينية تتوافق جميعها في منظومة متواشجة ذاتية التنظيم ولا يوجد أي شك لديهم في

الحاجة إلى نظرية جديدة تحل محل (الدُّكْمَة المركزية والتي سبق وأشرنا إلى المقصود بها في مقدمة الفصل).

لقد قام الباحثون في الأعوام الأخيرة بتقصي الأجزاء الأقل وضوحاً من الجينوم بشكل أكثر دقة. وذلك بهدف الكشف عن تفاسير للشذوذات التي تخالف الدُّكْمَة المركزية مثل: الأمراض التي تُصيب بعض العائلات ولكنها تظهر بشكل فجائي، وقد تختلف حتى ما بين التوائم المتماثلة، والهجينات التي تعمل أو تتوقف عن العمل في حالات السرطان ولا تحمل مع ذلك أى طفرات، والنسائل Clones التي عادة ما تموت في الرحم. لقد وجدوا أن هاتين الطبقتين - من المعلومات، خلافاً للهجينات المكودة للبروتين، ترتبط ارتباطاً مدهشاً ووثيقاً بالوراثة والتنامي والمرض.

إن النظرة الجديدة لآلة الجينوم تفتح آفاقاً أمام الهندسة الجينومية. ولا تُعدُّ الهجيناتُ المكودة للبروتين. والبالغ عددها نحو ٣٠٠٠٠، والتي هي من الأهمية، بحيث إنها غير قابلة للتغيير - مجموعة الإرشادات الوحيدة التي تلجأ إليها الخلية. فالدنا غير المكود له شأن والارتباطات الكيميائية المتعلقة بالدنا والهستونات لها شأن، وشكل الكروماتين له شأن أيضاً. وجميع هؤلاء عُرضة للمنايلة. وفي هذا الصدد يقول أحد الباحثين «أمامنا كون كامل جديد، لم نبصره من قبل، وهذا مثير جداً».

الجولة الثانية:

أولاً: تمهيد:.. جينات حقيقيات النواة عادة «مفروقة»

سبق وذكرنا في الجولة الأولى أن جينات حقيقيات النواة عادة ما تكون مفروقة Split genes، حيث يحمل الجين ما بين الإكسونات (التي تكوّد أو تُشفّر لإنتاج بروتين مطلوب) - يحمل إنترونات (لا تشفر لإنتاج البروتين وكان يُعتقد أنها من اللغو الدناوى)، وكثيراً ما يود الباحثون إجراء عملية لنقل جين بشري مثلاً من بكتيرة بهدف أن يعمل بها ويتجج بروتيناً بشرياً مطلوباً.

ويتبادر بينهم سؤال هام وهو: ما الداعي إلى نقل الجين البشرى بأكمله بما يحمله من إنترونات قد تستغرق معظم طوله ولا تشفر شيئاً؟ ثم إن البكتيرة فى الأصل من بدائيات النواة، وهذه لا تستطيع أصلاً أن تجرى عملية التشذيب فى الرنا النووى (حذف للإنترونات لأنها لا تكوّد لإنتاج البروتين) لتزيل منه الإنترونات. لذا كان التفكير فى تصنيع دنا لا يحوى هذه الإنترونات ليتم نقله وحده إذا كان للجين أن يعمل بالبكتيرة... وهذا الدنا الذى يتم صناعته محذوفاً منه الإنترونات يسمى (الدنا المكمل DNA) وهو محور هذه الجولة... إن تصنيع هذا الدنا المكمل يذكرنا بالرنا المرسال (المُشذّب) الذى يتم تصنيعه عادة فى خلية الكائنات حقيقيات النواة... أما كيف يحدث هذا؟ .. ففى النقطة الثانية نلقى مزيداً من الضوء عليها.

ثانياً: إفتاح الرنا النووى والرنا المرسال كمرحلة لإفتاح بروتين بعينه:

تصل رسالة من داخل الخلية أو خارجها تقول: إن الوقت قد حان لإنتاج بروتين معين. ترد الرسالة إلى تتابع المنشط Promoter الموجود متاخماً لمطلع الجين المعنى. وستجد أن جديدة واحدة من جديدتى لولب الدنا المزدوج فى أى مقطع لجين هى الجديدة العمّالة Coding or informative بينما تكون الأخرى بطّالة noncoding antisense - نعى أن تتابع سلسلة الأحماض الأمينية فى البروتين الذى يشفر له الجين يعكس تتابع الكودونات فى الجديدة العمّالة لا البطالة (ولنذكر مثلاً الكودون 5' - ث ج ج - 3' على جديدة وهو المشفر للتربتوفان، يقابله على الجديدة المكملة 3' - أ

س - ٥، ويُقرأ في الاتجاه ٥' - ٣' س س المُشفر للبرولين). هنا تصل إنزيمات بلمرة الرنا لتبدأ عملية النسخ transcription، إذ يقوم جزيء من الإنزيم عند تتابع المنشط بفسخ جديلتى الدنا، ويرتبط بالجديلة البطالة للنجين لستخذها قالباً template يبنى عليه، ثم يبدأ فى إضافة النوتيدات المكملة لتتابع الجديلة هذه (فى الاتجاه ٥' - ٣) مع ملاحظة أن (ى) - اليوراسيل - هى القاعدة فى الرنا، المكملة للقاعدة (أ) فى الدنا ويتكون بذلك خسيط من الرنا يسمى الرنا النووى (رنا - نو) (nRNA) nuclear RNA. RNA يتنامى إلى أن يصل إلى كودون التوقف بنهاية النجين - فيتوقف النسخ، ويستعيد الدنا صورته الأصلية، ويحرر خيط الرنا النووى، الذى سيطابق تماماً التتابع على جديلة الدنا الأخرى العمالة فى اتجاهه وقواعده، بعد استبدال القواعد (ى) بالقواعد (ث) واستبدال سكر الريبوز بسكر الديوكسى ريبوز. ويكون أول كودون فى الرنا النووى هو كودون حمض الميثيونين أى ج (الذى يعمل كإشارة بدء) عند الطرف ٥'، أما الكودون الأخير فسيكون واحداً من كودونات التوقف الثلاثة: ى أج أوى أأ، ى ج أ (لاحظ استبدال ى بالقاعدة ث).

ونلاحظ أن هذه النسخة من الرنا هى نسخة من تتابع النجين المطلوب تنفيذ ما به من تعليمات لإنتاج بروتين بعينه. ولأن النجين يحمل بداخله مقاطع مما كان يُعتقد أنه سقط الدنا، أى أن امتداد القواعد فى جديلة الدنا (النجين)، وفى جديلة «الرنا - نو» الناتجة عنها بالنسخ، يحمل مناطق مشفرة لتتابع الأحماض الأمينية فى البروتين «إكسونات» تتخللها مناطق أُعتقد أنها «لغو» لا تشفر لشيء (تسمى إنترونات).

لذا فتم عملية تشذيب Splicing داخل النواة، فتزال الإنترونات وتلحم الإكسونات سوياً فى شريط أقصر لا يحمل إلا الكودونات اللازمة لإنتاج البروتين، بترتيبها، ليخرج خيط الرنا وقد شُدب - ويسمى الآن الرنا المرسال (رنا - م) - messenger RNA (mRNA) يخرج من غشاء نواة الخلية إلى السيتوبلازم بعد أن يُضاف إليه فى الطرف ٣' ذيل من النوتيدات كلها أدنين، وقلنسوة فى الطرف ٥'، وفى السيتوبلازم يذهب إلى الريبوزومات حيث تتم عملية الترجمة translation لتنفيذ الشفرة التى يتضمنها الرنا المرسال، إلى أحماض أمينية ويتجمع الأحماض الأمينية

في سلاسل عديد الببتيد بتكون البروتين لينطوى ويتخذ الصورة المميزة له.
ثالثاً: مشروع الجينوم والأمل في التوصل لصيغة الجين الصناعي بمعدلات
كبيرة:

وفي ضوء ما تكشف لنا من حقائق هامة بخصوص حذف الإنترونات
و«تشذيب الرنا - ن» والذي منه يتم تكوين الرنا المرسل؛ نعود لتساؤل الباحثين الذي
قدمناه في مقدمة الجولة وهو «ما الداعي إلى نقل الجين البشري بأكمله بما يحمله من
إنترونات قد تستغرق معظم طوله ولا تشفر للبروتين؟!!

لقد كان من الآمال التي يرجو العلماء إيجازها من خلال مشروع الجينوم هو أن
يتم التوصل لإنتاج صيغة الجين (الصناعي) التي تسمى الدنا (المتمم) وتكوين تتابع
هذا الجين بعد أن تحذف الإنترونات، وهذه الصيغة لا تحدث طبيعياً وسيشفر هذا
الدنا المتمم إلى رنا مرسل عن طريق (العملية) التي تقرأ الدنا الخلوي الخام.

وهذا لا يتحقق فيزيقياً داخل الخلية، لكن بإمكان الباحثين تحقيقه فيزيقياً بتدبير
ذلك في أنابيب الاختبار، باستخدام إنزيم النسخ العكسي.

ويذكر هؤلاء الباحثون أنهم يستطيعون بذلك تسجيل براءته. وبالفعل فلقد قام
المهندسون الوراثيون بتصنيع بضعة جينات لتصبح «جينات دنا - م». «أى دنا -
مكمل»، وكان منها تصنيع جين الأنسولين الأدمى في بلازميدات بكتيرية؛ ثم سجلوا
براءة هذه البلازميدات «في صورتها هذا المزيج».

وكان أمل الباحثين هو استكمال ما بدأوه من خلال الأساليب والتكنولوجيات
الجديدة التي يتيحها مشروع الجينوم.. وأن يسهم في التعجيل بتسجيل براءات تتابع
دنا - م، ولكن ترى «عزيزنا القارئ» - ما هي الفكرة التي على أساسها تمكن الباحثون
من إنتاج هذا الجين المُشَدَّب الصناعي أو كما يُطلق عليه «الدنا المكمل (دنا - م)؟!؟!
وهل اكتفى الباحثون بذلك الإيجاز وهو تكوينه داخل بلازميدات خاصة أم امتد
طموحهم لما هو أكثر من هذا؟!؟! ... معنا في النقطة التالية لتعرف:

رابعاً: استخدام إنزيمات النسخ العكسي (reverse trans criplases)

لتصنيع الدنا المكمل (دنا م) واستئصال مكثبات سي دنا (CDNA):

١- استخدام إنزيمات النسخ العكسي، ويمكن إيجازها كما يلي:

(أ) يقوم الباحثون أولاً بفرز كل شذرات دنا التي في الخلية وبناء على معرفتهم وملاحظاتهم لتتابعات الدنا في منطقة الجين (المستهدف) - والتي تنسخ لتكون رنا مرسال غير مُشذب (الرنا النووي)؛ إلى أن يتم الوصول لإيجاد الكثير من نوع الرنا الرسول (باعتبارها نسخاً من الجينات تم إنتاجها) مع الأخذ في الاعتبار أن الهدف الأساسي من عملية النسخ هو التشفير لإنتاج البروتين - وهذا «الرنا» هو الذي نعتبره دليلاً إلى الجينات المشفرة لإنتاج البروتين في الخلايا.

(ب) يستخدم البيولوجيون إنزيمات النسخ العكسي، حتى يمكن باستعمالها أن يتتجوا جديلة الرنا المرسال (رنا - م) - جديلة من الدنا المكمل (دنا - م)، مستخدمين جدائل (الرنا - م) المفردة كقالب، أي أن يستعيدوا تركيب تتابع الدنا بالنواة، الذي نُقل عنه الرنا، وذلك بعد إزالة الإنترونات منه، ومن الممكن أن نستخدم جديلة (دنا - م) هذه المفردة (والتي هي نسخة منسوخة من نسخة)؛ كقالب يعمل عليه إنزيم بوليميريز الدنا في تجميع الجديلة المكملة للولب الدنا المزدوج. وهنا يمكن أن يُكَلون لولب الدنا - م المزدوج هذا مثلما يُكَلون غيره من الدنا، في البكتيريا مثلاً أو الفيروس.

(د) ولتوضيح الأمر لنفرض أن الكودون على الكروموزوم هو:

٥ - س أ ج - ٣

٣ - ج ث س - ٥

ولنفرض أن الجديلة العليا هي التي ستُنسخ إلى رنا مرسال. ستكون جديلة رنا - م الخارجة من النواة هي ٥ - ج ي س (اليوراسيل في الرنا يُكمل الأدينين). من هذه يُنسخ كودون دنا مكمل سيكون ٥ - س أ ج، يستعمل هذا قالباً لإنتاج الكودون المكمل لكودون الدنا - م في اللولب المزدوج: ج ث س .. تكون في الحقيقة قد رجعنا إلى كودون الدنا على الكروموزوم الأصلي.

(هـ) هكذا أصبح لدينا تتابع دناوى وراثى (لولب دنا - م مزدوج) ويحوى منطقة الإكسونات العاملة والمتجة للبروتين المرغوب فيه من قبل الباحث ولا يحوى الإنترونات أو بمعنى آخر أصبح لدينا، من الوجهة النظرية نسخ لنصوص الجينات الأصلية ليس فيها أى من دنا اللغو الذى يقبع بينهما.

نعود للسؤال الثانى وهو هل اكتفى الباحثون بتحقيق ذلك الإنجاز - (تصنيع دنا - م) ، وتصنيع تلك النوعية الخاصة من البلازميدات البكتيرية أم سعوا لما هو أكثر؟! والإجابة هى: بالطبع سعى الباحثون لما هو أكثر وحققوا إنجازات عديدة نذكر منها :

٢- استئصال مكتبات سى دنا (C DNA):

حيث يستطيع الباحثون أن يكونوا مكتبة من الدنا - م (عن الرنا - م) تحفظ فيها الجينات (التي تكود لبروتينات) فى مختلف أنواع الخلايا من حقيقيات النواة - حيث أن جيناتها عادة من النوع المفروق - إذ يعد عزل الجين البشرى والتوصل «لرنا - م» الخاص به أو عدة الرناوات المكتملة واستخدام إنزيم النسخ العكسى لإنتاج جين مكمل فى النهاية، يتم وضع الجين فى بلازميد فيصبح بلازميداً مطعماً ليوضع فى خلية بكتيرية ويتم كلونة واستئصال هذا الجين لملايين النسخ منه، بحيث يمكن تنقيتها وقراءة تتابع الحروف الموجودة فى الجين، وبالمثل مع باقى الجينات، ولقد أمكن بهذه الطريقة صنع مكتبات هائلة من الدنا البشرى تحوى آلافاً من شذرات متداخلة من الجينوم البشرى، وكل منها موجود بكمية تكفى لدراستها لمشروع الجينوم، على أننا لابد أن نتذكر أن لكل جين عوامل تنظيمية (تمتد نحو ٥٠٠ - ٥٠٠٠ زق من حدوده)، وطبيعى الأيّبّر عن هذه العوامل فى الرنا المرسال، ويلزم أن نلحَق بالجين المركب من الدنا المتمم العوامل التنظيمية اللازمة كى يعمل.

أمثلة توضيحية لبعض الجينات [الإبراز وجود إنترونات بين الإكسونات المشفرة]

١- الجين المسئول عن وراثيات فصائل الدم؛

فى عام ١٩٩٠م تم التعرف على الجين المسئول عن وراثيات فصائل الدم OBA وفصائل B, A وهى أشكال «سائدة بالمشاركة» من الجين نفسه. بينما فصيلة

O هي الشكل المنتحى له . بل وتم تحديد الجين وتركيبه فهو على كروموسوم ٩ قرب نهاية الذراع الطويلة. ويبلغ طول نصه ١٠٦٢ «حرفاً»، مقسمة إلى إكسونات (فقرات) منها ستة قصيرة وواحد طويل، وهذه الإكسونات مبعثرة على «صفحات» عديدة من الكروموسوم، تبلغ إجمالاً ١٨٠٠٠ حرف. فهذا جين من حجم متوسط تعترضه خمسة إنترونات. وهذا الجين هو وصفة لناقل الجالاكتوزيل والذي يعتبر إنزيمًا بروتينيًا له القدرة على حفز تفاعل كيميائي، والفارق بين جين A، وجين B هو سبعة حروف من بين ١٠٦٢، منها ثلاثة حروف مترادفة أو ساكنة بمعنى أنها لا تؤثر في الحمض الأميني الذي يُختار في سلسلة البروتين. والحروف الباقية الأربعة في الترتيب هي: ٥٢٣ و ٧٠٠، ٧٩٣، ٨٠٠ نجدها عند الأفراد من نوع فصيلة (A) تُقرأ سن، ج، س، ج، أما عند الأفراد من نوع فصيلة B فهي تُقرأ ج، أ، أ، سن. وهناك فروق أخرى نادرة. فهناك قلة من الأفراد لديهم بعض من حروف A وبعض من حروف B، كما توجد نسخة نادرة من "A" حيث يغيث أحد الحروف قرب النهاية إلا أن هذه الفروق الأربعة الصغيرة تجعل البروتين مختلفاً بالقدر الكافي لأن يسبب رد فعل مناعياً بالنسبة للدم الخاطئ. وفصيلة O فيها تغير واحد في الهجاء فقط عندما تقارن مع فصيلة A، ولكن بدلاً من إبدال أحد الحروف بآخر، فإن ما يحدث هو حذف حرف. فنجد في الأفراد من نوع فصيلة O أن الحرف ٢٥٨ الذي كان ينبغي أن يقرأ «ج» غير موجود بالمرّة. وتأثير ذلك بالغ لأنه يسبب طفرة إزاحة القراءة أو طفرة إزاحة الإطار، ولها نتائج بعيدة المدى. فنتيجة لأنهم يُتقنون حرفاً واحداً فقط موجوداً في مكان مبكر نوعاً من الرسالة، أن كل ما يلي من الرسالة سيقول شيئاً مختلفاً بالكامل: ذلك أنه يصنع بروتين مختلف بخصائص مختلفة ولا يحدث تفاعل كيميائي.

المثال الثاني:

الجين البشري لسرطان بلاستوما القرنية retinoblastoma:

يتكون من سبع وعشرين فقرة موجزة ذات معنى (إكسونات) يتخللها ست

وعشرون صفحة من أشياء أخرى ومغزاها لا علاقة له مطلقاً بأمر التشفير عن الشيء المطلوب (هذا ما يُعتقد حتى الآن).

والسؤال الذى يتبادر للذهن الآن هو: - كيف فى ضوء ما سبق وتبين لنا - تتصرف الجينات بنواة الخلية للقيام بوظائفها ويتم التشفير للبروتين المطلوب فقط دون أى شيء آخر؟!!

والإجابة:

هى : أنه فى ضوء أن لدينا جينات مفروقة "Split genes" أى أنها تحمل ما بين الإكسونات المشفرة تتابعات من إنترونات (سبق ذكر ذلك) فإنه يترتب على ذلك تصرفات معينة تسلكها هذه الجينات للقيام بوظائفها داخل الخلية حيث أنه تم ملاحظة أن للكثير من أهم جيناتنا نماذج متعددة لتشذيب الرنا، نعى أن الرنا المرسال المنسوخ من جين واحد قد يجمع سوياً أجزاء مختلفة من تتابع الجين. ولا بد أن نفهم وظائف هذه النماذج لحسن دراسة الجين، ونحن نجد أن هذه التتابعات الدناوية فى منطقة الجين تُنسخ أولاً إلى رنا نووى، لكنها تُحذف من الرسالة (الرنا المرسال) قبل أن تُترجم إلى بروتين. ويلاحظ الباحثون أنه يلزم أن يُشَدَّبَ خيط الرنا النووى عند تحرره داخل النواة بعد انتهاء عملية النسخ، وعملية التشذيب هذه Splicing تتم لتنظيفه من الإنترونات كى لا يبقى للتنفيذ إلا الإكسونات المشفرة فقط سبحانه من أبداع - إذ من أوحى لهذه الجزئيات البسيطة بأن تزيل تلك الإنترونات طالما أنها غير لازمة وغير ضرورية لإنتاج البروتين.. وبالطبع فإنها موجودة على الدنا الوراثى لحكمة بالغة لذا استمرت.. وعندما يكون لا داعى لها أو وجد لها الخالق (جل وعلا) وسيلة ذاتية بنواة الخلية لإزالتها وإذا لم تكن ضرورية (عندما يصفها الباحثون الآن ويطلقون عليها خطأً دنا اللغو لكأن نفس الوسيلة أو وسيلة مشابهة تُحذف هذه الإنترونات من دنا اللغو.. سبحانه من أبداع.. سبحانه الله).

نعود لعملية التشذيب للرنا النووى داخل نواة الخلية فنجد أنه تزال الإنترونات وتُلحم الإكسونات سوياً فى شريط أقصر لا يحمل إلا الكودونات اللازمة لإنتاج البروتين بترتيبها ليخرج خيط الرنا وقد شُدَّبَ - ويسمى الآن الرنا المرسال (رنا-م) -

(نعود فنقول : كيف تعلمت هذه الجزئيات حسن الاستثمار وتقليل التكلفة والمجهود؟ من أعطها دروساً في الاقتصاد والتوفير؟ ! سبحان الله)، يلي ذلك؛ خروج messenger RNA من غشاء نواة الخلية إلى السيتوبلازم بعد أن يضاف إليه في الطرف ٣ ذيل من النوتيدات كلها أدنين ليست له مهمة معروفة (وهناك من الباحثين من يذكر أنه ليحمى m - RNA من التحلل بفعل إنزيمات التحلل داخل الخلية)، وقلنسوة في الطرف ٥ يبدو أن مهمتها هي إرشاد الريبوزومات إلى كودون «أى ج» الصحيح لبدء الترجمة. يحدث في بعض الأحيان أثناء تشذيب الرنا النووي أن يُحذف مع الإنترونات جزء من إكسون، أو إكسون كامل أو أكثر، ليتج عن الجين نفسه بروتين آخر أو أكثر، حسب حاجة الكائن الحي. ويلى ذلك عملية الترجمة في السيتوبلازم لتنفيذ الشفرة التي يتضمنها الرنا المرسال ليتكون في النهاية البروتين المطلوب.

٣. المثال الثالث:

مرض التليف الكيسي؛ (التكيس اللبني في الرئة أو سيستك فيبروزيس Cystic Fibrosis)؛

هو من أكثر الأمراض الوراثية انتشاراً في أوروبا والأمريكان من أصل أوروبي وفي أستراليا، ومن خلال الإحصائيات نجد أن في أستراليا طقلاً من بين كل ٢٠٠٠ طفل مولود يتوفون متأثرين بهذا المرض، وفي الولايات المتحدة طفل من كل ٣٩٠٠ طفل مولود يتوفى في سن مبكر متأثراً بهذا المرض، ويندر أن يعيش أحد حتى سن الثلاثين. وكثيراً ما نشاهد عائلات يصاب أبنائها بهذا المرض.. نذكر منها:

«عائلة الزوج چاك ماك جوان .. والزوجة «كاتى».. فأبنائهم الثلاثة البنون مُصابون بالمرض. وكم عانى الوالدان من جراء هذا المرض واتباع تعليمات شديدة وقاسية من أجل بقاء أبنائهم الثلاثة على قيد الحياة حتى الآن. ويهاجم هذا المرض الوراثي الرئتين والبنكرياس والأمعاء والغدد العرقية؛ فيصيب هذه الأعضاء بتلفيات دائمة؛ مما يؤثر في وظائفها الحيوية. وهو يبدأ في مرحلة الطفولة المبكرة وبسبب الإفرازات الكثيفة اللزجة تنسد القنوات الهوائية في الرئتين، فتظهر الالتهابات وكثرة

القشع، وسوء الامتصاص في الجهاز الهضمي مما يظهر علامات سوء التغذية، ويموت معظم المصابين به قبل مرحلة البلوغ، ويندر أن يعيش المصاب به إلى سن الثلاثين.

والمرض ينجم عن جين متنحٍ؛ أي يلزم أن يحمل الفرد منه نسختين (واحدة من الأم والأخرى من الأب) لتظهر أعراضه، أما من يحمل نسخة واحدة فلا يصيبه المرض، ويلزم بالطبع أن يكون والدا المريض حاملين للجين وانتقل الجين الحامل للمرض من كليهما ليصاب الجين وتظهر عليه أعراض المرض.

وقد وجد أن هذا المرض هو نتيجة لعب يحدث في هذا الجين المتنحي، حيث إنه في الشخص الطبيعي يتسوم الجين الخاص بالمرض بتكوين البروتين المنظم الناقل. هذا البروتين يعمل كقناة تسمح لأيونات الكلوريد بالمرور للخلايا المبطنة للرئة، وقنوات البنكرياس والمعدة، والكبد، والحبل المتوى، والغدد العرقية، والجيوب الأنفية حاملاً إليها الماء الذي يجعل ممراء الهواء رطبة ونظيفة. وفي حالة حدوث خلل في هذا الجين فإن ممرات تكون أكثر جفافاً بل مشققة بالإفرازات اللزجة وأقل تحملاً للإصابة وتراكم المخاط ليكون طبقة سميكة تسد ممرات الهواء في الرئة وتآكل الرئة، ويترتب عليه فقدان القدرة على التنفس وحدوث شلل في الأمعاء يؤدي لسوء امتصاص الغذاء وأيضاً نتيجة لما سبق وازدياد سمك الأغشية المخاطية بالرئة؛ فإن الحامل لهذا الجين لديه ضعف في جهازه المناعي مما يجعله قابلاً للعدوى بالأمراض المعدية من الميكروبات المختلفة لتزيد حالته سوءاً وتدمر الرئة. ويؤدي كل ما سبق عند اجتماعه إلى وفاة المصابين به من الأطفال حديثي الولادة بعد ولادتهم بحوالي ٣ أيام. ومن خلال إحصائية حديثة عن المرض أوضحت أن إصابة الرئة نتيجة الخلل في الجين المسئول عن ٩٧٪ من حالات الوفيات.

ولقد اكتشف موقع هذا الجين في عام ١٩٨٥م باستخدام الرقليات، وتمكن الفريق البحثي بقيادة (لاب تشي تسي) بأحد مستشفيات الأطفال بـ (تورنتو) بكندا عام ١٩٨٩م من عزل الجين المسئول عن هذا المرض وعرف تركيبه الجزيئي.

والمرض ينشأ عن عطب في الجين (Cystic Fibrosis transmembrane

Conductance Regulator) ويسمى باختصار "CFTR" ويبلغ طول هذا الجين نحو ربع مليون قاعدة، ويقع على الكروموسوم السابع. وإليه يرجع السبب في حوالي ٣٠٠-٤٠٠ مرض وراثي آخر ومسئول عن ٩٧٪ من الوفيات.

ويشفر هذا الجين لبروتين من سلسلة من أحماض أمينية طولها (١٤٨٠) حمضاً أمينياً، أى أن الجزء المشفر من الجين هو (٤٤٤٠) قاعدة فقط. والباقي من أجزاء الدنا (غير مكودة لإنتاج بروتين وظيفي وكان يُطلق عليها سقط الدنا).

هناك أشخاص يحملون هذا الجين ولا يشكون سوى من أعراض بسيطة تتمثل في التهاب الشعب الهوائية، أو نزلة شعبية ربوية فقط ولا تحدث الأعراض المميّزة للمرض...!؟

ومن خلال بحث العلماء عن السبب.. وجدوا أن:

هناك طفرة محددة في الجين المعب موجودة وتسبب ٧٠٪ من الحالات المرضية، وتوجد أكثر من طفرتين في ١٥-٢٠٪ من الحالات.. وهذا المرض لا تسببه طفرة في جين واحد فقط أو طفرتان.

نعود فنذكر أن العطب الذي يُفسد الجين في نحو ٧٠٪ من المرض اكتُشف أنه يأتي من اقتضاب هو حذف الكودون رقم «٥٠٨» من الجين وتسمى {DF508} وهو الذي يشفر للحمض الأميني (فينايل آلانين)، ومسئول عن الأعراض المرضية للمرض والتي تظهر بصورة خطيرة في كثير من المرضى الذين لديهم مثل هذه الطفرة وهكذا نجد أن حمضاً واحداً من بين (١٤٨٠) حمضاً في السلسلة هو الفارق بين الصحة والإصابة بأعراض المرض.

لكن هناك نحو «٢٠٠» عطب آخر غير هذا تحدث في مناطق مختلفة من الجين وتسبب المرض أيضاً. وعلى هذا فإن الاختبار الوراثي الذي لا يجد الاقتضاب (٥٠٨) لا يقطع بأن الفرد لا يحمل جين المرض، إذ قد تكون هناك طفرة أخرى في مكان آخر من الجين لكن وجود الاقتضاب يؤكد أن الفرد مصاب به. إذن هذا الاختبار الوراثي غاية ما يمكن أن يقوله هو إذا كان الفرد مصاباً لكنه لا يقطع بأن الفرد غير مصاب.. وبالطبع فإن هذا الاختبار الوراثي ليس نهاية المطاف.. فالباحثون

عاكفون على ابتكار اختبارات وفحوص أكثر كفاءة تُحقق «المطلوب»؛ أيضاً هناك أمل في أن ينجح العلاج الجيني في منع إصابة الرثة بهذا المرض أو أن يقلل من الدمار الذي يلحق بها في المرضى الذين ظهرت عليهم أعراض المرض بالفعل.

٤. المثال الرابع؛

الاختلاف الجيني ودوره في الحماية من الأمراض؛

فلمعديده من تعددات الأشكال تأثيراتها في الصحة؛ فمثلاً: نتج ما تعتقد أنه طفرات حدثت وتسببت في داء الخلايا المنجلية، وفي بعض حالات التليف الكيسي من تغييرات جينية، نجدتها تحمي الفرد من هذين المرضين في إفريقيا وأوروبا.. فالأشخاص الذين يرثون نسخة واحدة من تعدد الأشكال الخاص بالخلايا المنجلية، يُظهرون بعض المقاومة للملاريا، والذين لديهم نسخة واحدة من خلة التليف الكيسي، يتعرضون بدرجة أقل للجفاف الناجم عن الكوليرا. وتظهر أعراض هذين المرضين لدى الذين يرثون نسختين من الطفرات. وأيضاً يؤدي الاختلاف الجيني دوراً في استعداد الفرد للإصابة بالإيدز؛ حيث يوجد لدى البعض خبن deletion في كلتا نسختيهما لجينة تكود مستقبل receptor خاص يقع على سطح الخلية ويُعرف بالكيموكين 5 (cell- surface chemokin receptor 5) (CCR5) ونتيجة لذلك، فإن هؤلاء الأفراد لا يُنتج لديهم المستقبلات CCR5 على سطوح خلاياهم.

ومعظم ذراري HIV-1 (فيروس نقص المناعة البشرية المسبب للإيدز) تلتحم بالمستقبل CCR5 لتتمكن من دخول الخلايا. والأشخاص الذين لا يمتلكون هذه المستقبلات.. يكونون بطبيعة الحال مقاومين للعدوى بالفيروس HIV-1 وعلى وجه الحصر تقريباً، [بحسب الدراسات المتوافرة حتى الآن] - يصادف هذا التعدد من أشكال جينة المستقبل CCR5 في مجموعات من شمال شرق أوروبا. إن أنواعاً من تعدد أشكال CCR5 لا تحول دون حدوث العدوى بالفيروس، إنما تؤثر بدلاً من ذلك في المعدل الذي تؤدي فيه العدوى بالفيروس إلى الإصابة بالإيدز، ثم الموت، ومن الدراسات المتاحة تبين أن لبعض تعددات الأشكال هذه تأثيرات متشابهة، إنما في جماعات سكانية مختلفة ويغير بعضها الآخر فقط سرعة تقدم المرض في مجموعات

محددة ، فمثلاً يتوافق واحد من تعددات الأشكال هذه بتأخير تقدم المرض لدى الأمريكيين من أصل أوروبي. وبتسريع تقدم المرض لدى الأمريكيين من أصل إفريقي. وإذا ما استطاع الباحثون فرز الناس في مجموعات فسيصبح عندئذ بإمكانهم دراسة هذه التأثيرات النوعية للجماعات السكانية، واستخدام معرفتهم في توجيه المعالجة.

إن لتعدد الأشكال في هذه الأمثلة، وأخرى مشابهة لها، تأثيراً كبيراً نسبياً في مرض محدد. ولو كان المسح الجيني غير مكلف وفعالاً، يمكن عندئذ مسح الأفراد كافة في ما يتعلق بجميع الأمراض ذات الصلة بالتفاوتات الجينية.