- 10 -

المنبت الثاني والأربعون

ماذا يرعب غير تصميم الظلام؟
إذا انحصر التصميم في أصغر المسام.

- روبرت فروست، «تصميم»

في صباح يوم من أيام حزيران/يونيو سنة 1995، بدأت ويلما واسكو، بعد أن شربت كوباً من قهوة وحدة الوراثيات العصبية السيئة جداً، تطبع الحروف التي توافق تسلسل الـ 467 حمضاً أمينياً للبروتين اللئيم الذي تصنعه الجينة التي التقطها بيتر هيسلوب على الصبغي 14. كانت متلهفة الفضول. هل سيساعد أي من التسلسلات المشابهة في بنك الجينات بشرح عمل البروتين الطبيعي في البشر؟ أو كيف، إذا أصيب بشذوذ، يسبب داء ألزهايمر الباكر؟ حتى لو وجد بروتين مشابه في الخلد أو في الأميبيا فإن ذلك قد يكتب مجلدات عن البروتين البشري. وكان السؤال الملح جداً هو هل يمكن أن تلقي المماثلات في

بنك الجينات في النهاية الضوء على الكيفية التي تتفاعل فيها هذه الجينة المكتشفة حديثاً وبروتينها مع جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لتشكل النشواني ـ بيتا واللويحات النشوانية؟

كنا قد سافرنا أنا وواسكو في الأسبوع السابق إلى جامعة تورنتو لنتشاور مع هيسلوب حول موجوداته عن الجينة. كان يمكنك أن تشعر بالتوتر المحموم في مركز الأبحاث في الأمراض العصبية التنكسية الذي كان يديره. كان الناس الذين يمشون حولنا مشغولين جداً، وكان يبدو وكأنهم تحت تأثير التنويم المغناطيسي. يذكر روبن شيرنغتون، عالم الوراثيات الجزيئية واليد اليمنى لبيتر هيسلوب في المشروع، والذي يعمل الآن في شركة أكسيز للدوائيات، بأن «الأمر تطلب حوالي ستة أشهر لإكمال العمل، من معرفة أننا قد حصلنا على الجينة حتى الحصول على شيء يمكن نشره. كان بيتر متفرغاً بالكلية، ومركزاً جداً. عمل لعدة أشهر سبعة أيام في الأسبوع. لم تكن تستطيع أن ترافقه في رحلة الصيد. كان يريد أن يكون أول شخص يحصل على نسيلة الجينة أكثر مما كان يريد أي شخص آخر. كان ذلك ذروة سنين من البحث. كما هو الأمر بالنسبة لرودي».

حتى بعد أن اصطاد فريق تورنتو الجينة المصابة بالطفرة ـ والتي شوهدت أول ما شوهدت في عائلة مشفى ماساتشوسيتس العام الكندية ـ بقي التخوف من أنها قد تظهر في الأشخاص الأصحاء، مما كان سيلغي جينتهم المشبوهة. وصف هيسلوب

الحال لمجلة أخبار الولايات المتحدة وتقارير العالم «كنا في كل مرة نتوقع أن [الجينة] ستذبل من طرفيها وتتلاشى، لكنها لم تفعل ذلك».

منذ لحظة الانطلاق أطلقنا على الجينة الجديدة على الصبغي 14 اسم «بريسينيلين» بسبب ارتباطها بداء ألزهايمر بادئ البكر قبل الهرم، من الإنكليزية بريسينايل أي قبل الهرم. في البداية اكتشف هيسلر والعاملون معه خمس طفرات بريسينيلين في عائلات ألزهايمر الستة التي فحصوها. ظهر فيما بعد أن الجينة تتلاطمها شذوذات كثيرة تسبب الداء المبكر. حسب حسابات اليوم، حددت أكثر من ثمانين طفرة في أكثر من مئة عائلة ذات أصول عرقية مختلفة، كشف عن الكثير منها في مختبري. لم تفسر جينة البريسينيلين المعيبة المرض في عائلات مشفى ماساتشوسيتس العام الأربعة التي كنا نعمل عليها أنا وهيسلوب فحسب، بل ظهر أنها تسبب المشكلة أيضاً في عائلة كولومبية جمعها عبر السنين كينيث كوسيك، وهو عالم أحياء خلوية من كلية طب هارفارد يعمل في مشفى برغهام والنساء. تعد هذه العائلة تعيسة الحظ حتى اليوم أكبر عائلة مصابة بداء ألزهايمر باكر البدء في السجلات، حيث يبلغ عدد أعضائها القدماء والمعاصرين، المصابين وغير المصابين ما يقارب 4000. يذكر كوسيك أنه عندما لاحق هؤلاء الأقرباء في البداية في القرى المنتشرة في أرجاء منطقة أنتيوكيا فقد «كانوا يدركون تماماً أن ما يعانون منه مرضاً وليس هرماً. كانوا يسمونه بوبو ـ الغبي

بالإسبانية. كان البعض منهم يؤمن كثيراً بالخرافات؛ كانوا يعتقدون بأنه من الممكن أنهم يصابون بالمرض عندما يلمسون أشجار معينة، ولكنهم لم يكونوا ليعلموا أية شجرة».

كان الأمر طوال الوقت يتعلق بشجرة ـ شجرة عائلتهم. كانت تشبه كثيراً العائلة الفنزويلية الكبيرة المصابة بداء هنتنغتون، حيث أن فروعها كانت تنتشر بشكل مدهش بسبب ميل الكثير من عائلات أمريكا اللاتينية لإنجاب عدد كبير من الأولاد.

بسبب دورنا المتعاون وشمولنا ككاتبين مشاركين في تقرير هيسلوب القادم، أعطانا هيسلوب أنا وواسكو تسلسل الجينة بحيث نتقدم في فحصها، مع الاتفاق الواضح بأن نبقيها طي الكتمان إلى أن تظهر المقالة عن الجينة الجديدة بعد عدة أسابيع في مجلة الطبيعة. كما أخبرنا هيسلوب وكما سيظهر في مقالته، فإن مجموعته شاهدت بالفعل بروتيناً يشبه بروتين البريسينيلين في بنك الجينات. كانت تنتمي إلى الدودة المجهرية كينورهابديتس إليغانز، وهي دودة أقذار صغيرة، وكانت تلعب دوراً في نقل البروتينات الأخرى الضرورية لتشكيل، من بين جميع الأشياء، نطف الدودة. وكما قال دينيس سيلكوي للصحافة، «يجب أن يعترف المرء بأننا لم نكن نتوقع ذلك» ـ بروتين دودة يتعلق بنطفها والذي يشبه بنيوياً بروتيناً بشرياً، عندما يصاب بطفرة، يسبب مرضاً في الدماغ!

قررت واسكو أن تستعمل الجينة الجديدة لتقوم ببحثها

الخاص في بنك الجينات عسى أن تكون جينة أخرى تشبه البريسينيلين أو بروتينها قد مرت دون اكتشاف. تذكر واسكو «بأنني كنت أدمدم، عندما تنسخ سلسلة طويلة، فمن السهل أن تفقد موقعك، ولتوفير الوقت، أردت من رودي أن يقرأ الحروف بصوت عال بينما كنت أطبعها». ولكن لأنني انشغلت بالمكالمات الهاتفية لم أستطع أن أساعدها. حالما سمع الزملاء بإشاعات انقلاب هيسلوب لم يكد يكف الهاتف عن الرنين. كيف أخفق مختبرنا في اكتشاف طفرة الصبغي 14 عندما كنا نجلس عملياً فوقها؟ لم يكن لدي أي عذر، لكنني لن أضع أبداً بعد اليوم كل بيض المختبر في سلة واحدة. لو أننا لم ننخدع بمرشحنا من البروتياز، فلربما نظرنا بشكل أدق للجينات المجاورة والتقطنا المجرم الحقيقي. كان المتصلون شغوفين خاصة بمعرفة ما إذا كان لدي أي معلومات عن جينة هيسلوب. نظراً لالتزامي بالمواثيق، لم أستطع أن أساعدهم.

لذلك مضت واسكو على انفراد، ليس لها صاحب سوى فنجان القهوة السيئة التي تشربها. (كان جيم غوسيلا قد قرأ في مكان ما أن المواد الكيميائية الطبيعية في القهوة توجد أيضاً في بخاخ الظربان كريه الرائحة. كانت قهوة الوحدة في ذلك اليوم مذكراً قاسياً بذلك.) في منتصف النهار، بعدما أنهت مهمتها أخيراً، أدخلت تسلسل الحموض الأمينية لبروتين البريسينيلين في بنك الجينات وسرعان ما ظهر على شاشة الكومبيوتر ليس فقط مماثله في الديدان، بل قطعة من بروتين بشري غير محدد

أيضاً. كانت تحمل تشابهاً بثمانين في المئة مع بروتين ألزهايمر الجديد المكتشف، لذلك لا ينكر أنها كانت مثيرة للاهتمام. لم يذكر لي هيسلوب هذا التسلسل، مما بدا غريباً بعض الشيء. الأغرب من ذلك أنه لن يظهر في مقالته المقبلة في مجلة الطبيعة.

كان قد صدف أن وجد جيمس سيكيلا من مركز العلوم الصحية في جامعة كولورادو هذه القطعة البروتينية سنة 1993. لم يكن يعرف مكانها في المجين. تعرف هذه القطع اليتيمة غير المحددة من الجينات بمزقات التسلسل المعبرة. كان سيكيلا وكذلك كريغ فينتر من المؤسسة القومية للهرم أول من قدمها لبنك الجينات، والذي هو مليء بأمثالها اليوم.

تقول واسكو بأنه «في اللحظة التي رأيته فيها علمت أنه بروتين ينتمي إلى جينة شقيقة للبريسينيلين» ومن المحتمل جداً أنه بروتين يترافق مع جينة ألزهايمر أخرى! «في نفس اللحظة خطر شيء خاطف في ذهني ـ لربما كانت جينة فولغا الألمانية».

كان العيب الجيني المسؤول عن ألزهايمر باكر البدء في عدد صغير من عائلات فولغا الألمانية يمتنع على جيري شيلينبيرغ وأعضاء فريقه في جامعة واشنطن لحوالي عقد من الزمن. سميت تلك المجموعة السكانية بذلك لأنها رغم أنها كانت في الأصل من ألمانيا، فإنها تلقت دعوة كريمة من

إمبراطورة روسيا، كاثرين العظيمة المولودة في ألمانيا، التي دعتهم للاستقرار في تلك السهول الخصبة التي تحيط بنهر الفولغا في روسيا. مع مرور الوقت، هاجر الكثير منهم إلى الولايات المتحدة. كان توم بيرد المتعاون مع شيلينبيرغ قد جمع تسعاً من هذه العائلات، والتي كل منها معرض بشكل واضح لألزهايمر كما يرى من شجرة النسب، لكن هوية جينتهم المصابة بالطفرة أصبحت محيرة أكثر فأكثر. كانت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لديهم نظيفة. لا توجد أي طفرات لألزهايمر هناك. وحتى قبل أن تعزل جينة الصبغي 14، كانت جيناته قد استبعدت بسبب غياب أي ارتباط بالصبغي 14.

أرتني واسكو مزقة التسلسل المعبِرة من بنك الجينات، وقفز دماغي بشكل مماثل لألمان الفولغا. كان أولئك هم الأقارب الوحيدون بالعدد الكبير المصابون بألزهايمر والذين لم توجد لديهم طفرة. كان شيلينبيرغ قد أفضى لي بأن مجموعته في سياتل لاحقت أخيراً عيب ألمان الفولغا إلى صبغي: الصبغي 1. حتى أنه قدم تقرير الارتباط الذي وجدته مجموعته إلى مجلة العلوم. مع ذلك، فإن الصبغي 1 من حيث أنه أطول صبغي بشري، فإن الأمر قد يستغرق أشهراً، أو حتى سنوات، قبل أن يستطيع مختبره أن يعرف أياً من الألوف من جيناتها هو المشوه. وها هنا، على شاشة الكومبيوتر، قد تكون الجينة ذاتها بارزة أمام أعيننا.

كان عندنا في مشفى ماساتشوستس العام دماغاً من ألمان

الفولغا في المثلجة أرسله لنا بيرد منذ زمن طويل. باستعمال ذلك النسيج، كان بإمكاننا أن ننطلق لوحدنا لعزل كامل الجينة المشابهة للبريسينيلين التي وجدتها واسكو وبالتالي أن نكتشف ما إذا كانت الجواب لألمان الفولغا. لكنني لم أشأ أن أحفر تحت زميل لي يلاحق عيب د.ن.أ ألمان الفولغا لفترة طويلة. إذا كان شيلينبيرغ قد حدد الصبغي الصحيح، وأمسكنا نحن فعلاً بالجينة الصحيحة، فإن التشارك كان أفضل طريقة ملائمة ومهنية لجمع واحد مع واحد ليساوي إثنين.

اتصلت بشيلينبيرغ، وبشرته بالأخبار: لدينا مرشح رائع لعائلاته، ويجب على مختبرينا أن يبحثا في موضوع التعاون الرسمي. لكنني لم أستطع أن أفشي سر هوية جينة بنك الجينات؛ كان من الواضح جداً كم تشابه جينة هيسلوب المعزولة البريسينيلين، والتي كان يجب أن أبقى صامتاً بشأنها إلى أن تنشر مقالة هيسلوب. كان يمكن لمخبرنا في الوقت الحالي أن يصطاد الجينة من بنك الجينات، وبمقارنتها مع النمط الطبيعي لعينة ألمان الفولغا في مجمدتنا، يمكننا أن نبدأ بالبحث عن الطفرة. ويمكننا على الأقل أن نرسل لشيلينبيرغ فتيلات من د.ن.أ الجينة الغريبة (دون أن نعطي معلومات تسلسل أسسها) بحيث يستطيع أن يبحث ليرى ما إذا كانت الجينة تقع بالفعل على الصبغي 1. وافق شيلينبيرغ على المشاركة، ولكنه بدا حذراً بعض الشيء. كان متمرساً بدرجة تكفي لأن لا يبتهج فوراً قبل أن يحصل على الدليل بين يديه. يذكر شيلينبيرغ بأنه

«كان يحس بأن الفرص ضئيلة ولكنها تستحق المتابعة».

خلال الأيام القليلة التالية صممت دونا رومانو زوجاً من الفتيلات يتوافق مع قطعة مزقة التسلسل المعبرة من بنك الجينات وعزلت جينتها، وباستعمال نفس الزوج من الفتيلات، قام وارين بيتنغيل، وهو فني رفيع آخر في مختبري، بالبحث عن الطفرات فقط في قطعة مزقة التسلسل المعبرة من الجينة. كان الغالب أننا سنحتاج إلى مجموعات من الفتيلات تمتد على طول الجينة قبل أن نحصل على الطفرة. تكلم معي شيلينبيرغ مرة أخرى. استبدل الحذر بتعجل دافئ في صوته. كانت المسابر التي أرسلت له تؤكد أن مرشح ألزهايمر الجديد لا يقع على الصبغي 1 فحسب، بل إنه يقع تماماً ضمن المنطقة التي كان فريقه قد ضيق النطاق عليها.

في 29 حزيران/ يونيو سنة 1995، ظهر اكتشاف بيتر هيسلوب لجينة الصبغي 14 في مجلة الطبيعة محاطاً بالجعجعة والتبويق. ذكرت مجلة أخبار الولايات المتحدة وتقارير العالم أن «مقالة الطبيعة أنهت أحد أقسى منافسات العقد في العلوم الطبية الحيوية» وذلك في مقالة مطولة عن سباق الصبغي 14 تصف وراثيات ألزهايمر على أنها «أحد أكثر مجالات البحث وحشية». كان تعليقهم صحيحاً تماماً. ما بال حقلنا؟ هل كانت الأنا فينا كبيرة جداً بسبب المرض المريع الكبير الذي كنا نواجهه؟ هل كان الأمر يتعلق بالمزايا المهنية والمالية التي تتحقق باختراق أسوار ألزهايمر؟ ربما الأمران معاً، أو حتى أكثر من ذلك. ذلك أن

القدر قد جمع أكثر من شخصية معينة ذات طابع متوتر.

وكما قيم لي جون هاردي الحقل مرة من المرات في إحدى رسائله الإلكترونية «فإنه مزيج من المثالية والأنانية، والسخاء والطمع، واللهو والغضب، والجنس والمخدرات وموسيقى الروك والرول». إن الطريقة الأقل حدة في النظر إلى الحقل هي أن شرر الصراع الحار، وهو يصفع ظهورنا، يجعلنا ننطلق للأمام بأسرع ما يمكن أن ننطلق.

كان الفتح الجيني على الصبغي 14 ضخماً إلى حد أن جريدة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم، على نسق التغطية الإخبارية الأضيق لهيئة الإذاعة الأمريكية، أعلنت القصة قبل نشر المقالة الرسمي في مجلة الطبيعة بيوم كامل، متخطية بذلك فترة الحصار التي تطلبها بعض المجلات العلمية من الصحفيين بحيث تصل محتويات المجلة إلى المشتركين قبل أن تذيع وسائل الإعلان الأخبار الأساسية إلى بقية العالم. لم يرق ذلك لمجلة الطبيعة. وأعلنت بعد أسبوع أنها ستحذف جريدة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم من قائمة صحفها.

شاهدت مقالة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم بينما كنت أجلس في غرفة الانتظار في المنتجع المائي في كاليستوغا. حيث أنني كنت قد تلقيت جائزة بيو الأكاديمية، وصلت إلى كاليفورنيا لحضور اجتماع بيو التنظيمي، وحيث أنني كنت لا أزال مضطرباً لأنني خسرت سباق الصبغي 14 بمثل ذلك

الهامش الضيق، فقد أخذت يوماً إضافياً لأتجول في مصانع شراب وادي نابا ولأخضع لمعالجة شاملة ـ البخار، حمام الطين، الجاكوزي، المساج السويدي، الأمر كله ـ آملاً أن يعيد ذلك لي روحي. إن زيارة المنتجع المائي تصنع المعجزات، ولكن في اليوم التالي أصيبت رباطة جأشي من جديد، تقريباً بالمعنى الحرفي للكلمة. خرجت من مطعم في الحي الصيني في سان فرانسيسكو، وكانت الفرقعات النارية تنفجر من حولي بسلسلة طلقات قصيرة. عندما سقط أحد المشاة على بعد أقدام قليلة مني، وقد تلون أسفل قميصه القطني بالدماء، حاولت أن أساعده، بينما كنت أرى الكثير من المشاة الآخرين وقد انبطحوا ليحموا أنفسهم قد أصيبوا بالرصاصات المرتدة عن الرصيف. أصابت الطلقات الطائشة التي كانت تتبادلها عصابتان من عصابات الشوارع سبعة مارين بجروح خطيرة. لم أنج إلا بلطف القدر. استدعيت بعد سنتين كشاهد عيان في القضية. إن ما توصلت إليه هو أن حياتي قد نسجت بالتأكيد على ذلك المنوال. يبدو وكأن عندي حاسة سادسة تدخلني في المشاكل ومن ثم أجد نفسي باستمرار أتحسس طريقي في حقل ألغام.

حالما ظهر تسلسل جينة البريسينيلين في الطباعة، استخدمه شيلينبيرغ والعاملون معه للحصول على مماثلاته من مزقات التسلسل المعبِرة من بنك الجينات، مثلما فعل فريقنا في بوسطن. كانت بدأت شركة داروين للجزيئات المتعاونة معهم عندئذ بتحديد تسلسل كامل جينة مزقة التسلسل المعبِرة. كانت داروين ـ

وهي شركة تكنولوجيات حيوية في شمال سياتل وقعت وثيقة برنامج اكتشاف جينات مع مختبرات شيلينبيرغ ـ قد تأسست حديثاً بدعم من صاحبي مايكروسوفت بيل غيت وبول ألن. من المؤكد أن تفسير العلم لـد.ن.أ لم يكن ليحصل بتلك السرعة لولا حقيقة أن الرمز الرقمي الثنائي، وقدرته على معالجة وخزن الكم الهائل من المعطيات كانت تساعد على فهم رمز الـ د.ن.أ الرباعي للأسس ـ الأدنين، التيمين، السيتوزين، الغوانين.

عندما تحدثنا أنا وشيلينبيرغ مرة أخرى في الرابع من تموز/يوليو، وكان يوم الإثنين ويوم عطلة، كان شيلينبيرغ يبدو مستعجلاً جداً وحذراً جداً. كان هناك شيء ما يحصل بالتأكيد. سألت ما إذا كانت شركة داروين قد أنهت تحديد أسس الجينة المشبوهة بأنها جينة عائلات الفولغا الألمانية. أجاب بالإيجاب. وسألني: ماذا عنكم؟ أجبته بأننا لا نزال في العملية، لكن بيتنغيل قد حدد تسلسل قطعة مزقة التسلسل المعبِرة الصغيرة في عينتنا من عائلة الفولغا الألمانية. الأكثر من ذلك أن بيتنغيل قد لاحظ شيئاً ما، ولكن بسبب أنني كنت مسافراً في كاليفورنيا فإنه لم تسنح لي الفرصة بأن أنظر في نتائج الصور الشعاعية الذاتية أو دفتر الملاحظات. كان الاثنان في زاوية مكتبي، وبدأت أنظر إليهما، بينما كنت أقول لشيلينبيرغ ببعض الجمود: إذاً، هل وجدوا شيئاً؟ أحاب شيلينبيرغ: ربما. سألته: طفرة؟ أجاب: أظن ذلك.

هنا وصلنا إلى منعطف زلق. إذا أخبرني ما هي الطفرة،

ونظرت في الصور الشعاعية الذاتية وأخبرته بأن بيتنغيل قد وجد نفس الخلل، فإنه سيظن بأنني أعيد عليه معلوماته. في خط عملنا، حتى بين الأصحاب الحميمين، يمكن لأي مقدار من الشك أن يتنامى، وهكذا يمكن للصداقات أن تذوي وتموت. أخبرته بأنه لو أطلعني على موجوداته، وكان بيتنغيل قد وجد الشيء نفسه، فلكي أؤكد أن مختبري قد وجدها بنفسه، فإنني سأرسل له بالبريد السريع نسخة عن معطياتنا الفجة في نفس اليوم. أخبرني شيلينبيرغ بالطفرة على الجينة الجديدة. كانت تبدلاً من أدنين إلى تيامين، وظهرت في سبعة من عائلات ألمان الفولغا التسعة عنده. أفسدت الطفرة البروتين بإدخال إيزوليوسين مكان الأسباراجين. أظهرت معطيات بيتنغيل نفس التبدل في عينتنا الدماغية، وأخبرت شيلينبيرغ بذلك.

في وقت متأخر من ذلك اليوم، بعد عدة مكالمات هاتفية، عثرنا أنا وويلما على مكتب البريد السريع الوحيد الذي يعمل في عطلة الأسبوع وأرسلنا لشيلينبيرغ نسخة من أفلام أدلتنا، بعد ذلك احتفلنا بتقدمنا الأخير بذهابنا إلى حانة الكوكب الصغير في ساحة كوبلي واحتسينا بعض الشراب. لم يكن قد مضى أسبوع على نشر مقالة الصبغي 14، وها قد اعتقلت رابع جينة لألزهايمر. من النادر جداً أن يحصل التقدم العلمي بتلك السرعة.

سميت جينة المرض الباكر البدء الأخيرة هذه باسم بريسينيلين 2. وبأقصى سرعة بدأت وشيلينبيرغ نكتب تقريرنا الرسمي، ولم نعلن عن موجوداتنا إلى أن وصلت إلى النشر.

حيث أن تسلسل البريسينيلين 1 صار معلومات عامة، فإن المجموعات الأخرى تستطيع أن تدخل بنك الجينات، مثلما فعلنا، وتكتشف بسرعة الجينة الشقيقة. كما علمت لاحقاً، فإن الكثير من الفرق الأخرى كانت تقوم بذلك فعلاً. وفي الواقع، اتصل جون هاردي بشيلينبيرغ واقترح عليه تعاوناً في الجهود على الصبغي .1 وحيث أن تقريري أنا وشيلينبيرغ كان في الفرن ـ لم ينته بعد أو ينشر ـ وكان الوقت باكراً جداً لشيلينبيرغ لكي يشارك بموجوداته، غير الموضوع فوراً لأول شيء خطر على باله، مما صدف أن كان سلحفاته في المنزل.

في نفس الوقت اتصلت ببيتر هيسلوب في تورنتو لأخبره ما نتج عن بحثنا في بنك الجينات ـ جينة ألمان الفولغا التي بحث عنها منذ زمن طويل. سألته لماذا لم يفشي في مقالته في الطبيعة سر المماثل البشري في بنك الجينات، والذي كان من المفترض أنه رآه بينما كان يحضر مقالته عن البريسينيلين. سرعان ما اتضح: على الرغم من أن هيسلوب لم يذكر المماثل البشري في مقالته، فإن فريقه كان قد لاحقها، وعزلها، وكان يحضر التقرير حولها.

في الثاني عشر من شهر تموز/يوليو سنة 1995 توفي جورج غلينر، وهو يعلم على الأقل بأن جينة أخرى من جينات ألزهايمر ـ البريسينيلين 1 ـ قد وجدت؛ دليل آخر ذو قيمة ليساعد على فهم «قصة النشواني».

كان قلب غلينر الذي سطمه النشواني قد جعله طريح الفراش في الأشهر الستة الأخيرة، ولكنه لم يقلل من اهتمامه بتقدم الأمور في الحقل، أوبسيرها في مراكز غلينر للعناية اليومية، أو بما يجري في مختبره، حيث كان يعود إليه على كرسيه المتحرك كلما وجد القوة على ذلك. كما أن المرض لم يطفئ مرحه. في يوم من أيام السبت في أواخر حياة غلينر، سأل طبيبه الذي لم يكن متأكداً من مدى إدراك غلينر : «هل تعلم أين أنت؟» أجاب غلينر وعيناه مغلقتان ورأسه يغوص في الوسادة «متاجرنوردستورم». لا تستطيع جوي غلينر أن تكتم ضحكتها وهي تذكر المشهد. «ظن الدكتور بلانشارد أن غلينر قد فقد إدراكه تماماً، لكنه لم يفقده البتة. كنا معاً قد أمضينا الكثير والكثير من أيام السبت في نوردستورم، كان فقط يمزح حول ذلك».

مات غلينر وهو يؤمن بأنه قد وجد المفرزة بيتا، وهو واحد من أنزيمين مسؤولين عن قص ببتيد النشواني ـ بيتا حراً من بروتينه الأكبر وبالتالي فهو شريك في جريمة تراكم النشواني. بقي منذ سنة 1992 يعمل لكي يصفها ويوثقها أكثر. قال تلك السنة لصحفي من صحيفة منبر اتحاد سان دييغو وهو يعرض عليه إشارة خفيفة على الهلام وهو سعيد بأن يشارك بمعلومات عن جزيء يحس أن معرفة هويته يمكن أن تؤدي إلى دواء لألزهايمر يثبط تشكل النشواني: «ها هي، إذا استطعت أن

تمنع قص النشواني ـ بيتا، يمكنك نظرياً أن تمنع تشكل لييف النشواني». بعد موت غلينر، تابع العاملون في مختبره في محاولة إثبات أن هذا الأنزيم كان الفاعل الحقيقي.

على كل، لقد ترك غلينر وراءه واقعاً ملموساً ـ ببتيد النشواني ـ بيتا. كان ما حققه يدفع عدداً كبيراً من العلماء للأمام، حتى أنه سمي بعد وفاته بالمزماري متعدد الألحان. وكما قال روبرت كاتزمان، الذي ارتقى فوق علاقتهما المتوترة، لصحفي في أواخر سنة 1995، «أشعل غلينر ناراً مضرمة ووضع أساس ثمانين في المئة من أبحاث ألزهايمر الحالية». إضافة إلى عمل غلينر الفذ على المستوى الجزيئي، فقد افتتح غلينر وزوجته سنة 1994 مركزاً ثالثاً للعناية اليومية في منطقة سان دييغو، حيث كان أعيد تسمية مؤسساتهما بمراكز جورج ج. غلينر العائلية لألزهايمر. كما أنهما أسسا مدرسة غلينر للعناية بالخرف، وهي مدرسة مهنية مسجلة ذات برنامج تدريبي لمساعدة الممرضات المتخصصات بالخرف في تعلم العمل على رفاهية المرضى.

لا يوجد حتى اليوم تفسير للكيفية التي أصيب بها غلينر بالداء النشواني. لا يعرف أن أياً من الأمراض في هذا التصنيف معد، ما عدا أمراض البريون. يلاحظ روبرت تيري من جامعة كاليفورنيا في سان دييغو بأنه منذ وفاة غلينر فإنه قد سمع عن باحثين آخرين في النشواني قد توفوا بسبب اعتلال القلب النشواني. هل يمكن لوم عملهم الوثيق مع النشواني؟ يقول

تيري بأن «ليس لدي أية فكرة، ولكن الأمر يستحق البحث فعلاً».

ربما كان غلينر سيدهش، كما دهشنا جميعاً، بأنه مباشرة على أعقاب جينة داء ألزهايمر الباكر البدء الثانية، ظهرت للعيان جينة شقيقة ـ البريسينيلين .2 حمل عدد 18 آب/أغسطس سنة 1995 من مجلة العلوم كلاً من مقالة جيري شيلينبيرغ عن الارتباط المبدئي بالصبغي 1 إضافة لمقالته المشتركة مع مختبري حول جينة الصبغي المعيبة. كانت المقالة الأخيرة قد قدمت قبل شهر واحد من النشر، ومضت بأسرع ما يمكن أن تمر به مقالة من التقديم إلى النشر. وكما لاحظت ويلما واسكو فإن «الناشرين يريدون أيضاً أن يربحوا». خاصة عندما يتعلق الأمر بوضع جينة مرض مكتشفة في الطباعة.

كان اهتمام العلماء والعامة بجينات المرض، وقد تعزز بالاكتشافات المتسارعة، في ذروته. ربما كانت عواقب كسر العظام قد أدركت إلى حد ما منذ اليوم الذي تأرجح فيه أسلافنا على الشجر (ولم ينجحوا في التمسك بغصن). ولكن وها نحن في نهاية القرن العشرين فقد أصبح واضحاً الآن فقط بشكل كامل ـ أكثر بكثير وكثير مما توضح لجيل آبائنا ـ مدى مساهمة تغير جيناتنا في أعماق نوى الخلايا في الآلاف من الأمراض. ليس فقط بأمراض القلب وطيف من السرطانات، ولكن أيضاً في حالات لم يكن يخمن سوى القليل من الناس بأن لها مظهراً

وراثياً. الفصام والاضطرابات النفسية الأخرى، الانطواء الذاتي، أشكال الصرع والصمم، والساد، والربو، وعيوب النطف والبيوض، واضطرابات القراءة، وارتفاع الضغط الدموي، وغيرها. كما ظهر، فإن الفوارق في الجينات يمكن أن تساهم في القلق والحساسية للألم. كم هي واقعية هذه النظرة للآلة العاملة في داخل كل منا.

ركبت جينة البريسينيلين 2 لفترة آنية موجة الأخبار الجديدة. ظهر في مجلة أخبار العلوم «جينة ألزهايمر تقود إلى أخرى». وكتبت لوس أنجلس تايمز «إيجاد جينة ثالثة لداء ألزهايمر الموروث». تبعت مقالة هيسلوب المستقلة عن البريسينيلين 2 بعد أسبوعين في مجلة الطبيعة. وظهرت مقالة ثالثة عن البريسنيلين 2 ـ قدمها مختبر هنتنغتون بوتر في كلية طب هارفارد ـ في مجلة محاضر الأكاديمية القومية للعلوم بعد بضعة أشهر. سابقاً في سنة 1988، عندما كان الحقل يبحث بشكل مسعور عن طفرة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كنت قد حضرت اجتماعاً عالمياً في أوساكا حيث كان الكثير من فرسان الجينات البشرية مجتمعين وأمضيت حينئذ الكثير من الوقت أدافع عن فكرة أن بعض أشكال ألزهايمر على الأقل لها أساس وراثي. الآن وقد عزلت أربع جينات تسبب الخرف فيه ـ البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والبريسينيلين 1، والبريسينيلين 2، والأبوليبو بروتين ي ـ فإن تلك الأيام قد ولت بالفعل.

تأكد سريعاً بأن البريسينيلين 2 يفسر عدداً محدوداً جداً من حالات ألزهايمر الباكر. على العكس من ذلك، فإن البريسينيلين 1 كانت تسبب الكثير جداً بحيث أنه بعد أن انقشع غبار الاكتشافات الحديثة، بدأ الحقل يدرك كم تقدم في تحديد بذرة المرض الجينية في الأشخاص تحت الستين من العمر. وكما هو الواقع اليوم، فإننا نعتقد أن الطفرات في ثلاثي الجينات ـ جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، وجينة البريسينيلين 1 وجينة بريسينيلين 2 ـ تفسر حوالي أربعين في المئة من الحالات الباكرة، ولجينة البريسينيلين منها نصيب الأسد. تسبب طفرة البريسينيلين 1 أيضاً أبكر وفيات المرض. في حالات المرض النادرة جداً والشنيعة جداً، يمكن أن يكون الضحايا في العشرينات من عمرهم عندما يصبح الخرف ملحوظاً.

كانت تلك الجينات الثلاث مجرد ذروة الجبل الجليدي المغمور. كان الحقل يدرك ذلك بشكل جيد. تحدد أنها جميعاً تسبب أقل من 2 في المئة من كامل حالات ألزهايمر، في الشباب والكبار. ولكن الكثير منا كان يحمل فكرة أن الطفرات القاسية يمكن أن يكون لها أهمية لا تقدر بثمن في فهم ظهور المرض خطوة بخطوة في أي سن كان. إن أي شخص يولد بواحدة فقط من هذه الطفرات يصاب دائماً بالمرض، وكان هناك انتظام واضح في عدد الأبناء المصابين من جيل إلى جيل، وهاتان الحقيقتان لا توجدان في الداء المتأخر البدء. كان يبدو

أن هذه الإمراضية الخبيثة يمكن أن تقدم بالتأكيد الأدلة حول الشكل المتأخر من المرض.

بالنسبة للنشوانيين، كان هنالك ركوب كبير على البريسينيلينات المكتشفة. توقعنا أن نجد ـ تماشياً مع النظرية النشوانية وفكرة أن النشواني ـ بيتا كان هو شوكة المرض القاتلة ـ بأن بروتينات طفرة البريسينيلين تعمل بتعاون وثيق مع البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما يؤثر في حصيلة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من النشواني ـ بيتا في الدماغ. إذا لم يوجد هذا التعاون، فإننا نحن النشوانيين سنكون في النهر المتعرج بدون مجداف. قد تتحطم نظريتنا، ويجب أن نفكر من جديد بطريقة مختلفة تماماً في تورط البريسينيلينات في المرض.

مع ذلك، حتى عندما كنا نبحث عن جينة البريسينيلين 1 على الصبغي 14، وقبل أن تحدد، كان هناك مؤشرات بأن هذه الجينة ـ وحالما شوهدت، أختها جينة البريسينيلين 2 ـ ستقع في أيدينا.

في وقت أبكر سنة 1995، كان ستيف يونكين في كيس ريسيرف الذي اتصل بي وبدينيس سيلكوي وبجيري شيلينبيرغ قد وضع نوعاً ما رهاناً يتعلق بالعائلات التي ربطناها بالصبغي 14. كان يونكين قد أظهر مسبقاً بأن الطفرات على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أدت إلى زيادة مستويات النشواني

ـ بيتا 42، الشكل الأطول والأفظع تراكماً من قطع النشواني ـ بيتا. كان مثل الكثير منا يفكر بأن طفرات ألزهايمر في الجينات التي لم يعثر عليها بعد تتفاعل بشكل ما مع جينة البروتين الطليعي للنشواني ـ بيتا لتزيد متماثلة النشواني ـ بيتا .42 «إذا زودتني بخط صانعات الليف» ـ خلايا الجلد ـ «من هذه العائلات التي ربطت أفرادها المصابين بالصبغي 14، ولم تخبرني من في كل عائلة مصاب بالمرض أو غير مصاب، أظن أنني أستطيع أن أخبرك بالضبط من هو مصاب أو غير مصاب».

كان منطقه معصوماً. إذا كان النشواني ـ بيتا 42 مركزياً في إمراضية ألزهايمر، فإن خلايا المرضى المأخوذة من أي مكان في الجسم تقريباً، يجب أن تمخض كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42 من الخلايا المأخوذة من أخوتهم الأصحاء. وهذا تماماً ما وجده يونكين في عائلاتنا المربوطة بالصبغي 14: زيادة بمعدل الضعف تقريباً في نسبة النشواني ـ بيتا 42 إلى النشواني ـ بيتا 40 في المرضى مقابل الأصحاء. أعلن يونكين موجوداته المبدئية هذه في أواخر سنة 1995 ونشرت فيما بعد في مجلة طب البيئة.

كان الانطباع يتزايد بأن النشواني ـ بيتا 42 يمكن أن يكون حقاً ببتيداً مستنكراً. عندما يقص من البروتين الطليعي للنشواني بيتا بالمُفرزَين المبهمين، فإنه يتجمع بسرعة على نفسه، ويصبح مدمراً جداً وغير قابل للانحلال، وبتزايد يفسد الأمور بأن يصبح

البذرة التي يرتكس عليها النشواني ـ بيتا 40 والبروتينات الأخرى، مشكلة لويحة متضخمة. كان بعض هذا الكلام افتراضي لكنه قابل للتصديق بشكل كبير. بالنسبة لي كان النشواني ـ بيتا 42 يمثل الشر بشكله المعقد. لقد كنت أجد نفسي دائماً أجسم الجزيئات بشكل أشخاص، لأن ذلك يساعد على التعامل معها وفهم ما يمكن أن ينوون فعله. إنك تأمل عندما تعتبر الببتيد أو الأنزيم على أنه شخص سيء بأن ذلك لن يمنعك من أن تكتشف يوماً ما، بأنه قد يكون في الحقيقة جيداً. كان علي أن أتساءل في مخيلتي ما إذا كان النشواني ـ بيتا بشكل ما جيد وسيء في آن واحد. لا بد أن هناك سبب في أن تبصق الخلايا السليمة بشكل روتيني أشكالاً قابلة للانحلال من هذا الببتيد في كل أنحاء الجسم.

تركنا للآخرين مهمة تأكيد أن جينة البريسينيلين تزيد من مستويات النشواني ـ بيتا 42 في الدماغ، ومضى مختبري بدل ذلك في اكتشاف الصفات الطبيعية اليومية لبروتين البريسينيلين. لا بد أنها في مكان ما من الخلية تتحدث للبروتين الطليعي للنشواني بيتا، إذا كان شكلها الضال ينخس البروتين الطليعي للنشواني بيتا لينتج كمية كبيرة من النشواني ـ بيتا. لتحديد ما إذا كان البروتينان يتفاعلان فعلاً، كانت تجب الإجابة على عدة أسئلة. أي خلية في الجسم تعالج البريسينيلين؟ أين موقعه في الخلية؟ أية مهمات يقوم بها في الحالة الطبيعية؟ لم يكن مختبرنا

هو الوحيد المشغول بهذه الأسئلة. يصف تاي ـ وان كيم وهو عالم أحياء خلوي في مختبري الحالة بأنه «عندما وجدت البريسينيلينات لأول مرة، كان وكأنه قطعة من الحلوى قد سقطت على الأرض وزحفت آلاف النملات مباشرة نحوها».

حصل زملائي في المختبر ويلما واسكو، ودورا كوفاكس، وكيم على معطيات هامة. اكتشفوا أن جينة البريسينيلين محفوظة جداً في جميع العضويات الأعلى من الخمائر والبكتريا تقريباً؛ لم يصادرها التخلق، مما يدل على أهميتها في نجاة العضوية. تستخدم معظم الخلايا البشرية بروتينات جينة البريسينيلين، خاصة العصبونات. ومما يدل على عملها أكثر هو أنها تتحرك داخلة وخارجة من اثنين من المكونات الدقيقة في الخلية، الشبكة البلاسمية الداخلية ومعقد غولجي. كان الحقل جائعاً لأي فتات يدل على المكان الذي قد يلاقي فيه البريسينيلين البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الخلية إلى الحد الذي جعل هذه المعلومات البصيرة الهامة التي نشرتها كوفاكس مع واسكو في مجلة طب الطبيعة واحدة من أكثر المقالات استشهاداً بها.

حيث أنني عهدت بالعمل الروتيني لحلقة من الموظفين الماهرين، فقد كنت على طاولة المختبر لوقت أقل، حيث كان وقتي يمضي بدلاً عن ذلك في إدارة المختبر. زادت تلك المسؤوليات سنة 1996 عندما تطور مختبري إلى وحدة الوراثيات والهرم في مشفى ماساتشوستس العام. وحيث أنني سلكت نفس

الطريق الذي سلكه جيم غوسيلا ـ عدم القيام بتمرين بعد الدكتوراه والاتجاه مباشرة من طالب تخرج إلى رئيس مختبر ـ فإنني كنت في ذلك الطريق أشعر بالمزيد من الاحترام للطريقة التي استطاع فيها غوسيلا أن يؤسس مختبراً ثم وحدة. كثيراً ما كنت أمشي عبر الرواق لأحصل على نصيحة أخوية في مشكلة عويصة أو أخرى. صرت أنظر إليه بذلك المنظار ـ أخ كبير لديه دائماً الجواب. كنا أنا والعالمان المتقدمان في المختبر ـ ويلما واسكو وآشلي بوش ـ نحاول أن نصنع مكان عمل يمكنه أن يقوم بالقليل من كل شيء ـ القليل من الوراثيات الجزيئية، القليل من علم الأحياء الخلوي، والقليل من كيمياء البروتينات. أعطانا ذلك فسحة جانبية. كانت المؤسسات التجارية والأكاديمية حولنا تحشو نفسها بآلات تحديد تسلسل الأسس التي يقودها الكومبيوتر والأدوات الآلية الأخرى، وكل آلة منها تكلف سعر سيارة لمبرغيني. لم نكن نستطيع أن نكون ذلك النوع من المختبرات؛ كانت الغرف المزدحمة بآلات سريعة مخرخرة خارج منال المختبر الاعتيادي الذي تحافظ على وجوده أموال المنح. لكننا كنا نستطيع أن نعطي مهمة تحديد التسلسل والمهمات اللاذعة الأخرى لشركة مأجورة بينما نركز على العمل الأرقى والأمتع في إظهار وتحديد صفات الجينات المرشحة.

في وسط تدبير المنح، أو مراجعة تقارير الزملاء أو منحهم الوشيكة، أو إيجاد أفضل صفقة لشراء معدات المختبر، أو

إخماد الحرائق ـ علمية كانت أو شخصية ـ كنت منغمساً مثل أي وقت مضى في اكتشاف أسرار ألزهايمر وأمضيت أقصى ما يمكنني من الوقت في حل القضايا مع أعضاء فريقي. كانت الأدلة التي تنسكب من مئات من المختبرات، وبعضها يوافق بعضه البعض، تجعل كامل الأحجية تبدو ممكنة الحل، حتى مع كونها صارت معقدة جداً.

كانت مداخلتي على العلم ـ في ذلك الوقت والآن ـ هي أن أوازن بين الحدس وبين الفحص الدقيق للمعطيات المنشورة. كان ذلك يتوافق مع ما التقطته من الطاوية وطريقتها المنظمة في الأشياء ومع نمط كيث جاريت المرتجل في عزف البيانو الذي كنت أعمل به عندما يسنح لي الوقت. منذ سني الثانوية انغمست في دراسة عدة أديان خاصة لفهم تفسيرها للعالم الغيبي، الأشياء التي لا يمكننا رؤيتها، وكيف خلقت الأشياء. حسب فهمي، فإن طريقة الطاوية في عدم التدخل في سير حوادث الطبيعة بهدف الوصول إلى الحصيلة النقية هي طريقة للوصول إلى سر الحياة. حاولت تطبيق هذه الاستجابة التحررية على البيانو، محرراً دماغي بحيث تجد أصابعي تتابعاً في العلامات والأنغام الموسيقية خلية عن التفكير. اعتبرت الأمر وكأن الموسيقي تعبر في كياني.

يمكن توسيع هذه المداخلة لتشمل العلم كذلك. عند تقرير مسار العمل، بعد دراسة أكبر عدد ممكن من التقارير،

حاولت أن أثق بأن بالحقيقة اللاواعية في داخلي سوف تظهر وتقود العلم في الطريق الصحيح. أقول اليوم لمن معي في المختبر «حاولوا ألا تتدخلوا بما تفعلونه». قد يبدو ذلك متناقضاً مع ما يعنيه العلم بالأساس ـ محاولة التدخل المبنية على الفكر. لكن اعتقادي لا يزال هو أنك يجب أن تكون مجرد قناة للحقيقة، وألا تتدخل في مسارها.

منذ وقت ليس ببعيد، سألتنا رينيه روسو أنا و جيري شيلينبيرغ عن إيماننا بالحظ. كنا أنا وإياه في حفلة مسائية في سانتا مونيكا بدعوة من مؤسسة شفاء الانطواء على الذات الآن، والتي كانت روسو تحضرها أيضاً، وصدف أن جلسنا نحن الثلاثة إلى نفس طاولة العشاء. ظهرت علي جميع ملامح الدهشة، أما شيلينبيرغ ـ الذي هو في الواقع كوالد لا تتعدى اختياراته السينمائية أفلام ديزني ـ فلم يعلم من هي رينيه روسو أساساً. «هل تعتمدان على الحظ للنجاح العملي في تجاربكما؟» كانت تسأل بجدية وأجاب شيلينبيرغ بأنه «إذا كان كذلك، فهل يعني هذا أنه يجب علي أن أشركه ككاتب مشارك؟ لأنه إن كان يجب علي ذلك، فلا بد أن أفكر في الأمر». ضحكت وقالت إنها ستنظر بعين الاعتبار في جوابه.

ظهر أن فاعلية البريسينيلين خفية جداً. حتى اليوم، لا يزال الكثير من المختبرات مستمراً في الفحص الدقيق عن

المكان الذي يتلاقى فيه هو والبروتين الطليعي للنشواني بيتا في الخلية، وكيف يمكن لهذا اللقاء أن يؤدي بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا إلى تحرير كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42. سأريحكم من عناء اللف والدوران العلمي وأقفز مباشرة إلى النظرية الحالية التي تحظى بالشعبية. قد يكون أن البريسينيلين يقود البروتينات الأخرى في أرجاء الخلية، وبذلك فإنه يرافق البروتين الطليعي للنشواني بيتا إما إلى مكان عمله في جدار الخلية الخارجي أو إلى الوحدة الخلوية التي تحطم البروتينات. خلال هذا اللقاء القصير، فإن البريسينيلين قد يضع البروتين الطليعي للنشواني بيتا في موقف يسمح للمفرزة غاما ـ وهي بروتياز ـ أن تقص البروتين الطليعي للنشواني بيتا، محررة النشواني بيتا ومولدة للبروتين النشواني. إذا كانت جينة البريسينيلين مصابة بطفرة، فقد ينتج تحرر كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42 وينشأ الداء النشواني. (يعتقد أن المفرزة بيتا تقص البروتين الطليعي للنشواني بيتا أولاً، ويتبع ذلك قص المفرزة غاما، مما يحرر النشواني بيتا تماماً من البروتين الطليعي للنشواني بيتا).

أكد الكثير من الباحثين نظرية ستيف يونكين بأن جينة البريسينيلين المعيبة تتوافق مع كمية زائدة من النشواني ـ بيتا 42 تأكيداً وثيقاً. جاء أقوى توثيق من الفئران المنقولة الجينات. منذ ظهورها المخيب في أوائل التسعينيات، حدث تقدم في تحضير

هذه الفئران التي يمكن أن تكون نظيراً لإمراضية ألزهايمر. في سنة 1995، قدمت دورا غيمس، وهي عالمة أدوية في مركز أثينا للعلوم العصبية فأراً «هز العالم فعلاً» كما يعلق جون تروجانوفسكي من جامعة بين، محيية بذلك تفاؤل الحقل بأن الفئران يمكن أن تكون مطية مهمة في التجارب الدوائية. «سبب إدخال جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المعيبة للفأر تجمع اللويحات النشوانية في دماغه. كان ذلك اكتشافاً رائعاً». أخيراً وبعد جهد طويل صار لدينا دليل حي على أن طفرة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تؤدي مباشرة إلى زيادة إنتاج النشواني ـ بيتا وتراكم البروتين النشواني. كلما تقدم الفأر في السن، كلما ازدادت اللويحات في دماغه.

كان فأر أثينا قد صمم بالأصل من قبل العلماء في شركة ت. س. أي. وعلى ما يبدو فإن شركة ت.س. أي لم تدرك المدى الذي يرجف فيه فأرها الأرض، حتى أن شركة إكسيمبلار، وهي فرع من ت. س. أي عرضت النموذج للبيع. بعد أن فحص مركز أثينا للعلوم العصبية الفأر بدقة، ووجد أنه ينتج كميات ضخمة من النشواني بيتا ويحصل لديه في الوقت ذاته إمراضية تشبه ألزهايمر، اشترى إكسيمبلار فوراً.

لكن بدأت التذمرات بالتصاعد. لم تكن أثينا، وهي شركة خاصة، تعطي مجموعات البحث الأخرى سوى الضئيل من فئرانها الثمينة. بدعم من شركة الأدوية العملاقة إيلي ليلي، كان

يبدو أن فأر أثينا/غيمس ضروري جداً لبرنامج الشركة في اختبار الأدوية وأثمن من أن يقدم مجاناً للمنافسين. حيث كنا نعمل بدعم من المنح العامة، فإننا نحن العاملين في العلم الأكاديمي كنا سنلام كثيراً لو أننا لم نعطي الآخرين جميعاً مثل هذا الفأر القيم. في صيف سنة 1996، صار هذا النموذج، الذي يعمل أكثر من خمسين باحث على جعله مثالياً، موضع صدام عنيف بين التفكير التجاري والأكاديمي. يذكر أحد الباحثين بأنه «سمع الناس يهاجمون دورا» لعدم المشاركة في النموذج، «كما لو كانت هي المسؤولة عن ذلك». مع الوقت، صارت أثينا ترسل الفأر للمختبرات الأخرى ـ ولكن فقط الفئران الذكور بدون خصيتين، مما كان يضمن ألا يحصل توالد لذلك الخط.

لم يقف العلماء في المؤسسات الأخرى مكتوفي الأيدي. سرعان ما صممت بنجاح نماذج أخرى لفئران حاملة للويحات.

كان من بينها فأر معرض جداً للنشواني صنعه فريق من جامعة مينيسوتا ترأسه كارين هسياو. كان الفأر يحتوي على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا مصاباً بالطفرة السويدية. قدمت هسياو الفأر للعلماء العاملين بدون أن يربحوا، على شرط أنه إذا حققت مؤسساتهم أرباحاً من التجارب على الفأر، فإن عليهم أن يدفعوا قسطاً لعيادة مايو، التي أخذت ترخيص الفأر من هسياو ومينيسوتا. الآن وقد قبض على جينات البريسينيلين، ضمت طفراتها على التعاقب وبسرعة في مجين

القوارض. صارت الفئران المنقولة الجينات التي صنعتها الكارينتان ـ كارين هسياو وكارين دف، التي تعمل الآن في مؤسسة ناثان كلاين في نيويورك ـ النموذج المعياري في الصناعة. سماها البعض الـ «ك2». بمصالبة سلالات فئران جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا مع سلالات البريسينيلين، أظهرت فئران ك2 لويحات دماغية نشيطة جداً عندما كان عمر الفأر، ـ الذي يعيش وسطياً حوالي اثنين وعشرين شهراً ـ ثلاث أشهر فقط. وحيث أنها تنتج النشواني بسرعة كبيرة جداً، فقد قصرت هذه الفئران بشكل كبير الزمن اللازم لاختبار الدواء.

على الرغم من التقدم الهائل في الفئران المنقولة الجينات الذي حصل حتى سنة 1996، فإن الحقل لم يحصل بعد على فأر صارخ ـ نموذج كامل من إمراضية ألزهايمر الأفضل بكثير لاختبار الأدوية. لم تظهر الفئران المهندسة علامات على فقد العصبونات المنتشرة المشاهدة في أدمغة البشر. ولم يظهر أي نموذج الكتل المتشابكة الليفية العصبية، على الرغم من أن بروتين التاو ـ بروتين الكتل المتشابكة ـ بدا متبدلاً. وحيث أن الكتل المتشابكة لا ترى إلا نادراً في الحيوانات، فقد يكون دماغ الفأر ببساطة غير قادر على صنعها. وأخيراً، عندما خضعت الفئران المفعمة باللويحات لاختبارات المتاهات المائية والاختبارات الأخرى، فإنها لم تظهرعلامات التدهور العقلي، على الأقل ليس إلى الحد الذي يعتبر مهماً.

مع ذلك، فإن كل نموذج أفضل للفئران كان يقدم دليلاً آخر على النظرية: إن طفرة ألزهايمر باكر البدء تزيد من إنتاج الببتيد النشواني ـ بيتا 42، والذي يشكل البذرة التي يتشكل حولها المزيد من التوضعات النشوانية. على الرغم من أن مستويات النشواني ـ بيتا 42 كانت ضئيلة بالمقارنة مع الأشكال الأقصر من النشواني ـ بيتا، فإن النشواني ـ بيتا 42 كان يبدو خطراً بشكل متزايد: كان أكثر التصاقاً بكثير وأكثر سرعة في التجمع. وكما كتبت في قسم الأخبار والآراء في مجلة طب الطبيعية في بداية سنة 1996: «في دليل المتجول في المجرات لدوغلاس آدمز، كان الجواب على سر الحياة، والكون، وكل شيء هو ببساطة 42». وكذلك كان يبدو الأمر في داء ألزهايمر.

كان يرافق مقالتي في نفس العدد من طب الطبيعة دراسة تورط الببتيد «42» بشكل أكبر. لاحظ الباحثون في كيس ويستيرن ريسيرف أن الجنين المصاب بتناذر داون يحمل الدليل على أن ببتيدات النشواني ـ 42 دفعت إلى تشكل اللويحات بشكل مبكر حتى في الأسبوع الحادي والعشرين من الحياة الجنينية يعتقد الكاتبون بأن النشواني ـ بيتا 42 لا ينتج بشكل زائد فحسب من قبل الخلايا، بل إن الدماغ يفشل أيضاً في التخلص منه. كانت تلك الملاحظة محكاً لتصيد جينات أخرى حتى، خاصة تلك التي لها علاقة بحصول المرض المتأخر.

من فران: «في البداية لم أكن أعرف ما يحصل لي، مع أنني كنت أشك في الأمر. الأمر ليس كالنسيان؛ إنه مختلف. الفكرة تذهب هكذا؛ الفكرة ليست موجودة. قد تعود إن ذكّرني شخص ما، ولكن ليس بالضرورة... عندما كنت أترعرع، اكتشفت حبي للنجارة وكان معي دائماً مفك براغي أو مطرقة في يد أو أخرى ـ كنت بارعة إلى حد كبير بكلتا اليدين. كنت أستطيع أن أرمي الكرة بيد وأفعل الشيء نفسه باليد الأخرى. ولكن منذ المرض، لم أعد بارعة... تراجعت من قراءة الروايات، إلى مجلة الرياضة المصورة، إلى مجلة الناس، أما الآن فقد توقفت بالكلية عن القراءة. أحاول ألا أبقى محبطة بالكلية؛ وإلا فلن تعود عندي فرصة للضحك والمحبة. أكثر ما يؤلمني هو خوفي على أولادي وزوجي. لا أريدهم أن يشعروا بذلك الألم الذي يقلب الحياة رأساً على عقب. أكره فكرة أن أولادي سيمرون بهذا المرض الشنيع. ومن ستكون جدة أحفادي؟».