الملحق أ

قائمة المصطلحات

(مقتبس- من «قائمة المصطلحات الوراثية «Talking Glossary of Genetic terms»
الذي يمكن الحصول عليه من المعهد الوطني لبحوث الجينوم البشري على الموقع
(http://genome.gov/glossary.cfm)

قواعد ACGT : تشير هذه المختصرات إلى القواعد الأربع التي تدخل في تركيب الحمض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA)، وهذه القواعد هي: الأدنين A، السايتوسين C، الجوانين G، الثايمين T (Thymine, Guanine, Cytocine, Adenine) يتكون جزيء DNA من شريطين مجدولين بعضهما حول بعض، ويرتبطان معاً بروابط بين القواعد، تقترن A بـِ T و C بـِ G. ويحمل تسلسل القواعد في جزء من جزيء الـ DNA، المسمّى الجين (Gene)، المعلومات اللازمة لتكوين البروتين.

الأليل Allele : أحد شكلي أو أشكال الجين، ويرث الفرد أليلين لكل جين: أليلاً واحداً من كلٍّ من الوالدين. إذا كان الأليلان متماثلين يكون الطراز الجيني متماثلاً (homozygous)، أما إذا كان الأليلان مختلفين فيكون الطراز الجيني متغايراً (heterozygous). وعلى الرغم من أن مصطلح الأليل قد استعمل أساساً لوصف التغيّرات في الجينات، فإنه يستعمل أيضاً الآن لوصف التغيّرات في سلاسل DNA غير المشفّرة.

الأحماض الأمينية Amino Acids : مجموعة مكوّنة من 20 جزيئاً صغيراً مختلفاً تستعمل لبناء البروتينات. وتتكون هذه البروتينات من سلسلة أو أكثر من الأحماض الأمينية، تُسمى متعددة الببتيد (polypeptides). ويؤدي تسلسل الأحماض الأمينية إلى

ثـي سلسلة متعددة الببتيد لتصبح على صورة نشطـة بيولوجيّاً ووظيفيّاً، وتشفّر الجينات لتسلسل الأحماض الأمينية المكوّنة للبروتين.

زوج القواعـد Base Pair : قاعدتـان كيميائيتـان مرتبطتـان معـاً تكوّنـان «درجـة» مـن «سلّـم» DNA، الـذي يتكـون مـن شريطيـن مجدوليـن بعضهمـا حـول بعـض علـى نحوٍ يشبـه السلّـم المجدول. ولـكل شريط عمـود مكوّن من سكـر خماسـي (deoxyribose) يتنـاوب مـع مجموعـات فسفاتيـة (phosphate groups). ويتصـل بـكل سكـر إحـدى القواعـد الأربـع الآتية، وهـي: الأدنين A أو الثايميـن T أو السايتوسيـن C أو الجوانين G (Adenine–A, Thymine–T, Cytocine–C or Guanine–G) ويرتبـط الشريطـان معاً بروابط بين القواعد (تقترن A بِـ T و C بِـ G).

جينا سرطان الثدي1 و 2 BRCA1/BRCA2 : هما أول جينين اكتشف ارتباطهما بأشكال موروثـة مـن سرطان الثدي. ويؤديان فـي الأشخاص الأصحـاء أدواراً مثبطة للأورام، أي إنهمـا يساعـدان على ضبـط انقسـام الخلية. وعندما تحـدث طفرة في هذيـن الجينين يصبحـان غير نشطين، وهذا يؤدي إلى عـدم القدرة على ضبط نمو الخلايا، ومن ثم إلى حـدوث السرطان. والنساء اللواتي لديهن طفرة في أحد هذين الجينين تكون درجة خطر إصابتهـن بسرطـان الثدي وسرطـان المبيض أعلى مـن النساء اللواتـي يحملن الجينين الطبيعيين.

حامـل المرض Carrier : الشخـص الذي يحمل وينقل طفرة وراثيـة مرتبطة بمرض ما وينقلهـا، لكن لا تظهـر عليه أعراض ذلك المرض. ولحاملي المرض علاقة بالأمراض التي تورث على هيئة صفات متنحية. وللإصابة بالمرض لا بد للشخص من تورّث الأليلين اللذيـن حدث فيهما طفرة مـن كلا الوالدين. والشخص الذي لديـه أليل طبيعي وأليل ذو طفرة يكون حاملاً للمرض وليس مصاباً به. وإذا تزوج حاملان لمرضٍ ما فقد يكون بعض أطفالهما مصاباً بالمرض.

تشخيص حامل المرض Carrier Screening : ضرب من التشخيص الوراثي للأشخاص الذيـن لا تظهر عليهم أعراض اختلال وراثي متنحٍّ، لكنهم قد يكوّنون خطراً يتمثل في نقل

المرض إلى أطفالهم، حيث يتورّث حامل الاختلال الوراثي أليلاً طبيعيّاً وآخر غير طبيعي لجين مسؤول عن الاختلال. ولكي تظهر أعراض المرض على الطفل لا بد من أن يتورّث الأليلين غير الطبيعيين من والديه.

الكروموسوم Chromosome : رزمة منتظمة من DNA موجودة في نواة الخلية. وتختلف الكائنات الحية في أعداد الكروموسومات الموجودة في خلاياها، ففي الإنسان يوجد 23 زوجاً من الكروموسومات: 22 زوجاً منها تُسمى كروموسومات ذاتية، والزوج الأخير هو زوج الكروموسومات الجنسية (Y , X). ويسهم كل من الوالدين بكروموسوم واحد من كل زوج من الكروموسومات، لذا يحصل الأبناء على نصف عدد كروموسومات خلاياهم من الأم، والنصف الآخر من الأب.

الاستنساخ Cloning : عملية إنتاج نسخ متماثلة من الكائن الحي أو الخلية أو تسلسل DNA. والاستنساخ الجزيئي هو العملية التي يكبّر بها العلماء تسلسل DNA مرغوب فيه، ثم يفصل التسلسل المطلوب ويدمج في جزيء DNA آخر يسمى الناقل، ثم يدمج الاثنان معاً في خلية مستقبلة معينة. وفي كل مرة تنقسم فيها الخلية المستقبلة، فإنها تضاعف تسلسل DNA الغريب، فضلاً عن تضاعف DNA الخاص بها. ويمكن أن يطلق على التكاثر اللاجنسي أيضاً اسم الاستنساخ.

السيتوبلازم Cytoplasm : السائل الجيلاتيني الذي يملأ الخلية، وهو يتكون من الماء والأملاح وجزيئات عضوية متنوعة. وهناك بعض العضيّات داخل الخلية، مثل النواة والميتوكوندريا تكون محاطة بأغشية تفصلها عن السيتوبلازم.

الفقدان Deletion : ضرب من الطفرة الناجمة عن فقدان مادة وراثية. وقد تكون طفرة الفقدان صغيرة يحصل بها فقدان زوج واحد من قواعد DNA، وقد تكون كبيرة تشمل جزءاً من الكروموسوم.

ثنائية المجموعة الكروموسومية Diploid : انظر: أحادية المجموعة الكروموسومية.

الحمض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA (Deoxyribonucleicacid:
الاسم الكيميائي للجزيء الذي يحمل التعليمات الوراثية في الكائنات الحية جميعها.

ويتكون جزيء DNA من شريطين يلتفان بعضهما حول بعض على هيئة لولب مزدوج. ولكل شريط هيكل دعامي مكوّن من سكر (رايبوز منقوص الأكسجين) ومجموعات فسفاتية. ويتصل بكل جزيء سكر إحدى القواعد النيتروجينية الأربع الآتية: A أو T أو C أو G. ويرتبط الشريطان معاً بروابط ما بين القواعد النيتروجينية (ترتبط A بـِ T، وترتبط C بـِ G). ويعمل تسلسل القواعد على طول DNA على أنه تعليمات لتكوين جزيئات البروتين والحمض النووي الرايبوزي RNA.

تحديد سلسلة DNA Sequencing DNA : تقانة مخبرية لتحديد التسلسل الدقيق للقواعد النيتروجينية (G , C , T , A) المكونة لجزيء DNA. ويحمل تسلسل هذه القواعد المعلومات التي تحتاج إليها الخلية لتجميع جزيئات الحمض النووي الرايبوزي RNA والبروتين. لذا فالمعلومات المتعلقة بتسلسل DNA مهمة للعلماء الذين يبحثون في وظائف الجينات. ولقد طورت تقانة تسلسل DNA من خلال مشروع الجينوم البشري لتكون أسرع إنجازاً وأقل ثمناً.

الإنزيم Enzyme : عامل مساعد بيولوجي، وهو مادة بروتينية في الحالات كلها تقريباً. ويسرّع الإنزيم سرعة تفاعل كيميائي معين في الخلية، ولا يتحلل في أثناء التفاعل، لذا فهو يستعمل مرة بعد أخرى. وتحتوي الخلية آلاف الإنزيمات المختلفة، يتخصص كل منها بإتمام تفاعل معين مختلف عن الآخر.

الإكسون (سلسلة جينية معبّرة) Exon : جزء من الجين يشفّر للأحماض الأمينية. وتفصل معظم السلاسل الجينية في خلايا النباتات والحيوانات بتسلسل واحد أو أكثر من DNA يسمّى إنترونات (introns) أو الأجزاء البينية. والأجزاء من السلسلة الجينية التي تعبّر عن البروتينات تُسمّى إكسونات أو الأجزاء المعبّرة (لأنها هي التي ترمز للتعبير عن تسلسل الأحماض الأمينية المكوّنة لبروتين معين)، أما الأجزاء من السلسلة الجينية التي لا تعبّر عن البروتين فتسمّى إنترونات أو التسلسلات البينية (لأنها تقع بين الإكسونات).

أثـر المؤسس Founder effect : يشير هـذا المصطلح إلى التقليل مـن التغيّر الوراثي الناجـم عـن تأسيس مجموعـة صغيرة من جماعـة كبيرة مستعمرة جديـدة. وقد تختلف الجماعة الجديدة عن الجماعة الأصلية في طرزها الجينية والمظهرية.

طفـرة الإزاحـة Frameshift Mutation : ضـرب مـن الطفـرات يضـاف أو يفقد فيها تسلسل DNA، بحيث يكون عدد أزواج القواعد النيتروجينية غير قابل للقسمة على ثلاثة. إن «قابلية القسمة على ثلاثة» مهمة؛ لأن الخلية تقرأ الجين على هيئة مجموعات، عدد كل منها ثلاث قواعد نيتروجينية. فكل مجموعة مكونة من ثلاث قواعد نيتروجينية تتوافق مع واحـد من العشرين حمضاً أمينيّاً المستعملة لبناء البروتيـن. وإذا أدت طفرة ما إلى خلل في إطار القراءة، فإن تسلسل DNA الذي يقع بعد مكان الطفرة سيقرأ بصورة خاطئة.

توءمان أخوان Fraternal twins انظر: توءمان متماثلان.

الجيـن Gene : الوحـدة المادية الأساسية للوراثة. تمر الجينات مـن الأبوين إلى الأبناء، وتحـوي المعلومـات اللازمة لتحديـد الصفات. وتترتـب الجينات الواحد تلـو الآخر على الكروموسومات. ويحتوي الكروموسوم على جزيء DNA واحد طويل، ويمثّل كل جزء منها جيناً منفرداً. ويحوي جينوم الإنسان نحو 20,000 جين مشفّر للبروتينات تكون مرتبة على الكروموسومات.

رسـم الخريطـة الجينيـة Gene mapping : عمليـة تحديـد أماكـن الجينـات علـى الكروموسومـات، حيـث كانت عملية رسـم الخرائط الجينية ابتداءً معتمـدة على التحليل الارتباطـي بين الجينـات، وكلما اقترب جينان بعضهما من بعضـ كانت الفرصة أكبر لأن يورثـا معـاً. وبمتابعة النماذج الوراثية يمكن تحديد المواقـع النسبية للجينات. وفي الآونة الأخيرة استعملـت تقانة DNA المصنّـع (recombinant DNA techniques) لتحديد المواقع الطبيعية الحقيقية للجينات على الكروموسومات.

العلاج الجيني Gene therapy : تقانة تجريبية لعلاج مرض ما بإجراء تعديل في المادة الوراثيـة للمريض. وفي معظم الأحيـان، يعمل العـلاج الجيني عن طريـق إدخال نسخة صحيحة لجين فاسد في خلايا المريض.

الجرف الجيني Gene drift : آلية من آليات التطور، وهي تشير إلى تغيرات عشوائية في ترددات الأليلات من جيل إلى جيل بسبب أحداث تحدث مصادفة. وقد يؤدي الجرف الجيني إلى زيادة إبراز الصفات أو إخفائها في الجماعة. وتظهر آثار الجرف الجيني أكثر ما يكون في الجماعات الصغيرة.

الهندسة الوراثية Genetic engineering : عملية استخدام تقانة DNA المصنّع لتغيير التركيب الوراثي للكائن الحي. لقد أجرى الإنسان تعديلات جينومية بصورة غير مباشرة عن طريق ضبط عمليات التزاوج، واختيار الأبناء الذين يحملون صفات مرغوباً فيها. وتتضمن الهندسة الوراثية التعديل المباشر لجين أو أكثر من الجينات. ويضاف في أغلب الأحيان جين من نوع آخر من الكائنات الحية إلى جينوم كائن معين لإكسابه الصفة المظهرية المطلوبة.

العلامة الوراثية Genetic Marker : تسلسل في DNA له مكان طبيعي معروف على الكروموسوم. وتساعد العلامات الوراثية على الربط ما بين مرض وراثي والجين المسؤول عنه. وتورّث في الأغلب أجزاء DNA القريبة بعضها من بعض على الكروموسوم معاً. وتستعمل العلامات الوراثية لتتبّع وراثة جين قريب لم يسبق تعرّفه على الرغم من أن مكانه التقريبي معروف. وقد تكون العلامة الجينية نفسها جزءاً من جين، وقد لا يكون لها وظيفة معروفة.

الكشف الوراثي Genetic Screening : عملية فحص جماعةٍ ما للكشف عن وجود مرض وراثي ما؛ تهدف إلى تعرّف المجموعة المصابة منهم بالمرض، أو التي لدى أفرادها إمكانية لنقل المرض إلى الأبناء.

الفحص الوراثي Genetic Testing : استخدام فحص مخبري للبحث عن تغيّرات جينية مرتبطة بمرض ما. وتستعمل نتائج الفحص الوراثي للتحقق من الإصابة بمرض وراثي مشتبه به أو استبعادها، أو لتحديد إمكانية وجود احتمال نقل طفرة ما إلى الأبناء. وقد يُجرى الفحص الوراثي قبل الولادة أو بعدها. ومن ناحية مثالية، يناقش الشخص الذي يُجرى له فحص وراثي دلالة النتائج مع استشاري وراثة.

الجينوم Genome: المجموعة الكاملة من المعلومات الوراثية الموجودة في الخلية. ويتكون الجينوم في الإنسان من 23 زوجاً من الكروموسومات موجودة في النواة، وكروموسوم صغير في ميتوكوندريا الخلية. وتحوي هذه الكروموسومات بمجملها نحو 3.1 بلايين قاعدة نيتروجينية من سلسلة DNA.

أحادية المجموعة الكروموسومية Haploid: يشير هذا المصطلح إلى الخلية أو الكائن الذي يحتوي على مجموعة واحدة فقط من الكروموسومات. وتُدعى الكائنات التي تتكاثر لاجنسيّاً أحادية المجموعة الكروموسومية، وأما الكائنات التي تتكاثر جنسيّاً فتدعى ثنائية المجموعة الكروموسومية (أي إنها تحتوي على مجموعتين من الكروموسومات بواقع مجموعة واحدة من كلٍّ من الوالدين). وتكون خلايا البويضة والحيوان المنوي فقط أحادية المجموعة الكروموسومية.

الطراز الفريد Haplotype: مجموعة من تغيّرات DNA (أو أشكال متعددة) تورث معاً في العادة. وقد يكون الطراز الفريد مكوناً من مجموعة من الأليلات أو التعددات أحادية النيوكليوتيد الموجودة على الكروموسوم نفسه. وتُجمع المعلومات عن الطرز الفريدة عن طريق مشروع هاب ماب (Hap Map Project) (خريطة الطرز التنوعية)، وتستعمل لدراسة أثر الجينات في إحداث المرض.

الهاب الماب (خريطة الطرز التنوعية) Hap Map: مشروع عالمي يربط ما بين تغيّرات تسلسلات DNA لتحديد الجينات المرتبطة بالصحة. والطراز الفريد مجموعة من تغيّرات DNA (أو الأشكال المتعددة منه) التي تورث معاً عادة. وقد يكون الطراز الفريد مجموعة من الأليلات أو التعددات أحادية النيوكليوتيد الموجودة على الكروموسوم نفسه. ويصف مشروع الهاب الماب النماذج الشائعة من التغيّرات الوراثية بين الناس.

التوءمان المتماثلان Dentical TwinsI: يُسمّيان أيضاً توءمين أحاديي الزيجوت، وينتجان من إخصاب بويضة واحدة تنشطر لاحقاً بعد زمن قصير. والتوءمان المتماثلان يشتركان في الجينات جميعها، ويكونان دائماً من الجنس نفسه. وفي المقابل ينتج التوءمان الأخوان (Fraternal Twins) من إخصاب بويضتين منفصلتين بعضهما عن

بعض خلال فترة حمل واحدة. ويشترك التوءمان الأخوان بنصف عدد الجينات تماماً كما هو الحال لدى الإخوة أو الأخوات الآخرين. وقد يكون التوءمان الأخوان من الجنس نفسه، وقد يكونان مختلفي الجنس.

الإنترون (سلسلة جينية بينية) Intron: جزء من الجين لا يشفّر لأي من الأحماض الأمينية. ومعظم السلاسل الجينية في الخلايا النباتية والحيوانية مقطوعة بإنترون واحد أو أكثر. أما أجزاء السلسلة الجينية التي تعبّر عن بروتينات، فيطلق عليها اسم إكسونات (exons) (الأجزاء المعبّرة)، في حين يطلق على الأجزاء من السلسلة الجينية التي لا تعبّر عن بروتين مصطلح إنترونات (أجزاء بينية)؛ لأنها تأتي بين الإكسونات.

الطراز الكروموسومي Karyotype: مجموعة كروموسومات الفرد، ويشير المصطلح أيضاً إلى التقانة المخبرية التي تنتج صورة لكروموسومات شخص ما. ويستعمل الطراز الكروموسومي للبحث عن أي وضع غير طبيعي لأعداد الكروموسومات وتركيبها.

الحمض النووي الرايبوزي المرسال Messenger RNA (mRNA): شريط حمض نووي رايبوزي منفرد مكمّل لأحد شريطي DNA لجينٍ ما. يمثل mRNA نسخة RNA للجين الذي يترك نواة الخلية إلى السيتوبلازم، حيث تُكوِّن البروتينات. وخلال بناء البروتين يتحرك عضي الرايبوسوم (ribosome) على امتداد mRNA، ويقرأ تسلسل قواعده النيتروجينية، ويستعمل الشيفرة الوراثية لترجمة كل ثلاثية قاعدية (3 base triplet) إلى الحمض الأميني الممثّل لها.

الطفرة Mutation: أي تعديل في سلسلة DNA. وقد تنتج الطفرات من أخطاء في أثناء نسخ DNA خلال انقسام الخلية، أو نتيجة التعرض لإشعاعات مؤينة (ionizing radiation)، أو التعرّض لمواد كيميائية مطفّرة (mutagens) أو الإصابة بالفيروسات. وتحصل الطفرات الجينية في البويضات والحيوانات المنوية، ويمكن نقلها إلى الأبناء، في حين تحصل الطفرات الجسمية في خلايا الجسم غير الجنسية وهي لا تنتقل إلى الأبناء.

الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين غير المشفر Non-coding DNA: تسلسل DNA لا يشفّر لأحماض أمينية. وتقع معظم الأجزاء غير المشفّرة من DNA بين الجينات على الكروموسوم، وهي غير معروفة الوظيفة. ومن أجزاء DNA غير المشفّرة الإنترونات (الأجزاء البينية) الواقعة ضمن الجينات. وتؤدي بعض أجزاء DNA غير المشفّرة دوراً في تنظيم عملية التعبير الجيني.

الحمض النووي Nucleic acid: ضرب مهم من الجزيئات الكبيرة موجود في الخلايا والفيروسات جميعها. وتؤدي الأحماض النووية وظائف تخزين المعلومات الوراثية والتعبير عنها. ويشفّر الحمض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA) المعلومات التي يتطلبها تصنيع البروتينات. وهناك نوع آخر من الحمض النووي هو الحمض النووي الرايبوزي (RNA) الذي يحمل المعلومات إلى السيتوبلازم للمساهمة في تصنيع البروتينات.

الجين المسرطن Oncogene: جين ذو طفرة يسهم في تكوّن السرطان، وتسمى الجينات المسرطنة في حالتها الطبيعية قبل حدوث الطفرة فيها جينات مسرطنة أولية (proto-oncogenes)، وتضبط انقسام الخلية، كمن يضع قدمه على دواسة السرعة في السيارة، حيث تدفع الخلية إلى الانقسام.

الجينوميات الصيدلانية Pharmacogenomics: أحد فروع الصيدلة التي تتعلق باستخدام المعلومات المرتبطة بـِ DNA، وسلاسل الأحماض الأمينية لتطوير العقاقير وتجريبها. ومن التطبيقات المهمة للجينوميات الصيدلانية الربط بين التغيّر الجيني للشخص واستجابته للعقاقير.

الصفة المتعددة الجينات Polygenic trait: صفة مظهرية متأثرة بأكثر من جين واحد. وتكون الصفات التي تظهر على هيئة توزيع مستمر مثل طول الجسم أو لون الجلد، متعددة الجينات. ولا تظهر وراثة الصفات متعددة الجينات النسب المظهرية المميزة للوراثة بحسب قوانين مندل (Mendelian inheritance)، على الرغم من أن كل واحد من الجينات المساهمة للصفة يورّث على حسب قوانين مندل. وتتأثر كثير من الصفات متعددة الجينات بالبيئة، لذا تسمّى متعددة العوامل.

البروتين Protein: نوع مهم من الجزيئات الموجودة في كل خلية حية، ويتكوّن البروتين من سلسلة طويلة أو أكثر من الأحماض الأمينية. ويمثل تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين ترجمة لتسلسل DNA في الجين المشفّر لهذا البروتين. وتؤدي البروتينات أدواراً متنوعة في الخلية، تشمل وظائف تركيبية (الهيكل الخلوي) وآلية (العضلات) وبيوكيميائية (الإنزيمات) وإشارات خلوية (الهرمونات)، والبروتينات جزء أساسي من الغذاء.

العِرْق Race: يعرّف العرق في اللغة الشائعة بأنه مجموعة من الناس يشتركون في مجموعة من الصفات الظاهرة، مثل لون الجلد وخصائص الوجه وطبيعة الشعر، ونوع من الهوية. وعلى الرغم من أن هذه الصفات الظاهرة تتأثّر بالجينات، فإن جُلّ التغيّر الجيني موجود ضمن المجموعات العرقية، وليس بينها. لذا يعتقد كثير من العلماء أن العرق يوصف بصورة أكثر دقة بأنه تركيب اجتماعي وليس تركيباً بيولوجيّاً.

المتنحّي Recessive: يشير هذا المصطلح إلى علاقة بين هيئتين للجين. يحصل الشخص على هيئة واحدة للجين تسمى أليلاً (allele) من كلٍّ من والديه. وفي حالة حدوث اختلال وراثي متنحٍّ، لا بد من أن يتورّث الشخص نسختين من الأليل ذي طفرة لكي يظهر المرض عليه.

الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين المصنّع Recombinant DNA: تقانة تستخدم الإنزيمات في قطع سلسلة DNA مرغوب فيها، ثم لصقها. وقد توضع سلسلة DNA المصنّعة في نواقل تنقلها إلى خلية مستقبِلة مناسبة، حيث تنسخ أو يعبّر عنها بترجمتها إلى بروتين معين.

الفيروس الارتجاعي Retrovirus: ضرب من الفيروسات تكون مادتها الوراثية حمضاً نوويّاً رايبوزيّاً (RNA) عندما يصيب فيروس ارتجاعي خلية ما، فإنها تكوّن نسخة DNA من جينومها تندمج في DNA الخلية العائلة. وهناك عدد من أنواع الفيروسات الارتجاعية المسببة للأمراض في الإنسان، وفيها الإيدز (AIDS).

الحمض النووي الرايبوزي (Ribonucleic acid) RNA: جزيء شبيه بـِ DNA، لكنه يختلف عنه في أنه شريط واحد. ولشريط RNA هيكل داعم مكوّن من سكر الرايبوز الذي

يتناوب مع مجموعات فسفاتية. ويتصل بكل جزيء سكر إحدى القواعد النيتروجينية الأربع الآتية، وهي: الأدنين (A) واليوراسيل (U) والسايتوسين (C) والجوانين (G). وهناك أنواع مختلفة من RNA في الخلية، هي: RNA المرسال، RNA الرايبوسومي، RNA الناقل. وقد وجد حديثاً جدّاً أن بعض جزيئات RNA الصغيرة تسهم في ضبط عملية التعبير الجيني.

خلية جذعية Stem cell : ضرب من الخلايا ذات قابلية لتكوين أنواع أخرى كثيرة من الخلايا المختلفة الموجودة في الجسم. وعندما تنقسم الخلايا الجذعية، فهي قادرة على تكوين خلايا جذعية جديدة كثيرة، أو خلايا أخرى تقوم بوظائف متخصصة. والخلايا الجذعية الجنينية هي خلايا كثيرة القابلية؛ لأنها قابلة لتكوين فرد كامل، في حين تكون الخلايا الجذعية في البالغين متعددة القابلية قادرة على تكوين أنواع معينة من الخلايا المتخصصة فقط. وتستمر الخلايا الجذعية في الانقسام ما دام الشخص على قيد الحياة.

التيلومير (القطعة النهائية) Telomere : جزء نهائي من الكروموسوم، وتتكّون التيلوميرات من تسلسلات مكررة من DNA غير المشفّر تحمي الكروموسوم من التلف. ففي كل مرة تنقسم الخلية، تقصر التيلوميرات ما لم يكن إنزيم تجديد يسمّى تيلوميريز (telomerase)موجوداً. وتصبح التيلوميرات في الأحوال كلها قصيرة جدّاً في نهايةالأمر، بحيث لا تتمكن الخلية من الانقسام.

التحويل الوراثي Transgenic : إدخال جزء أو أجزاء عدة من تسلسل DNA لنوع آخر من الكائنات الحية بطريقة اصطناعية لتصبح جزءاً من جينوم هذا الكائن. وتصبح الحيوانات مُحولة وراثيّاً عن طريق حقن جزء صغير من DNA غريب في بويضة مخصّبة أو جنين في مرحلة النمو المبكرة. أما النباتات المحولة وراثيّاً فتنتج بإدخال DNA غريب عنها في مختلف أنواع أنسجتها.

الجين المثبّط للسرطان Tumor Suppressor Gene : جين وظيفته الطبيعية أن يوجّه عملية بناء بروتين معين له علاقة بإبطاء سرعة انقسام الخلية. ويؤدي البروتين المثبّط للسرطان دوراً في مراقبة انقسام الخلية بصورة مستمرة. وعندما تحصل طفرة في جين

مثبّــط للسرطان، بحيث لا يصبــح قادراً على القيام بوظيفته، يحصل نمو في الخلايا غير خاضع للضبط، وهذا يؤدي إلى نمو سرطاني.

المتغيّر Variant : اختلاف في حروف DNA.

الناقــل Vector : أي وسيلــة نقــل (فيروســ أو بلازميــد فــي الأغلب) تستعمــل لنقل جزء مرغوب فيه من تسلسل DNA إلى خلية مستقبلة، وتكوّن عملية النقل هذه جزءاً من عملية الاستنســاخ الجزيئي. وقد يساعد الناقل على مضاعفة الجزء المنقول أو عزله أو ترجمته بحسب الهدف من عملية الاستنساخ.

الفيروس Virus : عامل عدوى يقع في الحد الفاصل ما بين الحياة واللاحياة. والفيروس جُسيــم أصغــر حجماً من حجم خلية البكتيريا، ويتكون مــن جينوم صغير مكون من DNA أو RNA محــاطٍ بغــلاف بروتيني. وتدخل الفيروسات خلايا العائــل، وتختطف الإنزيمات والمــواد الموجودة في هذه الخلايا لتكوين نسخ كثيرة منهــا. وتسبّب الفيروسات أمراضاً كثيرة للنباتات والحيوانات، وفيها الإيدز (AIDS).

الكروموســوم X Chromosome X : أحد الكروموسومين المحدّدين للجنس، حيث يوجد فــي خلايا الإنسان ومعظم الثدييات كروموسومان محدّدان للجنس هما X و Y. ويوجد في خلايا الإناث كروموسومان من نوع X، أما الذكور فيوجد في خلاياهم كروموسوم X واحد وكروموســوم Y واحــد. وتحتوي خلايا البويضــات جميعها كروموســوم X واحداً، في حين تحتوي الحيوانات المنوية إما على كروموسوم X وإما على كروموسوم Y. ويؤدي هذا الأمر في أثناء الإخصاب إلى أن الذكر هو الذي يحدّد جنس الجنين.

الارتبــاط بكروموســوم X (ارتباط بالجنس) X–Linked or Sex –Linked : مصطلح يستعمل في حالة الصفة التي يكون موضع الجين المسؤول عنها على كروموسوم X. ويوجد فــي خلايا الإنسان ومعظم الثدييات كروموسومان محــدّدان للجنس هما X وY. وفي حالة المرض المرتبط بالجنس يكون الذكور في العادة هم المصابين؛ لأن لديهم نسخة واحدة من كروموسوم X الذي يحمل الطفرة المسبّبة للمرض. أما في الإناث فيمكن أن يُغطّى أثر الطفرة بالنسخة الثانية من كروموسوم X في حال كونها طبيعية.

الكروموسوم Y chromosome Y: أحد الكروموسومين المحدّدين للجنس. ويوجد في خلايا الإنسان ومعظم الثدييات كروموسومان محدّدان للجنس، هما X وY. ويوجد في خلايا الإناث كروموسومان من نوع X، أما الذكور فتحتوي خلاياهم كروموسوم X واحداً وكروموسوم Y واحداً. وتحتوي خلايا البويضات جميعها على كروموسوم X، أما خلايا الحيوانات المنوية، فقد تحتوي على كروموسوم X أو Y. ويعني هذا الترتيب أن الذكر هو الذي يحدّد جنس الجنين عند الإخصاب.

◈ ◈ ◈

الملحق ب

علم الوراثة 101

كانت المبادئ الأساسية المتعلقة بالوراثة والجينوميات والبيولوجيا الجزيئية التي عرضناها في الفصل الأول محدودة في وصفها المبادئ الضرورية لفهم الدور الذي يؤديه DNA في الصحة والمرض. ويعرض الملحق ب معلومات إضافية قليلة على القراء المهتمين الراغبين في الحصول على معلومات أعمق قليلاً عما كان في الفصل الأول.

الحمض النووي DNA لغة الحياة

إن DNA هو جزيء عضوي طويل مكوّن من وحدات عدة على نحو ما وضحناه سابقاً في (الشكل 1.1). ويعطي الشريط المزدوج لِـ DNA تكراراً مميزاً للمعلومات، فالقاعدة النيتروجينية A على أحد الشريطين تقترن دائماً بالقاعدة T على الشريط الثاني، وكذلك القاعدة G تقترن دائماً بالقاعدة C، وترتبط هذه الأزواج من القواعد بروابط كيميائية ضعيفة تمنع شريطي اللولب المزدوج ازدواجاً كاملاً من أن ينفصلا بعضهما عن بعض. ومن بين المزايا الأخرى لهذا التكرار الحماية من حدوث خلل في الجزيء، فإذا تعرضت قاعدة لشعاع كوني مثلاً، فإن المعلومات على الشريط الثاني ستقدم قالباً لتصحيح التلف الناجم عن ذلك مباشرة. وإضافة إلى ذلك، فإن هذا اللولب الحلزوني المزدوج يقدم آلية رائعة لنسخ DNA على نحو ما بيّن واطسون وكريك (Watson and Crick)، وأكّداه تجريبيّاً بعد ذلك.

ويؤدي فك اللولب المجدول المزدوج، واستعمال كل شريط قالباً لتصنيع شريط جديد (وهي عملية تحصل بكل دقة وسرعة كبيرة عن طريق إنزيم DNA بوليميريز Polymerase DNA) إلى آلية نسخ مثالية تحصل كلما انقسمت الخلية.

إذا كان DNA هو كتاب التعليمات، فكيف تُعرض هذه التعليمات؟ يمكن تخيُّل DNA مثل موسوعة المعلومات (*encyclopedia*)، فلو طبعنا المعلومات داخل الخلية لملأت 400 مجلد تقريباً، أيْ نحو 20 ضعفاً من محتويات موسوعة المعلومات البريطانية (*Encyclopedia Britannica*) الكاملة. ولما كانت موسوعة المعلومات البريطانية مقسّمةإلى أبواب، فإن الجينوم أيضاً يحوي رزماً من المعلومات خاصة به تسمى الجينات (genes).

والجين بهيئته البسيطة هو مجموعة تعليمات لأداء وظيفة معينة. وتؤدى وظيفة الجينات المعروفة عن طريق نسخ RNA من DNA، ثم ترجمة هذه المعلومات بعد ذلك إلى بروتين معين (على نحو ما هو موضح في الشكل 2.1).

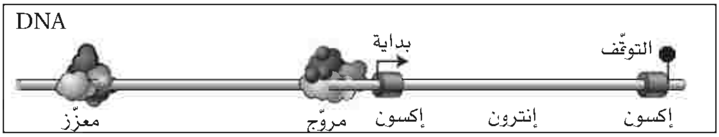
«إن هذا المبدأ المركزي من مبادئ البيولوجيا الجزيئية» يضع RNA مرسالاً لنقل المعلومات المشفّرة في DNA من النواة إلى السيتوبلازم. يقابل RNA مصنع مدهش للبروتينات، وهو الرايبوسوم (ribosome)، حيث يمكن أن تتصور الرايبوسوم جزئياً رائعاً للتشفير. فهو يستخدم معجم الترجمة المتجانس أساساً في أنواع الكائنات الحية المختلفة، ليحوّل كل ثلاث قواعد نيتروجينية على طول RNA إلى وحدة بروتينية هي الحمض الأميني.

ولمّا كان هناك أربع قواعد يمكن استعمالها في الشيفرة على هيئة ثلاثيات مشفّرة للأحماض الأمينية، فيكون عدد الشيفرات الممكنة 4X4X4=64 ثلاثية في RNA. ولما كان هناك 20 حمضاً أمينيّاً فقط لتكوين البروتين، فهناك إمكانية لأن تكون هناك شيفرات مكررة لأحماض أمينية معينة، وهو ما وجد فعلاً. فمثلاً يشفّر للحمض الأميني لايسين (Lysine) بالثلاثيتين AAG وAAA، ويشفّر للحمض الأميني أرجنين (arginine) بالثلاثيتين AGA وAGG. ولمّا حُدّد الآن التسلسل الكامل للجينوم البشري، فإنه من الممكن أن نعدّ الجينات التي تشفّر للبروتينات بهذه الطريقة. كانت تقديرات عدد

الجينات قبل أن نشاهد كتاب التعليمات أمامنا على حقيقته، متباينة بصورة كبيرة، وكان معدل هذه التقديرات التي عرضها اختصاصيو البيولوجيا الجزيئية نحو 100,000 جين. وفي حقيقة الأمر، نظّم علماء الجينوم عام 1999 مسابقة لاتخاذها طريقة مرحة لتشجيع العلماء على أن يفكروا عالياً، وقد تراوحت التقديرات ما بين 30,000 – 150,000. وقد كان تقديري 48,004 جيناً (نعم، لقد كنت أحاول أن أتجنب رقماً تقريبيّاً). تخيّل دهشة المجتمع العلمي وذعره عندما كان الجواب النهائي مجرد 20,000 جين مشفر للبروتينات. ولمّا تعوّد العلماء على فكرة أن حجم الجينوم الإجمالي لا يظهر مدى تعقيد الكائن، فقد توقّع كثير منهم أن عدد الجينات يظهر ذلك على الأقل، لكن هذه التوقعات لم تتحقّق. فمثلاً، وجد أن عدد جينات الدودة الأسطوانية التي تقع تصنيفيّاً في مكان متدنٍّ، وهي مصدر اهتمام كبير للبحث؛ لأنها تمثّل نموذجاً لفهم البيولوجيا الجزيئية، 19,000 جين تقريباً، وأن عدد جينات نبات الأرز أكثر بكثير من عددها في الإنسان. لذا فإذا كنت تعتمد على عدد الجينات لتحديد تفوّق النوع الإنساني على غيره من الأنواع، فأعد التفكير فيه من جديد. وهناك كثير من الأشياء الموجودة على مائدة عشائك هذه الأمسية، فيها من الجينات ما يفوق عدد جيناتك.

تصبح المقارنة **بالموسوعة البريطانية** لا قيمة لها عندما تتفحّص تركيب الجينوم بصورة أدقّ. فقد تبيّن أن 1.5% فقط من الجينوم البشري هو الذي يشفّر لتصنيع البروتينات، لكن هذا لا يعني أن ما تبقى من الجينوم هو نوع من «نفاية DNA». فهناك اكتشافات جديدة مثيرة عن الجينوم البشري تذكّرنا ألاّ نكون راضين عن فهمنا كتاب التعليمات الرائع، فعلى سبيل المثال، « أصبح واضحاً الآن أن هناك عائلة كاملة من جزيئات RNA التي لا تشفّر لتكوين البروتين. وهذه الجزيئات التي تسمّى جزيئات RNA غير المشفّرة، تستطيع أداء كثير من الوظائف المهمة، تشمل تعديل مدى فاعلية جزيئات RNA أخرى في الترجمة. وإضافة إلى ذلك، فإن فهمنا كيفية ضبط عمل الجينات، هو الآن قيد مراجعة مثيرة، إذ إن الإرشادات المستترة في جزيء DNA والبروتينات المرتبطة به، يجري حاليّاً تعرّفها بسرعة (الشكل ب.1). ومما يَشُدُّ الذهن حقيقة مدى تعقيد شبكة المعلومات المنظّمة هذه التي أدت إلى ظهور فرع كامل جديد من فروع البحث الطبي

البيولوجـي، الذي يُشار إليه أحياناً باسم «بيولوجيا الأنظمة» (Systems biology). وعلى نحـو ما وضّحنا في الفصل الثالث، فإن حدوث أي خلل في النظام الضابط له أهمية أكبر مـن الاختـلالات التي تحصل في البروتينـات ذاتها؛ لأنها تسهم في زيـادة خطر الإصابة بالأمراض الشائعة.



الشكل ب.1: رسم مبسّط لتركيب الجين وعمله. يُنسخ الجين المكوّن من DNA إلى شريط RNA في بداية إشارة «البداية». ويتكون تسلسل DNA أمام هذه الإشارة من «المروّج» الذي يعمل عمل موقع تعرّف إنزيم RNA بوليميريز (RNA polymerase) إضافة إلى كثير من عوامل النسخ الأخرى، فيعطي ذلك إشارة للخلية أن على هذا الجين أن يبدأ النسخ بنشاط. وهناك إشارات «تعزيزية» أخرى تقع على مسافة من المروّج، وهي تساعد على عملية النسخ. وتمتد نسخة RNA البدائية على طول الجين كله، لكن الإنترونات تُفصل خارجاً فيما بعد خلال عملية النسخ.

وقـد ظهر حقـل جديد مرتبط بعمليـات ضبط عمل الجيـن، وهو علـم الوراثة اللاجيني (Epigenetics)، حيـث يشيـر هذا المصطلح إلى حقيقـة أن عمل جزيء DNA لا يرتبط بتسلسل القواعد النيتروجينية فحسب، بل بالطريقة التي يُعدَّل فيها بقوى أخرى تحيط به. فعلـى سبيل المثـال، يُجرى تعديل القواعد النيتروجينيـة سايتوسين في DNA في الأغلب بإضافـة مجموعة ميثيـل (Methyl group) خلال حياة الخلية، ويـؤدي هذا التعديل إلى إغـلاق وظيفـة DNA المرتبط بهـا. وبالمثل، فـإن ارتباط البروتينـات المختلفة بجزيء DNA قـد تسمح لجزء معين من DNA بـأن يكون مفتوحاً أو غير مفتوح لآلية تكوين RNA المرسال، ثم تحويل ذلك إلى بروتين.

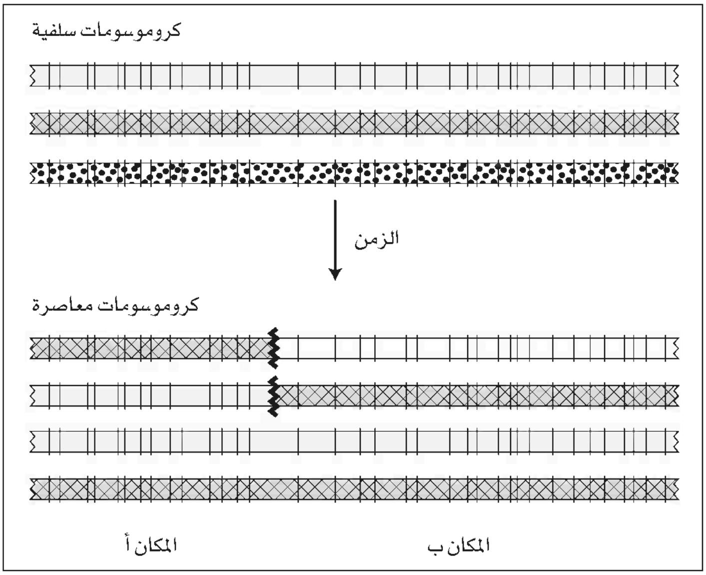
إن كثيراً من الإشارات اللاجينية الموضوعة على جزيء DNA تقع تحت ضبط دقيق من مؤشـرات النمو المشفّـرة بنفسها ضمن كتاب تعليمات DNA، وقـد تتأثر هذه الإرشادات بمـا تتعرض له بيئيّاً. ويفسّر هذا سبب الاهتمـام بالدراسات الوراثية اللاجينية خصوصاً لهـؤلاء الذين يريدون معرفة كيف تتفاعـل الوراثة والبيئة معاً لتؤديا إما إلى الصحة، وإما إلى المرض. ومن الواضح أن هناك أشياء مثيرة ستكتشف في هذا المجال.

التغيّر الوراثي: تهجئة الاختلافات في DNA

يتشابه تسلسل DNA في أي شخصين على نحو ما هو موضح في (الشكل 2.3)، لكن هناك بعض الاختلافات، ومعظم هذه الاختلافات هي في حرف واحد، ويشار إليها باسم متعددات ظاهرية أحاديةالنيوكليوتيد–Single Nucleotide Polymorphisms) (SNPs، ويطلق على التهجئتين البديلتين للمتعددات الظاهرية اسم أليلات.

إن خلايا البشر ثنائية المجموعة الكروموسومية، بمعنى أن كل خلية من خلايا أجسامنا تشتمل على نسختين من الجينوم: إحداهما تأتي من الحيوان المنوي، والأخرى من البويضة، وتلتقي النسختان معاً عند لحظة الحمل بعد إخصاب البويضة بالحيوان المنوي. لذا فعلى الرغم من أننا نقول عادة: إن جينوم الإنسان مكون من 3,1 بلايين زوج من القواعد النيتروجينية، لكن الخلية تحوي في الحقيقة ضعف هذه الكمية من DNA. وإن ثنائية المجموعة الكروموسومية تعني أيضاً أن متعددة ظاهرية أحادية النيوكليوتيد لها أليل A وأليل T، لذا فإن الشخص قد يكون لديه نسختان من القاعدة النيتروجينية A (يطلق على ذلك مصطلح متماثل homozygous الأليلين A) أو من القاعدة النيتروجينية T (متماثل الأليلين T)، أو أليلان مختلفان أحدهما A والآخر T (متغاير الأليل).

هناك نحو 10 ملايين متعددة ظاهرية وحيدة النيوكليوتيد شائعة في الجماعة البشرية (يبين الشكل 2.3 ثلاثاً منها). ومعظم هذه المتعددات كانت موجودة في أسلافنا المشتركين، وهم مجموعة مكونة من نحو 10,000 شخص كانوا يعيشون في شرق إفريقية أو جنوبها منذ نحو 100,000 عام تقريباً. ولمّا كان لا يفصلنا عن هذه المجموعة التي ننتسب إليها سوى 5,000 جيل، فلم يكن هناك وقت كافٍ للتغيّر الوراثي لأن يتوزّع جيداً بين البشر المعاصرين. وكانت النتيجة العملية أن المتعددات الظاهرية أحادية النيوكليوتيد تميل إلى التحرك في الجوار الكروموسومي، وأن معرفة نوع الأليل الموجود في إحدى المتعددات الظاهرية يوفّر توقّعاً دقيقاً للأليلات الموجودة على المتعددات الظاهرية القريبة. ويبين (الشكل 2) . ب لنا كيف جاءت هذه العلاقة بين التغيّرات المتجاورة.



الشكل ب.2: تميل المتعددات الظاهرية وحيدة النيوكليوتيد (SNPs) في جينوم الإنسان إلى الانتقال إلى الأماكن المجاورة لها على هيئة مجموعات. والبشر جميعهم جاؤوا من مجموعة صغيرة مكونة من نحو 10,000 سلف. ويبين الجزء العلوي من الشكل ثلاثة أجزاء متماثلة من الكروموسومات التي كانت موجودة في الأسلاف المشتركين للبشر. وتمثل كل إشارة عمودية متعددة ظاهرية أحادية النيوكليوتيد. والنمط السلفي الثالث من الأجزاء المتماثلة (وهو المنقط) فقد مع مرور 5,000 جيل مضى، أما النوعان الآخران فقد نقلا إلى الإنسان الحديث في هذه الأيام. وتظهر القطع في بعض النسخ (النسختين في الأسفل) مماثلة تماماً لما هي في الأسلاف، لكن في نسخ أخرى سمحت عملية إعادة تركيب DNA بعبور قطع من كروموسوم إلى آخر في بعض النقاط الساخنة»، مؤدية إلى ظهور نوعين جديدين من الكروموسومات (الزوج العلوي من الجزء السفلي من الشكل). وتبقى المتعددات الظاهرية وحيدة النيوكليوتيد مرتبطة بإحكام بعضها ببعض في المكانين المجاورين أ و ب، لكن هذا الارتباط ما بين المتعددات الظاهرية في هذين المكانين سيكون محدوداً بوجود مثل هذا العبور. لقد عرّف مشروع هاب ماب (HAP MAP) (خريطة الطرز التنوعية) حدود هذه الأماكن لكثير من الأمراض الشائعة في جماعات مختارة من الأوروبيين والآسيويين والأفارقة.

لقد أُنشئ الاتحاد العالمي لخريطة الطرز التنوعية لتعريف حدود هذه المتعددات الظاهرية أحادية النيوكليوتيد المتجاورة. وما دمنا نعرف هذا الآن، فإنه من الممكن أن ندرس مجموعة صغيرة من 10 ملايين متعددة ظاهرية شائعة، وأن نمسح بدقة تامة

الجينـوم كله، حيث إن المتعددات الظاهرية المختارة (المظلّلة) تعمل عمل وكيلٍ عن باقي المتعددات جميعها. لقد سمحت هذه الإستراتيجيات بنجاح الدراسات المرتبطة بالجينوم كله وعلاقته بالأمراض الشائعة.

التغيّرات الكبيرة في DNA

مـن مفاجـآت الجينوم البشري الأخرى ما هـو مرتبط بالتركيب الكلـي الطويل لـِ DNA. فعلـى الرغـم مـن أن المناطـق التي تمتد علـى طـول الشريط بصـورة متناسقـة تُظهر اختلافـاً واحـداً فقط تقريبـاً أو اختلافين فـي كل 1000 زوج من القواعـد النيتروجينية مـا بيـن الأفـراد، فـإن هنـاك جزءاً مـن الجينـوم البشـري يتكون مـن تضاعـف طويل لتسلسـل DNA يمتـد علـى مـدى آلاف الأزواج مـن القواعـد النيتروجينيـة، التـي قـد تختلـف في عـدد النسخ بيـن الأفراد. ويحصـل كثير من هـذه التغيّرات في عـدد النسخ (Copy Number Variations – CNVs) (انظـر الشـكل 3.7) فـي أجـزاء من الجينوم التـي يبـدو أنها فُقـدت من جينات معروفـة، لكن هذا ليـس صحيحاً بالنسبـة إليها كلها. فـإذا تذكّرنـا أن كلّاً مـن الجينات يمتلك نسختيـن كاملتين من الجينـوم، واحدة من كل مـن الأبويـن، فمن الطبيعي أن تتوقع أن تسلسلاً معيناً مـن DNA يحدث مرتين تماماً في الشخـص، لكن هذه التغيّرات في عدد النسخ تشذّ عن القاعـدة أحياناً، لذا فإن الجينات الموجـودة في هذه القطع قـد تكون موجودة في نسخة واحدة فقـط، وقد لا تكون موجودة إطلاقـاً في بعض الأشخاص، أو أنه قد يوجد عدد مـن النسخ يصل إلى ست نسخ أو ثمانٍ في أشخاص آخرين ضوعفت فيهم الجينات الواحد تلو الآخر. ويمكن أن يؤدي هذا التغيّر فـي عدد النسخ في بعض الأحيان إلى مشكلات طبيـة. لقد ذكرت في المقدمة قصة والد زوجتـي الذي شخّـص حديثاً بإصابته باختـلال مؤدٍّ إلى تهتك الأعصـاب، يُعرف بمرض شاركـوت ـ ماري ـ توث (Charcot–Marie–Tooth Disease). وقد بيّن الدكتور جيمس لوبسكـي (Dr.James Lupski)، وهو مصاب بهذا المرض نفسه منذ أكثر من 10 أعوام، أنـه يحدث نتيجـة تضاعف نحو مليون زوج مـن القواعد النيتروجينية مـن تسلسل DNA الذي يحوي الجين *PMP22*. وهنـاك نسختان من جين *PMP22* في الحالة الطبيعية، لكنّ والد زوجتي والآخرين المصابين بمرض شاركوت ـ ماري ـ توث لديهم ثلاث نسخ. وقد أدى

اكتشاف تغيّرات عدد النسخ إلى بعض الخلط في كيفية وصف مواطن التشابه والاختلاف بيـن الأفراد على مستوى الجينـوم. فمن ناحية الجينوم الذي لا يوجـد به ظاهرة تغيّرات عـدد النسخ، يكون الجواب أن شخصين لا توجد علاقة قرابة بينهما يكونان متماثلين إلى درجة 99.9%، لكن عند أخذ تغيّرات عدد النسخ في الحسبان، فمن المحتمل أن يكون مثل هذين الشخصين متماثلين إلى درجة 99.6%.

لمزيد من المعلومات راجع المصادر الآتية:

–*National Human Genome Research Institute at NIH:* www.genome.gov/Education

–*The DNA Learning Center at Cold Spring Harbor:* http://www.dnalc.org/

–University of Utah Learn.*Genetics Center:* http://learn.genetics.utah.edu/

–Kansas University Medical Center *Genetics Education Center:* http://www.kumc.edu/gec/

–Gelehrter, T.D.F.S. Collins, and D.Ginsburg: *Principles of Medical Genetics.* Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, 1998

◇◇◇

الملحق ج

تاريخ شخصي مختصر لمشروع الجينوم البشري

أي جهد بيولوجي؟

يمكن أن يُعزى هذا الكم السريع من المعلومات المتعلقة بجينوم الإنسان التي جعلت الطب الشخصي ممكناً مباشرة، إلى مشروع الجينوم البشري (Human Genome Project–HGP) الذي يعده كثيرون واحداً من أكثر الجهود العلمية جرأة مما قام به النوع الإنساني في التاريخ. بدأ التفكير في هذا المشروع في أواخر ثمانينيات القرن العشرين مع كثير من الجدل، وبُدئ العمل به عام 1990 واعداً أن تُقرأ حروف DNA جميعها بحلول عام 2005. وقد رأى كثيرون أن هذا الوعد فيه كثير من التفاؤل؛ لأن عملية تحليل DNA لتحديد تسلسل الجينات عندئذٍ، كانت بطيئة وغير فاعلة ومكلفة جدّاً لتحقيق هدف بهذا الحجم.

لم يكن هناك شخص إلا بحجم جيم واطسون (Jim Watson) نفسه (وهو الشخص الثاني في فريق واطسون. كريك Watson–Crick الذي اكتشف تركيب اللولب الحلزوني لِـ DNA عام 1953) لاختياره البدء بمشروع الجينوم البشري في الولايات المتحدة. وقد أقنع بكل فاعلية بكلامه اللطيف أعضاء أساسيين في مجلس الشيوخ (Congress) الأمريكي لتوفير المال اللازم للبدء بالمشروع. لقد كان واطسون معلماً حاذقاً في هذا الأمر، فقد كان يشعث شعره عن قصد، ويفك خيوط حذائه قبل أن يدخل مكتب الكونجرس، لإبراز صورة المعلم الأبله والمحبوب في آن واحد. وأقنع واطسون أيضاً مجموعة من العلماء الشباب أن يهتبلوا فرصتهم بأن يكونوا جزءاً من هذه المغامرة التاريخية. لقد كنت واحداً من هؤلاء، فقد أسست مركزاً للجينوم عام 1990 في جامعة ميشيغان (University of

(Michigan) وترأّسته. لكن في الوقت الذي بدأت جهود الولايات المتحدة تأخذ طريقها، أدى الجدل حول براءات الاختراع المتعلقة بالجينات إلى استقالة واطسون من المشروع، وامتدت سحابة من الكآبة على مجموعة الجينوم التي ما زالت في مرحلة البداية والكفاح. فمن سيأخذ مكان واطسون، ويلبس حذاءه الأسطوري (الذي كان في الأغلب غير مربوط)؟

لم يكن أحد أكثر دهشة مني عندما أفضى البحث إلى اختياري لهذه المهمة، لكن لجنة البحث عن رئيس لهذا المشروع ومدير المعاهد الوطنية للصحة (National Institutes of Health) رأوا أنه من المناسب أن يختار عالم في الجينوم، وأن يكون طبيباً أيضاً. لقد سبق أن حذّرني والداي، اللذان حُرما في حمى السياسة عندما عملا لحساب اليانور روزفلت (Eleanor Roosevelt) في ثلاثينيات القرن العشرين، من العمل لحساب الحكومة، وأن ذلك كان خطأ فادحاً، لذا اعتذرت في البداية. لكن كيف أنسحب بعيداً عن فرصة قيادة مشروع تاريخي كهذا؟ لقد قبلت رئاسة هذا المشروع بعد أشهر قليلة من الصراع الداخلي مع نفسي.

عندما وصلت المعاهد الوطنية للصحة عام 1993، كان لدي شعور عميق بأنني قد وافقت على أن أقود مشروعاً خاسراً. فالطريق إلى إتمام تسلسل الجينوم البشري بدا لي معقداً بلا أمل لإتمامه. وقد وضع مخططو المشروع بحكمة بالغة، سلسلة من الإنجازات المتوقع تحقيقها، تبدأ بأهداف متواضعة، لكن بدت لي حتى هذه الأهداف المتواضعة تحديات كبيرة. كان أحد الأهداف الأساسية تحسين تقانة تحليل سلسلة DNA واختبارها في بعض كائنات أبسط من الإنسان، مثل البكتيريا والخميرة والديدان الأسطوانية وذبابة الفاكهة، التي اختيرت بعناية فائقة لتزودنا بمعلومات أساسية عن البيولوجيا الجزيئية. وقد بدأ عدد من أفضل العلماء وأذكاهم في مجالات البيولوجيا والوراثة والكيمياء والفيزياء في الولايات المتحدة والمملكة المتحدة وفرنسا وألمانيا واليابان (والصين التي انضمت حديثاً) بتطبيق قدراتهم على حل هذه المشكلات، لكن لم يكن قبل عام 1996 حتى أصبحت لدينا خبرة كافية للبدء بالتفكير في التوسّع إلى ما هو أبعد من كائنات أكثر بساطة من الإنسان التي كانت نماذج للدراسة. وقد عُقد في ذلك العام لقاء عالمي في برمودا (Bermuda) للحديث عن التوجه الحقيقي نحو البدء بدراسة سلسلة DNA في

الإنسان. لقد كان هذا الاجتماع مهمّاً؛ حيث ركّز على الحاجة إلى التعاون الدولي، ولم يكن أحد يرغب في الجدال عندئذٍ عما إذا كان الموعد النهائي للمشروع عام 2005 قد كان معقولاً وواقعيّاً.

لكن الأكثر أهمية في ذلك الاجتماع، أن الحاضرين جميعهم اتفقوا على أن الكشف عن سلسلة DNA للجينوم البشري أمر ذو أهمية أساسية، ويجب أن يُنشر كل ما يُكتشف منه على شبكة الاتصالات العالمية كل 24 ساعة، وألا يكون عرضة للسرية أو لتسجيل براءات الاختراع، أو يبقى محفوظاً إلى أن يُنشر في مجلة علمية. لقد وافق العلماء الحاضرون جميعاً، وكثير منهم يعلم أنه قد لا يكون فوّض إليه الأمر أن يتكلم باسم دولته، على قانون مفاده أنه: «**يجب أن يكون تسلسل الجينوم البشري الأساسي الصادر من المراكز جميعها التي تحلل هذا التسلسل على مستوى كبير متاحاً لعامة الناس مجاناً لأغراض البحث العلمي والتطوير، وذلك لزيادة فائدته للمجتمع إلى الحد الأقصى**».

ولمّا كان العلماء الحاضرون يخشون أن يكون هناك فرصة ذهبية للمسارعة إلى تسجيل براءات الاختراع المتعلقة بـDNA البشري، من بعض الشركات والجامعات عام 1996، قد يغلق الباب أمام استعمال هذه المعلومات لفائدة عامة الناس، فقد وافق العلماء المجتمعون على إضافة الجملة الآتية: «**إن السلسلة الجينومية في عدم وجود أي معلومات تجريبية حول استعمالاتها الوظيفية والتشخيصية ليست موضوعاً مناسباً لحماية براءة الاختراع**». لقد كانت هذه قرارات جريئة عن مجانية الوصول إلى المعلومات بحرية أساسية في ذلك الوقت. وإذا نظرنا إلى الوراء، يمكن القول بكل ثقة: إنه قد كان هناك مساهمتان كبيرتان لمشروع الجينوم البشري نحو صحة الإنسان: الأولى، اكتشاف التسلسل نفسه، والأخرى، اتخاذ قرار حرية الوصول إلى هذا التسلسل مجاناً. وقد انتشر هذا المبدأ الآن إلى حقول أخرى كثيرة من البحوث الطبية البيولوجية، وهذا أدى إلى تسريع التقدم الذي عاد في نهاية الأمر بالفائدة على عامة الناس. وافق العلماء على ما يأتي: «**إن تسلسل الجينوم في غياب أي معلومات تجريبية عن الوظائف أو وسائل التشخيص المستخدمة من أجلها، يصبح من غير المناسب أن توجد حماية لهذا الاكتشاف**» . وكانت هذه العبارات الجريئة عن ضرورة الولوج إلى المعلومات دون حماية أمراً مهمّاً في ذلك الوقت.

وعلى الرغم من أن مشروع الجينوم البشري كان جهداً عالميّاً من البداية، لكن الولايات المتحدة كان لها الاستثمار الأكبر الوحيد. وبصفتي في موقع القيادة لجهد الولايات المتحدة، وجدت نفسي أودي دور المدير العام للمشروع. ومع وجود 20 مركزاً في ست دول مشاركة في هذا العمل، فقد كان هذا تحدّياً ضخماً لي، ولا سيما مع الحاجة إلى الحفاظ على برامج إنتاجية متناسقة، والحصول على معلومات ذات جودة عالية لم يكن كثير من الباحثين في مجال العلوم الطبية البيولوجية مشاركين في نشاط «علم كبير» بهذا المستوى سابقاً، وكان لا بد من إجراء بعض التكيفات من الرئيس الأعلى للمشروع؛ لأن كثيراً من هؤلاء الباحثين كانوا شديدي الاعتزاز بأنفسهم، ومعتادين على الإشراف على مختبرات بحثية مستقلة.

لكن فرصة قراءة سلسلة DNA للجينوم البشري أول مرة، كانت تحدّياً علميّاً بالمستوى نفسه لتحطيم الذرة أو الوصول إلى القمر، بل يمكن للمرء أن يجادل في أن مشروع الجينوم البشري قد كان أكثر أهمية من تلك الإنجازات؛ لأن هذه المغامرة قد أتاحت الفرصة لاكتشاف أنفسنا، وتزويد الجنس البشري بمزايا صحية غير مسبوقة. وبدافع من رؤية مشتركة وربط مستمر من خلال اتصالات إلكترونية، وأعداد هائلة من الاتصالات الهاتفية المشتركة، وإجراء كثير من الزيارات التبادلية بينهم، تجمّع 2500 عالم ذي رؤية مشتركة في 20 مركز بحث علمي، وكوّنوا فريقاً متناغماً ومتناسقاً.

عام أم خاص؟

ثم ظهرت سحابة كبيرة في الأفق، حيث أعلن العالم المستقل كريج فينتر (Craig Venter)، المدعوم من مؤسسة أبليرا (Applera Corporation)، في مايو 1998، عن تخصيص مبلغ 400 مليون دولار، وقيادة مسعى مكثّف كبير من القطاع الخاص لقراءة سلسلة الجينوم البشري جميعه.

وعلى الرغم من أن خطة العمل لم تكن واضحة في البداية، فإنه سرعان ما تبيّن أن د. فينتر وأعضاء شركته سيليرا (Celera)، يخططون لاسترداد ما استثمروه بالحصول على براءة اختراع لعدد غير محدد من الجينات، وفرض رسوم اشتراك على كل من يودّ

تعرّف بيانات سلسلة DNA الخاص به. وكانت سيليرا قد خطّطت لاتّباع نهج تقاني مختلف بعض الشيء في تحديد تسلسل DNA، ففي حين كان مشروع الجينوم العام الذي ننفذه يعتمد على إستراتيجية تجميع صفحات عدة من كتاب الحياة في آن واحد، هدفت شركة سيليرا إلى الحصول على جمل عشوائية من الشيفرة بأعداد كبيرة جداً، ثم تجميعها كلها معاً بطريقة حسابية. وقد نجحت هذه الإستراتيجية الأخيرة بصورة جيدة مع فينتر في حالة الجينوميات البسيطة، لكنها لم تكن مُحقّقة النتائج في حالة جينوم الإنسان المعقد، ولا سيما أن هناك كثيراً من التسلسلات المكررة التي لها قابلية إفشال عملية الجمع.

كان العامان اللاحقان صاخبين، فقد كان بعض المراقبين معجبين بنهج سيليرا، بل جادلوا في أن على الجينوم البشري أن ينتقل إلى القطاع الخاص. لكن المشروع العام بقي ملتئماً، بل شُحذت طاقته وقدرته، بحيث أصبح بالإمكان تحديد 1000 حرف من حروف شيفرة DNA كل ثانية على مدى سبعة أيام أسبوعيّاً وأربع وعشرين ساعة يوميّاً، ونشر البيانات مباشرة كل يوم. وكشفت سيليرا عن عضلاتها أيضاً، لكن نموذج عملها كان يعني أن لا شيء من بياناتها أو معلوماتها خاضع للتدقيق والتحقق من صحته، ثم تبينت سيليرا بعد ذلك بقليل أن الكشف اليومي عن المعلومات من المشروع العام يمكن أن تدمج فائدته في معلوماتها. وكانت النتيجة النهائية، نظراً إلى المعلومات المجانية عن تسلسل DNA، أنّ تأخّر فينتر عن تحقيق أهدافه الإنتاجية، وأصبح أكثر من نصف «مجموعة سيليرا» عبارة عن بيانات حُمّلت من المشروع العام.

وبغض النظر عن ذلك، حان الوقت في مايو من عام 2000 لعمل هدنة، وكان ذلك عندما كنت ألقي كلمتي في مجتمع مشروع الجينوم العلمي في كولد سبرنج هاربر (Cold Spring Harbor) (انظر الفصل الأول). فقد أصبح ما يسمى بسباق الجينوم البشري غير مناسب، ومهدّداً بأن ينحرف مساره عن الهدف الحقيقي للمشروع، وهو الاعتناء بصحة الإنسان. وبالتعاون مع صديقي آري باترينوس (Ari Patrinos) من وزارة الطاقة (Department of Energy) عقدنا اجتماعات سرية عدة مع فينتر، وحُدّد موعد لإلقاء بيان مشترك معاً.

وفـي 26 يونيـو من عام 2000، وقفـت وفينتر بجانب بيل كلنتـون (Bill Clinton)، رئيس الولايات المتحدة. وشاركنا في الغرفة الشرقية من البيت الأبيض قادة المجتمعات العلمية والطبية أمام وسائل الإعلام العالمية التي رصدت هذا اللقاء، حيث كنّا على اتصال مباشر عـن طريق الأقمار الصناعيـة، برئيس وزراء المملكة المتحدة تونـي بلير(Tony Blair)، وقـد صرّح كلينتون بما يأتي مقارناً بين مشــروع الجينوم البشري لكلٍّ من لويس (Lewis) وكلارك (Clark):

«يشاركنـا العالـم اليوم هنا في الغرفة الشرقية بخريطة ذات قيمـة كبرى. نحن جئنا هنا لنحتفل بالانتهاء من المسح الأول للجينوم البشري كله. ومما لا شك فيه، أن هذه الخريطة هي أهم وأكثر إثـارة مـن كل ما أنتجه الجنس البشري. نحن نتعلم اليوم اللغـة التي خلق الله بها الحياة، ونتلمس الآن مدى روعة التعقيد والجمال والدهشة لهذه المنحة الإلهية العظيمة. ويستطيع الجنس البشري بهـذه المعلومات الجديـدة العميقة، أن يصل قريبـاً من قوة هائلة جديدة للشفـاء من الأمراض. وسيكـون لعلم الجينـوم أثر حقيقي في حياتنا جميعاً، بل أكثر تأثيـراً في حياة أطفالنا، وسيحدث هذا العلم ثورة في تشخيص معظم أمراض البشر، إن لم يكن كلها، ووقايتهم منها، وعلاجهم».

نعـم، قـد تقـول: إن السياسيين يميلون إلى المبالغـة، لذا فقد تكون هـذه الجمل المثيرة مبالغـاً فيها نوعاً ما، لكن أصغِ جيداً لكلمات مـات ريدلي (Matt Ridley) التي كتبها بعد شهـر فقـط من لقـاء البيت الأبيض التـي تظهر في السطـور الأولى التي افتتـح بها كتابه الجديد جينوم (*Genome*):

« أعتقد حقّاً أننا نعيش في أعظم لحظة فكرية في التاريخ، بلا استثناء. وقد يحتج بعض الناس بأن الإنسان أكثر من مجرد جيناته. أنا لا أنكر هذا، فلدى كل واحد منا أسرار أكثر كثيراً من الشيفرة الوراثيـة، لكن كانـت الجينات البشرية حتى الآن، أمراً مبهماً تمامـاً تقريباً، وسنكون الجيل الأول الذي يبدّد هذا الإبهام. فنحن نقف على حافة أجوبة جديدة كبيرة، لكن الأكثر من ذلك أننا نجابه أسئلة جديدة كبيرة».

وقـد تحققـت شركة سيليرا بعد مدة قصيرة من لقاء البيت الأبيض بمدة، من أن التزويد المجانـي لتسلسل DNA لعامة الناس سيجعل خططهـا التجارية غير ذات جدوى، فغيّرت مـن اتجاهاتهـا، ووافقت على استقالـة الدكتور فينتـر، وأصبحت شركـة متخصصة في التشخيص. وفي هذه الأثناء، استمر الاتحاد العالمي لتسلسل الجينوم البشري في العمل، وبعد إثبات مبدأ أن 10% الأخيرة من أي مشروع إنتاجي يستغرق جهداً يوازي 90% الأولى

مــن المشروع، أُعلن عن النسخة النهائية الكاملة مــن الجينوم البشري في إبريل من عام 2003. لقــد كان الاحتفــال بهــذا الإنجاز بعد 50 عامــاً من وصف واطســون وكريك للولب الحلزوني التركيبي لجزيء DNA.

يوافــق جميع المراقبيــن عمليّاً اليوم على أن توفر سلسلة الجينــوم البشري بصورة كاملة آنية لعامة الناس كان جزءاً أساسيّاً من نجاحه، ومع ذلك كان من السهل أن تكون النتيجة مختلفة. ولو كانت صيحات تحول المشروع إلى القطاع الخاص قد نجحت عام 1999 لكان العالم الآن مختلفاً جدّاً.

قراءات إضافية

– Ridley, M. Genome. *The Autobiography of species in 23 chapters*. New York: Harper Collins, 1999.

– Shreeve, J. *The Genome War. How Craig Venter Tried to Capture the Code of Life and Save the World*, New York: Knopf, 2004.

– Sulston, J., and G.Ferry. *The Common Thread: A Story of Science, Politics, Ethics, and the Human Genome*. Washington, DC: Joseph Henry, 2002.

◇ ◇ ◇

الملحق د

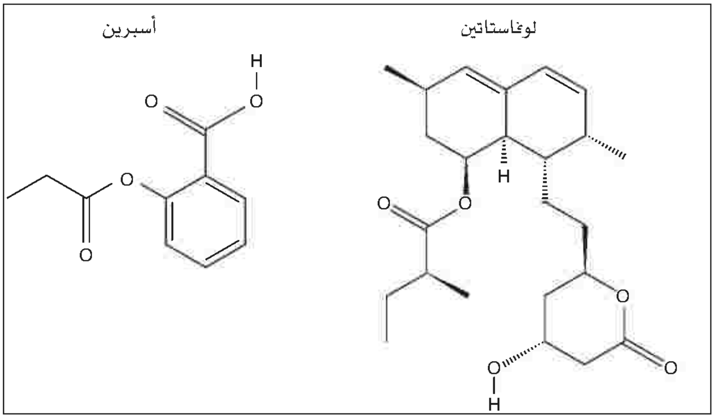
أسس تطوير العقاقير

لقد تعرضنا باختصار لمسار تطوير العقاقير الجديدة في الفصل الثاني، لكن الخطوات الحقيقية التي يُسار فيها بدءاً من فهم الأساس الجزيئي للمرض إلى الحد الذي يصل إلى ترخيص علاج له بموافقة هيئة الغذاء والدواء لم يُفصّل. إن هذا حقل معقّد من العلم، لكن بعض القرّاء سيكون لديهم الاهتمام بتعلم المزيد عن هذا الموضوع. يراجع (الملحق د) باختصار أسس تطوير العقاقير الجديدة للأمراض النادرة والشائعة.

العقاقير مواد كيميائية

نحتاج بادئ ذي بدء إلى أن نبين أي نوع من الجزيئات هي العقاقير. إن معظم العقاقير مركبات عضوية مكوّنة من الكربون والنيتروجين والأكسجين والهيدروجين، وقد تكون هناك أنواع أخرى من الذرات أحياناً، وتكون هذه المكوّنات مركبة بوجهٍ ما يسمح للمادة بأن تتفاعل مع بروتين بشري لحفزه على أداء وظيفته (تُسمّى هذه المجموعة عادة باسم المحفّزات) (agonists)، أو تثبط من أداء وظيفته (وتُسمّى هذه المجموعة المضادات) (antagonists). وكثير من العقاقير القديمة مثل الأسبرين (aspirin) (الشكل د.1) تُوصِّل إليها بطرائق تجريبية بحتة دون أن تكون هناك أي فكرة عن آلية عملها إلا بعد مرور زمن طويل على اكتشافها. وفي الآونة الأخيرة طُوِّر كثير من العقاقير عند تعرّف بروتين معين يعمل بصفته هدفاً، ثم تُجرّب أعداد كبيرة من المستخلصات الكيميائية من مصادر طبيعية، مثل الفطريات، لاكتشاف بعض الأثر أو النشاط من النوع المطلوب. ومن الأمثلة الرئيسة تطوير أول عقار من نوع ستاتين (Statin)، الذي اكتُشف من خلال قدرته على إيقاف خطوة أساسية من خطوات تصنيع الكولسترول (يظهر تركيب هذا العقار في

الشكل د.1 أيضــاً). وتُعد الستاتينات حاليّاً العقار الأكثر وصفاً في الولايات المتحدة، وقد أطال أعمار كثيرين لقدرته على منع مرض الشريان التاجي والنوبة القلبية.



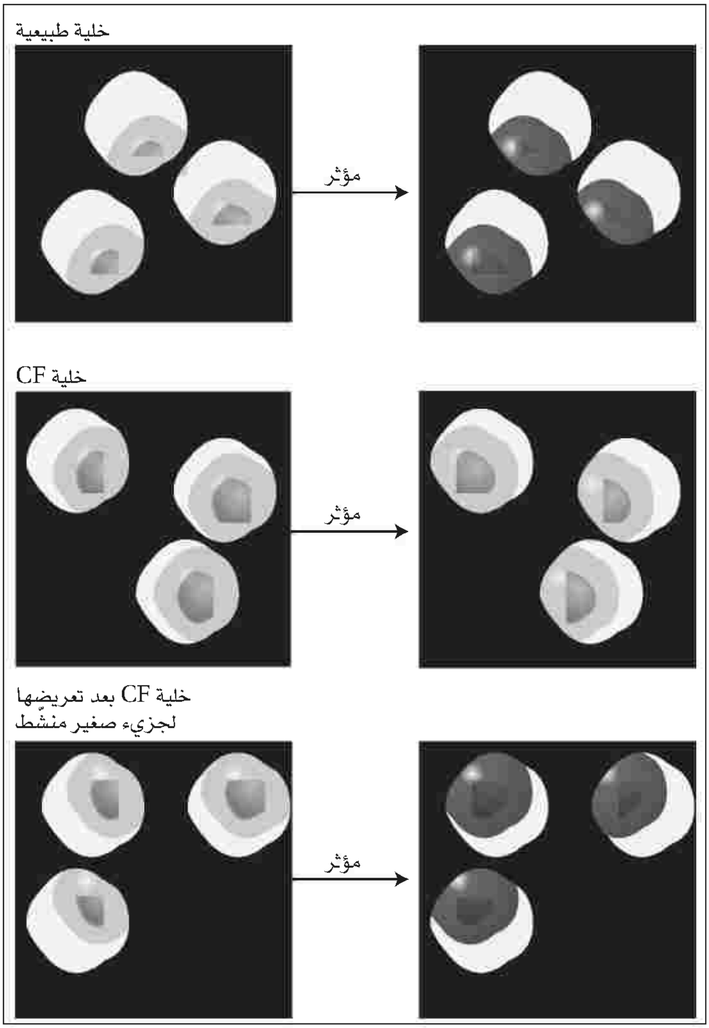
الشكل د.1: التركيب الجزيئي لعقارين شائعين: أسبرين (aspirin) ولوفاستاتين (lovastatin). هذه الرسوم الكيميائية التقليدية تتضمن بعض الاختصارات المعروفة للكيميائيين. فهناك ذرة كربون موجودة على كل قمة من قمم التركيب، وتركت ذرة الهيدروجين في كثير من الأماكن، ويمثّل الخط المفرد رابطة كيميائية، في حين يمثل الخطان رابطة مزدوجة.

البحث المنظم للعقاقير الجديدة

تحولــت عمليــة تطوير العقاقير حديثاً نحو إستراتيجية أكثــر شمولاً، فقد أصبحت تعتمد على تعرّف مركّبات عضوية يمكن أن يكون لها الأثر المرغوب فيه، وذلك من مجموعة من المــواد النقيّــة المصنّعة بدلاً مــن الاعتماد على مصادر طبيعية، تكــوّن «مكتبة» من مئات الآلاف مــن هــذه المركبات، التي يمكن أن يفكّر فيها بصفتهــا مجموعة من «الأشكال» في «فــراغ كيميائي»، ويبدأ بعد ذلك باختبارهــا في اتجاه هدف محدد، ثم يتابع أي دليل على وجود نشاط لمركب معين أو «جزيء صغير» كما يسمى في الأغلب (لتمييزه من «الجزيئات الكبيــرة» مثل البروتينــات أو الأجسام المضادة وحيدة النسيلــة)، وذلك من خلال سلسلة متتابعــة مــن التعديــلات الكيميائية إلــى أن يُصار إلى تعــرّف التركيب الأفضــل للمركّب النشط.

إذا عدنا إلى المثال المحدد الذي وضّحناه في الفصل الثاني، فإن هذه الإستراتيجية تماماً هي التي اتُّبعت بحذافيرها في حالة مرض التليف الكيسي (cystic fibrosis)، بدعم علمي ومالي لم يسبق مثله من مؤسسة التليف الكيسي (Cystic Fibrosis Foundation)، كان المطلوب في بداية الأمر أن يُنتج بطريقة بسيطة، تسمى طريقة تحليلية (assay)، يمكنها تعرّف عدد قليل من المركبات من بين مئات المركبات التي أظهرت قدرة على تصحيح الطفرات الحاصلة في الجين *CFTR*. ولمّا كان من المعروف أن هذا الجين يشفّر لوظيفة العمل بصفته قناة أيون الكلوريد، حيث يضخّ أيونات الكلوريد من داخل الخلية إلى خارجها، فقد اعتمدت طريقة ذكية باستخدام صبغة فلورسنتية حساسة لتركيز أيونات الكلوريد داخل الخلية. ففي خلايا التليف الكيسي غير السليمة التي زُرعت في أطباق زراعة مخبرية، سيبقى تركيز الكلوريد عالياً، وسيكون الإشعاع الفلورسنتي وضّاءً، حتى بعد تعريضها للمؤثر الذي يؤدي عادة إلى فتح قنوات CFTR (الشكل D.2). لقد فُحص مئات الآلاف من المركبات باستخدام هذه الطريقة التحليلية، وجرى تعرّف عدد قليل منها أظهر قدرة على تخفيف الإشعاع الفلورسنتي. واختيرت أربعة مركّبات منها بصفتها نقطة بداية للمتابعة في برنامج إبداعي جدّاً لتطوير العقار.

لكن مآل التنوّع الوراثي، أو المرض متعدد الأليلات إذا استعملنا المصطلح الوراثي، يصبح مهمّاً لفهم الاختيارات العلاجية. فكما ترى، لا تمتلك الطفرات الألف من طفرات *CFTR* جميعها الآلية الجزيئية نفسها. فطفرة $\Delta F508$ الشائعة تنتج بروتيناً لا ينثني بصورة سليمة، ويتوقف في أثناء المرور. لذا لا يصل مطلقاً إلى غشاء الخلية لينقل أيون الكلوريد. وهناك طفرات *CFTR* أخرى محددة، تمثلها الطفرة المسماة *G551D* (وهي طفرة تغير الحمض الأميني جلايسين (glycine) ليصبح حمض الجلوتاميك (glutamic acid) في الموقع 551)، ولا تكمن المشكلة في هذه الطفرات في عدم قدرة البروتين على الانثناء والمرور، لكن هذا البروتين لا يتمكّن من أداء مهمته بفاعلية في موقعه الكائن في الغشاء.



الشكل د.2: طريقة تحليلية فلورسنتية للمركبات التي قد تكون مفيدة لعلاج مرض التليف الكيسي (CF). تُعرّض الخلايا في البداية لصبغة فلورسنتية تستطيع تحسّس وجود أيونات الكلوريد، ثم تُعرّض أيضاً لمؤثر يفتح عادة قنوات CFTR لإخراج أيونات الكلوريد التي تنتقل إلى الخارج، وهذا يقلّل الإشعاع الفلورسنتي داخل الخلية (الجزء العلوي من الشكل). وفي حالة فقدان قناة CFTR صالحة الوظيفة، تبقى خلية التليف الكيسي محتفظة بالإشعاع الفلورسنتي القوي حتى بعد تعريضها للمؤثر (الجزء الأوسط). لكن إذا تعرضت خلية التليف الكيسي لجزيء صغير قادر على تنشيط قناة CFTR فستختفي الأشعة الفلورسنتية من الخلية بعد تعريضها للمؤثر (الجزء الأسفل من الشكل). لقد فُحصت ملايين المركّبات، حتى أمكن العثور على قلة منها لها هذه الخاصية.

يجـب أن يكون واضحاً أن هذه المشكلات الجزيئيـة المختلفة ستحتاج إلى إستراتيجيات عقاقيريـة مختلفة لحلّها. وعلى هـذا الأساس، فإن خطّة تطوير عقار شافٍ لمرض التليف الكيسـي لها ذراعان: مكوّنها الأول تطوير عقـار يسمى «المصحّح»، للمساعدة على إجراء الانثنـاء الصحيح للبروتين، وحل مشكلة المرور من خلال الغشاء، ويحتاج هذا العقار إلى معالجـة من لديهم طفـرة $\Delta F508$. وأما الثاني، فمركب آخر يسمـى «المحفّز الوظيفي» وهـو يُطوَّر لمساعـدة البروتين على أداء وظيفته بعد أن يصل إلى مكانه المحدّد في غشاء الخليـة. ومن المتوقّع أن يفيد هذا المركّب أو المحفّز في حالة من لديهم طفرة G551D، وهذا هو العقار الذي تناوله بيل إلدر (Bill Elder).

الطريق الطويل للموافقة على الاستعمال البشري

إن العثـور علـى جزيء صغير يبدو كأنـه يصحح خللاً مرضيّاً ما في أنبـوب الاختبار يُعد تطويـراً مثيراً، لكن هناك خطوات كثيرة ما زالت فـي الانتظار. ولا بد حتى يكون المركّب مفيـداً للإنسان من أن يكون قابـلاً للامتصاص (من المفضّل أن يكـون تناوله عن طريق الفـم؛ حتـى لا نضطر إلى إعطائه على صورة حقنة)، ولا بد مـن أن تصل مستويات كافية منـه إلـى الأنسجـة المستهدفة ليكون له أثر علاجـي، ويجب أيضاً أن تكـون له فترة حياة النصـف في الجسـم مناسبة (وذلك حتى لا يُعطى أكثر من أربع مـرات يوميّاً)، وألّا يؤدي العقـار إلى تسمّم الجسم. تهدف المرحلة ما قبل السريرية من تطوير العقار إلى الوصول إلـى المستوى الأفضل الذي يأخذ هذه الخصائص جميعها في الحسبان في الوقت نفسه، وذلك مـن خلال استعمال الحيوانات لإجراء التجارب تفاديـاً من تعريض الإنسان لنتائج قـد تكون ذات عواقب سامـة. وتتطلب هذه الخطوات في الأغلـب أعواماً عدة من البحث، ويفشـل 95% أو أكثر مـن المركبات التي تُفحص في هذه المرحلـة في الوصول إلى نتائج إيجابية مفيدة.

عندمـا يظهـر أن مركّباً مـا يتميـز بالخصائص الصحيحـة جميعها في التجـارب التي أُجريت على الحيوانات، يقدّم طلب إلى هيئة الغذاء والدواء (FDA) للسماح بتجريبه على الإنسان. فإذا ووفِق على ذلك، يُجرى الفحص الأول عادة باستخدام جرعة قليلة في عدد قليـل من المتبرعيـن ذوي الأجسام السليمة بعد موافقتهم على المشاركة في هذا البحث،

وذلك لتعرّف أي دليل على سمّيّة غير متوقعة للعقار. وتُسمى هذه المرحلة المرحلة الأولى (Phase I)، فإذا سارت الأمور على ما يرام تبدأ تجارب المرحلة الثانية (Phase II) على عـدد من الأشخاص يتراوح بين 25 إلـى مئات عدة من المرضى، للبحث عن أي دليل على فائـدة العقار، ولتحديد الجرعة المناسبة. فإذا نجحت هـذه المرحلة أيضاً تبدأ المرحلة الثالثـة (Phase III) التـي تشمل عدداً كبيراً من المراكز الطبية لتجريب العقار على عدد مـن المرضى يتراوح ما بين المئـات إلى الآلاف. والطريقة التقليدية الذهبية في مثل هذه التجـارب هي أن يـوزّع المشاركون عشوائيّاً لإعطائهم العـلاج الجديد أو العلاج التقليدي القديـم، دون أن يعرف المرضى ولا أطباؤهم نوع العلاج الذي أُعطي لهم. وفي غياب مثل هـذه الميزة مزدوجة التعمية التـي لا يعرف فيها المرضـى ولا أطباؤهم العلاج المعطى، قـد تكون التجـارب المتعلقة بالعقاقير مضلّلـة؛ لأن الباحثين والمرضـى الراغبين في أن تكـون نتيجة العقار الجديد مفيـدة قد يستنتجون أحياناً أن العقـار مفيد، على الرغم من أن المصادفـة وحدهـا كانت السبب في ذلك. وتُحلّل النتائـج بكل دقة للبحث عن أي دليل لمضاعفات علاجية غيـر متوقعة. وفي هذه الأيام، لا بد من إجراء تحليل DNA للمرضى جميعـاً لأغراضـ تعرّف المجموعـات التي قد تكـون استجاباتها جيـدة أو سيئة على غير العادة.

إذا بيّنـت تجارب المرحلة الثالثة فائدة واضحـة ودرجة خطر مقبولة للعقار، يقدم صانع العقـار طلباً لهيئة الغـذاء والدواء لتسويق العقار لأغراضـ الاستعمال الطبي العام. وعلى العموم، تطلب هيئة الغذاء والدواء ما لا يقل عن مجموعتين مستقلتين من تجارب المرحلة الثالثة قبل إعطائها الموافقة على تسويق العلاج.

الأمراض النادرة والمهملة

تستغـرق العملية التي وصفت أعلاه أعواماً عدة، وتتطلـب مئات الملايين من الدولارات، وتكون نسبة فشلها عالية. لذا فإن شركات التقانة الحيوية والشركات الصيدلانية لا ترغب فـي أن تستثمر أموالها فـي البحث عن عقاقير لأمراض لها سـوق محدودة، وهو ما يمكن فهمـه تمامـاً. ويشمل هذا أكثر مـن 6000 مرض مـن الأمراض التي تُعد نـادرة، وكذلك الأمراضـ المنتشرة فـي العالم النامي التي هي في الحقيقة شائعـة جدّاً. ونظراً إلى هذه

الحقيقـة الاقتصادية فقد كان تطوير عقاقير علاجية جديدة لهذه الأمراض يسير ببطء، أو غيـر موجود مطلقاً، لكن هنـاك تطلعات حديثة ومبادرات يؤديهـا أعضاء في الحكومة والقطاعـات الإنسانية لتغيير هذا الأمـر بتقديم الأدوات والتقانات التـي تسمح للباحثين الأكاديمييـن بـأداء دور أكثر أهمية في تطوير العقاقير، وذلـك لتخفيف درجة خطر فشل المشروعـات قبـل أن يتبنّاها القطـاع الخاص في نهايـة الأمر. ويمثّل التقـدم في تطوير عقاقيـر مرض التليف الكيسي، الـذي سُدّدت نفقاته من خلال تبرعات شخصية لمؤسسة التليف الكيسي، مثالاً ممتازاً على إمكانية نجاح هذا النهج لمرض غير شائع.

◇ ◇ ◇

الملحق هـ

الخدمات التي تقدمها شركات الوراثة المباشرة للمستهلك لإجراء الفحوص على المستوى الواسع

(ابتداءً من مايو 2009)

مجال الأمراض

الحالة	23 آند مي [1] 23 and Me[1]	الشركة ديكود (de CODE)	نافيجنكس (Navigenics)
Abdominal aorti aneurysm تضخم الشريان البطني	[+]	+	+
Alzheimers disease مرض الزهايمر		+	+
Asthma الربو	[+]	+	
Atrial fibrillation رجفان أذيني ليبفي	[+]	+	+
Basal cell carcinoma سرطان الخلية القاعدية	[+]	+	
Bladder cancer سرطان المثانة	[+]	+	
Celiac disease مرض تجويف البطن	+	+	+
اللوكيميا الليمفاوية المزمنة Chronic Lymphocytic Leukemia	[+]	+	
Colorectal cancer سرطان القولون والمستقيم	[+]	+	+
Crohns disease مرض كروهن	+	+	+

الرجفة الأساسية Essential tremor	[+]	+	
الجلوكوما المتقشرة Exfoliation glaucoma	[+]	+	+
حصى المرارة Gallstones	[+]	+	
النقرس Gout	[+]	+	
مرض جريفس Graves disease			+
النوبة القلبية Heart attack	[+]	+	+
تضخم الأوعية الدموية للمخ Intracranial aneurysm	[+]	+	+
سرطان الرئة Lung Cancer	[+]	+	+
الذئبة الجلدية Lupus	[+]		+
التنكّس البقعي Macular degeneration	+	+	+
سرطان الخلايا الميلانينية Melanoma	[+]		+
التصلّب المتعدد Multiple sclerosis	[+]		+
البدانة Obesity	[+]	+	+
الالتهاب العظمي المفصلي Osteoarthritis			+
مرض باركنسون Parkinson's disease	+		
مرض الشرايين السطحية Peripheral arterial disease	[+]	+	
سرطان البروستات Prostate cancer	+	+	+
الصدفية Psoriasis	+	+	+
متلازمة الأرجل المتململة Restless Legs syndrome	[+]	+	+
التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis	+	+	+
اللحمانيّة Sarcoidosis			+
سرطان المعدة Stomach cancer	[+]		+
سرطان الغدة الدرقية Thyroid cancer		+	
السكري – النوع الأول Type 1 diabetes	+	+	
السكري – النوع الثاني Type 2 diabetes	+	+	+
التهاب القولون التقرّحي Ulcerative colitis	[+]	+	
الانسداد الوريدي Venous thromboembolism	+	+	+

مجال الصفات الوراثية

الصفة الوراثية	الشركة 23 آند مي [1] 23 and Me[1]	 ديكود (de CODE)	 نافيجنكس (Navigenics)
Alcohol Flush reaction الحمرة الكحولية	+	+	
Ancestry السلفية	+	+	
Bitter taste perception الإحساس بالطعم المر	+	+	
Earwax type نوع شمع الأذن	+		
Eye color لون العينين	+		
HIV/AIDS resistancce (CCR5) مقاومة فيروس الإيدز	+		
Lactose intolerance عدم تحمل اللاكتوز	+	+	+
Malaria resistance (Duffy) (دوفي) مقاومة الملاريا	+		
Male Pattern baldness صلع الذكور	[+]	+	
Muscle performance الأداء العضلي	+		
Nicotine dependence الاعتمادية على النيكوتين	[+]	+	
مجموعات الدم من غير نظام ABO Non-ABO blood groups	+		
Norovirus resistance مقاومة نوروفيروس	+		

مجال الحساسية للعقاقير

الصفة الوراثية	23 آند مي [2] 23 and Me[2]	الشركة ديكود (de CODE)	نافيجنكس (Navigenics)
كلوبيدوجريل (بلافكس) Clopidogrel (Plavix)	+		
كومادين (وارفارين) Coumadin (Warfarin)	+	+	

مجال حالة الحامل للصفة الوراثية

المرض	الحامل تحت الخطر؟	23 آند مي [2] 23 and Me[2]	الشركة ديكود (de CODE)	نافيجنكس (Navigenics)
نقص أنتي تريبسين ألفا 1 Alpha-1- antitrypsin deficiency	المدخنون فقط	+		
سرطان الثدي 1 / سرطان الثدي 2 *BRCA1/BRCA2*	نعم [3]	بصورة انتخابية [4]		
متلازمة بلوم Blooms syndrome	لا	+		
التليف الكيسي Cystic fibrosis	لا	$\triangle$F508[5]		

نقص إنزيم G6PD G6PD deficiency	نعم[6]	+	
مرض تخزين الجلايكوجين Glycogen Storage disease la	لا	+	
التنكّس الصباغي الدموي Hemochromatosis	لا	+	+[7]
أنيميا الخلية المنجلية Sickle – cell anemia	لا	+	

1) تمثل شركة «23 آند مي» الحالات والصفات المشار إليها بالعلاقة [+] على صورة «تقارير بحثية»: بمعنى أن الشركة تعتقد أنه لا يوجد إجماع على أهمية نتيجة الفحص الوراثي حتى الآن، في حين لا تقدم شركة «ديكود» هذا التفريق. وتعرض شركة «23 آند مي» إضافة إلى الأمراض والصفات الوراثية الواردة هنا في الجدولين، تقارير عن 35 حالة و18 صفة وراثية ضمن مجموعة «التقارير البحثية»، لكنّ شركتا «ديكود» «ونافيجنكس» لا تعرضان أي نتائج بهذا الخصوص.

2) تتضمن قائمة شركة «23 آند مي» ثلاثة توقعات في مجال الحساسية للعقاقير على هيئة «تقارير بحثية»، وهو ما لا تعرضه أي من شركتي «ديكود» أو «نافيجنكس».

3) النساء اللواتي لديهن طفرات في الجينين *BRCA1* و *BRCA2* تكون خطورة إصابتهن بسرطان الثدي وسرطان المبيض عالية، أما الذكور الذين لديهم هاتان الطفرتان فتكون فرصة إصابتهم بسرطان البروستات والبنكرياس وثديي الرجال، أكبر. (انظر الفصل الثالث).

4) يكشف هذا الفحص عن طفرات ثلاث لجين *BRCA1* فقط، وهي أكثر شيوعاً بين اليهود الأشكيناز (Ashkenazi jews). لذا فالنتيجة السلبية للفحص لا تلغي إمكانية وجود طفرات أخرى في جيني *BRCA1/2*.

5) يكشف هذا الفحص طفرة ΔF508 لجين CFTR فقط (انظر الفصل الثاني)، لذا فالنتيجة السلبية للفحص لا تلغي إمكانية أن يكون الشخص حاملاً للجين المسؤول عن مرض التليف الكيسي.

6) عموماً، الذكور الحاملون لجين الإنزيم G6PD هم فقط الذين يكونون معرضين لخطر الإصابة بالأنيميا المحلّلة للدم بعد تناول الفول الأخضر أو عقاقير معينة؛ لأن الجين يقع على كروموسوم X.

7) تكشف شركة ديكود عن حاملي مرض التنكّس الصباغي الدموي، لكنها لا تعرض تقريراً عنهم يتعلق بهذه الحالة الكيفية.

◈ ◈ ◈