- 6 -

من المجاعة إلى المأدبة

كبّر الصغير، زد القليل
كافئ المرارة بالعناية

لاو تسو، تاو تي تشنغ

في نهاية سنة 1987 كانت الفكرة بأن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا التي تحتوي على طفرة، والتي كانت فكرة عارمة في وقت ما، قد دفنت في التراب، في الوقت الحالي على الأقل. كان ذلك الوقت بداية فترة فاصلة محبطة نسبياً بالنسبة للحقل العلمي، وبالنسبة لعملي الشخصي على حد سواء. كان يبدو أن البروتين الطليعي للنشواني بيتا متورط في آلية المرض، ولكن لم يكن لدينا أدنى فكرة كيف. قد تكون هناك جينات أخرى متورطة، ولكننا لم نكن نعلم أياً منها.

بشكل عام، كان هناك اهتمام شبه وبائي بالعلوم العصبية يستجذب الباحثين بأعداد كبيرة إلى قطاعات مختلفة من أبحاث ألزهايمر. نتيجة لذلك، بينما كان لدينا في يوم من الأيام أدلة قليلة نتابعها، أصبح لدينا الآن، بسبب الأيدي العاملة الكثيرة، عدد مدوخ من الأدلة المتباينة. كنا نأمل، أنه من الفوضى سيتولد النظام يوماً ما.

كان العلم الأحمر الإحصائي الذي رفعته يوماً مشفى ماساتشوستس العام مشيرة إلى الخطأ على الصبغي 21 لا يزال يتحدى الباحثين في كل أطراف الحقل العلمي. حيث أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لم تبدو هي الآثمة، فقد تبنى عدد متزايد من العلماء نظرية أنه من المحتمل جداً أن هناك عيباً خفياً يقبع في جينة أخرى على الصبغي 21. وربما أن بروتين الجينة الأخرى المعيب الصنع تفاعل مع بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما حدا بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا إلى إطلاق القطعة نشواني ـ بيتا. وعلى ذلك في بحر العلم انتقلت السفينة المزدحمة بالركاب من الميلان الشديد نحو اليسار إلى الميلان الشديد نحو اليمين وقد هرع علماء الجينات من أحد طرفيها إلى الآخر كأنما ليشاهدوا الحيوان البحري الضخم الذي تدور الشائعات حوله.

في نفس الوقت كانت أطروحتي تحفزني باستمرار على

النظر في الكيفية التي تلعب فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا دوراً في «القصة النشوانية» كما كان يسميها جورج غلينر. كان ذلك يعني وضع مقارنة بين بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الأشخاص الأصحاء والأشخاص المصابين بداء ألزهايمر. في غضون سنة من الزمن كنت قد ساهمت في سبع مقالات في مجلتي العلوم والطبيعة، كنت الكاتب الأول في أربع منها. كانت معظم هذه المقالات تتعلق بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا، وعندما برز الكثير منها في التعليقات الجارية على المقالات المنشورة على أنها أكثر المقالات التي استشهد بها في علوم الحياة في سنتي 1987 و 1988، فقد كان ذلك بشكل عام انعكاساً للموجة العارمة من الاهتمام بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا. أصبح المشككون السابقون بسرعة مؤمنين بشدة بفكرة أن الجينات التي أدت إلى تحرر النشواني ـ بيتا وتشكل اللويحات يجب أن تكون متورطة في الآلية الإمراضية.

بسبب عملي على البروتين الطليعي للنشواني بيتا، توالت الدعوات إلى المحاضرات والسفر. في كل مكان كنت أذهب إليه، كنت أسمع عن جهود الباحثين العاملين من فلوريدا إلى سياتل، ومن لندن إلى فلورانسا، الذين كانوا يتصيدون الجينة المفترضة «الأخرى» على الصبغي 21، شبح مشوه لم يظهر له بعد أي أثر واضح. يذكر بول وتكنز أن القسم المتوسط من

الصبغي 21 «كان تحت المجهر». «كانت مجموعات المختبرات في كل أرجاء العالم تركز اهتمامها على محاولة استخلاص نسيلة جينات منه». وإذا حالفهم الحظ قد يحصلوا عليها - الجينة.

شاهدت خلال محادثاتي عبر البحار سنة 1988 أشياء لم أكن أتخيل حتى في أغرب أحلامي أنه يمكن أن يشاهدها عالم. أثناء مؤتمر ألزهايمر العالمي في هيلسنكي، اندهشنا نحن الحضور بأن قدم لنا عرض خاص لمسرحية سيبيلياس من قبل أوركسترا السمفونيات في المدينة. وفي استقبال في طوكيو تابع لمؤتمر عن ألزهايمر، أعطي كل ذكر مرافقة رائعة الجمال، كانت تعمل جاهدة لملء كؤوسنا بعد كل شفة، مما جعل زوجتي آنذاك جانيت تتساءل لماذا لم تعطى مرافقاً مناظراً. في رحلة إلى نيودلهي حيث ألقيت محاضرة في مؤتمر الجمعية العالمية للأمراض العصبية، تمتعت بتجربة الركوب على الفيل إلى حفل الاستقبال المفتوح - حيث كانت جانيت في ثياب السهرة وأنا أرتدي الياقة السوداء - بينما كنا نمر بأشد مناطق الفقر التي رأيناها في حياتنا.

عبر السفر ازددت لقاء مع الكثير من كبار الضباط في حقل ألزهايمر ومع المستعرضين «عروض طرقات»، باحثين كانت صداقتي وتعاوني معهم تزداد، وآخرين في أحيان مختلفة أخرى كنت أحاربهم وأنافسهم. حصلت حادثة موحّدة لها ذكرى

خاصة في سوانا على هاناساري من بين جميع الأمكنة، وهي جزيرة صغيرة خارج هلسنكي حيث كان يعقد مؤتمر عن علم الأحياء المرضي لداء ألزهايمر. أعطي كل منا غصناً محمى من شجر القضبان وأخبرنا مضيفونا بأنه إذا ضربنا أنفسنا بتكرار على الظهر، فإن ذلك يقوم بالعجائب بالنسبة للجملة الدورانية. بدا الأمر وكأنه حلم غريب بأن تجلس عاري الصدر مع الكثير من رواد العلم الكبار ـ والذين لن أذكر أسماءهم حفظاً لتواضعهم ـ وأنت تقوم بما يشبه الطقوس السادية. أصبح المنظر أكثر غرابة عندما بدأت القضبان تتطاير وبدأت حلقة من الرجال العاقلين، شاحبين كأنهم الغزلان المطبوخة وبعضهم ضخم البطن، يضربون بعضهم البعض بمرح وابتهاج شديدين ـ حلقة من العلماء طار صوابها.

التقيت لأول مرة بجورج غلينر أثناء زيارتي الثانية لليابان سنة 1988. كان يجر حقيبة جلدية كبيرة بنية اللون، وعرفني عليه زميل آخر بينما كنا نحن الثلاثة نستقل القطار السريع في مطار ناريتا متجهين إلى مركز مدينة طوكيو. كان اللقاء قصيراً، لم يعد كونه مجرد تحيات ومصافحات، ولكنها كانت لحظة عظيمة حقاً أن أجتمع أخيراً بالرجل الذي بدون إنجازه الببتيدي، وما نتج عنه، لم أكن في طوكيو ولم أكن لأعمل جاهداً ولم أكن لألاحق مكونات «القصة النشوانية» لألزهايمر. كان مظهره الأنيق، وملامحه الجذابة، وصوته المعسول يعطون

الانطباع بشخصية كاري غرانت وقد تقدم قليلاً في العمر، وليس شخصاً يدرس النسيج الدماغي. في ذلك الوقت، كان لا يزال يحاول أن يجد طريقة لقياس الببتيد النشواني ـ بيتا والذي يمكن أن يستعمل في تشخيص ألزهايمر. ولكنه لم يكن قد توفق كثيراً في إيجاد مكون ثابت للنشواني ـ بيتا في دماء المرضى.

أحد عواقب البحث المركز على جينة «أخرى» على الصبغي 21 كان أن خارطتنا في مشفى ماساتشوستس العام للصبغي 21 كانت تحت طلب متزايد. في وقت لاحق، في ربيع 1988، حازت حتى على ظهور رسمي في مجلة علوم المجين. وبأخذ جميع المعطيات بعين الاعتبار، فقد كان الصبغي 21 يتحول إلى القطعة الأكثر تدويناً من بين صبغيات المجين. تعاونت المختبرات معاً لوضع علامات قياسية على طول الصبغي، وأصبح الجوهرة في تاج حقبة رسم الخرائط الصبغية اليدوي الرخيص التكاليف، تلك الحقبة التي سرعان ما تختطها التكنولوجيا المعقدة التي سرّعت بشكل هائل رسم خرائط وتحديد تسلسل الكثير من المجينات ـ في الخمائر، والديدان، والذباب، والفئران، والخيول، والبشر، وعدد لا يحصى من الأنواع الأخرى. كانت نفس الآلة التي تعمل على برنامج آخر تحدث ثورة مماثلة في تحديد النمط الجيني، وهي عملية تحديد أي نمطين من جينة ما، أو الألائل، يرثها

الشخص من أبويه. مع أن التكنولوجيا الحديثة قد أثبتت بأنها لا تقدر بثمن وأنها توفر الكثير من الوقت، فإنني في بعض الأحيان كنت أشتاق إلى الأيام القديمة في مختبر غوسيلا، عندما كنا نحدد النمط الجيني للـ د.ن.أ نملأ أكياساً بلطخ الـ د.ن.أ، ومسابر الـ د.ن.أ الشعاعية الذاتية، ونتخلص من الفقاعات التي كان يمكن أن تخرب نتائجنا، ونغسل المرشاحات تحت الصنبور، وننشرها يدوياً، ونجففها ونضغطها على فلم الأشعة، ثم نغسلها جيداً قبل أن نضعها طوال الليل في المجمدة في درجة 80 تحت الصفر.

في يوم الحساب، في اللمعان الأحمر للغرفة المظلمة، كنا ننتظر بشغف الصور المحمضة. بعد أسابيع من العمل، بينما كانت تظهر صور شرائط الـ د.ن.أ على الفلم كانت إثارة لا أستطيع وصفها. فقد اليوم مجد الإنجاز الذي كان يتحقق في العملية التدريجية بعد أن أصبح بالإمكان الحصول على النتائج بسرعة خاطفة من الكومبيوتر. خدم العمل الآلي العلم بشكل هائل، ولكنني قلق من أن المعرفة قد ضاعت على الطريق. أرى الكثير من الحاصلين على الدكتوراه، والذين تربوا على الآلات الحاسبة، لا يعرفون شيئاً عن الخطوات المتوسطة التي تشتملها العملية.

من المؤتمر الذي كنت أحضره، كان من السهل أن أرى أن الأبحاث في كل شق من الآلية الإمراضية في داء ألزهايمر

كانت تتوسع منطلقة بنشاط. كان الهجوم الشامل البري ـ البحري ـ الجوي يتضمن حشد من علماء الأحياء الجزيئية، وعلماء الكيمياء، وعلماء العلوم العصبية، وعلماء التشريح المرضي، وعلماء الجراثيم، وعلماء النفس، وعلماء المناعة العصبية، إضافة إلى علماء الوراثيات، والذين كانوا بشكل متزايد يتلاحمون، وقد وعدت مداخلاتهم متعددة الاختصاصات بمزيد من التقدم في أعماق المرض. كانت الدراسات تعطي تفاصيل جديدة عن الاستجابة المناعية التي تستجذب حشوداً من الخلايا الدبقية المحلية إلى اللويحات النشوانية والعصبونات الميتة لتنظيف المكان، وكيف أنه من المحتمل أن هذا الهجوم الدبقي يزيد في موت العصبونات؛ وتفاصيل عن المتقدرات، وهي التي تؤمن الطاقة ضمن الخلية والتي من المحتمل أنها تحتوي على عيوب مترافقة مع داء ألزهايمر؛ وعن سهولة إصابة العصبونات في مناطق محددة من الدماغ، وعن المشابك غير الثابتة بين الخلايا الدماغية؛ وعن البروتينات المنحصرة في اللويحات غير النشواني ـ بيتا والتي قد تساهم جيناتها في المشاجرة.

كان هناك تقدم حتى في الكتل المتشابكة الكتيمة داخل الخلايا ـ الآفة الدامغة للمرض التي كان يصعب اختراقها. أدرك العلماء الذين تعلقوا بعناد بهذه الآفات، بتلوين الكتل المتشابكة بشكل أساسي بالأضداد المناعية ـ أن الوحدات المكونة للكتل

المتشابكة تشكل شكلاً معدلاً من بروتين يسمى تاو. إن تاو في حالته الطبيعية القابلة للانحلال ضروري جداً لبنية الخلية التحتية. فهي تشكل بشكل أساسي تقاطع الخطوط الحديدية المنتشرة على كامل الخلية ـ ليفات تسمى القنوات الدقيقة ـ والتي تمتد وترفع باستمرار بهدف نقل أنواع من شحنات البروتينات حول أرجاء الخلية. لكن التاو في الكتل المتشابكة يبدو نوعاً أعوجاً من التاو صعب الانحلال جداً. إن التاو الفاسد قد يعني قبلة الموت بالنسبة للخلية، وأصبح الباحثون في الكتل المتشابكة أكثر يقيناً بفكرة أنه ربما كانت الكتل المتشابكة في نهاية المطاف تمثل الآفات المترافقة أكثر مع مذبحة ألزهايمر للعصبونات. كانت جينة التاو قد حددت سنة 1987، ولكن مثل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، لم تتحدد أي طفرة في تلك الجينة.

كانت أبحاث بيتر ديفيس في كلية ألبرت آينشتاين للطب قيمة جداً من حيث أنها تظهر كما يقول ديفيس بأن «الكتل المتشابكة هي مجرد ذروة الجبل الجليدي المغمور الذي يمثل شذوذات متعلقة بالتاو واسعة الانتشار جداً» التي تبدأ بمرحلة أبكر بكثير في العملية الإمراضية. كانت هذه الظاهرة تشاهد في العصبونات الخالية من الكتل المتشابكة، ولذلك ربما كانت بداية علامات تشكل الكتل المتشابكة. مع تكشف الأبحاث عن الكتل المتشابكة، كنت أتساءل أحياناً ما إذا كنا نضيع جهودنا

على البروتين النشواني. لكن هذه الشكوك كانت تتلاشى. كان هناك إحساس داخلي يخبرني بأن النشواني أوثق صلة بالمرض.

كان التقدم في المجال العلمي يتسارع كثيراً لذلك عقد اجتماع خاص عن الآليات الجزيئية في داء ألزهايمر في مختبر كولدسبرنغ هاربر في نيسان/أبريل سنة 1988. كان ثالث اجتماع عام خلال خمس سنوات يبحث العمل في حقلنا. كان الاجتماع في كولدسبرنغ هاربر، أحد أقدم معاقل العلوم الجزيئية في البلاد، والذي يكتسب سمعة بأنه المكان الذي يحدث فيه الفعل. كان هذا هو المكان، على الشاطئ الشمالي للونغ آيدلاند، الذي ألقى فيه جيمس واتسون سنة 1953، أول تقرير علني على نموذجه هو وفرانسيس كريك عن بنية الـ د.ن.أ. بقيت معايير العمل في كولدسبرنغ هاربر في القمة، وكذلك معايير النقاش حول الأمور الخلافية. كان ممن حضر المؤتمر هنري فيسنيفسكي، ودينيس سيلكوي، وكولن ماسترز، وكونراد بيروثر، وبيتر ديفيس، وزافين خاشاتوريان، ونجوم آخرون في استعراضات داء ألزهايمر، على الرغم من أن ثلاثة من أكثر العلماء البارزين في الحقل - جورج غلينر، وروبرت كاتزمان، وروبرت تيري - كانوا غائبين.

كان نصف المقالات التي ستعرض تتضمن دراسات حول جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما يشير إلى مدى تشبث الحقل بلغز دور النشواني في ألزهايمر. مع ذلك، فقد كانت

إحدى المقالات البارزة في المؤتمر تبحث في العمل على الكتل المتشابكة الذي قام به مايكل غودرت وإيرون كلوغ من مختبرمجلس الأبحاث الطبية للأبحاث الجزيئية الحيوية في كامبردج في بريطانيا. كان قد مضى أربع سنوات على عزل جورج غلينر لما ثبت أنه ببتيد لب اللويحات، والآن يعلن هذا الفريق البريطاني بأن لديه الدليل الكيميائي الحيوي بأن بروتين لب الكتل المتشابكة في ألزهايمر كان فعلاً بروتين تاو الملتوي، وهو البروتين الذي في الحالة الطبيعية المنحلة ضروري جداً، لبنة الخلية التحتية. حتى ذلك الحين كان هناك إشارة إلى تاو، ولكن لم يكن يتهم منفرداً. حيث أن تاو جوهري لحياة الخلية، كان هناك مادة للجدال بأن الكتل المتشابكة وليس اللويحات هي التي تسبب تخرب العصبونات الذي يسببه المرض.

في اليوم الثاني من المؤتمر، حصلت إحدى مجابهات الحقل الشهيرة. لم يكن للأمر علاقة فيما اجتمعنا لبحثه وكان يبدو أكثر تذكيراً مؤثراً للكيفية التي يمكن للتاريخ الشخصي أن يؤثر في فهم العالِم ومداخلته على العلم. في حين أن معظم المقالات وما يتبعها من مناقشات في تلك الأيام كانت تطبع في كتاب يبقى للأجيال القادمة، فإن الكلمات التي وجهت وتم تبادلها في تلك الجلسة خاصة اعتبرت غير مناسبة للنشر وحذفت من الكتاب.

اعتلى بينو مولر ـ هيل المنصة. كان يهلل لمولر ـ هيل

وهو عالم وراثيات جزيئية من جامعة كولون بسبب دوره في بدء جهود البحث الجزيئي في ألمانيا بعد الحرب إضافة إلى عمله على الكيفية التي كانت فيها جينات الفيروسات في الجراثيم تعمل بطريقة عمل ـ توقف. وحديثاً، كان تعاونه مع كونراد بيروثر وكولن ماسترز قد شكل أحد الفرق الأربع التي عزلت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. عكس الكثير منا، فقد أكملوا المشوار وحلوا شفرة كامل تسلسل أسس الجينة. كنت أتوق بالخاصة لسماع كلام مولر ـ هيل، لأنه في الليلة السابقة أخبرني بأنه سيقول شيئاً لن ينساه أحد. خمنت بأنه سيقول شيئاً متعلقاً بجينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا.

لكن مولر ـ هيل ـ الذي عمره في منتصف الخمسينات، خشن الشعر، وفي زي يذكر بمظهر الهبي العجوز ـ ألقى كلمة قصيرة بشكل مدهش عن إنجاز فريقه الهام حول البروتين الطليعي للنشواني بيتا. بدلاً من الحديث عن ذلك تحول لكي يعبر عن قلقه العظيم تجاه برنامج تشريح الجثة السريع الذي كان يجرى في الولايات المتحدة الأمريكية. يجري تشريح الجثة ويثبت الدماغ عادة ضمن حوالي عشرة إلى اثنتي عشرة ساعة من وفاة الشخص. من ناحية أخرى، فإن برنامج تشريح الجثة السريع، يهدف إلى إجراء العملية خلال ساعتين إلى أربع ساعات من الوفاة بحيث يتم الحفاظ على النسج في أكثر حالاتها الطازجة للحصول على أفضل قراءة لتشريحها المرضي

قبل أن تخرب أنزيمات ما بعد الموت النسج. بالنسبة لبعض الناس ـ مولر هيل من بينهم ـ فإن ذلك يرتبط بالمظهر غير الإنساني لفني التشريح الذي يطرق بقدمه على الأرض انتظاراً لكي يموت الشخص حتى يستطيع أن يختطف دماغه بسرعه. كان يستمع بين الجمهور، وبغضب متزايد من كلام مولر ـ هيل، آلان روزيز، الذي كان اسمه يرتبط مع برنامج تشريح الجثة السريع في المركز الطبي لجامعة ديوك، حيث كان يعمل رئيساً لقسم الأمراض العصبية.

أكد مولر ـ هيل باكتئاب أن تشريح الجثة السريع يعكس عدم احترام مقلق لحياة البشر، ولا مبالاة بالقيم الأخلاقية، وفقداً تدريجياً لتوقير حياة الإنسان يذكّر، على حد رأيه، بما حدث في بداية تطور ألمانيا النازية. يجب أن نقلق من أن إجراء تشريح الجثة السريع خلف دماغ الميت يسوقنا في نفس الطريق. سخر بتجهم بأنه لن يمضي وقت طويل قبل أن يكون لدى الأطباء مضخات مليئة بألدهيد الفورمول على طرف سرير المحتضر لكي يستطيعوا أن يحافظوا على نسيج الدماغ في الثانية التالية لآخر نفس للمريض. كان كتاب مولر ـ هيل العلم المجرم، وهو فحص للكيفية التي اندمجت فيها الحكومة والعلم لإنتاج شناعة النازية، قد نشر قبل عدة سنوات، لذلك لم تكن عباراته تأتي من حقل مهجور.

كلما طال شرح مولر ـ هيل لوجهات نظره، كلما ازداد

غضب الكثير من المستمعين. يذكر هنري فيسنيفسكي أن «الموازنة المشار إليها بين علم النازية وعمليات تشريح الجثة السريع كانت غير عادلة». «إن تشريح الجثة السريع عمل نبيل يهدف إلى مساعدة الناس» عن طريق البحث. ترك آلان روزيز الغرفة، وعندما عاد كان يرتجف بوضوح. اتجه بالخطاب نحو مولر - هيل في توبيخ عنيف. كانت الكلمات التي أذكر أنه قالها على نحو: كيف تجرؤ على أن تضعني في نفس الصف مع المجازر التي زهقت أرواح الكثير من البشر! كان الآخرون من المستمعين غاضبين بنفس الشكل. في الوقت الذي أنهى فيه مولر - هيل كلامه، كان بعضهم قد تحمس إلى درجة أنه بدا على وشك الصعود إلى المنصة لمهاجمته.

أخبرني مولر - هيل فيما بعد أن كل شيء قاله وفعله ساعده على القيام بعمله. ساعدت ملابسه القديمة، وحالته غير المرتبة، وكلماته الاستفزازية على إحداث دراما سيربطها مستمعوه دائماً مع النقطة التي أراد أن يؤكدها. لن ينسى أحد تحذيراته. لم أملك إلا أن أدهش من فعله المثير للتساؤل ولكن المنطوي في نفس الوقت على نكران الذات. كان يشعر بإخلاص شديد أنه يجب أن يوصل رسالته إلى درجة أنه كان مستعداً لأن يخاطر بسمعته في الحقل العلمي التي ترتبط كثيراً بالتقييم الخارجي - ما الذي يظنه زملاؤنا عنا. ظهر الكثير من التقارير منذ ذلك الوقت تظهر أن نسيج الدماغ بعد الوفاة لا

يتهدم بالسرعة كما كان يعتقد. لذلك فإن الكلمة الأخيرة عن تشريح الجثة السريع قد يكون ببساطة غير ضروري.

في ربيع سنة 1988 تلقيت بعض الأخبار السيئة. وصلت هيئة توجيه أطروحتي، والتي اشتملت على الكثير من الأساتذة الجامعيين المرموقين من داخل هارفارد وخارجها، إلى أن هدفي - وهو إظهار أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لها دور في إمراضية ألزهايمر - كان قاصراً لأن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لم تظهر طفرة تجعلها جينة المرض. وكما قرر روبرت هورفتز وأعضاء آخرون في الهيئة، «لقد أظهرت لنا ما ليس هو ماهية جينة ألزهايمر»، على عكس ما هي ماهيتها. كان هورفتز، المشهور بسبب سبره الدودة المجهرية كينورهابديتس إليغانز، عالم أحياء جزيئية عظيم، وأستاذ جامعي يشرفك أن يكون في هيئة أطروحتك، ولكن كان له سمعة بأنه يطلب الكثيرمن طلاب التخرج. كانت استجابتي للهيئة، «كنت أظن أن هدف الطريقة العلمية التقليدية هو أن أستبعد النظريات، لقد أظهرت نسيلة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، وحددت خواصها، واستبعدت نظرية أن تكون هي سبب داء ألزهايمر». لكن تمردي لم يقنع أحداً. كان القرار بأن أختار جينة ألزهايمر مرشحة أخرى، وأعزلها، وأقوم باختبارات الارتباط مرة أخرى من جديد. الأسوأ من ذلك، هو أنني لن أستطيع أن أتخرج في

ربيع سنة 1989 كما كنت آمل، ولكن إن أنجزت المهمة الجديدة التي أعطيت لي، فإنني سأحصل على الشهادة الجامعية بعد سنة. كان يبدو أن طريقي الوعر نحو الدكتوراه سيبقى وعراً إلى أن أتخرج.

لمشروعي الجديد اخترت عائلة لديها ثلاث جينات متفعلة حرارياً، زعم أن أحدها على الصبغي 21 وأنه المتهم الأساسي من ناحية حمل طفرة ألزهايمر. وهكذا، عوداً على بدء، وجدت نفسي متورطاً جداً بتصيد الجينة «الأخرى» على الصبغي 21، والتي لم يكن لدى أي شخص أدنى فكرة جديدة عنها. سميت الجينات بالمتفعلة حرارياً لأن بروتينات هذه الجينات تتفعل في الجراثيم في ظروف حارة جداً. تحمي هذه البروتينات الخلايا في الجسم البشري من البروتينات المؤذية الناتجة ثانوياً عن الحرارة العالية، أو الذيفانات، أو الشدات الأخرى. افترضت أن بروتين جينة متفعلة حرارياً طافرة تسهل القطع الخاطئ لبروتين البروتين الطليعي للنشواني بيتا مما يؤدي إلى زيادة النشواني، ومن ثم داء ألزهايمر. عاملاً في مختبر غوسيلا، بحلول خريف سنة 1989، كنت قد عزلت ووضعت على الخارطة الجينات الثلاث المتفعلة حرارياً. ظهر أن الجينات الثلاث لا ترتبط بألزهايمر فقط، بل حتى لم يكن أي منها على الصبغي 21، على عكس ما كان قد نشر من قبل. وهكذا وقفت مرة أخرى، خاوي اليدين كما من قبل. مازلت لم أتمكن من

الحصول على طفرة جينية مرتبطة بمصدر المرض، وهو القصد الأساسي لأطروحتي، ولكن كان يجب علي أن آمل بأنه لا يوجد أي سبب منطقي يجعل هيئة أطروحتي تردني مرة أخرى.

كنت قد أصبت بإحباط شديد بسبب اضطراري لأن آخذ تلك اللفة الزائدة للحصول على شهادة الدكتوراه، حتى أني لم أكتب أي مقالة رسمية في مجلة عن موجودات الجينات المتفعلة بالحرارة. بينما كنت أكتب أطروحتي ببطء، تابعت فوراً أبحاثي حول البروتين الطليعي للنشواني بيتا ـ خاصة كيف انتهى المطاف بالقطعة نشواني ـ بيتا من البروتين الطليعي للنشواني بيتا في لويحات المرض.

بينما كنت أحضر اجتماعاً للعلوم العصبية في لا جولا في وقت سابق من سنة 1989، زرت بغتة جورج غلينر، ووقفت في الساحة خارج مختبره في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو ـ لم أتمالك أن ألاحظ أن غلينر كان يحب التدخين، مدخناً للكثير من لفافات مارلبورو بتتال سريع ـ بحثنا كم سيكون رائعاً لو علمنا بدقة كيف ينفصل النشواني ـ بيتا من بروتينه الأم. قد يستطيع المرء عندها أن يستهدف تلك الآلية بدواء ما ويوقف تراكم النشواني في الدماغ. عبرت عن استغرابي لغياب الطفرة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والتي كان يبدو، حسب جميع المعطيات، أنها يجب أن تكون موجودة، ولكنها لم تظهر إلى السطح. كان غلينر لطيفاً وبمثابة العم الناصح «إبق

تركيزك بالكامل على البروتين الطليعي للنشواني بيتا؛ إنه الوسيلة إلى نهاية ما».

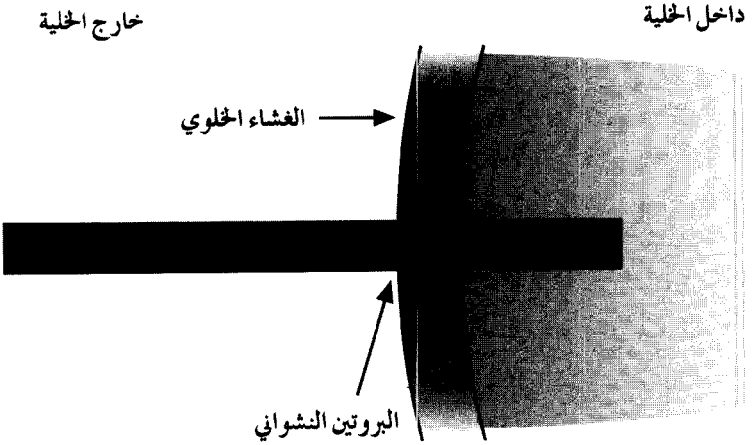
كانت تصعب متابعة كل قطعة جديدة من الأدلة التي تخرج من المختبرات، وكان يصعب أكثر معرفة مكان كل قطعة في أحجية إمراضية الداء. كتب دينيس سيلكوي في تعليق في مجلة العلوم بأن « الانفجار في الأبحاث» في نشواني ألزهايمر كان يسبب للباحثين «ما يشبه حرج الغنى». كان أبرز ما في التقدم المستمر يتضمن إشارات جديدة إلى أن البروتين الطليعي للنشواني بيتا يساعد في الحالة الطبيعية على تغذية الاتصالات بين العصبونات والحفاظ عليها. لذلك فإن البروتين الطليعي للنشواني بيتا غير الطبيعي قد يكون بالفعل نعي وفاة للدماغ. كانت إحدى الأفكار القيمة التي طرحها بروس يانكنر بالاشتراك مع شريكتي السابقة ريتشيل نيف في مشفى الأطفال هي أنه يمكن لأجزاء من البروتين الطليعي للنشواني بيتا، عندما تطرح من الخلايا، أن تصبح سامة. إذا أمكن إظهار ذلك بشكل أكثر إقناعاً في التجارب على العصبونات، فإن ذلك قد يكون أول دليل قوي على أن شذوذات البروتين الطليعي للنشواني بيتا قد تخرب دوائر الدماغ العصبية.

كما هو متوقع، فإن الكثير من المختبرات كانت تحاول أن تعلم كيف تتجمع قطع نشواني ـ بيتا اللصوقة في اللويحات الدماغية. بعد أن يصنع البروتين الطليعي للنشواني بيتا الكامل عميقاً ضمن الخلية، فإنه ينقل إلى غشاء الخلية الخارجي. يجعله ذلك بروتيناً «غشائياً»، بدلاً من أن يكون بروتيناً يطوف في أرجاء الخلية، أو مطروحاً بكامله خارج الخلية. وهو يعلق في غشاء الخلية، مثل لص يحاول الخروج من النافذة، كما تصف ذلك دورا كوفاكس، وهي عالمة أحياء خلوية في وحدتي. تقول كوفاكس بأن «قسماً من اللص ـ البروتين يتدلى في السائل خارج الخلية، ويتدلى قسم في السائل داخل الخلية، كل ذلك بسبب حقيقة أن هذه الأقسام الخارجية والداخلية تنسجم مع وجود الماء». «أما القسم المتوسط فنفور للماء، لذلك يبقى في الغشاء».

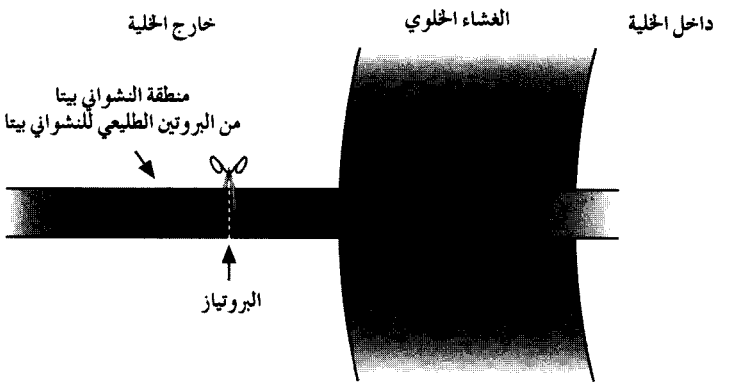
كما هو مبين في الرسم التالي، فإن القسم النشواني ـ بيتا من البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والذي يتوضع في أعلى جذع اللص، يمتد من داخل الغشاء مباشرة إلى خارج الخلية.

لقد افترض أنه مثل الكثير من بروتينات الغشاء الأخرى، فإن جزءاً من القسم الخارجي للص يتحرر بأنزيم، منطلقاً إلى شأنه. إن سؤال جائزة الأربع وستين ألف دولار، سيكون إذاً كيف انتهى المطاف بقطعة النشواني ـ بيتا القصيرة فقط إلى

وسط اللويحة النشوانية؟ هل كانت خلية سليمة تفرز بشكل فاعل النشواني بيتا عبر آلية قص معقدة ببروتيازات معينة، حيث تجمعت بعد ذلك النشواني ـ بيتا في اللويحة النشوانية؟ أم طرحت الخلية الميتة كامل البروتين الطليعي للنشواني بيتا، حيث شكلت بعد ذلك لويحات، ثم قطعت ببروتيازات أخرى ليترك النشواني ـ بيتا فقط في اللويحات؟ إذا كان هناك أمل في أن تنقص الأدوية إنتاج البروتين النشواني، فلا يمكن أن تطور هذه الأدوية قبل أن يتحدد الطريق الحقيقي للنشواني.



الشكل 1.6 بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا وقطعة النشواني ـ بيتا الصغيرة. رسم: روبرت موار.



الشكل 2.6 البروتين الطليعي للنشواني بيتا مقسوم بالبروتياز «الجيدة» رسم روبرت د. موار

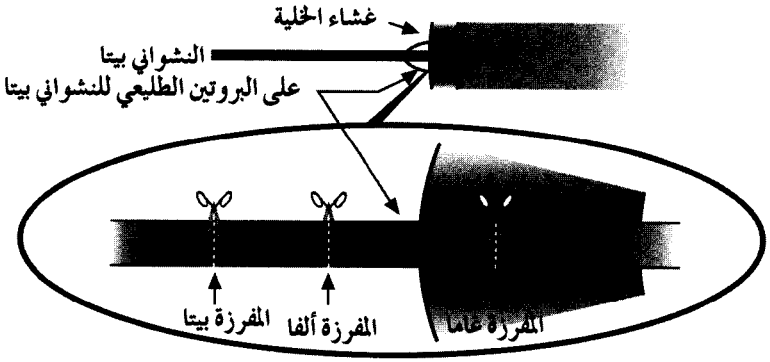
اتسعت التخمينات حول المكان الدقيق الذي يقص فيه أنزيم القطعة الخارجية للبروتين الطليعي للنشواني بيتا. كان عدد كبير من الباحثين يجوسون السؤال. في منتصف سنة 1990، في تقارير منشورة بفارق عدة أشهر، أعطى سانغرام سيسوديا في كلية جونز هوبكنز للطب وعالم الكيمياء الحيوية فريد إيش في مركز أثينا للعلوم العصبية أخيراً شيئاً ما. أظهر سيسوديا مكان القص بكامل الاحتمالات، وحدد إيش مكان الانشطار الفعلي. حدسوا أنه بحكم الواقع فإن البروتياز تقوم بالقص في منتصف النشواني ـ بيتا، محررة القطعة الخارجية الطويلة من تلك النقطة للأمام. مثل ذلك فاعلية طبيعية تماماً، وهي حادثة روتينية للبروتين الطليعي للنشواني بيتا. وانظر ماذا يعني ذلك! لأن ذلك القص يحصل في وسط النشواني ـ بيتا، فإن النشواني ـ بيتا

ينكسر إلى قطعتين ـ يفقد فاعليته! تتعطل! ـ مما يجعل من المستحيل عليها أن تتراكم. هذا الطريق الطبيعي «الجيد» لا يؤدي إلى النشواني.

أطلق اسم ألفا على البروتياز غير المرئية، المجهولة، وبالتالي الافتراضية التي تقوم بهذا القص «الجيد». ولكن بقي السؤال المحير: كيف استطاعت القطعة نشواني ـ بيتا أن تحرر وحدها وتنتهي بكاملها في اللويحات؟ تبع السؤال جواب منطقي: من المحتمل أن هناك بروتيازان آخران يقصا النشواني ـ بيتا في كل نهاية منه، فاصلاه عن البروتين الطليعي للنشواني بيتا لينطلق في طريقه إلى التراكم. سمي هذان البروتيازان غير المرئيين، الافتراضيين بيتا وغاما. أهم ما في الأمر، إذا وجدت البروتيازات فعلاً، فإنها يجب أن تنطلق في طريق غير طبيعي «سيء» يؤدي إلى النشواني.

سميت جميع هذه الأنزيمات النظرية الثلاث ـ ألفا، وبيتا، وغاما ـ المفرزات؛ يسمح فعلها المحطم بإفراز القطع. (المفرزات هي أجزاء من البروتياز، والتي هي نوع من الأنزيمات. تعمل الأنواع الثلاثة من الجزيئات كمقص يقص البروتينات الأخرى.) هذه الجزيئات عميقة، سحيقة البعد، ثبت في السنين اللاحقة أنها صعبة التصيد والتعيين. تصف ويلما واسكو، وهي عالمة أحياء خلوية وباحثة أساسية في وحدتي بأن «الأمر يشبه الإيمان بالجن، يجب أن تؤمن بأنها موجودة».

هناك الكثير من المظاهر المثيرة التي يمكن أن تتعلق بالمفرزات بيتا وغاما التي يفترض أنها تحرر النشواني بيتا السليم وتؤدي إلى تشكل النشواني. إذا أمكن الإمساك بأي منهما وتحديد هويته الكيميائية، فقد يمكن إيقاف عمله، مما يمنع النشواني بيتا من التحرر والتراكم في اللويحات. انطلق مُخبِري طاولات الاختبار على الفور للتحري عن المفرزات. منذ تلك اللحظة، استمر الحديث عن شائعات بأن البيتا أو الغاما قد وجدت، بدون أي تأكيد قوي لاحق.



الشكل 3.6 البروتين الطليعي للنشواني بيتا وموضع المفرزات الثلاثة. رسم: روبرت د. موار

اجتمعت لأول مرة بسام سيسوديا ـ الذي كان له شاربان كبيران، وأصله من أودابور في الهند ـ في مؤتمر داهليم سنة 1990 عن الاضطرابات العصبية في برلين. كنت قد رأيت اسمه

في الكثير من مقالات المجلات ـ كما كان قد قرأ اسمي ـ مما أعطى الانطباع لكل منا بأن الآخر عالي الرتبة رمادي الشعر. نظر كل منا إلى الآخر ولأول لمحة كان لدى كل منا نفس الارتكاس. قال لي «كنت أظن أنك أكبر بكثير!»، وأجبت «رباه، ظننت أنك كذلك!». ضحكنا كثيراً حول ذلك وأصبحنا أصدقاء للتو.

في الوقت نفسه كان الباحثون مستمرين في تقليب الصبغي 21 بحثاً عن الجينة «الأخرى». مرت ثلاث سنوات منذ بدء التصيد. سبرت أعداد كبيرة من د.ن.أ عائلات ألزهايمر بدون أي دليل قوي عن مكان وجود الجينة. كان الكثير من الباحثين على وشك الإعلان، إن لم يكونوا قد أعلنوا بالفعل، بأن هدف بحثهم غير المجدي لا بد أن يكون شبحاً. إضافة إلى ذلك، فإن الأدلة الباهته على وجود عيب مرافق لألزهايمر على الصبغيات الأخرى كانت تظهر إلى المسرح بالتدريج. كانت الأشكال الوراثية للسرطان، وأمراض القلب، وأمراض كبيرة أخرى، قد بدأت تربط بجينات كثيرة، وكان القبول يتزايد بأن الزهايمر الموروث نتج من جينات كثيرة معيبة على صبغيات كثيرة وأن الحقل يجب أن يوسع بحثه.

مع ذلك، كان من الصعب جداً التخلي عن الصبغي 21،

خاصة أن الأشياء على مستوى الجزيئات يمكن أن تكون معقدة وصعبة القياس بحيث يخدع العلماء بالاعتقاد بأنها غير موجودة. يجب علينا نحن العلماء أن نذكر أنفسنا باستمرار بالمثل الشائع: إن غياب الدليل على وجود شيء ليس بالضرورة دليل على انعدامه. فكر في الأمر بهذه الطريقة. إذا بحثت عن كنغر صغير في السهول العشبية ولم تجد أياً منها، فإن ذلك لا يعني أن الكنغارو غير موجودة. قد تكون بعيدة جداً لا يمكن رؤيتها؛ أو قد تكون مختبئة خلف هضبة صغيرة، تتقلب على ظهورها؛ أو قد تكون واقفة في ساقية الماء، تشرب لفترة طويلة.

إن انعدام الدليل ليس دليلاً على العدم. كان أعضاء المختبر يسمعونني أكرر ذلك مرة بعد مرة. على الرغم من التصديد غير المجدي في أعالي الصبغي 21 وأسفله، فإلى أن تستنفذ جميع الاحتمالات يبقى هناك احتمال بأن الصبغي موطن لعيب ألزهايمر.

كان اليوم الذي أنهيت فيه طباعة أطروحتي مناسباً جداً حيث كان يوم سباق ماراثون بوسطن، يوم الوطنيين في نيسان/ أبريل سنة 1990. أسرعت أصابعي على لوحة المفاتيح، ولم أكن متأكداً من أنني سأنهي سباقي في الوقت المطلوب. في اليوم التالي، شاهدت على التلفاز فريق الجوارب الحمر وتمنيت لو

أنني لم أفعل ذلك. كان الفريق يسحق من قبل مالواكي، وانتهت المباراة 18 ـ 0. كنت أخشى أن يكون ذلك طالع سيء على أطروحتي. ولكن، في بداية أيار/ مايو، دافعت لمدة ساعتين عن أطروحتي في البناء ب في كلية الطب وسار كل شيء بيسر مع أنه لم يجر احتفال في القسم بعد ذلك، مثلما كان يجري بشكل تقليدي. جاء شخص واحد يهنئني وهو يحمل زجاجة كتب عليها «مبروك دكتور رودي». كنت أحتاج فقط إلى هذه الشهادة لكي أترك عذاب الدكتوراه وأبحر في العالم ـ عالم أحياء عصبية حر. من حسن الحظ أن وحدة غوسيلا للوراثيات العصبية كانت ستبقى دائماً موطني للمستقبل المنظور. كما فعل غوسيلا بعد أن حصل على الدكتوراه من مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا، فإنني تخطيت التمرين بعد الدكتوراه وانضممت إلى الهيئة التعليمية في هارفارد كموجه في الأمراض العصبية.

ولكن عندما جاء يوم البداية، جاء مطب أخير. مباشرة قبل المسير الاحتفالي إلى ساحة هارفارد، اتباعاً للتعليمات ـ والتي ربما كانت أفضل مما حصلت عليه في خمس سنوات ـ ذهبت إلى الخط المعين لي لأجد نفسي محاطاً ببحر من الوجوه الغريبة. اكتشفت أنني كنت بين خريجي كلية الشريعة! هل هذه نكتة ما! نبهت إلى أن قدم الغراب المطبوعة على ردائي كانت حمراء، وهذا رمز كلية الشريعة، وليست خضراء وهو رمز كلية الطب. كل ما استطعت التفكير فيه هو أنني عندما استأجرت

ردائي في مستودع هارفارد، أخطأ أحدهم وأعطاني الرداء الخطأ، مما جعلني انضم للخط الخاطئ.

سرعان ما جريت عبر الساحة منضماً إلى زملائي. لم أكن لأنجح كمدرس للشريعة.

مباشرة قبل التخرج، تلقيت مكالمة من بلاس فرانغيون، وهو عالم كيمياء حيوية وخبير عن البروتين النشواني في كلية طب جامعة نيويورك. في سنة 1982، قبل عزل غلينر لببتيد بيتا داء ألزهايمر، تميز فرانغيون ـ الذي صدف أنه ابن عم بعيد لماريا فرانغيون، زوجة جيم غوسيلا ـ بعزل أول بروتين نشواني مترافق مع اضطراب دماغي: داء نشواني وراثي شوهد في عائلات في آيسلاند، تبدأ أعراضه بسكتة دماغية يمكن أن تؤدي إلى الخرف. كان البروتين النشواني مقصوراً على الأوعية الدموية، وكان بروتينه مختلفاً عن نشواني ـ بيتا. أخبرني فرانغيون أنه كان يعمل على د.ن.أ عائلة هولندية أبدت نمطاً آخر من الداء النشواني الموروث المشاهد في الأوعية الدموية. هل أستطيع أن أساعده في تحديد تسلسل د.ن.أ العائلة؟ أخبرته أنني سأكون سعيداً بذلك. تركني بلؤلؤة صغيرة، مع أنني لم أفكر كثيراً بالموضوع في ذلك الوقت. بينما لم تكن أعراض العائلة الهولندية تماثل ألزهايمر، كان بروتينها النشواني يماثل نشواني ـ بيتا. وكان يظن أن أولئك المصابين قد يكونون حاملين لطفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لديهم.

أخبرت جوليا وعائلتها أن الاحتمال الأغلب هو أنها مصابة بداء ألزهايمر وليس بالفصام، وأنها قد تعيش من خمس إلى ثمان سنوات أخرى. بعد إحدى عشرة سنة، سنة 1978 في الرابعة والخمسين من عمرها، ودعت جوليا تاترو نونان عالمنا هذا. عانت عائلتها في محاولة لتأمين عناية جيدة لها، ناقلة إياها باستمرار جيئة وذهاباً بين منزلها وأماكن العناية الخارجية. كانت العناية بها في المنزل ومساعدات العناية على مدار الساعة باهظة التكاليف حتى أنها استنفذت كل قرش من دخل جون نونان. عندما كانت في المنزل، كانت جوليا تبكي بدون سبب، وتقول أشياء غريبة جداً، وتبقى قلقة ومشوشة حتى أن كل ما تمكن جون وأولئك القاطنين في المنزل من جمع فتاته من حياة عائلية كان يتفكك بسرعة. كان المساعدون يرحلون لسبب أو لآخر، وكانت جوليا تنقل مرة بعد مرة إلى دار عناية آخر، ولكن لفترة وجيزة فقط. لم ترغب الكثير من المؤسسات أن تتحمل مسؤولية مريضة تميل لأن تتجول طوال ساعات الليل ولأن تكون مخربة. لذلك كانت جوليا تعود إلى المنزل من جديد. قبل أن تموت، اتخذ جون القرار الصعب بطلاقها. وحيث أنها لا تملك أي شيء، صارت تحت رعاية الدولة، وصارت بذلك مؤهلة لأن تحصل على معونات العناية الصحية من مؤسسة المعونة الصحية.