الفصل الثانى

مقدمة فى الوحدات والأسماء

يجدر بنا فى بداية هذا الفصل أن نشير إلى الوحدات والأسماء ذات العلاقة بالعلوم البيولوجية.

وحدات الوزن والطول والحجم :

يرمز للجرام بالحرف (g)، وللمتر بالحرف (m) ويرمز إلى اللتر بالحرف (l).

وهناك مقاطع قبلية توضع قبل هذه الوحدات للدلالة على مضاعفاتها أو على كسور منها. فالقطع القبلى «كيلو» – على سبيل المثال – يعنى (ألف)، فعندما نقول كيلو جرام نعنى ألف جرام، وعندما نقول كيلو متر نعنى ألف متر. والمقطع القبلى «ميللى» مثلا يعنى قسمه الوحدة التالية لهذا المقطع القبلى على ألف، فعندما نقول «ميللى متر» نعنى قسمة المتر على ألف، وعندما نقول «ميللى جرام» نعنى قسمة الجرام على ألف، وكلمة «ملليلتر» تعنى قسمة اللتر على ألف.

وفيما يلى بيان بالمقاطع القبلية ورموزها ودلالاتها.

المقطع القبلى معربا	المقطع القبلى بالإنجليزية	رمزه	دلالته
إكسا –	exa	E	$(١٠)^{١٨}$
بيتا –	peta	P	$(١٠)^{١٥}$
ترا	tera	T	$(١٠)^{١٢}$
جيجا –	giga	G	$(١٠)^{٩}$
ميجا –	mega	M	$(١٠)^{٦}$
كيلو –	kilo	k	$(١٠)^{٣}$
هكتو –	hecto	h	$(١٠)^{٢}$
ديكا –	deca	da	$(٢٠)^{١}$
ديسى –	deci	d	$(١٠)^{-١}$
سنتى –	centi	c	$(١٠)^{-٢}$
ميللى –	milli	m	$(١٠)^{-٣}$
ميكرو –	micro	μ	$(١٠)^{-٦}$
نانو –	nano	n	$(١٠)^{-٩}$
بيكو –	pico	p	$(١٠)^{-١٢}$
فمتو –	femto	f	$(١٠)^{-١٥}$
أتو –	atto	a	$(١٠)^{-١٨}$

يلاحظ أن (١٠) ^١٨^ تعنى ضرب الوحدة فى واحد وإلى يمينه ١٨ صفرا، أما (١٠) ^-١٨^ تعنى قسمة الوحدة على واحد وإلى يمينه ١٨ صفرًا. وعندما نقول فمتو ثانية فإن ذلك يعنى قسمة الثانية على واحد وإلى يمينه ١٥ صفرًا.

وتجدر الإشارة إلى أن هناك اختلاف فى قيمة بعض الأسماء الدالة على الأرقام الكبيرة فى كل من بريطانيا والولايات المتحدة الأمريكية. وذلك كما يلى :

الرقم	بريطانيا	الولايات المتحدة الأمريكية
ألف مليون	مليار Milliard	بليون Billion
مليون مليون	بليون	ترليون Trillion
ألف مليون مليون	ـــــ	كوادرليون quadrillion
مليون مليون مليون	ترليون	كونتليون quintillion

دالتون (d) :

الدالتون هو وزن ذرة الهيدروجين - الذى يبلغ ١,٦٦ × (١٠) ^-٢٤^ من الجرام. والهيدروجين هو أخف العناصر، وقد اعتبر وزن ذرته وحدة تقاس بها أوزان جزئيات المواد. ويرجع اسم وحدة الوزن هذه إلى عالم الكيمياء البريطانى «جون دالتون» John Dalton (١٧٦٦ - ١٨٤٤).

الخلية : (شكل ملون ٣)

هى وحدة بناء أجسام الكائنات الحية وتحاط بغشاء البلازما .

البروتوبلازم :

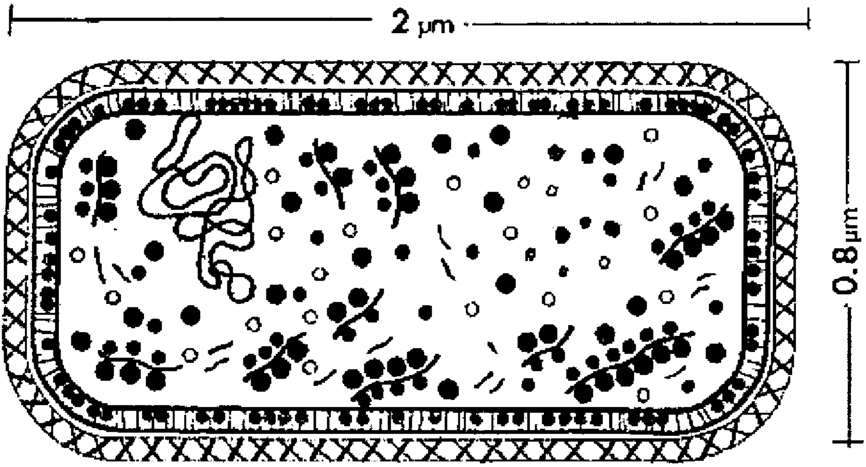
هى المادة الحية التى يتكون منها جسم الكائن الحى.

نواة الخلية :

هى جسم كرى أو بيضاوى غالبا ويحده غلاف غشائى ويوجد داخل الخلية وتحتوى على حمض DNA متحد مع بروتينات معينة. ويعتبر حمض DNA هو المادة الوراثية التى تحدد صفات الكائن الحى.

السيتوبلازم :

هو المادة الحية الواقعة فى المنطقة ما بين نواة الخلية وغشاء البلازما.



شكل (٤) رسم تخطيطي لبكتيريا إشيرشيا كولاى. لاحظ وجود جدار خارجي يقع الغشاء الخلوى إلى داخله. لاحظ أيضا أن المادة الوراثية توجد على هيئة جزىء واحد من حمض DNA على شكل حلقة تلامس غشاء الخلية

أوليات النواة Prokaryotes : (شكل ٤)

هى كائنات حية لا تحتوى خلاياها على أنويه. وتوجد المادة الوراثية فيها على شكل جزئ من حمض DNA دون أن تتشكل على شكل جسم محدد. وتعتبر هذه الكائنات بدائية وهى تشمل البكتيريا وبعض طرز الطحالب.

حقيقيات النواة Eukaryotes :

هى الكائنات التى تحتوى الخلية فيها على نواه. (شكل ملون ٣).

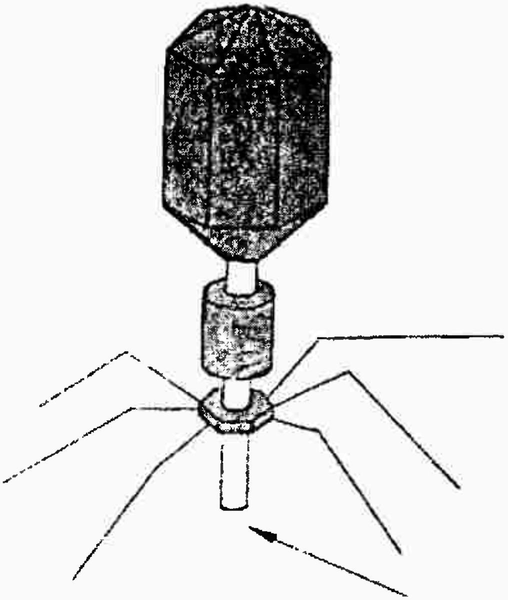
الكائنات وحيدة الخلية : Unicellular Organisms

هى الكائنات التى يتكون فيها الجسم من خلية واحدة.

الحيوانات عديدة الخلايا : Metazoa

وفيها يتكون جسم الحيوان من عدد من الوحدات – كل وحدة تسمى خلية، وتترابط الخلايا معا وغالبا ما تتعاون ويتخصص كل منها بدرجات متفاوتة ليؤدى كل منها وظيفة أو وظائف معينة. ويتكون جسم الإنسان مثلا من $(١٠)^{١٤}$ خلية.

الفيروسات : Viruses

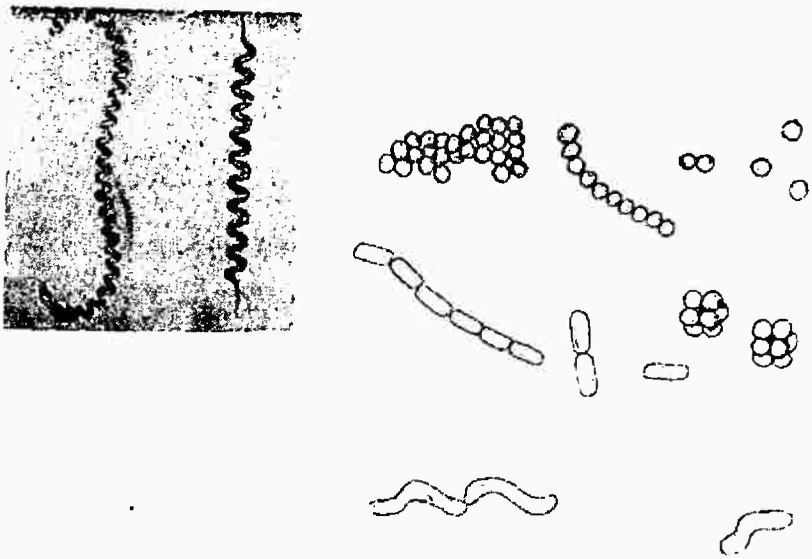


(شكل ٥) فيروس من الطراز الذى يهاجم البكتيريا (بكتيريوفاج)

لا تعتبر الفيروسات خلايا لأنها لا تتكون من مادة (البروتوبلازم)، كما أنها لا تتنفس. ويتراوح قطر أو طول الفيروس بين ١٠ - ٣٠٠ نانومتر، وهى تتخذ أشكالا مختلفة - ولا يقوم الفيروس بأى نشاط حيوى طالما أنه خارج الخلايا - ولكن يمكنه التكاثر داخل الخلايا. وتسبب الفيروسات أمراضا خطيرة للإنسان مثل الإيدز AIDS، والسعار Rabies - والجديرى Chicken pox وشلل الأطفال Poliomyelitis والحصبة measles والحصبة الألمانية Rubella - والنكاف mumps والجدرى smallpox. وقد تكون المادة الوراثية فى الفيروس حمض DNA أو حمض RNA.

البكتيريا : Bacteria (شكل ٦)

هى كائنات حية دقيقة وحيده الخلية لها جدار جامد يحيط بها، وهى لا ترى إلاّبالمجهر. وتتراوح أقطار معظمها ما بين ٠,٥ - ٢٠ ميكرومتر. وتأخذ البكتريا أشكالا متعددة، فقد تكون كروية Coccus أو عصوية Bacillus أو لولبية Spirochete أو خيطية Filamentous. وتتبع البكتريا مجموعة أوليات النواة Prokaryotes . والبكتيريا توجد فى كل مكان فى الهواء والماء والتربة وعلى سطح أجسامنا وداخل أجسامنا. وهى تتكاثر بسرعة وتتواجد بأعداد كبيرة وكثير منها يسبب الأمراض للإنسان والنبات والحيوان وبعضها يسبب تلف الأطعمة.



(شكل ٦) أشكال مختلفة من البكتيريا

حمض DNA :

هو المادة الوراثية فى جميع الكائنات ماعدا فى بعض الفيروسات فمادتها الوراثية حمض RNA. والمادة الوراثية هى التى توجه النشاط الخلوى وتورث من جيل إلى جيل. ويوجد هذا الحمض فى نواة الخلية بصفة أساسية، وهو أساس بناء الكروموسومات. ويوجد هذا الحمض أيضا فى الميتوكوندريا والبلاستيدات.

حمض RNA :

يقوم حمض DNA بتخليق حمض RNA. ويدخل هذا الحمض فى تكوين حبيبات سيتوبلازمية تسمى «ريبوسومات». ويقوم حمض RNA – وفق آلية معينة – بتخليق البروتينات. وفى بعض الفيروسات يكون حمض RNA هو المادة الوراثية. وتعرف بالخلية ثلاثة طرز من هذا الحمض هى حمض RNA الرسول (m-RNA)، حمض RNA الناقل (t-RNA)، وحمض RNA الريبوزى (r-RNA) .

تسمية الفيروسات :

تعطى الفيروسات حروفا ورموزا وأرقاما معينة للدلالة على كل منها، من ذلك Φ 174 ، Φ29 ، T4 التى تصيب بكتريا اشيريشيا كولاى. ويوصف الفيروس الذى يصيب البكتريا

بأنه بكتريوفاج Bacteriophage. وهناك فيروس Semian virus 40 ويعرف اختصارا SV40 وهو يصيب القرود. وهناك فيروس يسبب مرض السرطان فى النسيج الضام للدجاج واكتشفه العالم «رو» Peyton Rous فى عام ١٩١٠ وأطلق على هذا الفيروس فيما بعد اسم Rous Sarcoma Virus واختصارا (RSV). وهناك كائنات أصغر من الفيروسات وأبسط تركيبا أطلق عليها اسم viroids ومنها طراز يسبب تلفا لدرنات البطاطس يسمى Potato Spindle tuber viroid (PSTV).

الميتوكوندريا : Mitochondria (شكل ملون رقم ٣)

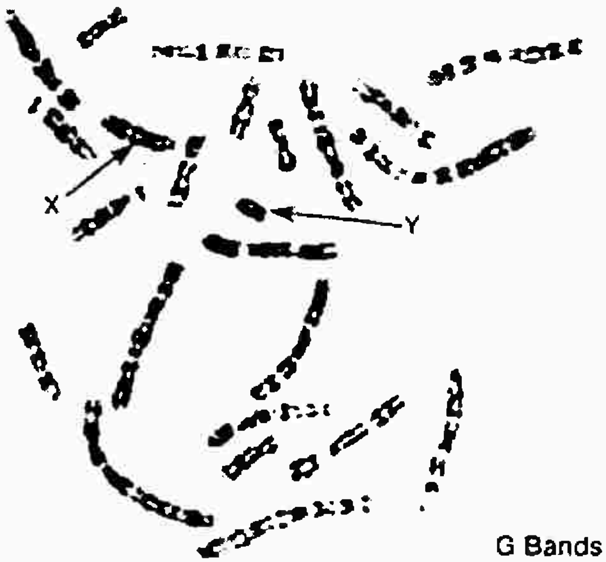
هى إحدى مكونات الخلية فى الكائنات حقيقيات النواة، وهى توجد بأعداد تقدر عادة بالمئات فى السيتوبلازم. والميتوكوندريون الواحد عبارة عن كيس له جدار يتكون من غشاءين، والغشاء الداخلى منهما يتغضن إلى الداخل ليكون أرفف أو زوائد – وتعتبر الميتوكوندريا هى المسئولة عن تنفس الخلية. وتحتوى الميتوكوندريا على المادة الوراثية DNA.

الريبوسومات : Ribosomes (شكل ملون رقم ٣)

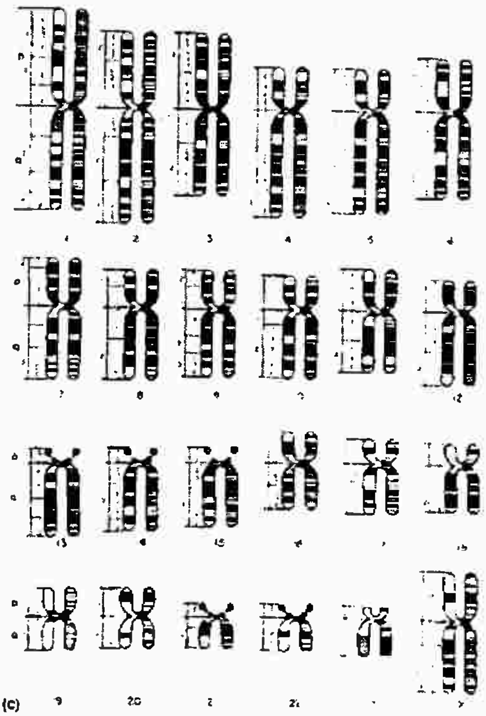
هى حبيبات توجد فى سيتوبلازم الخلية، ولا ترى إلاً بالميكروسكوب الالكترونى، وتلعب الريبوسومات دورًا هامًا فى عملية تخليق البروتينات التى تقوم بها الخلية. وتتكون الريبوسومه من حمض RNA الريبوسومى (r-RNA) وبروتينات.

الكروموسومات : Chromosomes (شكل ٧)

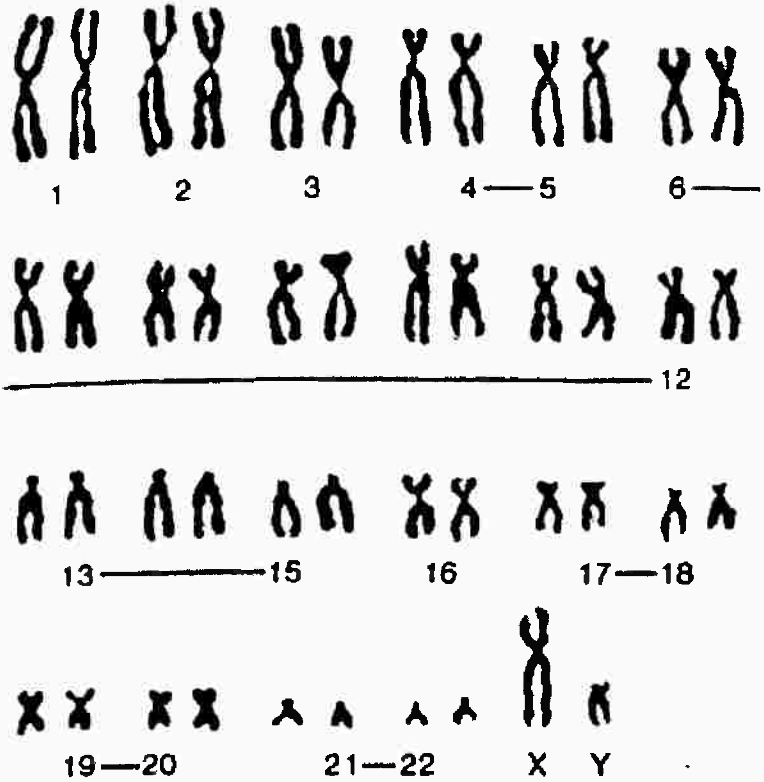
هى أجسام عصوية الشكل توجد فى خلايا الكائنات حقيقيات النواة Eukaryotes. وتتخذ الكروموسومات فى كل نوع من الكائنات الحية عددًا ثابتًا وأشكالا محددة. وعادة توجد الكروموسومات فى أزواج متشابهة – حيث أن نصف عدد الكروموسومات مصدرها الأب، والنصف الآخر مصدرها الأم. ويتكون الكروموسوم من المادة الوراثية المسماه حمض DNA مرتبطة مع بروتينات معينة. وترى الكروموسومات أثناء قيام الخلية بعملية الانقسام الخلوى، حيث يشاهد كل كروموسوم مكونا من كروماتيدين يرتبطا معا عن موقع يسمى سنترومير. أما الخلية التى ليست فى طور الانقسام فإن الكروموسومات تتفكك وتفقد شكلها المعروف وتكون معا مادة تعرف باسم «كروماتين» وهى المادة التى تكون نواة الخلية التى تحاط بغلاف غشائى. وعلى ذلك فإن نواة الخلية هى معقل الصفات الوراثية.



(شكل ٧ أ): كروموسومات خلية واحدة وقد صبغت بإحدى الصبغات الشريطية



(شكل ٧ ب): صورة الكروموسومات المصبوغة بإحدى الصبغات الشريطية وقد تم ترتيبها



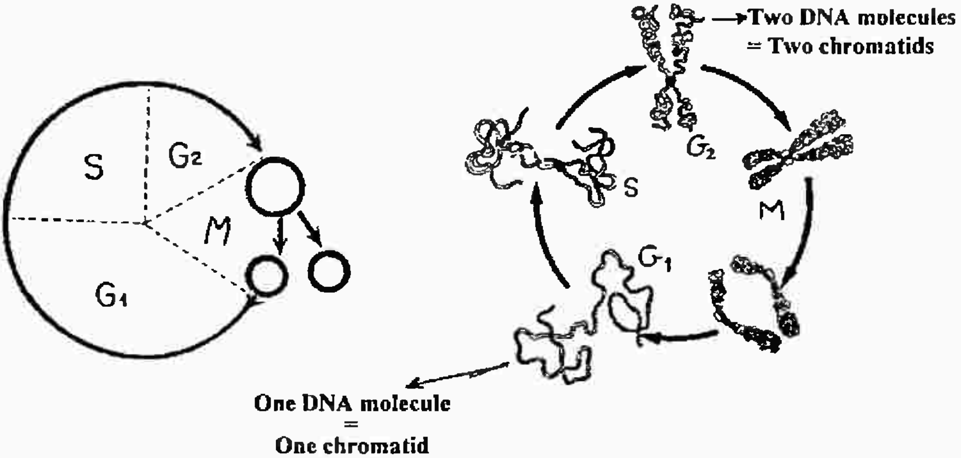
(شكل ٧ جـ): صورة الكروموسومات المصبوغة صبغة كلية وقد تم ترتيبها

طرز الكروموسومات :

حسب موقع السنترومير يمكن تصنيف الكروموسومات إلى طرز أربعة. فإذا وقع السنترومير فى منتصف الكروموسوم فإن الكروموسوم يوصف بأنه متساوى الزراعين وقد يقع الكروموسوم أبعد قليلا عن منتصف الكروموسوم فيوصف عندئذ بأنه غير متساوى الزراعين. حيث نجد الكروموسوم مكونا من زراع طويل وآخر قصير. وقد يوجد السنترومير بالقرب من طرف الكروموسوم أو عند طرفه فيعرف عندئذ بأنه يتكون من زراع واحد.

صباغة الكروموسومات :

باستخدام أصباغ معينة يبدو كل كروموسوم مخططا عرضيا وفق نظام معين خاص به، ويمكن اعتمادًا على هذه الخطوط bands العرضية تمييز كل كروموسوم عن الآخر. وعادة يعطى كل كروموسوم رقما معينا يعرف به. وهناك أصباغ تعامل بها الكروموسومات فتصبغها صباغة كلية مما يقلل من فرص التعرف المؤكد على هوية الكروموسوم.



(شكل ٨) الدورة الخلوية

الفترات G1 + S + G2 تكون المرحلة البينية

المرحلة G1 يكون خلالها كل كروسوم من كروماتيد واحد

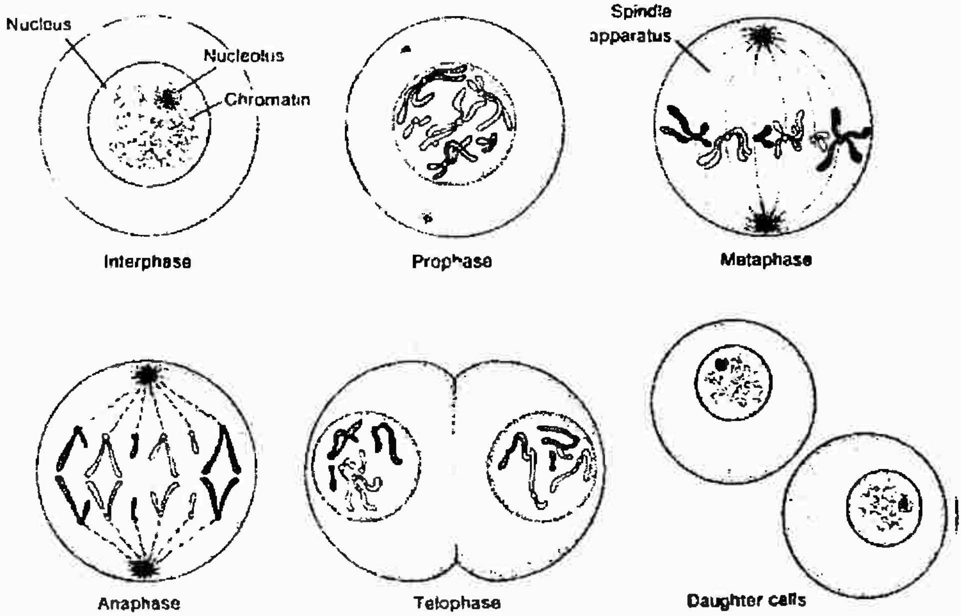
المرحلة S يتم خلالها مضاعفة المادة الوراثية، أى أن كل كروماتيد عليه تخليق كروماتيد آخر أمامه

المرحلة G2 وفيها كل كروموسوم يتكون من كروماتيدين مرتبطان معا عند منطقة السنترومير. لاحظ أن الكروماتيد يحتوى جزىء واحد من حمض DNA

المرحلة M تمثل فترة الانقسام الميتوزى وفيها ينشق السنترومير ويتجه كل كروماتيد إلى إحدى الخليتين الناتجتين

الجينات : The Genes

هى المسئولة عن الصفات الوراثية، وهى تقع على الكروموسومات. والجين عبارة عن جزء معين من المادة الوراثية DNA. وبصفة عامة فإن الصفة الوراثية الواحدة (كالطول والقصر فى نبات البازلاء) يتحكم فيها زوج من الجينات - يقع كل منهما على أحد الكروموسومين المتماثلين - حيث أتى أحد الكروموسومين من الأب عن طريق الخلية التناسلية الذكرية وأتى الكروموسوم الآخر من الأم عن طريق الخلية التناسلية الأنثوية. وقد يكون الجينان متماثلان يعبر كل منهما عن الطول وعندئذ يتميز النبات بالطول. وقد يكون الجينان متماثلان يعبر كل منها عن القصر، وعندئذ يكون النبات قصيرًا. وقد يحمل النبات جين للطول على كروموسوم وجين للقصر على الكروموسوم الآخر وبما أن صفة الطول فى هذا النبات سائدة Dominant على صفة القصر، فسوف نجد النبات طويلا، ويوصف جين القصر هنا بأنه متنحى Recessive. والمثال الموضح هنا يمثل أحد طرق إظهار الصفات الوراثية، ولكن هناك آليات ذات أنماط مختلفة تحكم توريث الصفات لا يتسع المجال لذكرها.



شكل (٩): خطوات انقسام خلية جسمية إلى اثنتين ويوصف الانقسام بأنه ميتوزى أو غير مباشر.

الطـــــور البينى	**Interphase**
المرحلة التمهيدية	**prophase**
المرحلة الاستوائية	**Metaphase**
المرحلة الانفصالية	**Anaphase**
المرحلة الانتهائية	**Telophase**
خلايـــــا بنويـة	**Daughter cells**
نواة	**Nucleus**
نوية	**Nucleolus**
كروماتين	**Chromatin**
جهاز خيوط المغزل	**Spindle apparatus**

الطفرة: Mutation

هى تغير فى المادة الوراثية، وقد يحدث هذا التغير تلقائيا فـى الطبيعـة، أو يحـدث تحـت تأثير مؤثرات معملية معينة مثل التعرض لبعض المواد الكيميائية أو المؤثرات الفيزيائية كالإشعاع وقد تؤدى الطفرة إلى تغير فى طبيعة الجين بما يغير من صفة أو أكثر من صفات الكائن الحى.

الدورة الخلوية: The Cell Cycle (شكل ٨)

تقوم الخلايا عادة بدورات متتالية من الانقسامات بغرض إكثار أعدادها. والمرحلة البينية هى الفترة من عمر الخلية التى تقضيها بين انقسامين متتاليين. وفى الكائنات حقيقيات النواة تبدو النواة فى المرحلة البينية كجسم محدد يحيط به غلاف غشائى. ولا تظهر كروموسومات الخلية فى المرحلة البينية. وفى جزء من المرحلة البينية يرمز إليه بالحرف (S) تتم مضاعفة المادة الوراثية، أى تتم مضاعفة حمض DNA، ذلك أن كل كروموسوم - ناتج عن إنقسام سابق للخلية الجسمية - يتكون من كروماتيد واحد، والذى يحدث أثناء الجزء (S) من المرحلة البينية هو تضاعف هذا الكروماتيد لصبح كل كروموسوم مكونا من كروماتيتدين - وبذلك عندما تقوم الخلية بعملية إنقسام خلوى تالية فإننا نشاهد الكروموسوم مكونا من كروماتيدين. ويرمز إلى الجزء من المرحلة البينية الذى يسبق تضاعف المادة الوراثية بالرمز (G_1) بينما يرمز إلى الجزء من المرحلة البينية الذى يلى تمام تضاعف المادة الوراثية بالرمز (G_2).

الانقسام الخلوى غير المباشر (الميتوزى) : Mitosis (شكل ٩)

وهو انقسام الخلية إلى اثنتين بهدف زيادة أعداد الخلايا، ويكون هذا الانقسام نشطا فى الجنين لضمان إكثار خلاياه وتكوين أنسجه وأعضاء وأجهزة جسمه - كما يحدث هذا الانقسام بعد الولادة لضمان النمو - كما يستمر طول العمر بدرجات متفاوتة فى أنسجة الجسم المختلفة لتعويض الخلايا التالفة. وفى بداية مراحل هذا الانقسام يبدو كل كروموسوم يتكون من كروماتيدين يمثل كلا منهما جزئ من حمض (DNA) ويرتبطان معا عند موقع يسمى «سنترومير». وخلال هذا الانقسام ينشطر السنترومير، ويبتعد كروماتيدى كل كروموسوم عن بعضهما إلى جهة مقابلة فى الخلية، ثم ينقسم جسم الخلية إلى اثنين، يحتوى كل منهما على مجموعة من الكروماتيدات، ثم تدخل الخليتان إلى المرحلة البينية وذلك بتفكك مادة الكروماتيدات وتكوين الأنوية. وبعد فترة من بداية المرحلة البينية - كما سبق القول - تضاعف المادة الوراثية نفسها - بحيث يظهر كل كروموسوم فى الانقسام التالى مكونا من كروماتيدين. وتجدر الإشارة إلى أن الكروماتيد يحتوى على جزئ واحد من حمض DNA.

ويعتمد التنوع الخلوى Cell diversity على أنه يمكن للخلية أن تنقسم إلى خليتين تتميز كل منهما فى إتجاه مختلف فتتحولا بذلك إلى طرازين مختلفين، Differentiate ويوصف هذا الإنقسام بأنه (إنقسام خلوى غير متساو) Asymmetric cell division. وقد وجد العلماء أن إختلاف مصير الخلايا يعتمد جزئيا على وجود بروتينات معينة داخل الخلايا تعرف باسم Intrinisic cell-fate determinants. ولا زال العلماء يجهلون الكثير حول هذه الآلية. وقد نشرت مقالة فى عدد ٢٣ أبريل ١٩٩٨ من مجلة Nature على الصفحة ٧٧٥ حول هذه الإشكالية العلمية.

الانقسام الخلوى الاختزالى (الميوزى) : Meiosis (شكل ١٠)

هو انقسام يحدث فى الخصيات بهدف إنتاج الحيوانات المنوية، ويحدث فى المبايض لإنتاج البويضات. وفى هذا الانقسام تنقسم الخلية الأم مرتين لتعطى أربع خلايا. وفى الخصية تتحور الخلايا الأربع - الناتجة عن كل خلية أم - إلى أربعة حيوانات منوية. وفى المبيض نجد الخلية الأم التى تحتوى فى الإنسان على ٤٦ كروموسوم كل منها يتكون من كروماتيدين تنقسم فى المرة الأولى إلى جسم صغير جدًا يسمى الجسم القطبى الأول وخلية كبيرة - وينقسم الجسم القطبى الأول إلى جسمين صغيرين. أما الخلية الكبيرة فهى تنقسم عند الإخصاب إلى جسم قطبى ثان صغير وإلى خلية كبيرة تمثل البويضة. وعلى ذلك فإن الخلية الأم فى المبيض تعطى من خلال الانقسام الاختزالى بويضة واحدة يتكون منها الجنين إذا ما خصبت، وثلاثة أجسام قطبية صغيرة مصيرها التحلل ولا تلعب أى دور فى تكوين الجنين. ويلاحظ أنه فى الإنقسام الأول تتوزع الكروموسومات بين الخليتين الناتجتين بالتساوى دون أن تنكسر السنتروميرات، أى أن كل خلية ناتجة تأخذ - فى حالة الإنسان - (٢٣) كروموسوم كل منها يتكون من كروماتيدين. وعندما تقوم الخليتان الناتجتان بالانقسام الثانى فإن السنترومير الرابط بين كروماتيدى كل كروموسوم ينكسر لتأخذ كل خلية مجموعة كروماتيدية واحدة (تماما كما يحدث فى الإنقسام غير المباشر مع اختلاف أساسى هو أننا بدأنا الانقسام الاختزالى الثانى بنصف عدد الكروموسومات فقط). وقد سمى هذا الإنقسام اختزاليا حيث يحتوى من خلاله البويضة أو الحيوان المنوى على نصف عدد الكروموسومات التى يتكون كل منها من كروماتيد واحد.

الإخصاب : Fertilization

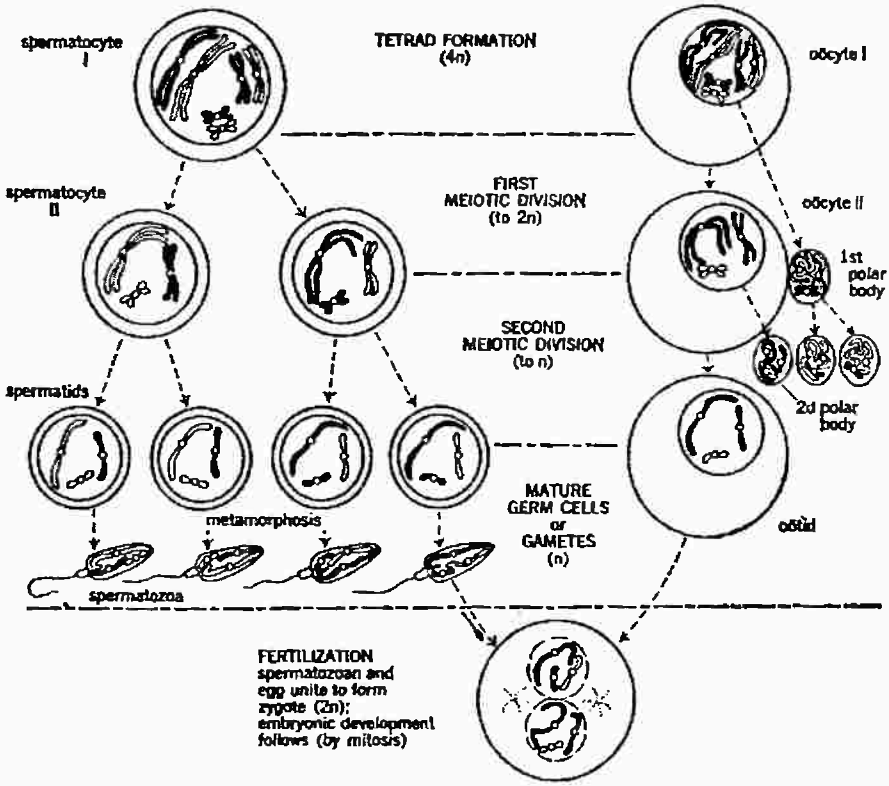
هو إندماج الحيوان المنوى مع البويضة ليتكون الزيجوت. وعقب الاندماج تتضاعف المادة الوراثية الموجودة فى نواة كل من الحيوان المنوى والبويضة ليصبح كل كروموسوم مكونا من كروماتيدين. ثم تندمج النواتان معا.

السنتروسوم : Centrosome

هو جسم صغير يقع فى منطقة السيتوبلازم، وقبل بداية الانقسام الخلوى يتضاعف السنتروسوم. وأثناء الانقسام الخلوى يتخذ السنتروسومان موقعين متقابلين كل منهما على جانب، ويتصل كل منهما بالكروموسومات عند منطقة السنترومير عن طريق خيوط رفيعة.

البلاستيدات الخضراء : Plastids

هى أجسام بيضاوية الشكل توجد فقط فى سيتوبلازم الخلايا النباتية المعنية بالقيام بالتمثيل الضوئى (شكل ١١ ملون). ويعمل التمثيل الضوئى على توظيف الطاقة الشمسية لإنتاج المواد السكرية من غاز ثانى أكسيد الكربون والماء. وتحتوى البلاستيدات على المادة الوراثية DNA.



شكل (١٠) موجز الانقسام الاختزالى للخلايا التناسلية فى الخصى (الجانب الأيسر) والمبايض (الجانب الأيمن). الانقسام الاختزالى عبارة عن انقسامين متتاليين، وينتج عنه أربع خلايا تحتوى كل منها على نصف عدد الكروموسومات بالخلية الأم، مع ملاحظة أن كل كروموسوم هنا يتكون من كروماتيد واحد. فى حالة الذكور تتحور الخلايا الأربع الناتجة إلى أربعة حيوانات منوية. فى حالة الإناث نجد أن ثلاث من الخلايا الناتجة صغيرة جدا ومصيرها التحلل، بينما الخلية الرابعة تمثل البويضة. يحدث الإخصاب بدخول الحيوان المنوى داخل البويضة لتكوين الزيجوت.

الأحماض الأمينية: Amino Acids

هى الوحدات البنائية التى تتكون منها البروتينات، وعند ارتباط مجموعة من الأحماض الأمينية معا يطلق على السلسلة الناتجة اسم عديد الببتيد Polypeptide. ويعرف فى الجسم عشرين من الأحماض الأمينية يرمز لكل منها إما بثلاثة حروف أو بحرف واحد. وبعض الأحماض الأمينية كاره للماء Hydrophobic (مشار إليها * فى القائمة)، وبعضها الآخر محب للماء Hydrophilic.

THE AMNO ACIDS		
الحمض الأمينى	رمز الحمض بثلاثة احرف	رمز الحمض بحرف واحد
Alanine*	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Aspartic acid	Asp	D
Cysteine	Cys	C
Glutamic acid	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine*	Ile	I
Leucine*	Leu	L
Lysine	Lys	K
Methionine*	Met	M
Phenylalanine*	Phe	F
Proline*	Pro	P
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tryptophan*	Trp	W
Tyrosine*	Tyr	Y
Valine*	Val	V

ويعتمد تسلسل الأحماض الأمينية فى سلسلة عديد الببتيد على ترتيب الشفرات الوراثية فى جزئ حمض m-RNA، وهذا يعتمد بدوره على تسلسل القواعد النيتروجينية فى الجزء المعنى

من المادة الوراثية (DNA). فإذا حدث اضطراب فى هذا التسلسل فإن البروتين المخلق تبعا لذلك سيختلف عن البروتين الطبيعى مما يؤدى إلى مشاكل صحية خطيرة.

تصنيف الكائنات : Taxonomy

تقدر طرز الكائنات الحية بالملايين، لذا استلزم الأمر وضعها فى مجموعات حتى يسهل تناولها بالدراسة وحتى يمكن إيضاح ما بينها من تشابه واختلاف واستنتاج علاقات القربى بينها. وقد وضع العلماء الأسس التى تعتمد عليها عملية التصنيف - وتتم مراجعة هذه الأسس كلما اقتضى الأمر ذلك، ورغم ذلك فكثيرا ما يتحير المختصون فى وضع كائن ما فى موقعه التصنيفي. وتقسم المملكة الحيوانية Animal Kingdom - مثلا - إلى شعب (للمفرد Phylum - للجمع Phyla) وتقسم القبيلة إلى طوائف (Classes) - وتقسم الطائفة إلى رتب (orders) - وتقسم الرتبة إلى عائلات (families) - وتقسم العائلة إلى أجناس (المفرد genus - الجمع genera). ويحتوى الجنس عادة على عدد من الأنواع (للمفرد والجمع Species). والنوع هو وحدة التصنيف. وتقسم الكائنات الحية من الأبسط تعضيا إلى الأعقد. ويعتمد التصنيف على عدة اعتبارات منها الخصائص التشريحية للفرد اليافع وكذا الأطوار اليرقية إن وجدت بالإضافة إلى الخصائص الجينية والمناعية والكيميائية الحيوية والكروموسومية. وقد أخذت حديثا دراسات البيولوجيا الجزيئية فى الاعتبار عند التقسيم وإيجاد علاقات القربى.

تسمية الكائنات الحية : Nomenclature

بالإضافة إلى الاسم الدارج للكائن الحى، فإن هناك تسمية علمية له تتكون من لفظتين، أولهما هى اسم الجنس الذى يتبعه، والثانى هو اسم النوع. وتكتب الكلمتين بحروف إيتاليه Italics أى مائلة - وإذا تعذر ذلك فيكتب تحت كل كلمة منهما خط، ويراعى أن تكتب الحروف كلها صغيرة Small فيما عدا الحرف الأول من اسم الجنس فيكتب كبيرا Capital وباعتبار الإنسان أحد الكائنات الحية، فإنه أعطى الاسم العلمى Homo sapiens. ويلاحظ عدم اشتراك طرازين من الأحياء فى اسم النوع، ولكن يمكن أن ينتمى نوعين أو أكثر إلى جنس واحد. فمثلا يعرف من الفئران mice النوعين:

mus musculus - *Mus caroli*

ويعرف من الجرذان Rats النوعان:

Rattus rattus - *Rattus norvegicus*

ومن المفترض أن يلى كتابة اسم الجنس والنوع كتابة اسم الباحث الذى أعطى هذه التسمية والسنة التى اعتمدت فيها التسمية إلا أن ذلك لا يراعى دائما.

وهناك هيئة علمية دولية تضع أسس وضوابط التسمية العلمية للحيوانات تعرف باسم (اللجنة الدولية للتسمية الحيوانية) International Commission on Zoological Nomenclature وقد صدر نظام تسمية الحيوانات لأول مرة فى عام ١٩٠٥ تحت عنوان (الشفرة الدولية للتسمية الحيوانية) International Code of Zoological Nomenclature (ICZN) . وقد تم مراجعة وتحديث هذا النظام آخر مرة فى عام ١٩٨٥. وقد صدرت الطبعة الرابعة المنقحة مع إشراق القرن الجديد. وتثير قلة أعداد العلماء المتخصصين فى علم التقسيم قلق الأوساط العلمية المعنية. وقد عبر كرستيان طومسون Christian Thompson بالمتحف القومى الأمريكى للتاريخ الطبيعى عن هذه الإشكالية فقال: (قد يؤدى هذا الأمر إلى عدم إصدار أى مراجعة أخرى لهذا النظام – إن القلة المطردة لأعداد الخبراء فى مجال تقسيم الحيوان تجعلنى أشكك فى استطاعتنا تشكيل فريق يعيد تطوير هذا الإنجاز)!

الفطريات : Fungi

هى كائنات خالية من البلاستيدات الخضراء، على عكس النباتات، ومنها فطر الخميرة وكذلك فطر بنسليام الذى يفرز البنسلين، وفطر عيش الغراب الذى يستخدم كغذاء. وقد تكون الفطريات متطفلة أو متكافلة مع أحياء أخرى ، كما أنها قد تكون مترممه. وهى تكون وحيدة الخلية أو تكون خيوط مقسمة إلى خلايا أو غير مقسمة.

الأوليات الحيوانية : Protozoa

وفيها يتكون جسم الحيوان من خلية واحدة، وهى تتبع حقيقيات النواة. وبعض الأوليات الحيوانية متطفل ويسبب أمراضا للإنسان مثل الملاريا والدوسنتاريا الأميبية.

اللافقاريات : Invertebrates

هى تلك الحيوانات التى ليس لها عمود فقرى، ومن أمثلتها الأسفنج والمراجين والديدان والأصداف والقواقع والسيبيا والأخطبوط والحشرات والجمبرى والعناكب والعقارب.

الفقاريات : Vertebrates

هى تلك الحيوانات التى لها عمود فقرى ومن أمثلتها الأسماك – والبرمائيات مثل الضفادع، والزواحف مثل الثعابين والسحالى والسلاحف والتماسيح – والطيور – والثدييات ومنها الإنسان.

الثدييات : Mammals

هى الحيوانات التى ترضع أطفالها وغالبا ما يغطى جسمها بالشعر.

الرئيسيات : Primates

تشمل الثدييات أقساما عده، منها رتبة الرئيسيات Order Primates التى تحتوى على رتبة المتأنسات Suborder Anthropoidea التى يتبعها الإنسان.

عالم الحيوان :

يمكن تقسيم المملكة الحيوانية إلى أقسام رئيسية كما يلى:

- تحت مملكة الحيوانات وحيدة الخلية Subkingdom protozoa

وهى تشمل عدة شعب – وفيها يكون جسم الحيوان من خلية واحدة، وقد يعيش بعض هذه الحيوانات متطفلا على كائنات أخرى.

- تحت مملكة نظائر البعديات Subkingdom parazoa.

وهى تشمل الأسفنج – ولا يوجد للحيوان فى هـذه المجموعـة جـهاز هضمـى – حيـث يتـم الهضم داخل الخلايا.

- تحت مملكة البعديات Subkingdom metazoa

فى هذه المجموعة يتكون جسم الحيوان من عدد كبـير مـن الخلايـا، وتنقسـم البعديـات إلى عدد من الشعب Phyla نذكر منها:

- شعبة الجوفمعويات Phylum Coelenterata مثل المراجين وقناديل البحر.
- شـعبة الديـدان المفلطحـة Phylum Platyhelminthes مثـل الـدوده الكبديـة ودودة مـرض البلهارسيا المسماه شستوسوما *Schistosoma*
- شعبة الديدان الأسطوانية Phylum Nematoda مثل الاسكارس والانكلستوما
- شعبة الديدان الحلقية Phylum Annelida مثل ديدان الأرض
- شعبة الرخويات Phylum Mollusca مثل تلك الحيوانات التى لها أصداف
- شعبة مفصليات الأرجل Phylum Arthropoda مثل الحشرات والعناكب والعقارب
- شعبة الجلد شوكيات Phylum Echinoderms مثل نجم البحر.
- شعبة الحبليات Phylum Chordata ومنها الفقاريات Vertebrates التى تنقسم إلى:
  - عديمات الفك Agnatha
  - الفكيات Gnathostomata: وهى تشمل الطوائف Classes الآتية:
    - طائفة مدرعات الجلد placodermi ولها هيكل خارجى عظمى – وقد انقرضت.
    - طائفة الاسماك الغضروفية Chondrichthyes وهيكلها غضروفى مثل كلب السمك
    - طائفة الأسماك العظمية Osteichthyes ومعظم هيكلها عظمى مثل سمك البلطى.
    - طائفة البرمائيات Amphibia ولها طور يرقى يعيش فى الماء مثل الضفادع.
    - طائفة الزواحف Reptiles مثل الثعابين والأبراص والتماسيح والديناصورات.

- طائفة الطيور Aves ويغطى جسمها بريش وهى تبيض
- طائفة الثدييات Mammals وهى ترضع أطفالها وغالبا ما يغطى جسمها بالشعر مثل الأبقار والأغنام والقطط والفئران والحيتان. ومن الطريف أن نذكر أن الحوت الأزرق <u>Balaenoptera</u> يمثل أضخم الثدييات حيث يبلغ وزنه ١٢٠ ألف كيلو جرام، بينما هناك حيوان يشبه الفأر يعرف عامة باسم الزباب مدرب الصقور Hawker's shrew يبلغ وزنه ١,٧ جراما فقط! !

تكوين الجنين (شكل ١٢)

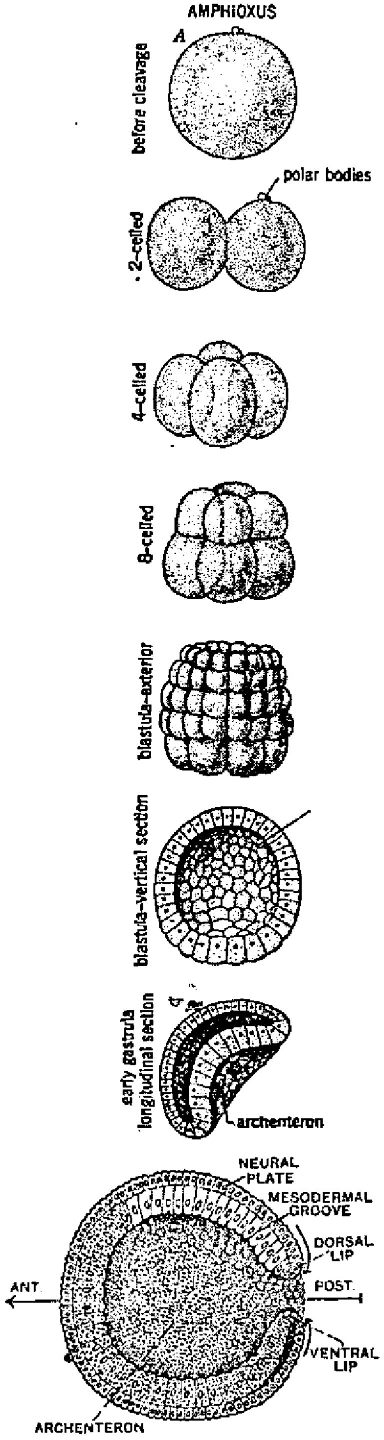
يبدأ تكوين الجنين عقب الإخصاب، حيث يقوم الزيجوت بالانقسام غير المباشر بغرض إكثار الخلايا وتكوين الأنسجة والأعضاء.

ويمكن تقسيم مراحل تكوين الجنين إلى ثلاث كما يلى:

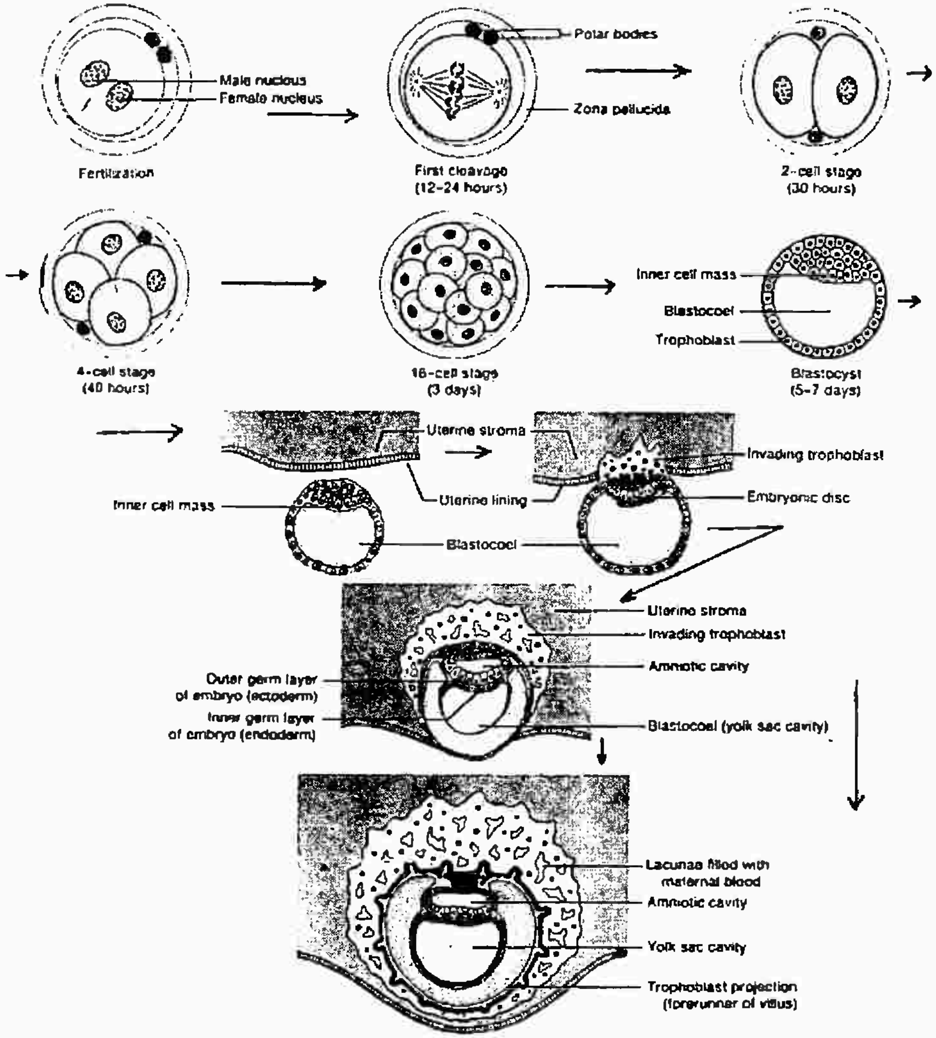
(أ) التفلج : وفيه ينقسم الزيجوت إلى خليتين، وهاتان تنقسمان إلى أربع، وتنقسم هذه إلى ثمانية.. وهكذا. وتسمى الخلايا الناتجة فلجات Blastomeres.

وعندما يصل عدد الخلايا إلى ٣٢ خلية يطلق على الجنين أحيانا اسم توته Morula. وتستمر الخلايا فى الانقسام – وسرعان ما تنتظم الفلجات على شكل كره ذات تجويف داخلى – جدارها يتكون – كما فى حيوان يسمى السهيم – من طبقة واحدة من الخلايا. ويسمى الجنين فى هذه المرحلة بلاستيولا Blastula . وفى الثدييات يختلف شكل البلاستيولا عن هذا الوصف قليلا، وهى تعرف باسم «حوصلة البلاستيولا» أو البلاستوسست Blastocyst ، ويمكن تمييز نوعين من الخلايا فيها، (شكل ١٣) أولهما خلايا مفلطحة تكون جدار الحوصلة وتسمى خلايا ترو فوبلاست Trophoblasts، والطراز الثانى خلايا كريه الشكل إلى حد ما تتجمع عند أحد جوانب تجويف حوصلة البلاستيولا وتسمى «خلايا الكتلة الداخلية» Inner cell mass ويتكون الجنين فى الثدييات من هذه المجموعة من الخلايا.

(ب) تكوين الجاسترولا: وفيه تتميز خلايا الجنين الذى يشبه الفنجان إلى طبقتين هما طبقة خارجية تسمى الاكتودرم Ectoderm وطبقة داخلية باسم الانـدودرم Endoderm (شكل ١٢) – وفى مرحلة لاحقه تظهر طبقة ثالثة فى الجنين تسمى ميزودرم Mesoderm. وتعرف هذه الطبقات الجنينية الثلاث باسم «الطبقات الجرثومية الثلاث» The three germ layers. ويعرف الجنين الذى تبدأ فيه هذه الطبقات بالتميز باسم الجاسترولا gastrula وتبدو الجاسترولا على شكل فنجان له فتحة يطلق عليها اسم ثقب البلاستيولا Blastopore ، وتجدر الإشارة إلى أنه فى الحيوانات التابعة لشعب الحلقيات ومفصليات الأرجل والرخويات يكون ثقب البلاستيولا فتحه الفم «أو الفم والشرج» ومن ثم تعرف هذه المجموعات الحيوانية باسم «أوليات الفم» Protostomes. بينما فى شوكيات الجلد والحبليات يفتح الفم فى موقع آخر، ومن ثم تعرف هذه المجموعات الحيوانية باسم «ثانوية الفم» Deuterostomes.



شكل (١٢): الخطوات الأولى لتكوين الجنين فى حيوان قريب من الفقاريات يسمى السهيم. تحدث انقسامات متتالية (تفلج) فى الزيجوت، تترتب الخلايا الناتجة على شكل كرة تسمى بلاستيولا- ثم يحدث انخفاض لجدار البلاستيولا لتكون تركيب فنجانى فى الشكل يسمى جاسترولا تتميز بأن جدارها يتكون من طبقتين.



شكل (١٣): خطوات تكوين الجنين المبكر فى الثدييات

الرسم فى الصف الثانى أقصى اليمين يوضح طور البلاستوسست Blastacyst، وفيه تسمى طبقة الخلايا الخارجية Trophoblast بينما كتلة الخلايا أعلا التجويف تسمى Inner cell mass.

الرسومات بعد ذلك توضح خطوات انزراع الجنين داخل جدار الرحم حتى يطمر تماما فيه.

بعد هذه المرحلة سيبرز الجنين ليحتل تجويف الرحم.

(جـ) تكوين الأعضاء: تعطى كل طبقة من الطبقات الجرثومية الثلاث أنسجة وأعضاء وتراكيب معينه فى الجسم. فعلى سبيل المثال تعطى طبقة الاكتودرم كل من بشرة الجلد والجهاز العصبى وعدسة العين، وتعطى طبقة الاندودرم الجهاز الهضمى، وتعطى طبقة الميزودرم كل من أدمة الجلد والعظم والعضلات والدم.

وفى الإنسان يطلق لفظ Embryo على الجنين حتى نهاية الأسبوع السادس من الإخصاب حيث يكون الجنين قد تخلقت أعضائه الأساسية من رأس ومخ وقناة هضمية وقلب وكبد ومجرى للدم وكلى بسيطة، أما الجنين بعد ذلك التاريخ فيوصف بأنه Fetus. حتى تتم ولادته.

الحفرية The Fossil :

يقصد بالحفرية أى أثر يدل على وجود كائن حى مضى على وفاته عشرات الآلاف من السنين على الأقل. وقد يكون هذا الأثر جزء من جسمه اللين. كما فى حالة الماموث الذى حفظت الثلوج لحمه وشعره وعظمه فى حالة جيدة، أو يكون جزء من هيكله الصلب مثل العظام والأصداف، أو يكون جزء صخرى أو معدنى حل محل مادة جسمه ويعطى فكرة عن صفات الكائن الحى، أو أن يكون هذا الأثر مجرد طبع لجسمه أو لجزء منه على تربة أو مادة لينة مما ترك تسجيل دائم عند تصلب هذه التربة أو المادة بما يستدل به على بعض صفات هذا الكائن. وتستخدم وسائل علمية متعددة للاستدلال على عمر الحفرية.

وتساعد دراسة الحفريات على التعرف على الكائنات الحية التى عاشت على امتداد ملايين السنوات على سطح كوكب الأرض. مما وفر للعلماء والدارسين قدرًا كبيرًا من المعلومات عن تطور الأحياء والتعرف على ما انقرض منها.

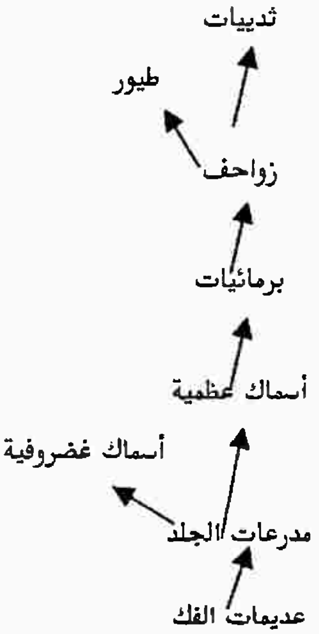
التطور : Evolution

تقول نظرية التطور بأن الكائنات الحية تطورت بعضها عن بعض على مدى ملايين السنين، وأن الاتجاه التطورى كان من الأبسط تعضيا إلى الأعقد تعضيًا. وينسب ذيوع نظرية التطور وتدعيمها إلى العالم البريطانى تشارلس داروين (١٨٠٩ - ١٨٨٢).

ومن المتفق عليه أن الحياة نشأت فى البحار، ثم تعقدت طرز الكائنات الحية بالتدريج. وبالطبع فإن الكائنات عديدة الخلايا تطورت عن الكائنات وحيدة الخلية.

وقد كانت خطوة حاسمة حقا أن تنتقل نماذج من الكائنات الحية من المعيشة فى الماء إلى المعيشة على اليابسة. ولازال الماء يستحوذ على الآلاف من النماذج الإحيائية من أبسطها مثل الحيوانات الأولية إلى أعقدها مثل الفقاريات والثدييات.

وبالنسبة للفقاريات فإن الاتجاه التطورى لها يمكن إيضاحه كما يلى :



ومن ذلك يتضح أن العظم فى (عديمات الفك ومدرعات الجلد) نشأ على الأرض قبل الغضروف. كما يتضح أن الزواحف تطور عنها فرع فى اتجاه معين ليعطى الطيور - وتطور عنها فرعا آخر فى اتجاه آخر ليعطى الثدييات. وبصفة عامة لا يعنى تطور المجموعة الحيوانية (أ) عن المجموعة الحيوانية (ب) أن مجموعة (ب) قد انقرضت. فالذى يحدث هو أن المجموعة (ب) قد تعطى فرعا يتطور فى اتجاه، وفرعا آخر يتطور فى اتجاه آخر. وعبر العصور الجيولوجية يمكن لأى من هذه المسارات الثلاثة أن ينقرض أو يبقى أو تخرج منه أفرع تطوريه جديده، وهكذا.

وعادة ما يقود الحديث عن التطور إلى السؤال الحائر عن ظهور الإنسان وعلاقته التطورية بالأحياء الأخرى. وبداية نقرر أن أحدًا من علماء الأحياء لم يقل أن الإنسان الحالى انحدر أو تطور عن القردة. وغاية ما قيل فى هذا الشأن أن الإنسان والقردة العليا لهم سلف واحد تطوروا عنه.

العصور الجيولوجية :

فى الفترة من ١٨٨٢ و ١٨٧٩ تمكن الجيولوجيون من ترتيب صخور القشرة الأرضية الحاوية للحفريات فى عمود جيولوجى geological column يشتمل على ستة عشر عصرًا تتوزع على

ثلاثة أحقاب هي: حقب الحياة القديمة Palaezoic era وهو أقدم الأحقاب، ثم جاء بعده حقب الحياة الوسطى Mesozoic era، ثم جاء أخيرا حقب الحياة الحديثة Cainozoic era. وينقسم الأخير إلى الحقب الثالث Tertiary والحقب الرابع Quaternary وهو الحقب الذى نعيش فيه الآن ويبلغ مجموع الأحقاب الثلاثة ٥٤٠ مليون سنة، وهى تشكل الفصل الأخير من عمر الأرض الذى يبلغ ٤،٦ بليون سنه. وتتميز العصور والأحقاب بشيوع كائنات حيه معينه، أو بانقراض كائنات أخرى أو ظهور كائنات جديدة.

والجدول الآتى يوضح هذه الأحقاب والعصور والبقايا الحفرية للحيوانات التى ميزت كل منها.

توزيع البقايا الحفرية للحيوانات
فى طبقات القشرة الأرضية

الأحقاب	العصر مقدرا طوله بالمليون سنة	الخصائص الحيوانية للعصر
حقب الحياة الحديثة (حقب الثدييات) ٦٠ مليون سنة تقريبا	الرباعى (٢) العصر الحديث البليستوسين	الإنسان - الثدييات ومعظمها لازال يعيش بيننا
	الثلاثى (٥٧) بليوسين (١٠) ميوسين (١٢) أوليجوسين (١٠) إيوسين (١٨) باليوسين (٧)	وفرة الثدييات التى تنتمى إلى شعب ورتب انقرضت الآن
حقب الحياة الوسطى (حقب الزواحف) ١٦٠ مليون سنه	الطباشيرى (٧٠)	زواحف شبيهة بالطيور - زواحف طائرة - طيور ذات أسنان - الثعابين الأولى - الأسماك العظمية تسود - القروش تكثر.
	الجوراسى (٦٠)	أول ظهور للثدييات - الطيور - الزواحف العملاقة - وفرة الصدفيات والبطنقدميات (القواقع)
	الترياسى (٣٠)	انحسار القروش فى طرز قليلة - ظهور الأسماك العظمية.

	البرمى (٥٥)	طرز للحياة إنتقالية بين حقب الحياة القديمة وحقب الحياة الوسطى
حقب الحياة القديمة (حقب اللافقاريات) ٣٤٠ مليون سنة	الكربونى (٦٥) (عصر البرمائيات)	أول الزواحف الحقيقية - البرمائيات - الأسماك الرئوية - أول القشريات - وفرة الحشرات - العناكب - أصداف المياه العذبة - أول قواقع أرضية
	الديفونى (٥٠) (عصر الأسماك)	أول البرمائيات - مدرعات الجلد - القروش - وفرة الرخويات - أول الحيوانات السرطانية - ظهور الأسماك العظمية.
	السيلورى (٤٠) (عصر اللافقاريات)	أول حيوانات تتنفس الهواء عل اليابسة بصورة حقيقية - وفرة الشعاب المرجانية - طرز من المفصليات والرخويات
	الأوردوفيشى (٦٠)	طرز من المفصليات والرخويات
	الكمبرى (٧٠)	لافقاريات فقط
بروتيروزويك	الفنديان(*)	
أركيوزويك		

الحروف اللاتينية :

تستخدم بعض الحروف اللاتينية أحيانًا كرموز أو للدلالة على قيم لثوابت فى المعادلات العلمية. وفيما يلى بيان بهذه الحروف ونطقها باللغة الإنجليزية.

THE GREEK ALPHABET

A	α	Alpha	N	ν	NU
B	β	Beta	Ξ	ξ	Xi
Γ	γ	Gamma	O	ο	Omicron
Δ	δ	Delta	Π	π	Pi
E	ε	Epsilon	P	ρ	Rho
Z	ζ	Zeta	Σ	σ	Sigma
H	η	Eta	T	τ	Tau
Θ	θ	Theta	Y	υ	Upsilon
I	ι	Lota	Φ	φ	Phi
K	κ	Kappa	X	χ	Chi
Λ	λ	Lambda	Ψ	ψ	Psi
M	μ	Mu	Ω	ω	Omega

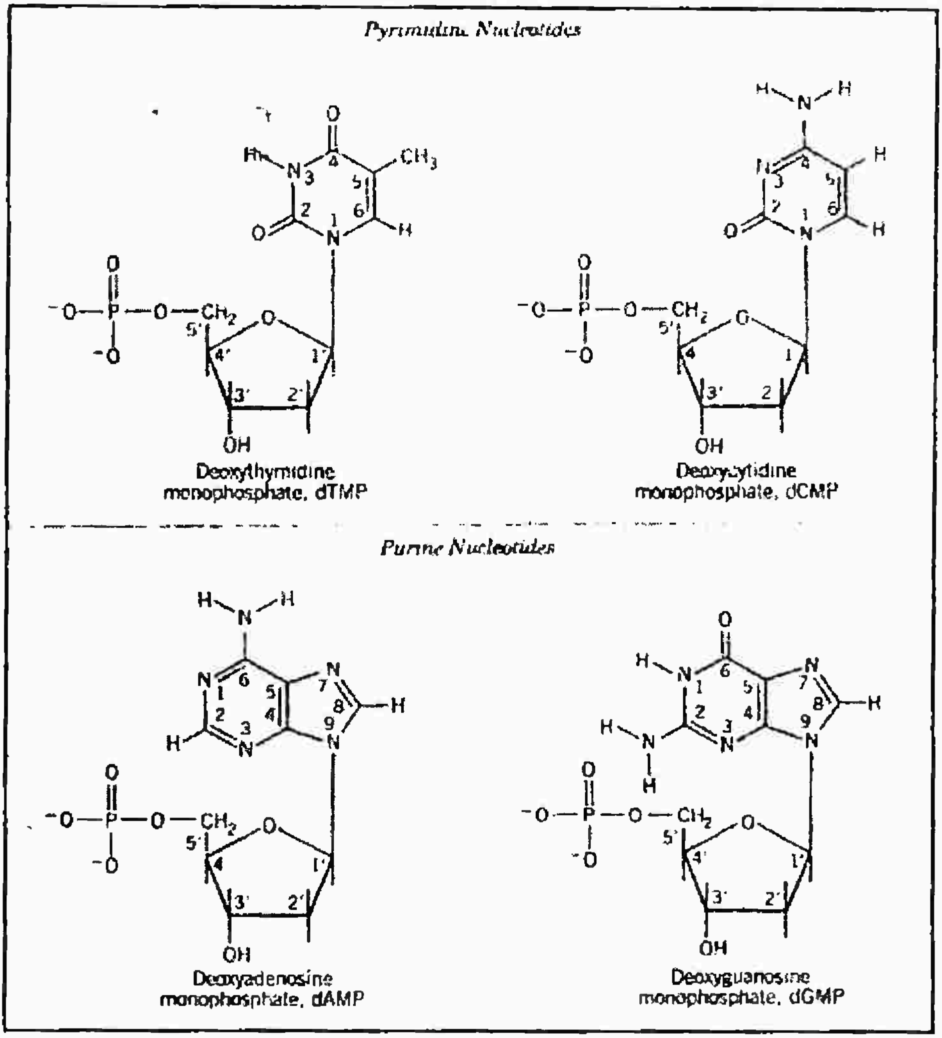
(*) عصر الفنديان Vendian يسبق الكمبرى مباشرة، وهو يتبع حقبه البروتيروزويك Proterozoic. كما أن حقبة أركيوزويك Archeozoic هو أقدم الأحقاب.

الكشف عن تركيب جزىء المادة الوراثية DNA

لقيت المادة الوراثية اهتمام واسع المدى من العلماء، وكان القس النمساوى جريجور مندل Gregor Medel (١٨٢٢ - ١٨٨٤) هو أول من تحدث عن العوامل الوراثية فى عام ١٨٦٦. وقد اكتشفت الأحماض النووية فى عام ١٨٧١. وفى عام ١٩٥١ كشف لأول مرة تتابع الأحماض الأمينية فى أحد البروتينات. إلاّ أن حجر الزاوية فى ثورة العلوم البيولوجية كان هو كشف تركيب جزىء حمض DNA. ففى عام ١٩٥٣ نشرت مقالتين فى مجلة Nature فى العدد ١٧١ على الصفحات ٧٣٧ - ٧٣٨، ٩٦٤ - ٩٦٧ أعلن فيهما الكشف عن طبيعة بناء حمض DNA. وقد فتح هذا الاكتشاف الباب واسعا لعصر جديد من البحوث فى مجال العلوم البيولوجية. ويقدر البعض أن تأثير هذا الاكتشاف فى مجال البيولوجية يناظر تأثير اكتشاف تحطيم الذرة فى مجال الفيزياء.

وفى الواقع فإن الكشف عن تركيب هذا الجزىء يرجع إلى أربعة من العلماء هم الأمريكى واطسون James Watson والبريطانى كريك Francis Crick وقد عملا معا فى معامل كافندش Cavendish labs فى جامعة كمبردج البريطانية - ثم باحثة تدعى روزالند فرانكلين Rosalind Franklin وباحث يدعى موريس ولكنز Maurice Wilkins درس كل منهما على حده مادة DNA باستخدام أشعة إكس وذلك فى الكلية المعروفة باسمKing's College فى لندن. والحق أن الصور العلمية التى كانت فرانكلين حصلت عليها تتفوق على تلك التى حصل عليها ولكنز. ولكن فرانكلين توفيت فى عام ١٩٥٨ وعمرها ٣٧ عاما متأثرة بمرض السرطان مما حال دون حصولها على جائزة نوبل - التى لا تمنح لأسماء الراحلين - وبذلك منحت جائزة نوبل فى عام ١٩٦٢ للثلاثة الآخرين وهم واطسون وكريك وولكنز، وقد اعتبرت مجلة تايم الأمريكية واطسون وكريك فى عددها الصادر فى ٢٩ مارس ١٩٩٩ من ضمن المائة عالم الذين صنعوا القرن العشرين.

لقد فتح هذا الكشف آفاقا جديدة فى العلوم البيولوجية مثل نشأة دراسات الهندسة الوراثية والعلاج بالجينات والبيولوجيا الجزيئية. كما خصصت مجلات علمية للمادة الوراثية منها مجلة gene التى تصدر فى نيويورك وامستردام وطوكيو وسنغافورة، ومجلة The EMBO Journal التى تصدرها المنظمة الأوروبية للعلوم الجزيئية European Molecular Biology Organization ومجلة DNA and Cell Biology التى تصدر فى فلادليفيا، ومجلة Molecular Biotechnology التى تصدر فى المملكة المتحدة، ومجلة Nucleic Acids Research التى تصدر فى اكسفورد، ومجلة Molecular and cellular Biology التى تصدرها الجمعية الأمريكية للميكروبيولوجى.



شكل (١٤ أ) يوضح الدى أوكسى نيوكليوتيدات الأربعة

ويتكون جزىء حمض DNA من عدد كبير من وحدات بنائية يطلق على كل منها اسم «دى أوكسى نيوكليوتيد» Deoxynucleotide. ويقدر عدد الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى جزيئات حمض DNA الموجودة في المجموعة النصفية لكروموسومات الإنسان بحوالى ٣,٣ × ١٠^{٩} . أى ٣,٣ مضروبة فى واحد وعلى يمينه تسعة أصفار. وتكون جزيئات الدى أوكسى نيوكليوتيدات سلسلتان وتلتوى كل سلسلة لتكون حلزونا – وتلتف السلسلتان حول بعضهما بحيث تكون المسافة بينهما ثابتة. ويوصف شكل الجزىء بأنه حلزون مزدوج Double helix (شكل ١٤ ب).

ويتكون الدى أوكسى نيوكليوتيد من جزىء سكر (S) يحتوى على خمس ذرات كربون - يرتبط من ناحية بقاعدة نيتروجينية ومن ناحية أخرى بمجموعة فوسفات.. (شكل ١٤ أ)

وترقم ذرات الكربون من $\bar{1}$ - $\bar{5}$ ، ويلاحظ وضع شرطة فوق الرقم تمييزا لذرات الكربون فى جزىء السكر عن ذرات الكربون فى مواقع أخرى.

ويلاحظ أن ذرة الكربون رقم ($\bar{1}$) فى جزىء السكر هى التى تتحد مع القاعدة النيتروجينية ، بينما ذرة الكربون رقم ($\bar{5}$) فى جزىء السكر هى التى تتصل بمجموعة الفوسفات.

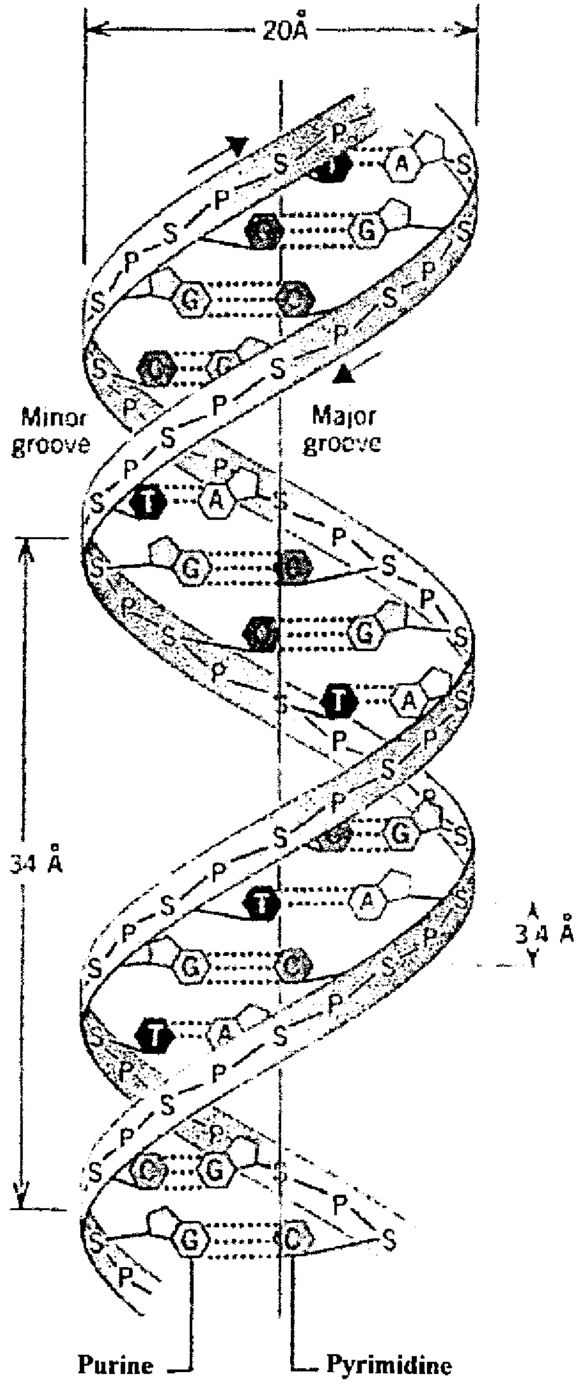
وفى جزىء DNA يوجد أربعة أنواع من القواعد النيتروجينية هى الأدنين (A) Adenine – الثايمين (T) Thymine – السيتوسين (C) Cytosine – الجوانين (G) Guanine.

وتجدر الإشارة إلى أن كل من الثايمين السيتوسين أحادى الحلقة Monocyclic ويطلق عليهما اسم بيريميدينات Pyrimidines وأن كل من الأدنين والجوانين ثنائى الحلقة Dicyclic ويطلق عليهما اسم بيورينات Purines.

ويلاحظ أن شريطى جزىء DNA يرتبطا معا عن طريق ارتباط القواعد النيتروجينية – حيث يرتبط الأدنين (ثنائى الحلقة) مع الثايمين (أحادى الحلقة)، ويتربط الجوانين (ثنائى الحلقة) مع السيتوسين (أحادى الحلقة). ويمكن تشبيه الجزىء بالسلم حيث يتكون كل من جانبيه من سلسلة من جزيئات السكر والفوسفات الخاصة بالدى أوكسى نيوكليوتيدات، أما درجات السلم فى الجزىء – والتى تربط بين السلسلتين – فهى تتكون من القواعد النيتروجينية لهذه الدى أوكسى نيوكليوتيدات. ويطلق على سلسلتى السكر والفوسفات اللتان تكونان جانبى الجزىء اسم «هيكل الجزىء» The molecule backbone.

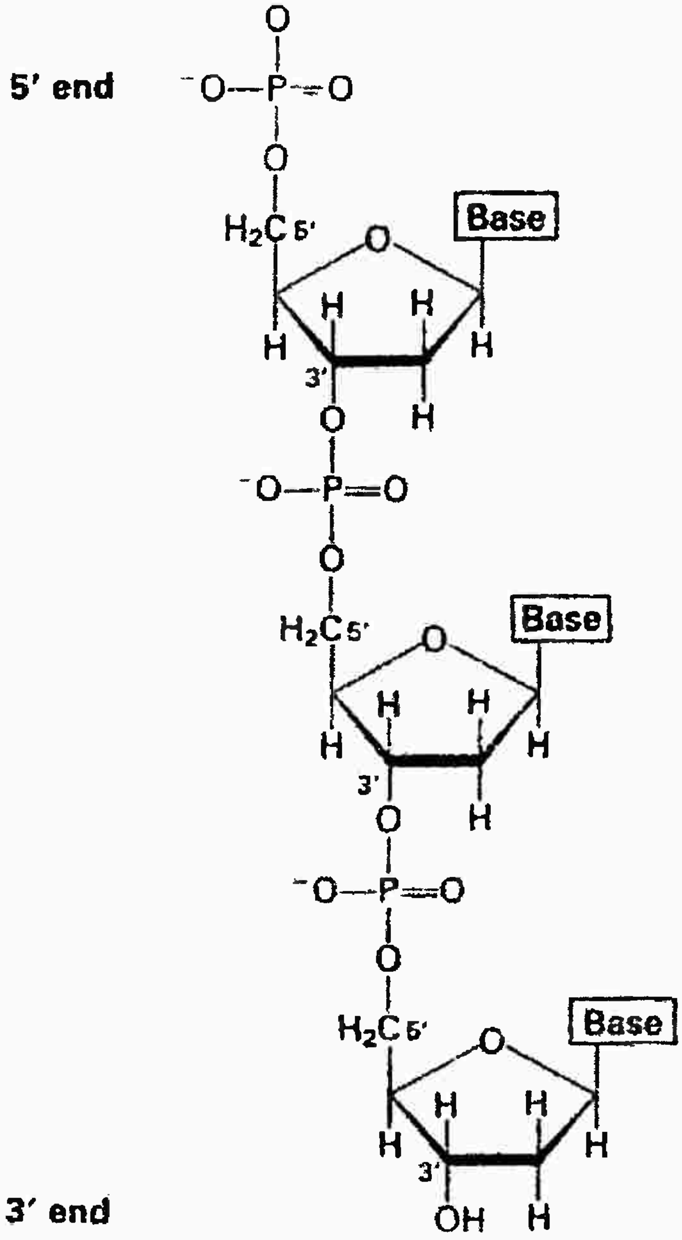
ومن المفيد أن نسجل الملاحظات الآتية على تركيب جزىء DNA:

* أن ذرة الكربون رقم ($\bar{3}$) فى جزىء السكر deoxynucleatide الواقعة عند نهاية شريط DNA تحمل المجموعة (OH) – ووجود هذه المجموعة ضرورى عند إضافة deoxynucleotide جديد عند هذه النهاية للشريط . (شكل ١٤ حـ).



شكل (١٤ ب):

يوضح البناء الجزيئي لحمض DNA



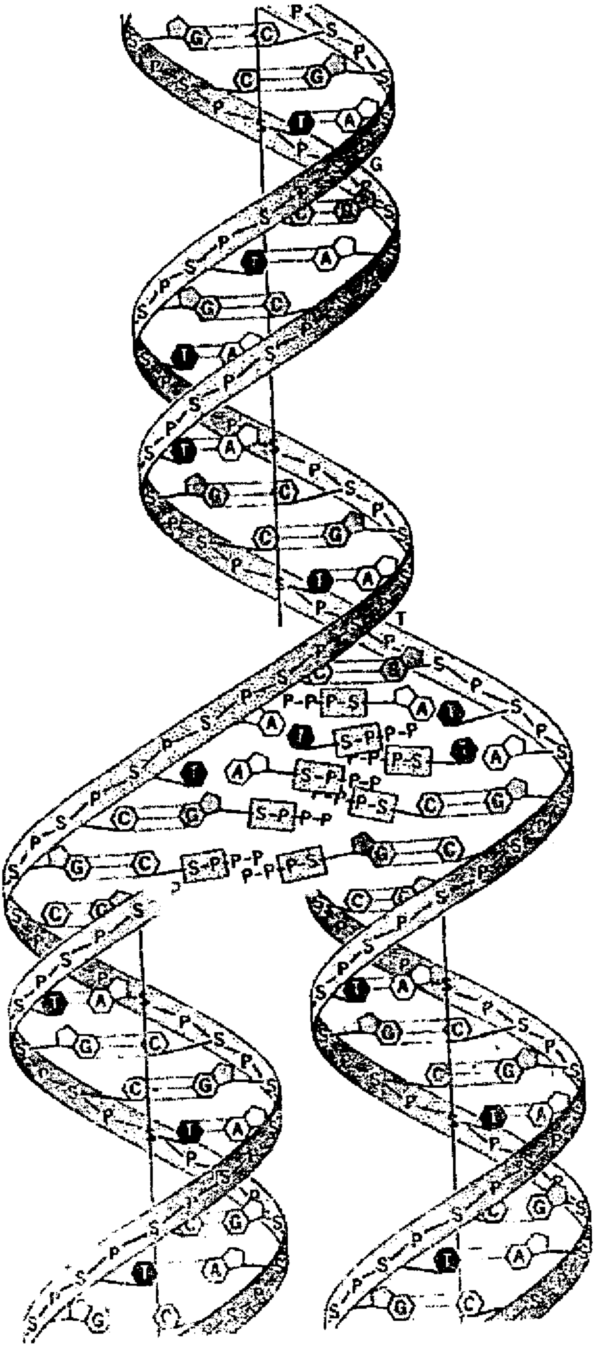
شكل (١٤ جـ) يوضح تفصيل ارتباط الدى أوكسى نيوكليوتيدات على أحد الشريطين. لاحظ الفرق بين الطرف (3̄) والطرف (5̄) ، كما لاحظ وجود شحنة سالبة على ذرة الأوكسجين الخاصة بمجموعات الفوسفات

* عند طرف جزىء DNA نجد أحد الشريطين يميزه وجود المجموعة (OH) عند الذرة رقم (3̄) لجزىء السكر بينما نجد الشريط الآخر عند الطرف نفسه يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم(5̄) لجزىء السكر - وعند الطرف الآخر للجزىء نجد الشريط الأول يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (5̄) لجزىء السكر، بينما الشريط الآخر يميزه وجود المجموعة (OH) عند الذرة رقم (3̄). وهذا يعنى أن الشريطان فى كل جزىء متوازيان عكسيا antiparallel.

* أن جزىء الفوسفات يستخدم مجموعتين من مجموعاته السلبية الثلاث فى الارتباط مع جزىء السكر الذى يسبقه، وجزىء السكر الذى يليه، بينما تبقى المجموعة السلبية الثالثة لجزىء الفوسفات حرة - مما يعطى جزىء حمض DNA شحنة سالبة. (شكل ١٤ جـ). وهذه خاصية هامة يعتمد عليها فصل عينات المادة الوراثية كهربائيا على ألواح الجيلاتين كما سنرى فى موقع آخر من هذا الكتاب. ومن الجدير بالذكر أن لكل طراز أو نوع من الكائنات خصوصية فى مادة DNA الوراثية الموجودة به.

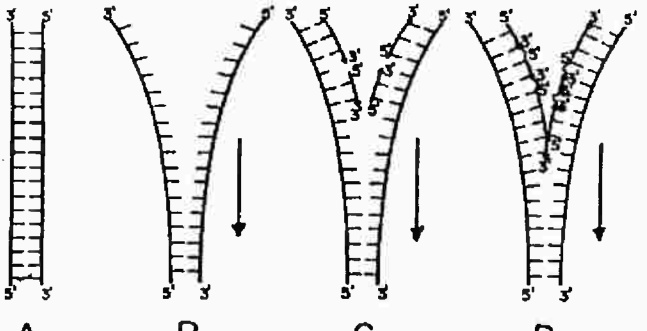
وتجدر الإشارة إلى أن العالم «لينس بولنج» Linus Pauling - الذى يجلس العالم المصرى الدكتور أحمد زويل على كرسيه فى معهد كاليفورنيا - وزميل له يدعى « كورى » R.B.Corey كانا قد نشرا فى عام ١٩٥٣ بحثا عن تصورهما للبناء الجزيئى لحمض DNA ونشراه فى مجلة Proc. Nat. Acad. Sci. وكذلك فى مجلة Nature، وقد عرض « بولنج وكورى » بحثهما قبل نشره على «واطسون وكريك»، مما اعتبره الأخيران تصرفا وديا. وكان النموذج الذى قدمه «بولنج وكورى» تماما عكس النموذج الذى قدمه «واطسون وكريك»، إذ يقول بأن سلاسل الفوسفات، والسكر تقع للداخل، بينما القواعد النيتروجينية للخارج، وبأن هناك ثلاث سلاسل للجزىء وليس سلسلتين. وبالطبع لم يوافق واطسون وكريك على هذا النموذج ووجها إليه إنتقادات علمية - كانت بالطبع على حق.

ولجزىء حمض DNA القدرة على مضاعفة Replication نفسه(شكل ١٥ أ) ويتم ذلك عن طريق فك ارتباط شريطى الجزىء عن بعضهما البعض وذلك بكسر الروابط الضعيفة التى تربط بين الدى أوكسى نيوكليوتيدات المتقابلة، ويتبع ذلك تراص دى أوكسى نيوكليوتيدات جديدة أمام كل شريط وارتباطها بالنيوكليوتيدات المكونة للشريط القديم وكذلك ارتباطها بعضها ببعض لتكون شريطا جديدا وبهذا ينتج لدينا جزيئان من حمض DNA، وفى كل جزىء شريط قديم وشريط جديد. ويلاحظ أنه عند بناء الشريط الجديد أن مجموعة الفوسفات للدى أوكسى نيوكليوتيد الجديد ترتبط بالسكر فى الدى أوكسى نيوكليوتيد السابق عند ذرة الكربون



(شكل ١٥ أ): جزىء **DNA** يجرى عملية تضاعف **Replication** ويوضح الشكل أن كل شريط قديم يتكون أمامه شريط جديد.

(شكل ١٥ ب)
يوضح اتجاه الأسهم عند © أن تخليق الشريط الجديد لابد أن يكون في الاتجاه $\bar{5} \longrightarrow \bar{3}$ - كما يوضح عند (D) دور إنزيم ligase في ربط قطع DNA المخلقة حديثا ليتكون الشريطان الجديدان.



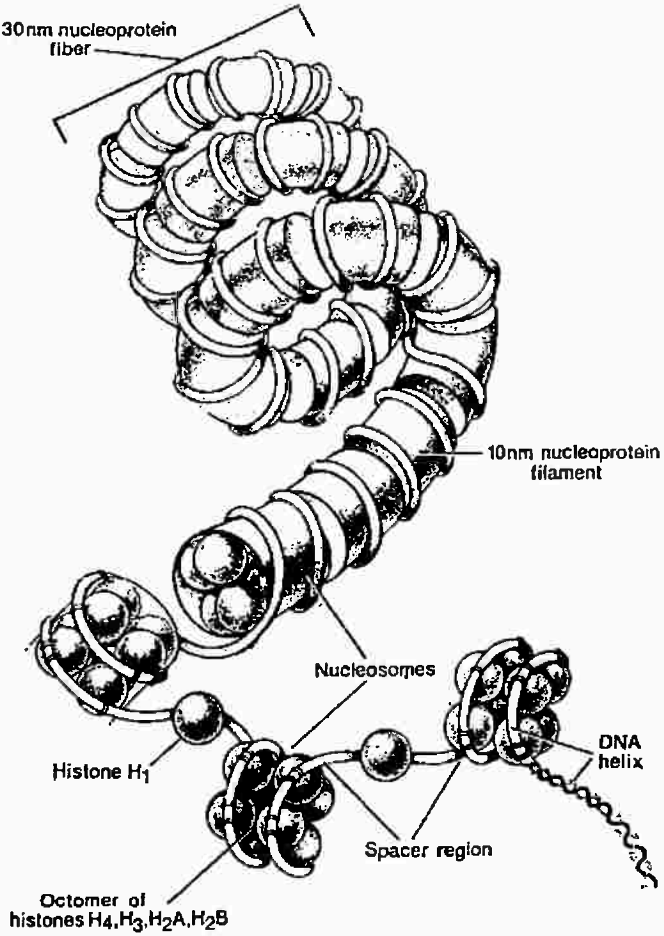
رقم (3̄) للسكر، وأن هذا الارتباط مشروط على وجود مجموعة (OH) متصلة بذرة الكربون هذه. وغني عن البيان أن تتابع القواعد النيتروجينية في الشريط القديم هو الذي يحدد تتابعها على الشريط الجديد - فإذا كانت القاعدة النيتروجينية على الشريط القديم (A) مثلا، جاءت أمامها القاعدة (T) على الشريط الجديد، والعكس بالعكس، كذلك إذا كانت القاعدة (G) على الشريط القديم، جاءت أمامها القاعدة (C) على الشريط الجديد والعكس بالعكس.

ومن المهم أن نذكر أن فصل الشريطان القديمان بعضهما عن بعض يلزمه إنزيم يسمى - DNA helicase وأن إضافة النيوكليوتيدات واحدًا تلو الآخر لبناء الشريط الجديد يلزمه إنزيم - DNA Polymerase

ويوضح شكل (١٥ ب) أن تخليق الشريطان الجديدان يتم في الاتجاه $\bar{5} \longrightarrow \bar{3}$، وذلك على صورة قطع صغيرة Segments يتم ربطها فيما بعد بواسطة إنزيم DNA ligase. والنقطة الهامة هنا أن اتجاه تخليق القطع أمام أحد الشريطين القدامى هو عكس اتجاه تخليق القطع أمام الشريط القديم الآخر، وهذه ضرورة تتطلبها حقيقة أن الشريطين القديمين متوازيان عكسيا.

ويحدث تضاعف جزيء حمض DNA في المرحلة البينية، وهو يسبق الانقسام الخلوي الذي يحدث في الخلايا الجسمية، حتى لا يصاحب الانقسام نقص في المادة الوراثية.

وتجدر الإشارة إلى أن جزيئات حمض DNA يطوى كل منها على نفسه طيا عظيما في مستويات متعددة حتى تتسع لها نواة الخلية. فعلى سبيل المثال تحتوى الخلية البشرية الواحدة على ١٧٤سم من جزيئات DNA وتحتوى بعض خلايا حشرة الدروسوفلا على ٩٧ مترا من هذا الحمض في الخلية الواحدة. ولمزيد من الإيضاح نذكر أن الكروموسوم رقم (١) في خلايا الإنسان يبلغ طوله (١٠) ميكرومتر ويحتوى على ٧,٢سم من حمض DNA. ويبلغ مقدار الطي هنا ٧٢٠٠مرة. وقد قدر أن وزنا يساوي واحد بيكوجرام من حمض DNA يمتد طولا إلى حوالي٣١سم.



(شكل ١٥ جـ): يرتبط جزىء حمض DNA بخمسة طرز من الهستونات لتكوين خيط الكروماتين. يلاحظ أن جزىء DNA يلتف حول نفسه كما أن خيط الكروماتين يلتف هو الآخر مما يساعد على استيعاب جزيئات المادة الوراثية فى حيز ضئيل

ويلاحظ أن جزيئات DNA فى صورتها عالية الطى لا تعمل عليها الإنزيمات اللازمة لمضاعفته أو لنسخة إلى جزيئات DNA حيث أن الطى يحول دون ذلك، وعلى هذا فإن مضاعفة جزيئات DNA أو نسخها يستلزم انبساط هذا الطى لتصبح الجزيئات غير ملتفة unwound.

ومن المفترض أن يتناسب حجم المادة الوراثية مع درجة تعقد جسم الكائن الحى، إلاً أن تلك العلاقة لا تشاهد فى الواقع (أنظر الجدول). فعلى سبيل المثال يزيد حجم الجينوم (المادة

الوراثية) فـى حيوان السـلمندر أو نباتـات الزنـابق lilies عـن عشـرة أضعـاف حجـم الجينـوم البشرى. وتفسير ذلك أن الجينوم لا يتكون كله من جينات فعالة، فـهناك أجـزاء مـن الجينـوم غير معلومة الوظيفة - وهى تبدو حتى الآن عديمة الوظيفة وهى توجد فى جزئ حـمـض DNA على نمطين (شكل ملون رقم ١٦):

(أ) تتابعات بينية Spacers بين الجينات وهى غير معلومة الوظيفة.

(ب) إنترونات Introns: وهى تتابعات تبدو عديمة الوظيفة تتخلل الجـين نفسـه، وهـى نادرًا ما توجد فى جينات أوليات النواة Prokaryotes ولا توجد فـى معظـم جينـات حقيقيـات النواة البسيطة Simple eukaryotes مثل الخميرة Yeast.

اسـم الكـائن الحـى	حجـم الجينوم بالمليـون مـن أزواج القواعـد	عـدد كروموسـومات المجموعة النصفية
الخميرة Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)	١٤	١٦
العفن Slime mold (*Dictyostelium*)	٧٠	٧
نبات أرابيدوبسس *Arabidopsis thaliana*	٧٠	٥
الذرة Corn	٥.٠٠٠	١٠
البصل Onion	١٥,٠٠٠	٨
الزنبق Lily	٥٠.٠٠٠	١٢
دورة أسطوانية Nematode (*Caenorhabditis elegans*)	١٠٠	٦
ذبابة الفاكهة Fruit fly (*Drosophila*)	١٦٥	٤
الضفدع Toad (*Xenopus laevis*)	٣.٠٠٠	١٨
الأسماك الرئوية Lungfish	٥٠,٠٠٠	١٧
الدجاج Chicken	١,٢٠٠	٣٩
الفأر Mouse	٣.٠٠٠	٢٠
البقر Cow	٣.٠٠٠	٣٠
الكلب Dog	٣.٠٠٠	٣٩
الإنسان Human	٣.٠٠٠	٢٣

ويلاحظ أن الجين يتكون عادة من أجزاء هامة وظيفيا تسمى إكسونات Exons، بالإضافة إلى أجـزاء أخـرى تبدو عديمة الوظيفة تعرف باسـم «إنترونات» Introns. وفى الكائنات العليا نجد أن كمية DNA فى الانترونات تبلغ عشر مرات ضعف كمية هذا الحمض فى الإكسونات.

وعند نسخ الجين، فإن النسخ يتم لكل أجزائه إلى حمض m-RNA وهو ما يوصف بأنه «أولى» Primary m-RNA. وتعرف جزيئات m-RNA المتكونة حديثًا بأنها «حمض ريبوزى نووى مختلط التركيب heterogeneous nuelear RNA (hn RNA) . وفى خطوة ثانية – تتم فى النواة – يحدث قص للأجزاء عديمة الوظيفة من هذا الجزىء الأولى – وهى الأجزاء الناتجة عن نسخ الإنترونات – لينتج لدينا فى النهاية m-RNA يحتوى على نسخ للإكسونات فقط. وتسمى هذه الخطوة الثانية باسم RNA-Splicing. ويوصف الجزىء الناتج بأنه ناضج mature.

ويطلق على الإنزيمات التى تقوم بعملية Splicing اسم Spliceosomes . ومن الجدير بالذكر أن عدم انضباط حدوث هذه العملية على وجهها الصحيح يؤدى إلى أمراض وراثية منها ما تصيب الدم مثل thalassaemias ومنها ما تصيب الألياف العصبية بالجهاز العصبى المركزى مثل Jimpy Mutation.

ويوضح الجدول الآتى نسبة تواجد الاكسونات Exons وحجم الجينوم وعدد الجينات فى بعض الكائنات ومنها الإنسان:

اسم الكائن	عدد أزواج القواعد	نسبة الاكسونات	عدد الجينات
بكتريا *E- coli*	٤×١٠^{٦}	١٠٠٪	$١٠^{٣}$
دودة *Caenorhabditis*	٩×١٠^{٧}	٢٥٪	$٦ - ٧ \times ١٠^{٣}$
حشرة *Drosophila*	$١,٨ \times ١٠^{٨}$	٣٣٪	$١ - ٢ \times ١٠^{٤}$
سمكة رئوية *Protopterus*	١٤٠×١٠^{٩}	٠,٨٪	——
نيوت (برمائيات) *Triturus*	١٩×١٠^{٩}	٣٪	——
الإنسان *Homo sapiens*	٣×١٠^{٩}	١٥٪	$٦ - ٧ \times ١٠^{٤}$

وقد احتار العلماء فى تفسير شيوع الانترونات أو عدم شيوعها وقد ربطت بعض النظريات بينها وبين التاريخ التطورى للمخلوقات.

ومن ناحية أخرى هناك قول يعزى الشكل العام الذى يميز الأنواع والأجناس المختلفة من المخلوقات إلى الأنماط المختلفة لتواجد الأجزاء غير معلومة الوظيفة من المادة الوراثية. ولعل هذا يعطى فرصة لتفسير تشابه كثير من جينات الإنسان مع جينات كل من الشمبانزى أو الفأر رغم تباعد كثير من الملامح الشكلية. ولازالت الأجزاء غير معلومة الوظيفة من المادة الوراثية تشكل لغزًا أمام العلماء.

ويرجع الفضل فى اكتشاف الإنترونات إلى بحث لثلاثة من العلماء من معهد ماساشوستس للتكنولوجيا (MIT) قاموا بنشره على الصفحات ٣١٧١ – ٣١٧٥ من العدد رقم (٧٤) لعام ١٩٧٧ من مجلة Proc. Natl Acad. Sci.، وبحث آخر نشره أربعة علماء على الصفحات من ١ – ٨ من العدد رقم (١٢) لعام ١٩٧٧ من مجلة Cell.

ويربط البعض بين ظهور النواه - أى ظهور الخلايا حقيقيات النواة Eukaryotes- وظهور أجزاء فى تتابعات حمضDNA لا أهمية لها فى عملية الترجمة، فالنواه تضمن عدم حدوث الترجمة فى السيتوبلازم - حيث تقع الريبوسومات - إلاّ بعد تمام فصل التتابعات البينية فى الحمض الريبوزى غير الناضج premature- m RNA ليصبح ناضجا mature m-RNA ، وذلك فى بيئة تفتقد إلى آلية الترجمة وهى بيئة النواه ثم يخرج الحمض الريبوزى الناضج إلى السيتوبلازم حيث تبدأ عملية الترجمة .

وجدير بالذكر أن هناك أجزاء من حمض DNA تحتوى على التتابعات اللازمة لتخليق الطرازين الآخرين من حمض RNA وهما الريبوسومى Ribosomal RNA (rRNA) والناقل Transfer RNA (t-RNA).

ويرتبط حمض DNA مع مركبات بروتينية تعرف باسم هستونات Histones لتكوين الكروماتين Chromatin الذى يشاهد عادة فى أنوية الخلايا فى الكائنات حقيقيات النواة Eukaryotes. وتوجد هذه الهستونات على عدة طرز يرمز لها بالحروف والأرقام كما يلى: H1, H3, H4, H2A, H2B (شكل ١٥ جـ). ومع بداية الانقسام الخلوى يزداد طى خيوط الكروماتين فى عدة مستويات بشدة لتكوين الكروموسومات، وهو ما يسمى (تكثف الكروماتين) Chromatin Condensation.

ويرجع الفضل فى إيضاح طبيعة هذه البروتينات وارتباطها بالمادة الوراثية DNA إلى بحث نشره العالم روجر كونبرج Roger Kornberg -من جامعة ستانفورد - فى العدد (١٨٤) لعام ١٩٧٤ من مجلة Science. ويضمن هذا الارتباط تحقيق المحافظة على المادة الوراثية والقيام بوظائفها. وفى عدد(٢)ديسمبر١٩٩٩من مجلةNatureنشر ستة علماء من الولايات المتحدة بحثا عن مادة أسموها Replication-Coupling assembly factor (RCAF) تعمل على بناء الكروماتين عقب مضاعفة المادة الوراثية لنفسها. وكذلك عند إصلاح حمض DNA إذا ما أصيب بكسور.

وكما هو معروف فإن أنوية خلايا هذه الكائنات يحد كل منها غلاف يتكون من غشاءين، وأن هذا الغلاف به ثقوب تصل ما بين السيتوبلازم والنواة. والثقب النووى Nuclear pore يشتمل على تراكيب بنائية معقدة، ولذا فإنه يشار إليه عادة باسم (مجمع الثقب النووى) Nuclear pore complex. ويعرف ما يربو على ١٠٠ طراز من البروتينات التى تدخل فى تركيب مجمع الثقب النووى يشار إليها باسم Nucleoporins.

وقد كان يظن أن الهستونات الداخلة في تركيب الكروماتين هي تراكيب بنائية ساكنة static ليس لها دورًا نشطا، ولكن الدراسات العلمية أوضحت أن لهذه الهستونات دورًا أساسيا لضمان آلية تضاعف المادة الوراثية ونسخها وإصلاحها وبنائها في هيئة كروموسومات.

وفي ٦ يناير ٢٠٠٠ كتب عالمان من فرجنيا مقالة أشارا فيها لأول مرة إلى أن هناك ما يسمى تحورات الهستوناتHistone modifications لتكون ما سمي شفرات الهستوات Histone code التي تلعب دورًا هامًا في نشاط المادة الوراثية.

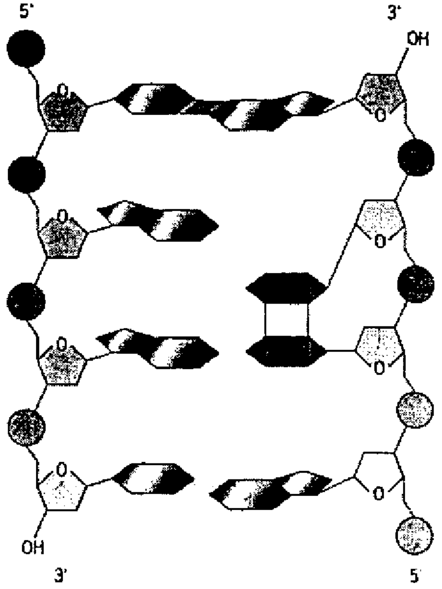
أما في أوليات النواة Prokaryotes وفي الميتوكوندريا والبلاستيدات الموجودة في خلايا حقيقيات النواة Eukaryotes فإن حمض DNA يوجد دون اتحاد مع البروتينات وهو ما يوصف بأنه naked DNA.

وهناك إنزيمات تقوم بإصلاح العيوب في بناء حمض DNA التي تحدث أثناء تضاعفه Replication، وتعرف هذه باسم إنزيمات إصلاح المادة الوراثية ``DNA repair enzymes" . وقد فازت هذه الانزيمات بلقب جزيء العام The molecule of the year لعام ١٩٩٤ في رأي مجلة Science. وقد خصص عدد ٢٣ ديسمبر ١٩٩٤ من هذه المجلة لعرض أهمية الدور الذى تقوم به هذه الإنزيمات. ومن المتفق عليه أن هناك كثير من العوامل مثل الأشعة فوق البنفسجية والطاقة الحرارية وبعض المواد الناتجة عن النشاط الخلوى تسبب تحطيم damage الحمض النووى DNA وارتباك تركيبه. وقد قدر أن إنزيمات إصلاح المادة الوراثية تحمى الخلية أثناء عملية تضاعف الحمض من توابع هذا الخلل عن طريق تخليص الخلية منه، ومما يساعد على إصلاح الخلل في الشريط الجديد وجود شريط DNA مقابل مسجل عليه التركيب السليم للجزيء، وهو الشريط القديم. وفي أوليات النواة Prokaryotes يمكن لإنزيم الإصلاح التمييز بين الشريط الجديد المطلوب إصلاحه والشريط القديم المرجعي، على أساس ارتباط كثير من قواعد الشريط القديم «بمجموعات مثيل» Methyl groups، لا توضع في الشريط الجديد إلا بعد فترة. ولا تعرف على وجه الدقة الآلية المناظرة في مجموعة حقيقيات النواة Eukaryotes وقد قدر العلماء أن حوالى واحد في الألف من مقدار العطب الناشئ في الشرائط الجديدة تخطئها آلية الإصلاح مما قد ينتج عنه مشاكل صحية مثل التحول السرطاني والشيخوخة المبكرة. وإذا أصابت هذه الطفرات الخلايا التناسلية. فإنها تورث إلى الأجيال اللاحقة.

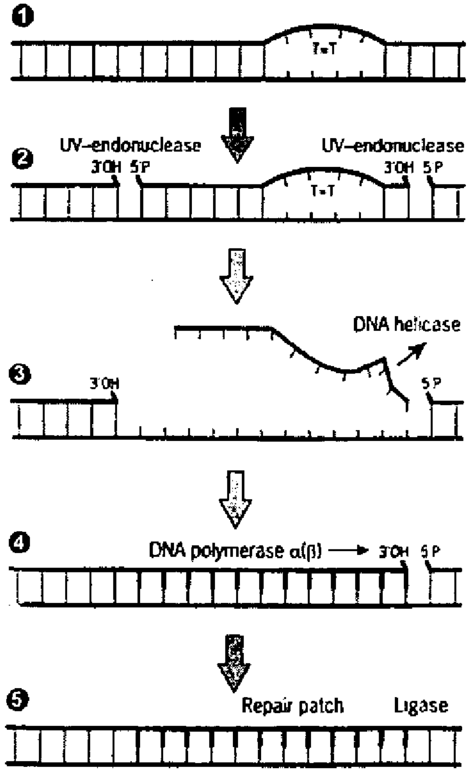
وعلى الجانب الآخر. في مقالة نشرت عام ١٩٩٤ يقول «دانيل كوشلاند» Daniel E. Koshland Jr. رئيس تحرير مجلة Science – حينئذ – «إنه إذا تم توريث الحمض النووى DNA بصورة متماثلة تماما دون تعديل فلن يكون هناك فرصة لحدوث التطور».

وتتم عمليات إصلاح المادة الوراثية على طريقتين: (شكل ١٧)

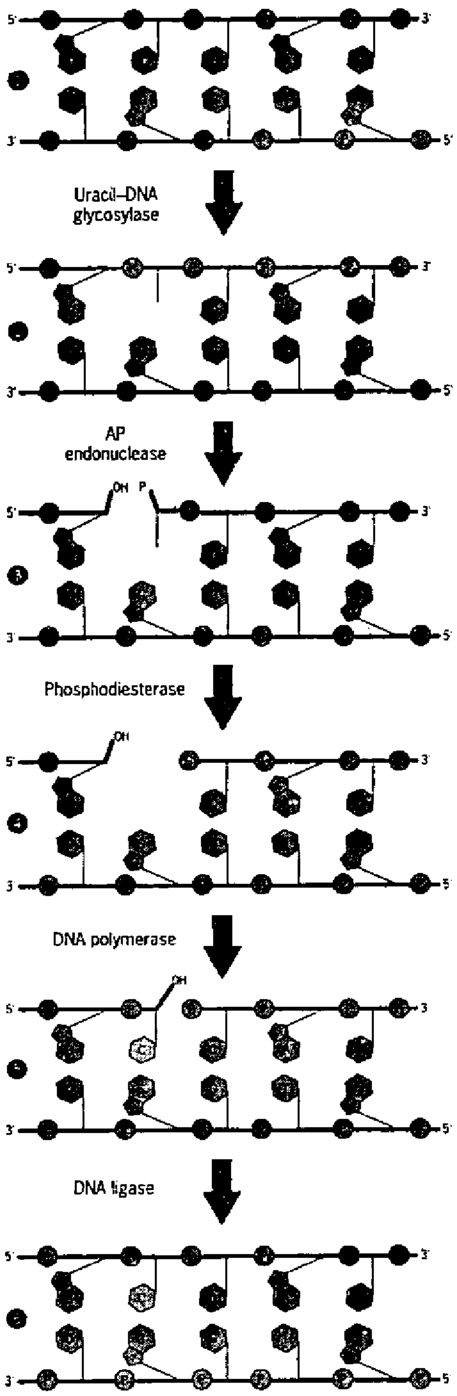
١ - الإصلاح ببتر النيوكليوتيدات Nucleotide Excision Repair



(شكل ١٧ أ) يوضح تكون (إزدواج) بيريميدين **Pyrimidine dimer** عند تعريض الحمض للأشعة فوق البنفسجية



(شكل ١٧ ب) يوضح طريقة قص وإصلاح قطعة من النيوكليوتيدات **Nucleotide excision repair** على شريط حمض **DNA**



(شكل ١٧ جـ) يوضح طريقة قص وإصلاح قاعدة نيتروجينية **Base excision repair** على شريط حمض **DNA**

فى هذه الطريقة يتم التخلص من الجزء من شريط DNA الذى يحتوى على أخطاء جسيمة. ويبدأ الأمر بقص الشريط المعطوب على جانبى موقع العطب بواسطة إنزيم endonuclease الذى يقوم بفك الارتباط بين السكر والفوسفات عند منطقة backbone. ثم يقوم إنزيم DNA helicase بفصل الروابط الهيدروجينية التى تربط القواعد النيتروجينية للجزء المراد فصله مع القواعد النيتروجينية المقابلة على الشريط السليم، وبذلك يتم تماما فصل الجزء المعطوب من الشريط، ويقوم إنزيم DNA Polymerase ببناء قطعة بديلة سليمة فى الموقع الذى أصبح خاليا، وفى النهاية يتم ربط هذه القطعة مع الشريط بواسطة إنزيم DNA ligase.

٢ - الإصلاح ببتر قاعدة Base - Excision Repair

وتتكفل هذه الآلية بإصلاح عطب بسيط ينشأ عن وضع قاعدة نيتروجينية غير مناسبة أثناء بناء الجزىء مثل وضع اليوارسيل مقابل الجوانين بدلا من وضع السيتوسين. وفى هذا الصدد يقوم إنزيم glycosylase بفصل القاعدة النيتروجينية غير المطلوبة عن جزىء السكر المرتبط بها. وهناك طرز من هذا الإنزيم تناسب القواعد النيتروجينية المختلفة. وعقب ذلك يقوم إنزيم Endonuclease بإزالة (السكر والفوسفات) deoxyribose phosphate اللذان كانا يكونا – مع القاعدة النيتروجينية غير المناسبة – نيوكليوتيد. ثم يأتى دور إنزيم DNA Polymerase ليضع نيوكليوتيدا يناسب هذا الموقع. وفى النهاية يتم ربط النيوكليوتيد على الشريط بواسطة إنزيم DNA ligase الذى يعمل على هيكل الجزىء DNA backbone .

وهناك بعض الحالات المرضية فى الإنسان تنتج عن نقص آلية «الإصلاح ببتر النيوكليوتيدات Human Nucleotide Excision Repair Deficiency . ومن هذه الحالات مرض يعرف باسم Xeroderma Pigmentosum ينتج عن فشل إصلاح عيوب حمض DNA الناتجة عن تعرض الجلد للأشعة فوق البنفسجية، وينتهى الأمر بظهور سرطان الجلد والتخلف العقلى.

تخليق المادة الوراثية فى المعمل:

وتجدر الإشارة إلى أنه يمكن الآن تخليق المادة الوراثية DNA معمليا وفق المواصفات التى يرغبها الباحث. وتقدم الشركات العالمية المتخصصة الأجهزة والكيماويات التى تحقق هذا الغرض. ويعتبر العالم «كورانا» Har Gobind Khorana صاحب الفضل فى تطوير عمليات تخليق المادة الوراثية معمليا وذلك فى الستينيات والسبعينيات، كما ابتكرت طرق أخرى على يد لتسنجر letsinger وزملاؤه، وأوجيليفى Ogilvie وزملاؤه، ونشر ذلك فى مجلة الجمعية الكيميائية الأمريكية J. American Chemical Society فى عامى ١٩٧٥ ، ١٩٧٧ على التوالى.

وفى عدد ١٨ أكتوبر ١٩٨٥ من مجلة Science نشر «كاروثرس» M. H. Caruthers من جامعة كلورادو دراسة عن تخليق الجين صناعيا.

جين P53 والإصلاح

وفى٢مارس٢٠٠٠نشر ثمانية باحثين من اليابان بحث مفاده أن جينا يعرف باسم $P53\ R_2$ – يقوم بتنظيمه الجين المعروف P53 – يحمل شفرات انزيم يسفر نشاطه عن إنتاج النيوكليوتيدات deoxyribonucleotide triphosphates (dNTPs) اللازمة لإصلاح وتخليق حمض DNA. ويعرف هذا الإنزيم باسم ribonucleotide reductase (RNR). وهكذا أضافت هذه الدراسة أهمية جديدة للجين P53 المعروف بأن طفوره يؤدى إلى حدوث مرض السرطان.

التوزيع ثلاثى الأبعاد للكروموسومات:

يعتبر التوزيع ثلاثى الأبعاد للكروموسومات داخل النواة فى المرحلة البينية Interphase من الموضوعات التى تحتاج إلى مزيد من الدراسات، لما له من أهمية قصوى. فعلى سبيل المثال تشير دراسة أجريت على حشرة الدروسوفيلا ونشرت فى عام ١٩٧٩ على الصفحة ١٣٦٨ من مجلة Proc. Natl Acad Sci. أجراها (جاك و جود) J.W. Jack & B.H. Judd، أن القرب أوالبعد بين الجينان المتناظران alleles داخل النواة فى المرحلة البيبية يحدد نمط تعبير هذا الجين، كما أوضحت دراسة نشرت فى عام١٩٦٣فى عدد رقم(٢) من مجلة Cytogenetics على الصفحة الأولى وأخرى نشرت فى عام ١٩٨١ فى العدد رقم (٤٢) من مجلة J. Cell Sci. على الصفحة رقم ٣٩١ أن الكروموسومات لا تتوزع عشوائيا داخل نواة الخلية البينية. كما أشارت دراسات أخرى إلى أن هناك تأثير تفاعلى نشط بين الكروموسومات وغلاف النواة Nuclear envelope وتحتاج مثل هذه الدراسات إلى تجهيزات معملية خاصة فضلا على الاستعانة بالحاسب الآلى والمعادلات الرياضية.

تأثيرالموقع Position Effect وإسكات الجين Gene Silencing

لاحظ العلماء أن سلوك الجين (أى نشاطه وتأثيره) يتأثر بموقعه على الكروموسوم، وقد سميت هذه الظاهرة باسم (تأثير الموقع) position effect . وقد لاقت هذه الظاهرة اهتمام العلماء – ومن ذلك دراسة أجرتها مجموعة من الباحثين فى أمريكا على الخميرة المسماه *Saccharomyces cervisiae* وشرت فى العدد رقم٦٣لعام١٩٩٠فى مجلة Cell. كما لوحظ أن بعض الجينات الواقعة بجانب طرفى الكروموسوم أو مما يسمى (القطع الانتهائية) Telomeres ينعدم تأثيرها الوظيفى، وقد سميت هذه الظاهرة باسم Telomeric silencing. وقد أوضحت

دراسة قام بها ستة علماء من فرنسا وألمانيا بقيادة العالم (جالى) V. Galy ونشرت فى ٦ يناير ٢٠٠٠ – لأول مرة – إلى وجود ارتباط بين مجمعات الثقوب النووية Nuclear pore complexes والقطع الانتهائية للكروموسومات Telomeres.

ومن المثير للدهشة أن بعض الدراسات أثبتت أن النباتات تستخدم آلية (إسكات الجين gene silencing) فى مقاومة بعض الفيروسات. من ذلك دراسة نشرت فى مجلة Nature فى عددها رقم (٣٨٥) لعام ١٩٩٧ على صفحة (٧٨١) ودراستان نشرتا فى مجلة Science فى العدد (٢٧٦) على صفحة (١٥٥٨) لعام ١٩٩٧، وفى العدد ٢٧٩ على صفحة (٢١١٣) لعام ١٩٩٨.

وقد أوضحت دراسة نشرت فى عدد ١٧ فبراير ٢٠٠٠ من مجلة Nature وقام بها أربعة من علماء قسم البيولوجيا فى معهد ماساشوستس للتكنولوجيا (MIT) فى كمبردج بولاية ماساشوستس أن البروتين المسمى Sir 2 يقوم بنزع مجموعة الأسيتيل deacetylation من الحمض الأمينى ليسين lysine الداخل فى تركيب الهستونات لتصبح هذه الهستونات بذلك سببا فى إسكات الجين gene silencing أى عدم نسخه Transcription. وقد وجد أن هذا البروتين يلزمه المركب المعروف باسم Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) لكى يقوم بهذا الدور. ومن المثير للدهشة أن هذا البحث أوضح أن توفر كل من هذا البروتين (Sir 2) وذلك المركب (NAD) يؤدى فضلا على ذلك إلى إطالة عمر الخلية. وبما أن مركب NAD ينقص فى الخلايا فى حالة استغلاله فى العمليات الكيميائية الخاصة بالتحولات الغذائية فى الجسم، فقد استنتج العلماء أن نقص السعرات الغذائية المتوفرة للفرد يمكن أن تساعد على توفير مركب (NAD) وبالتالى يساعد ذلك على إطالة عمر الخلايا longevity. ويتفق ذلك مع دراسات أخرى (انظر تحت العنوان: العلم يطيل أعمار الحيوانات والخلايا).

الشفرة الوراثية وتخليق البروتينات

The Genetic Code & Protein Synthesis

يعتبر تتابع جزيئات الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى جزيئات حمض DNA ذو أهمية قصوى. إذ أن هذا التتابع كما سنرى يتحكم فى طبيعة سلاسل الأحماض الأمينية التى تخلقها الخلية، وبالتالى يتحكم فى طبيعة بناء ووظائف خلايا الجسم وأنسجته، كما أن تتابع النيوكليوتيدات فى جزيئات حمض DNA يورث إلى الجيل التالى، ومن هنا كانت أهمية الدراسات المتعلقة بحمض DNA.

ولتخليق سلسلة من الأحماض الأمينية، فإن تتابع الأحماض الأمينية داخل هذه السلسلة له أهمية قصوى وكذلك عدد هذه الأحماض المكونة للسلسلة. ذلك أن أى اختلاف فى هذا الشأن يفقد هذه السلسلة خصائصها ويسبب مشاكل صحية للفرد.

ويحتاج الجسم للملايين من سلاسل الأحماض الأمينية مختلفة الخصائص والتى تقوم خلاياه بتخليقها، ومن المهم أن ندرك أن ترتيب هذه الأحماض فى كل سلسلة يعتمد على ترتيب الدى أوكس نيوكليوتيدات داخل جزء معين من حمض DNA المنوط به تخليق هذه السلسلة بذاتها.

ولا يقوم حمض DNA بهذا الدور الهام مباشرة، فالذى يحدث هو أن حمض DNA يعمل على تخليق حمض نووى آخر يعرف باسم الحمض الريبوزى النووى الرسول messenger RNA (m-RNA) (شكل ملون ١٨+ شكل ٢١هـ)، وهذا الأخير يعمل على ترتيب سلسلة من الأحماض الأمينية بنظام معين وفقا لترتيب ما يحمله من نيوكليوتيدات، وتسمى هذه العملية الأخيرة باسم الترجمة Translation.

وكان الفرنسيان جاكوب ومونود Jacob & Monod هما أول من قال بوجود حمض m-RNA وبآلية دوره فى عملية تخليق البروتينات وكان ذلك فى العدد الثالث من مجلة J. Molecular Biology فى عام ١٩٦١.

ويختلف حمض RNA عن حمض DNA فى عدة اعتبارات، منها أن حمض RNA يتكون من سلسلة واحدة من جزيئات تسمى «نيوكليوتيدات»، وذلك على عكس جزئ حمض DNA الذى يتكون من سلسلتين من جزيئات تسمى «دى أوكسى نيوكليوتيدات». والفرق الأساسى بين هذه الوحدات يتحدد فى أن السكر الداخل فى تركيب النيوكليوتيدات هو الريبوز Ribose، أما فى الدى أوكسى نيوكليوتيدات فهو ريبوز تنقصه ذرة أوكسيجين يسمى دى أوكسى ريبوز Deoxyribose (شكل ٢١أ). كما أن هناك فرقا آخر فى تركيب هذه الوحدات يتحدد فى القواعد النيتروجينية، حيث أن القواعد النيتروجينية فى حمض RNA هى الأدنين

والجوانين والسيتوسين بالإضافة إلى قاعدة تسمى يوراسيل (U) Uracil (شكل ٢١ب). وهذه القاعدة الأخيرة لاتوجد فى DNA – حيث يوجد بدلا منها القاعدة «ثايمين» التى لا توجد بدورها فى حمض RNA.

ويتم تخليق حمض m-RNA فى نواة الخلية – ثم يتجه إلى السيتوبلازم ليقوم بتخليق سلاسل الأحماض الأمينية التى منها يتم بناء البروتينات.

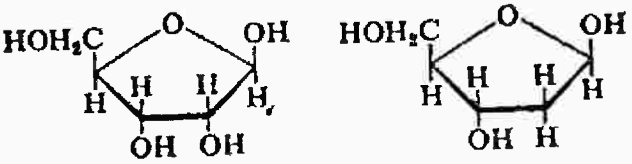
وتفصيل بناء حمض m-RNA هو أن الجزء من حمض DNA المسئول عن بناء سلسلة معينة من الأحماض الأمينية تتكسر الروابط بين شريطيه ليتكون أمام أحدهما شريط من حمض m-RNA وتعرف هذه العملية باسم «النسخ Transcription » (شكل ١٨ملون + شكل ٢١هـ). ولتحقيق ذلك فإن تتابع الدى أوكسى نيوكليوتيدات على شريط حمض DNA يحدد تتابع النيوكليوتيدات على شريط m-DNA المزمع بناؤه – فإذا وجدت على شريط حمض DNA القاعدة Guanine، يتم جمع القاعدة Cytosine عند بناء شريط m-RNA. وإذا وجدت على شريط حمض DNA القاعدة Cytosine ، يتم جمع القاعدة Guanine عند بناء شريط m-RNA. وأود أن أذكر هنا أن حمض m-RNA لا يحتوى القاعدة النيتروجينية Thymine، ولكنه يحتوى بدلا منها القاعدة Uracil، وهذا يعنى أنه إذا وجدت على شريط حمض DNA القاعدة Adenine يتم جمع القاعدة Uracil أمامهما، إما إذا وجدت على شريط حمض DNA القاعدة Thymine، فإنه يتم جمع القاعدة Adenine أمامها.

ويعتمد طول جزئ m-RNA بصفة عامة على طول جزئ سلسلة الأحماض الأمينية المطلوب بناؤها.

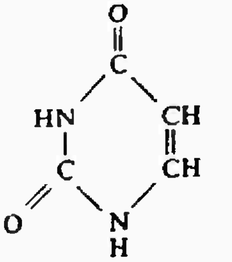
ويوصف شريط حمض m-RNA الذى سيقوم بتخليق سلسلة عديد الببتيد بأنه Sense Strand، ويوصف شريط حمض DNA الذى خلق هذا الشريط بأنه antisense.

ويعتمد تحديد الشريط من حمض DNA الذى سيقوم بعملية النسخ إلى RNA على إحتوائه على تسلسل معين من دى أوكسى نيوكليوتيدات يطلق عليه اسم الدافع Promoter قبل موقع الجزء من حمض DNA المراد نسخه.

وقد اتضح من الدراسات المختلفة أن تتابع النيوكليوتيدات على جزئ حمض m-RNA يكون ما يسمى بالشفرات الوراثية genetic codes – حيث تتكون كل شفرة من ثلاثة نيوكليوتيدات متتابعة على هذا الجزئ – وتدل كل شفرة على حمض أمينى معين عند بناء سلسلة الأحماض الأمينية . فتتابع النيوكليوتيدات AUG مثلا يستحضر الحمض الأميني مثيونين – Methionine وتتابع النيوكليوتيدات UGG يستحضر الحمض الأميني تربتوفان Tryptophan ، وهكذا ويمكن أن يكون للحمض الأميني أكثر من شفرة واحدة. بحد أقصي ست شفرات، وفي هذه الحالة

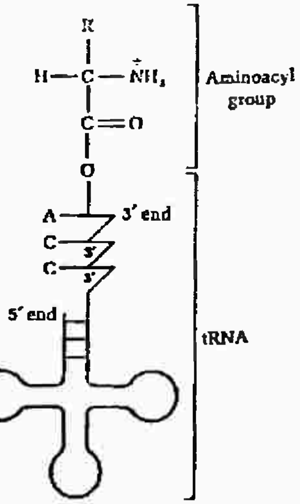


(شكل ٢١ أ)
سكر الريبور الداخل فى تركيب حمض RNA إلى اليسار، وسكر دى أوكسى ريبوز الداخل فى تركيب حمض DNA إلى اليمين

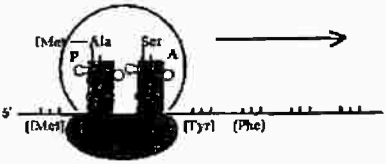


Uracil
(2,4-dioxopyrimidine)

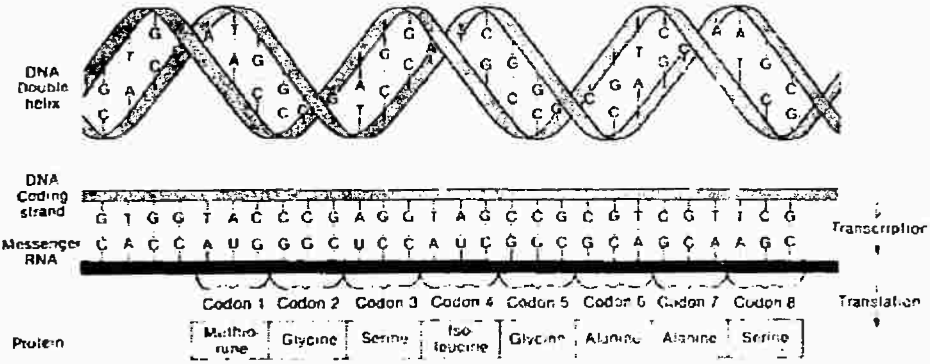
(شكل ٢١ ب) جزىء اليوراسيل وهى قاعدة نيتروجينية توجد فى حمض RNA ولا توجد فى حمض DNA



(شكل ٢١ جـ) جزء حمض RNA الناقل t-RNA مرتبط بأحد الأحماض الأمينية



(شكل ٢١ د) الريبوسومة تقع عند شفرتين على حمض RNA الرسول m-RNA . لاحظ ارتباط جزيئان من حمض RNA الناقل مع الشفرتين وهما يحملان أحماض أمينية أثناء عملية تخليق البروتين



(شكل ٢١ هـ) تخليق جزىء RNA أمام أحد شريطى حمض DNA ثم قيام شفرات حمض RNA بترتيب الأحماض الأمينية لتخليق سلسلة من عديد الببتيد

(شكل ٢١): حمض RNA وتخليق البروتينات

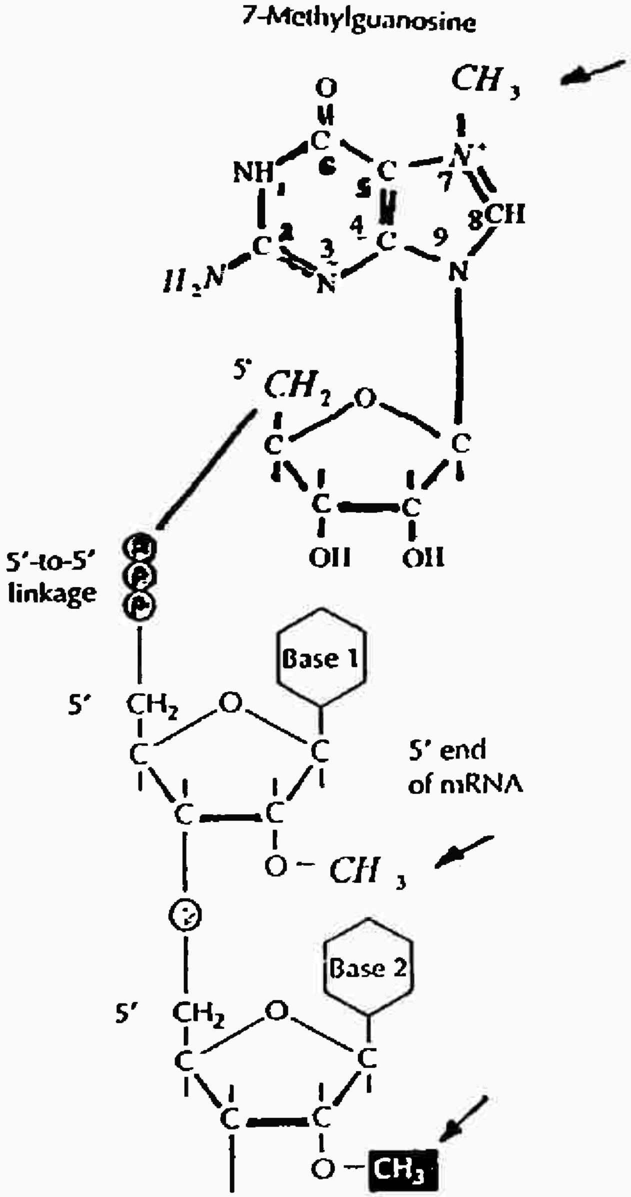
نجد أن النيوكليوتيدين الأولين من الشفرة ثابتان فى معظم الشفرات الدالـة علـى حمـض أمينـى واحد. وفى الواقع فإن هناك ٦١ شفرة مختلفة تدل على العشرين حمض أميني المعروفة. وهناك ثلاث شفرات لا تدل على أى من الأحماض الأمينية – وهذه يطلق عليها اسم شـفرات الإيقـاف Stop Codons أو شفرات غير دالة Non-Sense codons. وقد نال العلماء الثلاثة كورانا ونيرنبرج وهولى H.G. Khorana, M.Nirenberg & R. Holley جائزة نوبل فى عام ١٩٦٨ تقديرا لجـهودهم فى ابتكار طرق لتحديد الشفرات الوراثية الخاصة بكل حمض أميني.وفى حقيقيات النـواه يتـم نسخ الجزء المطلوب من حمض DNA إلى حمض m-RNA أولى (غير ناضج) داخل نواة الخليـة. والجزئ الناتج عن النسخ يحتوى على أجزاء تسـمى إنترونـات introns وهـى منـاطق لايسـتلزم ترجمتها عند تخليق البروتينات . ويحدث فى داخل نواه الخلية تعديلات ثلاثة لجزئ حمض m-RNA المنسوخ حديثا. نوجزها فيما يلى :

(أ) فـى كثـير مـن الحـالات نجـد أن الطـرف ($\bar{3}$) لجـزئ m-RNA زود بعـدد مـن جزيئـات الـدى أوكسـى نيوكليوتيـد المحتويـة علـى القـاعدة النيتروجينيــة Adenine يـتراوح عددهـا بـين٢٠–٢٠٠ فيمـا يعـرف باسـم « الذيـل عديــد الأدينيلـين Polyadenylic tail » . ويعتقـد العلمـاء أن هـذا التتـابع يحمـى جـزئ m-RNA مـن التكسـر تحــت تأثـير إنزيمـات معينـة فـى السـيتوبلازم .

(ب) كذلـك يحـدث فـى داخـل نـواة الخليـة تحـور للطـرف ($\bar{5}$) لجـزئ m-RNA فى حقيقيات النواه وذلك بإضافة مركب 7-methylguanosine فيما يعرف باسـم وضـع القلنسـوة Capping ، وكذلـك بإضافـة مجموعـة «ميثـيل» CH_3 عنـد ذرة الكربـون رقـم (٢) فــى جزئ الســــكر فى الدى أوكسى نيوكليوتيد الأول أو الأول والثانى عنـد الطـرف ($\bar{5}$) لجـزئ m-RNA .

(جـ) يحدث فصل للإنترونات من الجزئ باستخدام إنزيمات spliceosomes ، وهى العملية التى تعرف باسم RNA-Splicing .

ويخرج جزئ m-RNA من النواه إلى السيتوبلازم بعـد تحـور نهايتيـه وحـذف الإنترونـات . ومن الجدير بالذكر أن كل من ذيل عديد الأدينيلين والقلنسوه عند طرفى الجزئ لايحدث لهمـا ترجمة فى السيتوبلازم عند تخليق البروتين. وتعتبر القلنسوة(m-RNA cap) هى الوسيلة التى تتعرف بها الريبوسومه على جزئ هذا الحمض فترتبط به ثـم تنتقـل الريبوسـومه بعـد ذلـك إلى الشفره البادئة لتبدأ عملية الترجمة ويوضح الجدول التالى الشفرات الخاصة بالأحماض الأمينيــة المختلفة وكذلك شفرات الإيقاف.



الطرف (5) لجزئ m-RNA بعد تحوره فى نواة الخلية فيما يعرف باسم Capping – أى إضافة القلنسوة وهذا يشتمل على إضافة مركب 7-methylguanosine وكذلك إضافة مجموعة مثيل CH_3 عند ذرة الكربون رقم (٢) لجزئ السكر فى الدى أوكسى نيوكليوتيد الأول والثانى

الشفرة الوراثية Genetic Codes on m-RNA	اسم الحمض مختصرا		Amino Acid	الحمض الأميني
GCA GCU GCC GCG	Ala	L	Alanine	آلانين
CGA CGG AGA AGG CGC CGU	Arg	R	Arginine	أرجنين
AAU AAC	Asn	N	Aspargine	اسبرجين
GAU GAC	Asp	A	Aspartic acid	حمض الاسبرتك
UGU UGU	Cys	C	Cysteine	سستئين
GAA GAG	Glu	G	Glutamic acid	حمض الجلوتاميك
CAA CAG	Gln	Q	Glutamine	جلوتامين
GGU GGC GGA GGG	Gly	Y	Glycine	جليسين
CAU CAC	His	H	Histidine	هستدين
AUU AUC AUA	Ile	W	Isoleucine	أيزوليوسين
UUA UUG CUU CUC CUA CUG	Leu	U	Leucine	ليوسين
AAA AAG	Lys	I	Lysine	ليسين
AUG	Met	M	Methionine	مثيونين
UUU UUC	Phe	F	Phenylalanine	فينيل الانين
CCU CCC CCA CCG	Pro	P	Proline	برولين
UCU UCC UCA UCG AGU AGC	Ser	S	Serine	سيرين
ACU ACC ACA ACG	Thr	E	Threonine	ثريونين
UGG	Trp	T	Tryptophan	تربتوفان
UAU UAC	Tyr	O	Tyrosine	تيروسين
GUU GUG GUA GUG	Val	V	Valine	فالين
UAA, UAG, UGA	(تتابعات ثلاثية يوقف كل منها عملية تخليق البروتين)			**Stops**

الشفرات الوراثية للأحماض الأمينية

(عادة يرمز لكل حامض أميني بثلاثة حروف أو حرف واحد)

وتجدر الإشارة إلى أن الشفرات الوراثية الناتجة عن نسخ حمض DNA الموجود في الميتوكوندريا في الخلايا البشرية يترجم بعضها إلى أحماض أمينية بطريقة مختلفة عن هذا النسق العام. وعلى وجه التحديد فإن الشفرة UGA تعني الحمض الأميني تربتوفان بدلا من كونها شفرة إيقاف، كما أن الشفرة AUA تعني الحمض الأميني مثيونين بدلا من الحمض الأميني أيزوليوسين، والشفرتان AGA & AGG يعني كل منهما شفرة إيقاف بدلا من الحمض الأميني أرجنين.

ومن الجدير بالذكر أن حمض DNA يقوم بتخليق طرازين آخرين من الأحماض النووية الريبوزية، أى التى يدخل فى تركيبها سكر الريبوز: الأول منهما يسمى الحمض النووى الريبوزى الناقل Transfer RNA (t-RNA) ، وكان العالمان «هوجلاند وزامكنك» M.Hoagland & P. Zamecnik من جامعة هارفارد قد اكتشفا هذا الحمض من منتصف الخمسينيات. ويتكون هذا الحمض فى النواة ثم يخرج إلى السيتوبلازم ليتحد كل جزئ من جزيئاته مع أحد الأحماض الأمينية – وفق نظام خاص – فيما يعرف باسم تنشيط الأحماض الأمينية Amino acid activation، ويحمل كل جزئ من جزيئات هذا الحمض تتابع من ثلاثة نيوكليوتيدات يطلق عليه اسم «مقابل الشفرة» «Anticodon» ويرتبط «مقابل الشفرة» مع الشفرة المناظرة التى يحملها حمض m-RNA وذلك عند ترتيب وحدات سلسلة الأحماض الأمينية اللازمة لتخليق بروتين معين. وكان العالم الأمريكى «برج Paul Berg» هو الذى كشف طبيعة تنشيط كل حمض أمينى وهى العملية التى تسبق تخليق سلسلة من الأحماض الأمينية. أما الحمض النووى الريبوزى الآخر الذى يخلقه حمض DNA فيعرف باسم الحمض النووى الريبوزى الريبوسومى Ribosomal RNA (r-RNA) وهو يتكون فى النواة ليستقبل بروتينات معينة تم تخليقها فى السيتوبلازم حيث تتحد جزيئات هذا الحمض مع هذه البروتينات فى موقع النويه nucleolus داخل النواة، وبذلك تنشأ حبيبات تعرف باسم ريبوسومات Ribosomes – وهذه تخرج إلى السيتوبلازم، وتتكون كل ريبوسومة من وحيدة صغيرة ووحيدة كبيرة small subunit and large subunit . والريبوسومات هى مواقع تخليق سلاسل الأحماض الأمينية والتى عندها يلتقى حمض m-RNA وكذلك حمض t-RNA المرتبط بأحد الأحماض الأمينية.

وخلاصة القول أن سلسلة ما من الأحماض الأمينية – التى تعتبر أساس تكوين المادة البروتينية – يعتمد بناؤها على ترتيب الشفرات على جزئ حمض m-RNA، وهذا الترتيب بدوره يعتمد على ترتيب الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى الجزء من حمض DNA المسئول عن تكوين هذه السلسلة من الأحماض الأمينية.

ويطلق على عملية بناء سلسلة الأحماض الأمينية اعتمادا على ترتيب الشفرات فى جزئ حمضm-RNA اسم«ترجمة» Translation لأنها تبنى سلسلة من الأحماض الأمينية إعتمادا على سلسلة من الشفرات التى تتكون من نيوكليوتيدات، وبمعنى آخر فإن ترتيب الأحماض الأمينية فى سلسلة يعتمد على ترتيب الشفرات الوراثية فى حمضm-RNA – وتقف عملية الترجمة عند وصولها إلى أحد الشفرات غير الدالة، وتتم عملية الترجمه هذه فى منطقة السيتوبلازم بمشاركة الريبوسومات وحمضt-RNA. وقد تنمو سلسلة الأحماض الأمينية فى أرضية السيتوبلازم

Cytosol أو يتم بناؤها إلى داخل أكياس الشبكة الإندوبلازمية. ويحدث داخل الشبكة الإندوبلازمية إضافة بعض المكونات إلى سلسلة الأحماض الأمينية، كما قد يحدث حذف مكونات أخرى. وينتقل المركب الناتج عبر حويصلات تقتطع من الشبكة الاندوبلازمية إلى جهاز جولجى حيث تحدث تعديلات أخرى للمركب حتى يصل إلى صورته النهائية.

وقد يحدث اضطرابا فى المادة الوراثية - أى فى حمض DNA لأسباب مختلفة، بما يؤدى إلى خلل فى جزيئات دى أوكسى نيوكليوتيدات ذلك الحمض يتمثل فى نقص أو استبدال أحدها أو بعضها أو إضافة واحد أو أكثر من الدى أوكسى النيوكليوتيدات فينعكس ذلك بدوره على عمليتى النسخ والترجمة فيؤدى إلى عدم تكون سلاسل الأحماض الأمينية وفقا للمواصفات المطلوبة، فينتج عن ذلك أمراضا متعددة يصعب علاجها.

ومن العوامل التى تؤدى إلى اضطراب المادة الوراثية التعرض للإشعاع أو بعض المواد الكيميائية أو بعض الفيروسات.

طريقة تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) لمضاعفة المادة الوراثية

كثيرا ما يقتضي الأمر دراسة جزء معين من جزىء حمض DNA (المادة الوراثية)، ولكن صعوبة التعامل مع عدد محدود من جزيئات هذا الحمض تحول دون ذلك، لذا يستلزم الأمر مضاعفة هذا الجزء المطلوب دراسته مرات عديدة خارج الجسم حتى يسهل استخدامه بعد ذلك فى الدراسة المطلوبة، وتسمى عملية المضاعفة هذه باسم (إكثار حمضDNA) DNA amplification. ولإجراء عملية مضاعفة الجزىء يلزم فك شريطى الجزىء عن بعضهما البعض، ثم تكوين شريط جديد أمام كل شريط قديم باستخدام انزيم البلمرة DNA-polymerase حيث يرتبط كل شريط جديد مع الشريط القديم – وبذلك يصبح لدينا جزيئان من الحمض بدلا من جزىء واحد. وبتكرار هذا الإجراء عدة مرات يتكون لدينا بمتوالية هندسية عدد كبير من جزيئات الحمض – تشبه كلها الجزىء الأصلى الذى بدأنا به.

ويرجع الفضل فى هذه التقنية – التى تسمى تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase Chain Reaction "PCR" إلى العالمين (مولس) Kary Mullis وفالونا Fred Faloona فى شركة Cetus Corporation فى كاليفورنيا – حيث قاما بنشرها فى عام ١٩٨٥، وهى تعتمد على استخدام انزيم بلمرة مأخوذ من بكتيريا (اشيرشياكولاى) *Escherichia coli* وإجراء عمليات المضاعفة فى أنبوبة *in vitro* amplification.

وفى العام نفسه نشر سبعة باحثين منهم (ساكى) Ronald Saiki وفالونا Fred Falonna ومولس Kary Mullis بحثا عن توظيف هذه الطريقة فى تشخيص مرض الأنيميا المنجلية Sickle Cell anaemia. وفى الواقع فإن تقنية PCR استخدمت على مدى السنوات اللاحقة فى تشخيص الأمراض الوراثية والأمراض الطفيلية.

وبما أن عملية فك شريطى جزىء عن بعضهما تستلزم درجة حرارة تصل إلى ٩٠°م، فإن إنزيم البلمرة المستخدم كان يتعرض للتلف مع كل دورة تضاعف. ولا شك أن ذلك كان يشكل عبئا على من يقوم بالعمل.

وكان حل هذه المشكلة فى عام ١٩٨٨ ، عندما قام ثمانية من العلماء بقيادة (ساكى) Ronald Saiki، وكان من بينهم (مولس) Kary Mullis باستخدام إنزيم بلمرة من بكتيريا تعرف

باسم *Thermus aquaticus* تعيش فى الينابيع الحارة، فمن المفترض أن إنزيم البلمرة فى هذه البكتيريا على وجه الخصوص يعمل فى درجة حرارة عالية. وقد أطلق على هذا الإنزيم اسم Taq polymerase. ومن الواضح أن حروف Taq مأخوذة من الأحرف الأولى لاسم الجنس واسم النوع الخاص بهذه البكتيريا. ومنذ ذلك الحين أمكن للدارسين إكثار حمض DNA فى الأنابيب فى المعمل بإضافة انزيم Taq polymerase لمرة واحدة دون أن يصاب الإنزيم بالتلف رغم تعرضه إلى درجة حرارة تصل إلى ٩٠°م فى كل دورة تضاعف. وتجدر الإشارة إلى أن بعض المعامل تستخدم فى السنوات الأخيرة انزيم يسمى Pfu polymerase مأخوذ من بكتيريا *Pyrococcus furiosus* ويستطيع أن يعمل فى درجة حرارة ١٠٠°م دون أن يتلف.

وقد تعاونت شركة Cetus مع شركة Perkin-Elmer فى أمريكا لإنتاج جهاز ذاتى التشغيل يقوم بمضاعفة جزيئات حمض DNA ويطلق على الجهاز اسم Automated Thermal Cycler (شكل ملون رقم ٢٢)، وهو يستخدم الآن على نطاق واسع فى معامل البحوث. وفى هذا الجهاز ترتفع درجة الحرارة آليا لإتمام عملية فك الشريطان. ثم تنخفض آليا لإتمام عملية بناء الشريط الجديد مرتبطا مع الشريط القديم ووفقا له، وهكذا. فإذا بدأنا بمئة جزىء مثلا فإن عدد الجزيئات يرتفع إلى ٢٠٠ ثم ٤٠٠ ثم ٨٠٠ ثم ١٦٠٠ ثم ٣٢٠٠ ثم ٦٤٠٠ وهكذا. وقد قدر أنه فى مدى ٢٠ دورة يتم التضاعف بمقدار بليون. وتتميز هذه الطريقة بسرعة الإنجاز.

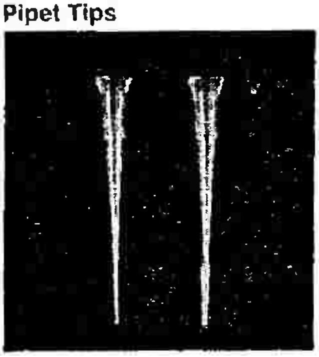
ويوضح شكل (٢٣ د ، هـ) أن تخليق شريط جديد من حمض DNA أمام شريط قديم فى أنبوبة يقتضى أن نزود التفاعل بجزء من الشريط الجديد ليرتبط مع جزء مقابل من الشريط القديم – وعندئذ فقط يبدأ استكمال الشريط الجديد فى التكوين عقب الجزء الذى أضفناه نحن.

ويسمى الجزء من شريط حمض DNA الذى نضيفه لهذا الغرض باسم (بادئ Primer) – وعلى هذا فعلينا أن نعرف تتابع القواعد النيتروجينية فى المنطقة المجاورة للجزء المطلوب مضاعفته حتى نختار له (البادىء) المناسب. كذلك فإن الطرف أو النهاية الأخرى للجزء المراد مضاعفته تحتاج إلى بادىء آخر، وبذلك يتركز التضاعف فى المنطقة من جزىء DNA الواقعة بين (البادءين).

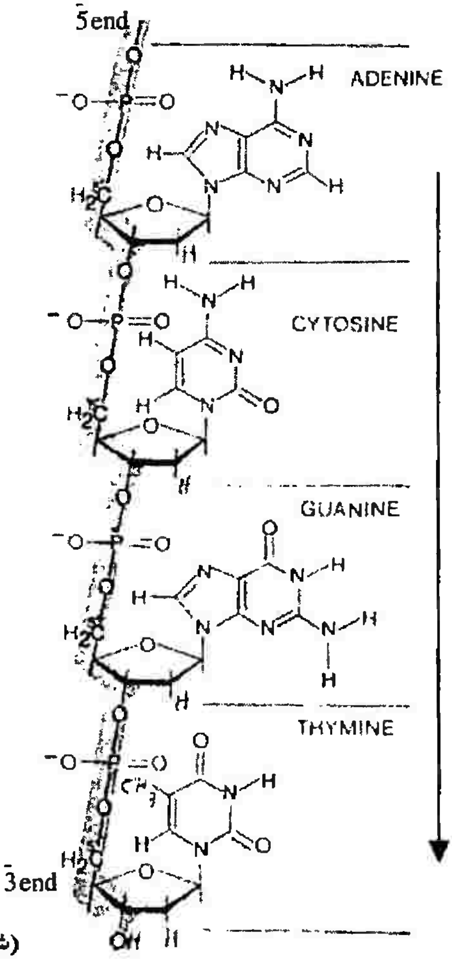
ومن هنا فإن تفاعل PCR –كما ذكرنا سابق – يضاعف جزء من جزىء DNA يقع بين منطقتين من الجزىء معروف فيهما تتابع القواعد النيتروجينية حتى نختار لكل منهما (البادئ المناسب).

ومن الجدير بالذكر أن نمو تكوين شريط DNA جديد يتم بالنسبة له من الاتجاه (3̄) إلى الاتجاه (5̄) – وهو عكس اتجاه الشريط القديم الذى يتكون وفقا له هذا الشريط الجديد.

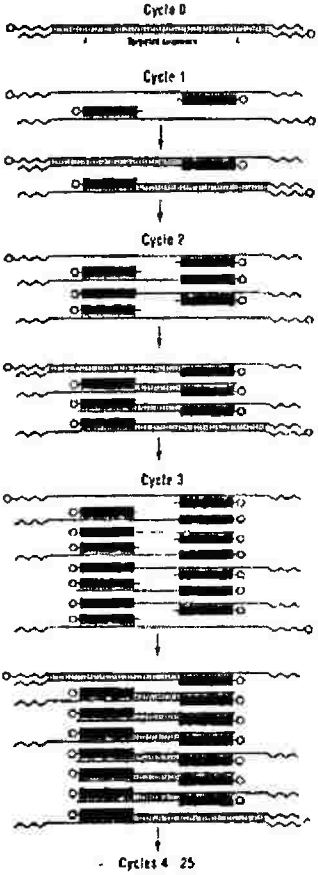
(شكل ٢٣أ)



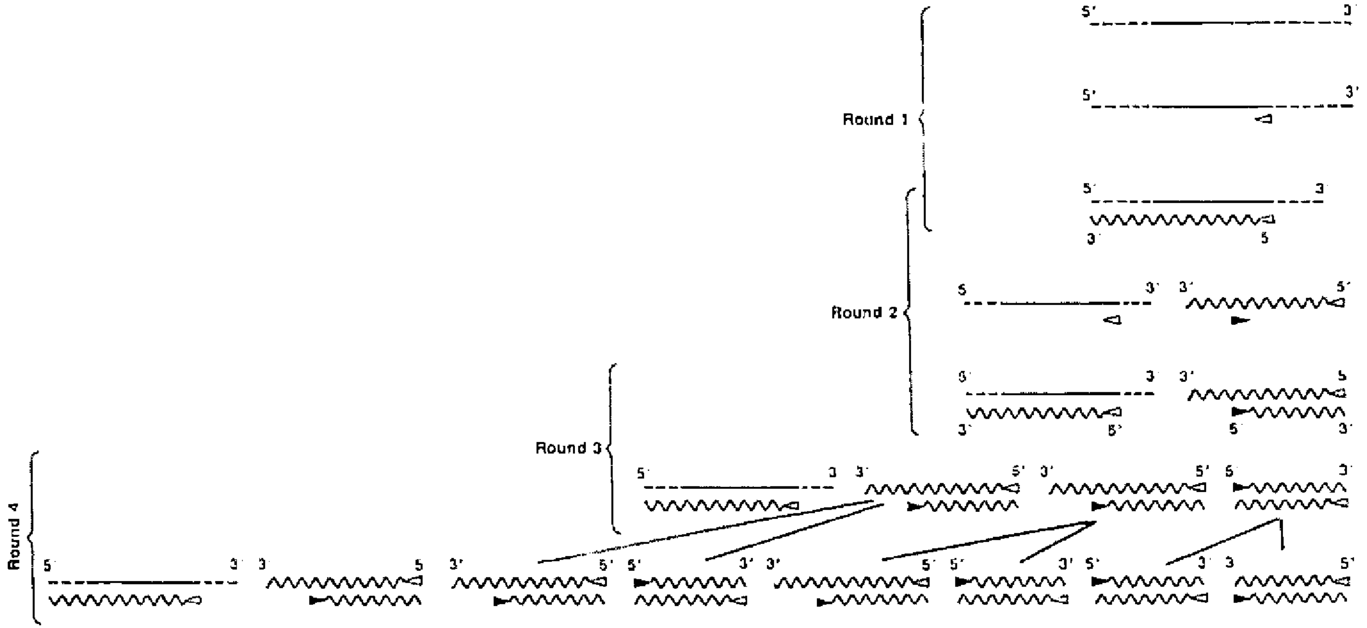
(شكل ٢٣ ب)



(شكل ٢٣ جـ)



(شكل٢٣ د) تتابع دورات إكثار جزيئات DNA فى تقنية PCR. الأجزاء الداكنة فى الرسوم تمثل البادئ primer أمام كل شريط DNA من الشريطين اللذان يكونا الجزىء



(شكل٢٣ هـ) تتابع دورات إكثار جزيئات DNA في تقنية PCR. المثلثات الصغيرة تمثل البوادىء.
لاحظ أن الرسم بدأ بشريط واحد لحمض DNA للتبسيط.

ومن المفترض أننا نوفر فى الأنبوبة التى تجرى فيها عملية التضاعف كل من الدى أوكسى نيو كليوتيدات الأربعة التى ستبنى منها الأشرطة الجديدة، وهى:

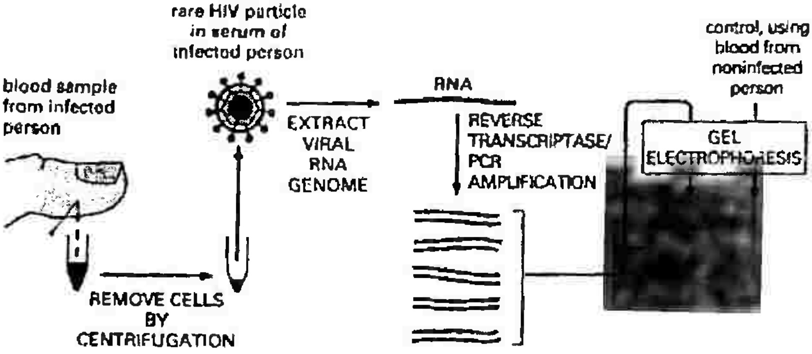
deoxythymidine triphosphate (dTTP)
deoxycytidine triphosphate (dCTP)
deoxyadenosine triphosphate (dATP)
deoxyguanosine triphosphate (dGTP)

ويتم إدخال كل من هذه الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى بناء الشريط الجديد النامى لحمض DNA بعد فصل مجموعتى فوسفات من كل منها والإبقاء على مجموعة فوسفات واحدة. ومع استمرار تكرار عملية التضاعف سنجد أن الجزء المطلوب مضاعفته قد تضاعف كثيرا وذلك دون باقى أجزاء الحمض.

إن مضاعفة المادة الوراثية بهدف دراستها تتعاظم الحاجة إليه فى مواقف عديدة منها التشخيص الطبى عن تواجد ميكروبات معينة – وهنا يجرى إكثار للمادة الوراثية للميكروب. وقد تكون المادة الوراثية للميكروب هى حمض RNA وليس حمض DNA – كما فى حالة فيروس الإيدز – وعندئذ يجرى فى المعمل بناء شريط حمض DNA أمام شريط المادة الوراثية للفيروس – ثم يتم بناء شريط حمض DNA أمام شريط DNA الأول. ثم تجرى تقنية PCR لجزىء DNA.

ويحتاج بناء شريط من حمض RNA أمام شريط من حمض DNA إلى إنزيم يسمى (إنزيم النسخ العكسى) Reverse Transcriptase. وكان العلماء الأمريكيين الثلاثة (بالتيمور – دلبيكو – تيمن) Baltimore, Dulbecco, Temen قد اكتشفوا هذا الإنزيم فى عام ١٩٧٠ وحصلوا على جائزة نوبل فى عام ١٩٧٠ تقديرا لذلك.

وكما سبق القول فإن هذه التقنية تستخدم فى تشخيص الأمراض الوراثية، حيث أن سبب هذه الأمراض يرجع إلى تغيرات فى حمض DNA ، كما فى حالة مرض الثالثيميا B - thalassemia. كما تستخدم هذه التقنية فى مجال الطب الشرعى حيث أنها ضرورية فى طرق الكشف عن مرتكبى الجرائم أو فى تحديد البنوة، حيث أنها تسمح بمضاعفة أقل كمية من المادة الوراثية حتى لو كانت مستمدة من خلية واحدة. كما تساعد هذه التقنية فى الكشف عن وجود الجينات المسرطنة oncogenes. وقد تم تطبيق هذه التقنية أيضا فى دراسة حمض DNA الخاص بالميتوكوندريا. وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع فى تشخيص مرض الإيدز.



(شكل ٢٤) استخدام تقنية PCR في الكشف عن وجود فيروس معين فى الدم مثل فيروس مرض الإيدز، تؤخذ قطرات من الدم (أ) ويجرى لها طرد مركزى لفصل الخلايا عن البلازما ويتم الاستغناء عن خلايا الدم. فلو افترضنا أن الشخص مريض يجرى فصل لحمض RNA – من مصل الدم (ب) – الذى يكون المادة الوراثية لفيروس الإيدز ثم يجرى الحصول على حمض DNA من حمض RNA باستخدام إنزيم النسخ العكسى Reverse Transcriptase. يتم اكثار حمض DNA باستخدام تقنية PCR (جـ) ثم يجرى للحمض النووى فصل كهربى جيلاتينى Gel electrophoresis (د) حيث يتم التعرف على شريط المادة الوراثية في لوح الجيلاتين. لاحظ أن اكثار المادة الوراثية يستلزم هنا توفر بادىء primer مناسب للفيروس المراد البحث عنه

ومن الجدير بالذكر أن الخبير (بابو) Pääbo استخدم هذه التقنية فى إحدى الدراسات مع حمض DNA المأخوذ من أمخاخ مومياوات قدماء المصريين Egyptian mummies.

ومن المهم أن ندرك أن مضاعفة المادة الوراثية عن طريق تقنية PCR هى وسيلة لها ما بعدها، فهى ليست هدفا فى حد ذاتها.

وفى العدد ٢٥٢ لعام ١٩٩١ من مجلة Science كتب ثلاثة من علماء مؤسسة Cetus Corporation فى أمريكا مقالة وافية عن هذه التقنية.

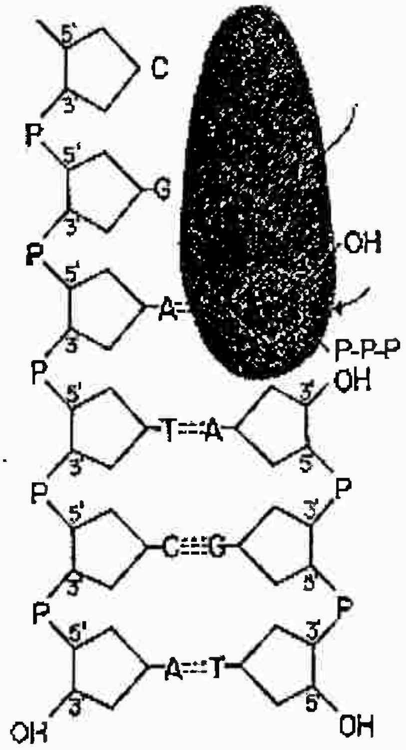
طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات
المكونة لمادة الوراثة DNA

سبق أن أوضحنا أن حمض DNA هو مادة الوراثة وأن هذا الحمض يتكون الجزىء فيه من سلسلتين من جزيئات النيوكليوتيدات Nucleotides – وأنه من المفترض أن كل جين عبارة عن عدد معين من تتابعات هذه النيوكليوتيدات.

وعلى هذا فإن التعرف على تتابع النيوكليوتيدات فى جزيئات حمض DNA لكائن ما يعنى الكشف عن خصوصية المادة الوراثية لهذا الكائن. ويترتب على هذه المعرفة إمكانية غير مسبوقة فى التحكم فى الصفات الموروثة للكائنات.

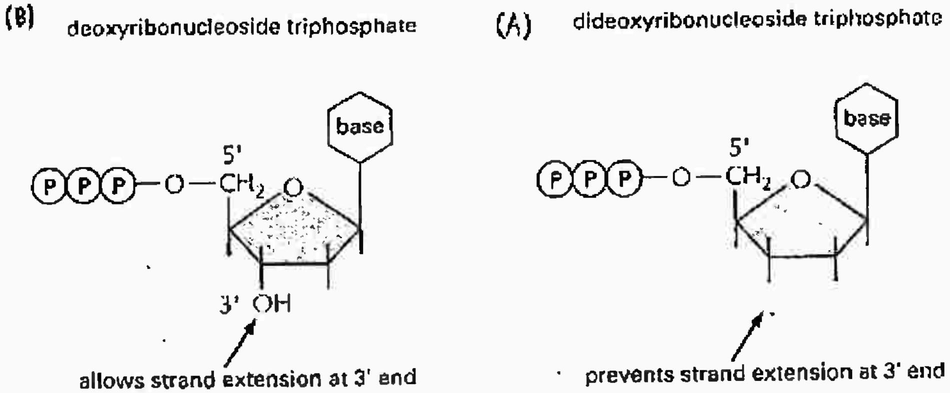
ويعتبر الكشف عن تتابعات النيوكليوتيدات فى المادة الوراثية لكائن ما عملاً علمياً رفيعاً. وتعرف الآن عدة طرق لكشف تتابع النيوكليوتيدات فى حمض DNA نذكر منها طريقة العالم الشهير (فريدرك سانجر) Frederick Sanger من جامعة كمبردج. وكان (سانجر) قد حصل على جائزة نوبل فى الكيمياء مرتين، الأولى فى عام ١٩٥٨ عندما استطاع فى عام ١٩٥٣ كشف ترتيب الأحماض الأمينية المكونة للإنسولين، والثانية حصل عليها فى عام ١٩٨٠ لابتكاره مع زملاء له طريقة لكشف تتابع الجزيئات المكونة لحمض DNA والتى سنستعرضها هنا. وقد نشر ذلك فى سلسلة من البحوث أذكر منها ما ورد فى العدد (٩٤) لعام ١٩٧٥ من مجلة J. Mol. Biol، وفى العدد (٧٤) لعام ١٩٧٧ من مجلة Proc. National Acad. Sci ، وفى العدد (٢١٤) لعام ١٩٨١ من مجلة Science. وقبل أن نتناول طريقة (سانجر) للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى حمض DNA أود أن أشير إلى نقطتين. فقد علمنا من قبل فى موضوع تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) أن تضاعف حمض DNA يحتاج إلى وجود إنزيم DNA - polymerase وإلى بادىء Primer وإلى طرز (دى أوكسى نيوكليوتيدات) deoxynucleotides الأربعة لتستخدم فى بناء شريط DNA.

كما أود التذكرة بما سبق أن أوضحته فى الفصل السابق عند الحديث عن تكوين شريط جديد أمام الشريط القديم لجزىء DNA من أن إرتباط كل دى أوكسى نيوكليوتيد جديد مع الدى اوكسى نيوكليوتيد السابق عليه فى السلسلة الجديدة مشروط على وجود مجموعة (OH) متصلة مع ذرة الكربون رقم (3̄) فى جزىء السكر الداخل فى تطكوين الدى أوكسى نيوكليوتيد السابق، فوجود مجموعة (OH) فى الجزىء السابق ضرورى لإضافة دى أوكسى نيوكليوتيد جديد. (شكل ٢٥).



(شكل ٢٥) نمو جزء من شريط حمض DNA جديد أمام شريط آخر قديم يوضح ضرورة وجود مجموعة OH كاملة عند الطرف (3̄) للشريط حتى يمكن إضافة دى أوكسى نيو كليو تيد جديد عند هذا الطرف

وتعتمد طريقة (سانجر) على إجراء تضاعف للمادة الوراثية بتوفير إنزيم DNA polymerase وبادىء مشع Labelled Primer وطرز الدى أوكسى نيوكليوتيدات Deoxynucleotide triphosphate الأربعة. ويشترط أن يكون أى من البادىء أو الدى أوكسى نيوكليوتيدات مشعة حتى يمكن متابعة الجزيئات كما سنرى فيما بعد. وحجر الزاوية فى هذه التقنية هو أن يضاف قدرًا ضئيلا من مركبات الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات dideoxynucleatides - 2̄, 3̄ - وهى: (شكل ٢٦)



(شكل ٢٦)

dideoxythymidine triphosphate (dd TTP)

dideoxycytidine triphosphate (dd CTP)

dideoxyadenosine triphosphate (dd ATP)

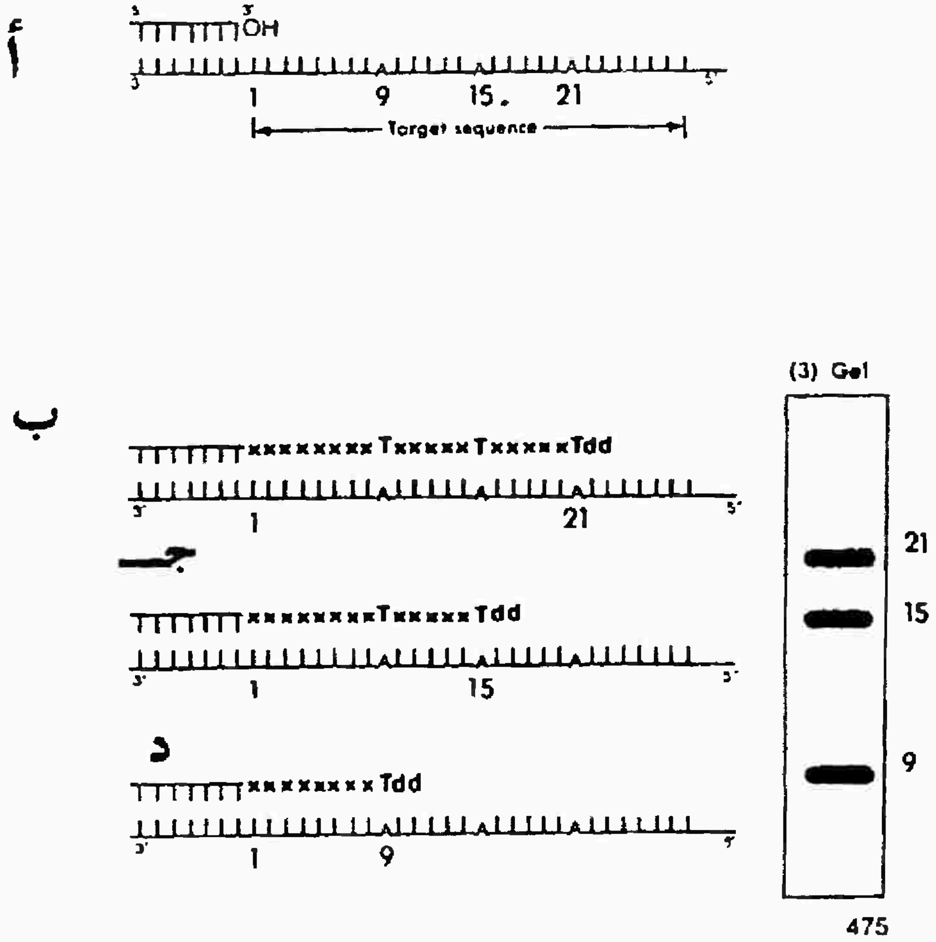
dideoxyguanosine triphosphate (dd GTP)

وميزة هذه المركبات هى عدم وجود مجموعة (OH) فى ذرة الكربون رقم (3̄) فى جزىء السكر الخاص بها. فإذا ما ارتبط أى من هذه الجزيئات فى شريط DNA فإنه يتعذر بعد ذلك ارتباط أى deoxynucleotide لاحق، وبذلك تقف عملية نمو الشريط DNA عند هذا الحد.

وغنى عن القول أن هذه المركبات الأربعة الموضح أسمائها فيما سبق يتم إدخال أى منها فى الشريط الجديد النامى لحمض DNA بعد فصل مجموعتى فوسفات من كل منها كما فى الحالة العادية.

وفيما يلى موجز بالخطوات الأساسية للكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية بطريقة سانجر DNA-Sequencing :

- باستخدام أحد إنزيمات القصر A restriction enzyme يتم تقطيع جزىء DNA إلى قطع fragments تتميز بأن طرف واحد لها جميعا يحمل نفس تتابعات الدى أوكسى نيوكليوتيدات ولكن هذه القطع غير متساوية الطول بالطبع.
- تفصل هذه القطع بعضها عن بعض حسب طول كل منها عن طريق الفصل الكهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين.
- تستخلص قطع حمض DNA من شرائط الجيلاتين DNA-elution.



(شكل ٢٧) طريقة سانجر لتحديد تتابعات الجزيئات فى المادة الوراثية

(أ) شريط DNA وقد ارتبط به البادىء primer الذى يحتوى طرفه (3̄) على مجموعة (OH) كاملة حتى يتم ضمان نمو الشريط الجديد.يوضح ضرورة وجود مجموعة OH كاملة عند الطرف (3̄) للشريط حتى يمكن إضافة دى أوكسى نيو كليو تيد جديد عند هذا الطرف

(ب) الشريط الجديد ينمو بصورة طبيعية حتى يجىء جزىء الداى دى أوكسى نيوكليوتيد فى الموقع (٢١)

(جـ) شريط جديد آخر ينمو بصورة طبيعية حتى يجىء جزىء الداى دى أوكسى نيوكليوتيد فى الموقع (١٥)

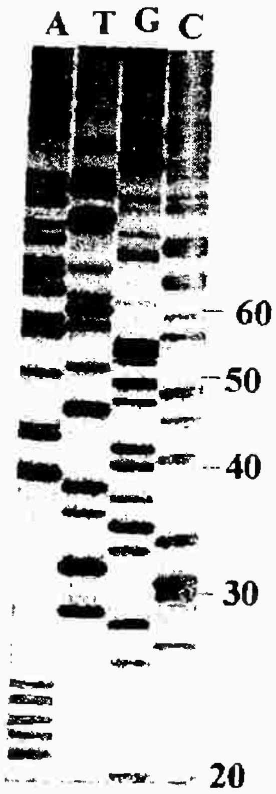
(د) شريط جديد ينمو بصورة طبيعية جتى يجىء جزىء الداى دى أوكسى نيوكليوتيد فى الموقع (٩) . فى أقصى اليمين القطع DNA الثلاث مفصولة على الجيلاتين وبذلك يمكن تحديد مواقع القاعدة النيتروجينية (T) التى أخذت هنا كمثال.

- تجرى مضاعفة amplification لكل مجموعة من قطع DNA على حدة باستخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) وذلك في وجود بادىء primer والدى أوكسى نيوكليوتيدات الأربعة وكمية قليلة من أحد الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات (وليكن dd ATP).
- ومن الجدير بالذكر أن البادىء سيحتوى على مجموعة (OH) عند ذرة الكربون رقم (3̄) لجزىء السكر مما يساعد على ارتباط أحد جزيئات النيوكليوتيدات المزود بها التفاعل. (الشكل ٢٧، الشكلين الملونين ٢٨، ٢٩).

وبذلك سيبدأ تخليق شريط جديد أمام كل شريط قديم - وسيتوالى ترتيب ألنيوكليوتيدات الجديدة فى بناء الأشرطة الجديدة - ولكن عملية بناء أى شريط ستقف إذا أخذ جزىء (داى داى نيوكليوتيد) في بناء الشريط الجديد. وحدوث هذا الاحتمال الأخير يتم عشوائيا ويؤدى ذلك إلى أن الجزيئات الجديدة ستكون متفاوتة في أطوالها ولكن كل منها ينتهى بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد dd ATP ويبدأ عند الموقع نفسه.

- تكرر الخطوة الأخيرة ولكن بوضع كمية قليلة من داى دى أوكسى نيوكليوتيد آخر (وليكن dd TTP) وعندئذ فإن الأشرطة الجديدة ستتفاوت أطوالها أيضا وينتهى كل منها بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد dd TTP.
- تكرر مرة ثالثة ورابعة باستخدام الداى دى أوكسى نيوكليوتيد dd CTP ثم الداى دى أوكسى نيوكليوتيد dd GTP.
- تؤخذ قطع الـ DNA الناتجة عن عمليات المضاعفة الأربع ويجرى لها فصل كهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين، وهذا يتم بعمل أربع حفر wells متجاورة فى لوح الجيلاتين - ليوضع فى كل حفرة قطع DNA (الشكل الملون ٣٠) التى تنتهى شرائطها بأحد الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات.. ويمثل الجيلاتين الممتد أمام كل حفرة ما يسمى حارة Lane. يؤدى الفصل الكهربى إلى انفصال قطع الحمض النووى في شرائط في كل حارة في الجيلاتين حسب أطوالها. وتعبر شرائط كل حارة عن تواجد أحد النيوكليوتيدات. ويمكن عن طريق تتبع النيوكليوتيدات في الحارات الأربع للجيلاتين معرفة (قراءة) ترتيب النيوكليوتيدات المكونة للقطعة من جزىء DNA المستخدمة. (شكل ٣١).

وتجدر الإشارة إلى أن ماكسام وجلبرت A. Maxam and W. Gilbert من جامعة هارفارد كانا قد ابتكرا طريقة أخرى للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الحمض النووى DNA ونشرا بحثهما فى العدد ٧٤ لعام ١٩٧٧ من مجلة Proc National Acad Sci.



(شكل ٣١) لوح الجيلاتين بعد تمام إجراء الفصل الكهربى الجيلاتينى لقطع حمض DNA عقب إجراء طريقة سانجر لمعرفة تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية. كل حارة من الحارات الأربع تستعمل مع إحدى الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات الأربع. كل شريط يمثل قطعة DNA محددة الطول توقف نموها عند هذا الحد بسبب التقاطها لداى دى أوكسى نيوكليوتيد. تتم (قراءة) التتابع بالنظر إلى الحارات الأربع. يمكن قراءة التتابع هنا هكذا.

GAAAAAGGT	CCTGGGTGTA	GCGAACTGCG	ATGGGCATAC
20	30	40	50
TGTAACCATA	AGGCCACGTA	TTTTGCAAGC	TATTTAACTG
60	70	80	90

وبصفة عامة تعتبر الطريقتان سالفتا الذكر مجهدتان وتستغرقان وقتا طويلا. وقد استطاعت الشركات العلمية المتخصصة ابتكار أجهزة تقوم آليا Automated بكشف التتابعات فى حمض DNA بكفاءة وسرعة. وقد تم استخدام هذا الأسلوب لأول مرة فى عام ١٩٨٦.

وقد ابتكر حديثا جهاز يعرف باسم Matrix – Assisted – Laser Desorption / Ionization – time – of – flight Mass spectrometry (MALDI – TOF) يقوم بتبخير قطع DNA، وعلى

أساس الوقت الذى تستغرقه مكوناتها إلى موقع كشاف detector ملحق بالجهاز – وهـذا يعتمد على كتلة كل منها – يمكن تحديد التتابعات. وتعمل شركة Sequenom Inc فى (سـان ديجو) على توظيف هذا الجهاز فى تشخيص الأمراض الوراثية.

وقد حمل لنا عدد ١٦ أكتوبر (١٩٩٨) مـن مجلـة Science استشرافا للمستقبل فـى ابتكـار وسيلة لتصغير miniaturization مستلزمات تقنية طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات فـى المـادة الوراثية ليصبح فى الإمكان استخدام رقائق Chips تحـوى السـوائل اللازمـة بقـدر ضئيـل جـدا microfluidics. ولن يزيد حجم الرقاقة – التى تقوم بمقام معمل كامل – عن حجم راحة اليد.

ومن الجدير بالذكر أن العالم البيولوجي (هود) Leroy Hood وزملائـه فـى معـهد كاليفورنيـا للتكنولوجيا (Caltech) كانوا قد ابتكروا تكنولوجيا تعيين تتابعات الجزيئات فى حمـض DNA آليا وذلك فى الثمانينيات. وفى هذه الماكينة تعطى كل من الدى أوكسى نيوكليوتيـدات الأربعـة لونا يميزها. وقد قامت مؤسسة PE Corp فيما بعـد بصناعـة الماكينـة وتسـويقها. وتتعـاون هـذه المؤسسة – ورئيسـها هنكابلر Michael Hunapiller مـع مؤسسـة سـيليرا Celera – ورئيسـها كريج فنتر Craig Venter معًـا مـن أجـل كشـف تتابعـات الجينـوم البشـرى وعـدد آخـر مـن الكائنات.

المـادة الوراثية وإنزيمات القصر

خرائط القصر - مكتبة الجينات

في عددها الصادر فـي ٢٨ ديسـمبر ١٩٩٨ قـال (شـارون بجلـى) Sharon Begley المحـرر بمجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية أنه (إذا كان رمز أو تميمة العلم في وقت ما هو السحابة التى على شكل عيش الغـراب Mushroom Cloud الناتجـة عـن انفجـار القنبلـة الذريـة، فـإن الحلزون المزدوج لجزىء حمض DNA أصبح الآن هو رمز العلوم).

وقد صدقت المجلة الأمريكية في رصد هذا التحول نظرًا للـدور المتعـاظم الـذى تلعبـه نتـائج الدراسات التى تجرى على المادة الوراثية لمختلف الكائنات والذى من المتوقع أن يستشـعره كـل فرد على هذا الكوكب.

وقد كان لاكتشاف إنزيمات القصر Restriction enzymes دورا هاما في فتح آفاق متعددة أمام العلماء في مجال تفهم آلية نقل الصفات الوراثية وتفهم آليـات عمـل الجينـات، ومـن ثـم نشـأ ما يسمى بالهندسة الوراثية وغير ذلك من تقنيات أحدثت ثورة في مجال العلوم البيولوجية.

ففى عام ١٩٧٠ استطاع العالم الأمريكى سميث Hamilton O. Smith فصل إنزيم من بكتيريـا اسمها العلمى هيموفيلاس إنفلونزى *Hemophilus influenzae* من السـلالة (d) يمكنـه أن يقطـع جزىء DNA عند تتابع معين من ستة نيوكليوتيدات، وقد سمى هذا الإنزيم Hind II (حـروف الاسم مصدرها الكلمات التى تحدد جنس ونوع وسلالة البكتيريا). وقد نشر (سميث) وزملاء لـه نتائج الدراسة فى مقالين فى العدد رقم (٥١) لعام ١٩٧٠ فى مجلة J. Mol. Biol. وقـد تـوالى فيما بعد اكتشاف ما يزيد على ٣٠٠ إنزيم فى أنواع مختلفة من البكتيريا حيث يقوم كل إنزيـم منها بقطع جزىء DNA بطريقة معينة وعند تتابعات معينة مـن النيوكليوتيـدات. وقـد عرفـت هذه الإنزيمات باسم (إنزيمات القصر) Restriction Enzymes. وقد فتح استخدام إنزيمات القصر آفاقا واسعة أمام تكنولوجيا توظيف المادة الوراثية. وقد حصل العالم (سميث) على جائزة نوبـل فى الطب أو الفسيولوجيا فى عام ١٩٧٨ تقديرًا لذلك.

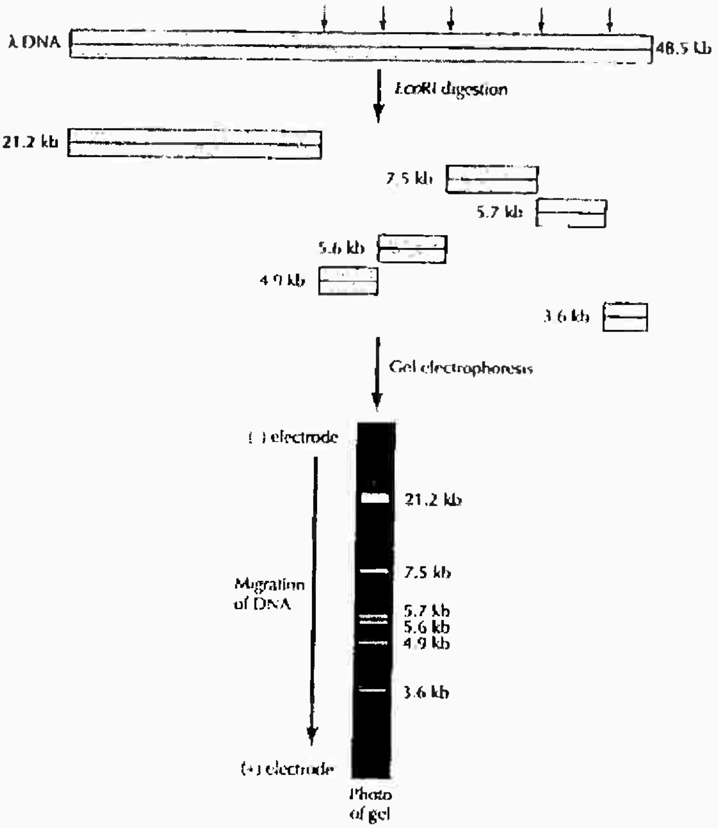
وحقيقة الأمر أن البكتيريا تستخدم إنزيمات القصر لتفتيت المادة الوراثيـة DNA للفيروسـات التى تغزوها. وبذلك تحد البكتيريا من قدرة الفيروسات على التزايد داخلها وتقصر restrict مـن فعاليتها. ومن ثم سميت هذه الإنزيمات باسم إنزيمات القصر. وقد يتساءل المرء: أليس واردًا أن تؤثر هذه الإنزيمات على المادة الوراثية للبكتيريا ذاتها؟ والرد هـو أن ذلـك غـير وارد حيـث أن البكتيريا تغير من طبيعة التركيب الكيميائى للمواقع فى مادتها الوراثية التى يمكـن للإنزيـم أن

يؤثر فيها، وذلك بإضافة مجموعة المثيل Methylation إليها، وبذلك يصبح حمض DNA الخاص بالبكتيريا غير قابل للتأثر بهذه الإنزيمات.

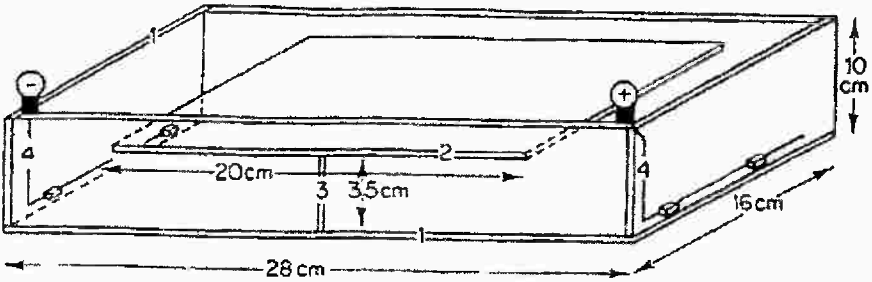
وتختلف طريقة قطع إنزيم القصر لجزيء حمض DNA، فقد يكون القطع مستقيما فيكون طرفي القطع كليلان (blunt or flush ends) وقد يكون القطع مورويا staggered حيث يكون طرفي القطع مائلان. وقد لوحظ أن التحام أطراف حمض DNA المورورية يكون أسهل مما دعى إلى وصف طرفي القطع بأنها (نهايات لاصقة) Sticky ends. وتجدر الإشارة إلى أن ترتيب النيوكليوتيدات السائبة فى أحد الشريطين هو نفسه فى الشريط الآخر ولكن فى الإتجاه المعاكس، ولذا فإن ترتيب النيوكليوتيدات على جانبى القطع يوصف بأنه (مقروء الاتجاهين) Palindromic. والجدول المرفق يوضح أسماء أربعة من إنزيمات القصر واسم البكتيريا التى تنتجها، وتتابع النيوكليوتيدات الذى يعمل عنده كل إنزيم. ويلاحظ أن أطراف منطقة القطع فى الثلاثة أمثلة الأولى تتميز بأنها مورورية بينما طرفى منطقة القطع فى المثال الأخير مستقيمة.

اسم الإنزيم	موقع عمل الإنزيم	أطراف الجزيء بعد القطع	اسم البكتيريا
Eco RI	- GAATTC - - CTTAAG -	- G AATTC - - CTTAA G -	*E. coli* containing drug-resistance plasmid RI
Hind III	- AAGCTT - - TTCGAA -	- A AGCTT - - TTCGA A -	*Hemophilus influenzae*, serotype D
Bam I	- GGATCC - - CCTAGG -	- G GATCC - - CCTAG G -	*Bacillus amyloliquefaciens*
Hae III	- GGCC - - CCGG -	- GG CC - - CC GG -	*Hemophilus aegyptius*

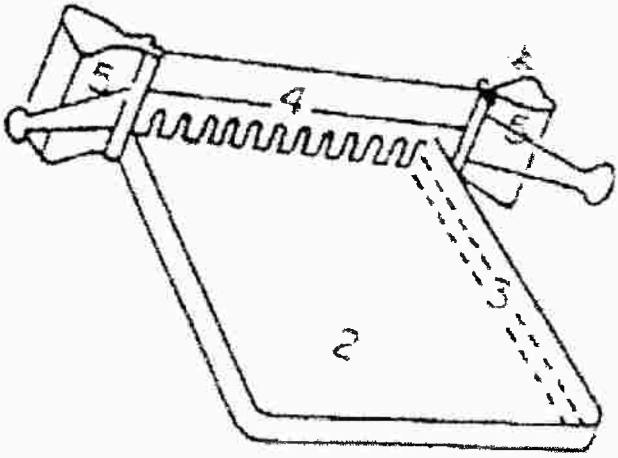
ويوصف تقطيع المادة الوراثية بإنزيمات القصر بأنه (هضم) Digestion. ويوضح (شكل ٣٢) قيام إنزيم القصر EcoRI بتقطيع جزيء DNA فى خمسة مواقع لينتج ست قطع من DNA مختلفة الأحجام. ويمكن فصل هذه القطع بعضها عن بعض باستخدام تقنية تعرف باسم (الفصل الكهربائى فى الجيلاتين) Gel electrophoresis. وفى هذا المثال يستخدم لوح رقيق خاص من الجيلاتين يوضع فى حوض مسطح يتصل من ناحية بقطب كهربى موجب، ومن ناحية أخرى بقطب كهربى سالب. ويغمر لوح الجيلاتين فى الحوض المملوء بسائل معين. ويجهز فى الجيلاتين عند الطرف السالب للحوض حفرة صغيرة Well or Slot لتوضع فيه المادة الوراثية – المقطعة بالإنزيم – المطلوب فصل قطعها بعضها عن بعض حسب أطوالها. ويمثل الخط الممتد فى الجيلاتين أمام الحفرة ما يسمى حارة Lane.



(شكل ٣٢) شـكل تخطيطـى يوضـح (هضم) جزىء حمض DNA باستخـدام إنزيـم القصـر EcoRI ثـم فصـل القطـع الناتجة عن طريق الفصل الكهربى الجيلاتينى gel electrophoresis فتجرى كل قطعة فى الجيلاتـين مـن أعـلا (حيـث القطب السالب) إلى أسـفل (حيث القطب الموجب) وذلك لمسافة قدرها يتناسب عكسيا مع طول قطعة حمض DNA.



(شكل ٣٣) طبق الفصل الكهربى الجيلاتينى يحتوى على لوح الجيلاتين ومتصل بقطب كهربى موجب وآخر سالب وهو هنا يستخدم للفصل الأفقى



(شكل ٣٤) قضيب مسنن (مشط) يستخدم لعمل حفر slots فى لوح الجيلاتين. توضع العينات فى الحفر الناتجة. يوضع لوح الجيلاتين فى الطبق (شكل ٣٣) بحيث تكون الحفر ناحية القطب السالب

وإذا كان لدينا منذ البداية عينات عديدة من حمض DNA تم هضم كل منها بإنزيم قصر ويرجى فصل القطع الناتجة عن كل منها عن طريق الفصل الكهربائى فى الجيلاتين - فإننا نعد فى هذه الحالة عددا من الحفر wells or solts فى لوح الجيلاتين باستخدام مشط خاص Comb (شكل ٣٤). وتوضع كل عينة فى أحد هذه الحفر.

وكان (شارب) Sharp وزملاؤه قد ابتكروا فى عام ١٩٧٣ تقنية يضاف فيها إلى الجيلاتين صبغ خاص يعرف باسم (بروميد الإثديام) Ethidium bromide، وميزه استخدام هذا الصبغ أنه يشع ضوءًا فلورسنتيا Fluorescent برتقاليا لامعا إذا ما ارتبط بجزيئات حمض DNA وفحص فى ضوء فوق بنفسجى (شكل ملون ٣٥). ويختلف اختيار نوع مادة لوح الجيلاتين حسب أحجام قطع حمض DNA المطلوب فصلها، فإذا كان حجم القطع صغيرًا يفضل استخدام جيلاتين يعرف باسم بولى اكريلاميد polyacrylamide gel، وإذا كان حجم القطع كبيرًا ينصح باستخدام جيلاتين يعرف باسم (أجارون) Agarose gel.

وتتلخص خطوات العمل فى تشغيل الكهرباء المتصلة بالحوض فتتحرك قطع حمض DNA - التى كانت وضعت فى حفرة الجيلاتين عبر المساحات الدقيقة جدا فى مادة لوح الجيلاتين - من القطب السالب إلى القطب الموجب، حيث أن حمض DNA بطبيعته سالب الشحنة (شكل ملون ٣٦). ويعتمد طول المسافة التى تجريها قطع حمض DNA على حجمها. فالقطعة الصغيرة تجرى مسافة طويلة داخل لوح الجيلاتين أما القطعة الكبيرة فتجرى مسافة قصيرة. وهكذا بعد

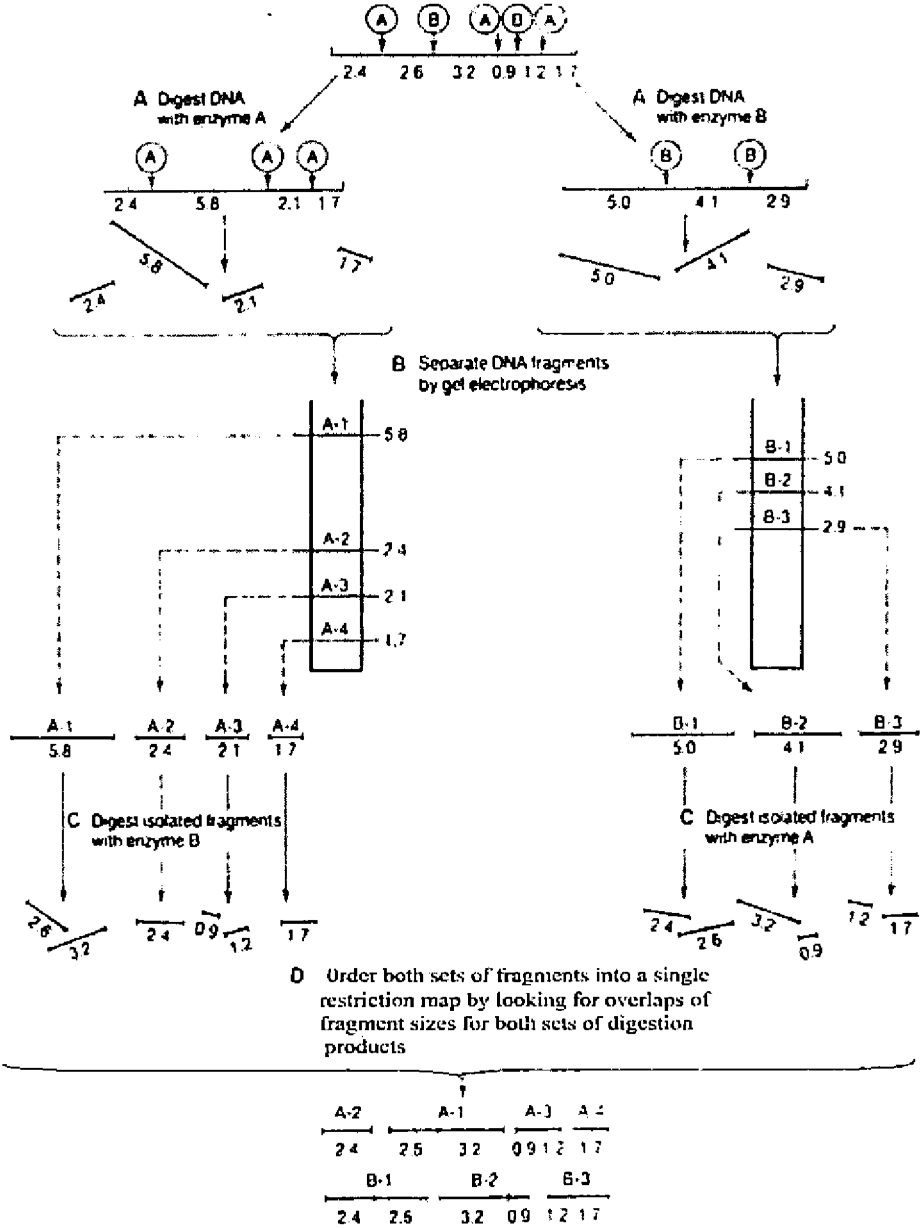
مرور وقت مناسب يتم فصل قطع DNA بعضها عن بعض حسب أحجامها. وبتسليط ضوء فوق بنفسجي على لوح الجيلاتين يمكن مشاهدة قطع DNA وقد احتل كل منها موقعا معينا، ويبدو كل منها يشع ضوءًا برتقاليا مما يمكن معه تصويرها. ويلاحظ من الشكل الذى سبق الإشارة إليه (شكل ٣٢) وجود ستة شرائط كل منها يخص قطعة من قطع DNA الذى سبق هضمه بإنزيم القصر Eco RI. ومن الجدير بالذكر أنه يمكن معرفة أحجام قطع DNA (عدد ما تحتويه من نيوكليوتيدات) بوسائل معينة.

تقتضى كثير من الدراسات المتعلقة بالحمض النووى DNA القيام بتقطيع جزىء الحمض النووى إلى قطع صغيرة نسبيا fragments يتم التعامل معها، إلاّ أن ذلك يستلزم تجميع هذه القطع مرة أخرى بالترتيب نفسه. ومن هنا يشكل التعرف على الترتيب السليم للقطع هدفا أمكن للعلماء تحقيقه عن طريق خرائط القصر. وقد سميت خرائط القصر بهذا الاسم لأن إعدادها يعتمد أساسا على استخدام إنزيمات القصر Restriction enzymes.

ويوضح (شكل ٣٧) طريقة إجراء خريطة القصر حيث يبدأ العمل بتقطيع الجينوم بإنزيم قصر (B) يقوم بعملية القطع فى أماكن محددة خاصة به فينتج لدينا عدد من القطع (عددها ٣ فى هذا المثال)، ثم يجرى لها فصل كهربى Electrophoresis. ثم تستعاد eluted هذه القطع من لوح القطع الكهربى وتعامل بإنزيم القصر (A) الذى يقوم بالقطع فى أماكن محددة خاصة به فينتج ٦ قطع. بعد ذلك نكرر العمل نفسه من بدايته، حيث نعيد قطع جزىء الحمض النووى ولكن باستخدام إنزيم القصر (A) أولا فينتج لدينا فى هذا المثال أربع قطع، ثم نقطع القطع الناتجة باستخدام إنزيم القصر (B) فينتج لدينا – حسب هذا المثال – سبع قطع. وفى النهاية نقوم بمضاهاة القطع الناتجة من استخدام الإنزيم (B) أولا بالقطع الناتجة من استخدام الإنزيم (A) أولا. فنلاحظ وجود تتابعات متراكبة تساعد على معرفة الترتيب الصحيح لهذه القطع.

ولكل نوع من الكائنات خريطة قصر تميزه عن غيره. وهكذا فإن هذه الخرائط قد أفادت فى التمييز بين بعض الكائنات التى يستعصى التمييز بين أنواعها وسلالاتها باستخدام الوسائل التقليدية. وقد أجريت دراسة تم فيها مقارنة خرائط القصر الخاصة بكل من الإنسان والشمبانزى والغوريلا والجيبون. وقد تشابهت خريطة القصر الخاصة بالإنسان مع تلك الخاصة بالشمبانزى، بينما تباعد الشبه بينها وبين خريطة القصر الخاصة بالجيبون. وهذا يتفق مع كل الدراسات الأخرى المعنية بدرجات القربى فى الرئيسيات Primates.

وقد أمكن باستخدام إنزيمات القصر الحصول على ما يسمى (مكتبة الجينات) gene library – وهى على طرازين هما:



(شكل ٣٧) بناء خريطة قصر Construction of a restriction map قطعة DNA فى أعلا الشكل تحتوى على ١٢ ألف من أزواج القواعد (٢,٤ + ٢,٦ + ٣,٢ + ٠,٩ + ١,٢ + ١,٧). تحتوى هذه القطعة على ثلاثة مواقع يقطع عندها إنزيم القصر (A)، وثلاثة مواقع أخرى يقطع عندها إنزيم القصر (ب) (يرجع إلى المتن لمعرفة التفاصيل).

مكتبة الجينوم Genomic library

يقصد بمكتبة الجينوم تقطيع الجينوم (أى حمض DNA فى الكروموسومات) إلى أجزاء تم تحميلها على فيروس أو بلازميد أو كروموسوم اصطناعى للخميرة حتى يمكن اللجوء إلى أى من هذه القطع عند القيام بالبحوث. ويلاحظ هذا أن المكتبات التى يتم الحصول عليها من الخلايا المختلفة بالجسم تكون متماثلة بالطبع.

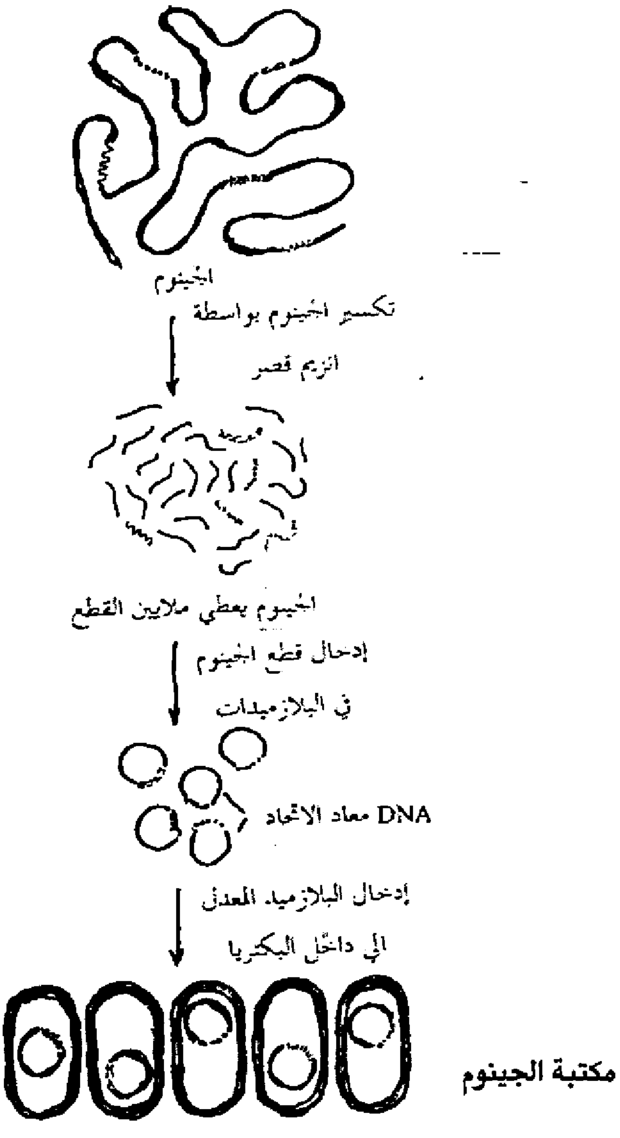
ويتم تقطيع الجينوم باستخدام احد إنزيمات القصر، وإذا أريد الحصول على قطع صغيرة الحجم استخدم أحد إنزيمات القصر التى تقوم بالقطع عند نيوكليوتيدات أربعة معينة Tetranucleotide مثل الإنزيم Hae III الذى يقوم بالتقطيع عند التتابع GGCC أو الإنزيم Sau 3A الذى يقوم بالتقطيع عند التتابع GATC. تفصل بعد ذلك قطع الجينوم بعضها عن بعض باستخدام الفصل الكهربى الجيلاتينى gel electrophoresis، ثم تحمل القطع على (فيروس لامدا) lambda virus. وفى حالة الجينوم البشرى (٣ × ١٠^٦ كيلوبيز - تقطع إلى حوالى ٢٠٠,٠٠٠ جزء) يستخدم حوالى نصف مليون فيروس لضمان تحميل جميع أجزاء الجينوم. وعند الاحتياج إلى جزء من الجينوم يتم كلونة الجينوم عن طريق إكثار الفيروس ثم استخدام مجس probe للحصول من الجينوم على الجزء المطلوب التعامل معه.

ويلاحظ أن الفيروس أو البلازميد يمكن أن يحمل قطعة من الجينوم طولها يزيد عن ٢٠ - ٢٥ كيلوبيز، ولذا فإن كروموسوم الخميرة الاصطناعى Yeast Artificial chromosome (YAC) يستخدم مع القطع الكبيرة حيث يمكنه حمل قطع يتراوح حجمها من ١٠٠ - ١٠٠٠ كيلوبيز (مليون من أزواج القواعد). وفى هذه الحالة يستخدم إنزيم قصر يقوم بالقطع عند تتابعات يصل عددها إلى ثمانية مثل إنزيم Not I الذى يقطع عند التتابعات GCGGCCGC.

مكتبة حمض DNA المكمل Complementary DNA library (cDNA library)

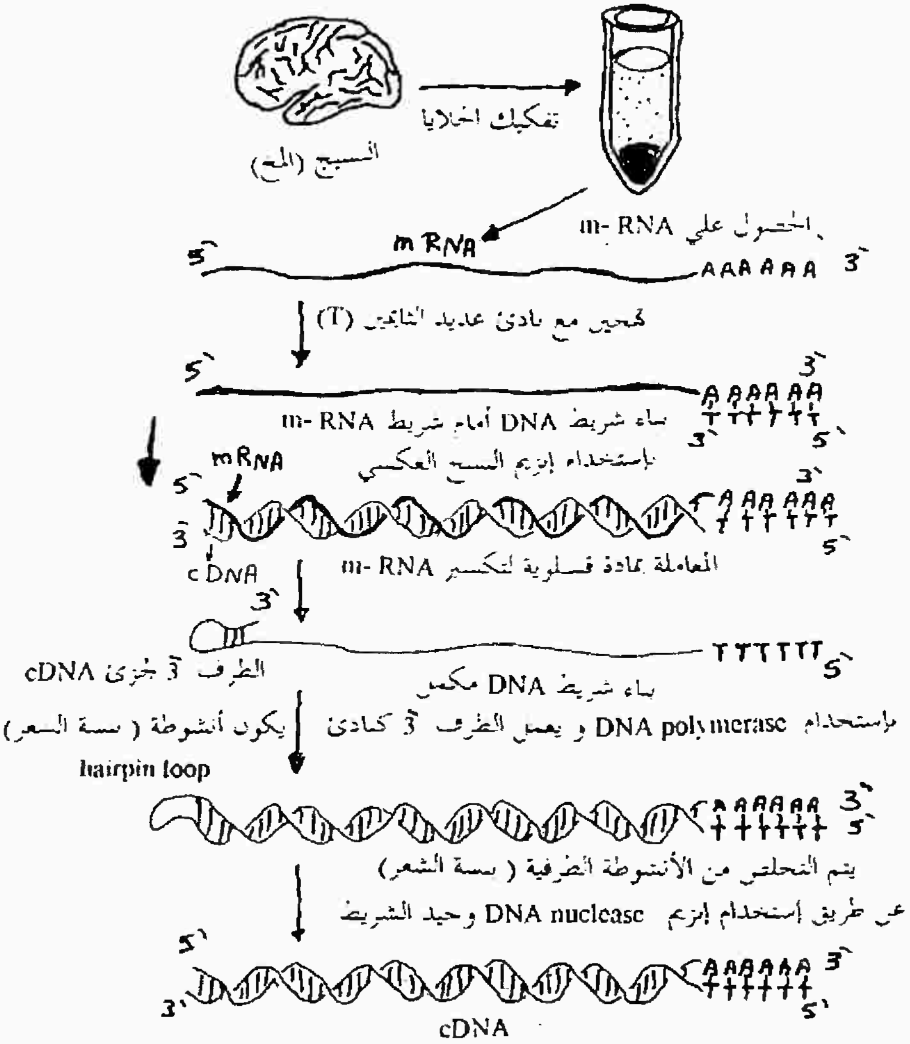
الغرض من تجهيز هذه المكتبة بصفة عامة هو نفس الهدف الذى من أجله تعد مكتبه الجينوم، ولكن مكتبة حمض (c DNA) تجهز بطريقة مختلفه عنها فى اعتبارات معينة.

وتبدأ طريقة العمل هنا باستخلاص حمض m-RNA ناضج (أى بدون إنترونات introns) من خلايا معينة فى النسيج، ثم يتم بناء شريط DNA أمام شريط m-RNA باستخدام إنزيم النسخ العكسى Reverse transcriptase وذلك باستخدام بادىء primer يتكون من عدد من القاعدة (T) ليتقابل مع طرف جزىء m-RNA الذى يتميز باحتوائه على ذيل من القواعد (A) وهى المنطقة المعروفة باسم polyadenylic tail، ويلاحظ أن الطرف (3) لجزىء c-DNA المخلق أمام m-RNA يكون أنشوطه (بنسة شعر) hairpin loop ويعمل هذا الجزء كبادئ Primer لبناء شريط DNA مقابل، ثم يتم التخلص من هذه الأنشوطة باستخدام إنزيم - وبذا يصل بناء c-DNA إلى صورته النهائية ليستخدم فى بناء مكتبة c-DNA عن طريق التحميل والكلونه كما فى حالة مكتبة الجينوم.

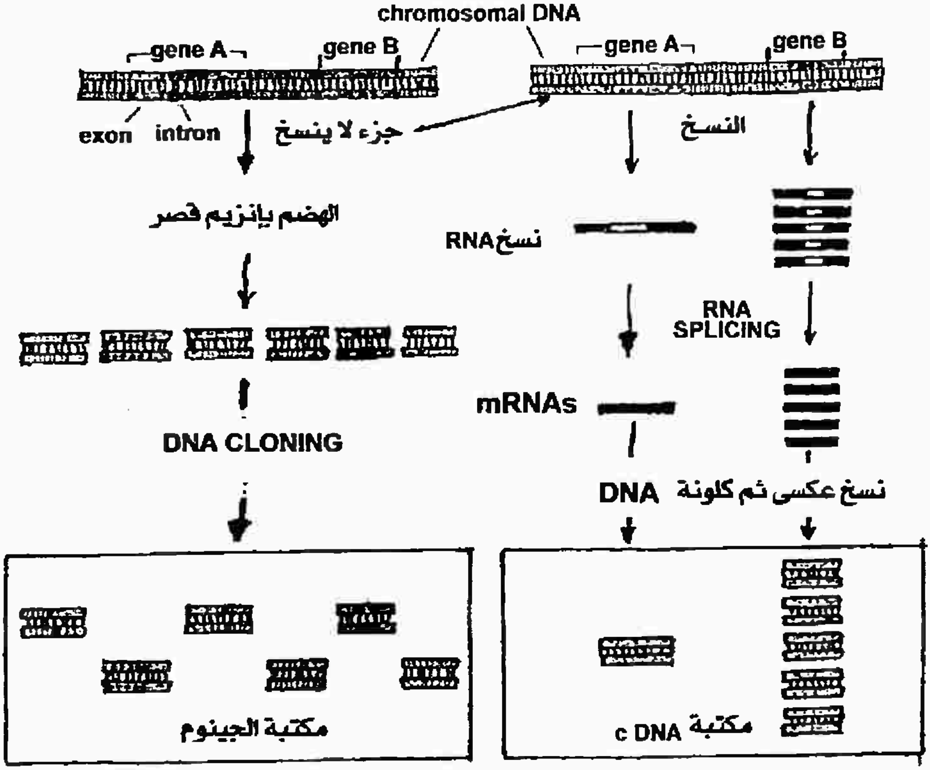


خطوات إعداد مكتبة الجينوم

اقتصر الرسم على إدخال بعض قطع الجينوم إلى البلازميدات للتبسيط – وقد رُسمت كل قطعة بطريقة مختلفة لغرض الإيضاح



خطوات تخليق cDNA (ممثل بخط رفيع) من حمض m-RNA
(ممثل بخط سميك) لإستخدامه فى مرحلة لاحقة فى بناء مكتبة cDNA



جزء من المادة الوراثية من إحدى الخلايا ، استعمل في الناحيـة اليمنـي للحصول على مكتبـة cDNA ، وفي الناحية اليسرى للحصول على مكتبة الجينوم .

الجـين A لاينسخ كثيرا فـي هـذا الطـراز مـن الخلايـا بينمـا الجـين B ينسخ كثـيرا ، وكـلا الجينين [نقط] يحتويا على introns [•••••]

في مكتبة الجينوم (إلى اليسار) كل من الـ introns والأجزاء التـي لا تنسَـخ [خطوط] توجـد في ناتج الكلونة. أمـا فـي مكتبـة cDNA (إلى اليمـين) فـإن introns ستنسـخ [ ] ثـم ستزال في خطوة تالية بفضل RNA Spilicing لتكوين m-RNA ناضج . كذلك فإن الأجزاء التي لاتنسخ لن تمثل في m-RNA الناتج الذي يجرى نسخه عكسيا إلى cDNA تتم كلونتـه. الأجـزاء الناتجة في هذه الحالة ستحتوي على الجينات بصورة متصلة. ولأن الجين B يتم نسخه كثيرا فـي هذا الطراز من الخلايا فإنه سيمثل كثيرا في مكتبـة cDNA علـى عكـس الجـين A الـذي لاينسـخ كثيرا في هذا الطراز من الخلايا .

وتتميز هذه المكتبة عن مكتبة الجينوم بما يلى:

- أن المكتبة تحتوى على إكسونات exons فقط، وهى الأجزاء المكونة للجينات، وبالتالى فالجين يوجد بطريقة غير متقطعة، وبالتالى فإن حجم المكتبة هنا يكون أقل ولكن ذو فعالية أكبر.
- أن المكتبة هنا خاصة بنشاط الخلايا التى أخذ منها m-RNA ، فهى لا تحمل الجينوم كله، وذلك يسهل الدراسات الخاصة بهذا الطراز من الخلايا - ويفيد ذلك فى دراسة تعبير الجينات فى الأمراض الوراثية الخاصة بخلايا معينة.
- فى هذه الطريقة تجهز مكتبة لكل طراز من الخلايا.
- أن هذه المكتبة تسمح بتتبع أنشطة طراز معين من الخلايا عبر مراحل تكوينية مختلفة والتى تمر بها هذه الخلايا.
- يمكن استخدام أجزاء من مكتبة c-DNA لإنتاج بروتين معين عن طريق نقلها إلى البكتيريا، أما نقل أجزاء من مكتبة الجينوم إلى البكتيريا لهذا الغرض فهو عديم الجدوى حيث أن البكتيريا تفتقد إلى آلية فصل الإنترونات وربط الإكسونات .

التقنيـات الحديثـة
فـى التعامل مع المادة الوراثية

على مدى العقود الثلاثــة مـن القـرن العشـرين تطـورت التقنيـات المتعلقـة بدراسـات المـادة الوراثية تطورا كبيرا بما أدى إلى ثورة فى المعلومات فـى مجـال الوراثـة الجزيئيـة، وفتـح آفـاق جديدة فى المجالات الزراعية والطبيـة مثـل الحصـول علـى اللقاحـات Vaccines والهرمونـات Hormones وتشخيص الأمراض الوراثية والأمراض الطفيلية فى الإنسان وحيواناته النافعة.

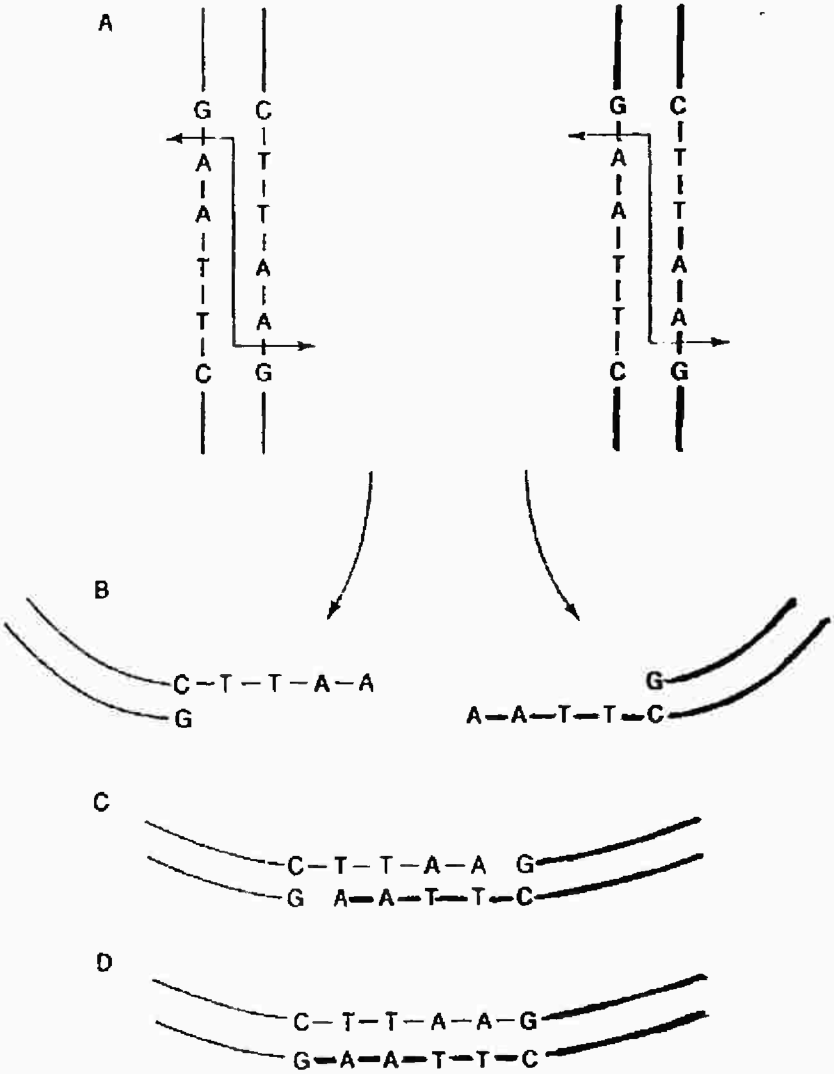
وتحتاج المعامل التى تقـوم بـهذه الدراسـات إلى تجـهيزات وأجـهزة وأدوات معمليـة خاصـة فضلاً على مواد كيميائية وانزيمـات علـى درجـة عاليـة مـن النقـاوة كمـا أن الجينـات ونواقـل الجينات Vectors وسلالات البكتريا المستعملة يتم الحصول عليها من شركات عالمية متخصصـة فى هذا المجال.

وقد بادرت بممارسة بعض هذه التقنيات كثير من مواقع البحث العلمى فى مصر مثــل مركـز البحوث الزراعية والمركز القومى للبحـوث بـالدقى ومركـز بحـوث جامعـة الإسـكندرية ومعمـل ومراكز بحوث البيتكنولوجى والبيولوجيا الجزيئية فى بعـض كليـات العلـوم والطـب والصيدلـة والطـب البيطـرى والزراعـة بالجامعـات المصريـة. حيــث تم تجـهيز هــذه المراكــز والمعــامل باحتياجاتها المعملية، كما أرسل عدد من البعثـات لهـذا الغـرض إلى الـدول المتقدمـة فـى هـذه الدراسات. والحق فإن الرواد من أبناء مصر فى هذا المجال يبذلون جهودا عملاقة من أجل تعلم وتعليم هذه التقنيات الحديثة، إلا أن الأمر يحتـاج إلى تجميـع الجـهود وفـق خطـة عامـة ذات أهداف محددة مرتبطة بطموحاتنا الاقتصادية بعناصرها الصحية والزراعية والصناعية والبيطرية.

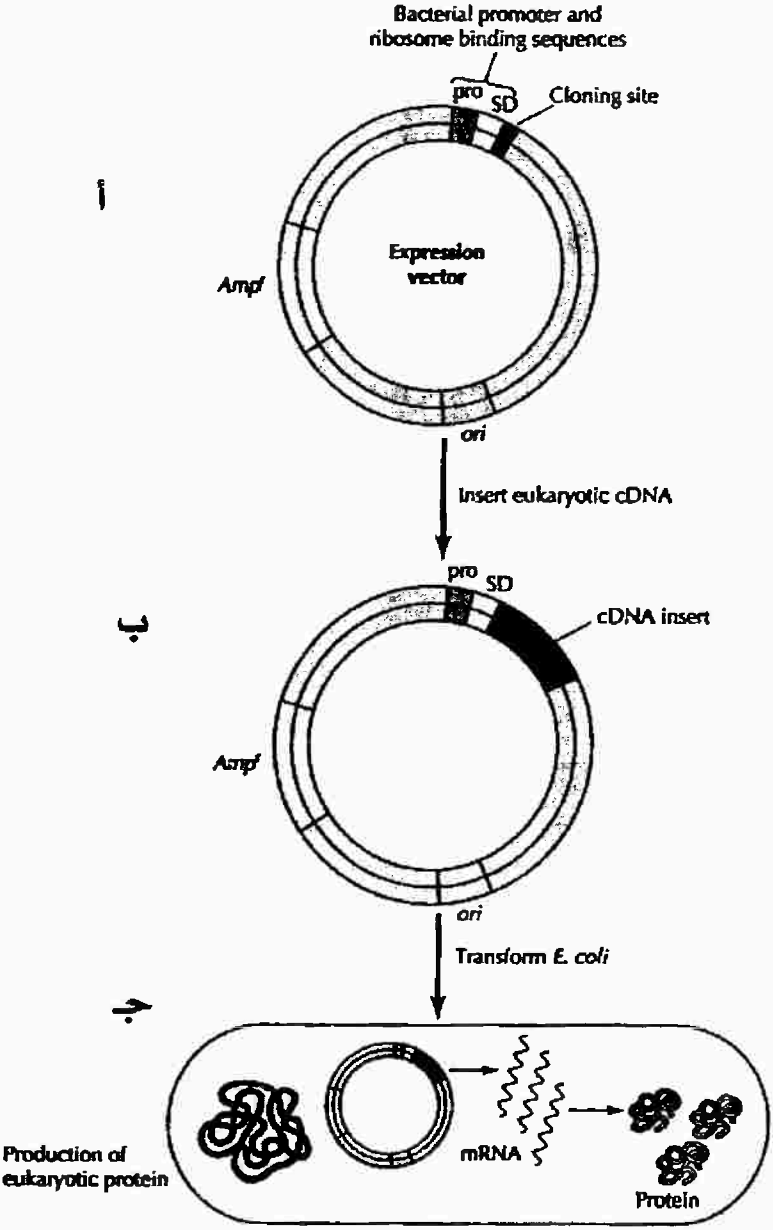
وقد تم عرض بعض هذه التقنيـات فـى مواقـع أخـرى مـن هـذا الكتـاب، وفيمـا يلـى نبـذة مختصرة عن بعض التقنيات التى لم يشر إليها فى هذا المجال.

حمض DNA معاد الاتحاد Recombinant DNA

يقصد بذلك إجراء إلتحام أو ربط اصطناعى لحمض DNA من مصدرين مختلفين، ولكـى يتـم ربط جزيئان من حمض DNA معا، لابد أن يتم قطع (أو هضم digesting) كل منهما باستخدام إنزيم القصر نفسه حتى تتوالف منطقة قطع أحدهمـا مـع منطقـة قطـع الجـزئ الآخـر. ويقصـد بالتوالف هنا أن يتوافق ارتباط القواعد النيتروجينيــة (شـكل ٣٨)، ويمكـن بـهذه الطريقـة ربـط المادة وراثيه لأنواع مختلفة من الكائنات البعيدة عن بعضها من الناحية التصنيفية. ويلزم إنزيـم «ليجيز Ligase » لتحقيق هذا الربط. وتعرف هذه التقنية بصفة عامة باسم «تقنية القص واللزق» أو تقنية اللحام Welding.



(شكل ٣٨) حمض DNA من مصدرين مختلفين يرجى عمل اتحاد بينهما للحصول على حمض معاد الاتحاد **Recombinant DNA** . يجرى قص الحمضين بإنزيم القصر نفسه (A) ينتج عن ذلك أطراف موروبة لزوائدها التتابعات نفسها (B). ارتباط القواعد المتقابلة من المصدرين المختلفين (C). وأخيرا يجرى الربط النهائي للقطع باستخدام إنزيم **ligase** (D).



(شكل ٤٠) الحلقة العليا (أ) تمثل ناقل vector لحمل حمض DNA من مصدر مخالف – وقد يكون هذا الناقل بلازميد. الناقل هنا يحتوى على (الدافع) promoter مما يعنى أن إتحاد الجين المنقول مع الناقل (ب) يضمن نسخ الجين المنقول إلى m-RNA ثم ترجمته إلى بروتين إذا ما أدخل الناقل إلى البكتيريا (جـ).

ويرجع الفضل فى الحصول على حمض DNA معاد الاتحـاد لأول مـرة إلى العـالم الأمريكـى «بول برج» Paul Berg، وقد حصل «برج» على جائزة نوبل فى عام ١٩٨٠ تقديرا لذلك.

وقد أدت تطبيقات تقنية حمض DNA معاد الاتحاد فى إتجاهات متعددة إلى نشـــأة تيـار جديد من الدراسات التى عرفت باسم «الهندسة الوراثية Genetic engineering ». وقـد تمكـن العلماء من خلال ذلك من الحصول على كائنات معدلة جينيا Genetically-modified Creatures فأصبح لدينا بكتريا معدلة الجينات، ونباتات معدلة الجينـات، وحيوانـات معدلـة الجينـات، فاكتسبت هذه الكائنات بذلك خصائص وصفات لم تكن لها، واستطاع الانسان أن يوظـف ذلـك لصالحه، ويوضح الشكل الملون رقم (٣٩) نقل جين الإنسولين من كروموسوم بشرى إلى بلازميـد البكتيريا بعد أن تم قص كل منهما بإنزيم قصر. وبعد ذلك يتم إدخال هذا البلازميـد المعـدل إلى البكتيريا بغرض إكثار جين الإنسولين. ويوضح الشكل رقم (٤٠) نموذجا آخر قام فيه البلازميـد المعدل بإنتاج m-RNA والذى ترجمت شفراته – داخل البكتيريا – إلى البروتين المطلوب. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المطلوب نقله لابد أن يوضع فى موقع معين فى البلازميد حتـى تتوفر لـه الآلية للعمل.

وقد أنشئت شركات عالمية لإستثمار الهندسة الوراثيـة وأنفقت بلايـين الـدولارات فـى هـذا المجال. ومن هذه الشركات :

Dow Chemical, Du Pont. Monsanto, Novartis, Pioneer Hi-Bred, Egr Evo.

ومن التجارب الشهيرة فى مجال نقل جين إلى البكتريا بغرض توطينه فيها لأغـراض علميـة متعددة ما استخدمت فيه الفيروسات والبلازميدات كنواقل Vectors لهذا الجين حيث يتم ربط الجين المطلوب مع المادة الوراثية للفيروس أو البلازميـد. ويمكـن تمييز هـذه النواقـل إلى نواقـل استنساخ Cloning Vectors تقوم بمضاعفة الجين Gene replication or gene Cloning ، وطـراز آخر يعرف باسم «النوافل المعبرة» Expressive vectors وهـذه تكـون مجـهزة بالآليـة اللازمـة لنسـخ Transcription الجـين الى حمـض m-RNA وهـذا بـدوره تـتم ترجمتـه Translation إلى البروتين، وبذلك يكون الجين قد عبر عن نفسه.

وفى كثير من التجارب يجرى إدخـال النـاقل Vector الحـامل للجـين المطلـوب إلى داخـل البكتريا، وتسمى هذه الخطوة Transformation ويتم ذلـك بمعاملـة البكتيريـا بمحلـول كلوريـد كالسيوم أو بإخضاعها لتيار كهربائى تحت ظروف خاصـة فيمـا يعـرف باسـم electroporation ويسمى الجهاز المستعمل electroporator وتوصف البكتريا المعده – بـهذه المعـاملات – لدخـول الناقل بأنها Competent bacteria (وفى حالة نقل الجـين إلى كـائن حـى مـن حقيقيـات النـواه Eukaryotes يطلق لفظ Transfection على إدخال الجين (المنقول) وبإكثار البكتيريـا يتـم إكثـار

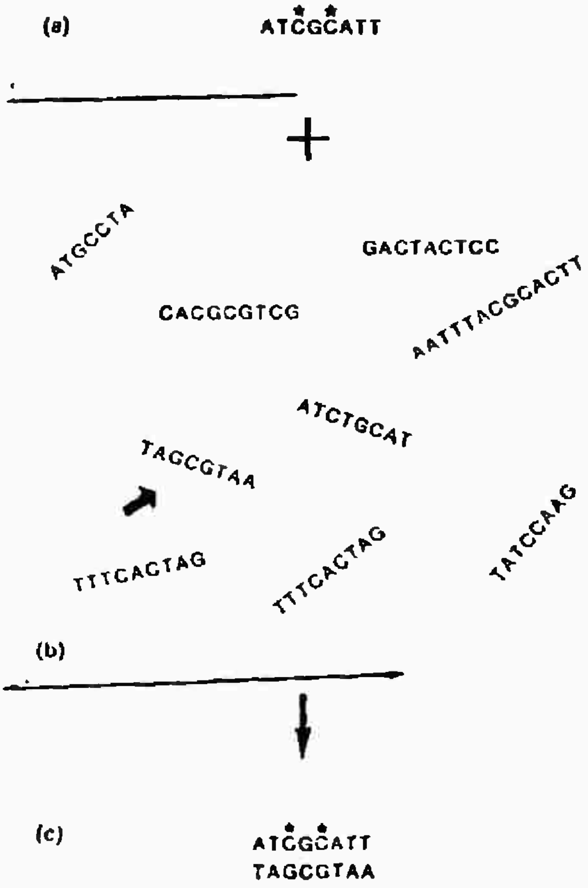
الجين أى نسخه Cloning. والبلازميدات عبارة عن حلقات صغيرة من حمض DNA توجد فى سيتوبلازم بعض طرز البكتيريا بالإضافة إلى الجزء الأساسى من حمض DNA ، وهو الجزئ الأكبر حجما. وقد يحتوى البلازميد جينات تحمى البكتيريا من بعض السموم فى البيئة مثل إفرازات بعض الفطريات وقد قام العالم ستانلى كوهين Stanley Cohen بإعداد البلازميد PSC101 بحيث يكون مقاوما للمضاد الحيوى «تتراسيكلين» Tetracyclin، وقام العالمان بوليفارو رودرجوز Bolivar & Rodriguez بإعداد البلازميد PBR322 بحيث يكون مقاوما للمضاد الحيوى «أمبسلين» Ampecillin. وتفيد هذه الخاصية فى التحقق من وجود البلازميد - والجين المنقول - إلى داخل البكتيريا، حيث أنه عند تعريض البكتيريا إلى المضاد الحيوى فلن يعيش منها ويتكاثر سوى الأفراد التى دخل إليها البلازميد. ويطلق على التميز بين البكتيريا التى نقل إليها الجين وتلك التى لم يدخل الجين إليها اسم «الفرز» Screening.

وهناك نواقل Vectors أخرى تستخدم فى حمل الجين ونقله غير البلازميدات، كما أن هناك كائنات أخرى غير البكتيريا - مثل الفطريات - استخدمت فى استنساخ الجين وترجمته.

وقد استطاع العلماء تخليق كروموسوم خميرة إصطناعى Yeast Artificial Chromosome(YAC) بغرض استخدامه كناقل Vector للجين المراد إكثاره (نسخه Cloning) داخل الخميرة ويستطيع هذا الكروموسوم حمل جين كبير الحجم يصل إلى ألف كيلوبيز (مليون من أزواج القواعد). ويتكون هذا الكروموسوم من القطع الطرفيه Telomeres للكروموسوم والسنترومير Centromere وكذلك التتابعات الضرورية لتضاعفه.

مجسات حمض DNA (DNA Probes)

هى قطع من شريط واحد من حمض DNA ، يتكون كل منها من تتابع معين من النيوكليوتيدات تحمل النظير المشع (^{32}P) Isotope، وتجهز هذه المجسات للإرتباط (أو للتهجين hyberdize) مع شريط حمض DNA ذو تتابعات نيوكليوتيدات متممة Complementary Sequence يستهدف التحقق من وجوده. ويوضح شكل (٤١) عند أعلاه شريط المجس محتويا النظير المشع الذى يرمز له بالنجوم. ويوضح الشكل أيضا قطع من شريط حمض DNA التى يطلب البحث عند أحدها. وفى أسفل الشكل نجد المجس قد تهجن مع قطعة معينة - دون بقية القطع - وهى القطعة التى تحتوى على تتابع نيوكليوتيدات متممة لتلك التى يحملها المجس. ويتم التعرف على القطعة المطلوبة والمجس المرتبط بها عن طريق تقنية خاصة يتم بها الكشف عن المواد المشعة تعرف باسم «التشعيع الذاتى» Autoradiography. وغنى عن البيان أنه كلما كان المجس يحتوى على عدد أكبر من التتابعات كلما كانت قدرته أكبر على الارتباط (فقط) بالشريط المطلوب.

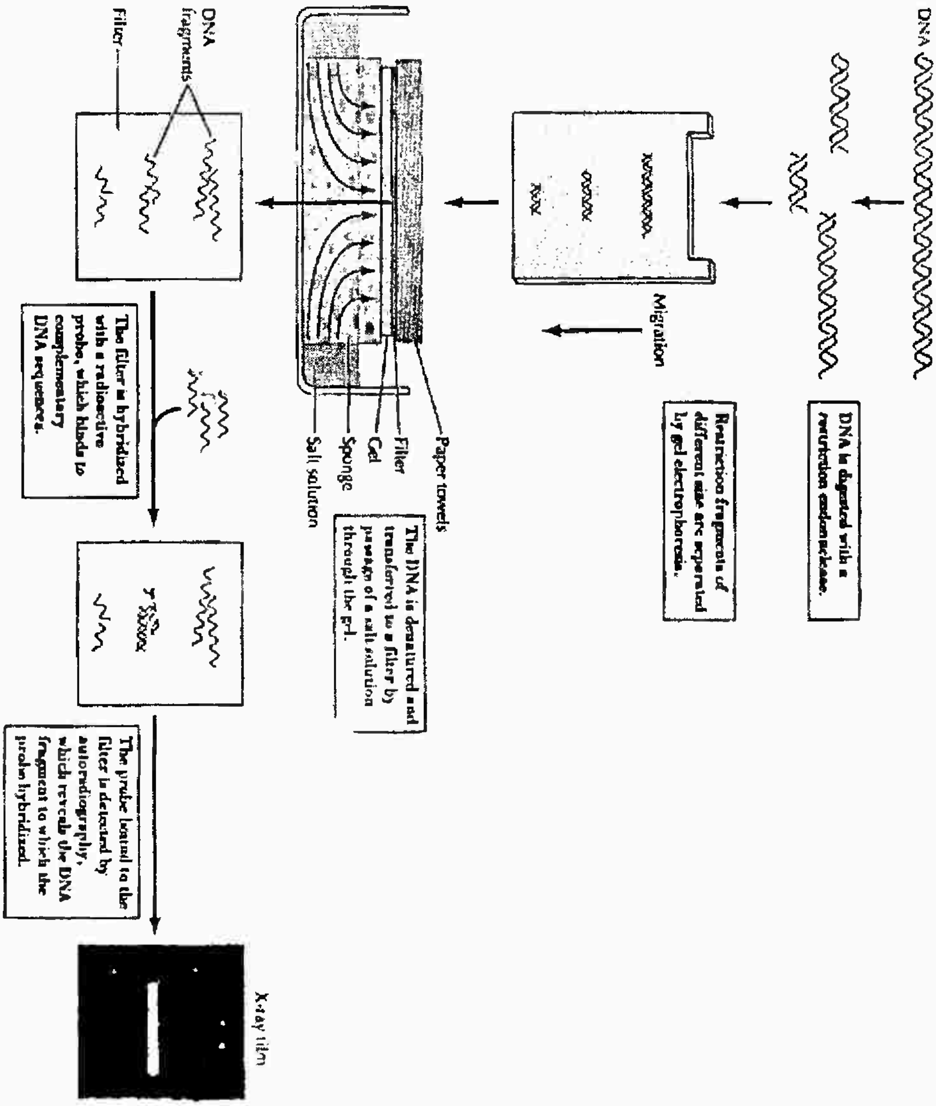


(شكل ٤١) استخدام مجس DNA probe في التعرف على تتابع معين من حمض DNA. المجس يرى في الجزء (a) من الرسم. السهم في الجزء (b) يشير إلى قطعة DNA التي تتكامل مع المجس. الجزء (c) يوضح اتحاد المجس مع قطعة DNA المطلوبة . النجوم في الرسم ترمز إلى أن المجس مشع.

وتعرف ثلاثة طرز من مجسات حمض DNA:

(أ) حمض DNA المتمم : Complementary DNA (cDNA)

وهي تحضر من حمض m-DNA باستخدام انزيم النسخ العكسي Reverse Transcriptase ولأنها تتكون أمام شريط m-RNA فإنها تتكون من تتابعات حمض DNA الموجودة في المناطق المعروفة بإسم إكسونات exons فقط، ويتراوح طول المجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.



(شكل ٤٢) طريقة سازرن (ارجع إلى المتن)

(ب) مجسات جينومية Genomic Probes

وهى قطع من حمض DNA تحوى إكسونات exons أو إنترونات introns وقد لا تحتوى جينات . ويتراوح طول المجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.

(جـ) مجسات قليلة النيوكليوتيدات Oligonucleotide Probes

وهى تتكون من عدد يتراوح بين ٢٠ – ٣٠ نيوكليوتيد . ومن الجدير بالذكر أن هناك مجسات تحضر من حمض m-RNA.

طريقة سزرن لإلتقاط حمض DNA (Southern Blotting)

تهدف هذه الطريقة إلى التعرف على جزء معين من حمض DNA يحمل تتابعات معينة في تحضير دائم. وقد ابتكر هذه الطريقة الباحث إدوارد سزرن Edward Southern من قسم علم الحيوان في جامعة إدنبرة في سكوتلندة ونشرها في مجلة J. Mol. Biol عام١٩٧٥. وفيما يلى خطوات عمل هذه الطريقة : (شكل ٤٢)

- يجرى هضم للمادة الوراثية بواسطة إنزيم قصر Restriction enzyme وبذلك يتم تكسيرها إلى قطع صغيرة منها القطعة المطلوب تحديدها.
- يجرى فصل كهربائى جيلاتينى gel electrophoresis لهذه القطع فتكون شرائط على لوح الجيلاتين gel يحتل كل منها موقعه حسب طوله.
- تؤخذ صورة للوح الجيلاتين وعليه شرائط حمض DNA .
- يغمر لوح الجيلاتين فى محلول قلوى (أيدروكسيد صوديوم) ويعمل ذلك على فصل الشريطان (المكونان لقطع حمض DNA بعضهما عن بعض، ويعرف ذلك باسم Denaturation، حيث تصبح المادة الوراثية على شكل شرائط Strands.
- يتم التقاط شرائط حمض DNA أى نقلها من لوح الجيلاتين إلى لوح من نيترات السليولوز Cellulose nitrate filter فيما يعرف باسم «إلتقاط سزرن» Southern blotting ، وفى هذه الطريقة تغمس أطراف ورقة ترشيح ماص فى صانيه تحتوى على سائل معين، ثم يوضح فوقه لوح الجيلاتين الذى تقع عليه شرائط حمض DNA ، ويوضع لوح نيترات السليولوز فوق لوح الجيلاتين. ثم يوضع فوق لوح السليولوز رزمة من ورق الترشيح الماص يعلوها ثقلا زنته حوالى كيلوجرام واحد، فتنتقل بذلك شرائط حمض DNA إلى لوح نيترات السليولوز تحت تأثير الحركة الصاعدة للمحلول من خلال ورق الترشيح.
- تعامل شرائط حمض DNA على لوح نيترات السليولوز بمجس probe من شريط DNA الموسوم بالفوسفور المشع والذى يحمل التتابعات المكملة لأحد شريطى جزىء DNA المراد

البحث عنه وبذلك يتم تهجينه hybridization أى إتحاده معه إن وجد. يغسل لوح السليولوز لإزالة المجسات غير المرتبطة. يستطيع الباحث مشاهدة موقع الجزئ المهجن وذلك باستخدام الضوء فوق البنفسجى. كما يمكن تصويره بفيلم أشعة إكس. وفى النهاية تجرى مضاهاة موقع هذا الجزئ مع شرائط DNA التى سبق التقاط صورة لها وهى على لوح الجيلاتين.

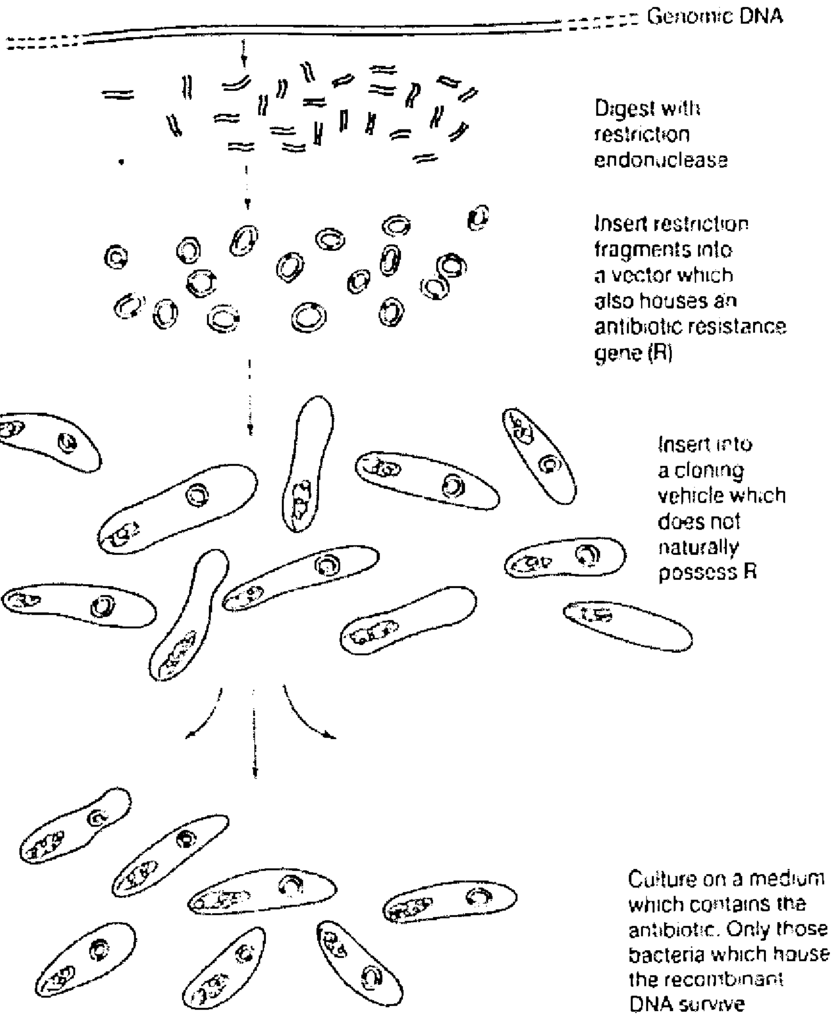
ولعل القارئ يلاحظ أن اسم العالم الذى ابتكر هذه الطريقة Southern يعنى «الجنوبى». ومن الطريف أن تسمية بعض التقنيات الأخرى إرتبطت باسم هذه التقنية، فهناك تقنية سميت «الالتقاط الشمالى Northern blotting» وهى خاصة بحمض RNA، كما أن هناك تقنية تعرف باسم «الالتقاط الغربى Western blotting» وهى خاصة بالبروتينات. وتجدر الإشارة إلى أن إسما هاتين التقنيتين هما تعبيران رمزيان شاعا فى المعامل Laboratory Jargon، وليس هنا ضرورة لشرح تفصيلات هاتين التقنيتين.

بناء خريطة جينات عن طريقة تقنية بندقية الرش

Shotgun Construction of a genomic gene library

يمكن بهذه الطريقة تحديد أى جين من جينات الجينوم المحملة على البكتيريا - فيما يسمى مكتبة الجينوم genomic DNA library - وذلك بمعلومية البروتين الذى ينتجه هذا الجين. وتفصيل الأمر كما يلى: (شكل ٤٣).

- يتم تكسير الجينوم بعدد من إنزيمات القصر إلى عشرات الآلاف من القطع Fragments قد يشمل كل منها جين أو أكثر أو جزء من جين أو إنترون أو جزء من إنترون. (شكل ٤٣ أ).
- يتم تحميل الأجزاء المقطعة من الجينوم على المادة الوراثية لأعداد ضخمة من البكتريا، ويشبه هذا الأمر - مجازا - وكأننا أطلقنا على مزرعة البكتيريا طلقة من بندقية رش مملوءة بقطع من المادة الوراثية، وبذلك ينتج لدينا ما يسمى «مكتبة الجينوم» Genomc gene library.
- يستهدف بعد ذلك البحث عن الجين فى هذه المكتبة، وهو عمل شاق يشبه البحث عن إبرة فى كومة من القش a needle – in – the – haystack، أو كالبحث عن معلومة معينة فى كومة من الكتب يختلط فيها الحابل بالنابل a higgledy – piggledy heap of books. ويمكن التحايل لتحديد الجين المطلوب بمعلومية تتابع الأحماض الأمينية فى البروتين الذى ينتجه هذا الجين، وذلك باستكمال الخطوات كما يلى:

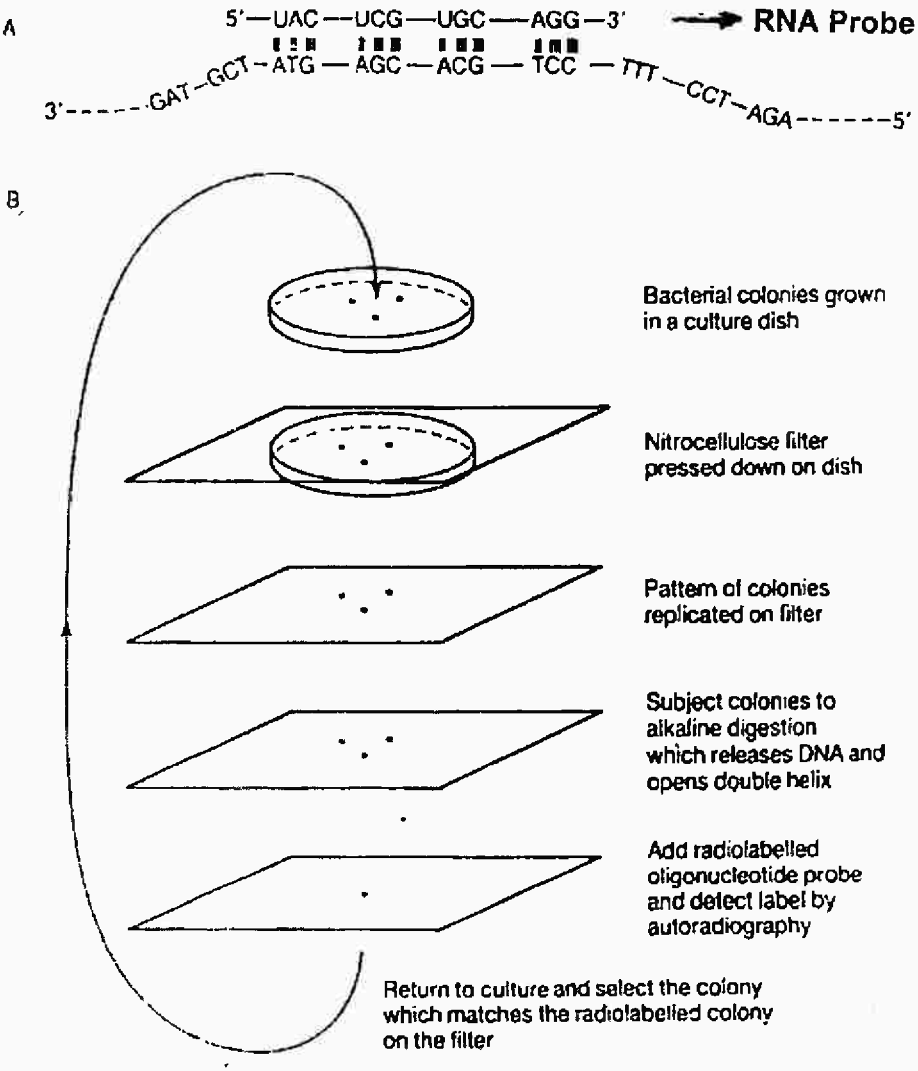


(شكل ١٤٢)
تحميل الجينوم على البكتيريا باستخدام تقنية بندقية الرش

NH_2 --------- Tyr — Trp — Cys — Arg ----------- COOH   Polypeptide

5'—UA$^{U}_{C}$ —UGC —UG$^{U}_{C}$ —AG$^{A}_{G}$ —3'   mRNA coding sequence incorporating a radioisotope label

(شكل ٤٣ ب) تخليق مجس RNA Probe عن طريق الاستعانة بتتابع الأحماض الأمينية فى سلسلة عديد الببتيد



شكل (٤٣ حـ)

استخدام مجس **RNA probe** فى البحث عن الجين

فى مستعمرات البكتيريا التى تحمل الجينوم

نحن والعلوم البيولوجية

فى مطلع القرن الحادى والعشرين

الدكتور منير على الجنزورى

أستاذ بكلية العلوم جامعة عين شمس

الجزء الأول

دار المعارف

تقنية «تعدد أطوال قطع القصر»

Restriction Fragment length polymorphism (RFLP)

تعرف هذه التقنية إختصارًا بكلمة «رفلب»، وهى تعتمد على وجود اختلاف بين الأفراد من حيث المواقع التى تعمل عندها إنزيمات القصر فى المادة الوراثية مما يترتب عليه اختلاف أطوال قطع حمض DNA الناتجة عن المعاملة الإنزيمية. وينشأ إختلاف مواقع القطع التى يعمل عندها الإنزيم فى الأفراد نتيجة حدوث طفرات فى طرز النيوكليوتيدات فى مواقع معينة. بعد ذلك يجرى فصل لقطع DNA باستخدام الفصل الكهربى على ألواح الجيلاتين gel electrophoresis ثم يتم التقاط شرائط حمض DNA من لوح الجيلاتين إلى لوح نيتروسليولوزى nitrocellulose filter وهى التقنية المعروفة باسم «إلتقاط سزرن Southern blotting» ثم يعامل لوح النيتروسليولوز بواسطة مجس probe يناسب المناطق من الجينوم التى تختلف عندها مواقع القطع بإنزيم القصر A probe derived from the polymorphic region وسيترتب على ذلك تهجن hybridization المجس مع أطوال مختلفة من قطع DNA فى العينات المختلفة، ويظهر ذلك فى صور لوح النيتروسليولوز التى تلتقط بأفلام أشعة (X)، وبالطبع يستدل على إختلاف أطوال قطع DNA عن طريق إختلاف مواقع الشرائط.

ويوضح (شكل ملون رقم ٤٤) قطعتين متناظرتين من حمض DNA كلا منهما من فرد مختلف وطول كل منهما (٩) كيلوبيز (الكيلو بيز يساوى ألف من أزواج النيوكليوتيدات)، حيث يقوم انزيم القصر BamH1 بقطع الجزئ رقم (١) عند ثلاثة مواقع فى التتابع GGATCC، فينتج لدينا قطعتين الأولى طولها (٤) كليوبيز، والثانية طولها (٥) كيلو بيز. أما الجزئ رقم (٢) فقد حدثت به طفرة فى الموقع الأوسط غيرت التتابع عنده إلى GGGTCC مما جعل إنزيم القطع Bam H1 لايعمل عند هذا الموقع، وبالتالى سينتج عندها قطعة واحدة طولها ٩ كيلوبيز.

وعند استخدام المجس على لوح النيتروسليولوز فإنه فى الجزئ رقم (١) سيرتبط مع قطعة من جزىء DNA طولها ٤ كيلوبيز ولكنه فى الجزىء رقم (٢) سيرتبط مع قطعة من جزئ DNA طولها ٩ كيلوبيز. وبالطبع فإن كل قطعة سيكون لها موقعا مختلفا على لوح النيتروسليولوز، وبهذا تستخدم هذه التقنية فى التمييز بين الفردين. وتجرى هذه التقنية عادة باستخدام عدد من إنزيمات القصر لتزداد فعاليتها.

وقد تنوع تطبيق هذه التقنية تنوعا كبيرا، وعلى سبيل المثال نشر فى عدد يونيو١٩٨٠من مجلة Proc. National Acad Sci بحثا أجراه W, Brown من جامعة كاليفورنيا عن تطبيق هذه

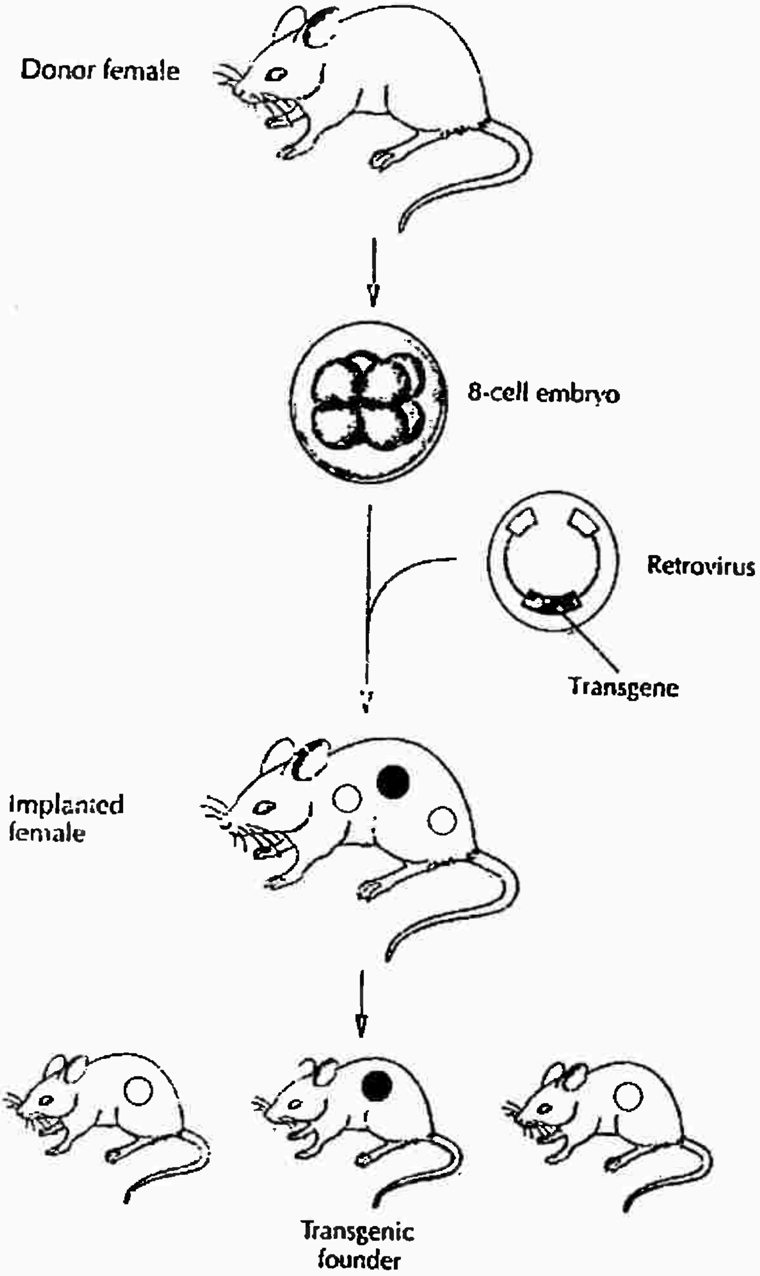
التقنية على حمض DNA مستخرج من ميتوكوندريا أفراد من مناطق جغرافية مختلفة وأعراق متباينة. وفى عدد فبراير ١٩٨٤ من المجلة نفسها نشر بحثا أجراه سبعة علماء من الولايات المتحدة للتمييز بين الأنواع والسلالات المختلفة لدودة مرض البلهارسيا من جنس *Schistosoma* . وفى عدد رقم (٩٦) لعام ١٩٨٨ من مجلة Parasitology نشر ستة من الباحثين من أمريكا دراسة عن استخدام هذه التقنية للتمييز بين الديدان الاسطوانية المسببة للأمراض. وفى العدد رقم (٥٧) لعام ١٩٩٣ من مجلة Molecular and Biochemical Parasitology نشر باحثان من استراليا دراسة عن تطبيق هذه التقنية للتمييز بين أنواع وسلالات الدودة المفلطحة من جنس *Echinococcus*. وفى العدد (٦٨) لعام ١٩٩٤ من مجلة J. Helminthology نشر أربعة باحثين من الرويال هولواى كولدج والامبريال كولدج فى انجلترا منهم «جون لويس John Lewis» عن تطبيق هذه التقنية للتمييز بين السلالات المعملية والسلالات البرية للدودة الاسطوانية من نوع *Heligmosomoides polygyrus* . وفى العدد (٨٧) لعام ١٩٩٦ من مجلة Euphytica نشر باحثان من إيرلندة دراسة عن تطبيق هذه التقنية على حمض DNA من ميتوكوندريا خلايا نبات الفول *Vicia faba*.

تقنية تعديل جينات الحيوانات Transgenic Methodology in Animals

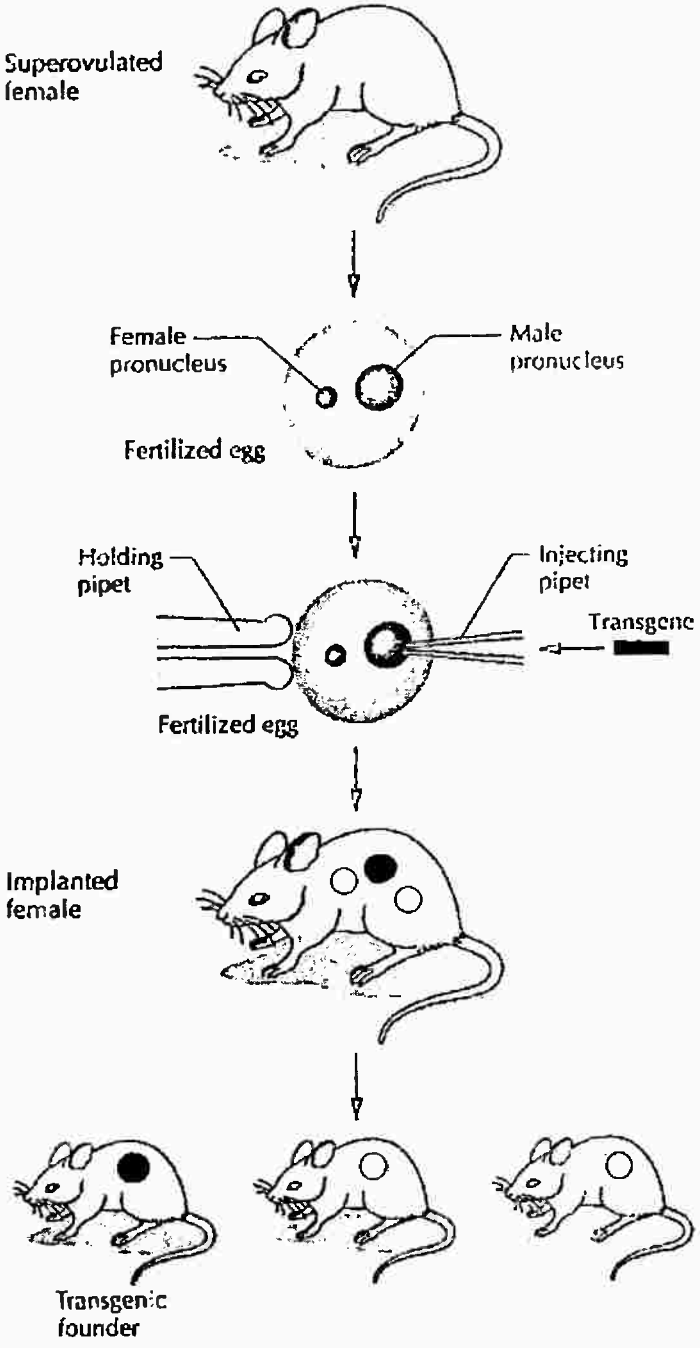
يعتبر نقل الجينات إلى الحيوانات لتكتسب صفات جديدة – تحكمها الجينات المنقولة – حلما أو عملا من أعمال الخيال الذى أصبح حقيقة واقعة بفضل عقول العلماء. وقد اتبع العلماء الطرق الثلاث الآتية:

أولا : طريقة نقل الصفة باستخدام حامل فيروسى Retroviral Vector

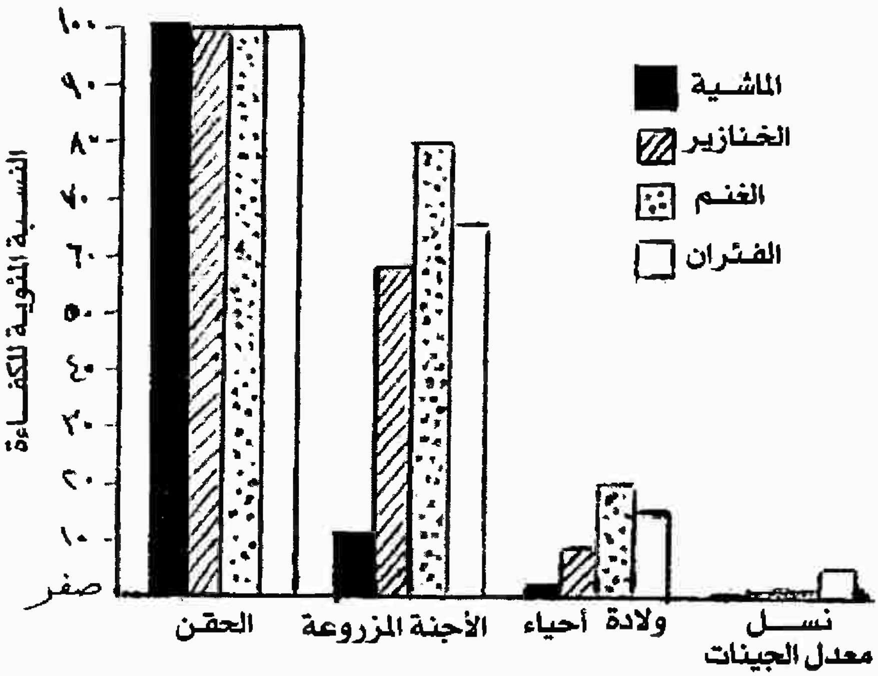
وفيها يدخل الجين محمولا على الفيروس إلى الجنين المبكر للفأر فى طور الثمان خلايا ثم يزرع الجنين فى جدار رحم أنثى فأر تعرف باسم Foster mother (شكل ٤٥) . ويمكن الكشف عن الجين فى الخلايا الجسمية للمواليد بقطع قطعة من طرف الذيل والبحث فيها عن الجين المنقول وذلك بتقنية التقاط سزرن Southern blotting أو تقنية PCR. كما أن الأمر يقتضى تزويج الأفراد الناتجة لتحديد الحيوانات التى تحمل خلاياها التناسلية الجين المنقول ذلك أن الجين قد يكون اقتصر وجوده – على مدى مراحل التكوين الجنينى – على الخلايا الجسمية دون الخلايا التناسلية. ولكن لهذه التقنية بعض السلبيات منها أن الفيروس لا يستطيع أن يحمل جينا يزيد حجمه على ٨ كيلوبيز، كما يعترض البعض على تطبيق هذه التقنية على الحيوانات التى تستخدم كغذاء تخوفا مما قد يحمله الفيروس المستخدم فى التقنية من أخطار.



(شكل ٤٥) الحصول على حيوان معدل الجينات عن طريق نقل الجين باستخدام فيروس



(شكل ٤٦) الحصول على حيوان معدل الجينات عن طريق حقن الجين فى النواة الذكرية بالزيجوت



تعديل الجينات: نسب كفاءة تقنية حقن DNA

ثانيا : طريقة حقن الحمض النووى DNA microinjection Method

تتلخص هذه الطريقة فى حث مبيضى أنثى الفأر على زيادة التبويض Superovulation، وذلك عن طريق الحقن بمصل أنثى مهره Pregnant mare's serum، وبعد ٢٤ ساعة يعاد الحقن بهرمون منشط المناسل المشيمى البشرى Human chorionic gonadotrophin مما يدفع المبايض إلى إنتاج حوالى (٣٥) بويضة بدلا من (٥–١٠) بويضات فى الحالة العادية ثم يجرى تزاوج لهذه الأنثى ثم تذبح لتؤخذ البويضات المخصبة من قنوات البيض. تفحص البويضات بمجهر تشريح حيث ترى فى البويضة المخصبة نواة الخلية الأنثوية Female pronueleus، ونواه الخلية الذكرية male pronucleus (شكل ٤٦) يجرى حقن الجين فى نواة الخلية الذكرية – وهى الأكبر حجما. تعاد البويضات إلى رحم فأرة يطلق عليها اسم Foster mother تم تهيئة رحمها لاستقبال الاجنة، وذلك بجعلها تتزاوج مسبقا مع ذكر مع مراعاة أن يكون هذا الذكر لا ينتج حيوانات منوية Vasectomized male حتى لا يخصب البيويضات. يتم الحصول على المواليد بعد حوالى ٣ أسابيع من وضع البويضات Egg inoculation ثم يجرى تحديد الأفراد التى أصبحت معدلة جينيا Transgenic بالأسلوب نفسه الذى ذكر فى الطريقة الأولى. ومن سلبيات هذه الطريقة موت الكثير من البويضات المخصبة نتيجة الحقن، وأن الجين يرتبط عشوائيا بالجينوم، كما أن كل الخطوات اللاحقة تعانى نسبة عالية من الفشل (الرسم البيانى).

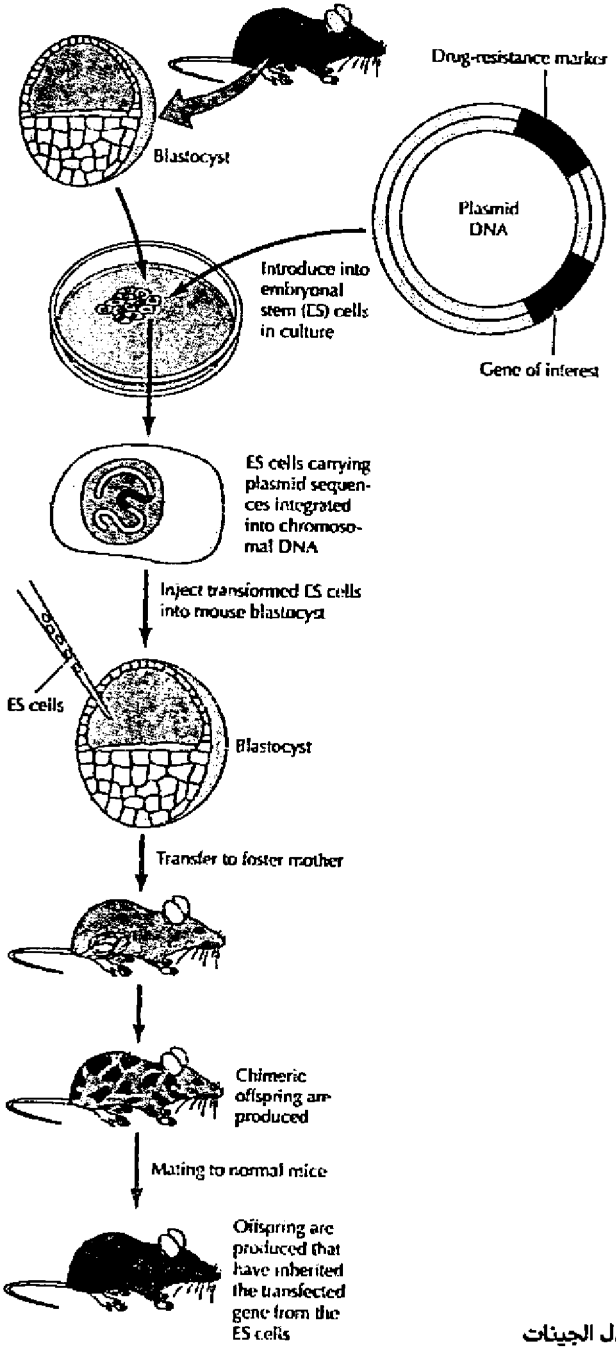
ثالثا : طريقة خلايا الأساس الجنينية المهندسة وراثيا

Engineered Embryonic Stem Cell method

خلايا الأساس الجنينية فى الثدييات هى الخلايا المكونة لكتلة الخلايا الداخلية Inner Cell mass فى الطور الجنينى المسمى «كيس البلاستيولا أو البلاستوسست Blastocyst». وقد وجد أن هذه الخلايا إذا زرعت فى أطباق زجاجية فإنها تحتفظ بقدرتها على التميز Differentiation لتعطى كافة طرز خلايا الجسم، ولهذا توصف هذه الخلايا بأنها متعددة القدرة Pluripotent embryonic stem cells . وقد نجحت هذه الطريقة مع الفئران mice ، ومن المأمول أن تطبق على الحيوانات ذات الأهمية الاقتصادية.

وتبدأ هذه الطريقة بأخذ بضعة خلايا من كتلة الخلايا الداخلية للبلاستوست (شكل ٤٧) – وتوصف بأنها «بلاستوسست معطيه» Donor blastocyst – وتعامل بالجين المطلوب إدخاله – وهى الخطوة التى تعرف باسم Transfection ، وفى هذه الطريقة تجرى تقنية معينة لإختبار الخلايا التى تم فيها ربط الجين فى المواقع المحددة من الجينوم مما يعطيها ميزة على الطريقتين السابقتين. ثم يجرى إكثار فى الأطباق للخلايا التى دخل الجين فيها فى الموقع السليم ليجرى حقنها فى بلاستوسست مستقبله Recipient Blastocyst ثم تزرع هذه فى أرحام إناث معدة للحمل Pseudopregnant foster mothers لينتج لدينا صغار تحمل التعديل الجينى. ويتم بعد ذلك عمليات تزاوج للحصول على نسل يحمل التعديل الجينى فى خلاياه التناسلية بصورة نقية.

وفى ختام حديثنا عن التقنيات، تجدر الإشارة إلى أن هناك العشرات من التقنيات الأخرى الحديثة فى مجال البيولوجيا الجزيئية والتى تطبقها المعامل فى مختلف الدول المهتمة بهذا المجال.. وتسهم هذه التقنيات كل يوم فى جنى كثير من الثمار فى المجالات الطبية والزراعية والصناعية كما تسهم فى تعظيم إدراكنا لحقيقة المادة الوراثية.



(شكل ٤٧) الحصول على حيوان معدل الجينات
عن طريق تعديل جينات خلايا الأساس

العالم الأمريكى «فنتر» يبحث عن الجينات اللازمة لوجود حياة

نشرت مجلة نيوزويك الأمريكية فى عددها الصادر فى ٢٢ فبراير ١٩٩٩ موضوعا مثيرا تبناه معهد أبحاث الجينوم بالولايات المتحدة The Institute of Genomic Research (TIGR) وترأس فريق البحث « كلير فراسر Claire Fraser » رئيسة المعهد الذى أسسه كريج فنتر Craig Venter صاحب مشروع الجينوم البشرى. لقد جعلت فراسر وفريقها البحثى البكتريا عديمة الجدار المسماه *Mycoplasma genitalium* – التى لها ٤٧٠ جين – مادة لهذه الدراسة – حيث قاموا بتعطيل ١٧٠ جينا فيها – جينا واحدا فى كل مرة – ورغم ذلك استطاعت هذه البكتريا أن تعيش فى كل مرة – ويهدف العلماء من ذلك إلى تحديد ماهية أقل عدد من الجينات يلزم لوجود كائن حى. وقد سبقت الإشارة إلى هذه التجارب فى الفصل الأول من هذا الكتاب. ولخطورة هذا التوجه فى أبحاث الجينات على مستقبل البشرية لجأ المعهد إلى آرثر كابلان Arthur Caplan عالم الأخلاقيات فى مجال البيولوجيا بجامعة بنسلفانيا – الذى قام بدوره بتشكيل فريق بحثى من ٢٠ من خبراء اللاهوت والفلسفة والقانون والأخلاقيات لدراسة تداعيات تجارب كلير فراسر والتى تقف خلفها فكرة أن سر الحياة يكمن فى توليفة معينة من الجينات.

ويقينى أن الحياة ليست مجرد جزيئات مادية تنتظم وفق نسق معين، كما أن الروح بالقطع ليست كذلك. ومن المؤكد أن هذا المنحى من التفكير المادى الخالص بعيد عن الفطرة السليمة.

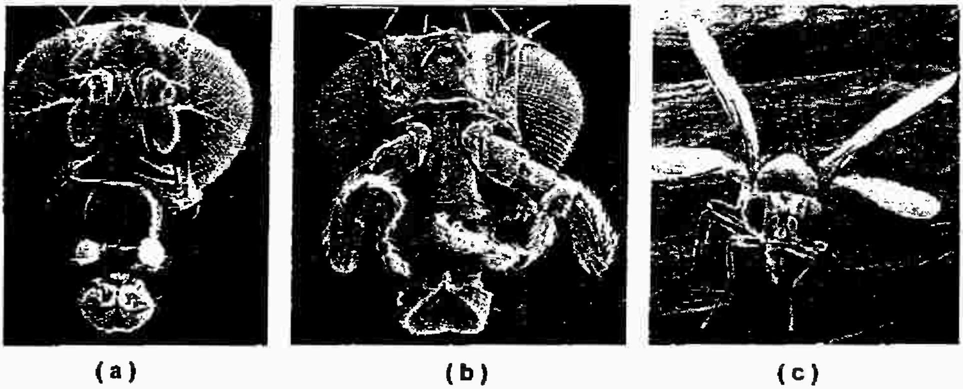
المادة الوراثية تحكم الكائنات الحية

أدت تجارب العلماء على المادة الوراثية على مدى العقود الثلاثة الأخيرة من القرن العشرين إلى إدراك مدى تعاظم دورها فى تحديد الصفات التركيبية والوظيفية للكائنات الحية بما فيها الإنسان. ونذكر هنا أمثلة توضح كيف تحكم المادة الوراثية الكائنات الحية.

لقد أثارت حركة الخلايا فى المراحل المبكرة للتكوين الجنينى وفق نظام خاص فضول العلماء، ذلك أن الخلايا توجه نفسها لتكوين طبقات جنينية محددة تنشأ عنها فيما بعد أنسجة وأعضاء الجنين. فعلى سبيل المثال، ما الذى يوجه الحلايا لكل تنتظم بطريقة خاصة لينتج عن ذلك التركيب الجنينى المعروف باسم (بلاستيولا) Blastula ؟ وما الذى يوجه خلايا البلاستيولا لتتحرك وفق برنامج خاص لتكون الطور الجنينى المعروف باسم (جاسترولا) Gastrula ؟

لقد أدرك العلماء مؤخرا أن ذلك كله يخضع للجنيات!! ومن أحدث الدراسات التى صدرت فى هذا الصدد بحثين نشرا فى عدد ٤ مايو ٢٠٠٠ من مجلة Nature كان أولهما عن سمك الحمار المخطط Zerba fish وقام به تسعة من علماء المملكة المتحدة وألمانيا، وكان الثانى عن أحد أجناس البرمائيات المعروف باسم *Xenopus* وقام به ستة علماء من أمريكا. وقد وجد العلماء أن الخلل فى هذه الجينات يؤدى إلى حدوث اضطرابات فى عمليات التكوين الجنينى وإنتاج مسوخ مشوهة.

وقد لقيت الاختلافات بين الطرفين الأماميين forelimbs والطرفين الخلفيين hindlimbs فى الحجم والشكل اهتمام العلماء من ناحية ماهية الجينات التى تؤثر فى التكوين الجين لهذه الأطراف. وقد استطاع العلماء – فى دراسات نشرت على مدى عامى ١٩٩٦، ١٩٩٧ - كشف حقيقة أن الطرفين الأماميين أو الأجنحة ينظم عمليات تكوينها الجنينى الجين Tbx 5، أما الطرفان الخلفيان فينظم عمليات تكوينها الجينى الجينان (Tbx 4 , Pitx –1). وفى فبراير ١٩٩٩ نشر بحث فى مجلة Genes and Development أجرى فى الولايات المتحدة الأمريكية على الفئران أوضح أن تعديل جيناتها لتصحب ناقصة فى الجين Pitx-1 أدى إلى أن أصبحت أطرافها الخلفية قصيرة ونحيلة العظام لتشبه بذلك الأطراف الأمامية. وفى دراسة أجراها باحثان من مدرسة الطب فى هارفارد ونشر فى مارس ١٩٩٩ تم تنشيط الجين Pit x-1 – المسئول عن الطرف الخلفى – فى أجنحة الكتكوت (الطرف الأمامى). وأسفر ذلك عن تضخيم الجناح ليصبح أشبه بالطرف الخلفى. ويتضح مما سبق مثالا لأهمية الدور الذى تلعبه المادة الوراثية فى تحديد مسار التكوين الجنينى.



(شكل ٤٨) تعديل جينات حشرة الدروسوفلا
(a) رأس الحشرة العادية
(b) ظهور أرجل فى موقع قرون الاستشعار بعد تعديل الجينات
(c) ظهور جناحان فى موقع دبوسا التوازن بعد تعديل الجينات

وفى السبعينيات قام الألمانى نوسلين فولهارد C. Nusslein Volhard والأمريكى إيريك فيشوس Eric F. Wieschaus بتجارب على الآلاف من أجنة ذبابة الفاكهة بقصد إحداث طفرات Mutations فى مادتها الوراثية DNA وحصلوا بذلك على أجنه غير طبيعية التكوين تحت تأثير طفور المادة الوراثية. وقد وضعت هذه التجارب أسس العلاقة بين حمض DNA والتكوين الجنينى، فحصلا بذلك على جائزة نوبل فى الفسيولوجيا أو الطب فى عام ١٩٩٥. ثم انتقلت التجارب بعد ذلك إلى الفقاريات، حيث قام نوسلين فولهارد بالتعاون مع ولفجانج دريفر Wolfgang Driever من مستشفى ماسا شوستس العام فى بوسطن بإحداث طفرات فى المادة الوراثية لأجنة سمك الحمار المخطط Zebrafish وحصلوا على حوالى مليون جنين بها تشوهات متنوعة. وقد احتلت النتائج الأولى لدراستهما جميع صفحات عدد ديسمبر عام ١٩٩٩ من مجلة Development. ويتضح مما تقدم العلاقة الوثيقة بين المادة الوراثية ومسار التكوين الجنينى، وأن هناك الكثير من التشوهات الجنينية التى يقف خلفها اضطراب المادة الوراثية DNA.

وفى عام ١٩١٥ كان الأمريكى كالفن بردجز Calvin Bridges قد أجرى عددا من التجارب لإحداث طفرات فى ذبابة الفاكهة. ومن المثير للدهشة أنه أمكن الحصول على ذبابة نمى لها رجلان Two legs فى موقع قرنى الاستشعار، وأخرى نمى لها جناحان على العقلة الثالثة للصدر بدلا من دبوسا التوازن halters، وبذا أصبح لها زوجان من الأجنحة بدلا من زوج واحد (شكل رقم ٤٨). وتوصف الحشرة التى نمى لها أرجل فى موقع قرون الاستشعار

بأنها Antennapedia (Antp) mutant fly. وفى أبريل ١٩٩٨ نشر (كاسارس ومان) F. Casares and R. Mann بحثا عن الجينات التى تتحكم فى هذا الطفور mutation وذلك فى مجلة Nature.

وتعرف ظاهرة نمو عضو فى موقع غير موقعه بالجسم باسم homeosis . وقد أوضحت الدراسات التى أجراها العالم والترجهرنج Gehring Walter من جامعة بازل فى سويسرا ونشرها فى مجلتى Nature, Cell فى عام ١٩٨٤ أن الجينات المسئولة عن ظاهرة homeosis تحمل فى مواقع كثيرة منها التتابعات نفسها من النيوكليوتيدات ، وقد أطلق على هذه المواقع اسم homeoboxes – وفى عام ١٩٩٥ نشر جهرنج مع اثنين من زملائه بحثًا فى مجلة Science عن تمكنهم -- عن طريق معاملات جينية خاصة – من إنتاج أعداد من حشرة الدروسوفلا لها أعين فى (١٤) موقع مختلف من جسمها (شكل ملون رقم ٤٩). وقد نشر هذا الخبر المثير فى العديد من الصحف العالمية وقتئذ. وفى أغسطس ١٩٩٩ نشر خمسة باحثين من المملكة المتحدة وأمريكا بحثا فى العدد (٩٨) من مجلة Cell أفاد أن زيادة تعبير Overexpression جين معين فى الضفدع المعروف باسم *Xenopus laevis* أدى إلى زيادة حجم الأعين بدرجة كبيرة.

ومن ناحية أخرى لاحظ العلماء أن الطفيلى الأولى *Plasmodium falciparum* أصبح خلال العقدين الأخيرين يقاوم العقاقير بما فيها عقار كلوروكين Chloroquine مما شكل تحديا أمام جهود مقاومة مرض الملاريا الذى يسببه هذا الطفيلى ويقتل حوالى (٢) مليون فرد سنويا. ولمعرفة سر قدرة هذا الطفيلى على مقاومة العقاقير إتجه العلماء إلى محاولة كشف دقائق بنيانه الوراثى. وقد نشرت دراسة عن خصائص المادة الوراثية لهذا الطفيلى فى عدد نوفمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Genetics ، ودراسة أخرى فى عدد (١٢) نوفمبر ١٩٩٩ فى مجلة Science وذلك تمهيدًا للكشف التام عن البرنامج الجينى للطفيلى المزمع إنجازه مع نهاية عام ٢٠٠١. ومن المعروف أن عدد كروموسومات الطفيلى يبلغ ١٤ كروموسوم. ويعتقد العلماء أن كشف البرنامج الجينى للطفيلى هو خطوه حاسمة نحو ابتكار عقاقير تقضى عليه أو طعم يقى منه.

وفى بحث نشر فى عام ١٩٩٨ أجراه ثمانية علماء من جامعة تكساس على الفئران mice إتضح أهمية الدراسات على المادة الوراثية فى نفى دور وظيفى معين كان ينسب إلى مركب بروتينى يعرف باسم الجلوبين العضلى Myoglobin. فقد كان الاعتقاد السائد هو أن هذا المركب فى عضلات القلب والأنسجة العضلية الحمراء فى الفقاريات يأخذ الأوكسجين من كرات الدم الحمراء ويختزنه بغرض توصيله إلى الميتوكوندريا حينما يتعاظم الجهد العضلى وذلك لضمان إنتاج المزيد من جزيئات ATP الغنية بالطاقة اللازمة فى حالة زيادة المجهود. وفى البحث المشار إليه تم إنتاج فئران ينقصها الجين المسئول عن هذا البروتين عن طريق تقنية

تعرف باسم gene knockout technology تم تناولها فى موقع آخر من هذا الكتاب. ورغم نقص هذا البروتين فقد وجد الباحثون أن الأداء الوظيفى لعضلة القلب والعضلة الإخمصية Soleus muscle فى الساق يتم بصوره طبيعية فى حالة زيادة المجهود العضلى مما نفى الاعتقاد الذى ساد طويلا بأهمية هذا البروتين وما يختزنه من أوكسجين فى تزويد العضلات بالطاقة اللازمة حال قيامها بجهد زائد.

ومن المتفق عليه أن هناك علاقة وثيقة بين المادة الوراثية وإصابة الإنسان بالعديد من الأمراض. ويدرك العلماء مدى صعوبة إجراء الدراسات والتجارب العلمية على المرضى من أجل البحث عن علاج خشية إصابتهم بأى مكروه نتيجة هذه التجارب، كما أن إجراء التجارب على البشر يعد – من ناحية المبدأ – عملاً لا أخلاقيا. من هنا فإن العلماء اتجهوا إلى استخدام الحيوانات فى هذه التجارب بعد أن يقوموا بتعديل مادتها الوراثية لتصبح مصابة بالمرض موضوع الدراسة حتى تصبح هذه الحيوانات نموذجا تجرى عليه الدراسات الخاصة بهذا المرض، ويطلق على الحيوان المعدل اسم «نموذج معدل الجينات Transgenic model. ويعتبر الحصول على نموذج حيوان معدل الجينات مصاب بمرض معين خطوه هامة فى الطريق لإجراء الدراسات التى تستهدف علاج هذا المرض والقضاء عليه. وقد نجح العلماء فى الحصول على نماذج حيوانية معدلة الجينات لبعض الأمراض التى تصيب الإنسان.

ويدرك العلماء أن المادة الوراثية لا توجد فقط فى الكروموسومات، فمن المعروف أن الميتوكوندريا Mitochondria والبلاستيدات Plastids تحتوى أيضا على حمض DNA. والميتوكوندريا عبارة عن أكياس دقيقة الحجم جدارها يتكون من غشاءين وتوجد بأعداد كبيرة فى سيتوبلازم الخلايا. وهى تحتوى على العديد من الإنزيمات الضرورية للتنفس الخلوى. وقد أوضحت البحوث أن اضطراب المادة الوراثية فى الميتوكوندريا نتيجة حدوث طفرات بها يؤدى إلى خلل فى المكونات الأساسية للميتوكوندريا بما ينعكس على تأديتها لوظائفها. ومن الجدير بالذكر أن معظم المكون البروتينى للميتوكوندريا ناتج عن نشاط جينات تقع على الكروموسومات بنواة الخلية، وعلى ذلك فإن الخلل الذى يصب هذه الجينات الكروموسومية يؤدى بالتالى إلى اضطراب فى محتوى الميتوكوندريا. وقد تناولت مقالة نشرة فى مجلة Trends Neural Sci فى عددها رقم (١٤) لعام ١٩٩١ على الصفحة (١٣٢) الأمراض التى تصيب الإنسان نتيجة طفرات جينات الميتوكوندريا. وتجدر الإشارة إلى أن هذه الطفرات تؤدى إلى أعراض مرضية تصيب الأعين والعضلات.

وفى عدد سبتمبر ١٩٩٩من مجلة Nature Medicine كتب اثنان من معمل اضطرابات النوم والحالة النفسية Sleep and Mood Disorders laboratory فى قسم طب

النفس Dept. of psychiatry في مدينة بورتلانـد Portland بولايـة أوريجـون Oregon الأمريكيـة مقالا بعنوان «هل حمضنا النووى الوراثى يحدد موعد نومنا؟ Does our DNA determine when we sleep? وقد قاما بالتعليق على بحث نشره تسعة باحثين فى العدد نفســه عـن العلاقـة بـين الوراثة ودورات النوم والاستيقاظ فى الإنسان.

وفى عدد ٢٥ مايو ١٩٩٨ من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية نشر تحقيقا عما ورد فى عدد شهر مايو من المجلة J. Psychological Science من أن هناك جينا يعـرف بـالرمز IGF2R له علاقة وثيقة بمعدل الذكاء IQ فى الإنسان.

ونستعرض الآن مثالاً أخيرًا :

من المعروف أن السطح الداخلى للغشـاء الداخلـى للغـلاف النـووى Nuclear ehvelope تقـع عليه شبكة من الخيوط Filaments تعرف باسم الرقاقة النووية Nuclear lamina . وتتكـون هـذه الشبكة من بروتينات ليفية معينة تعرف باسم Lamins ، وهى فى معظم الثدييـات علـى أربعـة طرز هى (A, B_1, B_2, C) . ومن المثير للدهشة ما كتبه روبـرت هيجلـى Robert A. Hegele – الذى يعمل فى أحد المراكز البحثية فى مدينة لندن الكندية – فى عدد فبراير ٢٠٠٠ من مجلــة Nature Medicine من أن طفرة فى الجين LMNA المسئول عن تكوين Lamins A & C تؤدى إلى ثلاثة أمراض نادرة فى الإنسان تصيـب الكـوع ووتـر أخيلـس بـالتقلص كمـا تصيـب العضلات والقلب والخلايا الدهنية وتؤدى إلى الإصابة بمرض السكر وعدم الإستجابة للإنسولين !!

أيهمــا نشــأ أولا..
المادة الوراثية أم الإنزيمات ؟

بعد اتضاح آلية العلاقة بين حمض DNA وحمض RNA والمــواد البروتينيــة، وهــى العلاقــة التى وضعت أســاس علم البيولوجيا الجزيئية Molecular Biology كان مــن الطبيعــى أن يظــهر التساؤل: أى الجزئيات الثلاثة – من الناحية التطورية – ظهر أولا على ظــهر الأرض؟ وعلينــا هنــا أن نتذكــر أن تخليــق حمــض DNA يحتــاج إلى إنزيمــات (بروتينــات)، كمــا أن تخليــق الإنزيمات يحتاج إلى مادة وراثية!

وقد تم عرض هذه القضية فى كتاب أصدرته دار النشر Cold Spring Harbor فــى نيويــورك عام ١٩٩٩ بعنوان The RNA World وكما يتضح من عنوانه فإن العلماء رجحوا أن يكون حمض RNA هو الذى نشأ أولا، ذلك أن هذا الجزىء له القدرة على حمل المعلومات، وأيضا له القدرة على القيام بدور الإنزيمات أى أنه يساعد على إتمــام التفــاعلات الكيميائيــة (ومــن هنــا تســمى جزيئات RNA التى لها هذه الخاصية باسم Ribozymes). ويرى العلماء أن حمض DNA نشــأ من حمض RNA ويؤيد ذلك أن كل الكائنات تقوم بتخليق DNA من حمض RNA عــن طريــق اختزال الريبونيوكليوتيدات (أى نزع الأوكسجين منها)، وبإضافة مجموعة المثيــل Methylating لليوراسيل Uracial ليصبح ثايمين Thymine. وقد رجح هذا القول أيضا دراسة نشرها البــاحث E. Szathmary فى العدد (١٥) لعام ١٩٩٩ فى مجلة Trends Genetics.

ويرجع الفضل فى كشف الدور الإنزيمــى لحمــض RNA إلى الدراســات التــى أجراهــا العــالم «كتش» Thomas Cech ومساعدوه من جامعة «كلورادو»، والعالم ألتمان S. Altman ومســاعدوه من جامعة «يل». وقد حصل كتش وألتمان على جائزة نوبل عام ١٩٨٩ تقديرا لإنجازهما.

ويــرى البعــض أن الاتجــاه التطــورى بعــد تخليــق حمــض RNA كــان يقصــد التخلــص مــن اليوراسيل، ومن هنا نشأ حمض DNA، ذلك أن اليوراسيل يســهل أن يتكون من السيتوسين عن طريق الخطأ ويدخل فى تكوين جزئ المادة الوراثية مما يجعل آلية إصلاح repair system المادة الوراثية – والتى تناولناها من قبل – ترتبك لعدم قدرتها على التميــيز بــين اليوراســيل الأصيــل belonged واليوراسيل الذى نشأ من السيتوسين بالخطأ.

وقــد اختلفــت الآراء المعتمــدة علــى التحليــل المنطقــى والنمــاذج فيمــا إذا كــانت البروتينــات أم حمض DNA هو الذى تلى ذلك فى الظهور على سطح الأرض.

البصمة الوراثية وقصص من الشرق والغرب

شغلت العلاقة بين الآنسة «مونيكا لوينسكى» Miss Monica Lewinsky والرئيس الأمريكى «بيل كلينتون» Bill Clinton الرأى العام ووسائل الإعلام فى جميع بقاع الأرض فى الفترة ما بين أوائل عام ١٩٩٧ حتى ربيع عام ١٩٩٩. وبينما كان الموضوع فى أوج الإثارة أنبأتنا الصحف بأن بقعة السائل المنوى على الفستان الأزرق للآنسة مونيكا ستخضع لاختيار البصمة الوراثية للتحقق مما إذا كانت هذه البقعة تخص السيد الرئيس أم لا. وقد اعتمد هذا الاختبار على بصمة المادة الوراثية الموجودة بأنوية الحيوانات المنوية. وقد أوضح هذا الاختبار حقيقة ما كان يمارسه السيد الرئيس مع الآنسة مونيكا فى مكتبة البيضاوى.

وفى اجتماع عقده كونجرس العلوم الهندى لبحث قضايا الجينوم (المادة الوراثية) والذى عقد فى مدينة تشينا Chennai (مدراس) فى ٥ يناير ١٩٩٩ وحضره جيمس واطسون - أحد الذين اكتشفوا تركيب اللولب المزدوج لجزىء DNA والحائز على جائزة نوبل - تم مناقشة موضوع النباتات معدلة الجينات. وقد وصف واطسون الهندسة الوراثية بأنها «تقنية آمنة جدا» ثم ألمح واطسون إلى قضية «مونيكا لوينسكى» عندما أضاف قائلا: «دع جماعات الخضر تذهب إلى البحر. إن الشخص الوحيد الذى أضير من تكنولوجيا حمض DNA هو بيل كلنتون»!

وكنت فى عام ١٩٩٤ سافرت فى مهمة علمية فى جامعة لندن لأشارك فى بعض التقنيات العلمية الحديثة الجارية فى مستشفى سان ميرى. وكنت عودت نفسى الاطلاع على الصحف فى مساء كل يوم بعد عودتى إلى الفندق الذى كنت أقيم فيه.

وفى ٢٩ نوفمبر قرأت تحقيقا نشرته صحيفة «الديلى تلغراف» The Daily Telegraph بقلم الكاتبة جولى كير كبرايد Iulle Kirkbride عن مشكلة الآباء الذين ينكرون أبوتهم لأطفالهم بعد سنوات من العاشرة الحميمة مع صديقاتهم وقد قدرت الصحيفة أن هناك ما يربو على ٦٠٠٠ حالة يرجى الفصل فيها، وأن الرجال المدعى عليهم سيخضعون لاختبار حمض DNA لتحديد مدى صحة إدعاء فتياتهم. وناقشت الصحيفة سبل تخفيض تكاليف هذا الاختبار الذى كان يتكلف وقتئذ ١٥٠ جنيه إسترلينى.

وفى يوم ١٢ ديسمبر أطلعت فى صحيفة «هذه الليلة» Tonight - وهى من صحف التابلويد المحلية - على خبر حادث قتل تعرض له الدكتور ميخائيل ميناجهان Dr. Michael Meenaghan البالغ من العمر ٣٥ عاما والذى يعمل خبيرا فى إجراء اختبارات البصمة الوراثية

Fingerprint الخاصة بحمض DNA. وقد خمنت وأنا أقرأ الخبر أن ربما تكون وظيفته هـى وراء حادث مقتله.

وفى ١٠ أبريل ٢٠٠٠ تطالعنا جريد الأهرام بخبر مـن أستراليا عـن إجـراء اختبـار البصمـة الوراثية على ٦٠٠ رجل فى إحدى القرى بحثا عن شخص قام باغتصـاب سيدة مسـنة عمرهـا ٩١ عاما.

وبعد ذلك بأيام تبث إذاعة لندن خـبر عـن اسـتخدام اختبـار البصمـة الوراثيـة فـى بلجيكـا وألمانيا للكشف عن حقيقة علاقة القربى لطفل حـامت حولـه الشـكوك فـى أنـه لويـس السـابع عشر. وقد أثبت اختبار البصمة الوراثيـة أن الطفـل الـذى مـات فـى ٨ يونيـو ١٧٩٥ وهـو فـى العاشرة من عمره فى سجن Prison du Temple فى باريس هو بالفعل لويس السابع عشر، وذلك بعد أن أجرى الإختبار على نواة إحدى الخلايا التى أخذت من قلب الطفل ونواة من خلية مـن بصيلات شـعر (مـارى انطوانيـت) Marie Antoinette (١٧٥٥ - ١٧٩٣) . والمعـروف أن الملـك لويس السادس عشر Louis XVI (١٧٥٤ - ١٧٩٣) وزوجته الملكة أنطوانيت قد أعدمـا بالمقصلـة إبان الثورة الفرنسية. وكان هناك رواية ترددت تقول بأن الطفل تم تهريبه من السجن إلى ألمانيـا - حيث ادعى شخص هناك أنه لويس السابع عشر وظل يعامل هناك طوال فـترة حياتـه بـهذه الصفة!! وهكذا أسقط اختبار البصمة الوراثية مقولة هذا الدعى.

وهناك قصة أخـرى مشـابهة، ولكـن بطلـها هنـا هـو قيصـر روسـيا نيكـولاس الثـانى Tsar Nicholas II (١٨٦٨ - ١٩١٨) الـذى قتـل فـى أعقـاب الثـورة البلشـفية، فقـد اكتنـف حقيقـة الرفات الذى حفظ باسمه الكثـير مـن الشـكوك. وممـا يذكـر أن نيكـولاس الثـانى كـان خاضعـا submissive لزوجته الكسندرا Alexandra (١٨٧٢ - ١٩١٨) - حفيدة فيكتوريا ملكة بريطانيا - من جانب وأيضا كان تحت سيطرة راسبوتين Rasputin من جانب آخر.

وكان الخبراء من المملكة المتحدة والولايات المتحدة قد قاموا بدراسة لعينات من حمض DNA مأخوذة من خلايا عظام هذا الرفات ومضاهاتها بالمادة الوراثية المأخوذة من دماء أفراد من نسـل القيصر.

وقد أوضحت هذه الدراسات أن الرفات المحفوظ هو بالفعل يخـص نيكـولاس الثـانى. ولكـن المسئولين فى روسيا لم يعتدوا بهذه الدراسة. وقامت الأكاديمية الروسية للعلـوم ممثلـة بـالدكتور (إفجينى روجيف Evgeni Rogaev مدير معهد الوراثـة الجزيئيـة بدراسـة علـى المـادة الوراثيـة بالميتوكوندريا. وقد وجد أن نيكولاس الثـانى وأخـاه (جورجـى رومـانوف) Georgij Romanov ورثـا عـن أمـهما طرازيـن مـن حمـض DNA فـى الميتوكوندريـا، وهـى ظـاهرة تعـرف باسـم

Heteroplasmy. وقد فسر العلماء ذلك بحدوث طفرة فى المادة الوراثية للأم. وقد اقترح (روجيف) القيام بدراسة مستقبلية على التوابع الدقيقة microsatellites ، أى البصمة الوراثية – للكروموسوم (Y) على أساس أن المادة الوراثية لهذا الكروموسوم ذات مصدر واحد أيضا ولكنه الأب فى هذه الحالة، وذلك على عكس المادة الوراثية فى الميتوكوندريا والتى يعتقد أن مصدرها الأم فقط.

وهكذا نرى أن مادة حمض DNA شاع صيتها ولم يعد أسمها أسير التداول فى المعامل بل تعداها إلى سجلات الدراسات التاريخية.

وقد شهدت إحدى الجزر الكندية وإحدى الولايات الأمريكية فصولا من قصة أخرى لا تخلو من الإثارة. ففى مدينة رشموند Richmond بجزيرة الأمير إدوارد Prince Edward Island لوحظ اختفاء سيدة عمرها ٣٢ عاما عن منزلها فى ٣ أكتوبر ١٩٩٤، وقد عثر بعد ذلك بأيام على سيارتها المفقودة وبها بقع من الدم أثبتت التحاليل أنها من نفس مجموعات دم السيدة المختفية. وبعد ذلك بثلاثة أسابيع تم العثور على بعد ٨ كيلومترات من منزل السيدة على جاكت رجالى من الجلد به بقع من الدم أثبتت التحاليل أيضا أنها من نفس مجموعات دم السيدة المختفية. وكان الأهم من ذلك هو العثور فى بطانة الجاكت على ٢٧ شعره تخص القطط. وفى ٦ مايو ١٩٩٥ عثر على جثة السيدة المختفية مدفونة فى حفره. وكان على رجال المباحث حل اللغز والتوصل إلى القاتل. ودلت التحريات بعد ذلك على أن السيدة القتيلة متزوجة عرفيا من شاب هجرته منذ فترة. ودعى ذلك سلطات الأمن إلى القبض عليه وهو فى منزله الذى يعيش فيه مع والديه. وقد استرعى انتباه رجال المباحث أن الشاب يقوم بتربية قطة أليفة فى منزله. فتفتق ذهن رجال البحث الجنائى عن اتخاذ اللازم لإجراء تحليل البصمة الوراثية لهذه القطة وكذلك لخلايا بصيلات الشعرات التى وجدت فى الجاكت الملوث بدم القتيلة. وقد تم هذا التحليل فى ولاية ميرلاند فى الولايات المتحدة الأمريكية. وكانت المفاجأة أن التحليل أوضح أن الشعر الذى وجد بالجاكته هو شعر القطة الأليفة التى يربيها هذا الشاب مما يقطع بملكيته للجاكت وأنه هو الجانى. وفى ١٩ يوليو ١٩٩٦ وجهت المحكمة العليا فى جزيرة الأمير ادوارد تهمة القتل إلى هذا الشاب. وهكذا كانت البصمة الوراثية لشعر قطة هى الدليل القاطع الذى دل على شخصية الجانى!!

وفى عدد ديسمبر ١٩٩٨ من مجلة Annals of the Missouri Botanical Garden نشرت دراسة واسعة عن نتائج تطبيق تقنية بصمة المادة الوراثية على عدد كبير من النباتات – وقد تعاون فى هذه الدراسة الباحثون فى الحدائق النباتية الملكية البريطانية فى «كيو» Britains

Royal Botanic Gardens at Kew وجامعة هارفارد الأمريكية وجامعة أوبسالا Uppsala السويدية. وقد أسفرت النتائج عن حقائق مثيرة فقد قلبت روابط القربى بين بعض النباتات - التى اعتمدت على الشكل الخارجى ودوره الحياة - رأسًا على عقب، فكثير من النباتات التى كانت تصنف على أنها بعيدة بعضها عن بعض تصنيفيًا أظهرت الدراسة أنها ذات علاقات قربى وثيقة والعكس بالعكس. وقد أشار عدد ٢١ ديسمبر ١٩٩٨ من مجلة تايم Time الأمريكية إلى هذه الدراسة.

ومن المثير للدهشة أن نقرأ مقالا فى عدد ١٩ يونيو ١٩٩٧ من مجلة Nature كتبها اثنان من مركز فكتوريا للعلوم الجنائية Victoria Forensic Science Centre فى أستراليا تحت عنوان «بصمات حمض DNA من بصمات الأصبع» DNA Fingerprints From Fingerprints. وتقرر هذه المقالة إمكانية عمل بصمة المادة الوراثية من مسحات تؤخذ من أى شىء لمسته الأيدى مثل سماعة التليفون، وكذلك من أى شىء لمسه جلد الشخص مثل عقب السيجارة cigarette butt أو السطح الداخلى للقفاز، أو السطح الداخلى للواقى الذكرى Condom حتى ولو لم يتم القذف داخله.

ومن الجدير بالذكر أن تقنية بصمة المادة الوراثية لقيت اهتمام معامل الطب الشرعى فى مصر وقد نشرت جريدة الأهرام تحقيقا حول ذلك فى عدد ٢٠ ديسمبر ١٩٩٨. ومن المزمع استخدام هذه التقنية فى كثير من القضايا مثل قضايا النسب وانتحال الأسماء. وكنت قد كتبت مقالة فى (مجلة أكتوبر) فى عددها الصادر فى ٢ يناير ٢٠٠٠ للتعريف بهذه التقنية.

وتعتمد تقنية «بصمة المادة الوراثية» DNA Fingerprint على تحليل معين يجرى على حمض DNA الموجود بالخلايا. وعادة ما تكفى كمية من حمض DNA مستخرجة من خلايا قطرة واحدة من الدم لإجراء تحليل البصمة الوراثية.

ويرجع الفضل فى تقنية البصمة الوراثية إلى العالم جيفريز Alec. J. Jeffreys من قسم الوراثة بجامعة لستر Leicester University البريطانية. وقد نشر مع زملاء له عدة بحوث حول هذا الموضوع فى مجلة Nature وذلك فى أعداد ٧ مارس ١٩٨٥، ٤ يوليو ١٩٨٥، ٣١ أكتوبر ١٩٨٥، ٢١ نوفمبر ١٩٩١.

وتجدر الإشارة إلى أن الترجمة الحرفية لمصطلح DNA – Fingerprint هى «بصمة الإصبع لحمض DNA». ومن الطريف أن هناك تقنية تعرف باسم DNA Footprint، أى «بصمة القدم»، وهى تقنية تهدف إلى تحديد المواقع من جزىء DNA التى يرتبط عندها بالبروتين.

وتجرى البصمة الوراثية فى مواقف كثيرة لتحديد هوية الشخص فيما إذا كان من غير الممكن أو من غير المجدى استخدام بصمة الأصبع التقليدية المعتمدة على تميز سطح جلد الأصابع بأنماط مختلفة تشكيلات الخطوط وهى المعروفة باسم Dermatoglyphic Fingerprints . وقد قدر المكتب الفيدرالى الأمريكى للتحرى US Federal Bureau of investigation وكذلك مكتب الداخلية البريطانى British Home Office أنه قد تم الإفراج عن ٢٥٪ من عدد المتهمين فى قضايا جنائية اعتمادا على اختبار البصمة الوراثية. ولكن تجدر الإشارة إلى أن هذه التقنية لا يمكن بها التمييز بين التوائم المتماثلة - أى التى نشأت من زيجوت واحد.

وقبل أن نتناول بالشرح هذه التقنية أود أن أذكر أن مادة DNA تتكون من جزيئات متتابعة تسمى دى أوكسى نيوكليوتيدات Deoxynucleotides ، ويتكون كل جين يحمل صفة وراثية من عدد من هذه الوحدات.

وقد اتضح للعلماء فى عام ١٩٧٧ أن الجينات فى الكائنات حقيقيات النواة Eukaryotes ليست متصلة فى استمرارية، فليست كل المناطق يرمز فيها تتابع الدى أوكسى نيوكليوتيدات إلى صفات وراثية معينة، وهذه المناطق البينية من جزىء DNA غير معلومة الوظيفة.

وما يهمنا هنا أن هناك أجزاء من تلك المناطق غير معلومة الوظيفة تكون تسلسل معين من جزيئات الدى أوكسى نيوكليوتيدات التى يتراوح عددها عادة بين ٧ - ١٠٠. ويطلق على هذا التسلسل اسم «التابع الصغير minisatellite» «شكل ملون رقم ٥٠». ويتكرر هذا التسلسل ليكون قطع مختلفة الأطوال تتكرر فى المادة الوراثية «الجينوم» للفرد ومن المهم أن أذكر أيضا أن أطوال هذه القطع وعدد مرات تكرارها يختلف من فرد لآخر، ولذلك توصف التوابع الصغيرة minisatellites بأنها تكرارات متتابعة متنوعة الأعداد Variable Number of Tandem Repeat (VNTR) . وهذه الخاصية هى التى تعتمد عليها تقنية البصمة الوراثية التى تميز كل فرد. وقد قدر أن الجينوم البشرى يحتوى على ١٠٠,٠٠٠ من هذه المواقع وتعتمد أسس تقنية البصمة الوراثية على إنجازات معينة فى مجال البيولوجيا الجزيئية هى:

- أنه يمكن قطع المادة الوراثية إلى أجزاء صغيرة، وأن مواقع القطع تعتمد على نوع الإنزيم المستخدم فى القطع. فهناك إنزيمات تسمى «إنزيمات قصر» لكل منها موقع معين يقوم عنده بعملية تقطيع المادة الوراثية.
- أن العلماء توصلوا إلى تقنية معملية تسمى اختصارًا PCR يمكن بها مضاعفة المادة الوراثية آلاف المرات حتى يمكن توفير كمية مناسبة من المادة الوراثية لإجراء التجارب

عليها. ويمكن اقتصار عملية التضاعف على أجزاء محددة من المادة الوراثية وفقا لما يضيفه الباحث من مادة يطلق عليها البادئ Primer تتجانس مع الأجزاء المراد مضاعفتها (شكل ملون رقم ٥٠).

• أن أجزاء المادة الوراثية إذا ما وضعت على لوح جيلاتيني خاص - متصل بالكهرباء من ناحيتيه - وذلك عند القطب السالب، فإن قطع المادة الوراثية ستتحرك داخل اللوح الجيلاتيني من عند القطب السالب في اتجاه القطب الموجب، وتختلف المسافة التي يقطعها كل جزء من المادة الوراثية حسب حجمه. فالقطعة الأكبر حجما تقطع مسافة أقل. بينما القطعة الأصغر حجما تجرى في الجيلاتين مسافة أطول (شكل ملون رقم ٥٠). والمهم هنا أن قطع المادة الوراثية ستنفصل بعضها عن بعض داخل لوح الجيلاتين. وتعرف هذه التقنية باسم الفصل الكهربى الجيلاتيني Gel electrophoresis.

ويتلخص إجراء عمل البصمة الوراثية فى الخطوات الآتية:

• تقطع جزيئات حمض DNA بإنزيم قصر Restriction enzyme.

• تجرى عملية مضاعفة amplification للقطع من جزىء DNA المكونة من توابع صغيرة minisatellites بإجراء تقنية PCR باستخدام بوادىء تناسب التتابعات التى تحد التوابع الصغيرة من على جانبيها Flanking - Sequence Primers، وبهذا يصبح لدينا كمية كبيرة من كل من هذه التوابع المميزة من المادة الوراثية (شكل ملون ٥١).

• يجرى فصل كهربى جيلاتيني لقطع المادة الوراثية DNA التى تم مضاعفتها فى الخطوة السابقة، وهى بالطبع قاصرة على قطع التوابع الصغيرة، والفصل الكهربى سيعمل على فصل هذه القطع بعضها عن بعض في الجيلاتين على حسب أطوالها. وسيكون نمط توزيعها خاص ومميز للفرد.

ويوضح الجزء (أ) من الشكل الملون رقم (٥١) أن الكروموسومان المتناظران فى الفرد الواحد لا يحملا بالضرورة نفس الحجم من كل تابع صغير minisatellite، حيث أن أحدهما مصدره الأب والثاني مصدره الأم. ويوضح الجزء (ب) من هذا الشكل تمثيل لعينات حمض DNA من ثلاثة أفراد (A, B, C) مشكوك فى ارتكاب أحدهم لإحدى الجرائم، كذلك يوضح هذا الجزء من الشكل نمط البصمة الوراثية للعينة البيولوجية للشخص المجهول الذى قام بالجريمة، وكان قد تم أخذها من موقع الحادث (الفرد F). وقد أجريت الدراسة هنا على توابع صغيرة تخص ثلاثة أزواج من الكروموسومات (VNTR1 - VNTR2 - VNTR3). ويوضح الجزء (جـ) من الشكل

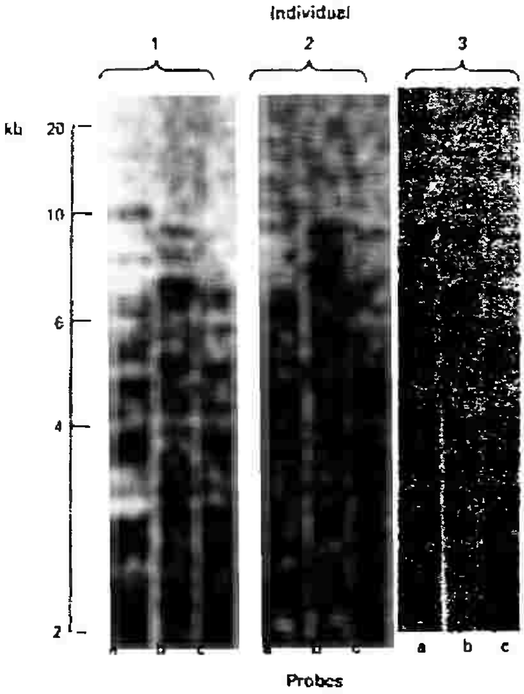
توزيع شرائط التوابع الصغيرة فى لوح الجيلاتين للأشخاص الأربعة بعد إجراء الفصل الجيلاتينى الكهربى Gel electrophoresis. ويتضح من الشكل تماثل توزيع الشرائط فى الجيلاتين الخاصة بالشخص (B) مع شرائط العينة (F)، مما يوجب توجيه التهمة إلى الشخص (B)، والإفراج عن الشخصين (C) & (A).

ويوضح الشكل الملون رقم (٥١) أنه رغم وجود تماثل فى توزيع بعض الشرائط بين بعض الأفراد، إلاً أن الصورة الكاملة لتوزيع الشرائط تميز بوضوح بين الأفراد.

ويوضح الشكل نفسه أن المسافة التى تقطعها قطعة DNA فى الجيلاتين تتناسب عكسيا مع عدد تكرارات الـ minisatellite فى هذه القطعة، بمعنى أنه كلما زاد عدد تكرارات الـ minisatellite فى القطعة (أى زاد طول القطعة) كلما قطعت هذه القطعة مسافة أقل داخل الجيلاتين والعكس بالعكس.

وتستخدم طريقة «التقاط سزرن» "Southern blotting" (شكل ٤٢) فى تنفيذ تقنية «البصمة الوراثية». ويمكن تلخيص خطوات العمل كما يلى:

- تقطع جزيئات حمض DNA باستخدام إنزيم قصر. وتجرى مضاعفة لقطع DNA الناتجة باستخدام تقنية PCR. وبالطبع فإن minisatellites ستوجد فقط فى بعض قطع الـDNA.
- يجرى فصل كهربائى بالجيلاتين لقطع حمض DNA. فتتوزع هذه القطع فى الجيلاتين حسب أطوالها.
- يتم فصل شريطى جزىء حمض DNA عن بعضهما فى لوح الجيلاتين وذلك باستخدام مادة قلوية.
- باستخدام لوح من نيترات السليلوز cellulose nitrate filter يتم التقاط blotting شرائط حمض DNA من على لوح الجيلاتين وذلك بطريقة (سزرن)، ويشبه ذلك بما تلتقطه قطعة ورق النشاف من الحبر من على الورق.
- تعامل شرائط حمض DNA بمجسات DNA مشعة labelled DNA probes تحمل القواعد المكملة لشرائط حمض DNA الخاصة بـ minisatellites الموجودة على لوح نيترات السليلوز. وبالطبع فإن هذه المجسات لن ترتبط بكل قطع حمض DNA – ولكنها سترتبط فقط بشرائط الـ minisatellites. وبذلك تصبح مواقع هذه الـ minisatellites مشعة ويمكن تحديد مواقعها بأفلام التصوير الحساسة لأشعة (X).

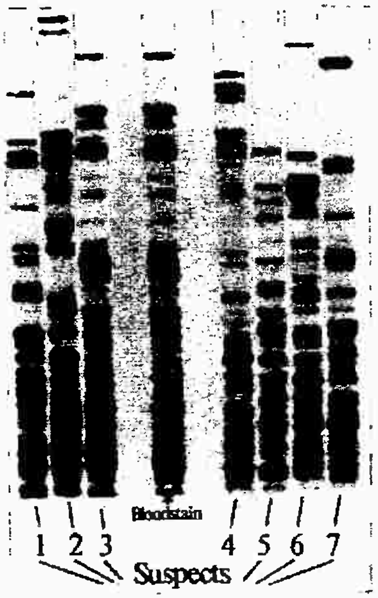


(شكل ٥٢) البصمة الوراثية لثلاثة أفراد (١ ، ٢ ، ٣) - أجريت
ثلاث مرات لكل منهم - كل مرة باستخدام مجس مختلف (a, b, c)

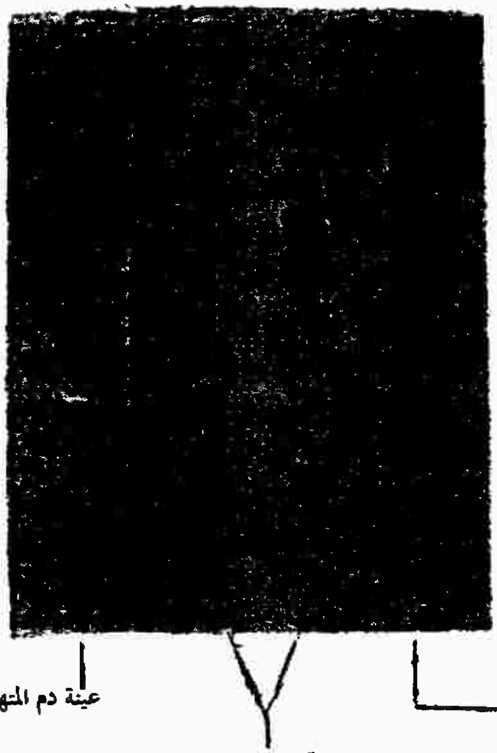
ويوضح الشكل (٥٢) البصمة الوراثية لثلاثة أفراد دُرس فى كل منهم ثلاثة minisatellites باستخدام ثلاثة مجسات مشعة labelled probes مختلفة. لاحظ أن لكل فرد ثلاثة حارات متلاصقة يمثل كل منها الشرائط المشعة لأحد الـminisatellites. ويستنتج من الشكل أن كل فرد أعطى نظاما من الشرائط مختلفا مع كل minisatellite.

ويوضح الشكل (٥٣) حالة سفاح بين رجلاً وابنته أنجبا طفلا! ومن المفترض تشابه حوالى ٦٢٪ من الشرائط بين الجيل من الأفراد والذى يليه. وهو ما يوجد فعلاً بين الرجل وابنته. والمفترض أن يقل تشابه الشرائط عن ذلك بين الرجل وحفيده - ولكننا نجد التشابه زاد إلى ٧٨٪ مما يؤكد أن هناك صلة وراثية مباشرة بين الرجل والحفيد وهى صلة الأبوة!! ونلاحظ هنا أن كل الشرائط الموجود بعينه الطفل وغير موجودة بأمه سنجدها موجودة فى العينة المأخوذة من الرجل.

(شكل ٥٣) الكشف عن حالة سفاح بين أب father وابنته Daughter نتج عنها طفل Baby وذلك باستخدام البصمة الوراثية (ارجع إلى المتن) الحارة فى أقصى اليمين والأخرى فى أقصى اليسار لضبط التقنية ولا علاقة لهما بالحادثة.



(شكل ٥٤) الكشف عن القاتل فى جريمة باستخدام تقنية البصمة الوراثية. بقعة دم من القاتل وجدت فى مكان الحادث أجريت لها البصمة الوراثية وهى تقع فى الحارة غير المرقمة. كما أجريت البصمة الوراثية لسبعة أفراد يعتقد أن أى منهم هو القاتل (ارجع إلى المتن)



(شكل ٥٥) جريمة قتل عثر فيها على بقعة دم المتهم. واستهدف من إجراء تقنية البصمة الوراثية تحديد ما إذا كانت بقعة الدم هذه تخصه أم تخص القتيل

ويوضح الشكل (٥٤) دراسة لجريمة قتل يراد فيها البحث عن الجاني. والشرائط فى الحارة غير المرقمة خاصة بخلايا دم الجانى المراد الاستدلال عليه، أما الشرائط فى الحارات (7 – 4) ، (3 – 1) هى لأفراد يشك فى أن أى منهم قد يكون هو صاحب بقعة الدم، وأنه بالتالى هو مرتكب الجريمة، ويتضح من فحص الحارات المختلفة أن الشخص صاحب الحارة رقم (3) هو صاحب بقعة الدم.

وفى جريمة أخرى (الشكل رقم ٥٥) كان المطلوب إيضاح ما إذا كانت بقعة الدم على قميص المتهم هى فعلا تخص القتيل أم لا. وقد أجرى لهذا الغرض اختيار البصمة الوراثية من خلايا بقع الدم بقميص المتهم، ومن خلايا دم المتهم ذاته، وخلايا دم القتيل.

ويتضح من الشكل عدم تطابق شرائط الجيلاتين الخاصة ببقعة الدم بقميص المتهم مع شـرائط التحليل الوراثى الخاصة بالمتهم، وأن شرائط التحليل الوراثى الخاصة ببقعة الدم بقميص المتهم تطابق الشرائط الخاصة بدم القتيل، مما يدين المتهم بتهمة القتل.

وفى تجربة «إيان ويلموت» الخاصة باستنساخ النعجة «دوللـى» ذائعـة الصيـت – أحـاطت الشكوك بأصل النعجة دوللى مـن حيـث كونـها مستنسـخة أم لا. ولـذا فقـد تم إجـراء اختبـار البصمة الوراثية للنعجة «دوللى» ونشرت نتيجة الدراسة فى يوليو ١٩٩٨. وقد شارك فى إجراء الاختبار العالم جفريز A. J. Jeffreys. وقد أوضح التحليل الوراثى أن النعجة دوللـى مستنسـخة فعلا من النعجة صاحبة نواة الخلية الجسمية.

المحاصيل الزراعية معدلة الجينات

فى اليوم الأول من يونيو ١٩٩٩ نشرت صحيفة (ديلى ميل) Daily Mail البريطانية على صفحتيها العاشرة والحادية عشرة مقالا للأمير تشارلس Prince Charles أمير ويلز ولى عهد بريطانيا HRH Prince of Wales طرح فيه عشرة أسئلة يهاجم من خلالها الأغذية معدلة الجينات ويقول بأن الأمر يحتاج إلى أبحاث علمية محايدة تجرى على مدى سنوات طويلة قبل الاندفاع إلى طرحها فى ألأسواق، ويقول الأمير أنه يرفض تناول هذه الأغذية ولا يقدمها لضيوفه. وقد أوضحت الصحيفة ١٤٨ موقعا يتم فيها زراعة هذه الأغذية على أرض الجزيرة البريطانية.

وفى تقرير نشرته مجلة NBS's Science and Education Indicators 2000 صدر فى يونيو ٢٠٠٠ إتضح أن أعداد من لايرحبون بالهندسة الوراثية بين أفراد فى مستويات تعليمية مختلفة من المجتمع الأمريكى فى إزدياد كما دلت على ذلك إحصائيات عام ١٩٩٩ .

وقد كانت المحاصيل الزراعية معدلة الجينات Genetically – modified Crops (GM Crops) محل اهتمام عدد ١٤ فبراير ٢٠٠٠ من صحيفة (أمريكا اليوم) USA Today، وعدد ٢٥ فبراير ١٩٩٩ من صحيفة هيرالد تريبون Herald Tribune، وعلى اتساع صفحة كاملة من ملحق جريدة (صنداى تلجراف) Sunday Telegraph البريطانية فى يوم ٢٨ فبراير ١٩٩٩، وعلى غلاف مجلة (تايم) Time الأمريكية فى يوم ٢٤ أغسطس ١٩٩٨.

وتعديل جينات بعض المحاصيل الزراعية يهدف فى المقام الأول إلى زيادة الإنتاج الزراعى لمواجهة احتياجات الأعداد المتزايدة من البشر، ويشمل ذلك نقل جينات معينة إلى نباتات محاصيل بهدف جعلها أقل احتياجا للماء ومقاومة لظروف الجفاف وبذا يمكن زراعتها فى أراضى تتعذر فيها الزراعة التقليدية.

وفى مارس ٢٠٠٠ عقد مؤتمر دولى استضافته المملكة المتحدة فى مدينة أدنبرة بمساعدة منظمة التعاون الاقتصادى والتنمية Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) لمناقشة المشاكل المتعلقة بالأغذية معدلة الجينات. وأشار سر جون كربس Sir John Krebs رئيس الوكالة البريطانية لضوابط الأغذية الجديدة Britain's new Food Standards Agency إلى الحاجة إلى إنشاء هيئة دولية International Panel للأغذية المعدلة أسوة بالهيئة الدولية لتغيرات المناخ International Panel on Climate Change (IPCC).

ولعل تقنية تعديل الجينات والهندسة الوراثية تمثل طفرة فى التفكير العلمى ستؤدى ضمن ما تؤدى إلى توفير الغذاء للملايين المتزايدة من البشر. وقد أنبأنا كاتبنا العظيم توفيق الحكيم بضرورة تخطى العلم المعروف إلى آفاق جديدة لتحقيق هذا الهدف وذلك فى كتابه (الطعام لكل فم) الذى صدر عام ١٩٦٣، وقد كتب فى هذا الكتاب وفى كتاب آخر تلاه ما معناه :

(إن هيئة الأمم المتحدة تضم منظمة للأغذية والزراعة تبحث فى مشكلة الطعام فى حدود الأسس العلمية المعروفة والمعمول بها فى الحاضر، وهذا شأنه شأن الاكتفاء بحالة العلم فى القرن الماضى لنصنع على أساسه سفينة فضاء! .. إن العلم الجديد الذى أخرج الإنسان من نطاق الجاذبية الأرضية وجعله يسير بقدميه فوق سطح القمر يجب عليه أيضا أن يخرج الإنسان من نطاق الجاذبية الاقتصادية القائمة بقوانينها المعروفة ليجعله يسير فوق سطح عالم جديد الغذاء فيه مثل الماء والهواء).

وهكذا يثبت العلم مرة تلو المرة أنه نبوءة الأدب! وهكذا أيضا تثبت عبقرية توفيق الحكيم فى نبوءته وفى استحثاثه للعلماء على زيادة الإنتاج الزراعى والحيوانى باستخدام تقنيات جديدة.

واتساقا مع هذا الاتجاه تنوعت جهود العلماء لتطبيق تقنيات الهندسة الوراثية فى مجال المحاصيل الزراعية – ومن هذه الجهود نذكر ما يلى:

- أمكن لأربعة من الباحثين فى جامعة تورنتو فى كندا باستخدام الهندسة الوراثية الحصول على نبات *Arabidopsis* معدل الجينات بحيث يتحمل ملوحة ماء الرى تصل إلى ٢٠٠ ميللى مولار. وقد نشرت نتائج دراستهم فى عدد ٢٠ أغسطس ١٩٩٩ لمجلة Science . ويأمل العلماء استخدام هذه التقنية مع النباتات ذات الأهمية الاقتصادية. وغنى عن البيانات أن ذلك – إن حدث – سيؤدى إلى طفرة فى الإنتاج الزراعى حيث أنه يتيح الزراعة بالمياه المالحة. وهو الأمر صعب المنال حاليا حيث يقف شح المياه العذبة حائلا دون زيادة الإنتاج الزراعى فى كثير من بلدان العالم.

- يهدف العلماء إلى جعل النباتات تتحمل الانخفاض المفاجئ لدرجة الحرارة – الذى تحدثه العواصف الثلجية – دون أن تتلف. وعن طريق هندسة الجينات أمكن لفريق من علماء جامعة متشجان ستيت الأمريكية – يشترك فيه العالم الشهير توما شو Michael F. Thomashow – من الحصول على نبات *Arabidopsis* يتحمل الصقيع المفاجئ. وقد نشر هذا البحث فى مجلة Science فى أبريل ١٩٩٨. وإذا أمكن تطبيق هذه التقنية مع النباتات الاقتصادية فإن ذلك يعنى النجاح فى المحافظة على محاصيل زراعية تقدر قيمتها بملايين الدولارات كل عام.

- إنتاج نباتات تبقى على أرفف محلات البيع لأطول مدة ممكنة دون تلف. ومثال ذلك الطماطم التى أنتجتها شركة زينيكا Zeneca البريطانية وشركة كالجين Calgene الأمريكية (Flavr – Savr tomata). فقد استطاع الباحثون الحصول على طماطم مقاومة (للفعص) عن طريق تثبيط إنزيم polygalacturonase بها والذى يسبب تكسر جدر الخلايا. وقد اعتمدت طرق تثبيط الإنزيم على منع الحامض النووى m-RNA من أن يخلق هذا الإنزيم بتخليق شريط حمض m-RNA يحمل القواعد النيتروجينية المقابلة لشريط حمض m-RNA المسئول عن تخليق الإنزيم. ويوصف شريط m-RNA المراد تخليقه بأنه antisense أما شريط m-RNA المسئول عن تخليق الإنزيم فيوصف بأنه Sense. وخلاصة القول أن الشريط المخلق antisense يلتحم مع الشريط المسئول عن تخليق الإنزيم Sense – لأن قواعدهما النيتروجينية متقابلة – مما يحبط عمل الشريط الأخير وبالتالى لا يتخلق الإنزيم. وقد طبقت هذه الطريقة مع بعض النباتات الأخرى عندما يراد إحباط أحد جيناتها الضارة. وتوصف هذه التقنية باسم Antisense Technology. ولا يصلح استخدام هذه التقنية إذا ما أريد إصلاح عيب ناتج عن عدم تعبير Expression جين عن نفسه.
- إنتاج نباتات ذات مذاق أكثر قبولا لدى المستهلك.
- إنتاج طماطم لا يتجمد عصيرها بالبرودة: فلا تنفجر وتتلف وذلك بنقل جين معين من سمكة مفلطحة Flounder تعيش فى البحار المتجمدة فى شمال القارة الأمريكية دون أن تتجمد.
- زيادة القيمة الغذائية لبعض المحاصيل الغذائية، ومثال ذلك ما نجح فيه العلماء من نقل البروتينات الحاوية على الحمض الأمينى مثيونين methionine من البندق البرازيلى Brazil nut إلى بذور فول الصويا Soybeans الفقير فى هذا الحمض الأمينى الضرورى لجسم الإنسان.

وفى نوفمبر ١٩٩٩ قالت (مانجو شارما) (Manju Sharma) وزيرة شئون البيوتكنولوجى فى الهند (إن سياستنا تعتمد على تقوية آلية العمل فى معاملنا فى مجال المحاصيل معدلة الجينات حتى نتمكن من تقييم مدى سلامتها. إننى أهدف إلى إنتاج نباتات غنية بالحديد وفيتامين (أ) اللذان يمثلان وجه النقص فى الوجبة الغذائية فى الهند).

وفى أغسطس ١٩٩٩ أعلن مجموعة من الباحثين فى المعهد الاتحادى السويسرى للتكنولوجيا فى زيورخ The Swiss Federal Institute of Technology استطاعتهم إنتاج الأرز *Oryza sativa* ذهبى اللون Golden عن طريق الهندسة الوراثية والذى تتوفر فيه مادة بيتا كاروتين B-carotene وكذلك عنصر الحديد. ومن المعروف أن مادة بيتا كاروتين يحولها الجسم إلى فيتامين (أ). وهكذا فإن الأرز المعدل جينيا يضمن وجبة غذائية جيدة العناصر تحمى من أمراض سوء التغذية حيث أن فيتامين (أ) ضرورى للإبصار الجيد، والحديد ضرورى لتجنب فقر الدم. وقد قام بيتر بورخاردت Peter Burkhardt وطالب البحث (زودونج يى) Xudong Ye

بنقل أربعة جينات لازمة لإنتاج مادة بيتا كاروتين فى الأرز، وقام إنجو بوتريكوس Ingo Potrykus وطالب البحث بولو لوكا Paolo Lucca بنقل ثلاثة جينات لازمة لإنتاج الحديد. ويعتبر ذلك إنجازا للهندسة الوراثية يصعب توجيه النقد إليه خاصة وأن دول شرق آسيا تعتبر الأرز وجبة رئيسية. وقد نشرت هذه الدراسة فى ١٤ يناير ٢٠٠٠.

وتعمل فى مجال أبحاث المحاصيل الزراعية معدلة الجينات شركات عالمية متخصصة توظف المئات من العلماء وتستثمر الملايين من الدولارات.

ونظرًا لتعاظم الدراسات فى هذا الصدد فقد خصصت مجلة علمية للدراسات الخاصة بالنباتات المعدلة جينيا باسم Transgenic Research.

كما تنامت مساحة الأراضى المزروعة بالنباتات معدلة الجينات، حتى قدرت فى عام ١٩٩٨ فى مختلف مناطق العالم بحوالى ٣٠ مليون هكتار تمتد فى الولايات المتحدة والأرجنتين وكندا وأستراليا والمكسيك وأسبانيا وفرنسا وجنوب أفريقيا. ووفقا لذلك فقد قدر أن أكثر نصف المحصول العالمى من فول الصويا، وحوالى ثلث المحصول العالمى من الذرة يتم الحصول عليه وفقًا لتقنية تعديل الجينات.

فى عام ١٩٩٩ قدر أن مساحة الأراضى المزروعة بالنباتات معدلة الجينات فى الولايات المتحدة الأمريكية تصل إلى ٦٠ مليون فدان وهو ما يعادل مساحة بريطانيا (صحيفة هيرالدتريبون فى ٣٠ أغسطس ١٩٩٩).

إلاّ أن البعض يرى أن هذه المحاصيل معدلة الجينات تحمل الشر لصحة الإنسان وللتنوع البيولوجى Biodiversity مما دعاهم إلى وصفها بأنها (غذاء فرانكشتين Frankenstein Food . ومن هنا كان اهتمام الصحافة فى الغرب بمناقشة هذه القضية من جوانبها المختلفة. وفى عام ١٩٩٨ صدر فى بريطانيا كتاب بعنوان ساخر هو (هلا تأكل جيناتك Eat your genes) لمؤلفه ستيفن نونتجهام Stephen Nottingham .

ومن الاتجاهات التى اتبعت لإنتاج محاصيل معدلة الجينات إنتاج نبات ذرة يحمل سما للحشرات التى تقتات عليه. وعلى هذا يحمى النبات نفسه بنفسه مما يؤدى إلى زيادة الإنتاج وعدم الحاجة إلى رش المبيدات.

والفكرة تعتمد على نقل جين من بكتيريا *Bacillus thuringiensis (Bt)* المسئول عن إنتاج بروتين معين ذو سمية عالية للآفات. وفى الولايات المتحدة أدى ذلك إلى زيادة محصول بما يوازى ٧٪ وانعكس ذلك على دخل المزارعين فأضاف لهم دخلا صافيا مقداره ١٦,٨٨ دولار عن كل فدان.

إلاّ أنه فى عام ١٩٩٧ أقام إئتلاف المستهلكين a coalition of consumers فى الولايات المتحدة دعوى قضائية ضد الوكالة الأمريكية لحماية البيئة US Environmental Protection Agency (EPA) يطالبونها بوقف منح تراخيص إنتاج محاصيل معدلة الجينات إلى الشركات المعنية. ويتخوف المستهلكون هنا من أن تؤدى هذه التقنية إلى الإضرار بصحة الإنسان. كما أن هناك احتمالات بأن تصبح كائنات أخرى بالبيئة -- مثل الحشرات التى تساعد على تلقيح النباتات ومثل الطيور - ضحية للنباتات المعدلة حاملة السموم. وفى مقالة الأمير تشارلس فى صحيفة (ديلى ميل) Daily Mail التى سبق الحديث عنها أشار إلى الهلاك الذى أحاق بيرقات الفراشات فى أمريكا بسبب حبوب لقاح نبات الذرة معدل الجينات. وفى ٢٠ مايو ١٩٩٩ نشر ثلاثة من العلماء فى أمريكا نتائج بحثهم فى هذا الصدد وقالوا بأن يرقات الحشرة المعروفة باسم monarch butterfly, *Danaus plexippus* التى تناولت حبوب لقاح نبات الذرة معدل الجينات انتابتها أعراض مرضية مثل قلة الشهية للطعام والنمو ببطيء فضلاً عن ارتفاع معدلات الوفيات بينها.

ومن ناحية أخرى ساورت المخاوف العلماء من أن تنشأ لدى الحشرات مقاومة ضد سم هذا النوع من البكتيريا (Bt)، ولهذا أجريت دراسة فى معمل فرنش كونستانت بجامعة وسكونسن ماديون ffrench – Constant's lab – University of Wisconsin – Madison بهدف استخدام جينات سموم طراز آخر من البكتيريا اسمه *Photorhabdus luminescens*. وقد أوضحت الأبحاث أن هذه السموم تتكون من أربعة مركبات يرمز لها بالحروف A, B, C, D. ومن الجدير بالذكر أن هذه البكتيريا تعيش داخل أجسام دودة أسطوانية. وهذه الدودة تغزو جسم الحشرة وتتجه إلى جهازها الدورى لتطلق هذه البكتيريا التى تفرز سمومها المهلكة للحشرة. ومن العجب أن هذه البكتيريا تحوى إنزيما يجعل جسم الحشرة المتهاوى يتوهج بلون أزرق. والمهم هنا أن سموم هذه البكتيريا تمثل سلاحا إضافيا سيعتمد عليه فى مقاومة الآفات باستخدام الهندسة الوراثية.

وقد لقى إتجاه إنتاج مواد سامة للآفات داخل النبات شكوكا لدى المستهلكين خوفا من أن يكونون هم - لا الآفات - ضحايا هذه السموم. وقد أشعل هذه المخاوف حديث أدلى به (أرباد بوزتيا) Arpad Pusztai. - الباحث فى معهد أبحاث روويت فى أباردين باسكوتلندة Rowett Research Institute in Aberdeen, Scotland – إلى التليفزيون البريطانى يوم ١٠ أغسطس ١٩٩٨ فى برنامج (World in Action). وكان قد تم فى هذا المعهد نقل جين من نبات Jack beans يعرف باسم Concanavalin A (Con A) إلى نباتات أخرى منها البطاطس - حيث أن هذا الجين مسئول عن إنتاج مادة lectin المقاومة للآفات. والذى أثار الرأى العام هو قول (بوزتيا)

بأنه عندما أعطى البطاطس المعدلة جينيا للجرذان، وجد أن نمو الجرذان قد توقف، كما تعطل جهازها المناعى. وقد كان لهذا القول صدى كبير فى بريطانيا مما حدى بدير المعهد فيليب جيمس Philip James إلى إيقاف (بوزتيا) عن العمل ١٢ يوما تم خلالها إجراء تحقيق داخلى ومراجعة تجارب (بوزتيا)، وانتهى الأمر بوصف التجارب بأنها (مشوشة تماما total muddle) كما لم يجدد عقد العمل بين المعهد وبوزتيا عقابا له. وقد تم عرض تجارب (بوزتيا) ونتائجه على الإنترنت. وقد أسفر ذلك عن إعلان ٢٠ عالم من ١٣ دولة تأييدهم للنتائج التى توصل إليها (بوزتيا) بعد أن قاموا بمراجعتها. وفى عدد أول يونيو ١٩٩٩ أشارت صحيفة ديلى ميل Daily Mail إلى أن الأمير تشارلس سيسعى إلى مقابلة دكتور (بوزتيا) تأييدا له. وهو الإجراء الذى وصف بأنه سيزعج الحكومة البريطانية.

وقد قامت مجلة The Lancet بنشر البحث الذى قام به (أرباد بوزتيا) فى عدد (١٦) أكتوبر ١٩٩٩. وقد قوبل هذا النشر باحتجاج الكثيرين لدى المجلة الرفيعة الشأن على أساس أن ذلك النشر يعطى الدراسة توثيقا لا تستحقه Undeserved Authenticity.

وقد رد رئيس تحرير المجلة ريتشارد هورتون Richard Horton قائلا أنه عرض البحث على ستة من المحكمين بدلا من ثلاثة كما هى العادة، وأنه لو لم ينشر البحث لصح اتهامه بأنه يفرض رقابة على النشر Censorship، وهو ما لا يرضاه. وتعطى قضية (أرباد بوزتيا) مثالا لما تحظى به قضية المحاصيل معدلة الجينات من اهتمام وتدقيق.

ومن ناحية أخرى قام ثلاثة باحثين من جامعة نيويورك بدراسة نشروها فى عدد (٢) ديسمبر ١٩٩٩ لمجلة Nature. وقد أفادت هذه الدراسة بأن جذور نبات الذرة معدل الجينات والمعروف باسم Bt – Corn تطلق موادا سامة تعرف باسم Bt – toxins إلى التربة، وأن هذه السموم تبقى على حالتها لمدة طويلة ولا تتحلل حيث أنها تتحد ببعض الأحماض والمواد المكونة للطمى مما يعطل تحللها. ولا يدرى أحد على وجه الدقة – حتى الآن – طبيعة التأثير البيئى لتراكم هذه السموم المفرزة فى التربة الزراعية.

ورغم كل هذه المحاذير ففى فبراير ٢٠٠٠ أعلنت شركة مونسانتو عن توصلها إلى هندسة نبات ذرة يحمل جين بكتيرى ينتج سما يقتل دودة الجذر rootworm التى تسبب خسارة فادحة فى المحصول.

وفى مثال آخر لتطبيقات الهندسة الوراثية فى مجال حماية النباتات من الآفات تم إنتاج نبات ذرة لديه مقاومة ضد المبيدات المستخدمة للقضاء على الحشائش الضارة بالنباتات – مثل مبيدى جليفو سيت glyphosate، جلوفوسنيت glufosinate – مما يؤدى إلى إبادة الحشائش والإبقاء على نبات الذرة معافيا. ويقول المعارضون بأن نبات الذرة الذى يحمل حماية ضد

مبيدات الحشائش سيجعل الإنسان يستخدم المبيدات بكثرة دون تحرز - كما أن هناك خوفا من أن جينات الحماية التى أدخلت على نبات الذرة تنتقل بواسطة حبوب اللقاح Cross Pollination إلى الحشائش فتصبح بدورها مقاومة للمبيدات مما يضر بالبيئة وبنباتات المحاصيل.

ويؤيد هذا الاحتمال بحثا نشر فى مجلة Euphytica فى عام ١٩٧٥ وبحثا آخر نشر فى المجلة نفسها فى عام ١٩٩٧ عن إمكانية إنتقال حبوب اللقاح الحاملة للجينات المعدلة من نبات اللفت rape من النوع *Brassica napus* إلى النباتات الأخرى فى المنطقة المحيطة.

كما تتصاعد الآن اعتراضات القائمين على زراعة المحاصيل العضوية Organic Crops - التى لا تستخدم فيها المبيدات أو الأسمدة - خوفا من إنتقال الجينات المعدلة إليها من خلال انتقال حبوب اللقاح Cross Pollination عن طريق الحشرات أو الهواء. وقد أجريت دراسات فى المملكة المتحدة لتحديد المسافة الواجب أن تفصل بين حقول النباتات العضوية ومزارع النباتات معدلة الجينات - ووجد أن هذه المسافة تعتمد على نوع النبات وعلى الموسم الزراعى. وعلى سبيل المثال ففى حالة الذرة يجب ألا تقل المسافة الفاصلة عن ١٨٠ مترا - وفى حالة البنجر يجب ألا تقل المسافة الفاصلة عن ٣٢٠٠ متر.

وفى فرنسا نجد حكومة (الان جوبيه) Alan Juppe تسمح بتناول الذرة المعدلة جينيا والمستوردة من أمريكا وكندا كغذاء ولكنها لا تسمح بزراعتها فى فرنسا، مما دفع العالم كاهن Axel Kahn رئيس اللجنة القومية للهندسة الجزيئية الحيوية The nation's Biomolecular Engineering Commission إلى الاستقالة من رئاسة اللجنة احتجاجا على عدم السماح بزراعة الذرة المعدلة.

وفى عام ١٩٩٨ نشرت مجلة Nature Biotechnology بحثا أجراه (دانيل) وزملائه Daniell et al يهدف إلى تخطى عقبة انتقال الجينات من النباتات المعدلة إلى نباتات أخرى من خلال حبوب اللقاح. وخلاصة البحث أن يوضع الجين المراد نقله ضمن مادة DNA الموجودة فى البلاستيدات. وحيث أن البلاستيدات فى الزيجوت الناتج عن الإخصاب يكون مصدره البويضة وليس حبوب اللقاح، فإن ذلك يضمن عدم انتقال الجين من النبات المعدل إلى أية نباتات أخرى عن طريق حبوب اللقاح.

ومن الاعتراضات التى وجهت أيضا ضد إنتاج الأغذية الجديدة Novel Foods معدلة الجينات أنها قد تؤدى إلى تولد حساسية allergy لدى الذين يتناولونها. وقد نشرت المجلة العلمية The New England Journal of Medicine فى عددها رقم ٣٣٤ الصادر عام ١٩٩٦ بحثا عن الحساسية التى يحدثها فول الصويا (*Glycine max*) Soybeans معدلة جيناته باستخدام

البندق البرازيلى (*Bertholletia excelsa*) Brazil nut المعروف بإحداثه الحساسية – فقد أثبت البحث انتقال هذه الخاصية إلى بذور نبات فول الصويا. وكان قد سبق الإشارة إلى فول الصويا المعدل فى بداية هذا الحديث.

ومما يذكر هنا أيضا المخاوف التى أبدتها اللجنة الإستشارية البريطانية للأغذية الجديدة والعمليات فيما يخص احتمالات انتقال جين مقاومة المضادات الحيوية من نبات الذرة المعدلة جيناته. والذى ابتكرته شركة سيبا الأمريكية Ciba - Bt Corn إلى الكائنات الدقيقة التى قد توجد بأمعاء الحيوانات التى تتغذى على هذه الذرة المعدلة. وقد قام عددًا من خبراء شركة سيبا فى كارولينا بأمريكا وفى بازل فى سويسرا بنفى هذا الاحتمال.

وكان لإستخدام الفيروسات والبكتيريا فى عمليات الهندسة الوراثية ونقل الجينات أثرًا كبيرا فى تدعيم الرأى الذى يعارض إنتاج نباتات معدلة الجينات.

ويرد العلماء المؤيدون للأطعمة معدلة الجينات بأن استخدام فيروس برقشة القنبيط Cauliflower mosaic virus (CMV) كناقل vector فى هندسة نبات *Agrobacterium tumefaciens* مثلا هو أكثر أمنا من استخدام الفيروسات المضعفة فى عمليات العلاج بالجينات Gene Therapy.

وفى موقع آخر يقول المعارضون للمحاصيل المعدلة الجينات بأن الجين المنقول يستقر عشوائيا فى موقعه الجديد مما قد يؤدى إلى خلل فى أنشطة الجينات الأخرى الأصلية فى النبات. إلاّ أن هذا الاعتراض الأخير لم يستمر طويلا، فقد تعلم العلماء كيف يضعون الجين المنقول فى الموقع الذى يريدوه.

ويقول المعارضون لإنتاج نباتات معدلة الجينات (أن عدم مشاهدتنا لضحايا هذا الاتجاه بعد لا يعنى عدم وجود أضرار لها، لقد احتجنا إلى ٦٠ عاما من قبل حتى أدرك الجميع أن مبيد (ددت) الذى كان يعتبر معجزة عصره ما هو إلاّ أداة مدمرة للبيئة وللإنسان).

وتوضح مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية فى عددها الصادر فى ١٣ يوليو ١٩٩٨ كيف أن دول أوروبا منقسمة على نفسها فى هذا الشأن، فبينما نجد سويسرا وهولندة وبلجيكا تفسح الطريق بحذر أمام هذه الأغذية، نجد الحذر الكامل فى ألمانيا. بل أننا فى البلد الواحد نجد الناس بين معارض ومؤيد، ففى بريطانيا مثلا نجد الأمير تشارلس يعارض نقل الجينات إلى المحاصيل لما له من تأثيرات سيئة على البيئة والإنسان – أما رئيس الوزراء (تونى بلير Tony Blair) فيقول أنه يسعد هو وعائلته بتناول الأغذية معدلة الجينات.

وفى مقال جريدة (صنداى تلجراف) المشار إليه فى بداية هذا الموضوع نوقشت قضية عدم رغبة البعض فى استثمار أموالهم لدى شركات أو بنوك تدعم إنتاج المحاصيل معدلة الجينات. وفى تحقيق عدد مجلة (تايم) الذى سبق ذكره فى بداية حديثنا استعراض لتحفظ البعض فى دول أوروبا ضد هذه الأطعمة – فهناك مقاطعة لها فى النمسا ولوكسمبرج ومظاهرات غاضبة فى اليونان – كما تذكر لنا المجلة كيف أن ١٣٠٠ من طلبة المدارس فى بريطانيا قاطعوا الأطعمة المعدلة جينيا والمقدمة لهم فى الوجبات الغذائية.

وفى يوم ١٩ مايو ١٩٩٩ تحدثنا صحيفة هيرالد تريبون Herald Tribune عن مطالبة اتحاد الأطباء البريطانيين British Medical Association الذى يضم ١١٩,٠٠٠ طبيب ويمثل ٨٠٪ من أطباء بريطانيا – بضرورة وضع البيانات اللازمة labels على عبوات الأطعمة معدلة الجينات. وأن من حق المستهلك أن يختار ما يأكله.

وتقوم جماعة (السلام الأخضر) Greenpeace – التى تنادى ببيئة سليمة – بدور كبير فى أوروبا لمناهضة إنتاج هذه النباتات ذات الجينات المعدلة. وفى بريطانيا قامت هذه الجماعة بأخذ أربعة أطنان من الصويا المعدلة وألقوا بها مع النفايات فى فبراير ١٩٩٩ وذلك أمام مقر رئيس الوزراء فى (١٠ داوننج ستريت) تعبيرا عن رفضهم لتسويق هذه المحاصيل. وفى نوفمبر ١٩٩٨ قامت إحدى الجماعات فى الهند باقتلاع شجيرات القطن المعدل جيناته Bt Cotton – بغرض إكسابه قدرة على مقاومة دودة القطن – والتى تشرف على تجاربها شركة مونسانتو الأمريكية، ثم قاموا بإحراق هذه الشجيرات. إلاّ أن (مانجو شارما) Manju Sharma وزيرة شئون التكنولوجيا الحيوية فى الهند علقت على هذه الأحداث فقالت (إن الهند لا يمكن أن تقبع خلف الآخر فى هذه التكنولوجيا).

وكان الشغب الذى قام به مجموعة من الفرنسيين ضد محلات (ماكدونالد) الأمريكية فى فرنسا بسبب عرضها أغذية معدلة الجينات هو موضوع الغلاف لمجلة نيوزويك Newsweek فى عدد ١٣ سبتمبر ١٩٩٩ تحت عنوان « حرب الغذاء Food Fight ».

وعلى الجانب الآخر فإن إنتاج المحاصيل معدلة الجينات تدافع عنه الشركات المنتجة بضراوة ويقف خلفها عدد من العلماء.

وفى الولايات المتحدة الأمريكية نجد أن الاتجاه العام هو تشجيع إنتاج المحاصيل معدلة الجينات والدفاع عنها والعمل على زيادة المصدر منها إلى الخارج، وذلك على عكس التحفظ الذى يغلب على الدول الأوروبية. وقد تناولت مجلة Science فى عدد ١٦ يوليو ١٩٩٩ عرض جوانب هذا الانشقاق بين أوروبا والولايات المتحدة فى هذه القضية. وتطلب الدول الأوروبية من المصدرين فى أمريكا وضع بيان label على كل مادة غذائية استخدم فى أى من مراحل إنتاجها

تقنية الهندسة الوراثية بما يحقق للمستهلك حرية الاختيار بينها وبين الأغذية التقليدية Conventional. وعلى العكس من ذلك لا ترى أمريكا ضرورة لذلك. إلاّ إذا احتوى الغذاء على مكون معدل جينيا، وتؤيد أمريكا فى هذا النهج كل من كندا والمكسيك وبيرو والبرازيل. وقد هاجم ايزنستات Stuart Eizenstst نائب وزير الدولة للشئون الاقتصادية والأعمال والزراعة الأمريكي دول الاتحاد الأوروبى فى أبريل ١٩٩٩ على صفحات صحيفة الفاينانشيال تايمز Financial Times قائلا: (إن مطالب الاتحاد لا تتسم بالشفافية، وغير متوقعة، كما أنها ليست على أساس علمي - وأن مطالب الاتحاد الأوروبى بمزيد من الدراسة لضمان سلامة المنتجات المعدلة جينيا هو مجرد سحابة من الدخان لتبرير القيود الى يضعها على الواردات). ولكننا فى واقع الأمر نجد معارضين للأغذية معدلة الجينات فى أمريكا ذاتها. ففى ٣٠ أغسطس ١٩٩٩ تحدثنا صحيفة هيرالد تريبون Herald Tribune الأمريكية عن رفض شركة الصناعات الغذائية المعروفة باسم Gerber and H.J. Heinz استخدام المحاصيل المعدلة.

وفى مؤتمر دولى عقد فى فبراير ١٩٩٩ بمدينة قرطاجنة على البحر الكاريبى فى كولومبيا فشلت محاولات الإتفاق على معاهدة دولية تنظم تجارة المنتجات معدلة الجينات. وقد علقت صحيفة هيرالد تريبون Herald Tribune فى ٢٥ فبراير ١٩٩٩ على ذلك الأمر متسائلة: (لماذا تزوى الآمال لعقد المعاهدة دولية للتكنولوجيا الحيوية؟ إن ذلك يعنى آلاما متعاظمة)!

ويقول العلماء المؤيدون للمحاصيل المعدلة أيضا أن عمليات التهجين التقليدية بين النباتات قد ينتج عنها موادًا سامة مثل مادة (سورالين) Psoralen فى الكرفس celery، كما أن نبات البطاطس قد ينتج مادة (سولانين) Solanine التى تحدث تشوها فى الحبل الشوكي للمواليد يعرف باسم Spina bifida . كما أن نبات المنيهوت Cassava يحتوى على جليوسيدات مطلقة للسيانيد Cyanogenic glycosodes مما يلزم معه تخمير النبات قبل تناوله - كذلك فإن هناك أنواعا من نبات الفول kidney beans يلزم نقعها لإزالة اللكتينات lectins السامة منها قبل أكلها.

ويتلخص الأمر الآن فى أن دول الاتحاد الأوروبى تسمح بإنتاج ثلاثة فقط من المحاصيل المعدلة الجينات وهى: الذرة المقاومة للآفات التى تحمل تراخيصها شركة مونسانتو Monsanto، والذرة المقاومة لمبيدات الحشائش التى تحمل ترخيصها شركة أجرايفو AgrEvo، والذرة المقاومة لكل من الآفات ومبيدات الحشائش معا وتحمل ترخيصه شركة (نوفارتس) Novartis.

ومما يذكر أن شركة أمريكية تدعى]Delta & Pine Land (D & PL) مع قسم الزراعة الأمريكي US Department of agriculture (USDA) ابتكرا تقنية لجعل النباتات الناتجة عن إستنبات بذور معدلة الجينات تعطي بذورًا عقيمة. والهدف من ذلك هو ألاّ يستفيد المزارعون

من البذور الناتجة عن زراعاتهم فى زراعة دورة جديدة من المحصول - بل يظل هؤلاء المزارعون فى حاجة مستمرة للبذور معدلة الجينات التى تنتجها الشركات المحتكرة. ويطلق المدافعون عن هذه التقنية اسم (نظام حماية التكنولوجيا Technology Protection System، بينما يطلق عليها منتقديها اسم تكنولوجيا البتر "Terminator technology". وتدافع الشركات المحتكرة عن هذه التقنية بدعوى تعويض ملايين الدورات التى أنفقت على الأبحاث فى مجال تقنيات تعديل الجينات.

وفى مارس ١٩٩٨ حصل كل من (USDA) ، (D & PL) فى أمريكا على الترخيص رقم ٥٧٢٣٧٦٥ لتطبيق هذه التقنية. وفى شهر مايو ١٩٩٨ تقدمت شركة مونسانتو العملاقة لشراء شركة (D & PL). وفى عدد أول مارس ١٩٩٩ من مجلة تايم Time الأمريكية نقرأ مقالة عن هذه التقنية الجديدة، وكان عنوان المقالة خير وصف لهذه البذور التى أسمتها (بذور الانتحار The Suicide Seeds.

ومن المثير للدهشة أن كاتبنا العظيم توفيق الحكيم تنبأ بهذا الأمر وعالج هذه القضية مبكرا - ففى كتابه (رحلة إلى الغد) الذى صدر عام ١٩٥٧ - وفى كتاب آخر صدر له لاحقا قال ما نصه: (وإذا تمكن العلم الحديث بالكشف والتكنولوجيا من توفير الطعام لكل فم فإن الاقتصاد الحديث أيضا ليس نائما ولا غافلا، إن الاحتكارات العالمية الرأسمالية سرعان ما تحتوى هذا الطعام الرخيص وتضعه تحت سيطرتها وتبيع فيه وتشترى، وعندئذ يكون أمامها سلاحان، الأول أن تجهض بسطوتها المشروع كله وهذا فى رأيى سلاح مغلول، والآخر وهو الأذكى والأمكر هو أن تتولى هى بنفسها إنتاج هذا الطعام الرخيص الذى يمسك الرمق ويسكت أفواه الجائعين، ولكن بطريقة تمكنها من الربح).

وقد قامت المجموعة الاستشارية للأبحاث الزراعية الدولية Consultative Group on International Agricultural Research (CGIAR) بانتقاد هذه التقنية على أساس أن العقم قد ينتشر إلى الزراعات المحيطة عن طريق انتقال حبوب اللقاح مما سيدمر الإنتاج الزراعى.

ويلاحظ أيضا أن سياسة الاعتماد على المحاصيل معدلة الجينات تحمل فى طياتها أخطارًا أخرى متعددة، منها ما يخل بالتنوع البيولوجى، إذ أن الفلاحين سيعتمدون على هذه النباتات المعدلة مما سيجعل التنوعات الأصلية غير محل اهتمام، وبالتالى ستختفى مع الوقت. ثم ماذا سيفعل الفلاحون فى حالة ما لو أصيب الطراز المعدل جيناته بمرض ما وأصبح بالتالى غير مرغوبا فيه؟

ويذكرنى هذا أيضا بالكاتب العالمى الأمريكى (جرمى رفكن) Jermy Rifkin الذى لم يدخر وسعا فى سبيل معارضة المحاصيل معدلة الجينات - ومنح تراخيص الجينات للشركات والأفراد، كذلك معارضته للاستنساخ والأسلحة البيولوجية. لقد خصصت مجلة Scientific American فى عدد أغسطس ١٩٩٧ صفحتين للحديث عن سيرة هذا الرجل الذى يقف دفاعا عن مستقل الإنسان والبيئة على سطح هذا الكوكب.

ويعتقد الأمير تشارلس Prince Charles أنه ليس من حق الإنسان أن يعدل من جينات المخلوقات. وكان الأمير قد تحدث إلى صحيفة ديلى تلجراف Daily Telegraph فى يونيو ١٩٩٨ قائلا: (إن سمكرة الجينات من أجل إنتاج الطعام ينزلق بالبشرية إلى آفاق تخص الله.. الله وحده)

Tinkering with genes for food production takes mankind into realms that belong to God.. and God alone.

وعلى الجانب الآخر فمن النقاط الايجابية لتطبيقات الهندسة الوراثية فى مجال النباتات - إكساب النبات القدرة على الاستغناء عن الأسمدة. فالواقع أن معظم النباتات تحتاج إلى أسمدة نيتروجينية، حيث أنها لا تستطيع أخذ النيتروجين من الجو. وقد تمكن العلماء من تخليق بلازميد بكتيرى يحمل ١٧ جين لتثبيت النيتروجين مأخوذة من بكتيريا *Klebsiella pneumoniae* . ومن المأمول نقل صفة القدرة على تثبيت النيتروجين إلى النباتات غير القادرة على ذلك مما يغنى عن استعمال الأسمدة النيتروجينية. ومن المعروف أن النباتات البقولية leguminous plants تتكافل عند جذورها بكتيريا خاصة مثل *Rhizobium* تمدها بالنيتروجين.

وتحسبًا للجوانب السلبية للمحاصيل معدلة الجينات أعلنت وزارة الزراعة والغابات والثروة السمكية اليابانية فى يونيو ١٩٩٩ تعليق موافقتها على زراعة ما يعرف باسم BT-Crops حتى تبت لجنة الكائنات المعدلة وراثيا برأى نهائى حول سلامة هذه المحاصيل.

ولعل الاستعراض السابق يوضح تداعيات استخدام محاصيل معدلة الجينات، كما يوضح إلى أى مدى تختلف وجهات النظر، ولا زال هذا الخلاف مستمرا حتى الآن ولم يحسم بعد.

والخلاصة، أنه رغم كل الآمال التى تتعلق بإنتاج نباتات معدلة الجينات عن طريق تقنية الهندسة الوراثية، فأن الكثيرين يهاجمون الفكرة من أساسها غير مبالين بإغراءاتها.

ويقول البعض بأن دول العالم الثالث لا تملك رفاهية الإنقياد وراء بعض الاعتراضات المردود عليها - فما أحوج هذه الدول إلى تحسين محاصيلها نوعا وكما. إن الذين يقولون (لا) Naysayers لتكنولوجيا تعديل جينات المحاصيل - دون تبرير مقنع - لايدركون حجم آثار التدهور البيئى

على الزراعة فى هذه الدول، ولا يدركون فداحة ما يشعر به البعض من جوع وسوء تغذية كذلك لا يدركون الآثار الاقتصادية والسياسية المصاحبة لإستيراد الغذاء.

ونحن فى مصر ما أحوجنا إلى بحث توطين هذه التكنولوجيا فى مصر لتتحسن غلة الفدان كما ونوعا ولتتسع مساحة الأرض الخضراء ليس على جانبى نهر النيل وفروعه فقط، ولكن أيضا على امتداد الصحراء.

وعلينا فى مصر توفير القاعدة العلمية الخبيرة فى هذا الموضوع وتوفير ما تحتاجه من معامل وأجهزة حتى يمكننا تكوين رأى فيه وكذلك حتى يمكننا الحكم على أية تكنولوجيات متعلقة به أو إتخاذ القرار المناسب تجاه إستيراد محاصيل معدلة الجينات.

وفى ١٧ سبتمبر ٢٠٠٠ كنت ضيف البرنامج التليفزيونى «مساء الخير يا مصر» وتحدثت فيه عن إنجاز الجينوم البشرى وعن المحاصيل معدلة الجينات.

إنسولين بشرى لمرضى السكر
تنتجه البكتريا بالهندسة الوراثية

يؤدى نقص هرمون الإنسولين Insulin – الذى تفرزه بعض خلايا جزر لانجرهانز بالبنكرياس – إلى اضطراب فى التحولات الكيميائية بخلايا الجسم وزيادة السكر فى الدم وظهوره فى البول وهو ما يعرف بالبول السكرى Diabetes mellitus.

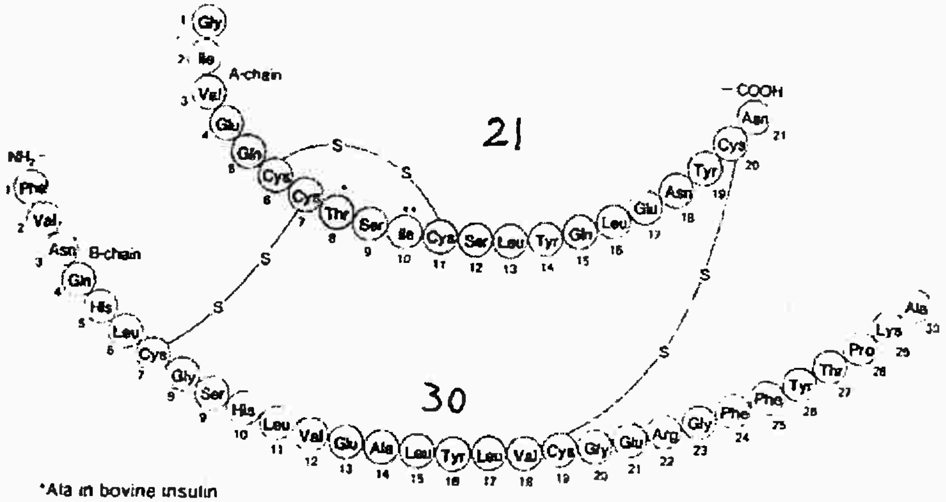
ويعتبر اكتشاف الكنديان بانتنج Frederick G. Banting وبست Charles H. Best للإنسولين وأهمية إعطائه لمريض السكر فى عام ١٩٢١ من أهم الاكتشافات فى عالم الطب والتى أنقذت الملايين من مرضى السكر. وقد حصل بانتنج وبست على جائزة نوبل فى الطب والفسيولوجيا فى عام ١٩٢٣ تقديراً لذلك.

ويتكون جزئ الإنسولين من سلسلتين من الأحماض الأمينية: هما السلسلة (A) وتتكون من ٢١ حمضا أمينيا، والسلسلة (B) وتتكون من ٣٠ حمض أميني. وترتبط السلسلتان معا بذرات من عنصر الكبريت. (شكل رقم ٥٧).

ويتم الحصول على الإنسولين اللازم تجهيزه لمرضى السكر من بنكرياس الأبقار التى تذبح فى المجازر. إلاّ أن تركيب الإنسولين البقرى bovine insulin لا يماثل تماما تركيب الإنسولين الذى يفرزه بنكرياس الإنسان، حيث نجد أن الحمض الأمينى رقم (٨) فى السلسلة القصيرة هو Threonine (Thr) فى حالة الإنسولين البشرى، ولكنه الآلانين Alanine (Ala) فى إنسولين الأبقار، كما أن الحامض الأمينى رقم (١٠) فى هذه السلسلة القصيرة هو أيزوليوسين Isoleucine (Ile) فى حالة الإنسولين البشرى ولكنه الحمض الأمينى فالين Valine (Val) فى حالة إنسولين الأبقار.

وبسبب هذين الإختلافين فى تركيب الإنسولين البقرى عن الإنسولين البشرى تحدث حساسية مناعية عند بعض مرضى السكر الذين يعالجون بالإنسولين البقرى. وظل أمل معالجة المرضى بإنسولين بشرى حلما بعيد المنال.

وفى عام ١٩٦١ نشر العالمان الفرنسيان «جاكوب» F. Jacob ومونود J. Monod بحثا على الصفحة رقم ٣١٨ فى العدد الثالث من مجلة البيولوجيا الجزيئية J. Molecular Biology تناولا فيه آليه عمل الجينات فيما عرف باسم فرضية الأوبيرون Operon hypothesis وهذه الفرضية كانت حجر الزاوية الذى قامت عليه تكنولوجيا الهندسة الوراثية Genetic Engineering. وقد أمكن الحصول على إنسولين بشرى من البكتريا إعتمادا على هذه الفرضية. ومما يذكر أن جاكوب ومونود منحا جائزة نوبل فى عام ١٩٦٥ تقديرا للفرضية التى قدماها.



(شكل ٥٧) يوضح الرسم أن جزىء الإنسولين البشرى يتكون من سلسلتين من الأحماض الأمينية، السلسلة(A)تتكون من ٢١ حمض أميني، أما السلسلة (B) فهى تتكون من ٣٠ حمض أميني. ترتبط السلسلتان معا بذرات من الكبريت. فى الأبقار يستبدل الألانين موضع الثريونين(رقم ٨فى السلسلة A)، ويستبدل الفالين موضع أيزوليوسين رقم ١٠ فى السلسلة A)

وسوف نستعرض الآن فرضية الأوبيرون، ثم نتناول الكيفية التى تم بها تخليق الإنسولين البشرى عن طريق الاستعانة بالبكتريا.

استخدم جاكوب ومونود بكتريا اشيريشيا كولاى Escherichia coli. ويستمد هذا النوع من البكتريا الطاقة اللازمة له عن طريق هضم سكر اللاكتوز Lactose وذلك بالاستعانة بثلاثة انزيمات هى:

(B- galactosidase) – (permease) – (Transacetylase)

ولا تنتج هذه البكتريا تلك الانزيمات إلاّ فى وجود سكر اللاكتوز. وقد قال جاكوب ومونود أن إنتاج هذه الإنزيمات الثلاثة يتحكم فيه وحدة تركيبية ووظيفية من جزئ حمض DNA فى هذه البكتريا تسمى (الأوبيرون) (شكل رقم ٥٩). ويتكون الأوبيرون من ثلاثة جينات تركيبية متجاورة تسمى (Z-Y-A) (تقرأ من اليسار إلى اليمين)، حيث يحوى كل جين الشفرات الوراثية الدالة على الأحماض الأمينية لواحد من الإنزيمات الثلاثة. ويقع قبل الجين (Z) مباشرة جينان تنظيميان هما جين الأوبسيريتور Operator (O) ثم جين الدافع أو البروموتار Promoter (P).

ويصبح ترتيب الجينات من اليسار إلى اليمين هو البروموتار ثم الأوبيريتور ثم الجينات التركيبية الثلاثة (ZYA) (تقرأ من اليسار إلى اليمين) ويلاحظ أن الانزيم الذى يساعد على [illegible] m- RNA أمام حمض DNA والمسمى RNA- Polymerase يقع على البروموتار [illegible] الانزيم أن يمر على موقع الأوبيريتور قبل أن يصل إلى الجينات التى تنسخ لتعطى جزئ واحد من حمض m-RNA الذى تتم ترجمته بعد ذلك إلى الإنزيمات الثلاثة المستقل كل منها عن الآخر والتى سبق ذكرها والتى بها تتمكن البكتريا من هضم اللاكتوز.

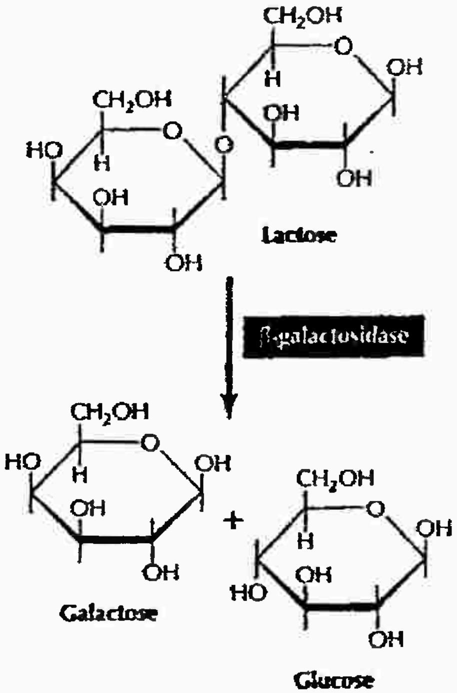
وعلى بعد مسافة معينة من الأوبيرون يقع جين منظم Regulator gene يطلق عليه الرمز (I)، ولا يعتبر هذا الجين جزءا من الأوبيرون. ويتم نسخ هذا الجين إلىحمض m-RNA تتم ترجمته إلى أربع سلاسل من عديد البيتيد تنضم معا لتكون بروتين يطلق عليه اسم «الكابح» Repressor. ويتحد البروتين الكابح مع الأوبيريتور بطريقة تعطل حركة انزيم (RNA-Polymerase) الواقع عند البروموتار وبذلك فإن عملية النسخ تصبح معطلة inhibited. وهذا ما يحدث معظم الوقت طالما أنه لا يوجد لاكتوز فى الوسط المحيط بالبكتريا وبالتالى لا توجد حاجة إلى تخليق إنزيمات الهضم.

فإذا ما وجد لاكتوز فى الوسط المحيط بالبكتريا، فإنه ينفذ إلى داخلها عبر الغشاء الخلوى ليغير من طبيعة البروتين الكابح بما يجعله يترك موقعه وبذلك فإن الأوبيريتور يتحرر. وهذا يتيح الفرصة لإنزيم RNA-Polymerase لأن يتجه إلى الجينات الثلاثة انزيمات المطلوبة.

وعلى ذلك يمكن القول أن وجود سكر اللاكتوز يحث على عمليتى النسخ والترجمة وتخليق الانزيمات، التى تهضم اللاكتوز. ويؤدى إتمام هضم سكر اللاكتوز إلى تحرير البروتين الكابح الذى يعود مرة أخرى للاتحاد مع الأوبيريتور مما يؤدى إلى وقف عملية نسخ حمض m- RNA وبالتالى توقف تخليق الإنزيمات. وتنشط العملية كلها مرة أخرى عند دخول لاكتوز جديد إلى البكتريا وبذلك يمكن القول بوجود تنظيم سلبى رجعى Negative feedback control يتحكم فى نشاط الأوبيرون.

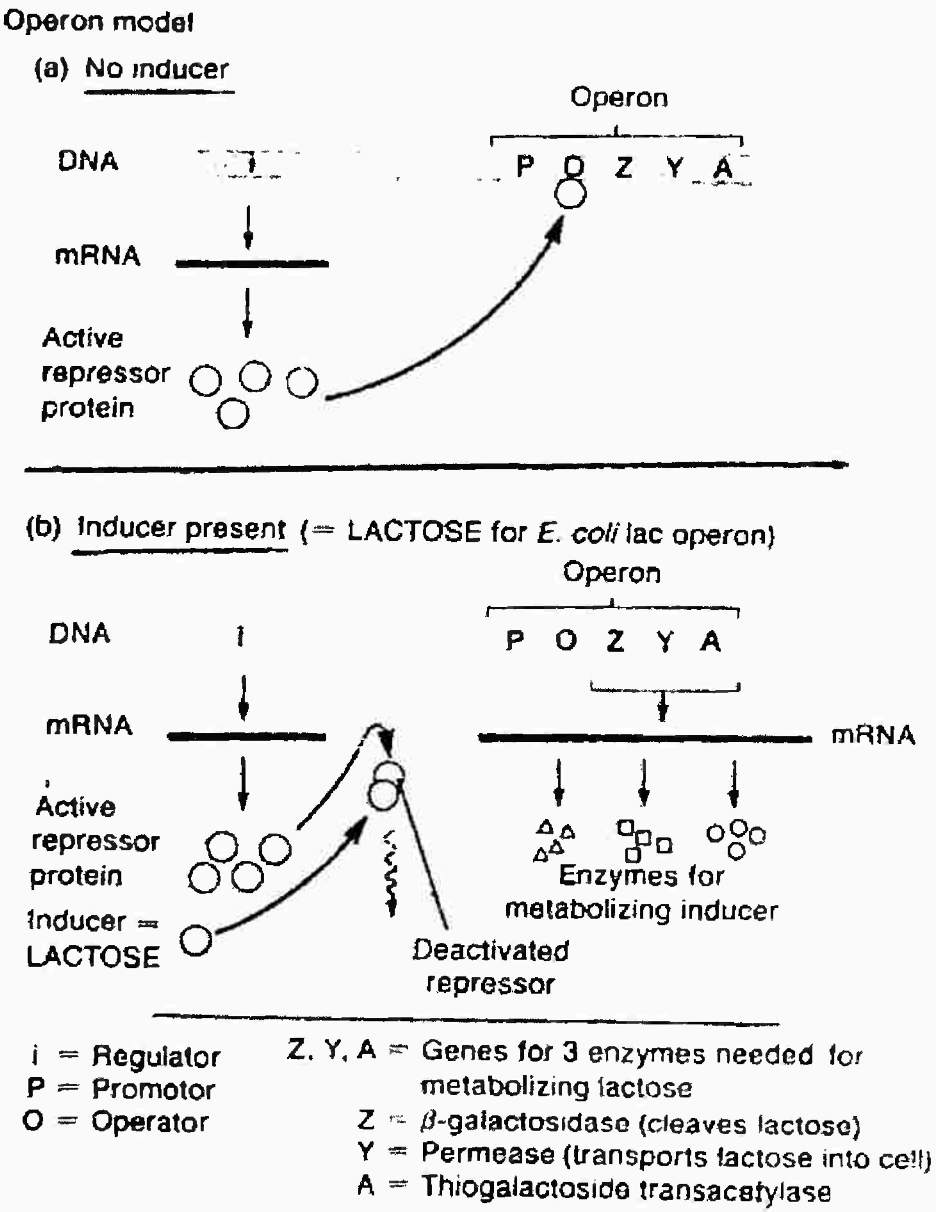
وقد بدأ اختبار فرض الأوبيرون فى تخليق بعض المواد، وكان هرمون البنكرياس المسمى سوماتوستاتين Somatostatin هو أول بروتين بشرى يحصل عليه صناعيا عن طريق هذه التكنولوجيا الجديدة. وكان ذلك فى عام ١٩٧٧. وفى عام ١٩٧٨ أمكن الحصول على هرمون الانسولين البشرى اعتمادا على فرضية الأوبيرون وذلك من البكتريا.

وكانت أول خطوة فى طريق تخليق انسولين اصطناعى هى معرفة ترتيب الأحماض الأمينية داخل سلسلتى عديد البيتيد فى الإنسولين البشرى، وبمعرفة ذلك تمكن العلماء من تخليق حمض DNA اصطناعى يحمل شفرات السلسلة (A) وآخر يحمل شفرات السلسلة (B).



(شكل ٥٨) هضم سكر اللاكتوز باستخدام إنزيم **B-galactosidase** إلى جزىء جالاكتوز وجزىء جلوكوز

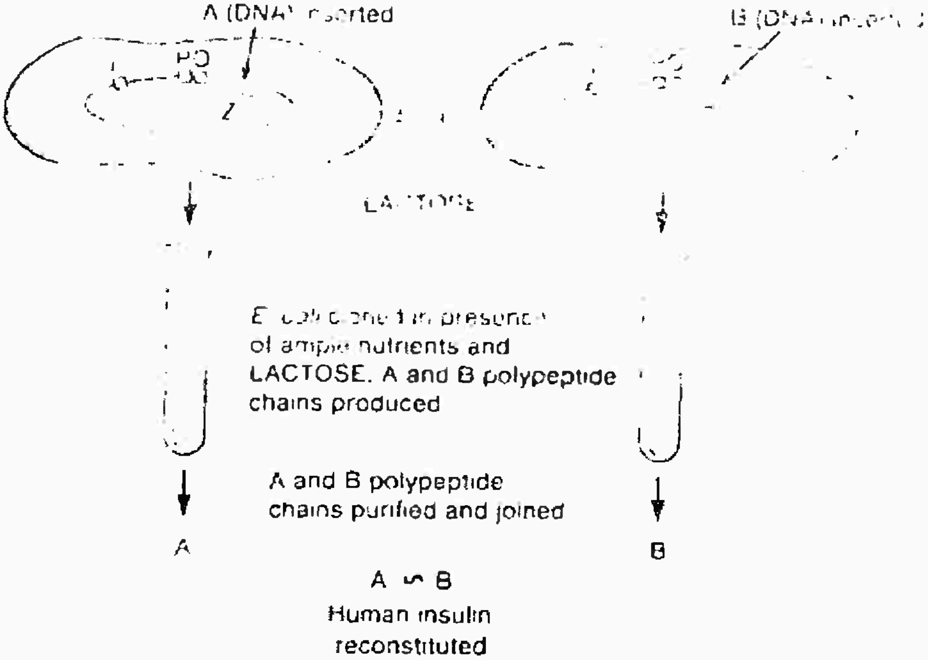
ومن المعروف أن سيتوبلازم بعض أنواع البكتيريا – مثل إيشيرشيا كولاى – يحمل حلقات صغيرة من حمض DNA يطلق عليها اسم بلازميدات Plasmids، يحمل كل منها جين أو أكثر، وذلك بالإضافة إلى وجود الشريط الأساسى لحمض DNA البكتيرى. وقد استغل العلماء هذه البلازميدات كوسيلة لإدخال جينات الإنسولين الاصطناعية إلى داخل البكتريا وكذلك باستغلال البلازميدات التى ترتبط عادة بحمض DNA البكتيرى عند الجين (Z) فى لاك أوبيرن. وقد قام العلماء بوضع حمض DNA الاصطناعى للسلسلة (A) فى بكتريا تختلف عن تلك التى وضع فيها حمض DNA الاصطناعى للسلسلة (B) (شكل رقم ٦٠) ولتحفيز البكتريا على تشغيل حمض DNA الاصطناعى يضاف سكر لاكتوز إلى المزرعة وبذلك تبدأ عملية نسخ حمض m- RNA أمام حمض DNA الاصطناعى ثم تحدث عملية ترجمة شفرات حمض m- RNA إلى إحدى سلسلتى عديد الببتيد الخاصة بالإنسولين البشرى. وقد قدر أن بكتيريام واحد يمكن أن ينتج مائة ألف نسخه من أحد سلسلتى عديد الببتيد. وفى النهاية تتم تنقية المنتج، وتجرى عملية ربط السلسلتين معا. وبذلك أمكن الحصول على الإنسولين البشرى ليستعمله مرضى السكر دون إحداث استثارة مناعية عندهم فضلا عن رخص ثمنه. وفى عام ١٩٨٢ تمت موافقة الإدارة الفيدرالية للعقاقير Federal Dug Administration (FDA) بالولايات المتحدة الأمريكية على تسويق الإنسولين البشرى الذى تنتجه البكتريا.



(شكل ٥٩) آلية فرضية الأوبيرون

الجزء (a) فى غياب سكر اللاكتوز وبالتالى الجين لا يعمل.

الجزء (b) فى وجود سكر اللاكتوز وبالتالى ينتج الجين الإنزيمات اللازمة لهضم سكر اللاكتوز



(شكل ٦٠) إنتاج الإنسولين البشرى عن طريق نقل الجين الخاص بكل سلسلة منه إلى مجموعة من بكتيريا اشيريشيا كولاى. إمداد البكتيريا بسكر اللاكتوز يحفز الجين على العمل وانتاج السلسلة المطلوبة. يتم فى المعمل ربط السلسلتان معا.

ومن الجدير بالذكر أن جين الإنسولين البشرى يقع على الزراع القصير للكروموسوم رقم(١١).

وقد أمكن من البكتريا وباستخدام DNA المولف (معاد الاتحاد recombinant DNA) إنتاج هرمون النمو البشرى، والعامل رقم VII لتجلط الدم (الناقص لدى المصابون بالهيموفيليا طرازA)، والعامل رقم IX لتجلط الدم (الناقص لدى المصابون بالهيموفيليا طراز B)، ومادة إنترفيرون interferon التى لها خصائص ضد السرطان والفيروسات.

نباتات تنتج لقاحات ومواد أخرى ذات أهمية طبية باستخدام تقنية الهندسة الوراثية

تتجه جهود العلماء فى مجال الهندسة الوراثية إلى نقل جينات – مسئولة عن إنتاج بروتينات معينة توجد فى طفيليات مثل الفيروسات والبكتريا والديدان – إلى النباتات بغرض أن يحصل الإنسان على هذه البروتينات فى غذائه فتقوم مقام اللقاحات Vaccines ضد هذه الطفيليات، وبذلك يتم الاستغناء عن اللقاحات التى تستخدم عن طريق الحقن. ويرجى من إعطاء اللقاحات عن طريق الطعام مساعدة دول العالم الثالث عن طريق تحاشى تكاليف نقل هذه اللقاحات والاستغناء عن الثلاجات الضرورية لحفظها، وكذلك تجنب استخدام الحقن والإبر التى غالبا ما تكون ملوثة أو سبق استعمالها.

وفيما يلى نماذج للبحوث العلمية التى أجريت فى هذا الصدد:

- قام العالم الإنجليزى J.K.-C. Ma مع فريق من العلماء الإنجليز والأمريكان بنشر بحث فى عام ١٩٩٨ فى مجلة Nature Medicine عن توظيف نباتات الطباق Tobacco – عن طريق الهندسة الوراثية – لإنتاج أجسام مضادة وحيدة النشأة Monoclonal antibodies ضد عدوى الفم ببكتريا من النوع *Streptococcus mutans*. وقد تم بنجاح تجربة هذه الأجسام المضادة على متطوعين، حيث عملت على وقايتهم من العدوى لمدة أربعة شهور.
- قامت مجموعة من الباحثين فى أمريكا بنشر بحث فى عام ١٩٩٨ باسم الباحث «تاكت» Tachet وقيادة العالم تشارلس أرنتزن Charles Arntzen وذلك فى مجلة Nature Medicine عن نجاحهم فى نقل جين من بكتريا (إشيريشيا كولاى *Escherichia coli* إلى نبات البطاطس الذى أنتج بدوره أنتيجن يسبب إستثاره مناعية لمن يتناول هذا النبات، وبذلك يتم تحصينه ضد العدوى بهذه البكتريا التى تسبب الإسهال للأطفال فى دول العالم الثالث وتودى بحياة الكثير منهم. وقد لوحظ فى هذه الدراسة أن اللقاح الذى تنتجه النباتات يتميز بكونه أكثر ثباتا أثناء مروره فى القناة الهضمية إذا ما قورن باللقاح النقى غير المحمول بالخلايا النباتية حيث توفر الخلايا النباتية حماية طبيعية ضد الوسط الحامضى للمعدة.

إلاَّ أن استخدام البطاطس فى إنتاج اللقاحات يستلزم أكلها نيئه – حيث أن تعريض البطاطس لمدة طويلة للحرارة أثناء الطهى ينقص من فعاليتها فى هذا الصدد. وقد دعى ذلك العالم «تشارلس أرنتزن» Charles Arntzen إلى استخدام الموز banana بدلا من البطاطس، حيث أن الموز يؤكل دون طهى، كما أنه يمثل المحصول الرابع فى العالم.

وقد نشرت مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية فـى عددها الصـادر فـى ٢٧ يوليو ١٩٩٨ مقالة تحت عنوان ثورة اللقاحات Vaccine Revolution. وتتحدث المجلة فى هـذه المقالـة عـن «لقاحات على الشجر» Vaccines on trees وعن «مناعة مأكولة» "Edible immunity"!

ومن ناحية أخرى - استطاع العلماء توظيف النباتات - عن طريق الهندسة الوراثيـة - فـى إنتاج مواد ذات أهمية طبية، ومثال ذلك ما يأتى:

* تحدثنا مجلة Nature Biotechnology فى عددها الصـادر فـى أكتوبر ١٩٩٨ عـن استخدام البطاطس معدلة الجينات فى إنتاج هرمون الإنسولين.

* إنتاج نباتات ذات معدلات عالية من مركبات غذائية معينة - أو تحتوى علـى مـواد تسـاعد على علاج أمراض معينة. مثال ذلك بحثا أجراه «شنتانى ودلابنا» Shintani & Dellapenna من جامعة نيفادا الأمريكية ونشر فى مجلـة Science فـى ديسمبر ١٩٩٨ عـن إنتاج نبات يخلق وفرة من فيتامين E اللازم للوقاية من كثير من الأعراض المرضية.

* أضاف براكاش C.S. Prackash من جامعة توسكيجى Tuskegee University بولايـة ألباما الأمريكية - إلى نبات البطاطا Sweet Potato جينا مخلقا يعمـل علـى احتواء البطاطا علـى كميات كبيرة من الأحماض الأمينية الضرورية essential amino acids.

* فى بحث أجراه ثمانية من العلماء فى فرنسـا منـهم ميخـائيل ماردين Michael Marden تم الحصول على بروتينات الهيموجلوبين وهما طرازى alpha and beta globins من بـذور نبـات الطباق (الدخان) من نوع اسمه العلمى *Nicotiana tabacum* بعد تعديل جيناته. وهدف هـذا البحث الحصول على الهيموجلوبين من مصدر نباتى آمن تجنبًا لإستخدام دم بشرى فـى عمليات نقل الدم، فقد ينقل هذا الدم أمراضًا فتاكه مثل الإيدز والإلتهاب الكبدى الوبـائى. وقد نشر هذا البحث فى عام ١٩٩٧.

نباتات تصنع البلاستيك
وبكتريا تزيل بقع البترول

يسعى العلماء إلى توظيف النبات فى العمليات الصناعية فيما يعرف باسم «المصانع الخضراء» green factories. ومثال ذلك السعى لجعل النبات ينتج مادة البلاستيك. ولعل الدافع إلى هذا سببين، أولهما أن البلاستيك الآن يتم تصنيعه من مصدر غير متجدد nonrenewable source وهو البترول. والثانى أن الأدوات المصنوعة من البلاستيك تشكل فى النهاية عبئًا على البيئة إذ من الصعب التخلص منها دون إحداث ضرر جسيم بالبيئة، وعلى العكس من ذلك فإن البلاستيك المزمع الحصول عليه من النباتات يتحلل بيولوجيا biodegradable دون أن يشكل خطرًا على سلامة البيئة.

ومن أشهر من سعوا إلى هذه التقنية العالم كرس سومرفيل Chris Somerville من معهد كارنيجى فى ستانفورد بأمريكا وذلك بجعل نبات *Arabidopsis* منتجًا لمادة Poly - 3- hydroxybutyrate (PHB)، إلا أن النبات أصابته العلل تاره أو كان البلاستيك الناتج هشا brittle سهل الكسر تاره أخرى. وفى شركة مونسانتو Monsanto تمكن «كن جرويز» Ken Gruys من دفع النبات إلى إنتاج مادة ثانية بالإضافة إلى المادة الأولى سالفة الذكر – وهذه المادة الثانية تعرف باسم Poly –3- hydroxyvalerate (PHBV) وكان البلاستيك الناتج عن المادتين لينا طيعا – ولكن عملية استخلاصه اتسمت بالصعوبة. ولازال موضوع استغلال النبات فى صناعة البلاستيك عن طريق الهندسة الوراثية هدفا يسعى العلماء إلى إكتمال تحقيقه. ولعل هذا مثالا يوضح لنا دور الهندسة الوراثية فى المحافظة على مصادر الثروة فى البيئة وكذا دورها فى تجنب تراكم المخلفات فى البيئة.

ومن ناحية أخرى يسعى العلماء لتوظيف النباتات لإنتاج مركبات كيميائية يتم الحصول عليها حاليا باستخدام الطرق الكيميائية التقليدية بتكاليف باهظة، وهم يعتمدون فى محاولاتهم هذه على استخدم تقنيه الهندسة الوراثية، ومثال ذلك ما قام به جوزيف هيرشبرج Joseph Hirschberg من الجامعة العبرية Hebrew University بإسرائيل، حيث استخدم نبات الدخان Tobacco فى إنتاج مادة أستاكسانثن Astaxanthin التى تستخدم فى أغراض متعددة ويبلغ ثمن الكيلو جرام الواحد منها ٢٦٠٠ دولار. وقد حصل هيرشبرج على الجين اللازم من طحلب يسمى *Haematococcus pluvialis*. وهذا الجين خاص بانزيم Ketolase الذى يقوم بتحويل مادة

betacarotene إلى مادة canthaxanthin التى يحولها النبات تلقائيا إلى المادة المطلوبة. وقد حصل هيرشبرج على ترخيص بهذه المادة من الدول الأوروبية.

ومن ناحية أخرى هناك آمالا على استخدام البكتريا معدلة الجينات فى إزالة البقع البترولية التى تلوث البحار نتيجة إلقاء مخلفات السفن وأيضا نتيجة الحوادث التى قد تتعرض لها هذه السفن. وتفصيل الأمر أن كل من سلالات بكتريا Pseudomonas pulida تحتوى على بلازميد ينتج انزيمات يمكنها تحليل مجموعة من المكونات الكيميائية للبترول. وقد أطلق على كل بلازميد إسما مشتقا من المكونات التى يحللها. فمثلا البلازميد OCT يمكنه تكسير المركبات octane, hexane, decane – والبلازميد XYL يكسر كل من Xylene, toluene – والبلازميد CAM يمكنه تحليل مركب Camphor – والبلازميد NAH يقوم بتكسير مركب Naphthalene. وقد أمكن الحصول على سلالة من هذه البكتريا تحتوى على البلازميدات NAH, XYL وكذلك بلازميد خليط يحتوى على CAM & OCT. وعلى ذلك يمكن لهذه السلاله – بما تقوم بتخليقه من إنزيمات – تكسير مكونات البترول الخام؛ وبذا يمكن استخدامها فى التخلص من البقع البترولية التى تلوث البحار. ولكن يخشى فى الوقت نفسه من وصول هذه السلالة إلى خزانات البترول فتسبب خسارة فادحة.

البكتريا معدلة الجينات
تعالج كل من النبات والإنسان

فى صباح أحد أيام عام ١٩٨٧ شوهد عالم النبات «ستروبل» Gray Strobel الذى يعمل فى مونتانا ستيت يونيفرستى Montana State Universtiy واقفا فى حديقته وعلى وجهه علامات الحزن وهو يقطع بمنشارًا فى يده أشجارا كان قد قضى من أجل رعايتها وحمايتها من فطر يصيبها - أوقاتا طويلة من قبل.

لقد كان «ستروبل» يجرى بحثا عن استخدام بكتريا معدلة الجينات تنتج موادًا تقتل الفطريات التى تصيب هذه الأشجار. ولكنه فشل فى الحصول على موافقة وكالة حماية البيئة Environmental Protection Agency (EPA) على إجراء تجاربه، كما أنه وقع تحت ضغوط الجماعات المتعصبة ضد البيوتكنولوجى Antibiotech Zealots، مما دعاه أخيرًا إلى الإذعان فأزال أشجاره.

أما البكتريا المستخدمة فاسمها *Pseudomonas syringae* وهى تطلق موادًا اسمها Pseudomycins قاتلة للفطريات التى تصيب النباتات.

ولم يفت ما حدث من عزيمة العالم «ستروبل» فقد عكف بعد هذا الحادث على دراسة التركيب الكيميائى لإفرازات البكتريا المعدلة وعرف الكثير من أسراره.

ثم طرأت فكرة جريئة فى عقل «ستروبل» عندما تساءل: إن هناك بعض الفطريات التى تصيب النباتات عرف أنها أيضا يمكن أن تصيب الإنسان، فلماذا لا يمكن شفاء الإنسان من هذه الفطريات باستخدام إفرازات البكتريا نفسها التى تشفى النباتات؟ إن ذلك - لو حدث - فإنه يفتح باب الأمل فى علاج ما يمكن أن يسمى «الأمراض المشتركة بين النبات والإنسان»!

لجأ عالم النبات «ستروبل» - وفى ذهنه هذه الفكرة إلى «رينالدى» Michael Rinaldi المتخصص فى الفطريات الطبية فى جامعة تكساس الذى أيده فى توجهاته العلمية.

إن فطر *Bipolaris spicifera* التى تشيع إصابة النباتات به، يودى بحياة الكثير من الناس فى جنوب غرب الولايات المتحدة ممن ضعف جهازهم المناعى.

كما أن فطر التربة *Coccidioides immitis* يسبب ما يشبه إلتهابا رئويا للإنسان قد يودى بحياته.

بدأ «رينالدى» تجاربه التى أوضحت أن مركبات Pseudomycins التى تفرزها البكتريا المعدلة يمكنها القضاء فى تجارب المعمل على ستة فطريات تصيب الإنسان تشمل كل من *Candida albicans - Cryptococcus neoformans - Aspirgillus fumigatus*

وعدد آخر من الفطريات الإنتهازية التى تصيب الشخص عندما يضعف جهاز المناعة لديه كما فى حالة الإصابة بمرض الإيدز أو عند تناول العقاقير المعالجة لمرض السرطان أو عند نقل الأعضاء أو فى حالة الشيخوخة.

وقد استقبلت هذه النتائج بالترحيب فى الأوساط العلمية المختصه خاصة عندما دلت الأبحاث الأولية على عدم وجود أعراض جانبية لدى المعالجين بالعقار الجديد على عكس العقاقير الأخرى.

وهكذا فإن عدم استسلام «ستروبل» للإحباط أدى إلى النجاح.

الهندسة الوراثية فى عالم الحيوان

لم يلق تعديل الجينات فى عالم الحيوان مالقيه تعديل الجينات فى عالم نباتات المحاصيل من اعتراضات صاخبة فى الكثير من دول العالم المتقدم. وأغلب الظن أن ذلك يرجع إلى أن الهدف من الحصول على حيوانات معدلة جيناتها كان فى معظم الحالات الحصول من ألبانها على عقاقير ومواد ذات فوائد طبية Pharming، ولم يكن الحصول على مزيد من اللحم والشحم كغذاء.

ويطلق على الحيوان أنه معدل الجينات Transgenic إذا ما أدخل إليه جين لا يخصه أو تم تعديل أحد جيناته. ويوصف الحيوان بأنه «معطل» Knock – out إذا ما تم تعطيل أو نزع جين مالديه. وكثيرا ما تستخدم «الفئران المعطلة» Knock – out mice لاستكشاف تأثير فقد جين ما على الأداء الوظيفى للجسم.

ومن أجل التجارب العلمية كثيرا ما يتم تعديل جينات بعض الحيوانات مثل الفئران لتناسب إجراء دراسات معينة.

كما تم فى قليل من الحالات تعديل جينات الحيوانات من أجل توظيفها لإنتاج لقاحات معينة وأيضا من أجل تحقيق معدل نمو عال فى الحيوانات التى تستخدم كغذاء.

وفى هذا الصدد مرت تجارب العلماء بطريق طويل من المحاولات تعلم من خلالها العلماء آلية عمل الجينات وكذلك تعلموا كيفية نقل الجين لتحقيق هدف ما بنجاح.

وقد شهدت الستينيات تجارب العالم الإنجليزى هاريس Harris وغيره من العلماء حول نقل نواة خلية إلى خلية أخرى من طراز مغاير لها. وكانت هذه التجارب تمهيدا طبيعيا لثورة نقل الجينات بين الكائنات.

وقد كان لتجارب العالم الإنجليزى جردون J. B. Gurdon فى السبعينيات والتى اشتملت على حقن بويضات الضفدع بحمض DNA ولتجارب العالم الأمريكى جوردون J. W. Gordon فى أوائل الثمانينيات والتى اشتملت على حقن بويضات الفئران بحمض DNA دور كبير فى تفهم آليات عمل الجين المنقول فى موقعة الجديد.

وفى عام ١٩٨١ قام العالم الأمريكى فاجنر Wagner ومساعدوه بنشر بحث فى مجلة Proceedings of National Academy of Sciences عن حقن جين مادة B - globin الخاص بالأرنب فى زيجوت الفئران – وكانت النتيجة أن الفئران ونسلها ظهرت فيهم مادة B – globin الخاصة بالأرنب. ويوضح الشكل رقم ٦١ طريقة الحقن، حيث تثبت البويضة باستخدام ماصة

شفط A Suction pipette من جانب وتحقن بماصة حقن An injection pipette في الجانب المقابل. وعلى الصفحة (٦١١) للعدد (٣٠٠) من مجلة Nature لعام ١٩٨٢ أعلن بالمتر Palmiter ومساعدوه الحصول على فأر عملاق معدل جينيا Transgenic عن طريق حقن جين هرمون النمو الخاص بالجرذ Rat. وقد بلغ وزن الفأر المعدل ٤٤ جراما بينما وزن الفأر العادى يبلغ ٢٩ جراما فقط (شكل ٦٢).

وفي عام ١٩٨٥ نشر العالم الأمريكي برنستر Ralph Brinster بحثا في المجلة العلمية نفسها عن تحديد العوامل المؤثرة على نجاح حقن المادة الوراثية DNA في بويضات الفئران.

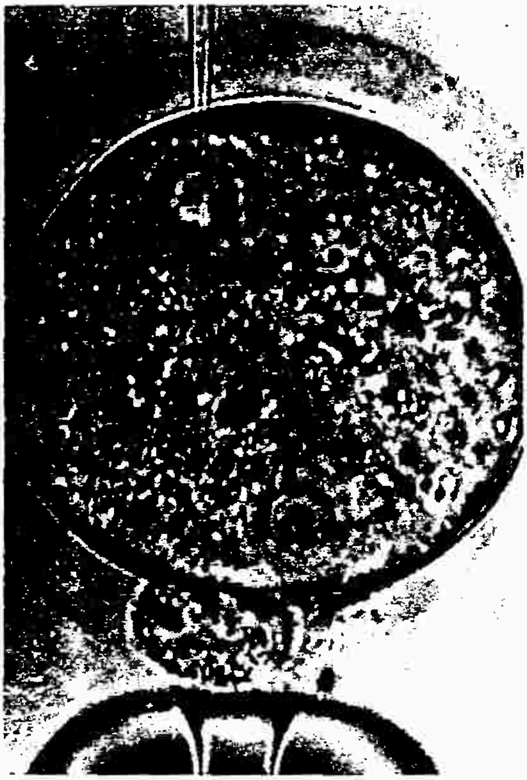
وفي عام ١٩٨٩ تمكن بهرنجر وريلي وباليتر وبرنستر Behringer, Reilly, Palmiter, Brinster وآخرون من عدد من الجامعات الأمريكية من حقن جين الهيموجلوبين البشرى فى زيجوت الفئران مما جعل الفئران الناتجة تقوم بتخليق الهيموجلوبين البشرى.

وفي العام نفسه فاجأت مجموعة من الباحثين من ايطاليا بقيادة سبادافورا Corrado Spadafora الأوساط العلمية ببحث نشر في مجلة Cell عن تعديل جينات الفئران عن طريق خلط الجين المراد نقله مع الحيوانات المنوية ثم خلط الحيوانات المنوية المعدلة مع البويضات بغرض إخصابها. وتتميز الطريقة الجديدة بمعدل نجاح عال وبأنها غير مكلفة على عكس طريقة حقن البويضات التى تحتاج إلى أجهزة مكلفة وتدريب طويل.

وفي هذه الفترة بدأ التوظيف الحقيقى للحيوانات معدلة الجينات من أجل تحقيق فوائد طبية واقتصادية للإنسان. ولكن علينا أن تأخذ فى الاعتبار التكلفة المالية العالية لهذه التقنية، فعلى سبيل المثال نقل جين واحد إلى بقرة واحدة يكلف ما يزيد على ٣٠٠ ألف دولار أمريكى. وهناك اتجاه لتفضيل تسخير الخنازير معدلة الجينات فى الحصول على مواد ذات فوائد طبية من ألبانها حيث تتميز الخنازير بقصر مدة الحمل (٤ شهور) - وسرعة بلوغها الجنسى (١٢ شهرًا)، وبأنها تعطى أعداد كبيرة من المواليد (١٠ - ١٢ فردًا)، كما أن الأنثى تعطى فى السنة حوالى ٣٠٠ لترا من اللبن.

وفيما يلى أذكر نماذج لنجاحات تمت فى هذا المجال:

- فى عام ١٩٨٨ نجح علماء معهد روزلين فى أدنبره باسكوتلنده - ومنهم العالم إيان ويلموت الذى ذاع صيته بعد ذلك عندما حصل على النعجة دوللى - فى الحصول على شياه معدلة الجينات تحتوى ألبانها على مادة alpha – one – antitrypsin اللازمة لعلاج مرض التليف الحوصلى Cystic Fibrosis الذى يدمر الرئات والبنكرياس فى الإنسان. وكانت هذه المرة الأولى التى يمكن فيها للعلماء نقل جين بشرى إلى الشياه، وقد سميت الشاة باسم «تريسى Tracy».



(شكل ٦١) حقن جين داخل بويضة عقب إخصابها. تحجز البويضة بواسطة ماصة (ترى أسفل البويضة) ثم تحقن النواة الذكرية وهي داخل البويضة بالجين عن طريق ماصة حقن

(شكل ٦٢) فأر معدل الجينات (إلى اليسار) عن طريق حقن البويضة بجين هرمون النمو الخاص بالجرذان. لاحظ كبر حجم الفأر معدل الجينات بالمقارنة بالفأر العادى (إلى اليمين)

- تم إنتاج أنثى خنزير - أعطى لها الاسم «جنى» Genie - معدلة جينيا لتدر لبنا يحتوى على مركب بروتينى بشرى يسمى human protein C الضرورى لتجلط الدم.
- نجحت مؤسسة Genzyme Transgenics Corporation فى بوسطن بولاية ماساشوستس الأمريكية فى الحصول على ثلاثة من الماعز المستنسخة والمعدلة جينيا بهدف الحصول على مادة antithrombin III البشرية المضادة للتجلط والتى يحتاج إليها المرضى عند إجراء عمليات المر البديل فى القلب Coronory bypass. وقد نشر البحث فى مايو ١٩٩٩. فى مجلة Nature Biotechnology ، وكان قد تم ولادة الماعز فى أكتوبر ١٩٩٨.
- تعمل شركة Nexia Biotechnologies فى مونتريال على استنساخ ماعز goats معدل الجينات لينتج خيوطا حريرية تتميز بالقوة وبأنها تتحلل تلقائيا، وهى الخيوط التى ينتجها نوع معين من العناكب. وسيتم إفراز بروتين هذه الخيوط مع لبن الماعز. وسيستخدم المنتج الجديد كخيوط جراحية وفى أغراض أخرى متعددة. وقد فضلت الشركة استخدم الماعز عن الأبقار نظر لألبانها الوفيرة ولأنها تصل إلى سن البلوغ فى فترة وجيزة.
- فى تجربة لتوظيف الحيوانات المعدلة جينيا لإنتاج لقاحات ضد الأمراض نشر روبرت بريمل Robert Bremel - عندئذ من جامعة وسكونسين Wisconsin University الأمريكية - مع مجموعة من العلماء بحثا فى عدد نوفمبر ١٩٩٨ من مجلة Proceeding of the National Academy of Sciences. والبحث يقدم تقنية جديدة لنقل الجينات. وكانت التقنية القديمة تعتمد على إدخال الجين عبر حامل carrier - مثل الفيروس - إلى مادة DNA للبويضة المخصبة - وكثيرا ما كان يحدث أن تنقسم البويضة المخصبة عدة مرات قبل دخول الجين - مما يعنى أن خلية واحدة من عدة خلايا للجنين هى التى ستأخذ الجين الجديد - وهذا يؤدى إلى أن بعض خلايا الجنين فقط هى التى ستحتوى على الجين المراد. أما التقنية الجديدة التى قدمها «بريمل» فقد اعتمدت على إعطاء الجين الجديد لبويضة غير مخصبة وهى لازالت فى مرحلة الطور الاستوائى metaphase حيث تكون المادة الوراثية غير محاطة بغلاف النواة مما يسهل ارتباط الجين الجديد بها. وقد ضمنت التقنية الجديدة أن تحوى كل خلايا الجنين - الناتج عن هذه البويضة بعد إخصابها بالحيوان المنوى - على الجين الجديد. وقد كان الجين المنقول فى هذه التجارب خاص بأنتيجن فيروس مرض الكبد الوبائى من الطراز B (Hepatitis B). وقد تم الحصول بالفعل على بقرتين يحتوى لبنهما على لقاح ضد مرض الكبد الوبائى B وسميت البقرتان باسم كرسى، بوتونز Cressv & Buttons.
- عن طريق تقنية الهندسة الوراثية وتعديل الجينات تم الحصول على ماعز goats وفئران mice تحتوى ألبانها على بروتين يرمز له بالحروف MSP - 1، وهذا البروتين يوجد على سطح جسم طفيلى الملاريا، وبذلك فإن تناول ألبان هذه الحيوانات يعمل على الاستحثاث المناعى مما يحمى من الإصابة بهذا الطفيلى الذى يصيب ٥٠٠ مليون من البشر كل عام

ويودى بحياة ثلاثة ملايين. وتجرى الآن تجربة هذا اللبن على القردة توطئة لتجربته على البشر. وقد أجرى هذه الدراسة علماء مؤسسة Genzyme Transgenics والمعهد القومى للحساسية والأمراض المعدية National Institute of Allergy and Infectious Diseases فى الولايات المتحدة.

- فى ٢١ يناير ٢٠٠٠ نشر سبعة باحثون من أمريكا وكندا بحثا يعلن عن نجاحهم فى استنباط فئران معدلة الجينات تصلح كنموذج model لأمراض الشرايين التاجية Coronary arteries. ويعتبر ذلك خطوة فى سبيل إجراء البحوث اللازمة حول هذا الخلل الذى يصيب القلب.
- فى محاولة لتوظيف تقنية تعديل الجينات من أجل زيادة معدل نمو الأسماك قام ثلاثة باحثين من تايوان وهم Tsai, Tseng & Liao بإدخال جين هرمون النمو من سمك السالمون إلى الحيوانات المنوية لجنس آخر من الأسماك اسمه العلمي *Misgurnus anguillicaudatus* وذلك عن طريق نبضات كهربية بتقنية تسمى Electroporation (شكل ملون ٦٣) استخدم فيها جهاز خاص يعرف باسم (Baekon 2000, Calif)، ثم يتم اخصاب البويضات بعد ذلك بهذه الحيوانات المنوية معدلة الجينات. وكانت النتيجة هى زيادة وزن الأسماك الناتجة بمعدل ٢,٥ مرة. وقد نشر هذا البحث فى عام ١٩٩٥ فى مجلة علمية تعرف باسم (Can. J. Fish. Aquat. Sci).
- تم بالهندسة الوراثية إضاءة أجسام الفئران باستخدام قنديل البحر. وتفصيل الأمر أن كائنات مثل بعض أنواع البكتريا والفطريات والجو فمعويات والحشرات والأسماك تنتج ضوءًا باردًا Cold light، وتسمى هذه الظاهرة الإضاءة الحيوية Bioluminescence. وينتج الضوء من تأثير إنزيم ليوسيفيريز Lucifease على مادة ليوسفيرين luciferin. وتعتمد كمية الضوء الناتج على كمية الطاقة المختزنة فى جزيئات مادة ATP.
- وفى عام ١٩٩٧ قام العالم «أوكاب» Masaru Okabe وزملائه من جامعة «أوساكا» Osaka باليابان بنقل الجين الخاص ببروتين يبث ضوء أخضر اللون Green Fluorescent Protein (GFP) من قنديل البحر Jelly Fish المسمى علميا *Aequorea victoria* إلى الفئران. وكانت النتيجة أن أعطت هذه الفئران وميضا أخضرًا عندما تعرض إلى ضوء أزرق، ويزيد الوميض الناتج عن أكثر الصبغات المعروفة وميضا مثل صبغ رودامين Rhodamine .

وكان تم من قبل نقل الجين إلى ذبابة الفاكهة Fruit fly والسمكة المخططة Zebrafish.

ويود العلماء توظيف هذه التقنية لصالح الأبحاث العلمية، فمثلا حقن خلايا سرطانية مزودة بهذا الجين داخل أجسام الفئران يُمكن العلماء من تتبع مصير الخلايا السرطانية. كذلك يُمكن من تتبع مسار خلايا نخاع العظم المزروعة وسلوك الجهاز المناعى معها.

ويعتبر «روجر تسين» Roger Tsien من جامعة كاليفورنيا، هو أول من استخدم الجين (GFP)، كما يعتبر «دوج براشر» Doug Prasher من معهد علوم البحار فى ماساشوستس هو أول من قام باستنساخ هذا الجين. وتتم الآن محاولات لتعديل الجين ليعطى إضاءة أكثر وميضا.

وفى تطور آخر استطاع المهندس الطبيب «بينارون» David Benaron وزملائه من جامعة ستانفورد الأمريكية Stanford University نقل جين إنزيم Luciferase من الذبابة النارية Firefly إلى بكتريا السلمونيللا *Salmonella*. وعندما قاموا بعدوى الفئران بهذه البكتريا - ظهرت منطقة البطن فى هذه الفئران متوهجة بالضوء. ومن المثير للدهشة أن معالجة هذه الفئران بالمضادات الحيوية أدت إلى انحسار المنطقة المضيئة تدريجيا حتى اختفت مما يدل على تمام شفاء الفئران من الإصابة بهذه البكتريا.

وفى تجربة أخرى قام بها هؤلاء العلماء تم نقل جين إنزيم Luciferase إلى الفئران - بحيث لا يظهر تأثيره فى استحثاث الإضاءة إلا تحت مؤثر معين، فإذا توفر هذا المؤثر أضاء جسم الفأر.

ويهدف هؤلاء العلماء فى المستقبل اختيار نموذج حيوانى آخر يمكن إصابته بفيروس الإيدز - حيث أن الفأر لا يصاب بهذا الفيروس -- بحيث يجعلون تكاثر الفيروس هو العامل المؤثر والمنشط لجين إنزيم luciferase وبذا يمكن تتبع نشاط فيروس الإيدز وتتبع تأثير العقاقير التجريبية عليه.

وفى هونولولو Honolulu عاصمة جزر هاواى Hawaii قام مجموعة من العلماء من جنسيات مختلفة - تشمل بعض من قاموا باستنساخ الفأرة كميولينا - فى مايو ١٩٩٩ بتقديم أسلوب جديد لنقل جين ما فى الثدييات، حيث كان يتم إزالة ذيول الحيوانات المنوية للفئران ثم تعرض رؤوس الحيوانات المنوية إلى التجمد أو إلى مادة منظفة detergent مثل مادة (Triton X100) لإزالة غشاء البلازما المحيط برأس الحيوان المنوى. ثم تخلط رؤوس الحيوانات المنوية مع الجين المراد نقله. ثم تعد بويضات فى مرحلة الطور الاستوائى الثانى Metaphase II - ولحقن الخليط إلى سيتوبلازم البويضات يستخدم آلة تعرف باسم Piezoelectric device لها ماصة حقن دقيقة. وتعرف هذه الطريقة باسم «حقن الحيوان المنوى إلى داخل السيتوبلازم Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) . ومن الجدير بالذكر أن آلة الحقن المذكورة ثمنها حوالى عشرة آلاف دولار أمريكى. وقد نقل هؤلاء الباحثون جين بروتين الاستشعاع الأخضر green fluorescent protein (GFP) وجين إنزيم بيتاجالاكتوزيديز B - galactosidase كل على حدة بهذا الأسلوب. ولعل المثير للدهشة هو أن عملية الإخصاب هنا تمت بما يعتبر حيوانات منوية (ميتة) بعد أن نزع من الحيوان المنوى ذيله وأيضا غشاء البلازما الذى يحيط بمحتويات رأس الحيوان المنوى ! !

وفى عدد ٢ سبتمبر ١٩٩٩ من صحيفة هيرالد تريبون Herald Tribune الأمريكية، وعلى صفحتها الأولى تطالعنا بخبر عن فيران معدلة الجينات تعرف باسم "Doogie mice" تتميز بأنها أكثر قدرة على التعلم وأقوى ذاكرة وذلك عن طريق تعزيز الجين NR2B فى أجنة الفئران. وكان هذا الموضوع أيضا محل اهتمام عدد ١٣ سبتمبر ١٩٩٩ من مجلة تايم Time الأمريكية.

وقد سعت مؤسسات احتكارية دولية للاستحواذ على تراخيص إنتاج الحيوانات معدلة الجينات. وفى عام ١٩٨٨ صدر أول ترخيص من الولايات المتحدة US Patent Office وكان بخصوص «الفأر السرطانى» Transgenic oncomouse وهو مهيأ لإجراء التجارب العلمية فى مجال أبحاث السرطان وأنتجه العالمان Philip Leder & Timothy Stewart من جامعة هارفارد.

وفى أوروبا تأخر إصدار التراخيص بهذا الشأن حتى عام ١٩٩١ – وقد تعرض مكتب إصدار التراخيص فى أوروبا European Patent Office (EPO) - الذى يضم ١٤ دولة – لضغوط من طالبى التراخيص من ناحية ومن بعض الجمعيات المناهضة لاستغلال الحيوان من ناحية أخرى. وتضع هذه الجمعيات الآلام التى يعانى منها «الفأر السرطانى» – على سبيل المثال – محل اعتبار، ووصمت هذا العمل بأنه لا أخلاقى. وفى مثال آخر تسعى شركة Merck and Co. للحصول على ترخيص لدجاج يحمل جين هرمون النمو الخاص بالأبقار مما دفع بيتر ستفنسون Peter Stevenson المدير القانونى للجمعية العالمية للشفقة بحيوانات المزارع Compassion in World Farming للاعتراض على أساس أن أرجل وأقدام هذا الدجاج لن تتحمل ثقل أبدانها الذى سيزداد كثيرا تحت تأثير هذا الهرمون البقرى.

وفى الولايات المتحدة وضعت خطة لإنشاء شبكة من أربعة مراكز علمية تتبع الجامعات للقيام بأبحاث حول الحيوانات معدلة الجينات – وقد أفتتح أول مركز تابع لجامعة كاليفورنيا فى ديفز Davis فى يوليو ١٩٩٩.

وفى عدد مارس ٢٠٠٠ من مجلة Nature Medicine نشرت دراسة أمريكية عن إمكانية الكشف عن التعديل الجينى فى الحيوانات عن طريق تقنية التصوير بالرنين المغناطيسى in vivo magentic resonance imaging .

ويتضح من الأمثلة السابقة التنوع الكبير لأهداف استخدام الهندسة الوراثية من أجل استنباط حيوانات معدلة الجينات، كما يتضح تنوع التقنيات المستخدمة، ولا شك أن ذلك كله سيخلق واقعا جديدا يتعامل به إنسان القرن الحادى والعشرين مع عالم الحيوان.

وفى النهاية يأتى الطرح الأكثر حرجًا، وهو هل سيتطور الأمر إلى قيام العلماء بتعديل جينات الإنسان ليكتسب قدرات لم يخلق بها؟ إن البعض يرى أن الكون فى حاجة إلى إنسان جديد يستطيع احتواء هذا العالم الواسع ليخضعه لسيطرته. فهل سنرى الإنسان معدل الجينات فى القرن الجديد؟

الكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية للإنسان

فى اجتماع عقد فى عام ١٩٨٦ فى لونج أيلاند Long Island فى نيويورك وحضره علماء متخصصون من عدد من الدول المتقدمة نشأت فكرة القيام بمشروع علمى ضخم يستهدف تحديد دقائق بنيان المادة الوراثية فى كروموسومات الإنسان. وقد تعاظمت أهمية تحقيق هذه الفكرة حتى اتفق على تنفيذها على أرض الواقع. ففى أكتوبر عام ١٩٩٠ بدأ مشروع الجينوم (المجين) البشرى The Human Genome Project (HGP) ، وهو مشروع عالمى يهدف إلى تحديد تتابع القواعد النيتروجينية فى المادة الوراثية للإنسان. ويقدر عدد أزواج القواعد النيتروجينية المطلوب الكشف عن تتابعها فى ٢٤ كروموسوم بشرى (٢٢ كروموسوم جسمى + الكروموسومين XY) بحوالى ٣ بليون تكون حوالى ١٠٠,٠٠٠ جين. وقد تم التخطيط للمشروع على أساس أن يستغرق ١٥ عاما لينتهى بذلك فى عام ٢٠٠٥ وبتكلفة تبلغ حوالى ٣ بليون دولار أمريكى.

وكما نعلم فإن كل جزىء من القواعد النيتروجينية الأربع فى الجينوم يعبر عنه بحرف واحد(Adenine=A و Thymine=T و Cytosine=C و Guanine=G) ولكى ندرك ضخامة حجم الجينوم البشرى نقول أنه لو رصت الأحرف الدالة على هذه التتابعات فى كتاب وحاولنا قراءة كل حرف منها فى زمن يقدر بثانية واحدة فإننا نحتاج إلى قرن كامل من الزمان لإتمام قراءة هذه الأحرف . كما أنه لو مثل كل زوج من القواعد فى حمض DNA بحرف من حروف الكتابة لاحتجنا إلى مجلد ضخم يبلغ عدد صفحاته مليون صفحة!!

وتشمل الأطراف الدولية الأساسية التى تقوم بالمشروع والتى تسمى أيضا (G5) كلا من:

١ - الحكومة الأمريكية ممثلة فى المعاهد القومية للصحة National Institutes of Health (NIH) ووزارة الطاقة Department of Energy (DOE).

٢ - المملكة المتحدة ممثلة فى Wellcome Trust Charity ويديره «ميخائيل مورجان» Michael Morgan التى تدعم مركز سانجر Sanger Centre فى كمبردج الذى يديره جون سلستون John Sulston.

٣ - فرنسا وتمثلها شركة France's Genoscope.

٤ - ألمانيا: وقد اتحدت فيها خمس شركات متخصصة للمشاركة فى هذا المشروع وهى: Qiagen فى دوسلدورف، Agowa فى برلين، Biomax Informatics فى ميونخ، GATC فى كونستانز، Medi Genomix فى ميونخ.

٥ - اليابان.

ولضمان متابعة العمل تم الاتفاق على عقد اجتماع تليفونى بين أعضاء المجموعات الخمس كل أسبوع، وعلى أن يعقد اجتماع للمشاركين بكامل هيئتهم كل ثلاثة شهور.

وفى أمريكا علق فرانسيس كولنز Francis Collins مدير معهد الأبحاث القومى للجينوم البشرى National Human Genome Research Institute (NHGRI) على هذا المشروع قائلا «يعتبر كثير من الناس أن هذا المشروع أهم عمل علمى فى وقتنا الحاضر بل ربما فى كل الأزمان». وقال أيضا «إن هذا المشروع سيكون أهم من إنشطار الذره أو الذهاب إلى القمر».

وقد نشرت المجلات العلمية على مدى السنوات الأخيرة انجازات قيمة حول المادة الوراثية للإنسان. وعلى سبيل المثال قدم (٦٥) باحث من أمريكا والمملكة المتحدة وفرنسا واليابان وكندا دراسة فى أكتوبر ١٩٩٨ شملت ٣٠٠٧٥ جين بشرى فيما يعرف باسم Physical map. كما نشرت مجلة Cell دراسة قام بها (٣٣) عالما أمريكيا فى عدد (٢٣) أكتوبر ١٩٨٧ عن الإرتباط الجينى Genetic linkage فى الإنسان. ونشرت مجلة Science فى عددها رقم (٢٦٥) لعام ١٩٩٤ ومجلة Nature فى عددها رقم (٣٧٧) لعام ١٩٩٥، ومجلة Nature Genetics فى عددها رقم (٩) لعام ١٩٩٥ معلومات أساسية عن المادة الوراثية البشرية.

ولا شك أن مشروع الجينوم البشرى سيكن له آثارًا متعددة الجوانب، وقد نشرت مجلة Science مقالة مرجعية عن هذا الموضوع فى عدد (١٥) أكتوبر عام ١٩٩٩. وسيعطى هذا المشروع للعلماء معلومات وافية عن التركيب الدقيق للجينات البشرية بما فيها تلك غير معلومة الوظيفة، كما أنه سيوفر للعلماء الأساس المادى الذى يتحكم فى عمل الجينات. ومن المأمول أن تساعد المعلومات فى هذا الصدد على وضع استراتيجيات لتجنب الإصابة بالأمراض، وكذلك على تحقيق العلاج الشافى لأمراض تصيب الإنسان مثل السرطان والسكر والزهايمر. وفى هذا الصدد قال العالم «كريج فنتر» فى مجلة Time فى عددها الصادر فى ٥ فبراير ١٩٩٩ «إن المعلومات التى سيوفرها هذا المشروع ستمكننا من تفصيل علاج يناسب كل مريض على حده، فلو كان لدينا - مثلا - إثنان من مرضى سرطان القولون فإننا سنعطى كل مريض دواء يناسبه هو ويختلف عن العقار الذى سنعطيه للمريض الآخر». ومن هنا يبشر العلماء بولادة ما يسمى العلاج الشخصى Personalized medicine أو العلاج اعتمادا على الجينوم Genomic medicine. كما سيؤدى الكشف إلى قيام شركات جديدة لإنتاج العقاقير المعتمدة على طبيعة الجينوم فى كل حالة مرضية.

كما سيساعد كشف البرنامج الجينى للإنسان على معرفة آلية تفاعل العوامل البيئية مع المادة الوراثية، كما سيوفر فرص أفضل لنجاح طموحات العلماء فى العلاج بالجينات. وستوفر

المعلومات المناظره فى المخلوقات الأخرى الوقوف على حقيقة آلية التطور العضوى Organic Evolution على سطح الأرض على أساس جزيئى. كما قد يحمل الكشف عن الجينوم إجابة على عدة أسئلة مثل: لماذا يصيب فيرس الايدز البشر ولا يصيب الغوريللا؟

كما أن الكشف عن دقائق تركيب المادة الوراثية للإنسان فى المناطق الجغرافية المختلفة سيلقى الضوء على اتجاهات هجرات الجماعات البشرية على مدى التاريخ الإنسانى.

ثم يأتى التساؤل: ما هى التتابعات فى الجينوم البشرى التى تجعل الإنسان إنساناً؟

ولم يسلم مشروع كشف البرنامج الجينى للإنسان من الإنتقاد، ومما قيل فى هذا الصدد أن الأموال التى رصدت له قد تم اقتطاعها من التمويل اللازم لكثير من المشروعات البحثية فى المجالات الأخرى. كما وصفت طبيعة العمل ذاتها بأنها مرهقه tedious وغير خلاقه noncreative وغير جذابه، مما حدى بالعالم الإنجليزى سدنى برنر Sydney Brenner بأن يصف المشروع بأنه «مناسب كمشروع عقابى يعمل به المذنبون»! كما نسب إلى المشروع أنه «غزو لخصوصية الفرد ويشتمل على معرفة أدق خصائصه».

ومن ناحية أخرى فلاشك أن المشروع أفاد الدراسات البيولوجية فى اتجاهات مختلفة وعلى سبيل المثال فإن خطة الكشف عن تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية للإنسان ودراسة الخريطة الجينية له إستلزمت أن تحوى فى طياتها القيام بالعمل نفسه فى مجموعة من الكائنات الحية هى :

بكتريا	= *Escherichia coli*
خميرة	= *Saccharomyces cerevisiae*
دوده	= *Caenorhabditis elegans*
ذبابة	= *Drosophila melangaster*
الفأر	= Mouse

ذلك أن كل الكائنات الحية لها علاقة بعضها ببعض من حيث أنه يجمعها شجرة تطورية واحدة، وعلى ذلك فإن دراسة كائن حى معين يمكن أن تعطى معلومات قيمة عن الكائنات الأخرى، وينطبق هذا المفهوم على دراسات البيولوجيا الجزيئية بوجه خاص. وقد أفادت مثل هذه الدراسات نظرة العلماء إلى مسار التطور العضوى.

وتعتمد طريقة كشف البرنامج الجينوم البشرى على تقطيع المادة الوراثية إلى قطع صغيرة يبلغ عددها حوالى ٢٢,٠٠٠ قطعة يتم وضع خريطة لها ثم يجرى تضاعف لكل قطعة منها قبل أن يجرى الكشف عن تتابع القواعد فيها. وفى النهاية ترتب القطع فينتج لدينا التتابع فى الجينوم بكامله.

وقد تقدمت الطرق المعملية المستخدمة لكشف تتابع النيوكليوتيدات باضطراد منذ بدأ المشروع، وعلى سبيل المثال فإن عدد ٥٠,٠٠٠ قاعدة نيتروجينيه التى كشفت عن تتابعهما الباحثة ستيفانى تشيو Stephanie Chissoe فى أحد الفيروسات فى رسالتها للدكتوراه فى عام ١٩٩٠ أصبح يمكن إنجاز ضعفها فى عام ١٩٩٨ فى يوم واحد!!، فقد تطور الأمر إلى استخدام الكمبيوترات وأجهزة الإنسان الآلى بقدر كبير. وكان الإتجاه الآخر الذىسعى إليه الخبراء هو محاولة تخفيض التكلفة، فبعد أن كانت القاعدة الواحدة يتكلف الكشف عن ترتيبها من ٣ - ٥ دولار أصبح يتكلف ما بين ٣٠ - ٥٠ سنتا. وقد فاجأ روبرت ووترسون Robert Waterson مدير مركز الجينوم بجامعة واشنطون فى سانت لويس St. Louis بادعائه تقليل تكلفة الكشف عن ترتيب القاعدة الواحدة إلى عشر سنتات!! ورغم العمل على تقليل التكلفة فقد كان الباحثون يلزمون أنفسهم بدقة الأداء. ولاشك أن مثل هذه التحديات تدفع بالعلم والتكنولوجيا إلى المزيد من الابتكارات وتعطى فرصة لمزيد من الخبرات.

وفى ٩ مايو ١٩٩٨ أعلن العالم «كريج فنتر» Craig Venter مؤسس ومدير معهد أبحاث الجينوم Institute for Genomic Research (TIGR) فى روكفيل Rockville فى ولاية ميريلاند Maryland أنه أنشأ مع «مؤسسة بركن إلمر» Perkin – Elmer Corp فى نورووك Norwalk بولاية كنكتكت Connecticut شركة جديدة ستحمل على عاتقها برنامج سريع للكشف عن الجينوم البشرى فى مدى ثلاث سنوات تنتهى فى عام ٢٠٠١ بتكلفة قدرها ٣٠٠ مليون دولار فقط. وأعطيت الشركة الجديدة اسم «سيليرا» Celera Genomics of Rockville . وقد كان هذا الإعلان صدمه للبرنامج الدولى وللقائمين عليه والذين كانوا خططوا لإنجازه فى عام ٢٠٠٥ بتكلفة قدرها عشرة أمثال ما قال به « فنتر ».

وكان «فنتر» اعتمد فى طموحه على استخدام مجموعة جديدة من أجهزة الكشف عن تتابع القواعد النيتروجينية Automated Sequencing machines تقوم بابتكارها شركة بركن إلمر. ومن هذه الأجهزة جهاز يعرف باسم 230 ABI PRISM 3700 يعمل بطريقة تعرف باسم Capillary device.

وكان «فنتر» قد أعلن أنه سيتبع فى كشف تتابع القواعد النيتروجينية طريقة تعرف باسم Shotgun تحقق قدرا من الكفاءة يساوى ٩٩,٩٪ مما هو مطلوب وليس ١٠٠٪ وذلك نظير سرعة الأداء. ومن الجدير بالذكر أن «فنتر» كان له فضل السبق فى تحديد تتابع القواعد النيتروجينية فى المادة الوراثية لنوعين من البكتريا هما *Haemophilus influenzae and Mycoplasma genitalium*.

وإزاء التحدى الذى قام به «فنتر» فى مشروعه الخاص والذى لن يكلف دافعو الضرائب سنتا واحدًا، أعلن المسئولون عن المشروع الدولى فى أكتوبر ١٩٩٨ عن عزمهم على التعجيل

بالمشروع لينتهى فى نهاية عام ٢٠٠١، ثم كانت المفاجأة الثانية عندما أعلنوا فى ١٥ مارس ١٩٩٩ أنهم سوف يقدمون صورة شبه كاملة Working draft للجينوم البشرى فى عام ٢٠٠٠، ولتحقيق هذا الإنجاز زاد معهد الأبحاث القومي للجينوم البشرى (NHGRI) دعمه المالى لثلاثة من مراكز البحوث التى تعمل فى المشروع، على أن يكون هذا العمل تمهيدا لتحقيق المشروع على وجهه الأكمل full and highly accurate فى عام ٢٠٠٣. وفى ١٧ نوفمبر عام ١٩٩٩ أتم العلماء على جانبى الأطلنطى رصد تتابع النيوكليوتيدات فى الجينوم البشرى حتى رقم البليون، وكانت القاعدة رقم بليون هى الجوانين (G). وقد أقيم احتفال بهذه المناسبة فى ٢٣ نوفمبر فى كل من الأكاديمية القومية الأمريكية للعلوم فى واشنطن ومركز سانجر فى إنجلترا.

وفى ديسمبر ١٩٩٩ أعلن (٢٢٦) باحثا – يتبعون تسعة معامل بحثية بقيادة إيان دنم Ian Dunham الذى يعمل فى مركز سانجر – أعلنوا الكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الكرموسوم رقم (٢٢) للإنسان، وعن الجينات الواقعة عليه وبذلك يكون هذا الكروموسوم هو الأول الذى تم الكشف عن تتابع جزيئاته التى يبلغ عددها ٣٣,٤ مليون قاعدة وكذلك عن جيناته. ورغم قصر طول هذا الكروموسوم فإنه يحمل العديد من الجينات (حوالى ٥٤٥ جين، ١٣٤ جين كاذب) – ويرجع إليه العديد من الأمراض الوراثية فى الإنسان.

وفى المقابل ذكر عدد (٢٤) يناير عام ٢٠٠٠ من مجلة Time فى مقاله تحت عنوان The gene machine أن «كريج فنتر» قد أنجز من الجينوم البشرى حتى الآن ما يفوق ما كان مخططا له، وأنه يستخدم فى مؤسسة Celera من أجهزة الكمبيوتر وأنظمتها ما لا يتوفر إلا فى وزارة الدفاع الأمريكية «البنتاجون».

وقد صرح فرنسيس كولنز بأن كشف البليون الأولى من التتابعات استغرق ٤ سنوات، بينما كشف البليون الثانية استغرق ٤ أشهر. وبذلك يتضح لنا مدى التقدم التقنى وسرعته فى دول العالم المتقدم.

وفى ١٨ مايو ٢٠٠٠ تم نشر تتابع النيوكليوتيدات والجينات فى الكروموسوم رقم (٢١) فى الإنسان. وقد قام بهذا الإنجاز (٦٣) باحثا من اليابان وألمانيا وفرنسا وأمريكا وسويسرا والمملكة المتحدة. ويأمل العلماء كشف سر (عرض داون) Down Syndrome الذى ينتج عن حالة شاذة تتمثل فى وجود ثلاثة من هذا الكروموسوم فى خلايا الشخص بدلا من اثنين فى الحالة السوية. ومن المعروف أن ذلك العرض يصاحبه تخلف عقلى. ومن ناحية أخرى يعرف المختصون أن هذا الكروموسوم رقم (٢١) مسئول عن حوالى (٢٠) مرضا تصيب الإنسان.

وقد جد العلماء أن هذا الكرومسوم يحتوى على ٢٢٥ جينا فقط، وهو بذلك يعتبر فقيرا فى محتواه الجينى. ومن ناحية أخرى فقد لاحظ العلماء أن الكروموسومين (٢١، ٢٢) يحملان معا

(٧٧٠) جين ويقدر العلماء أن هذين الكروموسومين يحملا ما يساوى (٢٪) من الجينوم البشرى. وعلى ذلك فإن تقدير عدد الجينات فى هذين الكروموسومين يترتب عليه أن الجينوم البشرى يحتوى على حوالى ٤٠ ألف جين فقط. وهذا يقل كثيرا عن الرقم المقدر سلفا بحوالى ١٠٠,٠٠٠ جين. ويأمل العلماء أن يكشف تتابع الجينات فى الكروموسوم رقم (٢١) عن سر عرض داون والأمراض الأخرى المرتبطة به. ومن الأسئلة التى بلا جواب حتى الآن لماذا يعيش الفرد وبه ثلاثة من الكروموسوم (٢١) بينما يموت وهو جنين أو وهو طفل إذا احتوت خلاياه على ثلاثة من أى الكروموسومات الأخرى!

وقد انفجر مؤخرا بركان من الخلافات كان مكتوبا بين المشرفين على المشروع القومى بقيادة فرنسيس كولنز رئيس المعهد القومى لأبحاث الجينوم البشرى (NHGRI)، والمشرفين على المشروع الخاص بقيادة (كريج فنتر) رئيس مؤسسة سيليرا. ويتركز الخلاف فى رغبة المشرفين على المشروع القومى فى نشر نتائج المشروع على الملأ فورًا ليكون فى متناول جميع الباحثين بينما يرى المشرفون على المشروع الخاص نشر هذه النتائج على الشبكة الخاصة بهم على الإنترنيت أو وضعها على أقراص DVD تحت شرط تعهد من المستخدم بعدم نشرها بين آخرين وبالطبع لن تتاح المعلومات فى هذه الحالة إلاّ لمن يدفع.

وفى ١٤ مارس ٢٠٠٠ أعلن الرئيس (كلينتون) ورئيس الوزراء البريطانى (تونى بلير) معًا أنهما يؤيدان ما يذهب إليه المشروع القومى للجينوم من جعل النتائج متاحة فورا للجميع.

وقد كان الجينوم البشرى هو موضوع غلاف عدد ١٠ أبريل ٢٠٠٠ لمجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية. وقد قالت المجلة بأن هذا المشروع سيمكننا من إطالة الأعمار وكذلك تفصيل صفات أبنائنا حسب رغباتنا.

وفى أوائل مايو ٢٠٠٠ ألمح المسئولون عن المشروع الدولى للجينوم البشرى إلى الإنتهاء من إعداد (بروفة غير كاملة) rough draft للجينوم البشرى، وأن الثغرات الحالية التى تعيبه سوف تستكمل فى عام ٢٠٠٣.

وفى ديسمبر ١٩٩٩ كونت بعض المؤسسات المعنية فى المملكة المتحدة وألمانيا وفرنسا اتحاد باسم Human Epigenome Consortium (HEC) للكشف عن طريقة ارتباط مجموعات المثيل methylation مع القاعدة النيتروجينية سيتوسين Cytosine فى الجينوم البشرى للأنسجة المختلفة فى حالات الصحة والمرض. ويعتقد العلماء أن بعض الأمراض تنشأ عن اضطراب فى خريطة هذا الارتباط.

ويخشى البعض من تداعيات الكشف عن البيان الوراثى للأفراد وما يستتبع ذلك من التنبؤ بالمستقبل الصحى، من ذلك ما سيعترى الفرد من قلق قد يهدد حياته إذا علم مقدما أنه حتما سيصاب بمرض معين أو أكثر. ويثار هنا سؤال عن مدى قانونية أن يكشف أحد فردى توأم عن برنامجه الجينى وما يحمله ذلك من المساس بأسرار توأمه. كذلك مدى أحقية الوالدين فى الكشف عن جينات الأبناء. ومن ناحية أخرى فإن الكشف عن المستقبل الصحى للفرد سيعطى فرصة للتمييز بين أفراد المجتمع فى نواحى معينة تضر بالبعض منهم، وهى نواح يستمتعون بها الآن دون تمييز، من ذلك أن شركات التوظيف وشركات التأمين ستفضل الأفراد الذين تقل لديهم مخاطر الإصابة بالأمراض. وقد حدث بالفعل أن شركة فى ولاية (نورث كارولينا) North Carolina الأمريكية قد فصلت إحدى المديرات لديها وتدعى (ترى سيرجت) Terri Seargent وعمرها ٤٣ عاما لا لشيء سوى أن الشركة اكتشفت أن (ترى) تحمل جينا تسبب فى موت أخاها !!

وفى ٨ فبراير ٢٠٠٠ ألقى الرئيس الأمريكى كلينتون خطابا أمام (الجمعية الأمريكية لتقدم العلوم AAAS) وأعلن أنه وقع أمر تنفيذى رئاسى بمنع التمييز بين الموظفين الاتحاديين federal employees اعتمادًا على نتائج الإختبارات الوراثية.

ويقول البعض - متندرين - بأن «بيان حالة الجينوم» سيكون ضمن الأوراق الرسمية التى على لاعبى كرة القدم تقديمها للحصول على عقود الاحتراف التى يكسبون من ورائها الملايين! كما يقولون بأن «بيان حالة الجينوم» قد يكون من ضمن وثائق عقود الزواج ليكون كل طرف على علم كامل بالمستقبل الصحى لشريك العمر !!

ويؤكد البعض أن الكشف الجديد سيوقعنا فى عدد من السقطات الدينية والأخلاقية، من ذلك زيادة معدلات الإجهاض المتعمد المترتب على معرفة الآباء مقدما بسوء المستقبل الصحى للجنين.

كما يخشى البعض أن تؤدى نتائج هذا المشروع إلى تأكيد الفروق العرقية بين الجماعات البشرية مما يؤجج الأفكار العنصرية ، أو ابتكار مواد كيميائية تضر بسلالات بشرية معينة.

ويتساءل البعض قائلين: إذا كنا فى يوم ما سنفك جميع الشفرات الوراثية للإنسان، فهل لنا بعد ذلك أن نقوم بهندسة وراثية لإنتاج إنسان جديدHuman re-engineeringوفق ما نراه مناسبا؟

وقد شهد يوم الاثنين ٢٦ يونيو ٢٠٠٠ حدثا تاريخيا، ففى هذا اليوم قام الرئيس الأمريكى «بيل كلينتون» من مقره فى البيت الأبيض، ورئيس الوزراء البريطانى «تونى بلير» من مقره فى (١٠) داونتج ستريت بالإعلان عن التوصل إلى كشف الجينوم البشرى وذلك فى اتصال بينهما

بالأقمار الصناعية عبر المحيط الأطلنطى. وقد أذاعــت جميـع وسـائل الاعـلام فـى العـالم النبأ المثير. ففى اليوم التالى لهذا الاحتفال كان مانشيت صحيفة The Times البريطانية يقول: «فتح مغاليق كتاب الحياة Opening the book of life ». وظهر ما نشيت صحيفة التابلويد البريطانية «ديلى اكسبريس» Daily Express يقول : « بلير وكلينتون يكشفان عن إختراق علمى يمكـن أن يطيل عمر الإنسان بمقدار ٢٥ عامًا»!

وقد أعلن فـى هـذا اليـوم أنـه قد تم كشـف تتابع جزيئات القواعـد النيتروجينيـة الأربـع Adenine, Thymine , Cytosine, Guanine فى ٨٥٪ من الجينوم البشرى، بينما تم وضع خرائط لهذا الجينوم تغطى ٩٧٪ منـه. وقد أعلـن أن هـذا الإنجـاز يشـكل الانتـهاء مـن مرحلـة، وأن الكشف الكامل عن الجينوم البشرى سيتم فى عام ٢٠٠٣. وستصل الدقـة فـى هـذا الإنجـاز إلى ٩٩,٩٩٪، أى بمعدل خطأ واحد لكل ١٠,٠٠٠.

وكان الأسبوع الثانى من شهر يونيو ٢٠٠٠ قد شهد - خلال مؤتمر للسرطان عقد فى المعـاهد القومية للصحة (NIH) فى ميرلاند - إنهاء الخصومة بين القائمين على المشروع الـدولى للجينـوم البشرى The Human Genome Project (HGP) بقيـادة فرنسـيس كولـنز Francis Collins من ناحية ومؤسسة سيليرا للجينوم فى روكفيل Celera Genomics of Rockville بقيادة كريـج فنـتر Craig Venter من ناحية أخرى.

وقد اشار الرئيس الأمريكى كلنتون فى احتفال يوم ٢٦ يونيو ٢٠٠٠ التاريخى إلى إنفراج هذا الصراع وقال بأن حقبة جديدة من التعاون بـين الطرفـين سـوف تبـدأ عقـب نشـر الجينـوم فـى المجلات العلمية، وذلك لتحديد الجينات التى يحملها هذا الجينوم. وقـد أعلـن فـى بريطانيا عن إعداد برنـامج كمبيوتـر يعـرف باسـم ENSEMBL يـهدف إلى الكشـف عـن الجينـات فـى الجينوم.

وقد اثار هذا الاكتشاف قضية التراخيص Patents التى سـتحتكرها الشـركات فـى النواحـى التطبيقية المترتبة على معرفة الجينات الحاكمـة للبشـر فـى الصحـة والمرض فـى مراحـل قبـل الولادة وما بعدها.

ومما يذكر أنه قبل اسبوع من الإعلان عن كشف الجينـوم البشـرى نشـر فـى ملحـق الاثنـين لصحيفة «إندبندانت» The Independent البريطانيـة فـى ١٩ يونيـو ٢٠٠٠ رسـالة مـن أسـتاذ فيزياء زائر فى الإمبريال كولدج فى لندن تتناول الجينوم البشرى. وقد أعلى كاتب الرسـالة مـن دور الصدفة والقوى الطبيعية والإنتقاء الطبيعى فى تكوين الجينوم. ولاشك أن هذا التصـور إنمـا يرجع إلى خيلاء لا علاقة له بالعلم.

وفى إحتفال ٢٦ يونيو التاريخى وصف كلنتون كشف الجينوم البشرى بأنه « أهم خريطة أنتجها العقل البشرى » كما قال « لقد تعلمنا اليوم اللغة التى خلق بها الله الحياة ».

وفى إشارة إلى مردود هذا الاكتشاف على علاج الأمراض أضاف كلنتون مداعبا « إن أولاد أولادنا لن يعلمون عن كلمة « سرطان » سوى أنها مجموعة من النجوم الساطعة ببرج السرطان »! أما تونى بلير فقال بأن « تداعيات هذا الكشف تفوق الكشف عن المضادات الحيوية » واستطرد « بلير » مداعبا « سيذكر الجميع أنه فى العام الذى ولد فيه إبنى « ليو » Leo حدث هذا الكشف العلمى الكبير الذى سيزيد عمره بمقدار ٢٥ عاما ! ! وفى إشارة إلى الفوائد الإيجابية والمحاذير المتعلقة بهذا الكشف قال بلير « إن علينا أن نطور مكاسبنا من هذا الكشف وأن نعمل على تقليل مخاطره ». كما دعى الرئيس الأمريكى كلنتون إلى تعاون دولى لوضع إطار قانونى وأخلاقى للإستفادة من كشف الجينوم البشرى.

وتجدر الإشارة إلى أن الكشف عن تتابع الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى المادة الوراثية ستستتبعه جهود أخرى للكشف عن مغزى هذه التتابعات وكيف تكوِّن الجينات، وهو ما يعرف باسم Annotation .

وكما سبق القول فإنه حتى الآن لم يتم توقيع الجينات البشرية سوى على الكروموسين٢١، ٢٢. فلا زال أمام العلماء -بعد كشف التتابع- جهدا كبيرا للكشف عن مواقع جميع الجينات البشرية وآليات عملها. وقد عرضت مجلة Nature هذا المفهوم فى مقالة بعنوان « بروفة تتابعات الجينوم تضع أمام علماء الوراثة جبلا عليهم أن يتسلقوه! ».

Draft data leave geneticists with a mountain still to climb!

ولاشك أن الدول التى ساهمت فى هذا الإنجاز كانت لديها منذ البداية القاعدة العلمية والمعملية التى أهلتها للمشاركة، كما أنها اكتسبت خبرات عظيمة من خلال الممارسات الفعلية ومن خلال تعاونها مع غيرها من الدول خلال هذه السنوات. فضلا على أن هذه الدول هى المؤهلة خلال السنوات القادمة لتفهم آلية وأسرار التحكم فى الجينات البشرية، وما سينتج عن ذلك من فوائد . وبالطبع فإن مجرد الإطلاع على ما يتاح نشره من الجينوم البشرى لن يمدنا بحصاد، فليس كل من يقرأ آلية الإنشطار النووى – على سبيل المثال – قادر على صنع قنبلة ذرية ! !

وفى النهاية هناك سؤالاً يفرض نفسه: هل سيؤكد لنا البرنامج الجينى أن أفراد المجتمع البشرى يولدون وكل منهم قد تحدد سلفا نصيبه من الصحة والمرض، والجمال والقبح، وطول العمر وقصره ؟ وأن الأفكار المثالية حول قيمة « المساواة » هى محض خيال ؟!

الكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمـادة الوراثية لبعض الكائنـات
Genome Sequencing of Some Creatures

إن الكشف عن تتابع جزيئات القواعد النيتروجينية داخل المادة الوراثية Gemome Sequencing للكائنات يعتبر عمل فذ بكل المقاييس، وقد قدح الباحثون ذهنهم من أجل ابتكار وتطوير طرق معملية للكشف عن هذا التتابعات. وقد كان كل نجاح في هذا الصدد يؤدى إلى أفكار جديدة تؤدى بدورها إلى نجاح جديد، وهكذا. وقد تضافرت جهود الباحثين في هذا المجال ليس في بلد ما فحسب فكثيرا ما نجد معامل بحثية في دول متعددة تشارك في تحقيق مشروع علمي مشترك يقتضي تبادل الخبرات العلمية.

وبما أن الأحماض النووية هي مادة الوراثة في كافة المخلوقات، فلم يكن غريبا أن نجد الكشف عن تتابع القواعد النيتروجينية في أحد الكائنات يساعد في عملية الكشف عن تتابع هذه القواعد في كائن اخر، كما أن مجموع هذه الاكتشافات يساعد على تفهم العلماء لآلية عمل الجينات وكيفية التحكم فيها، فالكشف عن تتابع الجزئيات داخل المادة الوراثية ليس هدفا في حد ذاته – بل الهدف هو تحليل مغزى هذا التتابع والاستفادة منه.

وبما أن حياة الإنسان يهددها دائما المرض والموت كما أنها تتأثر بوجود الكائنات الأخرى سواء منها ما يستمد منها غذائه وكسائه أو تلك التى تهدده بالمرض والفناء، فقد كان من الطبيعي أن يوظف الإنسان المعلومات في مجال التحكم في الجينات – وما يستتبعه من تحكم في النشاط البيولوجي – لصالحه، بأن تساعده هذه المعلومات مثلا في تحسين الإنتاج النباتي والحيواني كما ونوعا أو في علاج الأمراض أو الوقاية منها. أو في استحداث إنتاج مواد جديدة تلبي احتياجاته الكمية والنوعية المتزايدة. إن العلماء سيعكفون على تسخير المعلومات التي تتيحها معرفة تتابع الجزئيات في المادة الوراثية من أجل الحصول على معلومات وظيفية بما يؤدى إلى تسخير جينات هذه الكائنات لمصلحة الانسان.

إن كل كشف لتتابع القواعد في المادة الوراثية لأحد المخلوقات يعتبر إنجازا علميا عظيم القدر، وسوف يستمر هذا الاتجاه البحثي بكل عزم في القرن الحادي والعشرين ويتناول المزيد من الكائنات مما يوفر للإنسان قدرة أكبر على ضمان سيطرته على كافة الفعاليات البيولوجية على هذا الكوكب. ومن هنا نفهم مقولة العالمة «اليزابيث بنسي» Elizabeth Pennisi عقب الكشف عن تتابع القواعد في المادة الوراثية للدودة الخيطية *Caenorhabiditis elegans* عندما قالت «إن كشف التتابع ليس غروب اليوم ونهايته، وإنما هو الشروق»! في إشارة واضحة إلى العمل الضخم الذى لا زال على العلماء أن يقوموا به لفهم مغزى هذا التتابع واستثماره.

وفيما يلى موجز لنجاحات العلماء فى مجال الكشف عن تتابع القواعد النيتروجينية للمادة الوراثية لبعض الكائنات مع ملاحظة أن كل منها مسجلا فى شبكة الإنترنيت.

❑ قيام العالم البريطانى «فريديريك سانجر» مع عدد من العلماء من بريطانيا وأستراليا وأمريكا وألمانيا وكندا بالتوصل إلى تتابع الجزيئات المكونة لجزئ حمض DNA الخاص بالفيروس ϕ X174 وكان ذلك فى عام ١٩٧٧.

❑ فى عام ١٩٧٨ أعلن تسعة علماء من بلجيكا بقيادة العالم «فيرز» W. Fiers كشفهم عن ترتيب القواعد داخل حمض DNA للفيروس Semian Virus 40 (SV40) – وتتكون المادة الوراثية لهذا الفيروس من ٥٢٢٤ زوج من تلك القواعد.

❑ قام عدد من العلماء فى ألمانيا الغربية (وقتئذ) بالتوصل إلى تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية فى شبيه الفيروس المرض لنبات البطاطس والمسمى Potato Spindle Tuber Viroid (PSNA) ، وكان ذلك فى عام ١٩٧٨.

❑ نشر ستة علماء من جامعة كلورادو الأمريكية تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالميتوكوندريا فى الحيوان الأولى المعروف باسم «برامسيوم» *Paramecium aurelia* ، وقد نشروا هذا التتابع فى مجلة Nucleid Acids Research فى عام ١٩٩٠.

❑ قام أربعون باحثا من الولايات المتحدة الأمريكية بالتعاون معًا للتوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالبكتريا المسماة *Haemophilus influenzae* ، وتتكون المادة الوراثية من ١٨٣٠١٣٧ زوجًا من القواعد، وقد أعلن عن هذا الكشف فى عام ١٩٩٥.

❑ فى عام ١٩٩٦ ، أعلن عشرات من الباحثين فى الولايات المتحدة الأمريكية أنهم تعاونوا معًا حتى توصلوا إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالبكتريا القديمة المسماة *Methanococcus jannaschii*.

❑ فى عام ١٩٩٦ تم نشر تتابع القواعد النيتروجينية للمادة الوراثية فى بكتريا بدون جدار خلوى تعرف باسم *Mycoplasma pneumoniae*.

❑ فى عام ١٩٩٦ أعلن العلماء عن كشفهم لتتابع القواعد النيتروجينية للمادة الوراثية فى بكتريا *Synechocystis sp*.

❑ أعلن ٦٣٣ عالم ينتمون إلى أكثر من ١٠٠ معمل أبحاث فى أوروبا وأمريكا وكندا واليابان أنهم تعاونوا معا ونجحوا فى التوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالخميرة Yeast المسماة *Saccharomyces cerevisiae* ويحتوى حمض DNA فى هذه الخميرة على ١٢ مليون جزئ تكون ٦٠٠٠ جين تقع على ١٦ كروموسوم. وقد اعتبر هذا نصرًا علميا عظيما، حيث تمثل هذه الخميرة أول كائن حى من حقيقيات النواة يتم كشف تتابع القواعد فى مادته الوراثية وقد تم ذلك فى عام ١٩٩٧.

❑ استطاعت مجموعتان من العلماء فى أمريكا واليابان - كل على حدة - التوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالبكتريا الشهيرة المساة *Escherichia coli* . وقد استغرق ذلك العمل سبع سنوات من الجهود المتواصلة التى بذلها هؤلاء العلماء، وتم الإعلان عن التتابع الكامل فى عام ١٩٩٧. ويتكون جينوم هذه البكتريا من ٤,٦٣٩,٢٢١ قاعدة.

❑ استطاعت مجموعة من عشرات الباحثين فى معاهد بحثية مختلفة فى الولايات المتحدة الأمريكية التوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA بكتريا تسمى *Borrelia burgdorferi* التى تسبب مرضا معينا يصيب الإنسان يسمى lyme disease. وقد تم كشف التابع فى عام ١٩٩٧، ومن الجدير بالذكر أن هذا المرض ينقله القراد Ixodes (ticks) للغزلان والإنسان والفئران فى أوروبا وآسيا وأمريكا.

❑ أعلن ٤٦ عالم من ١٢ دولة أنهم استطاعوا معا التوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالبكتريا المسماة *Bacillus subtilis*، وينتمى هؤلاء العلماء إلى فرنسا - اليابان - إيطاليا - ألمانيا - بلجيكا - هولنده - الولايات المتحدة - جمهورية أيرلندا - سويسرا - أسبانيا - كوريا - بريطانيا. ويتكون جينوم هذه البكتريا من ٤,٢١٤,٨١٠ قاعده. وقد تم الكشف عن التتابع فى عام١٩٩٧.

❑ استطاع عشرات من الباحثين من الولايات المتحدة الأمريكية والسويد التوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالبكتريا المسببة للقرحة المعدية والمسماة *Helicobacter pylori* . وكان يعتقد من قبل أن قرحة المعدة تنتج أساسا تحت تأثير الضغوط العصبية التى يتعرض لها الفرد، ولكن اتضح عدم صحة ذلك الاعتقاد. ويتكون جينوم هذه البكتريا من ١,٦٦٧,٨٦٧ قاعده وتم الكشف عن التتابع فى عام ١٩٩٧. وفى يناير ١٩٩٩ نشر مجموعة كبيرة من الباحثين من الولايات المتحدة وكندا بحثا أعلنوا فيه عن وجود اختلاف فى تتابع الجزيئات فى سلالتين من هذه البكتريا.

❑ تم التوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بنوع من البكتريا القديمة يسمى *Archaeoglobus fulgidus* ويرجع الفضل فى ذلك إلى تضافر جهود العشرات من العلماء من معاهد علمية مختلفة فى الولايات المتحدة الأمريكية. ويتكون جينوم هذه البكتريا من ٢,١٧٨,٤٠٠ قاعده. وتم الكشف عن التتابع فى عام ١٩٩٧.

وشهد عام١٩٩٨الكشف عن تتابع القواعد النيتروجينية فى عدد من الكائنات نحددها فيما يلى:

❑ أعلن١٥عالم من الولايات المتحدة الأمريكية وألمانيا فى شهر مارس عن كشفهم عن ترتيب الجزيئات داخل المادة الوراثية للبكتريا*Aqifex aeolicus*وهو نوع معروف بتحمله لدرجات حرارة عالية تصل الى٩٥م هوتتكون المادة الوراثية فى هذه البكتريا من١,٥٥١,٣٣٥زوج من القواعد.

❑ نجح ٤٢ عالم من المملكة المتحدة - فرنسا والولايات المتحدة الأمريكية والدانمرك بقيادة الفرنسى «ستيوارت كول Stewart T. Cole» فى الكشف عن تتابع الجزيئات فى حمض DNA

لبكتريا السل المعروفة باسم *Mycobacterium tuberculosis* وأعلنوا عن ذلك في شهر يونيو. وتحتوى المادة الوراثية لهذه البكتريا على حوالى ٤,٤ مليون زوج من القواعد. ومن المعروف أن ضحايا هذه البكتريا من البشر يبلغ حوالى ٣ مليون سنويا.

❑ أعلن عشرات من العلماء فى الولايات المتحدة الأمريكية فى شهر يوليو كشفهم عن ترتيب الجزيئات داخل حمض DNA لبكتريا مرض السفلس المعروفة باسم *Syphilis spirochete*. وتتكون المادة الوراثية فى هذه البكتريا من ١,١٣٨,٠٠٦ زوجا من القواعد.

❑ فى شهر أكتوبر أعلن اثنى عشر عالما أمريكيا كشفهم عن ترتيب الجزيئات داخل حمض DNA فى البكتريا المساه *Chlamydia trachomatis* التى تسبب العديد من الأمراض بالعين والجهاز التناسلى للإنسان. ومن الجدير بالذكر أن هذه البكتريا تعيش داخل الخلايا فى فجوة خاصة بها دون أن تتحد مع الليزوسومات مما يقيها التأثر بإنزيماتها التحللية، ويحتوى كروموسوم هذا النوع من البكتريا على ١,٠٤٢,٥١٩ زوج من القواعد، كما يحتوى البلازميد بها على ٧٤٩٣ من هذه القواعد.

❑ فى شهر ديسمبر ١٩٩٨ أعلن العلماء ما اعتبر فى الدوائر العلمية علامة مميزة a landmark فى تاريخ البيولوجية، أو كنزا نفيسا a treasure trove ويتمثل ذلك فى كشف تتابع القواعد فى حمض DNA الخاص بالدودة الخيطية المسماه *Caenorhabditis elegans*، وهى أول حيوان عديد الخلايا يتم كشف تتابع هذه القواعد فيه. وقد جعلت المجلة الأمريكية «Science» من صورة هذه الدودة موضوعا للغلاف، كما أفردت ٣٩ صفحة داخل عددها لمناقشة الجوانب العلمية لهذا الإنجاز الذى قام به ٩٦ باحث عملوا على شكل مجموعتين، إحداهما فى مركز تتابع الجينوم فى جامعة واشنطن الأمريكية فى سان لويس Washington University Genome Sequencing Center in St. Louis والأخرى فى «مركز سانجر» فى كمبردج بالمملكة المتحدة Sanger Centre in Cambridge, UK.

ومن الجدير بالذكر أن المادة الوراثية لهذه الدودة تحتوى على ٩٧ مليون قاعدة نيتروجينية تخص ١٩,٠٠٩ جين، ويأمل العلماء من خلال هذه الدراسة التعرف على الجينات اللازمة لتحويل نمط أشكال الحياة من كائنات وحيدة الخلية إلى كائنات عديدة الخلايا. وقد وصفت مجلة Science هذا الإنجاز بأنه «منجم ذهب».

❑ فى نوفمبر ١٩٩٨ أعلن ٢٧ عالم أمريكي - منهم العالم الشهير كريج فنتر Graig Venter عن نجاحهم فى تحديد تتابع القواعد فى الكروموسوم رقم (٢) للطفيلى المسمى «بلازموديام فالسبارم» *Plasmodium falciparum* الذى يسبب مرض الملاريا ويبلغ عدد هذه القواعد ٩٤٧١٠٣ تكون ٢١٠ جين. وفى أغسطس ١٩٩٩ أعلنت مجموعة من العلماء البريطانيين من مركز سانجر ومن معهد الطب الجزيئى بجامعة اكسفورد عن نجاحهم فى تحديد تتابع القواعد فى الكروموسوم رقم (٣) لهذا الطفيلى ومن المعروف أن مرض الملاريا يسببه أى من أربعة أنواع

من طفيلى البلازموديوم إلا أن النوع المستخدم فى هذه الدراسة هو الذى يسبب أعلى معدل للوفيات بين المصابين به. ويعتقد العلماء أن التعرف بدقة على التركيب الجينى لهذا الطفيلى يساعد على إعداد اللقاح أو العقار المناسب له.

❑ فى إجتماع علمى عقد فى فرجينيا بالولايات المتحدة فى شهر فبراير ١٩٩٩ أعلن أن تتابع القواعد النيتروجينية فى البكتريا المسماه *Campylobactor jejuni* قد كشف عنه وذلك على يد فريق بحثى فى مركز سانجر Sanger Centre فى كمبردج بالمملكة المتحدة. ويبلغ عدد القواعد النيتروجينية فى المادة الوراثية لهذه البكتريا ١,٦٤ مليون قاعده. ومن المعروف أن هذه البكتريا تعيش أصلا فى أجسام الطيور ويصاب الإنسان بها عن طريق أكل طيور غير جيدة الطهى، وكذلك عن طريق الماء الملوث. وتسبب هذه البكتريا للإنسان إسهالا وأضرارا للجهاز المناعى والعضلات والجهاز العصبى.

❑ فى ٢٧ مايو ١٩٩٩ نشرت مجلة Nature تتابع القواعد النيتروجينية للمادة الوراثية فى البكتريا المعروفة باسم *Thermotoga maritima* . ويبلغ عدد أزواج تلك القواعد بها ١,٨٦٠,٧٢٥ وقد قام بهذا العمل (٢٩) عالما من معهد أبحاث الجينوم فى ولاية ميرلاند الأمريكية منهم العالم الشهير «كريج فنتر».

❑ وفى سبتمبر ١٩٩٩ أتمت شركة سليرا Celera التى يرأسها كريج فنتر Craig Venter الكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى المادة الوراثية لحشرة الدروسوفلا *Drosophila melanogaster* . وقد أنجز المشروع ١٩٥ عالم من أمريكا وفرنسا وكندا واستراليا والمملكة المتحدة وأسبانيا واليونان وألمانيا. وقد أعلن عن التتابع فى ٢٤ مارس ٢٠٠٠، وهو يتكون من ١٢٠ مليون من القواعد تكون حوالى ١٣,٦٠٠ جين. وقد اتبعت الطريقة المسماه Shotgun فى كشف التتابع، وهى الطريقة التى كان قد إقترحها كريج فنتر، ولكنها لاقت ثيما قبل الكثير من النقد. ولا زال هناك ١٠٠٠ ثغرة فى التتابع يرجى التعامل معها والكشف عنها من خلال المزيد من الدراسات. وقد لفت نظر العلماء أن عدد الجينات فى هذه الحشرة يقل عن عدد جينات دودة *Caenorhobditis elegans* رغم أن حشرة الدروسوفلا أكثر تطورا. وعدد خلايا جسمها يبلغ حوالى عشرة أضعاف عدد خلايا جسم هذه الدودة.

❑ وفى ١٩ نوفمبر ١٩٩٩ نشر (٣٢) باحثا أمريكيا منهم كريج فنتر Craig Venter وكلير فراسر Claire Fraser بحثا فى مجلة Science عن إتمامهم لرصد تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية لبكتريا *Deinococcus radiodurans R1* والتى تتكون من ٣٢٨٤١٥٦ من أزواج القواعد النيتروجينية. وتتميز هذه البكتريا بأنها مقاومة للإشعاع وللأشعة فوق البنفسجية.

❑ وفى ١٠، ٣٠ مارس عام ٢٠٠٠ أعلن عن التتابع الكامل للجزيئات فى جينوم سلالتين من البكتيريا المعروفة باسم *Neisseria meningitidis* ومن المعروف أن هذه البكتيريا تسبب الالتهاب السحائى القاتل meningitis والتسمم الدموى septicemia خاصة فى الأطفال. وقد قام

بهذا الإنجاز مجموعتين من العلماء (٤٢، ٢٨) من أمريكا وألمانيا والملكة المتحدة وإيطاليا. وقد ساعد هذا الكشف على ابتكار لقاح Vaccine ضد هذه الطرز من نوع البكتيريا. ومن المثير للدهشة أن هذه البكتيريا تصيب الإنسان فقط.

❑ وبالنسبة للكشف عن تتابع القواعد فى المادة الوراثية للفأر Mouse فقد رصدت الولايات المتحدة الأمريكية مبلغ يزيد على ١٣٠ مليون جنيه لتغطى النفقات اللازمة حتى عام ٢٠٠٢ ومن المثير للدهشة أن عدد هذه القواعد يبلغ ٣ بليون قاعده، وهو يساوى رقم القواعد النيتروجينية الموجودة فى الجينوم البشرى.

وتحظى حاليا بعض الكائنات باهتمام خاص من الدوائر العلمية بهدف اكتشاف تتابع القواعد فى الجينوم الخاص بكل منها. ولاشك أن الاختيار هنا له أسبابه ودواعيه فى كل حالة.

ففى فبراير ١٩٩٧ تم اجتماع فى بوسطن حضره ٦٠ من علماء الوراثة المهتمين بالسمك المخطط Zebrafish المعروف علميا باسم *Danio rerio* وطلبوا دعم المعهد القومى للصحة The National Institute of Health (NIH) فى تكاليف الكشف عن تتابع الجزيئات فى مادته الوراثية الذى قدرت تكاليفه بمبلغ ٣٥٠ ألف دولار. والاهتمام بهذا النوع من الاسماك يرجع الى عدة أسباب منها سهولة متابعة ما تحدثه الطفرات فى تكوينه الجينى من تغيرات حيث أن جسم الأجنة شفاف مما يتيح مشاهدة المخ والقلب وكافة الأجزاء الداخلية للجسم بسهولة. وكانت العالمة «نوسلين فولهارد» Nusslein Volhard وطلاب البحوث لديها نجحوا فى التأثير على جينات هذه السمكة وانتجوا سلالات تحمل الآلاف من الطفرات بعضها يشابه تلك التى تصيب الإنسان، ومثال ذلك أن طفرة الجين المسمى gridlock فى هذه السمكة تسبب عيوب فى الأوعية الدموية بها تشابه تماما الضيق الذى يحدث فى الشريان الأورطى فى الإنسان والمسمى Coarctation.

كما تبذل الآن جهود كبيرة لاستكشاف جينات القط فيما يسمى «مشروع المحتوى الجينيى للقطط» Feline Genome Project، حيث يعتقد كثير من العلماء - ومنهم «دون باترسون» Don Patterson مدير مركز الوراثة الطبية المقارنة في جامعة بنسلفانيا - أن الجينات المسئولة عن بعض الأمراض الوراثية فى القطط قريبة الشبه بجينات الأمراض الوراثية فى الإنسان، حيث يتعرض كل من البشر والقطط لحوالى ٦٠ مرضا وراثيا لها نفس المواصفات ومنها مرض التحوصل المتعدد للكلى Polycystic kidney disease، مرض السكر Diabetes، الخلل فى العضلات القلبية Heart muscle disorders، سرطانات الخلايا المناعية Immune cell cancers وكان للدراسة التى نشرها ستيفن أوبراين Stephen J. Obrien، وليام ناش William G. Nash من المعهد القومى للسرطان National Cancer Institute (NCI) فى مجلة Science فى أبريل عام ١٩٨٢ عن الخريطة الوراثية genetic mapping للقطط أثر كبير فى لفت الأنظار إلى أهمية المحتوى الجينى للقطط، وهو المشروع الذى سيتكلف ٣ مليون دولار على الأقل.

وقد قام بعض العلماء بتوظيف المعلومات المنبثقة عن دراسات تتابع الجزيئات فى الأحماض النووية فى وضع تصورات جديدة خاصة بالعلاقات التطورية بين الكائنات. وكذلك من أجل وضع تصنيف للكائنات يتصف بالمزيد من الموضوعية.

وقد كتب راسل دولتل Russell F. Doolittle من مركز الوراثة الجزيئية فى سان ديجو فى كاليفورنيا مقالة فى مارس ١٩٩٨حاول فيها الكشف عن العلاقات التطورية بين الكائنات الحية فى ضوء ما تم كشفه من طبيعة ترتيب الجزيئات داخل حمض DNA الريبوسومى لثلاثة عشر من الكائنات الحية. وقد دعمت دراسته بحثا سبق أن نشره الباحثان «ووز، فوكس» C.R.Woese & G.E. Fox فى عام١٩٧٧فى المجلة العلمية الأمريكية المعروفة باسم Proc Natl Acad Sci وقسم فيها الكائنات عديمة النواة Prokaryotes إلى مجموعة تسمى البكتريا الحقيقية Bacteria or Eubacteria وهى تشمل كل طرز البكتريا الشائعة، ومجموعة «البكتريا القديمة» Archaebacteria or Archaea وهى تشمل مجموعة توصف بأنها methanogenic bacteria.

ويتفق العلماء على إتخاذ نبات «أرابيدوبسس ثاليانا» *Arabidopsis thaliana* نموذجا لتجرى عليه الابحاث العلمية الخاصة بالبيولوجية النباتية . وهذا النبات ثنائى الفلقتين Dicotyledonous من عائلة الخردليات Mustard Family، وهو ينتشر فى أوروبا وآسيا وأمريكا الشمالية، ويكمل دورة حياته فى ستة اسابيع، ويبلغ ارتفاعه ١٥ – ٢٠سم. وأوضحت الدراسات أن للنبات خمسة كروموسومات تحوى حوالى ٢٠,٠٠٠ جين – وأن المادة الوراثية فيه تتكون من ١٢٠ مليون قاعده. وفى عام ١٩٩٦ أعلنت مبادرة استكشاف ترتيب الجزيئات فى المادة الوراثية لهذا النبات وهى المبادرة المعروفة باسم Arabidopsis Genome Initiative (AGI)، وهى تعتبر مثالا يحتذى فى التعاون الدولى فى مجال دراسة تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية، وحتى أكتوبر ١٩٩٨ كان قد تم الكشف عن تتابع ٣٠ مليون قاعدة، ومن المأمول استكمال الكشف عن باقى التتابع مع نهاية عام٢٠٠٠.

وقد عقد فى صيف عام ١٩٩٨ مؤتمرا فى مدينة ماديسون Madison فى ولاية وسكونسن Wisconsin الأمريكية حول هذا النبات حضره ما يزيد على ٩٠٠ عالم من جميع أنحاء العالم.

وفى ١٦ ديسمبر ١٩٩٩ نشرت تتابعات الجزيئات فى الكروموسومين رقم (٢)، رقم (٤) فى هذا النبات *Arabidopsis thaliana* وقد شارك (٢٤٠) عالم من دول الاتحاد الأوروبى ومن الولايات المتحدة فى الكشف عن التتابعات فى الكروموسوم رقم (٤)، كما كشف (٣٧) عالم عن التتابعات فى الكروموسوم رقم (٢) .

ويرى المختصون أن دراسة هذا النبات ستجيب على كثير من الأسئلة فى مجال الكيمياء الحيوية والفسيولوجيا فى عالم النبات، وكذلك فإنها ستعطى مفاتيح لكثير من المشكلات فى البيولوجية الجزيئية وعلم الوراثة.

وبالنسبة للأرز فهناك مشروع تشترك فيه (١٠) دول بقيادة اليابان للكشف عن كامل تتابعات القواعد فى برنامجه الوراثى. ومن المعروف أن للأرز أهمية خاصة فى دول شرق آسيا – وللأرز ١٢ كروموسوم ويتكون الجينوم فيه من (٤٣٠) مليون قاعدة نيتروجينية، أى أكثر من ضعف حجم جينوم حشرة الدروسوفلا. وفى ٣ أبريل ٢٠٠٠ فوجىء ساساكى Takuji Sasaki مدير برنامج أبحاث جينوم الأرز فى اليابان وجميع العاملين فى المشروع بإعلان شركة (مونسانتو Monsanto (وهى الآن جزء من شركة "Pharmacia Corp") عن إنتهائها من إنجاز (بروفة) draft لجينوم الأرز.

وفى جميع الحالات فإن الأهم هو تحليل النتائج Annotation عقب إتمام معرفة تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية للاستفادة من هذه المعرفة!!

ويتضح من رصد البحوث فى هذا المجال ضرورة تعاون عدد كبير من العلماء فى البحث الواحد – وأن للقطاع الخاص دورا هاما فى دفع حركة العلم. كما يتضح ضرورة وضع خطة للبحث العلمي – مع ضمان دقة التنفيذ وذلك كله من أجل صحة الإنسان ورفاهيته.

ومن المأمول أن تساعد دراسات الكشف عن الجينوم فى الكائنات المختلفة على تحقيق فوائد عديدة نذكر منها ما يلى :

- وضع أسس جديدة لتصنيف الكائنات الحية تعتمد على طبيعة الجينوم.
- تفسير هذا التنوع فى المخلوقات على أساس تنوعات التركيب الجزيئى للمادة الوراثية، فعلى سبيل المثال: ما الذى يجعل الحشرة حشرة، أو الفأر فأر أو الشجرة شجرة ؟.
- يمكن أن تفيد هذه المعلومات فى توجيه دورة حياة الطفيليات التى تصيب الإنسان وكائناته النافعة بحيث يتوقف سلوكها الطفيلى وتصبح غير مؤذية مما يحمى الإنسان من كثير من الأمراض ويزيد من ثروته النباتية والحيوانية.
- يمكن أن تفيد هذه المعلومات فى التسخير الكفؤ لبعض الكائنات الحية لصلحة الإنسان بحيث تمد الإنسان بإحتياجات معينة توفر له الغذاء والدواء والكساء.
- تؤدى هذه الكشوف إلى التوصل إلى النظم التى تتحكم فى آليات عمل الجينات فى الكائنات المختلفة مما يوفر (معلومات مقارنة) ذات أهمية علمية من ناحية، ومن ناحية أخرى يمكن أن توفر فرص التحكم فى كيمياء هذه المخلوقات، ويؤدى ذلك إلى ظهور عالم غير الذى نعرفه اليوم.

مشروع البروتيوم البشرى

فى عام ١٩٩٤ ظهر مصطلح بروتيوم Proteome لأول مرة فى أمريكا – وحتى الآن لم يتردد فى قاعات محاضراتنا. وقد تم صك هذا المصطلح بالموازاة لكلمة «جينوم» Genome التى تعنى مجمل التركيب الجينى بالخلية الحية. أما المصطلح الجديد – بروتيوم – فهو يعنى مجمل خصائص وأنشطة جميع المركبات البروتينية فى مختلف خلايا أنسجة الجسم التى يخلقها الكائن الحى خلال حياته.

ويرى العلماء أن الكشف عن البروتيوم فى الخلايا الحية يساعد على تفهم آليات شبكة العلاقات بين البروتينات المختلفة وآليات استثارتها عن طريق الإشارات الخلوية Cell Signals. ويترتب على الكشف عن البروتيوم فى الإنسان وبعض الكائنات المرضة له التوصل إلى عقاقير تستهدف تماما المركبات البروتيفية ذات العلاقة بكل مرض من الأمراض مما يحقق ضمان الشفاء، وفى الوقت نفسه يساعد على تجنب الأعراض الجانبية الناشئة عن تناول العقاقير التقليدية. ويساعد الكشف عن البروتيوم فى تخليق لقاحات Vaccines ضد الأمراض المختلفة. كما يساعد فى الكشف عن البروتينات التى لها علاقة بالأمراض. ومن هنا فإن شركات الأدوية العالمية العملاقة تهتم بصورة متزايدة بهذا الاتجاه العلمى الجديد، ويرون أن إعلان مشروع البروتيوم البشرى Human Proteome Project يستحق أن يبدأ خاصة بعد تحقق إنجازات طيبة فى مجال مشروع الجينوم. ولا شك أن مشروع البروتيوم سيساعد بشكل افضل على تفهم آلية عمل الجينات. ويدرك العلماء أن الكشف عن البروتيوم أكثر مشقة من الكشف عن الجينوم لأسباب نذكر منها:

- ❑ أن عدد المركبات البروتينية يفوق عدد الجينات، حيث أن جزئ واحد من حمض m-RNA يمكنه أن يخلق أكثر من مركب بروتينى واحد – ذلك أن سلسلة الأحماض الأمينية المخلقة يمكنها أن تتحور بطرق مختلفة لإنتاج بروتينات متنوعة. فعلى سبيل المثال نجد الكائن الرقيق المعروف باسم *Mycoplasma genitalium* يحوى تنوعات بروتينية تزيد بمقدار ٢٤٪ عن عدد الجينات به. كما أن تنوعات المركبات البروتينية فى الإنسان تزيد بأكثر من ثلاثة أضعاف عدد الجينات.
- ❑ أن البروتينات تختلف بطبيعتها فى الأنسجة المختلفة بالجسم على عكس البرنامج الجينى.
- ❑ أن البروتينات تختلف طبيعتها فى الحالات المرضية.
- ❑ أن البروتينات دائمة التغير فى الخلايا وتنتظم فى أنماط شكلية متعددة تختلف تبعًا لها وظائفها.

ـ ان الطرق التكنولوجيه المتوفرة للكشف عن البروتينات أقل كفاءة من التكنولوجيا المستخدمة في الكشف عن الجينوم. فلا زالت هذه الطرق قاصرة عن الكشف عن الكثير من طرز البروتينات خاصة تلك الكارهة للماء hydrophobic المرتبطة بالأغشية الخلوية. كما أنها لا تستطيع الكشف عن البروتينات الموجودة إذا كان قدرها أقل من واحد نانو جرام، وليس هناك تقنية تماثل تقنية PCR – المستخدمة مع المادة الوراثية – تعمل على مضاعفة كمية البروتينات الضئيلة للتمكن من التعامل التقنى معها بعد إكثارها.

ويبدو فى الأفق أن هناك تعاون مزمع بين شركة ابتكار وصناعة الأجهزة المعروفة باسم PE Corp – ورئيسها هنكابلر Michael Hunkapiller، ومؤسسة سيليرا Celera ورئيسها فنتر Craig Venter فى مشروع جديد للبروتيوم عقب إنتهاء مشروع الجينوم البشرى.

ومن المأمول عند الإعلان عن بداية تنفيذ مشروع البروتيوم أن يتم الإعتماد بدرجة كبيرة على تقنيات تستخدم فيها أشعة الليزر والإنسان الآلى. وتعتمد إحدى التقنيات على استخدام الفصل الجيلاتينى فى الإتجاهين Two Dimentional Gel Electrophoresis. حيث توضع المادة البروتينية عند طرف لوح جيلاتينى خاص يغمس فى محلول موضوع فى صانية متصلة بالتيار الكهربى، وعند مرور التيار تجرى المركبات البروتينية خلال اللوح الجيلاتينى منفصلة بعضها عن بعض، ثم يتم تدوير لوح الجيلاتين فى إتجاه عمودى على الإتجاه الأول – وعند مرور التيار تجرى المركبات البروتينية مرة أخرى خلال لوح الجيلاتين بما يؤدى إلى مزيد من الفصل بين المركبات البروتينية. والجيلاتين المثالى هو الذى يمكنه فصل ألفين مركب بروتينى، إلاً أن هناك طرز من الجيلاتين المتميز يمكنها فصل إحدى عشر ألف مركب بروتينى مختلف. ويعتمد الفصل فى الاتجاه الأول على شحنات الجزيئات، ويعتمد الفصل فى الاتجاه العمودى الثانى على كتلة الجزئ. وبعد إتمام الفصل يجرى تحديد هوية كل بروتين باستخدام تقنية تعرف باسم Mass Spectrometry. ويعتبر العالم سيليس Julio Celis مدير المعهد الدنمركى لأبحاث الجينوم البشرى هو رائد بحوث البروتيوم حيث أنه أول من إبتكر طرق لفصل البروتينات وذلك فى أوائل الثمانينيات.

وقد بادرت جهات علمية فى أمريكا وأوروبا واستراليا بالإهتمام بالبروتيوم، اذكر منها:

❑ قيام جامعة سدنى فى استراليا بالتعرف على جزء كبير من بروتيوم الكائن الدقيق المعروف باسم *Mycoplasma genitalium* .

❑ إنشاء مركز للبروتيوم فى المعهد الملكى للتكنولوجيا فى ستوكهلم بالسويد.

❑ قيام كـل مـن الشـركة الأمريكيـة المعروفـة باسـم Large Scale Biology Corp والشـركة البريطانية المعروفة باسم Oxford Glyco Science (OGS) بتطوير تقنيـات متقدمـة للكشـف عـن البروتينات.

❑ قيام شركة فايزر Pfizer بالتعاون مع شركة (OGS) فى الكشـف عـن بروتينـات السـائل المخى الشوكى لدى مرضى الزهايمر فى مراحله المختلفة.

❑ قيام مركز للبروتيوم فى «جامعة أودنسى» Odense University فى الدنمرك.

❑ تعاون معهد السرطان القومى The National Cancer Institute (NCI) فى الولايات المتحدة مـع كـل مـن مدرسـة الطـب بجامعـة متشـجان وإدارة العقاقـير والغـذاء Food and Drug Administration فى مجال البروتينات المتعلقة بمرض السرطان.

ويرى «كريج فنتر» Craig Venter مثل كثير من العلماء ومنهم العالم إيان همفرى سمـث Ian Hamphery Smith الذى عمل فى أبحاث البروتيوم ما بين استراليا وهولنـده – أن الإعـلان عـن برنامج لكشف البروتيوم يجب أن يبدأ، وأن ذلك فى حد ذاتـه سيسـاعد علـى تطويـر تقنيـات جديدة أكثر كفاءة فى الكشف عن طرز البروتينات.

على أن دراسة البروتيوم لن تقتصر على الأنسجة والخلايا البشـرية، ومـن أمثلـة الدراسـات الحديثة والرائدة فى هذا المجال ما نشر فى العدد (١٤٨) لعام ٢٠٠٠ فـى مجلـة J. Cell Biol بقيادة العالم روت Rout, M.P. حيث استخدموا المجهر الالكـترونى المنـاعى Immunoelectron microscopy وميكروسكوب التـبريد الالكـترونى Electron Cryomicroscopy فـى الكشـف عـن النظام البنائى للبروتينات الواقعة عند الثقوب التى تتخلل الغـلاف النـووى بخلايـا (الخمـيرة) Yeast والتى اتضح أنها تتكون من (٣٠) طرازا مختلفا من البروتينات. وقد كشفت هذه الدراسة عن نتائج مسبوقة.

ويعتقد العلماء أن تضافر المعلومات الناتجة عن مشـروع الجينـوم ومشـروع الـبروتيوم سـيمكن الإنسان من السيطرة على كثير من المشاكل البيولوجية وسيغير من طبيعة حياة الإنسان على هذا الكوكب.

حمض DNA من الحيوانات المنقرضة
يكشف عن معلومات قيمة

من المثير للدهشة أن الدراسات على حمض DNA بالخلايا الموجودة فى النفايات البرازية للحيوانات المنقرضة تكشف عن نوع الحيوان وكذلك غذائه المفضل، كما أنها تحدد للعلماء طرز الطفيليات الى كانت تستعمر أمعائه!

فى عام ١٩٧٤ أجرى العالمان «لونج ومارتن» A. Long & P.S. Martin من الولايات المتحدة الأمريكية دراسة باستخدام الكربون المشع على نفايات برازية قديمة عثر عليها فى كهف Gypsum Cave يقع على بعد ٣٠ كيلومتر شرق لاس فيجاس فى نيفادا تخص حيوان الكسلان Sloth الذى أسمه العلمى *Northrotheriops shastensis* . وأثبتت هذه الدراسة أن هذا الحيوان انقرض منذ حوالى ١١ ألف سنة. ويعتقد أن الظروف البيئية داخل هذا الكهف - مثل الرطوبة المنخفضة والحرارة الثابتة – حالت دون تعرض هذه النفايات للتأثير التحللى للفطريات والبكتريا والحشرات، مما حدى يبعض الدارسين إلى الظن بأن هذه النفايات طازجة وأن حيوان الكسلان لم ينقرض بعد.

وفى يوليو ١٩٩٨ نشرت دراسة عن النفايات البرازية القديمة لهذا الحيوان: وذلك باستخدام تقنيات البيولوجية الجزيئية على حمض DNA الموجود فى هذه النفايات القديمة. وقد قام بهذه الدراسة الباحث الألمانى الشهير «بابو» Svante Pääbo ضمن مجموعة من العلماء من ألمانيا والولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة والسويد. وقد حال دون مواصلة هذه الدراسة – فى البداية – إرتباط هذا الحمض النووى كيميائيا بمواد أخرى. وقد تم التغلب على هذه الصعوبة عن طريق معاملة الحمض النووى بالمادة الكيميائية N-phenacylthiazolium bromide (PTB) التى كسرت هذا الارتباط. وقد كشفت دراسة الحمض النووى DNA عن وجود سبع مجموعات من النباتات فى هذه النفايات البرازية كان يتغذى عليها هذا الحيوان قبل انقراضه، وأن بعض هذه النباتات يوجد إلى اليوم، ولكنها تنتشر على ارتفاع ٨٠٠متر من مستوى موقع الكهف، وبذلك فقد أعطت لنا هذه النفايات فكرة عن التوزيع البيئى لهذه النباتات فى فترة زمنية خلت.

وفى مثال آخر أعلن فى ندوة Symposium عقدت فى فلوريدا فى أبريل ٢٠٠٠ عن تطور الديناصورات أن فريقا من خبراء وكالة ناسا NASA الأمريكية للفضاء وأكاديمية العلوم الروسية

استطاع الحصول على المادة الوراثية DNA من ميتوكوندريا ديناصور كان يعيش فى ولاية North Dakota الأمريكية منذ ٦٥ مليون سنة ويعرف بالاسم العلمى *Triceratops*، وقد أخذت المادة الوراثية من خلايا من فقرتين عظميتين وأحد الضلوع، وبلغ حجمها ١٣٠ من أزواج القواعد. وقد قام العلماء بمضاهاة هذه المادة الوراثية مع المادة الوراثية المأخوذة من ٢٨ نوعا من الحيوانات تشمل بعض االطيور، وذلك بهدف الكشف عن التاريخ التطورى للديناصورات.

وقد أوضحت خبرة العلماء أن الحفظ الجيد للمادة الوراثية القديمة يتطلب عدم تعرض العينة للماء والأوكسجين مع انخفاض درجة حرارة الموقع الذى تدفن فيه العينة.

العلاج بالجينات Gene Therapy

فى ١٣ أغسطس ١٩٩٠ بشرتنا مجلة تايم Time الأمريكية باتجاه جديد فى علاج الأمـراض عرف باسم العلاج بالجينات gene therapy. وقد أشارت المجلة إلى موافقة اللجنـة الاستشـارية لحمـض DNA معـاد الاتحـاد Recombinant DNA Advisory Committee علـى القيـام بـأول تجربتين على البشر فى العلاج بالجينات بعد العديد مـن التجـارب علـى الحيوانـات فـى هـذا الصدد. وكانت التجربتان مقدمة إحداهمـا مـن العـالم فرنـش أندرسـون W. French Anderson والأخرى مقدمة من العالم ستيفن روزنبرج Steven Rosenberg.

وفى عدد ١٤ فبراير عام ٢٠٠٠ نشرت مجلة تايم Time الأمريكية مقـالا تحـت عنـوان فـى قائمة محتوياتها يقول:

«يقدم العلاج بالجينات الأمل إلى الذين يعانون من الأمراض المزمنة، ولكنـه يحمـل المخـاطر أيضا».

Gene therapy offers hope for sufferers from chronic diseases, but it carries perils as well.

والحق أن المجلة قد لخصت القضية كلها فى هذه الجملة الواحدة!

يقصد بالعلاج بالجينات نقل حمـض نـووى إلى خلايـا الإنسـان بقصـد عـلاج أو منـع حالـة مرضية. وقد تكون الخلايا المعالجة خلايا جسمية Somatic cells أو خلايا تناسلية germline أو خلايا الجنين المبكر داخل الرحم in utero.

وقد أشاع الإعلان عن هذا الإسلوب العلاجى الأمـل فـى التخلـص مـن أكـثر مـن ألفـين مـن الأمراض الوراثية التى لا شفاء منها والتى يعانى منها الملايين من البشر. وكان العالم الأمريكـى فرنش أندرسون French Anderson أستاذ الكيمياء الحيوية وطـب الأطفـال فـى جامعـة جنـوب كاليفورنيا من أوائل من بشروا بعلاج الأمراض الوراثية فى البشر عن طريـق هندسـة الجينـات، وأذكر هنا مقالته مع زميل له فى عدد رقم ٢٤٥ لعام ١٩٨١ مـن مجلـة Scientific American، كما أذكر مقاله مرجعيه كتبـها «فريدجـاج» Fred Gage مـن معـهد سـولك Salk institute فـى كاليفورنيا فى ملحق عدد ٣٠ أبريل عام ١٩٩٨ من مجلة Nature.

وقد أجريت التجارب التمهيدية على العلاج بالجينـات علـى الفئران mice والجـرذان rats والأرانب والأغنام وقردة ريسوس.

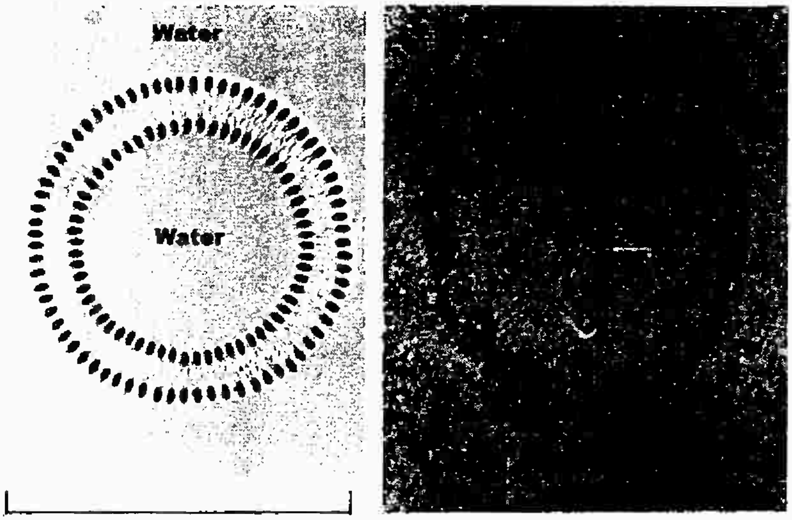
وتقنية العلاج بالجينات لم تبدأ تجربتها فى الإنسان سوى منذ عشر سنوات فقط، وحتـى الآن لم يسيطر العلماء عليها بعد، وقد يحتاج الأمر إلى ثلاثين سنة فى القرن الحادى والعشـرين حتى يمكن شيوع استخدامها وتجنيب البشر مآسى الأمراض الوراثية.

وقد أنشئت فى أمريكا شركات قطاع خاص للعلاج الجينى، ففى ولاية ميرلاند أنشأ فرنش أندرسون شركة باسم Gene therapy Inc of Gaitherburg، وأنشأ رولاند كرستال شركة باسم Genvec of Gaitherburg.

وقد حرص الإعلام فى الدول المتقدمة على نوعية العامة بالآثار الإيجابية والسلبية لهذه التقنية، وبالمدى الذى وصلت إليه التجارب العلمية فى هذا الصدد، أذكر من ذلك مقالتان فى عددى ٩ نوفمبر ١٩٩٨، ٢٧ ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة نيوزويك Newsweek، كما تناوله مجلة Scientific American فى عددى مارس ويونيو عام ١٩٩٧.

ومن المتفق عليه أن يتم اللجوء إلى هذه التقنية وفق ضوابط معينة منها أن يكون المرض موضوع العلاج مهددًا لحياة الشخص المصاب به، وأن تكون المعالجات الروتينية غير فعاله، وأن يكون قد تم للعلماء القيام بعزل الجين الذى تعزى إليه الحالة المرضية وإكثاره معمليا Cloning، وألاّ يكون تنظيم عمل الجين يخضع لآلية معقدة لم يتم السيطرة عليها بعد، وألاّ كون إدخال الجين إلى موقعه بالجينوم بالخلية أو تعبير Expression الجين عن نشاطه يكتنفهما مصاعب تقنيه. وهناك مخاوف من أن إدخال الجين عشوائيا إلى الجينوم فى موقع غير موقعه يمكن أن ينشط بعض الجينات المسرطنة. ويتضح مما نقدم أن هذه التقنية لا زالت فى المهد وتحتاج إلى مزيد من الدراسات العلمية.

ويطلق على عملية إدخال المادة الوراثية (DNA) المطلوبة إلى الخلية لفظ Transfection. ويستعان لهذا الغرض بطرق متعددة مثل نبضات من التيار الكهربائى أو باستخدام نواقل Vectors مثل الفيروسات. وقد يكون الفيروس المستخدم من طراز Retrovirus ومادته الوراثية RNA، أو من طراز Adenovirus ومادته الوراثية DNA. ومن النواقل الفيروسية المستخدمة فى العلاج الجيى ما يعرف باسم Adeno- associated virus (AAV)، lentivirus. وفى تطور آخر لجأ العلماء إلى إعداد تراكيب كرية الشكل يصل قطرها إلى أقل من ١٠٠ نانوميتر ويتكون جدار كل منها من طبقتين من جزيئات الدهون بينما يمتلئ داخلها بسائل. ويطلق على هذه التراكيب الكرية اسم «ليبوسومات» Liposomes (شكل ٦٤)، وهى تعد وفق تقنية معينة. ويستخدم العلماء هذه الليبوسومات فى حمل الجينات التى يراد إدخالها إلى الخلايا، حيث يتحد جدار الليبوسومة مع الغشاء الخلوى بينما يجد الجين طريقه إلى السيتوبلازم. والليبوسومات وإن كانت أقل كفاءه من الفيروسات فى هذا الصدد إلا أنها أكثر أمنا. وقد تم استخدامها بنجاح فى حالة العلاج بالجينات لمرض التليف الحوصلى Cystic Fibrosis – الذى استخدمت معه أيضا الفيروسات من طراز Adenovirus التى سبق الإشارة إليها. وقد تناولت مقالة فى مجلة Scientific American فى يونيو ١٩٩٧ ومقالة أخرى فى محلق عدد ٣٠ أبريل عام ١٩٩٨ من مجلة Nature النواقل غير الفيروسية التى تستعمل فى نقل الجينات بغرض علاج الأمراض الوراثية.



(شكل ٦٤) إلى اليمين صورة بالمجهر الإلكتروني توضح الليبوسوم وإلى اليسار رسما له يوضح ترتيب جزيئاته يتركب جدار الليبوسوم من طبقة واحدة ثنائية الجزيئات من الدهون. يتم تحضير الليبوسوم بإعداد معلق من الدهون الفوسفورية في وسط مائي ثم تعريضه لموجات صوتية مما يدفع الدهون للانتظام على شكل حويصلات مقفلة.

وفي العدد رقم (١٥) لعام ١٩٩٧ من مجلة Nature Genetics أعلن خمسة باحثين منهم هارنجتون، ولارد J. Harrington and Hunt Willard أنهم استطاعوا تخليق كروموسوم بشري اصطناعي Human Artificial Chromosome يحتوي على القطع الطرفية Telomeres للكروموسوم، والسنترومير Centromere وعلى التتابعات اللازمة لتضاعفه، وذلك لإستخدامه في نقل الجين المراد في حالات العلاج الجيني. وتعتبر هذه أول مرة يمكن فيها الحصول على كروموسوم اصطناعي للثدييات Mammalian Artificial Chromosome (MAC) . ومن المأمول أن يستخدم هذا الكروموسوم كناقل Vector تجنبا للمشاكل التي تصاحب اللجوء إلى النواقل الأخرى.

ويعيب استخدام فيروسات Adenovirus كنواقل في علاج الجينات أنها تسبب إلتهابات Inflammations للمريض، كما أن التعبير الجيني يفقد مع مرور الوقت. وقد ابتكرت شركة Merck للعقاقير طريقة لحذف بعض المكونات الجينية لهذه النواقل مما أدى إلى أن تصبح هذه الفيروسات أكثر أمنا. وقد سميت في شكلها الجديد باسم gutless adenovirus vectors، وقد استخدمتها كلية طب في هيوستون بنجاح مع الحيوانات.

وقد يتم إدخال المادة الوراثية المطلوبة إلى بعض خلايا الفرد وذلك خارج جسمه أى فى الأطباق المعلمية فيما يعرف باسم *ex vivo* ثم تحقن الخلايا المعاملة إلى جسم الفرد – وقد يتم ذلك بحقن المادة الوراثية مباشرة إلى داخل جسم الفرد – فيما يعرف باسم *in vivo*.

ويعيب طريقة إضافة Addition جين إلى جينوم الكائن الحى أن مكان ارتباطه بهذا الجينوم يحدث عشوائيا مما يؤدى إلى إرباك المجموع الجينى ويسفر عن مشاكل عند تعبير Expression الجينات عن وظائفها – ولذا يفضل العلماء ما يسمى العلاج الجينى بالإحلال أو الاستبدال Replacement gene therapy حيث يستبدل جين سليم بالجين المعطوب فى الموقع نفسه.

وقد انتقل تطبيق العلاج بالجينات من التجارب المعملية إلى التطبيق الإكلينيكى على الإنسان from bench to bedside بأسرع مما كان يتوقع أكثر غلاة المؤيدون The most ardent supporters للعلاج الجينى للبشر.

وكان من الطبيعى أن يحاول العلماء فى البداية معالجة الأمراض التى يتحكم فى حدوثها جينا واحدًا مثل مرض «نقص المناعة المركب الشديد» Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCJD) ومرض التليف الحوصلى Cystic fibrosis والمرض العائلى لزيادة الكولسترول familial hypercholesterolemia. ومن المأمول أن يمتد العلاج بالجينات إلى الأمراض التى يسببها عدد من الجينات مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية.

وقد شهد عام ١٩٩٠ أول حالة للعلاج بالجينات حيث وافقت معاهد الصحة القومية The National Institutes of Health بالولايات المتحدة الأمريكية على تطبيق هذه الطريقة على فتاة عمرها أربع سنوات اسمها Ashanti de Silva تعانى من مرض «نقص المناعة المركب الشديد» (SCID). وهذا المرض نادر فهو يحدث بنسبة حالة واحدة لكل مليون فرد وينتج عن فقدان حمض DNA بالخلايا اللمفيه لقدرته على التضاعف مما يؤدى إلى خلل بالجهاز المناعى للفرد ويجعله عرضه للإصابة السهلة بالفيروسات والبكتريا والفطريات وطفيليات الحيوانات الأولية. وتفصيل الأمر أن الشخص المصاب بهذا المرض يكون لديه خلل فى الجين المسئول عن إنتاج إنزيم يعرف باسم أدينوزين دى أمينيز Adenosine deaminase (ADA)، ويقوم هذا الإنزيم فى الأحوال العادية بالتفاعل الآتى :

Deoxyadenosine ⟶ Deoxyinosine

أما فى حالة نقص هذا الإنزيم فإن مادة Deoxyadenosine تتخذ مسارًا آخر لتتحول فى النهاية إلى مادة تعرف باسم deoxyadenosine triphosphate (dATP) التى يؤدى تراكمها فى الخلايا إلى تثبيط انزيم ribonucleotide reductase الضرورى لتخليق الوحدات البنائية للمادة

الوراثية DNA. وهذا يعنى أن غياب الإنزيم أدينوزين دى أمينـيز Adenosine deaminase فـى الخلايا اللمفية يؤدى إلى زيادة مركب (dATP) وبالتالى فقدان قـدرة المادة الوراثيـة DNA علـى مضاعفة نفسها. أما خلايا الجسم الأخرى فـهى تحتـوى علـى إنزيمـات تقـوم بتكسـير مركـب (dATP) مما يؤدى إلى حماية هذه الخلايا.

وإذا عدنا إلى ما حدث للفتاة المريضة التى أشـرنا إليـها، فقـد بـدأ علاجـها بالجينـات فـى سبتمبر ١٩٩٠. وقد نشرت المحاولة الناجحة لهذا العلاج التى قام بها العالم «بليسى» R. M. Blaese ومعه ١٨ باحثا فى العدد رقم ٢٧٠ مـن مجلـة Science لعـام ١٩٩٥ علـى الصفحـات ٤٧٥ – ٤٨٠.

وتفصيل العلاج أنه بدأ بسحب كمية من دم الفتاة، وتم فصل الخلايا اللمفيــة lymphocytes ثم زرعت فى أطباق زجاجية. ثم أجرى تحميل جين الإنزيم النـاقص – «أدينوزيـن دى أمينـيز Adenosine deaminase » – على ناقل vector فيروسـى مـن الطـراز المعروف باسـم retrovirus وعرضت الخلايا اللمفية له – ثم أعيـدت الخلايـا اللمفيـة المحملـة بجـين الانزيـم النـاقص إلى الأوعية الدموية للطفلة المريضة. وقد تكررت هذه العملية (١١) مرة على مدى عـامين. وقـد أدى هذا إلى زيادة أعداد الكـرات اللمفيـة بـدم الطفلـة وكذلـك إلى تحسـن أداء الجـهاز المنـاعى بـها وتحسن صحة الطفلة بوجه عام. وقد أجريت الطريقة نفسها على طفلة أخـرى مصابـة بـالمرض نفسه وأدى العلاج إلى النتائج نفسها. ولما كانت الكريات اللمفية ذات أعمار قصيرة نسـبيا فـإن الأمر كان يقتضى تكرار العلاج على فترات محددة.

ومن الأمور التى تحبط شيوع استخدام الفيروس من طراز retrovirus كنـاقل للجـين المطلـوب فى العلاج بالجينات أنه لا يؤدى عمله إلا فى الخلايا التى تقوم بالإنقسام الخلوى وذلـك يحـد من استخدامه فى حالات الخلايا العصبية والخلايا العضلية، كما أن هذا الطـراز مـن الفـيروس يرتبط عشوائيا فى أى موقع فى جينوم الخلية مما قد ينشط جينات سرطانية كما سـبق القـول. ولهذا يستخدم العلماء الطراز الفيروسى Adenovirus فـى نقـل الجينـات حيـث يتمـيز بأنـه لا يرتبط بجينوم الخلية وبالتالى ينعدم احتمال تسببه فى تنشيط الجينات السرطانية؛ كما أن هـذا الطراز من الفيروسـات يُدخل بنجاح فى الخلايا التى لم تعد تنقسـم. ولكـن يعيـب هـذا الطـراز الفيروسى أنه أحيانا يفقد من الخلية التى يُدخل إليها.

وتختلف الخلايا الهدف Target cells التى تحتاج إلى العلاج الجينى حسب طبيعة المـرض، ففى مرض ألفاثالسميا alpha -Thalassemia يكون الهـدف هـو خلايـا الـدم فـى الجنـين، وفـى مرض Tyrosinemia type I يكـون الهـدف هـو الخلايـا الكبديـة وفـى مـرض الضمـور العضلـى

Muscular dystrophy يكـون الهـدف هـو الخلايـا العضليـة ، وفـى المرض المسـمى Ornithine transamylase deficiency تكون الخلايا الكبدية هى الهدف.

وفى عـدد يونيـو ١٩٩٧ مـن مجلـة Scientific American مقالـة تشـرح لنـا تقنيـة إزدواج الاستنساخ مع العلاج بالجينات. حيث يمكن زراعة الخلايـا المصابـة بـالمرَض الوراثـى للجنـين المبكر وعلاجها بالجينات ثم دمج نواة إحدى هذه الخلايـا فـى بويضـة منزوعـه النـواة وإعـادة الجنين إلى رحم الأم ليستكمل تكوينه حتى الولادة. والمولود هنا يكون خاليا من المرض الوراثـى ويعتبر مستنسخًا للمولود الذى كان يمكن أن يتكـون مـن خلايـا الجنـين المبكـر التـى لم تعـالج بالجينات. وتجدر الإشارة أننا بهذه التقنية نضحى بجنين بشـرى مريـض مـن أجـل الحصـول على جنين سليم.

وقد اقترح العلماء خطط متباينة لاستغلال تقنية العلاج بالجينـات فـى القضـاء علـى الأورام. ومن هـذه الخطـط اسـتخدام جـين لإنزيـم معـين يسـمى HSV- TK ومركـب يطلق عليـه اسـم ganciclovir or acyclovir للقضاء على سرطان المخ. ويستعمل الفيروس من طـراز retrovirus فـى نقل الجين ويجرى حقن الفيروس المعدل جينيا فى موقع الورم فتـأخذه بعـض خلايـاه المسـببه للورم وهى المعروفة باسم خلايا الغراء العصبى glia cells (الخلايا العصبيـة لـن تـأخذ الفيروس المعدل لأنها لا تجرى انقسامات خلوية). ثم يحقن مركب ganciclovir فيعمل الإنزيم الناتج عن الجين فى الخلايا التى أخذت الجين على إضافة مجموعة فوسفورية إلى هذا المركـب – ويعمـل المركب فى صورته الفوسفورية على إحباط تخليق الحمض النووى فى هذه الخلايا مما يؤدى إلى موتها وبهذا ينحسر الورم. ومن هنا فإنه يطلـق علـى الجـين HSV- TK اسـم «جـين الانتحـار Suicide gene». وهذا الجين يوجد بصورة طبيعية فـى الفـيروس المسـمى Herpes والـذى يتـم القضاء على العدوى به باستخدام مركب ganciclovir.

وفى إتجاه آخر يأمل العلماء استخدام تقنية تعرف باسم Antisense Technology فى إحبـاط تأثير الجينات الضاره وذلك عن طريق منع الحامض النووى الريبوزى m- RNA – الذى تخلقـه هذه الجينات – من تأدية عمله وهو تخليق الـبروتين والتعبـير عـن ذلـك الجـين، وتتـم عمليـة الإحباط هذه عن طريق استخدام حـامض نـووى ريبـوزى m- RNA يحمـل قواعـد نيتروجينيـه تقابل الحامض النووى المراد إحباطه، ويوصـف الحمض المستخدم بأنه antisense – وهو يرتبـط بالحمض النووى الريبوزى m-RNA الناتج عن الجين الضـار، وبذلـك يمنعـه مـن القيـام بعملـه والتعبير Expression.

وفى عدد يوليو ١٩٩٧ من مجلة Nature Medicine ينشـر تـايلور وولـف R. Toylor & J. Wolfe بحثـا علـى الفـئران عـن عـلاج اخـتزان المـواد عديـدة التسـكر المخاطيـة

في الليزوسومات وعدم هضمها بسبب نقص انزيمات الهضم Mucopolysaccharides بداخل الليزوسومات. وقد قام الباحثان بعملية هندسة وراثية للخلايا الليفية hydrolases بحيث تنتج كميات وفيرة من إنزيم B- glucuronidase ثم زرعوا هذه الخلايا في fibroblasts أمخاخ الفئران. وقد أدى ذلك إلى هضم المختزن من هذه المواد السكرية داخل الليزوسومات وتحسن صحة الحيوانات نتيجة لذلك. ويعرف المتخصصون أن الحالة المرضية موضوع الدراسة هنا تسمى Mucopolysaccharidosis وهي تؤدى إلى تخلف عقلي وتشوهات في ملامح الوجه والعظام والمفاصل وصمامات القلب وقرنية العين. وأن الليزوسومات هي أكياس دقيقة توجد في سيتوبلازم الخلايا وتحتوى على العديد من الإنزيمات الهضمية التى تقوم بهضم ما يصل إليها من مواد – ونقص أى من إنزيماتها يؤدى إلى عدم هضم بعض هذه المواد مما يشكل أضرارًا معينة حسب الأحوال.

وفي عدد أكتوبر ١٩٩٨ من مجلة Nature Medicine نشر مجموعة من العلماء من نيوزلندة والولايات المتحدة الأمريكية بقيادة «ديورنج» M.J. During بحثا حول التغلب على معاناة البعض من عدم توفر إنزيم اللاكتيز Lactase في أمعائهم الرفيعة مما يترتب عليه عدم استطاعتهم هضم لبن اللاكتوز Lactose، ويسبب ذلك لهم إسهال شديد وانتفاخ في البطن. وقد أمكنهم التغلب على هذه الحالة بإعطاء المصاب ناقل فيروس يحمل جين لإنزيم بيتا جالاكتوزيديز Beta-galactosidase عن طريق الفم. وقد استخدمت الجرذان rats كنموذج في هذا البحث.

وفي بحث نشر في عدد ١٨ سبتمبر ١٩٩٨ من مجلة Science وجد ثلاثة باحثون بقيادة الباحثة جنفر براسي Jennifer Bracy حلا لرفض الجسم زراعة الأجسام الغريبة Xenograft وإفرازه لأجسام مضادة antibodies، وذلك عن طريق نقل جين معين إلى نخاع العظم باستخدام فيروس من الطراز retrovirus. وقد استخدمت الفئران mice كنموذج في هذا البحث.

وفي بحث نشر في عدد ٢٥ نوفمبر ١٩٩٨ من مجلة Cell استطاعت مجموعة من الباحثين من جامعة شيكاغو بقيادة الباحثة فوكس "Elaine Fuchs" إيجاد حلا لمشكلة الصلع Baldness عن طريق العلاج بالجينات. وقد استخدمت الفئران mice كنموذج في الدراسة. وقد اعتمدت هذه الطريقة على تزويد الحيوان بجين يجعل خلايا الجلد تكون بوفره مادة تعرف باسم بيتا كاتينين B- Catenin. وهذه المادة تساعد على تكوين بصيلات شعر جديده!

وقد امتدت تجارب العلاج بالجينات لعلاج أمراض القلب، ففي عدد فبراير ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine بحث أجراه مجموعة من الباحثين من كندا واليابان بقيادة ماسون C.A.Mason واعتمد على العلاج بالجينات لخلل في قلب الجنين. ويتمثل العيب في أن قناة تتصل بقلب الجنين تسمى Ductus arteriosus تنغلق بسبب تكاثر العضلات اللاإرادية

وتجمعها بصورة تؤدى إلى إنسداد هذه القناة. وقد أدركت هذه المجموعة البحثية أن تكاثر العضلات اللاإرادية يحدث تحت تأثير مادة تعرف باسم «فيبرونكتن Fibronectin». واعتمدت الطريقة التى اتبعت فى البحث على استخدام جين يعمل على إحباط تأثير مادة «الفيبرونكتن» وحقن هذا الجين موضعيا Local فى هذه القناة فى عملية جراحية اقتضت إخراج الجنين - البالغ من العمر ٩٠ يوما - من الرحم ثم إعادته بعد إجراء العملية ليستكمل نموه حتى تتم ولادته تلقائيا بعد ١٤٥ من الحمل. وقد أجريت هذه التجربة على الشياه.

ومن ناحية أخرى يعانى البعض من ضعف دقات القلب مما يؤثر على الدورة الدموية بالسلب، ويعزى هذا أحيانا إلى قلة المستقبلات receptors الموجودة على أسطح الخلايا العضلية القلبية الخاصة بمركب epinephrine والمسماة B- adrenergic receptors. ويأمل العلماء أن يستطيعوا يوما ما نقل transfection الجين الخاص بهذه المستقبلات إلى عضلات القلب ليقوم بتوفير هذه المستقبلات مما يجعل القلب يستجيب بدرجة كافية.

وفى عام ١٩٩٩ نشر بحثان أحدهما فى مجلة .Human gene Ther والآخر فى مجلة Proc Natl. Acad. Sci عن استخدام الجينات فى إنتاج مواد تقتل الألم الذى يشعر به الفرد عقب الإصابات. وتتميز هذه الطريقة بأنها - على عكس العقاقير المهدئة - ليس لها آثار جانبية كما أن تأثيرها موضعيا local وليس (على عموم أجزاء الجسم Systemic).

وفى إسرائيل قام (١١) باحثا بدراسة مثيرة استخدمت فيها الفئران ونشرت فى عدد مايو ٢٠٠٠ من مجلة Nature Medicine . وخلاصة هذه الدراسة أنهم جعلوا الخلايا الكبدية قادرة على إفراز هرمون الإنسولين الذى تفرزه عادة خلايا جزر لانجرهانز فى البنكرياس. وقد تحقق لهم ما أرادوا عن طريق نقل جينات باستخدام فيروس adenovirus. وقد قام الإنسولين الذى أفرزه الكبد بضبط مستوى السكر فى الدم. وترجع أهمية هذه الدراسة إلى أنها تشكل أملاً أمام مرضى السكر وتتجنب الرفض المناعى الذى تحدثه عمليات نقل البنكرياس ، كما أنها تريح المريض من عبء الحقن بالإنسولين يوميا.

وقد اتجهت بعض البحوث إلى استخدام المادة الوراثية DNA كلقاح Vaccine ضد الجراثيم مسببة الأمراض، مثال ذلك ما نشرته مجموعة من الباحثين فى عدد أغسطس ١٩٩٨ من مجلة Nature Medicine حول نجاح هذا الأسلوب فى دراسة أجريت على قردة الماكاكا *Macaca* ضد فيروس السعار rabies، وما نشرته مجموعة من الباحثين من المملكة المتحدة والبرازيل فى عدد ١٥ يوليو ١٩٩٩ من مجلة Nature حول استخدام هذه الطريقة مع الفئران ضد بكتريا الدرن (السل). وفى تجربة نشرت فى العدد ٩١ لسنة ١٩٩٧ من مجلة Cell قام «دارجى» Darji وزملاؤه فى ألمانيا باستخدام الجينات لعمل لقاح ضد الجرثومة *Listeria moncytogenes* فى

الفئران وقد اعتمدت التجربة على نقل جين اللقاح إلى طراز طافر mutant من بكتريا *Salmonella typhimurium* ثم اطعموا الفئران بهذه البكتريا التى انتقلت عبر جدار الأمعاء إلى العقد اللمفيه حيث تصيب الخلايا الاكوله macrophages – ولكن البكتيريا تموت بعد ذلك بسبب كونها طافره فتخرج منها المادة الوراثية للقاح، وفى النهاية تقوم الخلايا الاكوله باطلاق اللقاح إلى خارجها مما يسبب استثاره مناعية تحد من الإصابة بالجرثومة المذكورة.

وفى اتجاه آخر فقد أجريت حديثا دراسة عن علاج التليف التدميرى للكبد والمعروف باسم Cirrhosis عن طريق نقل جين له علاقة ببناء إنزيم Telomerase الذى يحافظ على أطراف الكروموسومات والمسماة "Telomeres" من النقصان مع توالى الانقسامات الخلوية.

وتفصيل الأمر أن أربعة من العلماء فى اليابان نشروا فى عام ١٩٩٥ بحثا فى العدد ٢١١ من المجلة العلمية Biochem Biophys Res Commun يقولون فيه أنهم اكتشفوا أن الخلايا الكبدية فى الكبد المصاب بالتليف التدميرى Cirrhosis تصبح أطراف كروموسوماتها أقصر مما هى الحال فى خلايا الكبد السليم. وقد التقط الخيط مجموعة من العلماء فى أمريكا بقيادة الباحث (ديبنهو) Ronald A. Depinho وقاموا بدراسة على أكباد الفئران mice نشروها فى فبراير ٢٠٠٠. وخلاصة التجربة أن العلماء استخدموا فئران ينقصها أحد الجينات الضرورية لبناء إنزيم Telomerase وعرضوها لمؤثرات تسبب حدوث التليف التدميرى Cirrhosis فكانت النتيجة أن الانقسامات الخلوية للخلايا أدت سريعا إلى أن أصبحت كروموسوماتها ذات نهايات Telomeres قصيرة بسبب فقدان إنزيم Telomerase. وعندما حقن العلماء الفئران بالناقل الفيروسى طراز adenovirus الذى يحمل الجين الناقص الذى أشير إليه سابقا والضرورى لبناء إنزيم Telomerase فإن التليف التدميرى بالكبد تحسن كما تحسنت وظائف الكبد.

وقد أكدت هذه الدراسة التجريبية ما توصل إليه علماء اليابان من العلاقة الوثيقة بين التليف التدميرى للكبد Cirrhosis وتقص أطوال أطراف الكروموسومات Telomeres فى الخلايا الكبدية، ووبذلك نشأت فكرة علاج التليف التدميرى للكبد فى البشر عن طريق جينات إنزيم Telomerase. ولكن هذا الاتجاه يتعارض مع الحقيقة المعروفة بأن زيادة هذا الإنزيم فى خلايا البشر يسبب السرطان! ولذا فقد عقب أحد العلماء على هذه الدراسة قائلا: إن هناك كثيرا من التحفظات عليها There is a lot of ifs here. وقال آخر: إن هناك دائما فجوة كبيرة بين الدراسات العملية والتطبيقات السريرية!

There is a huge gap between bench and bedside!

وقد لقى استخدام لقاحات من المادة الوراثية DNA التأييد من الكثير من الجهات ذات العلاقة نظرًا لرخص ثمن إعدادها ولأنها ثابتة Stable ولا تحتاج إلى استخدام الثلاجات للتبريد على عكس اللقاحات التقليدية - وهى صفات تلائم ظروف الدول النامية. إلاّ أن هناك من يعترض عليها ويراها تقنية محفوفة بالمخاطر. وأذكر هنا مقالة كتبها اثنان من الباحثين من المملكة المتحدة في عدد فبراير ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine إستعرضا فيها بعضا من هذه الأخطار.

وفى ضوء ما سبق يمكن تعريف العلاج الجينى بأنه استخدام الأحماض النووية فى علاج أو تجنب الإصابة بأمراض معينة، ويتم ذلك عن طريق إضافة جين أو استبدال جين أو إحباط آلية تعبير الجين أو باستخدام لقاحات DNA.

وكما ذكرنا من قبل فإن العلاج بالجينات تقنية لم يسيطر العلماء على مختلف جوانبها. وقد حدث فى خريف (١٩٩٩) أن توفى شاب من أريزونا يدعى Jesse Gelsinger بعد أربعة أيام من معالجته بهذه التقنية من مرض يعرف باسم نقص إنزيم Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency فى معهد العلاج الجينى البشرى Institute for Human gene therapy فى جامعة بنسلفانيا، مما دعى معارضو هذه التقنية للتنديد بها. وقد أحيل «جيمس ولسون» James Wilson مدير معهد بنسلفانيا إلى التحقيق بسبب هذه الحادثة. فاعترف بوجود أخطاء فى تطبيق التقنية ولكنه أنكر أن تكون هذه الأخطاء هى سبب وفاة الشاب. وقد اعتبر البعض أن الفيروس المستخدم فى نقل الجين السليم - وهو من طراز Adenovirus - هو السبب وراء وفاة الشاب.

وقد أشار «فيرما» Inder Verma أستاذ الوراثة فى «معهد سولك» فى كاليفورنيا بأن «نواقل الجين» gene vectors هى نقطة الضعف «أو كعب أخيلس(*) Achilles heel» فى تقنية العلاج بالجينات.

وقد أثارت الضجة التى أعقبت وفاة هذا الشاب متأثرا بالعلاج الجينى موضوعا آخر فى الولايات المتحدة، حيث تبين أن هناك ٦٥٢ ملاحظة سلبية من مجمل ٦٩١ صاحبت العلاج الجينى ولم تبلغ فى حينه إلى معاهد الصحة القومية (NIH) مما دعى عضو الكونجرس هنرى

(*) تقول ملحمة الإليادة The Iliad لهوميروس Homer أن أخيلس Achilles هو إبن الملك «بيلوس» Peleus وحورية البحر «ثيتس» Thetis ، وأن الأم سعت بكل السبل لحماية إبنها من الأعداء وعزمت فى سبيل ذلك على إكسابه مناعة أبدية ضد الموت وذلك بغمر جسمه فى ماء نهر ستيكس Styx ، فأمسكت بالصبى من عقبى قدميه وغمرت جسمه فى ماء النهر. وعاشت الأم قلقة من مخاطر حرب طروادة Trojan war على إبنها الذى ظل تحت حماية المياه المباركة إلى أن جاء يوم وجه فيه «باريس Paris » سهمه المسموم إلى كعب أخيلس الذى لم تلمسه مياه النهر المبارك فقتله. وكان كعب أخيلس هو نقطة الضعف!!

واكسمان Henry Waxman إلى الكتابة فى ١٠ يناير ٢٠٠٠ إلى (روث كرشستاين Ruth Kirschstein المديرة بالنيابة لهذه المعاهد يعبر عن استيائه ويطلب نقل صلاحيات مراعاة اعتبارات السلامة فى العلاج الجينى إلى مكتب وزير الصحة والخدمات الإنسانية

Office of the Secretary of Health and Human Services (HHS)

وفى ديسمبر ١٩٩٩ عقدت معاهد الصحة القومية (NIH) هناك جلسات استماع Hearings لمناقشة قضية العلاج الجينى. وفى فبراير ٢٠٠٠ عقد الكونجرس جلسات استماع حول القضية ذاتها وطالب الأعضاء بفرض قيود على ممارسة العلاج الجينى. وقد كتب (فردمان) Theodore Friedman مدير برنامج العلاج الجينى فى جامعة كاليفورنيا مقالة فى مارس ٢٠٠٠ طالب فيها بضرورة أخذ موافقة صريحة من المريض قبل العلاج وذلك بعد إحاطته تماما بخطوات العلاج وبما يحمله من مخاطر وفوائد محتملة.

وعلق العالم الشهير فرنسيس كولنز رئيس المعهد القومى لأبحاث الجينوم البشرى (NHGRI) على حادث وفاة الشاب (جيسى جلسنجر) قائلا: (إن هذه المأساة قد هزت الأوساط العلمية حتى إخمص القدم).

This tragedy has rocked the field down to its toes.

إلاّ أن الآمال سرعان ما تصاعدت مرة أخرى، ففى أبريل ٢٠٠٠ أعلن فى فرنسا نجاح بالعلاج الجينى لطفلين عمريهما (٨)، (١١) شهرا بطراز من مرض نقص المناعة المركب الشديد (SCID) مرتبط بالكروموسوم (X) ويعرف بالرموز (SCID – X1). وقد قاد هذه التجربة كافازانا كالفو Cavazzana Calvo بإحدى مستشفيات باريس. وينشأ المرض عن طفرات فى الجين الخاص بأحد مكونات بعض المستقبلات الضرورية لتميز بعض خلايا الجهاز المناعى وهى الخلايا المعروفة باسم الخلايا اللمفية طراز T (T-lymphocytes) والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells (NK) وبالتالى فإن المريض تعوزه هذه الخلايا. وقد أعتمد العلاج على أخذ خلايا أساس من نخاع العظم من تلك المنوط بها إنتاج خلايا الدم hematopoietic stem cells ومعاملتها خارج جسم *ex vivo* المريض بناقل فيروسى من الطراز retroviral vector يحمل الجين السليم المطلوب. وفى النهاية تعاد الخلايا إلى جسم المريض. وقد قام هذا الفريق بمتابعة الطفلين على مدى عشرة شهور وكانت النتائج مبشرة للغاية.

وقد عبر فرنش أندرسون French Anderson رائد العلاج الجينى عن سعادته بهذا النجاح وقال أنه متأكد فى النهاية بنجاح تقنية العلاج الجينى، ولكن المسألة تحتاج للوقت وإعادة المحاولات، ونظرة واحدة إلى الخلف لتأمل نجاحات التوصل إلى المضادات الحيوية والأجسام

المضادة وحيدة النشأة وزراعة الأعضاء تؤكد لنا هذا المعنى. وأضاف فرنش أندرسون قائلا: من المهم أن تنجح تقنية العلاج بالجينات حيث أنه لا يوجد أى إتجاه طبى آخر يحمل آمالا للشفاء من الكثير من الأمراض المدمرة التى تهدد البشرية الآن).

وفى العدد (٢٤) لعام ٢٠٠٠ على صفحة (٢٥٧) من مجلة Nature Genetics، والعدد (١٠٣) لعام ١٩٩٩ على صفحة (١٢٣١) من مجلة J. Clin Invest نشرت محاولتان ناجحتان أخريتان للعلاج الجينى.

وفى عدد فبراير ٢٠٠٠ لمجلة Nature Medicine نشرت دراسة عن علاج أعراض مرض الأنيميا المنجلية Sickle Cell Anaemia المميت وذلك عن طريق ضمان وجود نسبة من هيموجلوبين الأطفال HbF فى الدم. وترجع الأنيميا المنجلية إلى جين معين يتسبب فى بلمرة الهيموجلوبين داخل كريات الدم الحمراء مما يؤدى إلى تغير شكل هذه الكريات وتكسرها. وتجدر الإشارة إلى أن هيموجلوبين الأطفال يميز الفترة الجنينية وله خصائص تختلف عن الهيموجلوبين المميز لما بعد الولادة وطوال العمر. وقد أجريت هذه الدراسة على الفئران، حيث عدلت جينات بعض الفئران لتحمل جين مرض الأنيميا المنجلية، وعدلت جينات البعض الآخر لتحمل صفة إنتاج هيموجلوبين الأطفال بنسب متعددة. وقد تم تزويج الأفراد بين المجموعتين، فكان النسل الناتج يحمل جين المرض وجين هيموجلوبين الأطفال معا. وقد توصلت الدراسة إلى أن وجود جين هيموجلوبين الأطفال ينتج هذا الهيموجلوبين بنسبة ٩-١٦٪ يعمل على منع بلمرة الهيموجلوبين ويخفف كثيرا من أعراض ومتاعب المرض ويطيل أعمار الفئران المصابة.

وفى ١٢ مايو ٢٠٠٠ أعلن عن توصل العالم (دستى ميلر) Dusty Miller إلى ناقل Vector جديد كان قد استخدم بنجاح فى العلاج الجينى فى الفئران فى أحد مراكز أبحاث السرطان فى مدينة سياتل Seattle بولاية واشنطن الأمريكية. ولكن (ميلر) عزف عن تجربته فى الإنسان نظرًا للجو العام الذى يحيط بالعلاج الجينى بعد حادث موت «جيسى جلسنجر» والذى وصفه بأنه Chilly Climate.

ويثير العلاج بالجينات بعض القضايا فى مجال الأخلاقيات. وقد كتب «لى روى وولتر» Le Roy Walter من جامعة جورج تاون فى واشنطن مقالا فى ٢٠ مارس ١٩٨٦ تحت عنوان «أخلاقيات علاج البشر بالجينات The ethics of human gene therapy يناقش فيه الجوانب المختلفة لهذه القضية. وقد تساءل البعض هل يمكن أن نستغل هذه التقنية بهدف التجميل Cosmetic؟ وإذا كانت هذه التقنية ستستخدم يوما فى علاج الصلع، فهل تستخدم أيضا فى تحديد لون الشعر. وهل تستخدم فى تحديد لون البشرة؟ وهل يمكن لهذه التقنية أن تستخدم فى جعل فتاة زنجية تكتسب شعرًا ناعما وعيونًا ملونة وأنفًا دقيقا؟ فالسؤال الذى يطرح نفسه

هو أين نضع الحدود الفاصلة؟ وقد هاجم البعض هذه التقنية على أساس أنها ستوجه عملية التطور البشرى Human Evolution فى إتجاه غير محسوب. وردًا على هذا النمط من التخوف كتب جون جوردون Jon w. Gordon أستاذ علم الشيخوخة Geriatrics فى نيويورك مقالة فى ٢٦ مارس ١٩٩٩ يفند فيها هذا القول.

ويلقى العلاج بالجينات فى الخلايا الجسمية قبولا أكثر من تطبيق هذه التقنية على الجنين فى الرحم in utero أو على الخلايا التناسلية germline. وفى هذا الشأن قال «متشل جلوبس» Mitchell Globus أستاذ أمراض النساء والولادة بجامعة كاليفورنيا «إننى لا أدرى كيف نتحدث عن تسويق هذه التقنية للجنين بينما ليس لدينا حتى الآن ما نقدمه له فى هذا الشأن بعد ولادته؟» مشيرًا بذلك إلى عدم تمكن العلماء بعد من تطبيق هذه التقنية على الخلايا الجسمية بعد الولادة.

وفى مقالة كتبها «شنيدر وكوتيل» H. Schneider & Ch. Coutelle من الإمبريال كولدج فى لندن نشرها فى مجلة Nature Medicine فى مارس ١٩٩٩ حذر من العدوى infection التى يمكن أن تصيب الأم والجنين عند تطبيق هذه التقنية، وأن الجين المنقول قد يتسرب إلى بعض الأنسجة سريعة الانقسام مثل نخاع عظم الطفل أو الغدد الثديية للأم مما قد يحمل أضرارًا لهذه الأعضاء نتيجة دخول الجين الغريب. وقد عقد فى يناير ١٩٩٩ مؤتمرا فى معاهد الصحة القومية (NIH) فى الولايات المتحدة الأمريكية هاجم فيه النشطون Activists تقنية العلاج الجيني ووصفها أحدهم بأنها «هستريا جينية» genetic hysteria. وقد اعترض البعض على تطبيق هذه التقنية على الخلايا التناسلية أو خلايا الجنين من منطلق أن الجين المنقول يتم توريثه إلى الأجيال اللاحقة، مما يعنى تغيير «المجموع الجينى gene pool لبنى البشر، ويحمل معه مخاطر غير معروفه وغير متوقعه أشبه بما يحمله صندوق باندورا Pandora box فى الأسطورة الإغريقية، بينما العلاج الجيني للخلايا الجسمية ينحصر تأثيره على الشخص نفسه فقط. وقد أعلن النشطون فى المؤتمر المشار إليه تخوفهم من استغلال هذه التقنية لتهيئة ظروف غير متكافئة لتمييز سلاسلات بشرية فيما يعرف باسم «اليوجينيا Eugenics». فهناك مخاوف من التمييز discrimination بين البشر على أساس تفضيل الأفراد المعالجين جينيا. وقد أشار عدد ٢٧ ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة نيوزويك Newsweek إلى فيلم سينمائى عرض فى عام ١٩٩٧ بعنوان GATTACA أعتمد على عرض تداعيات التمييز بين البشر على أساس الصفات التى اكتسبها البعض بفضل هذه التقنية. وعلى الجانب الآخر أعلن فرنش أندرسون French Anderson رائد العلاج الجينى البشرى، أعلن فى المؤتمر الذى أشير إليه عزمه على علاج الأجنه البشرية بالجينات من مرض نقص المناعة المركب الشديد (SCID) ومرض ألفا ثالسميا

alpha- thalassaemia. كما أشارت «جانيت لارسون» Janet Larson العاملة فى إحدى المؤسسات الطبية فى لويزيانا إلى نجاح علاج الفئران المعطوبه Knockout وهى لازالت فى الرحم من مرض التليف الحوصلى Cystic fibrosis. وفى مقالة نشرها «أندرسون» مع الباحث إسماعيل زانجانى Ismail Zanjani من جامعة نيفادا ونشرت فى مجلة Science فى عدد ٢٤ سبتمبر ١٩٩٩ أوضحا الأسباب التى من أجلها تبدو ممارسة تقنية العلاج بالجينات فى الأجنة على درجة كبيرة من الأهمية. ومن هذه الأسباب أن علاج الجنين يجنب ظهور الأعراض المرضية وما يصاحبها من متاعب بعد الولادة، وأن نقل الجين إلى الجنين يتم بكفاءة أكبر مما لو نقل إلى شخص يافع، فضلا على أن إدخال الناقل الفيروسى إلى جسم الجنين لا يلقى رفضا مناعيا كبيرا ولا يحتاج إلى إعطاء عقاقير مثبطه للرفض المناعى على عكس ما يحدث عند إدخال الناقل الفيروسى إلى شخص يافع. وفى مقالة «لى روى وولتر» التى سبق الإشارة إليها لفت النظر إلى جانب هام فى قضية العلاج الجينى للأجنة. ذلك أن العلاج بعد الولادة للخلايا الجسمية سيسمح بامتداد أعمار المرضى بعد علاجهم – مما يعطى لهم فرصة التزاوج وإنجاب أطفال مصابون بالمرض نفسه، وهكذا يكون من المطلوب علاج خلاياهم جينيا مرة أخرى – وهكذا يزداد العبء على المجتمع لأن علاج الخلايا الجسمية لا يستتبعه علاج للخلايا التناسلية، أما العلاج الجينى للخلايا التناسلية germline فإنه يعطى أفرادًا لا تحمل خلاياهم التناسلية جينات المرض مما يعنى الحصول على أجيال سليمة. ومن ناحية أخرى أشار الكاتب إلى ضرورة أخرى لاستخدام العلاج الجينى مع الأجنة، وذلك فى حالة ما إذا كان الخلل موجودا فى الخلايا العصبية بالمخ، فهناك ما يسمى «الحاجز الدموى – المخى» Blood – brain barrier الذى يمنع مرور الأجسام من الدم إلى الخلايا العصبية بالمخ – مما يعنى عدم إمكانية مرور الأجسام العلاجية المحقونة بالدم إلى هذه الخلايا. وبالتالى يعتبر إصلاح الخلايا التناسلية هو الحل البديل.

ورغم إغراءات العلاج بالجينات فقد حذر عدد ٩ نوفمبر ١٩٩٨ من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية من خطورة استطاعتنا الحصول على أطفال بالتفصيل Designing babies واختيار الجينات حسب الطلب made - to – order genes وهو ما وصفته بأنه Playing God!

ثم يأتى السؤال : هل سيكرس العلاج بالجينات الفروق بين الأغنياء والفقراء حين يقتصر العلاج بالجينات على الأغنياء ويصبح المرض قصرًا على الفقراء؟

كائن دقيق يغير خريطة نشأة الحياة

فى عام ١٩٨٢ التقطت الغواصة «ألفين» Alvin – المخصصة للأغراض العلمية – بذراعها المعدنى من قاع البحر كائن حى دقيق عديم النواة ينتج غاز الميثان methane ويعيش عند درجة حرارة (٨٥°م) وذو جسم كرى تخرج منه أسواطا عديدة أعطى الاسم العلمى *Methanococcus jannaschii*.

وفى عام ١٩٩٦ أعلنت مجموعة كبيرة من العلماء إتمامهم الكشف عن تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية لهذا الكائن الدقيق. ويعتبر هذا إنجازا علميا رفيعا.

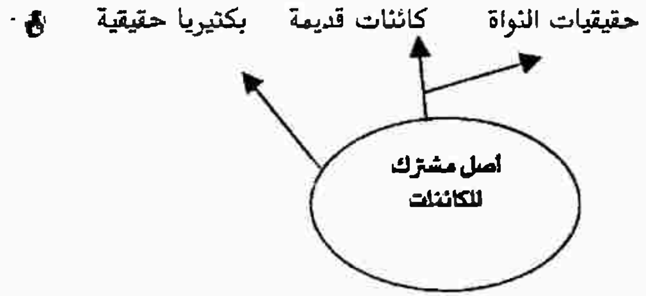
وكان علماء البيولوجيا قد دأبوا على تصنيف المخلوقات إلى قسم يسمى حقيقيات النواة Eukaryotes يشمل الكائنات الحية التى توجد المادة الوراثية فى كل خلية منها على شكل نواة Nucleus. ومن هذه المجموعة السوطيات Flagellates والاميبات Amoebae والهدبيات Ciliates والفطريات Fungi والنباتات والحيوانات. وقسم ثان يسمى أوليات النواة prokaryotes يشمل الكائنات التى لا تحتوى على أنويه فى خلاياها، ولكن المادة الوراثية موجود بها على أية حال.

ولأسباب متعددة حبذ بعض العلماء تقسيم أوليات النواة إلى قسمين هما الكائنات القديمة Archaea والبكتريا الحقيقية Eubacteria. ومن هؤلاء العلماء أذكر «كارل ووز» Carl R. woese وزملائه من جامعة الينوس Illinois الأمريكية الذين وضعوا فى عام ١٩٧٨ أساس تقسيم الأحياء إلى ثلاثة أقسام هى البكتريا الحقيقية Eubacteria والكائنات القديمة Archaea وحقيقيات النواة Eukaryotes ونشروا ذلك فى العدد رقم (١١) من مجلة J. Mol. Evol.

وقد أدت دراسة تتابع الجزيئات للكائن الدقيق *Methanococcus jannaschii* الذى أشير إليه من قبل والذى تم فى عام ١٩٩٦ إلى حسم هذه المسألة لصالح وجوب تقسيم أوليات النواة إلى القسمين اللذين سبق ذكرهما. فقد أوضح تتابع الجزئيات فى هذا الكائن الدقيق أن ٤٤٪ من جيناته تماثل فى طبيعتها تلك الموجودة فى حقيقيات النواة أو فى البكتريا أو فى كليهما، بينما ٦٦٪ من جيناته تختلف تماما عن تلك الموجودة فى هذه الكائنات. مما يدل على الطبيعة المختلفة لهذا الكائن الدقيق وأقربائه عن الكائنات التى تتبع حقيقيات النواة أو البكتريا. وتأكد بذلك مفهوم تقسيم الكائنات الحية إلى أقسام ثلاثة: (بكتيريا حقيقية – كائنات قديمة – حقيقيات النواة) وليس إلى قسمين فقط (أوليات نواة – حقيقيات النواة). وقد تم وضع الكائن الدقيق *Methanococcus jannaschii* فى مجموعة الكائنات القديمة Archaea.

والفكرة السائدة الآن فى التقسيم أن هناك أصلا مشتركا لجميع الكائنات نشأت منه الكائنات القديمة Archaea والبكتريا الحقيقية Eubacteria فى ظروف من قلة أو إنعدام

الاوكسيجين والحرارة العالية ثم نشأت بعد ذلك حقيقيات النواة – عن الكائنـات القديمـة عنـد توفر الظروف المواتية على الأرض.



وقد اعتمدت دراسة علاقات القربى فى مجموعــة أوليـات النـواة Prokaryotes علـى دراسـة حمض RNA الخاص بالريبوسـات وهو ما يعرف باسم 16S ribosomal RNA. وقد قدم لنا العالم كارل ووز Carl R. Woese وزملاؤه فى عدد ٢٥ يوليو ١٩٨٠ مـن مجلـة Science مسـحا شـاملا للعلاقات التطورية فى هذه المجموعة من الكائنات الحية.

النانو بكتيريا .. هل هى حقيقة ؟

منذ إحدى عشر عاما أعلن الباحث الفنلندى «كاجاندور Olavi Kajander» كشفا مثيرا عن وجود مخلوقات دقيقة بدائية التكوين كرية الشكل تشبه البكتريا يتراوح قطر كل منها بين ٥٠ – ٥٠٠ نانومتر – وقد أطلق عليها اسم «نانوبكتريا»، ومن المعروف أن المقطع القبلى «نانو» فى اللغة يعنى «الصغر الشديد». وقال «كاجاندر» أن هذه الكائنات الدقيقة وجدها فى حصوات الكلى وبعض السوائل البيولوجية مما يعنى أنه يمكن أن يكون لها أهمية طبية، كما افترض أن هذه الكائنات ربما تكون قدمت من الفضاء حيث أن لها غلاف مكون من مادة «هيدروكسى أباتايت» hydroxyapatite، كما أنها تشبه ما عثر عليه فى بعض النيازك المتساقطة من كوكب المريخ ويعتقد أنها كائنات بدائية.

وقد استقبل ما قاله به «كاجاندر» باستنكار شديد من جانب الكثير من الباحثين – أذكر منهم «إساكيانين» Jouni Issakainen الباحث فى مجال الفطريات فى المستشفى المركزى بجامعة توركو Turku University فى جنوب فنلنده الذى وصف الدراسة ونتائجها بأنها غير مبرره وملفقه.

وفى عام ١٩٩٨ نشر كاجاندر فى العدد (٩٥) من المجلة الأمريكية Proc. Natl Acad Sci بحثا يدعم به اكتشافه حيث أثبت أن هذه الكائنات تحتوى على المادة الوراثية DNA.

وقد أثار ذلك حفيظه الوسط العلمى فى فنلنده وكتب «إساكيانين» إلى رئيس جامعة كيوبيو Kuopio University التى يعمل فيها «كاجاندر» يطلب إليه التحقيق مع «كاجاندر»، وقد وصف أبحاثه بأنها إما تتسم بالإهمال الشديد أو سوء القصد. وقد أيد «إساكيانين» الكثير من العلماء.

ولكن يبدو أن الحظ حتى الآن لازال يحالف «كاجاندر» – فقد حملت لنا الأخبار أنه التحق مؤخرا بمعهد البيولوجيا الفلكية فى وكالة الفضاء الأمريكية NASA's Institute of Astrobiology كما أن الأكاديمية الفنلندية وافقت على إعطائه منحة قدرها ما يوازى مائة وعشرون ألف دولار أمريكى لمتابعة دراساته على النانوبكتريا. وذلك من «الميزانية المرصودة للأبحاث غير مضمونة النتائج» Risk fund . ولازلنا فى انتظار الكشف عن الحقيقة!

المناعة وقصة الطفل «ديفيد»

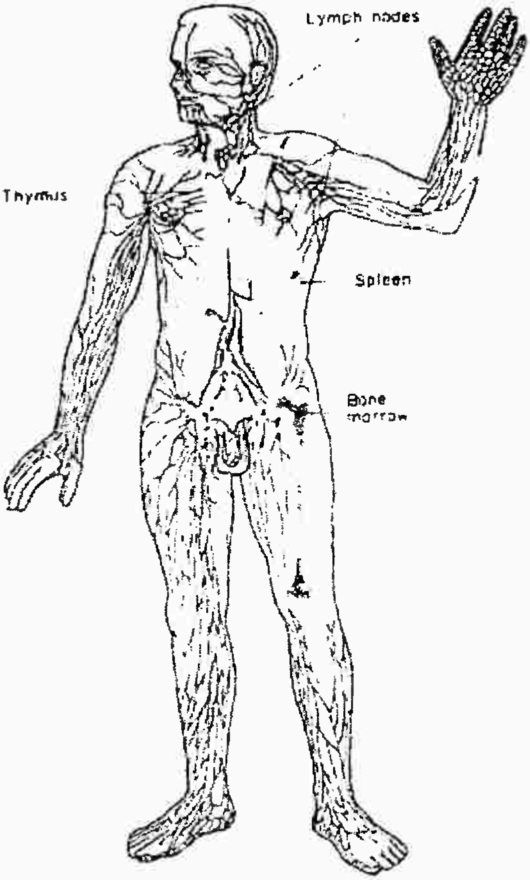
فى عام ١٩٧١، وفى ولاية تكساس الأمريكية، ولد الطفل «ديفيد»، ولم يكن ديفيد ككل الأطفال، لقد كان مصابا بفقد القدرة المناعية، أى أن جسمه ليس لديه أية قدرة على مقاومة الميكروبات والجراثيم – وهى تحيط بنا من كل صوب – مما يجعله فريسة سهلة للأمراض – وهى حالة تعرف علميا باسم «مرض نقص المناعة المركب الشديد» Severe Combined Immune Deficiency (SCID) وكان على الطفل «ديفيد» أن يعيش فى ظروف غاية فى الغرابة حيث حفظه الأطباء داخل عباءة خاصة من البلاستيك تحيط بجسمه إحاطة كاملة وتوفر له هواء معقما على الدوام – وقد مرت الشهور والسنوات ظل فيها «ديفيد» تحت الرعاية الطبية والنفسية – كما كان يتم تغيير العباءة مع اضطراد نمو جسمه. ولم يكن «ديفيد» راضيا عن حياة العزلة التى يعيشها، فألح هو وأسرته على إجراء عملية زرع نخاع عظم له لعلها تبنى فيه جهازًا مناعيا يحميه ليصبح شخصا طبيعيا مثل كل البشر، وإزاء ذلك أجرى الأطباء عملية زرع نخاع عظم له نقل إليه من أخته – وللأسف توفى «ديفيد» عقب العملية بأسابيع قليلة، وكان ذلك فى عام ١٩٨٤.

ومما يذكر أن هذا المرض المناعى يحدده جين متنحى مرتبط بالجنس – وهو لا يصيب الإناث.

والسؤال الذى يفرض نفسه – ما هى المناعة؟ وما هو هذا الجهاز المناعى الذى أودعه الله فى جسم كل منا ليقوم بحمايتنا؟

يتكون جهاز المناعة Immune System من خلايا وأنسجة وأعضاء معينة تقوم بحماية الكائن الحى ضد غزو الأجسام الغريبة التى قد يتعرض لها، ويكون مصدرها البيئة المحيطة.

وتعتبر دراسات علم المناعة على درجة عظيمة من الأهمية لارتباطها بصحة الإنسان وحيواناته النافعة، فهذه الدراسات لا غنى عنها لفهم طبيعة إصابة الجسم بالطفيليات ومقاومته لها، ويعتمد نجاح أو فشل عمليات زراعة الأنسجة والأعضاء إلى حد كبير على أمور تخص المناعة، كما أن الدراسات المتعلقة بالحساسية وأمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases مثل الروماتويد Rheumatoid والذئبة الحمراء Systemic Lupus Erythematosus (SLE) هى فى واقع الأمر تقع فى صلب دراسات علم المناعة. أما مرض الإيدز AIDS ذائع الصيت فهو ينتج عن فيروس يصيب جهاز المناعة مما يهدد حياة الشخص المصاب.



(شكل ٦٥) رسم لجسم الإنسان يوضح أهم مواقع الأنسجة اللمفية (مثل العقد اللمفية تحت اللسان وتحت الإبط وأعلا الفخذ وكذلك الغدة التيموسية والطحال) – وكذا الأوعية اللمفية

تشكل كريات الدم البيضاء Leucocytes والخلايا الأكولة Macrophage أهم خلايا الجهاز المناعى. أما أنسجة وأعضاء هذا الجهاز فهى تشمل الغدة التيموسية Thymus gland (تقع قرب القلب).والطحال Spleen والعقد اللمفية lymph nodes (التى يقع بعضها تحت الإبط وعلى الجهة الداخلية من أعلا الفخذ)، واللوز Tonsils – بقع باير Peyer's patches – وهى تقع فى جدار الأمعاء – الزائدة الدودية appendix – نخاع العظم Bone marrow.

ويعتمد الجهاز المناعى فى عمله على التمييز بين خلايا الجسم نفسه من جانب، والخلايا والأجسام الغريبة عنه Self – non self discrimination من جانب آخر ، وذلك حتى يمكنه

التعامل مع هذه الخلايا والأجسام الغريبة للقضاء عليها. ويطلق على الجسم الغريب الذى يستحث الجهاز المناعى اسم أنتيجن Antigen. وغالبا ما يكون الجسم الغريب من مسببات الأمراض مثل الفيروسات والبكتريا والحيوانات الأولية والديدان الطفيلية.

وللأنتيجن خصائص تركيبية خاصة هى التى تستثير الجهاز المناعى. ويطلق على الجزء من جزىء الأنتيجن المسئول عن هذه الاستثارة اسم المحدد الأنتيجنى Antigen determinant.

ويعتبر إنتاج الجسم لما يسمى بـ «مضادات الأجسام antibodies» أحد الوسائل التى يعتمد عليها الجسم فى القضاء على الخلايا والأجسام الغريبة عنه والتى تغزو جسم الفرد. ومما يذكر أن جنين الإنسان يعتمد على «مضادات الأجسام» التى ترد إليه من دم أمه عبر المشيمة Placenta، كما أن الطفل حديث الولادة لا يستطيع جسمه إنتاج ما يلزمه من مضادات الأجسام، وذلك حتى عمر ستة أشهر، وتصل إليه مضادات الأجسام هذه عبر اللبأ (لبن السرسوب) Colostrum، وكذا لبن الرضاعة – ولذا فإن الرضاعة الطبيعية ذات أهمية قصوى لضمان قدرة المولود على مقاومة ما قد يصل إلى جسمه من جراثيم وطفيليات.

وقد ابتكرت طريقه إعطاء اللقاحات Vaccines للشخص المعرض للإصابة كوسيلة لتجنب المرض إذا ما تعرض لغزو الطفيل. وقد تكون اللقاحات أى مما يلى:

١ – فيروسات مضعفة Attenuated Viruses، ومثال ذلك ما يستخدم فى حالة الحصبة measles، وكذلك لقاح «سولك – سابين» Salk-Sabin الذى اقترح عام ١٩٦١ ضد مرض شلل الأطفال ويعطى عن طريق الفم.

٢ – فيروسات ميتة، ومثال ذلك لقاح سولك Salk Vaccine الذى ابتكره العالم «سولك» فى عام ١٩٥٥ ضد مرض شلل الأطفال، ويمكن إعطاؤه عن طريق الأنف. ومن الجدير بالذكر أن مجلة تايم Time الأمريكية فى عددها الصادر فى ٢٩ مارس ١٩٩٩ اعتبرت العالم الأمريكى جوناس سولك Jonas Salk (١٩١٤– ١٩٩٥) ضمن العلماء المائة الذين صنعوا القرن العشرين.

٣ – بكتريا مضعفة Attenuated bacteria، كما فى حالة لقاح BCG (Bacille–Calmette-Guerin) الذى يستخدم فى حالة مرض التدرن (السل) Tuberculosis الذى تسببه بكتريا *Mycobacterium tuberculosis*.

٤ – بكتريا ميتة، كما فى حالة مرض السعال الديكى Whooping cough الذى تسببه البكتريا *Hemophilus pertussis*.

٥ – المواد التى تنتجها البكتريا المضعفة – كما فى حالة مرض التيتانوس الذى تسببه بكتريا *Tetanus bacilli*.

وتعتمد فكرة إعطاء هذه اللقاحات على أنها لا تسبب حالة مرضية ولكنها تحفز الجهاز المناعى وتنشطه لإنتاج ما يلزم من مكونات مضادة متخصصة تناسب هذا الطفيلى بالذات. حتى

إذا ما حدث وغزا فيما بعد جسم العائل وجد مضادات له مجهزة للقضاء عليه. ومن أشهر اللقاحات ما يعطى للأطفال فى السنة الأولى من أعمارهم تحت اسم الطعم الثلاثى Triple Vaccine وهو ضد الدفتريا والتيتانوس والسعال الديكى.

ويطلق على الفرد الذى تعرض لأنتيجن معين واستجاب مناعيا ضد هذا الأنتيجن بأنه أصبح محصنا Immunized.

ومما يذكر أن «بيل جيتس» Bill Gates صاحب مؤسسة ميكروسوفت أعلن فى ديسمبر عام ١٩٩٨ تبرعه بمبلغ ١٠٠ مليون دولار لتطوير برنامج لقاحات يهدف إلى وقاية الأطفال من الأمراض المعدية.

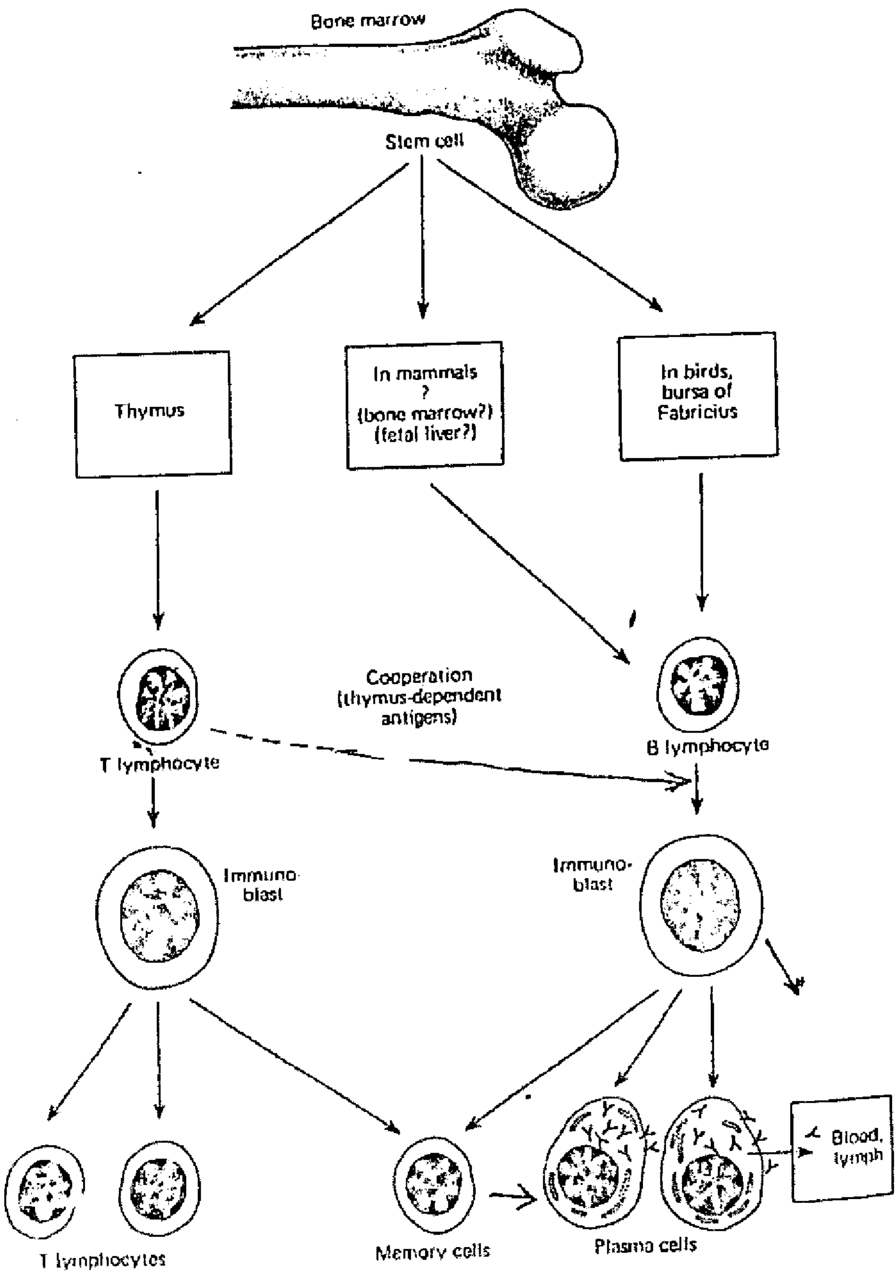
ومن ناحية أخرى يلجأ العلم إلى وسيلة أخرى لضمان مقاومة الجسم للطفيليات المرضة وذلك بإعطاء الأمصال - وهى تحتوى على الأجسام المضادة ضد مرض معين يخشى إصابة الفرد به. وتحضر الأمصال المحتوية على الأجسام المضادة عن طريق إعطاء اللقاح لحيوان معين كالحصان، ويستجيب الحيوان هنا بإنتاج الأجسام المضادة للقاح، وعندئذ يؤخذ دم الحيوان ويستخلص منه المصل المحتوى على الأجسام المضادة لاستعماله فى الحماية من التأثير الممرض لأنتيجن ما. وتجدر الإشارة إلى أن إعطاء المصل المحتوى على الأجسام المضادة يعتبر وسيلة سريعة لمواجهة الجراثيم والطفيليات إذا ما قورنت بطريقة إعطاء اللقاح. إلاّ أن جدوى الأمصال لا تستمر فى الجسم طويلا.

ويعترف العلماء بأن الطريق لازال طويلا أمام التوصل إلى لقاحات أو أمصال تقى الإنسان من كل ما يتعرض له من طفيليات وميكروبات تتسبب فى مرضه بل وأيضا فى فقده لحياته فى بعض الأحيان.

ويمكن تمييز المناعة فى الجسم وفقا لما يلى:

(أ) المناعة الفطرية Innate immunity

يقصد بالمناعة الفطرية قدرة الجسم على حماية نفسه من الجراثيم الضارة عن طريق آليات مزود بها منذ الولادة، ولا تعتمد على خبرة سابقة فى التعامل مع الجرثومة. وتتميز المناعة الفطرية بقدرتها الفورية على التعامل مع مدى واسع من الكائنات المرضة ولهذا فهى توصف بأنها غير متخصصة non - specific. فعلى سبيل المثال، يعمل الجلد كعائق يمنع غزو مسببات الأمراض، كما تقوم إفرازات الأنف والدموع واللعاب والعرق والإفرازات المهبلية بقتل بعض الميكروبات. وبالإضافة إلى ذلك تلعب الخلايا الأكولة Phagocytic cells دورًا هاما فى المناعة الفطرية. ومن أمثلة الخلايا الأكولة نذكر كريات الدم البيضاء مشكلة النواة Polymorphonuclear leukocytes. والخلايا الكبيرة Macrophages التى تنشأ من كريات دم بيضاء تعرف باسم Monocytes، أو من خلايا معينة فى النسيج الضام. وتقوم الخلايا الأكولة بابتلاع الجراثيم وهضمها.



(شكل ٦٦) آلية تكوين طرازى الخلايا اللمفية (B and T)
وخلايا البلازما وذلك من خلايا معينة بنخاع العظم الأحمر

(ب) المناعة المكتسبة The acquired immunity

ويطلق عليها أيضا اسم المناعة المتوائمة Adaptive immunity حيث تعتمد على تدبير وسيلة مقاومة مناسبة تماما لطبيعة الكائن الغازى. وتوجد المناعة المكتسبة على طرازين.

١ - مناعة مكتسبة إيجابية Actively - acquired immunity

تنشأ هذه المناعة فى الجسم نتيجة الإصابة بأنتيجن معين عن طريق العدوى أو عن طريق التطعيم. فعلى سبيل المثال فإن العدوى بالدفتريا والسحال الديكى والجدرى smallpox والنكاف mumps تكسب الجسم مناعة طوال العمر.

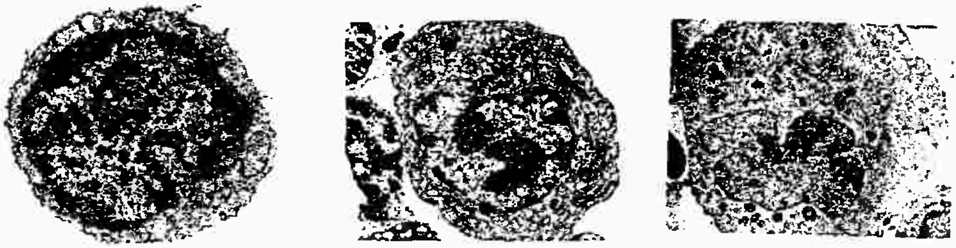
٢ - مناعة مكتسبة سلبية Passively - acquired immunity

وفيها لا تنشأ الأجسام المضادة من داخل جسم الفرد ذاته، فمثلا تنشأ هذه المناعة عند إعطاء الإنسان مصل يحتوى على «مضادات أجسام» معينة، تم إنتاجها فى حيوان كالحصان - ويعطى المصل مثلا فى حالات الدفتريا أو عند تجنب تلوث الجروح بجراثيم التيتانوس.

الخلايا والمركبات التى تلعب دورا هاما فى المناعة المكتسبة: (أشكال ٦٦، ٦٧، ٦٨، ٦٩)

«الخلايا اللمفية من طراز «T» T - Lymphocytes

هى خلايا كرية الشكل ذات نواة داكنة، وتعتبرأحد أنواع كريات الدم البيضاء، وتنشأ هذه الخلايا - مثل باقى طرز الخلايا الدموية - فى النخاع الأحمر للعظم من خلايا خاصة تسمى خلايا الأساس Stem cells. تتجه هذه الخلايا إلى الغدة التيموسية لتتكاثر وتعطى خلايا لمفية من الطراز T تتكاثر هذه الخلايا بعد ذلك فيما يوصف بأنه تكاثر غير معتمد على الأنتيجن antigen – independent proliferation كما يصبح لهذه الخلايا القدرة على التمييز بين خلايا الجسم ذاته والأجسام والخلايا الغريبة التى قد تغزوه. وفضلا على ذلك تصبح كل خلية مبرمجة وراثيا ضد أنتيجن معين. وتترك هذه الخلايا الغدة التيموسية إلى مجرى الدم واللمف والأعضاء اللمفية والنسيج الضام. فإذا ما تعرضت هذه الخلايا لأنتيجن معين فإن مستقبلات خاصة على سطح الخلية من طراز T تتعامل معه ليحدث لها ما يسمى بالتحول Transformation حيث تنتج خلايا تسمى «لمفوبلاست» من طراز ت T-lymphoblasts، كما تسمى أيضا أميونوبلاست Immunoblasts. وتتكاثر هذه الخلايا وتتميز لتعطى نسخًا من كريات لمفية جديدة من طراز T - lymphocytes مبرمجة ضد هذا الأنتيجن بالذات. وتوصف عملية التكاثر الأخيرة بأنها تكاثر معتمد على الأنتيجن antigen – dependent proliferation.



(A) (B) (C)

(شكل ٦٧) صور بالمجهر الالكترونى لكل من:

(A) لمفيوسايت تائية T lymphocyte

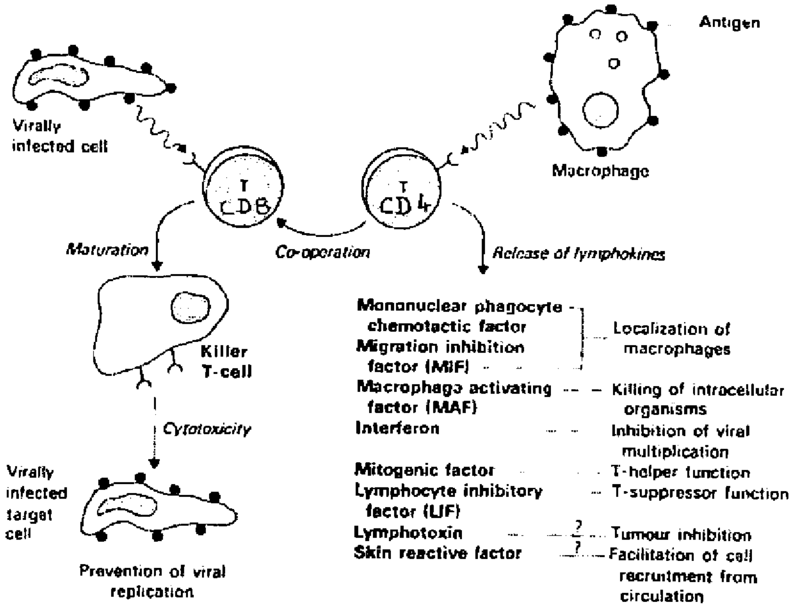
(B) خليــة بلازمــا plasma cell

(C) لمفوبلاست lymphoblast

ويعرف نوعين من الخلايا اللمفية طراز ت T – lymphocytes أحدهمــا يســمى Helper T – lymphocytes or TH – وهذه يوجد على سطحها بروتين مميز يعرف باسم CD_4 ، ولذا فإن هذا الطـراز مـن الخلايا يعـرف أيضا باسم T_4 . وتفـرز هـذه الخلايـا مـواد معينـة تعـرف باسـم اللمفوكينات lymphokines، وهى تقوم بأدوار عـدة تـهدف إلى القضـاء علـى الجسم الغريـب، ومثال ذلك ما يلى:

- يقوم أحـد طـرز اللمفوكينـات بتثبيـط هجـرة الخلايـا الأكولـة الكبيرة macrophages حتـى لا تبتعد عن موقع الأنتيجن الغريب، وذلك حتى تقوم بدورهـا فـى هـذا الموقـع وهـو ابتـلاع المواد الغريبة. ويسمى هذا الطـراز مـن الليمفوكينـات «عـامل إعاقـة هجـرة الخلايـا الأكولـة الكبيرة» Macrophage migration Inhibitory Factor (MIF) .
- يقوم أحد طرز اللمفوكينات بتنشيط الخلايا الأكولة وتحفيزها على القيـام بـابتلاع الأنتيجـن الغريب، ويسمى هـذا الطـراز مـن اللمفوكينـات «عـامل التنشـيط للخلايـا الأكولـة الكبيـرة» Macrophage Activating Factor (MAF) .
- يقوم طراز آخر من اللمفوكينات بجذب الخلايا الأكولة الكبيرة وأيضا كريـات الـدم البيضـاء للتواجد فى منطقة المواد الغريبة الغازية، ويسمى هذا الطراز من اللمفوكينات «عامل الجذب الكيميائى للخلايا الأكولة الكبيرة» Macrophage Chemotactic Factor (MCF).

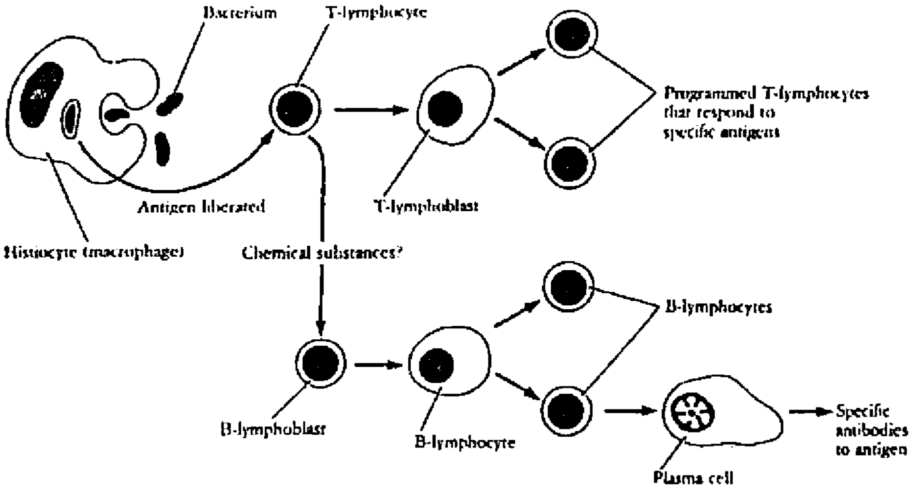
وتعتبر عمليات الابتلاع التى تقوم بها الخلايا الأكولة الكبيرة هنا استجابة غير متخصصة.



(شكل ٦٨) رسم يوضح دور الخلايا الأكولة Macrophages – التى تعاملت مع الأنتيجن الغريب – في تحفيز الخلايا اللمفية من الطراز (T). كما يوضح الشكل آلية إفراز الليمفوكينات وتكوين الخلايا القاتلة Killer T-cell

أما الطراز الثانى من الخلايا اللمفية من طراز T فيوجد على أسطحها بروتين يعرف باسم CD_8، ولذا تعرف هذه الخلايا باسم Killer T Cells أو T_8 ، وأيضا يعطى لها الاسم Cytotoxic T – lymphocytes (CTL) . وتتعرف هذه الخلايا اللمفية على الخلايا التى تحمل أنتيجن غريب، وينتج عنها – بمساعدة الخلايا اللمفية من طراز T_4 – جيل من خلايا T_8 ينتج مواد كيميائية تعرف باسم المثقبات Perforins التي تسبب تلفا وتمزقا بالغشاء الخلوى للخلية التى تحمل أنتيجن غريب فيما يعرف باسم قبلة الموت Kiss of Death.

ومن الجدير بالذكر أن النشاط المناعى للخلايا اللمفية من الطراز T يستحث عادة ضد الميكروبات التى تعيش وتتكاثر داخل خلايا الجسم Intracellular Organisms مثل الفيروسات. وكما سبق القول فإن نشاط هذه الخلايا مرتبط بالغدة التيموسية، وعلى ذلك فإن الأطفال المصابون بعدم كفاءة الغدة التيموسية يواجهون مشاكل أكيدة إذا ما أصابتهم طفيليات أمراض السل أو الجدرى Smallpox أو الجذام Leprosy. كذلك فإن هذا الطراز من المناعة يستحث فى حالة السرطان وكذلك ضد الأنسجة المزروعة غير المتوافقة.



(شكل ٦٩) رسم يوضح دور الخلايا الأكولة النسيجية histiocyte – التى تعاملت مع الأنتيجن الغريب – فى تحفيز طرازى الخلايا اللمفية B and T

ويتضح من الاستعراض السابق أن النشاط المناعى للخلايا اللمفية من طراز T يعتمد إما على ارتباط الخلايا السامة Cytotoxic cells بالخلايا المحتوية على الأنتيجن، أو على حث الخلايا الأكولة على التهام الخلايا المحتوية على الأنتيجن، ومن هنا سمى النشاط المناعى للخلايا اللمفية الطراز T بأنه «مناعة خلوية Cell - mediated immunity » .

وتجدر الإشارة إلى أن خلايا الإميونوبلاست Immunoblasts تعطى أيضا طراز من الخلايا يعرف باسم «خلايا ذكراه مناعية» Memory cells من طراز T. وهذه الخلايا لها القدرة على إحداث استجابة مناعية سريعة وقوية عند تكرار التعرض للأنتيجن نفسه.

الخلايا الأكولة الطبيعية Natural Killer Cells

تمثل هذه الخلايا من ٥ – ١٥٪ من عدد الخلايا اللمفية التى تدور فى الدم، وهى تهاجم الخلايا الغريبة دون سابق خبره بها، ودون الاعتماد على المستحثات أو المستقبلات المناعية، وإنما تعتمد على وسائل أخرى مثل صدور شحنات كهربية غريبة عن هذه الخلايا غير الطبيعية مثل الخلايا المصابة بالفيروس أو خلايا الأورام.

«الخلايا اللمفية من طراز B» B - Lymphocytes

تلعب الخلايا اللمفية من الطراز B دورًا أساسيا فى إنتاج مضادات الأجسام Antibodies (وتسمى أيضا إميونوجلوبيولينات Immunoglobulins). وهذه المضادات تكون متوائمة Specific

مع الأنتيجن الذى استحث تكوينها. وتجد مضادات الأجسام طريقها إلى مجرى الدم حيث تصل إلى الأنتيجن وتلتصق مع جزيئاته وتعمل على معادلة سميته neutralization وتبطل مفعوله الضار. ويتضح مما سبق أن النشاط المناعى للخلايا اللمفية من طراز B يعتمد على وصول مضادات الأجسام إلى الأنتيجن عن طريق مجرى الدم. ومن هنا سمى هذا الطراز من المناعة باسم «المناعة السائلية Humoral immunity » .

وتنشأ الخلايا اللمفية من الطراز B من خلايا معينة فى نخاع العظم الأحمر تسمى خلايا الأساس Stem cells التى تتكاثر وتتميز لتعطى فى النهاية خلايا لمفية من طراز B. وتتكاثر هذه الخلايا وتكتسب بعض الصفات المناعية. تتجه الخلايا إلى مجرى الدم فإذا ما واجهت أنتيجن معين يحدث لها ما يسمى تحول "Transformation" حيث تنتج خلايا تسمى ليمفوبلاست طراز B – lymphoblasts «أو إميونوبلاست» "Immunoblasts". وهذه تتكاثر لتعطى كريات لمفية تفرز مضادات الأجسام، كما تتحول الكريات اللمفية من هذا الطراز إلى خلايا بلازما Plasma cells لها قدرات عظيمة على تكوين وإفراز مضادات الأجسام. ومن ناحية أخرى فإن خلايا الاميونوبلاست تعطى أيضا خلايا ذاكره مناعية تنشط بسرعة إذا ما عاود هذا الأنتيجن غزو الجسم.

ومن الصعب التمييز بين طرازى B & T للخلايا اللمفية باستخدام المجهر الضوئى والأصباغ التقليدية. وتبدو الفروق الشكلية بينهما محدودة حتى إذا ما استخدم المجهر الإلكترونى فى الفحص. ولهذا فإن الطرق المناعية هى الحاسمة فى هذا الصدد، حيث أن أسطح الخلايا طراز B – lymphocytes تحتوى على مضادات أجسام، بينما تخلو أسطح خلايا T - lymphocytes من هذه الأجسام. كذلك فإن الأنتيجن المسمى Thy – 1 يوجد فى الغشاء الخلوى للطراز T - lymphocytes فقط.

ومن الجدير بالذكر أن مضادات الأجسام الموجودة على أسطح الخلايا اللمفية من الطراز «ب» B – lymphocytes هى التى تتعرف بها هذا الخلايا على الأنتيجن.

مضادات الأجسام (الأميونوجلوبيولينات)

The Antibodies (Immunoglobulins)

تشكل مضادات الأجسام (وتسمى أيضا الجلوبيولينات المناعية) جزءًا من بروتينات بلازما الدم التى يطلق عليها اسم (جاما جلوبيولينات). وتطلق خلايا البلازما والخلايا اللمفية من الطراز B هذه الجلوبيولينات المناعية استجابة لوجود الانتيجنات Antigens والتى هى مواد كيميائية ذات خصائص معينة. ويرجع الفضل إلى العالمة فاجروس Astrid Fagraeus فى اكتشاف دور خلايا البلازما فى تكوين مضادات الأجسام.

وقد توجد الأنتيجنات فى الأجسام المسببة للأمراض أو أن يتم إفرازها بواسطة الكائنات الغريبة عن الجسم مثل الأغشية البكتيرية أو أغلفة الفيروسات. وتسمى هذه الاستجابة باسم «الاستجابة المناعية Immune response ». وعادة ما تكون الأنتيجنات مواد بروتينية أو مواد عديدة التسكر أو أحماضا نووية.

وجدير بالذكر أنه بعد غزو الأنتيجن للجسم لأول مرة، تمر فترة ١٠–١٥ يوما قبل أن تظهر مضادات الأجسام فى الدم، وخلال هذه الفترة يحدث تنشيط للأنسجة المكونة لمضادات الأجسام، ويطلق على الاستجابة المناعية بإفراز مضادات الأجسام فى هذه الحالة اسم «الاستجابة المناعية الأولية Primary Immune Response » . ويلاحظ أن كميات مضادات الأجسام المفرزة فى هذه الحالة لا تصل إلى مستوى عال، كما أنها لا تبقى بالدم لفترة طويلة. فإذا ما دخل الأنتيجن نفسه إلى الجسم مرة ثانية، يتعامل ما تبقى من مضادات الأجسام مع الأنتيجن، ثم فى خلال يوم أو يومين فقط يبدأ إفراز مضادات الأجسام بصورة نشطة تؤدى إلى ارتفاع مستواها فى الدم بشكل يفوق ١٠–٥٠ ضعفا قدر مستوى ما حدث عند الاستجابة المناعية الأولية. ويطلق على هذه الاستجابة اسم «الاستجابة المناعية الثانوية» Secondary Immune Response وتتميز هذه الاستجابة كذلك بأن مستوى كميات مضادات الأجسام بالدم يبقى عاليا لفترة طويلة، ويمكن باستخدام جرعات أخرى من الأنتيجن الحصول على مستويات أكبر من كميات «مضادات الأجسام» حتى نصل إلى حد لا يمكن فيه زيادتها بعد ذلك.

ومن المهم أن ندرك أن الخلية اللمفية الواحدة تستطيع أن تفرز مضادات أجسام ضد أنتيجن واحد فقط.

وقد أوضحت الدراسات أن تكوين مضادات أجسام لبعض الأنتيجنات يحتاج استثارة معينة تصدر من الخلايا اللمفية من الطراز (T) إلى الخلايا اللمفية من طراز (B) حتى يمكن لهذه الأخيرة أن تتميز وتعطى خلايا بلازما تفرز المضاد المطلوب.

ويلاحظ أنه مادام الإنسان قد تعرض للأنتيجن ولو لمرة واحدة فإنه يحتفظ بذاكره memory عن طبيعة هذا الأنتيجن لمدة طويلة تصل لشهور أو سنوات. فإذا ما تعرض الإنسان إلى الأنتيجن نفسه بعد ذلك يقوم الجسم بالرد باستجابة مناعية ثانوية اعتمادًا على الذاكرة التى احتفظ بها عن هذا الأنتيجن. وهذا ما يحدث عند التطعيم Vaccination ضد الجدرى وشلل الأطفال مثلا،

حيث يؤدى التطعيم إلى استجابة مناعية أولية، وتؤدى العدوى - إن حدثت - إلى استجابة مناعية ثانوية.

وتصنف مضادات الأجسام حسب تركيبها إلى خمس مجموعات هى:

IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

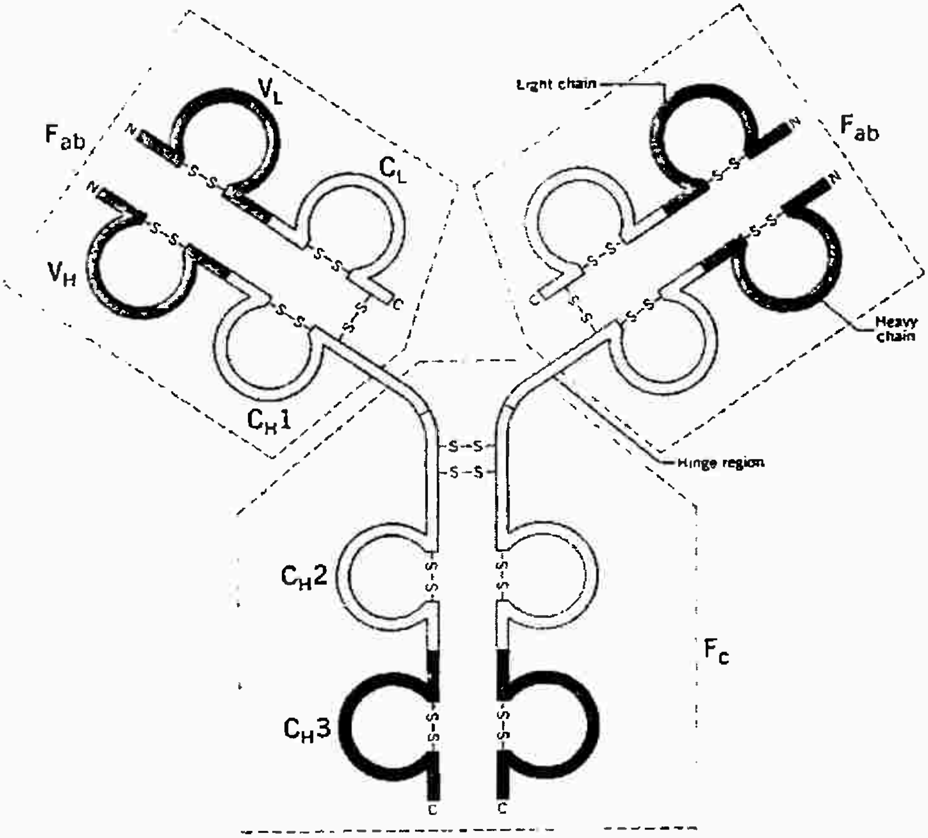
ويعتبر الطراز IgG هو أكثر هذه الطرز وفرة (حوالى ٧٥٪) فى الإنسان، كما أنه حظى بقدر كبير من الدراسة، وهذا الطراز هو الوحيد الذى يستطيع عبور المشيمة من الأم إلى الدورة الدموية للجنين فيوفر له حماية ضد العدوى تستمر بعد الولادة.

ودون الدخول فى التفاصيل، فإن جزىء مضاد الأجسام يتكون من أربع سلاسل من عديد الببتيد ترتبط معا لتتشكل على صورة الحرف Y، وعلى هذا يوصف كل مضاد للأجسام بأن له زراعين ورجل Two arms and a leg (شكل ٧٠). وقد وجد أن الجزءين المكونين لزراعى الشكل (Y) هما المنوط بهما التعرف على الأنتيجن والارتباط معه، ويرمز لكل منهما بالرمز Fab أما الجزء الثالث المكون لرجل الشكل Y فيرمز له بالرمز Fc. وقد أمكن للعالمين «فالنتين وجين» Valentine R and Geen N فى عام ١٩٦٧ تصوير مضادات الأجسام باستخدام المجهر الإلكترونى بتكبير قدره مليون مرة. ومما يذكر أن الكثير من معلوماتنا عن تركيب وتكوين جزيئات مضادات الأجسام ترجع إلى العالمين جيرالد إديلمان Gerald Edelman من جامعة روكفر، وبورتر R.R.Porter من جامعة اكسفورد والتى قدماها فى عام ١٩٥٩ ونالا عنها جائزة نوبل فى عام ١٩٧٢.

ويعتبر إنتاج الجلوبيولينات المناعية صفة تطورية اكتسبتها الكائنات الحية فى مراحل متأخرة من تطور الحياة على سطح الأرض، حيث أن الاستجابة المناعية عن طريقها لا توجد إلاّ فى الفقاريات.

الخلايا الأكولة الكبيرة The macrophages

تحدثنا فيما سبق عن دور الخلايا الأكولة الكبيرة فى المناعة غير المتخصصة. وقد أوضحت الدراسات أن لهذه الخلايا أيضا دورًا فى تحفيز الخلايا اللمفية من الطراز B لإنتاج مضادات الأجسام B – lymphocytes. وهناك من الشواهد ما يدل على أن الخلايا الأكولة الكبيرة عندما تقوم بابتلاع الجسم الغريب فإنها تهضم معظمة ولكنها تبقى على جزء منه ليتواجد على غشائها الخلوى، وأن الخلايا اللمفية تتجمع حول هذه الخلايا الأكولة الكبيرة وتلامسها وأن ذلك يحفز بطريقة ما الخلايا اللمفية من الطراز B على إنتاج مضادات الأجسام.



(شكل ٧٠) رسم يوضح تركيب جسم مضاد Antibody (أو إميونوجلوبيولين Immunoglobulin) . الجسم يتكون من أربع سلاسل من عديد الببتيد، إثنتان خفيفتان light واثنتان ثقيلتان heavy. جزىء الجسم المضاد على شكل حرف Y. هضم الجزىء بالإنزيمات يؤدى إلى تكسرة إلى ثلاثة أجزاء Fab, Fab, Fc في منطقة المفصلة الواقعة بينهم.

ومن الجدير بالذكر أن كفاءة الجهاز المناعى تقل فى حالات الشيخوخة وسوء التغذية وحدوث الاضطرابات النفسية.

وفى نهاية هذه الإطلالة على الجهاز المناعى فى الجسم لنا أن نتساءل: إذا كان لجهاز المناعة هذه القدرات والفعاليات فى التعرف على الطفيليات والجراثيم التى تغزو الجسم والقضاء عليها، فلماذا إذن يظل العائل يعانى سنوات من جراء الإصابة بالعدوى؟

والرد ببساطة هو أنه كما يقوم جسم العائل بمحاولة الدفاع عن نفسه، فإن الطفيلى هو الآخر يتخذ من الوسائل ما تجعله يحمى نفسه وما تضمن له البقاء مستفيدا من عائلة.. ومن هذه الوسائل ما يلى:

أولا: أن يصبح الطفيلى خامدا من الناحيـة المناعيـة Immunologically inert، أو أن يتمـيز بفقد القدرة على استثارة الجهاز المناعى للعائل. والسـبيل إلى ذلـك أن يصبح للطفيلـى والعـائل المحددات الأنتيجنية الأسـاسية نفسـها، وبالطبع يحدث ذلك عـبر أجيـال طويلـة مـن المعاشـرة بـين الطفيلـى وعائلـه، أو أن تكـون أنتيجنـات الطفيـل مـن تلـك التـى لا يستشـعرها العـائل ولا يستجيب لوجودها وبالتالى لا يقاومها.

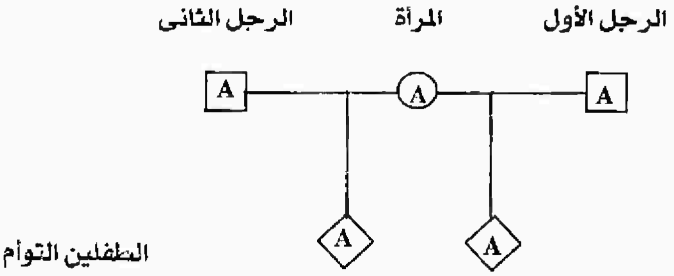
ثانيا: أن يخفى الطفيلى نفسه بطبقة من مضـادات أجسـام مفـرزة بواسـطة العـائل ولكنـها ليست بالضرورة ضد أنتيجنات الطفيلى، وبذلك تصبح أنتيجنـات الطفيلـى غـير مكشـوفة لـرد فعل العائل، أو أنها لا تسبب استثارته. وفى أسـلوب آخـر (يمتـص) الطفيلـى أنتيجنـات مـن العائل ليغطى بها جسمه، وبذلك (يظن) الجهاز المناعى للعائل أن الطفيلى هو جـزء مـن جسـم العائل فلا يستثار ضده، وهذا الأسلوب الأخير هو ما (تقوم به) ديدان مرض البلهارسيا لحمايـة نفسها ضد الجهاز المناعى للمصابين بها.

أبوان لتوأم . . و امرأة من كاليفورنيا !

حدث فى كاليفورنيا أن ادعت امرأة شابة على رجل أنه أبًا لطفلين توأم عقب ولادتها لهما !

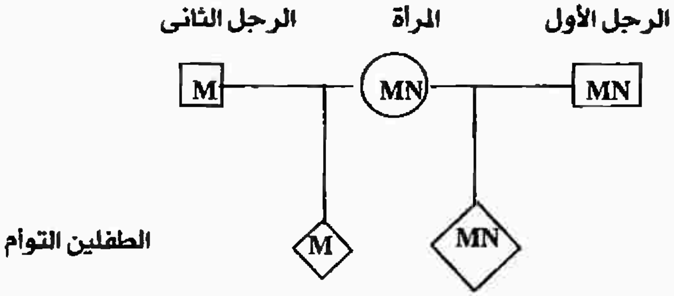
وكان الطفلين غير متشابهين non-identical - مما يعنى أن كلا منهما تكون من بويضة مستقلة صدرت عن الأم. وبفضل تحاليل مناعية معينة ثبت أن هذا الرجل هو أبًا لأحد الطفلين فقط. ولما تم مواجهة المرأة بذلك - لم تجد أمامها سوى أن تكشف أنها كانت على علاقة جنسية مع رجل ثان فى الوقت نفسه. ولما أجريت مضاهاة مناعية للرجل الثانى مع الطفل الآخر ثبت أنه أباه بالفعل. وتفسير الأمر أن مبيضى هذه السيدة أفرزا بويضتين فى مدى بضع ساعات وأنها أقامت علاقة جنسية مع الرجلين فى غضون هذه الفترة القصيرة، مما أدى إلى إخصاب كل بويضة من رجل مختلف. وتعرف هذه الحالة باسم «فائقة الخصوبة Superfecundation».

والحق أن هذه الحالة تعتبر مشكلة ، فكما هو معلوم أن مجموعات الدم تصلح لنفى الأبوة ولكنها لا تصلح لإثباتها. وفى حالتنا هذه فإن مجموعات الدم ABO لم تنف احتمال أن يكون أى من الرجلين أبًا للطفلين وفقًا للخريطة الآتية حيث كل الأفراد كانوا يتبعون المجموعة (A):



وبهذا لم تساعد مجموعات الدم ABO على نفى الأبوة فى هذه الحالة

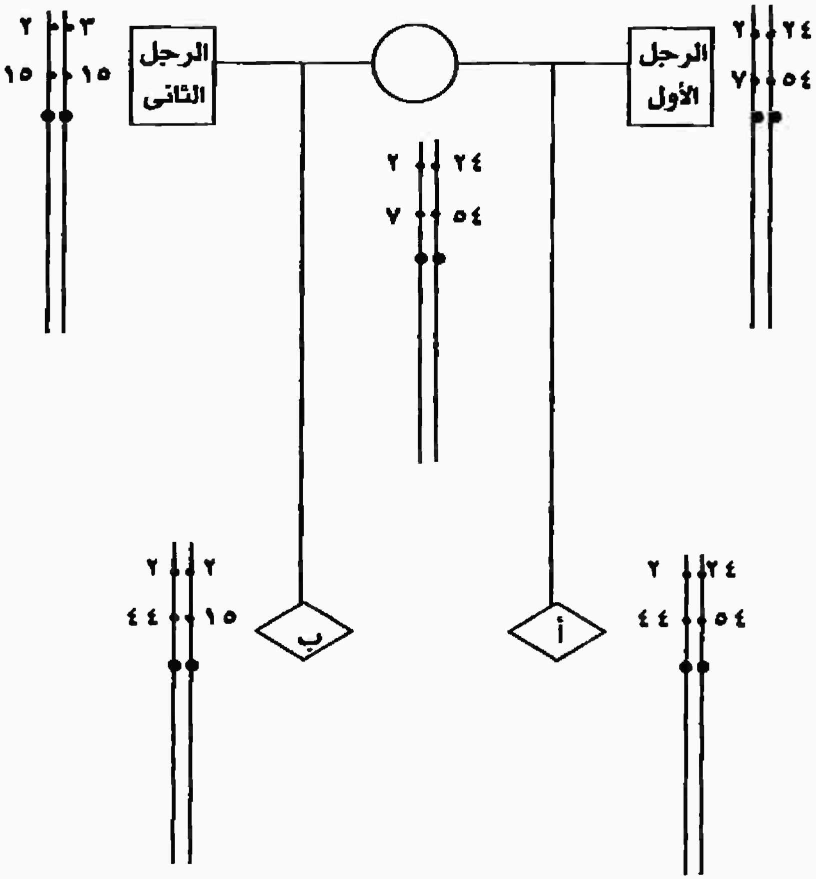
كما أن مجموعات الدم MN لم تنف أن يكون أى من الرجلين أبا للطفلين، وذلك وفقا للتوضيح الآتى.



وهكذا كانت مجموعات الدم بنوعيها قاصرة عن حل جوانب المشكلة. ولم يحل اللغز سوى اللجوء إلى دراسة الأنتجينات المعروفة باسم أنتجينات كريات الدم البيضاء البشرية human leucocyte antigens (HLA) ، وبالطبع فإن الجينات تتحكم فى طراز هذه الانتجينات.

وتقع هذه الجينات فى خمسة مواقع توجد على الزراع القصير للكروموسوم رقم(٦). المهم هنا أن كل موقع يمكن أن يحتل ببدائل جينية كثيرة، وكل فرد يحتوى على أحد هذه البدائل على كل من الكروموسومين رقم (٦). ومن هنا فإن هناك فرصة كبيرة لتنوعات الجينات الواقعة على كل كروموسوم بحيث تعطى لكل فرد خصوصية.

وإذا رجعنا لقصة المرأة وطفليها التوأم وأخذنا موقعين فقط - لغرض التبسيط- من المواقع الخمسة سالفة الذكر وأعطينا لكل بديل جينى رقما خاصا به، فإن موقف الرجلين والمرأة والطفلين يمكن تمثيله كما يلى:



ويتضح أن الرجل الأول هو أ ب للطفل (أ) فقط وأن الرجل الثانى هو أ ب للطفل (ب) فقط.

وهكذا فإن الأنتجينات HLA عملت على استبعاد كل رجل من أن يكون أبا لطفل من الطفلين، بينما أكدت ابوته للطفل الآخر.

إنتاج أجسام مضادة وحيدة النشأة

على الصفحات ٦٦ - ٧٤ فى عددها رقم ٢٤٣ لعام ١٩٨٠ طالعتنا مجلة Scientific American ببحث فذ كتبه العالم ملستاين Cesar Milstein من جامعة كمبردج عن تقنية ابتكرها مع زميله «كوهلر» George Köhler فى عام ١٩٧٥. وكان هدف التقنية انتاج مضادات أجسام antibodies من خلايا لمفية من الطراز B مستنسخة من خلية لمفية واحدة، أى أن مضادات الأجسام الناتجة لها نشأة واحدة. ويعتبر الحصول على مضادات اجسام من نوع واحد متوائم مع أنتيجن معين ذو أهمية قصوى فى بعض الدراسات العلمية وكذلك فى تشخيص وعلاج بعض الأمراض.

ومن المعروف أن الانتيجن الواحد يستحث كريات لمفية متعددة وينتج عنها أنواعا مختلفة من الجسم المضاد، لجزيئاتها مواقع مختلفة للاتحاد بالأنتيجن وتختلف كفاءة قابليتها للاتحاد بهذا الأنتيجن. وتجدر الاشارة إلى أن الخلية اللمفية الواحدة ينتج عنها نوعا واحدا من الأجسام المضادة.

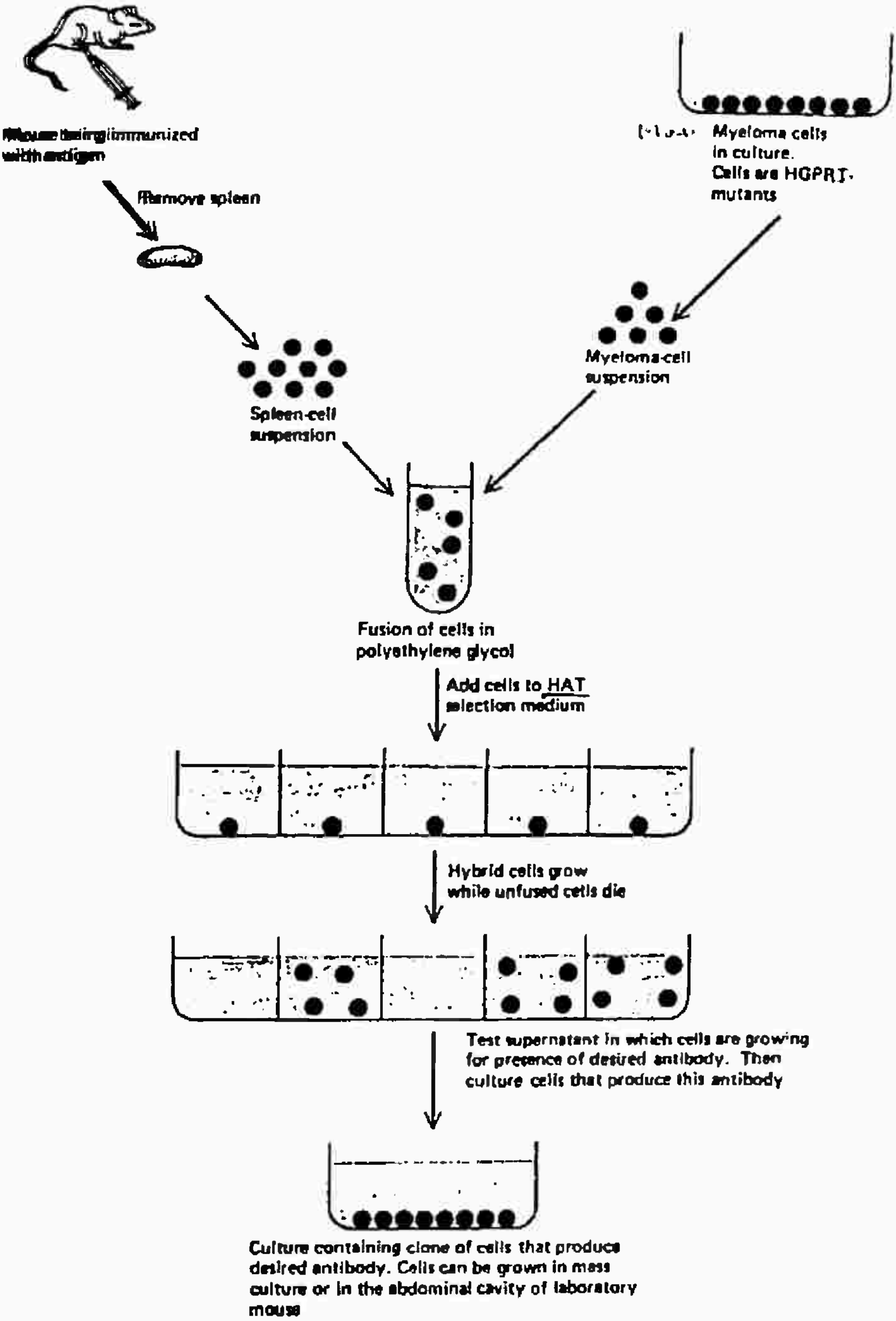
وكان يحول دون الحصول على أجسام مضادة وحيدة النشأة عدة اعتبارات منها مثلا أننا إذا قمنا بحقن حيوان كالأرنب أو الماعز أو الحصان بأنتيجن معين عدة مرات ثم سحبنا منه كمية من الدم بعد عدة أسابيع وقمنا بالتخلص من خلاياه وعوامل التجلط به فإن المصل الباقى سيحتوى على أجسام مضادة، ولكن هذه الأجسام المضادة الناتجة لن تكون من الطراز نفسه، حيث سيختلف تتابع الأحماض الأمينية فى زراعى الشكل (Y) فى جزيئات الأجسام المضادة الناتجة. ويرجع هذا الاختلاف إلى أن الانتيجن مهما كان نقيا فإنه يستثير خلايا لها مسارات مختلفة الأصل different cell lines أى ذات أصول استنساخية متعددة. ومن المؤسف أنه من غير الممكن فصل الأنواع المختلفة من الأجسام المضادة بعضها عن بعض. ومن جانب آخر فإننا لو استأصلنا الطحال مثلا بعد الحقن بالأنتيجن وقمنا بعزل الخلايا اللمفية التى تنتج الجسم المضاد المرغوب - تمهيدًا للحصول على أجسام مضادة وحيدة المنشأ - فإننا لن نستطيع أن نحصل على كميات كبيرة من هذا الجسم المضاد حيث أن هذه الخلايا لايمكنها النمو والانقسام فى مزارع الأطباق الزجاجية Cultures ولهذه المصاعب فإن الطريقة التى ابتكرها ملستاين وكوهلر والتى سنعرضها الآن لقيت التقدير فى الأوساط العلمية المعنية.

وقد استخدمت فى هذه التقنية خلايا تعرف باسم ميلوما Myeloma وهى خلايا لمفية محولة إلى خلايا سرطانية، وتستطيع هذه الخلايا النمو والتكاثر فى المزارع العادية فى الأطباق الزجاجية، ولكن هذه الخلايا المستخدمة تحمل طفرة عدم وجود انزيم (HGPRT) hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase وهو إنزيم لازم لتكاثر هذه الخلايا إذا ما زرعت فى وسط كيميائى معين يرمز له بالأحرف (HAT) وهو يتكون من ثلاث مواد كيميائية هى aminopterin and thymine و hypoxanthine.

وتعتمد التقنية التى اتبعها مليستين وكوهلر على إدماج خلية لمفية طبيعية محفزة بواسطة أنتيجن معين مع خلية ميلوما باستخدام مادة بولى إثيلين جليكول Polyethylene glycol وبذلك يتم الحصول على خلية هجين Hybrid cell يطلق عليها اسم hybridoma تستطيع أن تتكاثر باستمرار فى الزجاج in vitro وأن تنتج كميات كبيرة من جسم مضاد من نوع واحد لأنه ناتج من خلايا من نسخ واحد one clone.

وتتلخص تقنية إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النشأة فى الخطوات الآتية:

- يحقن الفأر Mouse بالأنتيجين مما يحفز الخلايا المناعية على إفراز الجسم المضاد. يستأصل الطحال وتؤخذ الخلايا اللمفية فى صورة معلق.
- تزرع خلايا ميلوما الفأر ذات طفرة نقص الإنزيم (HGPRT) فى وسط 8-azaguanine ويتم الحصول على معلق من هذه الخلايا.
- يتم دمج الخلايا اللمفية الطبيعية (من الطحال) مع خلايا الميلوما المزروعة وذلك باستخدام مادة Polyethylene glycol ويتم بذلك الحصول على خلايا هجينه hybridomas.
- يستبقى فقط على الخلايا الناتجة من الاندماج hybridomas عن طريق وضع الخلايا فى مزرعة تحتوى على (HAT)، حيث أن الخلايا غير المندمجة ستموت (خلايا الميلوما تموت بسبب نقص إنزيم HGPRT، وخلايا الطحال تموت لعدم قدرتها على الحياة فى الأطباق الزجاجية).
- تختبر الخلايا (كل على حده) بالنسبة للقدرة على إنتاج الجسم المضاد وتستزرع فقط الخلايا التى تنتج الجسم المضاد.
- ويتم استنساخ الخلايا التى تنتج الجسم المضاد (أى الجسم المضاد الناتج عن خلايا هجينه مستنسخه من خلية هجينه واحدة لها القدرة على إنتاج الجسم المضاد).



(شكل ٧١) طريقة الحصول على أجسام مضادة وحيدة النشأة Monoclonal antibodies (أنظر النص)

وبذلك يتم الحصول على كميات كبيرة من جسم مضاد من نوع واحد وذلك من خلايا هجينه مستنسخة من خلية هجينة واحدة. والخلايا المنتجة للجسم المضاد هنا لها القدرة على التكاثر فى المزارع أو أيضا فى تجويف جسم الفئران.

استخدامات الأجسام المضادة وحيدة النشأة :

تستخدم الأجسام المضادة وحيدة النشأة لأغراض متعددة نذكر منها ما يلى:

- تستخدم فى تنقية بروتين معين وفصله عن أية مكونات أخرى على فرض أن لدينا أجسام مضادة لهذا البروتين. وقد استخدمت هذه الطريقة للحصول على انترفيرون عالى النقاوة.
- بما أن كل جيل من الخلايا اللمفية أثناء تميزها يختص بوجود طراز معين من البروتين فى أغشيته، فيمكن استخدام الأجسام المضادة فصل وتمييز المجموعات المختلفة من الخلايا اللمفية.
- بما أن الخلايا السرطانية تتميز أغشيتها بطرز معينة من البروتينات، فإنه يمكن إستخدام الأجسام المضادة فى تشخيص وجود الخلايا السرطانية. كذلك يمكن قتل هذه الخلايا السرطانية بتحميل الأجسام المضادة بمواد معالجة.
- كذلك يمكن استخدام الأجسام المضادة فى تشخيص العدوى الفيروسية (كما فى حالة الإيدز) والعدوى البكتيرية، والعدوى بالطفيليات الحيوانية الأولية.

وقد قدر أن جملة مبيعات الأجسام المضادة وحيدة النشأة بلغت بليون دولار فى عام ١٩٩٠. وتوقعت المصادر المعنية أن تبلغ مبيعاتها ٦ بليون دولار فى نهاية القرن العشرين.

نقل الأنسجة والأعضاء

فى بريد القراء لصحيفة The Times البريطانية يومى ٨ ، ١٠يوليو ١٩٩٩ دار حوار حول نقل الأعضاء، وعدم جواز السماح لواهب العضو أن يضع شروطا تحمل معنى العنصرية Racism مثل «للبيض فقط» ، وما إذا كان من حق الواهب أن يحدد سلفا إسم أحد أقربائه أو أصدقائه الذى يهب له أعضائه.

ويتضح من ذلك أن قضية أخلاقيات نقل الأعضاء لم تحسم بعد مع نهاية القرن العشرين، وأنها ستنتقل برمتها إلى القرن الحادى والعشرين.

وتشكل حاجة بعض الأفراد إلى نقل أعضاء إليهم بدلا من أعضائه التالفة مشكلة حقيقية لدى مرضى الكلى والكبد والقلب والقرنية وغير ذلك - خاصة أن عدد المتبرعين بأعضائهم من المتوفين فى الحوادث أو ممن هم على وشك الموت فى المستشفيات يشكل تحديا قانونيا ودينيا. وكان تشارلس كروثامر Charles Krauthammer المحرر العلمى لمجلة «تايم» Time الأمريكية قد ناقش هذه القضية فى عدد ١٧ مايو ١٩٩٩، ويبدو من طبيعة الأسئلة المثارة فى هذا الصدد أن المشكلة عالمية. وعلى سبيل المثال هل من حق الشخص أن يتبرع بعضو من جسمه؟ وهل تكفى موافقة أهل الميت لأخذ أحد أعضائه؟ وهل يجوز أخذ العضو - كالكلية مثلا- مقابل مبلغ من المال، وهو ما يحمل شبهة الإتجار وبيع أعضاء أجسام الفقراء للأغنياء؟ وما هو تعريف الموت الذى يسمح بنزع أعضاء الشخص؟ وما هو دور جذع المخ فى تحديد معنى الوفاة؟ (يشمل جذع المخ Brain Stem كل من النخاع المستطيل medulla oblongata القنطرة pons المخ الأوسط mid brain المهاد thalamus وتحت المهاد hypothalamus). وقد سببت مثل هذه الموضوعات مشاكل فى كثير من دول العالم. ففى اليابان اتهم الجراح «وادا» Juro Wada بنقل قلب من شخص قبل وفاته، وذلك فى عام ١٩٦٨ - وقد أدت هذه الحادثة إلى حظر نقل الأعضاء فى اليابان لمدة ثلاثين عاما - حتى تم إقرار تشريع بهذا الشأن فى عام ١٩٩٧ - وفى ظله تم استئناف عمليات نقل الأعضاء فى اليابان فى مارس ١٩٩٩ - مما سيقلل من سعى اليابانيون لإجراء نقل أعضاء لهم فى دول أخرى مثل الفلبين. إلا أن فى اليابان بعض الأفكار المناهضة تأسيسا على أن الجسم والروح لاينفصلان وعلى أن العقيدة الكونفوشيه Confucian Concept تؤمن بأن البدن هبة من الوالدين ولايمكن التفريط فى هذه الهبة، ويطلق على نقل الأعضاء بين أفراد النوع الواحد إسم Homograft or allograft . وبالطبع فإن نقل الأعضاء بين الأفراد عمل تكتنفه صعوبات رفض الجهاز المناعى للمريض للعضو المنقول. والأمر يستدعى العديد من

الدراسات قبل نقل العضو فى كل حالة لكشف مدى تواؤم العضو المنقول مع جسم الشخص المستقبل – وهو مايطلق عليه اسم «التواؤم النسيجى» Histocompatibility. ولذا فإن اختيار الشخص المناسب لأخذ العضو منه يحتاج إلى وقت ودراسات مسبقة. ومثل هذه المشكلة لا تواجه حالات أخذ عضو أو نسيج – كالجلد مثلا – من فرد وزرعه فى مكان آخر من جسم الفرد نفسه – وهو ما يسمى زرع ذاتى Autograft ، حيث إن الجهاز المناعى لايستثار فى هذه الحالة. كما أن نقل الأعضاء بين التوائم المتماثلة لايسبب مشاكل أيضا. ومما يذكر أن إسرائيل اتجهت فى عام ١٩٩٨ إلى فكرة خلق سوق لتبادل المنفعة لنقل الكلى تحت اسم «تبادل الأعضاء» Organ Swap وفيه يتبرع أحد اقارب المريض بكليته حتى ولم لم تتواءم مع المريض وذلك لمصلحة مريض آخر. وهكذا.

وقد أدى نقص المتاح من الأعضاء للنقل إلى من هم فى حاجة إلى هذه الأعضاء إلى التفكير فى نقل أعضاء الحيوانات إلى الإنسان. ويطلق على نقل الأعضاء بين الأنواع المختلفة اسم Xenoplantation ومن مزايا هذا الاتجاه:

- ❑ ضمان وفرة الأعضاء.
- ❑ أن الأعضاء ستكون متوفرة قبل وقت الاحتياج لها.
- ❑ أن الأعضاء عند النقل ستكون طازجة وسليمة .
- ❑ طالما أن بعض مسببات الأمراض للإنسان لا تصيب بعض الحيوانات، فمن المأمول استغلال ذلك فى نقل أكباد قردة البابون للمرضى بالالتهاب الكبدى B ضمانا لعدم اصابتهم بالمرض مرة أخرى – كذلك فى نقل نخاع عظم قردة البابون للمرضى بالإيدز.
- ❑ قد يكون هناك عدم تواؤم وظيفى أو وراثى بين العضو المنقول والشخص المحتاج – ويعطى نقل الأعضاء الحيوانية فرصة تعديل جينات الحيوان بالهندسة الوراثية بما يضمن تجانس أعضائه مع الجسم البشرى. ويمكن استغلال نسل الحيوان المعدل الجينات كمصدر مستمر فى معالجة العديد من المرضى.

وقد سجل لنا عدد ٩ يناير ١٩٩٣ من مجلة The Lancet أن الإنسان استطاع أن يعيش (٧٠) يوما بكبد قردة البابون، كما سجلت المراجع أنه عاش تسعة أشهر بكلى الشمبانزى. إلاّ أن استخدام أعضاء هذه القردة لايمكن الاعتماد عليه لعدة اسباب منها صغر أحجام أعضاء البابون وقلة أعداد الشمبانزى فضلا على أن الكائنات المرضة بأعضاء القردة العليا مثل فيروسات الايدز والإيبولا Ebola وماربورج Marburg كانت تمثل خطرا كبيرا على الإنسان، على عكس ما تسببه الكائنات المرضة الموجودة بأعضاء الحيوانات الأقل قربى للإنسان.

ومن المثير أن يجد العلماء أن الخنزير Swine or Pig هو أكثر الحيوانات مواءمة لنقل أعضائه إلى جسم الإنسان فهو متوفر ويتم إكثاره بسهولة كما أن وزن جسمه وفسيولوجيته أقرب إلى الإنسان.

ويذكر لنا عدد ١٩ نوفمبر ١٩٩٤ من مجلة The Lancet أنه تم في السويد عمليات نقل بنكرياس أجنة الخنازير إلى تسعة نساء ورجل.

ويقص علينا عدد ٢٧ ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية قصة طفل من تكساس بأمريكا اسمه روبرت بننجتون Robert Pennington أصيب بالفشل الكبدي وعمره (١٧) عاما. وفي لحظة ما كان مهددا بالموت، فلم يكن هناك كبد بشرى متوفرا لكي ينقل إليه. ولم ينقذ روبرت من الموت سوى توصيل أوعيته الدموية بكبد خنزير معدل الجينات – أعطى الاسم «سويتي بي Sweetie Pie »، وقالت جدته التي شاهدت العملية الجراحية الفريدة «لقد كان الدم الخارج من جسم «روبرت رماديا، ولكنه أصبح طبيعيا عند خروجه من كبد الخنزير»، وقد استمر ذلك الأمر ست ساعات ونصف الساعة حتى تم تدبير كبد بشرى أجريت عملية نقله إلى جسم «روبرت» الذى وصل عمره الآن عشرون عاما، ويأمل في العمل في مجال الإنترنيت!!

وقد شهد عام ١٩٩٨ أول حالة زرع يد وذلك في مستشفى Edouard – Herriot في ليون بفرنسا لشاب يدعى (كلنت هلام) Clint Hallam وذلك على يد الطبيب «دوبرنارد» – Jean Michel Dubernard.

وفي عدد ٨ فبراير ١٩٩٩ من مجلة Newsweek الأمريكية نشر تحقيق عن زرع يد لأول أمريكي ولثالث حالة في العالم وذلك لشاب يدعى (سكوت) Matthew Scott بدلا من تلك التي كان قد فقدها منذ (١٣) عاما مضت. وكان سكوت يستخدم يد تعويضية prosthetic hand طوال هذه الفترة. وقد أجرى العملية (١٧) جراحًا واستغرقت (١٥) ساعة. والطبع استلزم الأمر بعد ذلك معالجة (سكوت) يوميا بعدد من العقاقير تعمل على تثبيط جهازه المناعي حتى لا يرفض الجسم اليد المزروعة.

ويتعرض العضو المنقول إلى الهجوم والرفض من جانب جسم الشخص المستقبل على مدى مراحل معينة نذكر منها:

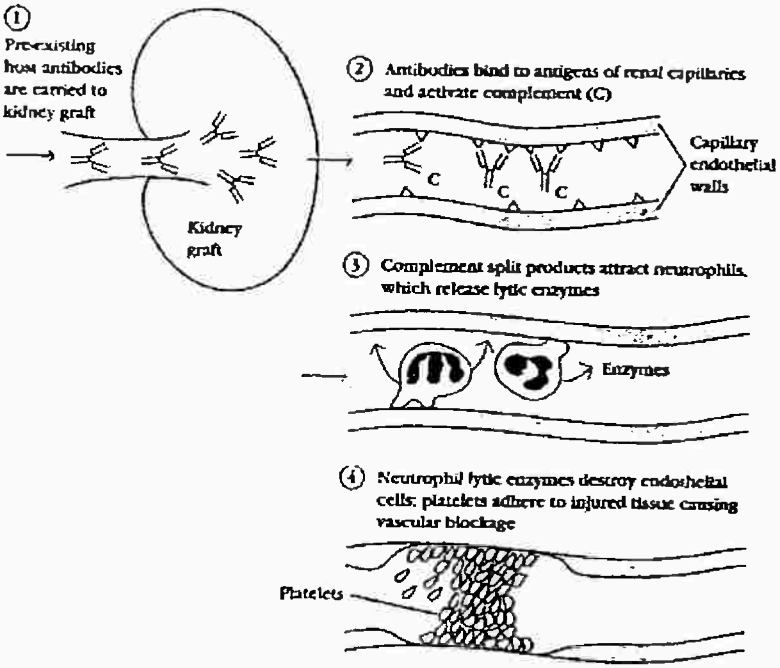
- الرفض الحاد الزائد Hyperacute rejection (HAR) : وهو يتم في مدى الدقائق أو الساعات الأولى عقب نقل العضو.
- الرفض الوعائي الحاد Acute vascular rejection (AVR) : وهو يتم في مدى الأيام أو الأسابيع الأولى عقب نقل العضو.

- الرفض من خلال المناعة الخلوى Cell-mediated rejection : وهو يتم من خلال «الخلايا اللمفية T» T-lymphocytes ومن خلال الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells (NK Cells).
- الرفض المزمن Chronic rejecytion : وهو يحدث بعد شهور أو سنوات من نقل العضو.

ويعتمد الرفض الحاد الزائد (HAR) (شكل ٧٢) على وجود مسبق لأجسام مضادة فى دم الإنسان تلتصق مع مادة سكرية توجد على اسطح الخلايا التى تبطن الأوعية الدموية Endothelial lining بالعضو المنقول من الخنزير (وكذلك باقى الثدييات الدنيا) – وتعرف هذه المادة السكرية باسم Gal ∝ 1-3 Gal، ويؤدى ذلك – دون الدخول فى التفاصيل – إلى تجمع كريات الدم البيضاء من الطراز Neutrophil التى تقوم بإفراز إنزيمات تعمل على إنهيار بناء الخلايا التى تبطن الوعاء الدموى مما يجعل الدم يتلامس مباشرة مع الخلايا الواقعة خلف هذه البطانة الداخلية ويؤدى ذلك إلى تجمع صفيحات الدم وتلاصقها عند هذا الموقع، وبذا ينسد الوعاء الدموى ويتقف جريان الدم به.

وقد حاول الباحثون التغلب على الرفض الحاد الزائد(HAR)للعضو المنقول من الخنازير عن طريق القيام بهندسة وراثية للخنازير قبل عمليات النقل. وقد قامت شركة إميوتران بنقل قلوب الخنازير المعدلة جينيا إلى القردة، وقد نجحت هذه الطريقة فى تجنب حدوث الرفض الحاد الزائد(HAR)للعضو المنقول.وقد عقب «ديفيد هوايت» David White المدير الطبى للشركة قائلا: إن التقنية جاهزة الآن ونحن على استعداد لتجربتها على البشر وقد اتبعت الطريقة نفسها ثلاث شركات أمريكية. هى Nextran, Alexion, Protein Pharmaceuticals . وإحدى طرق الهندسة الوراثية فى هذا الشأن هى تعديل جينات الخنزير بحيث لا تنتج فى بطانة أوعيته الدموية المادة السكرية Gal ∝ 1-3 Gal . ومن الطرق المطروحة لتجنب الرفض الحاد الزائد (HAR) إزالة الأجسام المضادة ذات العلاقة من دم الشخص الذى سينقل إليه العضو المطلوب.

ومن ناحية أخرى – لجأ العلماء إلى إعطاء من نقل إليه أحد الأعضاء عقاقير معينة طوال العمر لتثبيط الجهاز المناعى لديه حتى لا يهاجم العضو المنقول. ومن أمثلة هذه العقاقير عقار سيكلوسبورين Cyclosporine . وفضلا على أن مثل هذه العقاقير تجعل الفرد عرضه أكثر للإصابة بالطفيليات والميكروبات، فإن هذا العقار ثبت أن يسبب السرطان. وقد قام بعض الباحثين بدراسة الآلية التى يسبب بها هذا العقار مرض السرطان، ومن ذلك دراسة قدمها هوجو Hojo وزملائه ونشرت فى مجلة Nature فى فبراير ١٩٩٩. ومن ناحية أخرى نشرت مجلة Scientific American فى عدد أبريل ١٩٩٨ أن الباحثة Kimberly M. Olthoff وزملائها من جامعة بنسلفانيا استطاعوا ت تعديل جينات الكبد المنقول فى إحدى التجارب لينتج بعد عملية النقل مادة بروتينية تسمى CTLA4Ig ، وهذه المادة تعمل على عدم استثارة الجهاز المناعى فلا يهاجم الكبد المنقول.



(شكل ٧٢) آلية حدوث رفض مناعى الحدة hyperacute rejection عقب زرع الكلى. تقوم الأجسام المضادة بمهاجمة أنتيجنات الشعيرات الدموية بالكلى وينتهى الأمر بجذب كريات الدم البيضاء المتعادلة Neutrophils إلى المنطقة، وتقوم هذه الكريات بإفراز إنزيمات تحليلية تحطم بطانة الشعيرات الدموية، وفى النهاية تلتصق صفائح الدم عند مواقع تحلل بطانة الشعيرات الدموية وتتراكم هذه الصفائح بشكل يؤدى إلى انسداد الشعيرات الدموية

وقد حد من تفاؤل العلماء فى الاستعانة بالخنزير وجود فيروس فى كروموسومات الخنزير يعرف باسم Porcine endogenous retrovirus (POERV). وفى مارس ١٩٩٧ وجد كل من روبين وايز Robin Weiss وزملاؤه من معهد أبحاث السرطان Institute of Cancer Research فى لندن، وديفيد أونيونز David Onions من جامعة جلاسجو- كل على حده - أن هذا الفيروس - فى التجارب المعملية يمكن أن يصيب الخلايا البشرية، وقد أثار ذلك المخاوف ليس فقط على من سينقل إليهم أعضاء من جسم الخنزير ولكن على المجتمع الإنسانى ككل خوفا من انتشار الفيروس ممن نقلت إليهم الأعضاء إلى أناس آخرين.

وفى هذا الشأن عقب الجراح «عبد الله دار Abdullah Daar » من جامعة السلطان قابوس فى سلطنة عمان ورئيس اللجنة الإستشارية لنقل الأعضاء من الحيوانات Xenotransplantation advisory committee التابعة لمنظمة الصحة العالمية - قائلا: « إن علينا أن نقيم حجرا صحيا

على من نقلت إلى أجسامهم أنسجة وأعضاء من الخنازير تماما مثلما حدث مع رواد الفضاء عقب عودتهم من القمر - وذلك لمدة شهور خوفا مما قد يكونوا قد حملوه من عوامل ممرضة».

وقد دعى ذلك التخوف فى نهاية ١٩٩٨ شركة إميوتران Imutran - وهى فرع من شركة نوفارتيس - إلى القيام بمتابعة حالة ١٦٠ فردا فى أنحاء العالم كان قد تم نقل أنسجة من الخنزير إليهم - مثل صمامات الأوعية الدموية والكبد وكذلك خلايا عصبية لمرضى باركنسون وخلايا جزر لانجرهانز لمرضى السكر وذلك على مدى ١٢ عاما مضت. وقد أجرى هذه الدراسة باحثون من المملكة المتحدة والولايات المتحدة والسويد ونيوزلندة وفرنسا وإسرائيل وكندا وسويسرا. وكانت عينات كل فرد تحلل مرة فى معامل بريطانيا وأخرى فى معامل بالولايات المتحدة الأمريكية. وقد صرح ديفيد أونيونز David Onions مستشار شركة إميوتران بأن النتائج مشجعة. ومن جانب آخر فإن ما حدث فى ماليزيا فى مارس ١٩٩٩ سبب بعض القلق حيث انتقل فيروس Hendra من الخنزير إلى الإنسان هناك وأودى بحياة ٧٠ فردا مما حدى بالسلطات هناك إلى ذبح ١٫٣ مليون خنزير لإحتواء الوباء.

وبالإضافة إلى الأخطار سالفة الذكر الناتجة عن نقل أنسجة الحيوان وأعضائه إلى الإنسان، فإن العلماء يتحسبون لأخطار محتملة أخرى أذكر منها:

- أن العمل على تثبيط الجهاز المناعى لدى الشخص المنقول إليه العضو قد يؤدى إلى تنشيط عوامل ممرضة لدى الشخص كانت فى حالة كمون.
- أن كائنات دقيقة غير ممرضة فى الحيوان قد تصبح ممرضة إذا انتقلت مع العضو المنقول إلى الإنسان.
- أن أعراض المرض لدى الإنسان الذى تعرض لمسببات أمراض جديدة قد لا يتفهمها الطب مما يساعد على تفاقم المشكلة - فضلا على عدم وجود أساليب تقنية للتعامل معها.

وفى ٢٩ يناير ١٩٩٩ اجتمع المجلس الأوروبى الذى يضم ٤٠ دولة وتمت مناقشة الجوانب المختلفة لنقل أعضاء الحيوان إلى الإنسان فى ظل كل الإيجابيات والسلبيات المطروحة - واصدر تقريرا فى فبراير يتضمن طلب تأجيل عمليات نقل أعضاء الحيوان إلى الإنسان واقتراح مهلة moratorium حتى تتضح كافة جوانب الموضوع بصورة اكبر. إلاً أن هذا الاتجاه لم يصمد طويلا ففى بريطانيا قالت جانين دودنى Janet Dewdney عضو هيئة التنظيم الداخلى لنقل اعضاء الحيوان بالمملكة المتحدة UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA) «علينا أن نجهز أنفسنا ضد الالتزام بالمهلة لأننا فى حاجة إلى التقدم». وفى خارج القارة الأوروبية تضاعفت الجهود فى الولايات المتحدة وكندا نحو تطبيق نقل أنسجة الحيوان إلى الإنسان. كذلك نجد من الدول الأوروبية الرافضة للأخذ بالمهلة اسبانيا مما حدى بالمتحدث

باسم لجنة الأخلاقيات الأوروبية «بلاتنر» Gian-Retto Plattner إلى اتهام الباحثين فى أسبانيا بإعلاء قيمة الأنا Egoism ، والعمل على منافسة الولايات المتحدة بدلاً من الالتزام بالمبادئ.

وكان زهو Y.Zhao وزملائه من الولايات المتحدة الأمريكية نشروا بحثا فى مجلة Nature Medicine فى ١١ نوفمبر ١٩٩٦ أعلنوا فيه نجاحهم فى نقل جلد الخنزير إلى الفئران وذلك باتباع تقنية خاصة ودون الحاجة إلى عقاقير مثبطة للجهاز المناعى. ويعتبر ذلك انجازا علميا مثيرا حيث أن هذين الجنسين من الحيوانات متنافرين discordant من الناحية المناعية، وقد دعى ذلك لورانس ستينمان Lawrence Steinman الباحث فى جامعة ستانفورد إلى تشبيه هذا الإنجاز بما فعله تشوك ييجر Chuck Yeager فى عام ١٩٤٧ عندما حطم حاجز الصوت بطائرته لأول مرة فى تاريخ البشرية على اعتبار أن ما قام به «زهو» وزملائه يعتبر تحطيما للحاجز المانع فى عمليات نقل الأعضاء بين حيوانات غير متوافقة مناعيا.

وفى تطور آخر ، أشير إلى بحث نشر فى شهر سبتمبر ١٩٨٨ فى مجلة Science وفى هذا البحث قام ثلاثة علماء بقيادة إيفان بالابان Evan Balaban فى فرنسا بجعل الدجاج يصيح بصوت طائر السمان، ويهز رأسه أثناء ذلك بالطريقة نفسها المميزة التى يقوم بها طائر السمان، وقد تم ذلك إجراء جراحة دقيقة فى أجنة هذين الطائرين وهى داخل البيض، وتفصيل ذلك أن هؤلاء العلماء قاموا بثقب قشرة البيض موضوع التجربة، ثم اقتطع جزءا صغيرا من النسيج الذى سيكون مخ جنين الدجاج ووضع بدلا منه جزءا مناظرا من جنين السمان. وبعد اتمام هذه الجراحة قام العلماء بسد الثقب فى قشرة بيض الدجاج الذى من خلاله تم اجراء الجراحة ثم حفظ ذلك البيض المحتوى على الأجنة حتى تم الفقس، وعندما كبرت أفراخ الدجاج ظهرت عليها الصفات سالفة الذكر والتى تنتمى إلى السمان وليس إلى الدجاج ! !

والآن أود أن أثير معك أيها القارئ العزيز ما يمكن أن يحدث لو نقلنا – فى تجربة مشابهة – أجزاء من مخ جنين الإنسان الخاصة بالكلام والذكاء إلى مخ جنين الشمبانزى ! .. هل سيتكلم الشمبانزى ويتحاور معنا ويعلن عن اكتسابه قدرات مخ الإنسان؟

إن الاستعراض السابق يعنى أن العلم يتقدم ويفرض نفسه، ومن المؤكد أن أطر الظروف الحياتية للمجتمعات البشرية تتغير معه – مما ينبئ بأن إنسان القرن الحادى والعشرين سيكون مختلفا.

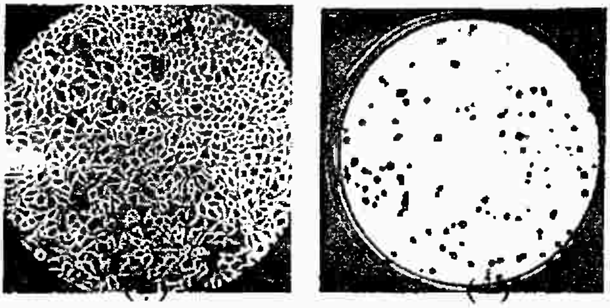
زراعة الأنسجة وهندسة الأنسجة

يقصد بزراعة الأنسجة Tissue Culture فصل الخلايا من الكائن الحي وإعاشتها خارج جسمه في وسط يحتوى على مواد كيميائية معينة. وكان روس هاريسون Ross Harrison هو أول من قام بهذا الأمر، حيث أمكنه في عام ١٩٠٧ فصل جزء من نسيج عصبي من جنين حيوان برمائي (مثل الضفدع) وجعل خلاياه تنمو بصورة طبيعية بوضعها في قطرة من سائل مغذى. ويعزى الى العالم «الكسز كاريل» Alexis Carrel إجراء تجارب في المدة من ١٩١٢ - ١٩٢٣ على عدد من المحاليل ذات المكونات المختلفة والتي يمكن أن تستخدم في زراعة الأنسجة. وظل العلماء لسنوات طويلة يستخدمون محلولا ملحيا يحتوى على بلازما الدم Blood Serum ومستخلص من أجنة الأبقار bovine embryo extract كوسط غذائي للخلايا المزروعة.

وقد شغلت قضية تركيب المحاليل المناسبة لزراعة الطرز المختلفة من الخلايا في أطباق زجاجية عدد كبير من الباحثين على مدى سنوات طويلة. وفي عام ١٩٥٥ قدم هارى إيجل Harry Eagle من معاهد الصحة القومية في بيثسدا Bethesda بحثا نشره على الصفحات ٥٠١ - ٥٠٤ من مجلة العلوم Science في عددها رقم ١٢٢ قدم فيه قائمة بالمركبات اللازمة لزراعة الخلايا الثديية وهي تشمل عددا من الأحماض الأمينية والفيتامينات والأملاح ويعتبر هذا البحث حجر الزاوية في هذا الموضوع.

ومن ضمن المركبات التي تستخدم في محاليل زراعة الانسجة والخلايا عامل نمو الخلايا الليفية Fibroblast growth factor (FGF) من المخ - وعامل نمو البشره epidermal growth factor (EGF) من الغدة تحت الفك - وكذلك المركبات المسماة بروستاجلاندينات Prostaglandins التي هي عبارة عن أحماض دهنية ذات خصائص معينة.

ولزراعة الخلايا - على سبيل المثال - تؤخذ قطعة صغيرة من النسيج وتعامل عادة بإنزيم التربيسين الذى يعمل على تفكك الخلايا بعضها عن بعض ، تنقل الخلايا بعد ذلك إلى طبق زجاجي مفلطح (طبق بترى Petri dish) معقم يحتوى على الوسط الكيميائي المناسب. وإذا وضع في الطبق عدد كبير من الخلايا وتكاثرت لعدة أجيال إلى أن غطت تماما كامل أرضية الطبق يتكون بذلك ما يعرف باسم مزرعة إجمالية mass culture أما إذا وضع عدد محدود من الخلايا على قاع الطبق بحيث تستقر كل منها بعيدة عن الاخرى وتكاثرت كل خلية لنتج عندنا مجموعة خلوية فيها تكون خلايا كل مجموعة نشأت من خلية واحدة وبذلك يتكون ما يعرف باسم «مزرعة النسخ Clonal Culture » .



(شكل ٧٣) زراعة الخلايا فى أطباق زجاجية. فى الطبق الأيمن (أ) الخلايا تكون مجموعات متباعدة فيما يوصف بأنه مستعمرات Colonies، وكل مستعمرة تنشأ فى الأصل من تكاثر خلية واحدة. فى الطبق الأيسر (ب) الخلايا تكون طبقة واحدة monolayer

وتحتفظ المعامل العلمية المتخصصة فى العالم بسلالات خاصة من خلايا مزروعة Established cell lines ومن اشهر هذه الخلايا:

- خلايا هيلا HeLa Cells وهى خلايا أخذت فى عام ١٩٥٢ من ورم بعنق الرحم لسيدة اسمها Helen Lane (أو Henrietta Lacks) . واشتق اسم الخلية من أول حرفين للكلمتين المكونتين لإسمها أى أنه « إسم الحروف الإستهلالية» Acronym . (وهذه الحالة إستثناء من القاعدة وهى أخذ الحرف الأول فقط من كل كلمة).
- خلايا BHK Cells وهى خلايا من كلية حيوان هامستر Hamster صغير.
- خلايا CHO Cells وهى خلايا من مبيض حيوان الهامستر الصينى.

وتستخدم الخلايا المزروعة فى كثير من الدراسات التجريبية مثل التعرف على تأثير بعض العوامل على النظام البيولوجى مع ضمان عدم تدخل عوامل أخرى قد توجد فى جسم الكائن الحى.

وقد تطور الأمر فى الخمس عشرة سنة الأخيرة إلى تقنية متطورة هى «هندسة الأنسجة» Tissue engineering وقد دعى إلى هذه التقنية احتياج بعض المرضى -الذين تلفت بعض أنسجة أجسامهم- إلى أنسجة بديلة، وتهدف هذه التقنية إلى أخذ خلايا سليمة من الشخص المريض والعمل على إكثارها فى أطباق وتحوى محاليل معينة..وبذلك نحصل على نسيج سليم يتم زراعته فى جسم الشخص المريض عوضا عما هو تالف من أنسجته.

ولتنمية الخلايا كان الباحثون يستخدمون سقالات مصمتة مصنوعة من بوليمرات (تتحلل بيولوجيا biodegradable) لدعم الأنسجة النامية وكانوا يحصلون بذلك على رقائق نسيجية ولكنهم كانوا يفشلون إذا ما أرادوا الحصول على أنسجة سميكة مثل الكبد والكلى والقلب.

ومما يذكر فى هذا الصدد أن «جوزيف فاكانتى» Joseph Vacanti الجراح فى مدرسة طب هارفارد فى بوسطن بينما كان يجلس على شاطئ البحر فى عام ١٩٨٦ يراقب أولاده الأربعة وهم يلهون استرعت انتباهه الأعشاب البحرية. وكيف أنها تتخذ أشكالا متفرعة دقيقة مما

يسهل حصولها على المواد الغذائية من الماء المحيط بها. وقادت هذه الملاحظة «فاكانتى» إلى فكرة استخدام دعامات متفرعة ومثقبة للخلايا النامية. وسرعان ماترك «فاكانتى» الشاطئ ليتصل بزميله «روبرت لانجر» Robert Langer المتخصص فى الهندسة الطبية الحيوية Biomedical engineering فى معهد ماساشوستس للتكنولوجيا الذى أبدى استعداده لعمل هذه السقالات، وقد صنع «لانجر» هذه السقالات من مادة Polyglycolic acid(PGA) (شكل ملون ٧٤) وقد توفر فيها شروط ان تكون مرنة elastic ومثقبة Porous وتتحلل تلقائيا بعد تمام نمو النسيج، وكان ذلك اختراقا علميا جديدا فى هندسة الأنسجة إذ اصبح ذلك هو الأسلوب الذى اتبعه الباحثون بعد ذلك فى جميع أنحاء العالم، وكانت أول محاولة ناجحة لهندسة الأنسجة تلك التى نشرت فى فبراير ١٩٩٩ فى مجلة Nature Biotechnology عن نجاح فريق من الباحثين فى مدرسة طب هارفارد بقيادة الجراح أنتونى أتالا Anthony Atala فى الحصول على مثانة بولية للكلاب عن طريق هندسة الأنسجة. وقد دفع هذا النجاح الفريق البحثى إلى تخليق مثانة بولية بشرية، وهم يتخذون الآن الإجراءات اللازمة لتجربتها، ومن ناحية أخرى قام سبعة من الباحثين فى أمريكا منهم «روبرت لانجر» - بنشر بحث فى أبريل ١٩٩٩ عن نجاحهم فى الحصول على شرايين للأبقار عن طريق هندسة الأنسجة (شكل ملون ٧٥)، ومن أجل ذلك كانت توضع الخلايا العضلية التى تم زراعتها فى الأطباق حول أنبوب دعامى من مادة (PGA) يعامل سطحها بمادة أيدروكسيد الصوديوم وتغطى الخلايا العضلية بخلايا للتغليف الخارجى. وقد وجد أن الخلايا العضلية تتماسك مع بعضها لتكون طبقة كاملة أنبوبية الشكل. وبتقنية خاصة يتم جعل هذه الطبقة نابضة Pulsating ثم يزال الأنبوب الدعامى وتحقن خلايا داخل الشريان لتقوم بتبطينه، وبذلك يستكمل تكوين جدار الشريان الذى يتميز أيضا بتحمله لضغط أكبر كثيرا مما يتحمله الشريان العادى. ويعتبر نجاح هذه التقنية بشرى طيبة لمن يعانون من متاعب فى شرايين القلب أو الأوعية الدموية الطرفية خاصة إذا علمنا أن استخدام الشرايين المعدة من مواد صناعية يترتب عليه مشاكل إذا كان قطر الشريان يقل عن ٦ملليمتر.

وفى تجربة أخرى نجح العلماء فى جامعة ماساشوستس فى استخدام هيكل المراجين كسقالة توضع على سطحها الخلايا العظمية المزروعة التى سرعان ما تتكاثر وتعمل على تنمية عظم يتخذ شكل السقالة المستخدمة.

ومن الجدير بالذكر أن هندسة الأنسجة حققت نجاحًا فى حالات أخرى مثل الجلد والغضروف وصمامات القلب والأمعاء.

وفى عدد ١٤ مايو ١٩٩٣ لمجلة Science عرض «لانجر فاكانتى» R. Langer & J. Vacanti الجوانب المختلفة لتقنية هندسة الأنسجة، وقدر النجاحات المتوقعة للأنسجة الناشئة عن

الطبقات الجنينية الثلاث المعروفة باسم اكتودرم ectoderm اندودرم endoderm ميزودرم mesoderm.

وغنى عن البيان أن هندسة الأنسجة لازالت في مهدها ولكن تطويرها ونجاحها مع مختلف أعضاء الجسم سيغني عن نقل الأعضاء بين الأفراد أو نقل أعضاء الحيوان إلى الإنسان حيث أن هذه الأساليب يعترضها رفض الجهاز المناعي للشخص المنقول له ا لعضو - فضلا على مشاكلها الطبية الأخرى والتحفظات الدينية والاجتماعية حولها.

وإذا كان الاستنساخ-كما يقول البعض-سيمكن الفرد من أن يربي بنفسه نسخة من نفسه، فإن هندسة الأنسجة ستمكن الفرد من أن ينمي بنفسه أجزاء من بدنه To grow his own organs!

خلايا الأساس لتخليق قطع غيار لأنسجة وأعضاء الجسم

سألت زميلا لى غير متخصص، ماذا ستفعل لو أن طالبا كتب لك فى كراسة إجابته إجابات عن أسئلتك فى الامتحان تضمنت المعلومات الست الآتية:

المعلومة الأولى: أن خلايا مأخوذة من مخ الفأر (اليافع) يمكن أن (تتكاثر) فى الأطباق الزجاجية لتعطى خلايا عصبية وكذا طرازًا من الخلايا الدعامية بالنسيج العصبى المعروفة باسم الخلايا النجمية Astrocytes.

أجاب زميلى: سأعطيه صفرا لأن خلايا مخ الحيوان الثديبى اليافع فقدت القدرة على الانقسام والتكاثر!

قلت لزميلى: إن هذه المقولة أثبتها العالمان رينولدز ووايز R. Reynolds and S. Weiss من جامعة كالجارى University of Calgary فى كندا، وكان قد تم استحثاث الخلايا - التى أخذت من منطقة تسمى Striatum بالمخ - على الانقسام باستخدام مادة تعرف باسم «عامل نمو البشرة Epidermal growth factor». وقد نشر العالمان بحثهما فى مارس ١٩٩٢.

ثم طرحت على زميلى المعلومة الثانية: إن كبد الإنسان (اليافع) بها خلايا أساس Stem cells يمكنها تكوين خلايا الدم.

أجاب زميلى: سأعطيه صفرًا - فالكبد يمكن أن تقوم بهذا الدور فقط فى مرحلة متأخرة من النمو الجنينى - ولا يمكن أن تقوم الكبد فى الإنسان اليافع بهذا الدور.

قلت لزميلى: لا.. لقد أثبت ذلك علماء اليابان ونشروا ذلك فى مجلة Nature Medicine فى عدد فبراير ١٩٩٦.

ثم ذكرت لزميلى المعلومة الثالثة: هناك خلايا فى نخاع العظم يمكنها أن تتميز فى الأطباق الزجاجية إلى خلايا ميزودرمية مثل الخلايا العضلية myoblasts والخلايا الدهنية adipocytes والخلايا الغضروفية Chondrocytes والخلايا العظمية Osteocytes أجاب زميلى بسرعة: لم أسمع بهذا من قبل - وسوف أعطى هذا الطالب صفرا - فخلايا نخاع العظم تعطى خلايا الدم فقط ولا دخل لها بالخلايا العضلية أو غيرها مما ذكرت.

قلت لزميلى: ما قلته لك أثبتته دراسة قام بها «بروكوب» Darwin J. Prockop الذى يعمل فى مركز العلاج بالجينات Center for gene therapy فى فلاديلفيا ونشرها فى ٤ أبريل ١٩٩٧.

ثم انتقلت إلى المعلومة الرابعة: إن منطقتى Dentate gyrus ، hippocampus فى مخ الإنسان – وهما منطقتان متجاورتان – تنتج فيهما خلايا عصبية جديدة فى الإنسان اليافع!

أجاب لزميلى: مستحيل، إن مخ الإنسان اليافع لا تنشأ فيه خلايا جديدة قلت لزميلى: لقد ثبتت هذه المقولة على يد علماء من السويد والولايات المتحدة – ونشر البحث الذى يقول بذلك فى نوفمبر ١٩٩٨.

ثم طرحت على زميلى المعلومة الخامسة : إن خلايا بالمخ يمكن أن تتميز إلى خلايا دم!

هنا صرخ زميلى: هذا مستحيل! – فخلايا المخ لها منشأ جنينى يختلف تماما عن خلايا الدم، وأنا لن اكتفى بإعطاء تلميذك هذا صفرا بل سأفصله!!

قلت لزميلى.. مهلاً.. مهلاً.. لقد فعلها مجموعة من الباحثين من كندا وإيطاليا، حيث أنهم أوضحوا أن خلايا الأساس Stem cells المأخوذة من المخ عندما حقنت فى الفئران – التى دمر نخاع عظمها – أعطت الطرز المختلفة من كريات الدم. وقد نشرت دراستهم فى ٢٢ يناير ١٩٩٩.

ثم انتقلت إلى المعلومة الأخيرة فقلت لزميلى: هناك خلايا فى نخاع العظم يمكنها أن تتميز إلى خلايا طلائية مثل الخلايا الكبدية.

ارتسمت علامات الاستنكار على وجه زميلى وقال: وهذا أيضا مستحيل فخلايا نخاع العظم تختلف فى النشأة عن الخلايا الكبدية!!

قلت لزميلى: لا عليك: لقد فعلها مجموعة من الباحثين فى أمريكا وكندا بقيادة الأمريكى «بترسين» B. E. Petersen ونشروا هذه الدراسة فى ١٤ مايو ١٩٩٩. وقالوا أن «خلايا الأساس» بالعظم تميزت أيضا إلى خلايا القنوات الصفراوية وإلى الخلايا البيضاوية التى يمكنها أن تعطى خلايا كبدية تحت ظروف خاصة.

والحق أن كل هذه الخوارق العلمية التى تكسر ما هو متعارف عليه يرجع الفضل فيه إلى خلايا تم التعرف عليها مؤخرًا فى بعض أنسجة الجسم وعرفت باسم خلايا الأساس Stem cells. وقد لقيت هذه الخلايا اهتماما علميًا كبيرًا، حيث يعتقد البعض أنها يمكن أن تكون مصدرًا لخلايا جديدة تعوض الخلايا التالفة فى كل نسيج فى حالات الأمراض. مثال ذلك أن تزرع خلايا أساس منتجة لمادة الدوبامين فى أمخاخ المصابين بمرض باركنسون، أو تزرع خلايا أساس لتعطى خلايا عضلية قلبية تعويضا عن عضلات القلب المعطوبة فى مرضى القلب، أو الحصول على خلايا أساس منتجة لهرمون الأنسولين عوضا عن نقص إفراز البنكرياس لهذا الهرمون فى مرضى السكر.

وقد خصصت مجلة عالمية علمية دورية لتناول بحوث خلايا الأساس تحت اسم "Stem Cells" . وفى ٧ فبراير ١٩٩٧ نشرت مجلة Cell مقالة مرجعية عن هذه الخلايا. ويوضح مثل هذا الاهتمام الدور الحيوى الذى ستلعبه هذه الخلايا فى مستقبل العلوم البيولوجية. وكنت قد كتبت مقالة فى مجلة (أكتوبر) فى عددها الصادر فى ٢٧ فبراير ٢٠٠٠ عن هذه الخلايا والآفاق الواسعة من الاستخدامات الطبية المنتظر توظيف هذه الخلايا فيها. وفى عدد ٨ مايو ٢٠٠٠ نشرت مجلة Time الأمريكية تحقيقا عن هذه الخلايا لقرائها.

وكان وايزمانIrving L. Weissman قد اكتشف خلايا الأساس الخاصة بنخاع العظم عام ١٩٩١.ويعتمد علاج سرطان الدم فى أحد جوانبه على الحصول على هذه الخلايا ومعاملتها كيميائيا لتحفيزها ولتصبح قادرة على إنتاج جميع طرز خلايا الدم ثم زرع هذه الخلايا فى المريض. أما خلايا الأساس فى بطانة الأمعاء فهى توجد عند قواعد الخملات المعوية وتتزحزح الخلايا الناتجة عن انقسامها فى اتجاه قمة أو طرف الخملة المعوية لتعوض الخلايا التالفة والميتة عند هذا الموقع وفى الجلد نجد خلايا الأساس عند قاعدة بشرة الجلد، وتتزحزح الخلايا الناتجة عن انقساماتها فى اتجاه الخارج لتعويض الخلايا التالفة والميتة عند سطح الجلد.

وفى ١٧ مارس ٢٠٠٠ نشر سبعة باحثون من كندا دراسة هامة قد تحمل فى طياتها أملا عظيما لدى مرضى شبكية العين فقد اكتشفوا وجود خلايا أساس بجانب الجسم الهدبى بعين الشخص البالغ. وقد قام هؤلاء العلماء بتنمية هذه الخلايا خارج الجسم فى أطباق زجاجية فتميزت differentiated هذه الخلايا إلى الخلايا التى تكون شبكية العين ومنها مستقبلات الضوء العمودية Rod photoreceptors والخلايا العصبية ثنائية الأقطاب Bipolar nerve cells وخلايا الغراء العصبى المعروفة باسم (خلايا مولر Müller glia).

ويلاحظ أن البرنامج الجينى لخلايا الأساس موجه بطريقة خاصة تختلف من موقع لآخر بحيث يضمن للخلايا الناتجة عن انقسامها فى كل موقع أن يكون لها عندما تتميز خصائص خلايا هذا الموقع، بمعنى أن الخلايا المتميزة عن خلايا الأساس فى الأمعاء هى خلايا لها خصائص بطانة الأمعاء، أما الخلايا المتميزة عن خلايا ناتجة عن انقسام خلايا أساس فى الجلد فهى خلايا ذات خصائص أخرى تميز الجلد، وكذلك فإن خلايا الأساس فى نخاع العظم تعطى خلايا تتميز إلى خلايا دموية لها صفات خاصة بها.

وبصفة عامة فإن خلية الأساس عندما تنقسم فهى تعطى خليتين، إحداهما تكون خلية أساس جديدة، أما الأخرى فهى تجرى تميزا نهائيا Terminal differentiation، بمعنى أنها تصبح غير قادرة على الانقسام كما أنها تؤدى وظائف متخصصة محددة.

ويمكن تصنيف خلايا الأساس إلى طرازين هما:

- خلايا أساس وحيدة التناسل Unipotent Stem Cells

وهي التي بانقسامها تعطى خلايا تتميز إلى طراز واحد من الخلايا كما هي الحال في خلايا الأساس في بشرة الجلد.

- خلايا أساس عديدة التناسل Pluripotent Stem cells

وهي التي بانقسامها تعطى خلايا تتميز في اتجاهات متعددة لتعطي العديد من الطرز المختلفة من الخلايا. ومثال ذلك في الأمعاء حيث ينتج لبيتا خلايا امتصاصية وخلايا تنتج المخاط، وكذلك فإن خلايا الأساس في نخاع العظم تعطى خلايا تتميز إلى كريات الدم الحمراء وإلى عدة طرز من كريات الدم البيضاء.

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن عدد خلايا الأساس في نسيج ما قد لا يتجاوز خلية واحدة من كل بضعة آلاف من خلايا النسيج. ويمكن فصل خلايا الأساس والتعرف عليها عن طريق وجود جزيئات خاصة على أسطحها.

وفي ٢٣ سبتمبر ١٩٩٩ نشر ثمانية باحثون في بوسطن بأمريكا بحثا هاما أشاروا فيه إلى إمكانية أن تكون خلايا الأساس في مختلف أعضاء الجسم قد تشكلت في الأصل من خلايا أساس في نخاع العظم ثم اتجهت إلى أعضاء الجسم المختلفة حيث اكتسبت كل مجموعة منها في موقعها الجديد – خصائص هذا العضو. أو أن تكون خلايا الأساس في كل عضو تشكلت مستقلة تحمل خصائص هذا العضو ولكن مع وجود خصائص عامة تتوفر في كل خلايا الأساس بالجسم.

وتحتاج خلايا الأساس من الأنسجة المختلفة إلى تحفيز بطرق خاصة لكي تتكاثر وتعطي الخلايا المطلوبة، فعلى سبيل المثال قام العالم أندرسون David Anderson من معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا California Institute of Technology (Cal Tech) باستخدام مادة neuregulin ومادة bone morphogenic protein – 2 (BMP2) لتحفيز خلايا الأساس العصبية لتعطي خلايا عصبية وكذا خلايا الدعامة العصبية وأيضا لتعطي خلايا عضلية لا إرادية.

ومن الواضح أن السر وراء دفع خلايا الأساس هذه لتعطي الخلايا المطلوبة يكمن في توفير العوامل التي تدفعها إلى هذا السلوك. وهناك الآن سباقا محموما بين العلماء للتعرف على طرق توجيه خلايا الأساس المختلفة بحيث تعطي الخلايا المطلوبة في كل نسيج. وفي كثير من الحالات أدرك العلماء أن الأمر قد يحتاج إلى عدة مواد كيميائية حتى يمكن توظيف الكبير عدد

من خلايا الأساس بكامل طاقتها لتحقيق الهدف. ولا يقف الأمر عند استخدام المواد الكيميائية، ففي دراسة للعالم بيولوجيا الخلية مارشاك Daniel Marshak وزملائه بشركة أوزوريس للبيوتكنولوجيا في بالتيمور، أمكن توجيه خلايا الأساس البرنكيمية mesenchymal stem cells إلى أنساق متعددة وفقا لعوامل ميكانيكية وليس اعتماداً على محفزات كيميائية. فهذه الخلايا إذا ما تعرضت للإنضغاط Compression فإنها تتجه نحو تكوين العظام، وإذا ما تعرضت المادة بين الخلوية للشد tensile force شجع ذلك الخلايا على العمل في اتجاه تكوين ألياف، وإذا ما تم توفير دعامات للخلايا في الاتجاهات الثلاثة، فإن الخلايا تعمل في النهاية على تكوين الغضروف.

وفي اتجاه آخر أهتم العلماء بمحاولة الحصول على خلايا أساس جنينية Enbryonic Stem cells (ES) – وتنميتها في أطباق زجاجية بهدف محاولة توجيه نموها بعد ذلك لتكوين (أي نوع) من خلايا الجسم حسب الاحتياج لتحل محل الأنسجة المريضة. وقد حقق العلماء بعض النجاحات عن طريق استخدام «خلايا الكتلة الداخلية» Inner cell mass للجنين في مرحلة كيس البلاستيولا Blastocyst في بعض الحيوانات الثديية. ومن أشهر هذه النجاحات ما نشره طومسون James Thomson وزملاؤه في عام ١٩٩٥ في المجلة العلمية Proc. Natl. Acad Sci حول استطاعتهم فصل وتنمية خلايا الأساس الجنينيه في قردة ريسوس. ومن ناحية أخرى فقد تم بالفعل زراعة خلايا عضلية قلبية وخلايا النسيج العصبي وخلايا منتجة لكريات الدم في الحيوانات، وكل هذه الطرز الخلوية نتجت عن خلايا أساس جينية (ES). وفضلا على ذلك ساعد استخدام خلايا الأساس الجينية في الدراسات المتعلقة بالتعرف على وظائف الجينات. ولتحقيق ذلك تم استنباط سلالات من الفئران ينقص كل منها جين معين لمعرفة تأثير ذلك على الفئران، فيما يعرف باسم حالة «نقص وظيفة» "loss – of – function" ويطلق على الفئران هنا وصف «الفئران المعطلة» "Knockout mice" وعلى سبيل المثال فإن الفئران التي تم حذف الجين (PrP) منها لا تصاب بمرض الحكة Scrapie، والفئران التي حذف الجين P53 منها تصاب بالسرطان. وللحصول على فأر من هذا الطراز (شكل ملون رقم ٧٥) تؤخذ خلايا الكتلة الداخلية Inner Cell mass من حوصلة البلاستيولا Blastocyst وتزرع في أطباق زجاجية في ظروف تساعد على تكاثرها ثم تعطى فرصة لهذه الخلايا لاكتساب قطعة من المادة الوراثية DNA تحتوي على نظير الجين الطافر المطلوب وجوده في الفئران بديلا عن الجين الفعال وتسمى هذه الخطوة DNA transfection، كما يوسم labelled هذا الجزء المطلوب نقله إلى خلايا الكتلة الداخلية بطريقة ما حتى يمكن التعرف على الخلايا الذى أخذت هذا الجين لاختيارها والعمل على إكثارها.

شكل يوضح كيفية توظيف خلايا الأساس الجنينية من أجل الحصول على طرز مختلفة من الخلايا المتميزة

بعد ذلك تحقن الخلايا الحاملة للجين الطافر داخل تجويف كيس البلاستيولا، فتتجمع مع خلايا الكتلة الداخلية بها - وينقل الجنين إلى داخل رحم فأره تم إعدادها للحمل. فينمو جسم الجنين اعتمادًا على خليط خلايا الكتلة الداخلية حتى تتم ولادته فينتج لدينا فى النهاية فأر يجمع بين الصفة الأصلية والصفة المنقولة ويوصف بأنه Chimeric، فإذا تم تزويج ذكر وأنثى نتجا بهذه الطريقة لحصلنا على نسل نقى فى الصفة الطافرة أى لا يحتوى على الجين موضوع الدراسة فى صورته الفعالة - أى نحصل على فأر معطل Knockout mouse. وعلى العكس من

ذلك يمكن إضافة جينات أخرى إلى خلايا الأساس الجنينية فيما يعرف باسم «اكتساب وظيفة gain – of – function وهذا أيضا يعطى فرصة للعلماء لدراسة تأثير زيادة التعبير الجينى فى الكائنات ودراسة ما إذا كان يمكن توظيف ذلك لصالح الإنسان.

وفى ٢ يونيو عام ٢٠٠٠ نشر ثمانية باحثين من السويد دراسة فى مجلة Science عن زرع خلايا أساس من مخ فئران بالغة فى تجويف الأمنيون لجنين الكتكوت. وقد أوضحت هذه الدراسة المثيرة – باستخدام تقنيات متقدمة – أن خلايا الأساس فى مخ الفئران البالغة قد تكاثرت وأن الخلايا الناتجة وجدت فى طبقات الاكتودرم والاندودرم والميزودرم، وبذلك أصبح الجنين يجمع بين الثدييات والطيور! !

ولم تجب هذه الدراسة عن السؤال فيما إذا كان من الممكن لهذا الجنين أن يستكمل مراحل التكوين، وهل يمكن أن يصل هذا الكائن إلى مراحل البلوغ؟ وإذا كان الأمر كذلك فماذا ستعطى جاميطاته عندما تقوم بالإخصاب؟

وفى السويد استطاع العالم جوركلند Anders Björklund وزملاؤه فى جامعة (لوند) Lund university زرع خلايا عصبية مأخوذة من جنين متقدم مجهض aborted fetus فى أمخاخ أشخاص مصابين بمرض باركنسون، وكانت النتيجة أن شفى العديد من الأعراض التى كانوا يعانون منها مثل بطء الحركة وتصلب الجسم. مما دعى العلماء إلى التفكير فى توجيه خلايا أساس لتعطى الخلايا الجنينية التى استخدمت فى هذه الدراسة، وبالتالى يكون الاعتماد على خلايا الأساس بدلا من خلايا الأجنة المجهضة.

وقد حاول العلماء فصل وتنمية خلايا الكتلة الداخلية فى حوصلة البلاستيولا لجنين الإنسان، إلاّ أن الفشل كان حليفهم حتى جاء شهر نوفمبر ١٩٩٨.

ففى ٦ نوفمبر ١٩٩٨ نشر سبعة من الباحثين بقيادة الأمريكى طومسون James A. Thomson بحثا عن نجاحهم فى تنمية خلايا أساس جنينية بشرية Human Embryonic stem cells فى أطباق زجاجية من خلايا الكتلة الداخلية Inner Cell mass من طور جنينى هو حوصلة البلاستيولا Blastocyst. وهذه هى المرة الأولى التى يستطيع فيها العلماء ذلك. ومما يذكر أن أحد العلماء السبعة الذين قاموا بالبحث هو الإسرائيلى Joseph Itskovitz- Eldor . وكان قد تم الحصول على الأجنه بموافقة أصحابها من أمريكا وإسرائيل، كما أن الإخصاب تم فى الأطباق الزجاجية in vitro fertilization (IVF) ، وقد تم تمويل البحث من القطاع الخاص واعتمد أساسا على مؤسسة Geron Corp of Menlo Park فى كاليفورنيا. وعندما حقنت هذه الخلايا فى فئران ناقصى المناعة، كونت نسيجا ورميا teratoma اشتمل على طلائية الأمعاء والغضاريف والعظام والعضلات غير الإرادية والعضلات الإرادية وبشرة الجلد وطلائية عصبية، مما يعنى أن خلايا الأساس البشرية التى تم تنميتها فى أطباق زجاجية أمكنها أن تعطى تنوعا كبيرًا من

الخلايا. وقد أعتبر ذلك بشرى كبيرة وخطوة فى الطريق إلى استخدام هذه الخلايا فى علاج طرز مختلفة من الأنسجة البشرية المعطوبة والتى ينتج عنها حالات مرضية متعددة. ويخشى بعض العلماء من تحول خلايا الأساس الجنينية - بعد المعالجة - فى المكان الذى ستزرع فيه من جسم الإنسان يوما ما إلى خلايا ورمية. ويقول هؤلاء أن التجارب على الفئران لا تكفى فى الحكم على هذه العواقب، ذلك أن عمر الإنسان الطويل نسبيا قد يعطى الفرصة لتكوين أورام ناتجة عن زراعة هذه الخلايا. وقد حدى ذلك بالبعض إلى اقتراح زرع جين التحارى Suicide gene فى الخلايا المزروعة يعمل على تدمير الورم إذا ما حدث، وتعرف هذه التقنية باسم «آلية التأمين عن طريق الفشل» Fail - Safe mechanism.

وقد تحفظ «طومسون» رائد التجربة على الإنجاز الفذ الذى قام به فقال: «نحن لا نعرف كيف نوجه خلايا الأساس الجنينية لتعطينا النمط من الخلايا الذى نريده» ، ثم أضاف قائلا: «ولكن ذلك لم يعد بعد فى عالم الخيال العلمى، فإننى أثق حقيقة فى أنه خلال حياتى سوف أشاهد علاج الأمراض عن هذا الطريق».

وفى الشهر نفسه أعلن «جيرهارت» john Gearhart الأستاذ بمدرسة الطب فى جامعة جونز هوبكنز الأمريكية أنه استخدم خلايا تناسلية أولية primordial germ cells لأجنة بشرية مجهضة عمرها ٥ - ٩ أسابيع من أجل الحصول على خلايا أساس بشرية وقام بتنميتها فى أطباق زجاجية وأطلق على هذه الخلايا اسم Embryonic germ cell line وقد نشر «جيرهارت» بحثه فى عدد ١٠ نوفمبر عام ١٩٩٨ من مجلة Proc. National Academy of Sciene. وتتميز الطريقة البحثية التى اتبعها «جيرهارت» بأنها لا تتصادم مع الحظر الذى وضعه الكونجرس الأمريكى بعدم تسخير الأجنة البشرية للبحوث حيث أنه استخدم أجنة مجهضة. ورغم ذلك فإن «جيرهارت» تضامن مع المطالبة برفع الحظر الذى وضعه الكونجرس وقدم طلبا إلى معاهد الصحة القومية (NIH) هناك يطلب دعم الميزانية الفيدرالية فى البحوث الخاصة بخلايا الأساس الجنينية البشرية.

وكان ثلاثة من العلماء بقيادة «ماتسو» Matsui نشروا فى العدد رقم (٧٠) لعام ١٩٩٢ من مجلة Cell بحثا مفاده أن خلايا الأساس الناشئة عن الخلايا التناسلية الأولية للأجنة (EG) لها نفس قدرات خلايا الأساس الجنينية (ES).

ومن الجدير بالذكر أنه كان لهذين البحثين اللذان نشرا فى ٦، ١٠ نوفمبر ١٩٩٨ أصداء واسعة، وكانا موضوع تحقيق صحفى نشر فى عدد ١٦ نوفمبر من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية تحت عنوان «الأمل فى الحصول على قطع غيار عن طريق أجنة بشرية»! كما علق العالم الشهير فارموس Harold Varmus مدير معاهد الصحة القومية (NIH) فى أمريكا على

هتين الباحثين قائلا «إن أبحاث خلايا الأساس الجنينية لها آفاق وأهمية تستحق معهما أن تلعب الحكومة الفيدرالية دوراً مهما فى تدعيمها». ولاشك أن هذا التعاطف الذى أبداه «فارموس» يتعارض مع قرار الكونجرس بحظر التجارب على الأجنة البشرية والتى صدر فى عام ١٩٩٥.

وقد علق «جيرمى رفكن» Jeremy Rifkins الكاتب العالمى الشهير ورئيس مؤسسة الاتجاهات الاقتصادية التى مركزها مدينة واشنطن Washington – based Foundation on Economic Trends قائلا: «إن هذا الإنجاز ربما يكون أعظم تطور علمى منذ أن أمكننا الحصول على حمض DNA معاد الاتحاد Recombinant DNA» . وفى عدد نهاية الأسبوع الأول من نوفمبر ١٩٩٨ علقت إفتتاحية صحيفة نيويورك تايمز The New York Times على هذا الإختراق العلمى بأنه «ليس فقط إنجازا مذهلاً، بل أنه أيضا إحراج للكونجرس الذى يحظر استخدام الأموال الفيدرالية فى هذا المجال البحثى المثير» . وفى ١٥ فبراير ١٩٩٩ ناقشت صحيفة هيرالد تريبيون Herald Tribune الجوانب الحساسة التى تتعلق بالحصول على خلايا الأساس من الأجنة البشرية وتوظيفها. وفى مارس ١٩٩٩ كتب ٣٣ عالما من الحائزين على جوائز نوبل إلى الكونجرس يطالبون بدعم الميزانية الفيدرالية لأبحاث خلايا الأساس الجنينية البشرية. وفى مايو ١٩٩٩ تكون فى أمريكا «تحالف المرضى من أجل البحوث الضرورية Patient's Coalition for Urgent Research (Patients' CURe)) للدفاع عن بحوث خلايا الأساس».

وعلى الجانب الآخر – فى يونيو ١٩٩٩ – نجد السيناتور الجمهورى عن كنساس «سام براونباك» Sam Brownback يصف الأبحاث العلمية على خلايا الأساس الجنينية البشرية بأنها «لا أخلاقية وغير شرعية وغير ضرورية». وقال عدد من رجال الكونجرس – معظمهم من الجمهوريين – بأن «أى مبادرة تقوم بها معاهد الصحة القومية لدعم هذه البحوث ماليا سيعمل على تقويض القانون الفيدرالى نصا وروحاً» Any NIH action to initiate funding of such research would violate both the letter and spirit of the federal law».

وفى ٢٥ فبراير ٢٠٠٠ كتب أحد رجال الدين فى أمريكا يقول: (هل يجوز أن المكاسب المحتملة هى فقط التى تقع إطار مجالات البحث العلمى؟) ثم استطرد متسائلا: ومن ذا الذى عندئذ يملك قرار وضع الخطوط الفاصلة؟

ولا يمانع القانون فى أمريكا فى إجراء البحوث على الأجنة البشرية المجهضة تلقائيا – بينما يعتبر الإجهاض الإختيارى elective abortion عملا لا أخلاقيا – ومن الواضح أن رفض الكونجرس دعم الدراسات التى تجرى على الأجنة البشرية إنما سببه هو أن الحصول على خلايا الكتلة الداخلية للجنين المسمى «حوصلة البلاستيولا» Blastocyst يؤدى إلى قتل الجنين

البشرى النامى. كما يقول الرافضون لهذا الأمر بأنه لا ضرورة لإستخدام خلايا أساس جنينية فى بحوث العلاج من بعض الأمراض طالما أنه يمكن استخدام خلايا أساس من أنسجة الشخص اليافع لتعطى الأنسجة المطلوبة.

إلاّ أن العالم «جيرهارت» الذى سبق الإشارة إليه رد على ذلك قائلا «أنه لم يثبت بعد أن خلايا الأساس من الأنسجة يمكنها أن تزودنا بكل ما نريد من أنسجة الجسم».

وفى ١٣ سبتمبر ١٩٩٩ قامت اللجنة الاستشارية القومية لأخلاقيات الممارسات البيولوجية National Bioethics Advisory Commission (NBAS) فى أمريكا - والتى يرأسها هارولد شابيرو Harold T. Shapiro - بتقديم مذكرة إلى الرئيس الأمريكى كلنتون تقترح جواز استخدام الميزانية الفيدرالية فى أبحاث خلايا الأساس الناشئة عن الخلايا التناسلية الأولية للأجنة المجهضة (EG) - كما فعل العالم جيرهارت فى تجربته التى سبق الإشارة إليها - ، وكذلك استخدام هذه الميزانية فى أبحاث الأجنة المخصبة فى الزجاج والزائدة عن حاجة الأبوين. كما قالت اللجنة بتحريم البيع والشراء سواء فى الأجنة المجهضة أو الأجنة المخصبة فى الزجاج الزائدة عن الحاجة.

وفى ديسمبر ١٩٩٩ أصدر مكتب التراخيص الأوروبى European Patent Office (EPO) ترخيصا لمركز جامعة أدنبرة لأبحاث الجينوم (لإنتاج حيوانات معدلة جينيا باستخدام خلايا الأساس) . وقد اعترضت الوزيرة الفيدرالية للشئون القانونية فى ألمانيا (هيرتا دوبلرجملن Herta Däubler- Gmelin وقالت بأن هذا الترخيص لم يثتثنى بوضوح تطبيق هذه التقنية على الإنسان وأن التراخيص يجب ألا تنتهك المعايير العامة للأخلاقيات والسلوك السوية

Patents must not violate common standards of ethics and morality

وفى ٢٢ فبراير ٢٠٠٠ قامت مظاهرات فى ميونيخ أمام مقر مكتب التراخيص الأوروبى وسدت مداخل المقر بالأحجار، كما نشرت صحيفة Financial Times Germany مقالا ضد هذا الترخيص. وقد دفع كل ذلك مكتب التراخيص الأوروبى إلى إصدار تصريح يعترف فيه بالخطأ لعدم استثناء خلايا الأساس البشرية.

ولكن الموقف اختلف فى أمريكا واليابان. ففى أول فبراير ٢٠٠٠ أعلنت جامعة (وسكونسين) Wisconsin بولاية ماديسون Madison عزمها على إقامة معهد تحت اسم WiCell Research Institute لتزويد الباحثين بخلايا الأساس البشرية. وفى اليابان أصدرت الحكومة فى أوائل فبراير ٢٠٠٠ موافقتها على استخدام الباحثين لخلايا الأساس البشرية، وأعلنت أنها سوف تقوم بتمويل تقنيات الحصول على هذه الخلايا وأيضا تقنيات استخدامها.

ومن الواضح أن هذه التسهيلات تهدف إلى الحصول على أعضاء بديلة مع تجريم الاستنساخ البشرى عن طريق هذه الخلايا.

وفى ألمانيا عقدت حلقة نقاش Seminar فى أوائل أبريل ٢٠٠٠ اعترض فيها بعض الباحثين على سياسة المعايير المزدوجة double standard فيما يخص بحوث خلايا الأساس، فبينما هى غير مشروعة داخل ألمانيا، إلاّ أن هاك استعدادًا للاستفادة القصوى من أية نتائج قد تسفر عنها الدراسات العلمية التى تجرى فى البلدان الأخرى!

وفى اليابان يبدو أن الاتجاه الذى يدعو إلى إجراء البحوث على خلايا الأساس الجنينية البشرية هو المرجح الآن مع بداية القرن الجديد، وذلك بشرطين هما ألاّ يتجاوز عمر الجنين البشرى ١٤ يوما، وألاّ تتم المتاجرة فى هذه الأجنة.

وإذا تطرقنا إلى بعض المشاكل التقنية التى تواجه الاختراق العلمى الجديد، فإننا نقول أن برمجة خلايا الأساس الجنينية البشرية وزراعتها فى جسم المريض لتعطى نوعا من الخلايا يعوضه عن خلاياه التالفة سيكتنفها مشكلة قيام الجهاز المناعى للمريض بمحاربة الخلايا المزروعة، وهذا يقتضى من الباحثين ابتكار معاملات معنية لخلايا الأساس الجنينية عديدة التناسل pluripotent أى يمكنها أن تعطى (العديد) من طراز الخلايا المتميزة، فإن هناك سؤالا هاما يطرح نفسه وهو: هل هى كاملة التناسل totipotent ؟ أى هل يمكنها أن تعطى (جميع) طرز خلايا الجسم؟. ومن ناحية أخرى فإن إزدواج تقنية الاستنساخ cloning مع تقنية زراعة خلايا الأساس الجنينية يمكن أن تجنب مقاومة الجهاز المناعى، وذلك بعمل استنساخ للمريض- باستخدام نواة خلية من جسمه ونقلها إلى بويضة منزوعة النواة - حتى يصل الجنين إلى مرحلة حوصلة البلاستيولا Blastocyst، ثم تستخدم خلايا الكتلة الداخلية لها - بعد إجراء المعاملات المطلوبة - فى عمليات الزرع إلى جسم المريض، وبهذا ستكون الخلايا المزروعة بها نفس الخصائص المناعية لجسم المريض مما يحول دون محاربتها. وقد كان هذا الاتجاه العلمى محل تعليق فى عدد ١٥ يونيو ١٩٩٩ من صحيفة ديلى ميل Daily Mail، كما ناقشة ثلاثة من العلماء الأمريكان فى عدد سبتمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine. وفى عام ١٩٩٩ تم دمج شركة Roslin Bio - Med - التابعة لمعهد روزلين فى سكوتلندة والذى أنتج النعجة دوللى - مع شركة Geron فى كاليفورنيا والتى تعمل فى مجال خلايا الأساس البشرية، وبذلك نشأت شركة جديدة تحت اسم Geron Bio-Med. ولا شك أن فى ذلك إعلانا بالعزم على الاستفادة من التقنيتين معا.

والسؤال الآن هل سنرى فى القرن الحادى والعشرين قطع غيار لأجزاء من جسم البشر يتم تجهيزها فى المعمل؟

وفى مقالة كتبها ثلاثة من العلماء هم: لانزوسيبللى ووست R. Lanz, J. Cibelli & M. West فى عدد سبتمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine أشاروا إلى أنه سبق لهم أن تمكنوا من نقل نواة خلية جسمية بشرية إلى بويضة منزوعة النواة لبقرة – وقد انقسم الزيجوت وكون جنينيا وصل عدد خلاياه إلى ٤٠٠ خلية تم تنميتها فى أطباق زجاجية ونتج عنها خلايا تشبه خلايا الأساس. والمثير هنا أن خلايا الأساس الناتجة تحمل ميتوكوندريا أبقار أتت إليها من سيتوبلازم بويضة البقرة. وكما هو معلوم فإن الميتوكوندريا تحمل مادة وراثية DNA– فإذا ما استخدمت خلايا الأساس هنا لتكوين أنسجة تنقل إلى الإنسان فإن ذلك قد يعنى نقل صفات – وإن كانت ضئيلة جدا – من البقرة إلى الإنسان.

وفى ألمانيا يحظر إجراء البحوث على خلايا الأساس الجنينية (ES)، وكبديل عنها تجرى البحوث على الخلايا الجرثومية الجنينية (EG)، وهى الخلايا الجنينية التى تعطى الخصيات والمبايض، ولكن أعلن أحد الباحثين فى بريطانيا – ويدعى آزم سورانى Azim Surani – أن الخلايا الجرثومية الجنينية تعطى أجنه مشوهه وأنها لا تصلح كبديل لخلايا الأساس الجنينية. وقد أشير إلى ذلك فى عدد أول أكتوبر ١٩٩٩ من مجلة Science.

وعلى ذلك فإن خلايا الأساس الجنينية تبقى هى الهدف من أجل الحصول على قطع غيار لأنسجة وأعضاء الجسم.

وقد شهد شهر ديسمبر ١٩٩٩ دراسة نشرتها مجلة Nature Medicine أجراها ثمانية باحثين من جامعة واشنطون عن استخدام خلايا أساس جنينيه (للفئران) mice تم تميزها فى الأطباق إلى خلايا جنينيه للجهاز العصبى ثم حقنها فى الحبل الشوكى لحيوان من جنس آخر وهو (الجرذان) Rats التى كانت أطرافها عاجزة عن الحركة نتيجة عطب أحدث فى الحبل الشوكى منذ تسعة أيام سابقة. ومن المثير أن الخلايا المزروعة ظلت حية وانتشرت فى الحبل الشوكى وتميزت إلى خلايا عصبية ناضجة وأيضا إلى خلايا دعامية عصبية Neuroglia، كما أن الأطراف العاجزة للجرذان استعادت قدرتها على رفع الجسم. وقد لقى نجاح هذه التجربة صدى كبير فى الأوساط العلمية فهى تفتح الأمل نحو زراعة خلايا أساس جنينيه حيوانية إلى جسم الإنسان بديلا عن خلاياه المريضة. ولعل السؤال الأكثر إثارة والذى يطرح نفسه هنا هو: هل سنشهد يوما ما زرع خلايا عصبية من مخ حيوان إلى مخ الإنسان؟

وتعطى بحوث خلايا الأساس نموذجا لآلية التعامل مع البحث العلمى فى الغرب. فرغم أن القضية كلها لا زالت فى المهد، إلاّ أننا نجد العديد من الشركات وقد تبنت هذه البحوث وبدأت تمولها بالأموال وتعد العدة لإصدار التراخيص الاحتكارية. وعلى سبيل المثال نجد فى الجدول المرفق أسماء بالشركات الأمريكية التى تبنت كل واحدة منها أحد الجوانب فى قضية

بحوث خلايا الأساس وذلك فى منظومة متكاملة. ويساعد ذلك على القيام بالمزيد من البحوث والوصول إلى مزيد من النجاحات. مثال ذلك ما أعلنه (أوكارما) Thomas Okarma رئيس شركة Geron Corp مع مطلع القرن الجديد من أن علماء شركته استطاعوا توظيف خلايا الأساس فى إنتاج خلايا العضلات القلبية وكذلك ثلاثة طرز من الخلايا العصبية. كما أنهم حققوا بعض النجاح فى إدخال جينات معينة إلى خلايا الأساس لتوجه تميزها Differentiation إلى النوع المطلوب من الخلايا المتخصصة Specialized cells.

اسم الشركة	مكانها	طراز الخلايا الذى تتعامل معه
Aastrom Biosciences	Ann Arbor, MI	خلايا الأساس المنتجة لخلايا الدم
Geron Corp.	Menlo Park, CA	خلايا الأساس فى الجنين المبكر والمتقدم
Layton BioScience	Atherton, CA	خلايا أساس عصبية من جنين متقدم
NeuralSTEM Biopharmaceuticals	Bethesda, MD	خلايا أساس عصبية من جنين متقدم
Neuronyx Inc.	Malvern, PA	خلايا أساس عصبية
Nexelll Therapeutics Inc.	Irvine, CA	خلايا الأساس المنتجة لخلايا الدم
Osiris Therapeutics	Baltimore, MD	خلايا أساس ميزنيكيمة
ReNeuron	London	خلايا أساس عصبية
Stem Cell Sciences	Melbourne, Australia	خلايا أساس جنين مبكر
StemCells Inc.	Sunnyvale, CA	خلايا أساس عصبية من كائن يافع

ولا شك أن القرن الحادى والعشرين سيحمل فى طياته الكثير من الإنجازات العلمية فى مجال خلايا الأساس وتطبيقاتها بما سيعود على صحة الإنسان بالخير، وقد كانت مجلة Science على حق عندما جعلت من أبحاث خلايا الأساس هى نجم عام ١٩٩٩ وجعلت من خلايا الأساس صوره لغلاف أحد أعدادها فى نهاية القرن العشرين.

بيولوجيــا الإيدز

فى أوائل يناير ٢٠٠٠ كانت مشكلة «مرض الإيدز» على جدول أعمال مجلس الأمن - وكانت هذه هى المرة الأولى فى تاريخ المجلس منذ إنشائه التى يتعرض فيها لمسألة صحية.

يعتبر صراع العلماء مع فيروس الإيدز من أبرز الموضوعات التى استولت على اهتمام الدراسات الطبية علي مدى العقدين الأخيرين من القرن العشرين نظرًا لأنه مرض قاتل يتعذر علاجه أو التحصن ضده، ونظرًا لزيادة أعداد المصابين به بدرجة كبيرة وبصورة مضطردة، ولتأثيره المدمر على صحة المصابين به مما يؤدى إلى تدهور البنية الاقتصادية والاجتماعية والصحية فى البلدان التى يشيع فيها المرض. وقد قدمت لنا مجلة تايم Time الأمريكية فى عدد ١٣ ديسمبر ١٩٩٩ تحقيقا بعنوان «يتامى الإيدز» Orphans of AIDS يستعرض الأحوال المعيشية الصعبة التي يعانيها الأطفال بعد وفاة والديهم بمرض الإيدز.

ولنبدأ القصة من أولها . . .

فى مايو عام ١٩٨١ سجلت مراكز مقاومة الأمراض Centers for Disease Control (CDC) فى منطقة لوس انجليس Los Angeles فى الولايات المتحدة الأمريكية - بقيادة ميخائيل جوتليب Michael Gottlieb - حالة مرضية لخمسة من الشبان - من ممارسى الشذوذ الجنسى- يعانون فيها من التهاب رئوى نتيجة الإصابة بنوع من الحيوانات الأولية الطفيلية اسمه Pneumocytic carinii pneumonia (PCP)، وكذلك إصابتهم بنوع من السرطان يعرف باسم «سرطان كابوسى» Kaposi's sarcoma، بالإضافة إلى العديد من المشاكل الصحية الأخرى. وقد لاحظ الأخصائيون فى هذه المراكز الطبية أن الشبان الخمسة يعانون جميعا من نقص فى المناعة الخلوية Cell – mediated immunity .

وسرعان ما توالت الدراسات العلمية حول هذه الحالة المرضية. وفى عام١٩٨٣ استطاع «لوك مونتاجنية» Luc Montagnier وزملائه فى معهد باستير فى باريس فصل فيروس عزيت إليه هذه الحالة المرضية. وفى عام ١٩٨٤ تمكن «روبرت جالو» Robert Gallo وزملائه من معهد السرطان القومي فى مدينة Bethesda بولاية ميرلاند Maryland الأمريكية من فصل الفيروس. كما قدموا دراسة ثانية فى عام ١٩٨٥ نشرت فى مجلة Annals of internal medicine. وقد قدم كل فريق فى بحثه المنشور صورة للفيروس بالمجهر الإلكترونى وهو يتبرعم من سطح خلية لمقية لشخص مصاب. ومن الباحثين الذين نجحوا فى هذا الصدد أيضا «جاى ليفى» Jay Levy وزملائه من جامعة كاليفورنيا، وكذلك «ديفيد هو» David Ho وزملائه فى عام ١٩٨٤. وكان

«هو» يعمل عندئذ فى مدرسة هارفارد الطبية فى بوسطون. ويلاحظ فى هذه السنوات الأولى أن بعض الباحثين الذين قاموا بدراسة الفيروس أعطوا له أسماء مختلفة.

وفى عام ١٩٨٦ تم الاتفاق على تسمية الفيروس باسم «فيروس نقص المناعة البشرية» Human Immunodeficiency Virus (HIV) ، حيث أنه ثبت أن هذا المرض ينتج عن فيروس يسبب اضطرابا ونقصا فى الجهاز المناعى للشخص المصاب. وقد سمى المرض باسم «عرض نقص المناعة المكتسب» Acquired Immunodeficiency Syndrome ، واختصارا عرف باسم «إيدز AIDS» .

إلاّ أن نزاعا نشأ بين كل من «مونتا جنيه» ومجموعته البحثية من ناحية، و«جالو» ومجموعته البحثية من ناحية أخرى حول حقوق نسبة اكتشاف فيروس الإيدز، وفى عام ١٩٨٧ تم تسوية الأمر بين فرنسا والولايات المتحدة على اقتسام هذه الحقوق بينهما.

وفى عام ١٩٨٦ اكتشف طراز آخر من هذا الفيروس، مما حدى بالعلماء إلى الاتفاق على تسمية الطراز الأصلى باسم (HIV – 1)، والطراز المكتشف فى ذلك العام باسم (HIV – 2)، وهو أقل انتشارا وضررا من الطراز الأصلى، ومن الناحية الجينية فإن فيروس HIV – 1 يحوى جين يرمز له بالحروف vpx بدلا من الجين المقابل فى الطراز HIV – 1 والذى يرمز له بالحروف vpu . (شكل ملون رقم ٧٧).

ومن المدهش والمؤسف معا أن المرض الذى بدأ فى الثمانينات بخمس حالات، قد انتشر فى مختلف بقاع الأرض بسرعة فائقة. وقد أودى المرض بحياة الملايين من البشر. وفى المؤتمر العالمى للإيدز الذى عقد فى جنيف فى عام ١٩٩٨ قدر عدد المصابين فى العالم بأنه ٣٣,٥٣٥,٧٨٠. كما قدر أن عدد من توفوا بمرض الإيدز فى هذا العام وحده بحوالى ٢,٢٨ مليون فرد. وقد قدر عدد المتوفين بسبب المرض منذ ظهوره بحوالى ١٦ مليون فرد، وأن ثلثى عدد المصابين بالإيدز يوجدون فى أفريقيا. وتعتبر الأمهات المصابات فى جميع أنحاء العالم منبعا لا ينضب لولادة أطفال مصابين بالمرض. وقد اهتمت الكثير من الدراسات بالعلاقة بين الشذوذ الجنسى والإصابة بمرض الإيدز، أذكر منها الدراسة الشاملة التى قدمها ميخائيل لدرمان Michael Lederman من يونيفرستى هوسبتال University Hospital فى كليفلاند بولاية أوهايو الأمريكية ونشرت فى يناير عام ١٩٨٦ فى مجلة Annals of Internal Medicine. وللخطورة الكاسحة للمرض حرصت بعض المجلات العلمية على تقديم مراجعة Review فى مجال الإيدز لإحاطة المتخصصين أولا بأول بتطور الأبحاث العلمية فى هذا الصدد، من ذلك ما كتبه Mads Melbye من معهد أبحاث السرطان فى الدنمرك فى العدد (٢٩٢) لعام ١٩٨٦ فى مجلة British Medical Journal.

وفى الولايات المتحدة الأمريكية أصاب المرض العديد من المشاهير أذكر منهم الممثل «روك هدسون» Rock Hudson، والنجم «ليبراس» Liberace، والفنان كيث هارنج Keith Haring، ولاعب كرة السلة «ماجك جونسون» Magic Johnson، وراقص البالية «رودولف نوريف» Rudolf Nureyev، وبطل التزحلق «جون كورى» John Currey ، وبطل الغطس جرج لوجانيس "Greg Louganis". وقد كان لوفاة الشاب «ريان هوايت» Ryan White نتيجة نقل دم ملوث بفيروس الإيدز إليه أصداء واسعة.

وقد سيطر مرض الإيدز على كثير من الأنشطة البشرية من مختلف الجوانب. ففى الولايات المتحدة والدول الأوروبية رصدت الكثير من الأموال من أجل إجراء البحوث العلمية الهادفة إلى معرفة طرق الإصابة بمرض الإيدز وخواص هذا الفيروس، والتعرف على الآلية التى يدمر بها الجهاز المناعى للشخص المصاب. كما حاول العلماء البحث عن عقاقير لعلاج المرضى أو لقاح يقى منه. وعلى سبيل المثال فقد بلغ ما صرف على أبحاث مرض الإيدز فى عام ١٩٧٧ فى فرنسا ٣٩ مليون دولار، وفى المملكة المتحدة ٢٠ مليون دولار، وفى ألمانيا ١٧ مليون دولار، وفى إيطاليا ١٤ مليون دولار، وفى الولايات المتحدة الأمريكية ١٧٣٠ مليون دولار. وتعتبر مراكز مقاومة الأمراض بالولايات المتحدة US. Centers for Disease Control (CDC) من أكثر المراكز العلمية العالمية التى ساهمت فى التعريف بتطورات الصراع بين العلم وهذا المرض الخطير. وقد خصصت مجلة علمية أمريكية باسم AIDS لنشر البحوث التى تتناول هذا المرض، كما أصدرت دور النشر العالمية العديد من الكتب والمراجع الضخمة حوله. وأنشئت جمعية علمية عالمية للمهتمين بمرض الإيدز تحت اسم International AIDS Society ويرأسها الآن «مارك وينبرج» Mark Wainberg . ومن ناحية أخرى كان مرض الإيدز هو موضوع غلاف مجلتى نيوزويك Newsweek وتايم Time الأمريكيتين فى ١٢ أغسطس ١٩٨٥. وفى أبريل ١٩٨٥ عقد أول مؤتمر عالمى للإيدز فى مدينة أطلانطا بولاية جورجيا الأمريكية. وفى ٩يوليو عام٢٠٠٠ عقد المؤتمر العالمى الثالث عشر للإيدز International AIDS Conference فى مدينة Durban فى جنوب أفريقيا. وقد أعلنت وفود دول العالم الثالث التى تعانى من شيوع الإيدز بين أبنائها إستياءها من ارتفاع أثمان العقاقير التى تخفف من حدة المرض مما يحول دون إستفادة الفقراء منها. وكان المؤتمر الثانى عشر قد عقد فى مدينة جنيف فى يوليو ١٩٩٨ واشترك فيه ١٤,٠٠٠ فرد من أكثر من ٧٠ دولة، وعرض فيه ٥٠٠٠ بحث معلق اختيرت من ٧١٠٠، وتحدث فى المؤتمر ٤٠٠ باحث على مدى ٩ جلسات عقدت فى ستة أيام. ومن ناحية أخرى فقد أعلنت الأمم المتحدة أنه منذ عام ١٩٩٦ سيكون يوم الأول من ديسمبر هو اليوم العالمى للإيدز. وفى مايو ١٩٩٧ أعلن الرئيس الأمريكى «بيل كلينتون» إنشاء مركز لأبحاث

اللقاح (Vaccine Research Center (VRC لمرض الإيدز ليصبح أحد المعاهد القومية للصحة (National Institutes of Health (NIH ، وقد تكلف البناء ٢٦ مليون دولار. وفى مارس ١٩٩٩ أعلن اسم العالم «جارى نابل» Gary Nabel رئيسا للمعهد الجديد.

وقد وصل عدد المصابين بالإيدز ٣٤٫٣ مليون شخص طبقا لإحصائية صدرت عن الأمم المتحدة فى يونيو ٢٠٠٠ منهم حوالى ٢٣ مليون فى أفريقيا وحدها . ومن أكثر الدول الأفريقية التى تعانى من الإيدز كينيا، بوتسوانا، زيمبابوى، وتنزانيا وجمهورية أفريقيا الوسطى. وقد ذكر عدد ١٧يوليو ٢٠٠٠ من مجلة تايم Time الأمريكية أن دولا مثل أوغنده والسنغال قد حققت مؤخرا نجاحات فى خفض معدلات الإصابة بالمرض، وذلك بفضل التوعية الإعلامية الصريحة فى أوغنده، وإلغاء الضرائب على الواقى الذكرى فى السنغال.

وكما سبقت الإشارة فإن مرض الإيدز أضحى مشكلة سياسية فضلا على كونه مشكلة صحية. ومن هنا فقد أدرج موضوع الإيدز على جدول أعمال مؤتمر القمة الأفريقية السادسة والثلاثين الذى إنعقد فى يوليو ٢٠٠٠ فى توجو. وفى الشهر نفسه وافق مجلس الأمن الدولى بالإجماع على مشروع يقضى بإجراء إختبار كشف الإصابة بهذا الفيروس بين قوات حفظ السلام الدولية.

وقد اتجهت الكثير من الدراسات العلمية نحو دراسة الكيفية التى نشأ بها فيروس الإيدز والكيفية التى بدأ بها إصابته للجنس البشرى. وقد لاحظ العلماء التشابه بين تركيب المادة الوراثية لفيروس مرض الإيدز، وتركيب المادة الوراثية لفيروسات أخرى تعرف باسم فيروسات نقص المناعة القردية (من القرود) (Simian immunodeficiency Viruses (SIVs ، وهى تصيب القردة العليا فى أفريقيا مثل القردة الخضراء الأفريقية African green monkeys وقردة المندريل Mandrills، وقردة ريسوس أو الماكا Rheusus or Macaque والشمبانزى Chimpanzee.

ويكاد يجمع العلماء على أن فيروس نقص المناعة الذى يصيب هذه القردة قد انتقل إلى الإنسان بطريقة ما، ثم حدثت له طفرة ليصبح فيروس الإيدز المعروف والذى أصبح يتكاثر داخل جسم الإنسان ويدمر له جهاز المناعة. وهذا الرأى يعنى أن فيروس يصيب نوع معين من الكائنات يمكن أن ينتقل إلى نوع آخر من الكائنات ليطفر ويستوطن فى بيئته الجديدة - ويعرف ذلك باسم «الانتقال عبر الأنواع Cross – Species transfer».

ومن الافتراضات التى وضعها العلماء لكيفية انتقال فيروس نقص المناعة للقردة (SIV) للإنسان، أذكر الافتراضين الآتيين:

- لوحظ فى إحدى القبائل فى شرق الكونغو الديمقراطية (زائير سابقا) أن طقوسهم فى بعض المناسبات تقتضى طلاء منطقة العانة بدم القردة، مما يعطى فرصة لغزو الفيروس لجسم الإنسان من خلال أية خدوش أو جروح.
- أن اللقاح المضاد لشلل الأطفال الذى كان فى الخمسينيات يستخدم فى أفريقيا كان فى البداية ينمى فى مزارع خلوية من كلى القرد الأخضر الأفريقى، مما أعطى الفرصة لانتقال الفيروس من أنسجة القردة إلى دم الإنسان، كما أن عدم وفرة الحقن فى هذه البلدان الأفريقية كان يحتم استعمال الحقنة الواحدة أكثر من مرة مع عدة أشخاص مما يعطى فرصة كبيرة لانتشار الفيروس.

ولتقييم مدى صحة هذا الإفتراض قام (كليتون باك) Clayton Buck مدير معهد وستر Wistar Institute فى فيلاديلفيا بحفظ عينة من طعم الشلل تمثل آخر ما تبقى مما كان يعطى للملايين الأفارقة فى الخمسينيات وذلك فى ثلاجة مغلقة حفظت هى الأخرى فى ثلاجة مغلقة!! وقد حفظت المفاتيح لدى مدير المعهد فقط. وفى مارس ٢٠٠٠ أعلن أن (كليتون باك) سيفتح الثلاجة لإرسال عينات من الطعم إلى ثلاثة معامل لتقرير ما إذا كان يحتوى على أى أثر لعدوى بفيروس قد يكون هو الذى طفر mutated وأصبح فيروس الإيدز.

وفى إتجاه آخر كان فى حوزة الباحث (ناهمياس) Nahmias عينة من دم أخذت فى عام ١٩٥٩ من رجل من ليوبولدفيل بالكونجو البلجيكى وقتئذ – وهى الآن (كنشاسا) عاصمة جمهورية الكونغو الديمقراطية -- وقد احتفظ (ناهمياس) بعينة الدم طوال هذه العقود منتظرًا أن تتحسن التقنيات العملية. وفى عام ١٩٩٧ أعطى (ناهمياس) جزء من هذه العينة من الدم إلى الباحث (هو). وفى عدد ٦ فبراير ١٩٩٨ من مجلة Science نشرت نتائج الدراسة، حيث وجدت فى هذا الدم أجزاء من المادة الوراثية لفيروس على صلة وثيقة بفيروس الإيدز، وأعطى هذا الفيروس الرمز ZR59 ويعتقد أن فيروس ZR59 يمثل الحالة التى كان عليها فيروس الإيدز عند بدء انتقاله من القردة العليا إلى الإنسان وذلك فى الخمسينيات من القرن العشرين

وفى إتجاه معاكس، يعتقد البعض أن فيروس الإيدز نشأ بعمل بشرى وذلك من خلال تجارب لتهجين فيروسات مع بعضها البعض فى أحد معامل البحوث الأمريكية.

ومن الجدير بالذكر أن الخلايا التى يصيبها فيروس الإيدز هى نوعا معينا من الخلايا اللمفية – وهى أحد طرز كريات الدم البيضاء – وتعتبر من أهم دفاعات الجهاز المناعى الذى يحمى الجسم من الجراثيم المرضة. ويعرف هذا الطراز من الخلايا اللمفية باسم T4 lymphocytes، كما يعرف أيضا باسم Helper T cells. ويمكن لهذه الخلايا أن تتسرب من الدم لتخرج مع إفرازات الجسم مثل اللعاب أو لبن الثدى أو السائل المنوى أو البول أو إفرازات

بطانة الجهاز التناسلى للمرأة. ويلاحظ أن العدوى يمكن أن تنتقل من الشخص المصاب بالفيروس إلى شخص آخر حتى وإن لم تظهر على المصاب أعراض المرض بعد، وكذلك وإن لم تظهر بدمه الأجسام المضادة - الدالة على مقاومة الجسم للفيروس - بعد. وتحدث العدوى بأى من الطرق الآتية:

الممارسة الجنسية العادية، وفيها ينتقل الفيروس من السائل المنوى للرجل إلى جسم المرأة، أو من إفرازات بطانة الجهاز التناسلى للمرأة إلى جسم الرجل.

- الممارسة الجنسية الفمية بين النساء بعضهن ببعض، أو بين الرجال والنساء.
- ممارسة الرجال للشذوذ الجنسى، وهذا يعمل على استقبال الفيروس عبر أية جروح فى بطانة القناة الشرجية.
- نقل دم أو منتجات دم من شخص مصاب بالفيروس إلى شخص سليم يحتاج إلى دم عقب الحوادث أو العمليات الجراحية، ولهذا يجب التأكد من سلامة الدم المنقول.
- استخدام حقن وإبر حقن سبق أن استخدمها شخص مصاب بالفيروس، ولهذا يجب استخدام الحقن والإبر مرة واحدة فقط لشخص واحد.
- انتقال الفيروس من الأم المصابة إلى الجنين أثناء فترة الحمل.
- انتقال الفيروس عبر لبن الرضاعة من الأم إلى وليدها.

ويتضح مما سبق أن الفئات الأكثر عرضه للإصابة بالإيدز هم من يمارسون الجنس مع شركاء متعددين، ومن ينقل إليهم دم، ومن يستخدمون حقن وإبر استخدمها الغير - ومن ولدوا لأمهات حاملات للفيروس.

ومن الحوادث الطريفة التى ارتبطت بفيروس الإيدز وقائع إحدى القضايا التى كان مسرحها إحدى مستشفيات ولاية لويزيانا Louisiana الأمريكية، حيث اتهمت ممرضة بالمستشفى تدعى جانيت Janet Trahan Allen عشيقها - وهو طبيب يدعى ريتشارد شمدت Richard Schmidt - أنه حقنها بدم ملوث بفيروس الإيدز بدلا من أحد الفيتامينات الذى كانت تحقن به بصورة منتظمة، وأن أحد مرضاه بالمستشفى كان هو مصدر الدم الملوث بالفيروس. وقالت المرضة أن عشيقها فعل ذلك بهدف الانتقام منها عندما هددته بقطع علاقتها معه، واعتمد دفاع المرضة على سندين، أولهما أن تحليل سلالة الفيروس الذى أصيبت به إنما يشبه تحليل سلالة الفيروس الذى لدى المريض الذى استعان عشيقها بدمه، وثانى هذه الأسانيد يأتى من كونها كانت غير مصابة بالفيروس فى التاريخ السابق على فعلة عشيقها، وكان دليلها الذى قدمته للمحكمة على صدق هذا القول هو خلو دم عشيقها من الفيروس وكذا عدم وجود الفيروس فى دم

سبعة رجال آخرين كانت مارست معهم الجنس فى الفترة بين عامى ١٩٨٤، ١٩٩٥. وقد حكمت المحكمة فى أكتوبر ١٩٩٨ - بعد هذه الأدلة الموثقة - بأن الطبيب ريتشارد شمدت مذنب!!!

ويجدر بنا أن نعرض لمراحل المرض، وهذه يمكن تمييزها إلى ثلاث:

المرحلة الأولى: عقب غزو الفيروس للجسم ببضعة أيام تبدو على المصاب أعراض معينة منها زيادة العرق واضطراب التنفس وظهور بقع حمراء على الجلد ورعشة، ويمكن للمصاب فى هذه المرحلة المبكرة أن ينقل العدوى إلى الآخرين، بينما لم يفرز جهازه المناعى بعد الأجسام المضادة للفيروس، ويطلق على هذه الفترة اسم Window period. ولا تستمر هذه الأعراض سوى بضعة أيام، يستعيد بعدها المصاب حالته الطبيعية.

المرحلة الثانية: تمتد هذه المرحلة لفترة طويلة تمتد من ٢ - ١٢ سنة وفيها لا تظهر أعراض مرضية على المصاب، والواقع هو أن الفيروس فى هذه الفترة يترك مجرى الدم، ويعيش فى العقد اللمفية حيث يستمر فى تكاثره بسرعة فائقة، ويدمر أثناء ذلك العديد من الخلايا المناعية T_4 lymphocytes ، وتقوم الخلايا اللمفية من الطراز B (B – lymphocytes) بإطلاق أجسام مضادة من الطراز IgG إلى مجرى الدم حيث تقوم بالقضاء على الفيروسات التى قد تكون تسربت إليه، كذلك فإن الخلايا المناعية من الطراز Killer T cells تهاجم وتحطم الأنسجة المصابة. وينتهى الأمر فى هذا الصراع بهزيمة الجهاز المناعى للشخص المصاب. وتجدر الإشارة إلى أنه بفضل وجود الأجسام المضادة فى دم المصاب فى هذه المرحلة فإنه يمكن الكشف عن الإصابة المرضية. وقد أجرى أول كشف عن الأجسام المضادة لفيروس الإيدز فى الدم فى مارس ١٩٨٥ وذلك فى الولايات المتحدة الأمريكية.

المرحلة الثالثة: تبدأ هذه المرحلة مع انهيار أعداد الخلايا المناعية من الطراز T4 lymphocytes حيث تقل أعدادها من ١٠٠٠ - ١٢٠٠ خلية فى المليمتر المكعب من الدم فى الشخص السليم إلى حوالى ٢٠٠ خلية فقط، ومع هذه المرحلة تبدأ معاناة المريض من أعراض المرض، ومن الطفيليات الانتهازية.. وينتهى الأمر بالوفاة.

وقد طرحت عدة تفسيرات للآلية التى يدمر بها الفيروس الخلايا اللمفية T4 . من ذلك أن الفيروس يسبب موتا مبرمجا Apoptosis لهذه الخلايا، أو أنه يسبب لها توقف عمليات الانقسام anergy. كذلك هناك نظرية تقول باتحاد الخلايا اللمفية T_4 السليمة مع الخلايا اللمفية المصابة بالفيروس، لتكون مدمج خلوى Syncytium وهو ما يوصف بأنه bystander

effect، كذلك فإن عملية تبرعم الفيروسات من الخلايا اللمفية T_4 تؤدى إلى انفجار هذه الخلايا وموتها.

وقد لقيت دراسة أعداد الفيروس فى جسم المصاب وأعداد الخلايا المناعية وعلاقة بعض العقاقير بهذه المحددات اهتمام بعض الدراسات، أذكر منها بحثا قام به اثنان من العلماء بقسم علم الحيوان بجامعة اكسفورد بالمملكة المتحدة مع عدد من العلماء بأمريكا ونشر فى مجلة Nature فى ١٢ يناير ١٩٩٥، وكذلك بحثا قام به الباحث «هو» David Ho مع عدد من العلماء بأمريكا ونشر بالعدد نفسه من هذه المجلة العلمية.

وكما سبقت الإشارة، فإن خطورة فيروس مرض الإيدز ترجع إلى أنه يدمر الخلايا T_4 lymphoctes، مما يضعف الجهاز المناعى ويجعل الجسم نهبا للكثير من الميكروبات والطفيليات، وعرضه لورم بالمخ Brain lymphoma، وأيضا لأنواع معينة من السرطان، وبذلك تتلاحق الأمراض المختلفة على جسم الشخص المصاب مما يضاعف من معاناة المريض. وتجدر الإشارة إلى أن الفيروس يصيب خلايا أخرى بجسم الإنسان مثل الخلايا اللمفية من الطراز «ب» B – lymphocytes، والخلايا القاتلة الطبيعة Natural Killer cells والخلايا الأكولة macrophages والخلايا اللمفية من الطراز T_8 وخلايا الميكروجليا والخلايا الطلائية وخلايا لانجرهانز.

وتتنوع الميكروبات والطفيليات التى تصيب الشخص الذى دمر فيروس مرض الإيدز جهازه المناعى، ومن هذه الطفيليات العديد من الحيوانات الأولية والديدان التى تسبب أضرارًا بالجهاز التنفسى والجهاز العصبى، وبالفطريات التى تضر بالمرىء والجهاز العصبى وكذلك بالعديد من الفيروسات التى تسبب العديد من الأضرار بالجسم منها فيروس Cytomegalovirus الذى يسبب أضرارًا بشبكية العين والرئة والأمعاء والجهاز العصبى وكذلك الإصابة بالعدوى البكتيرية ومنها بكتريا مرض السل *Mycobacterium tuberculosis*، ويطلق على الإصابة بالعدوى نتيجة ضعف مقاومة الجسم اسم العدوى الانتهازية Opportunistic infections.

ويأتى السؤال عن أهمية دور الخلايا اللمفية T_4 lymphocytes التى يدمرها فيروس الإيدز.

فى الغدة التيموسية Thymus gland يتم تميز خلايا لمفية، ومن ثم يطلق عليها اسم T – lymphocytes، وتتكون على أسطح بعض هذه الخلايا مستقبلات غشائية كما يرتبط بها بروتين مميز يعرف باسم Cluster of differentiation 4 (CD4) ومن هنا عرفت هذه الخلايا باسم T_4 lymphocytes. وتقوم هذه الخلايا بالوظائف الآتية:

- عندما تهضم الخلايا الأكولة الميكروبات فإن جزءًا من البروتين المميز لهذه الميكروبات يظهر على أغشية هذه الخلايا الأكولة – ولذا تعرف هذه الخلايا باسم «الخلايا مقدمة الأنتجين»

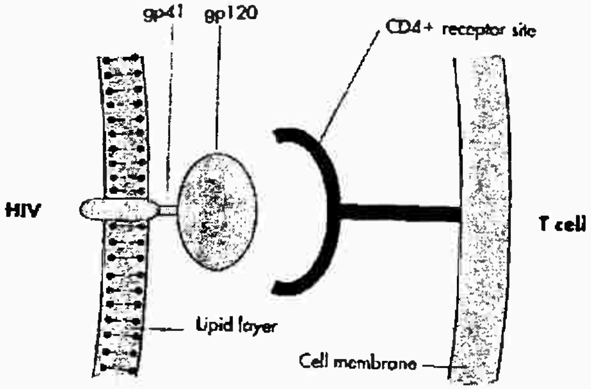
Antigen – Presenting cells، عندئذ تقوم الخلايا T_4 بالارتباط بالخلايا الأكولة. ويؤدى ذلك إلى تنشيط الخلايا T_4 فتقوم بإطلاق مادة «جاما انترفيرون Gamma Interferon» – وهى من الليمفوكينات – وتعمل هذه المادة على جذب المزيد من الخلايا الأكولة إلى المنطقة التى بها الميكروبات لتعمل على التهامها.

- يؤدى هذا الارتباط أيضا إلى أن تطلق الخلايا T4 ليمفوكينات أخرى تعرف باسم «انترليوكنز من الطراز ٢، ٤، ٥» (Interleukins 2, 4 and 5 (IL2- IL4 – IL5، وهى تقوم بحث الخلايا اللمفية من الطراز (B – lymphocytes) على الانقسام والتكاثر – ومن المعروف أن هذه الخلايا هى المسئولة عن إنتاج الأجسام المضادة antibodies ضد الميكروبات. وهكذا فإن الخلايا T4 تعمل بصورة غير مباشرة على إكثار الخلايا اللمفية من الطراز B وكذلك على إكثار الأجسام المضادة. ومن الجدير بالذكر أن طبيعة الانترليوكين الذى تتعرض له الخلايا اللمفية من الطراز B هى التى تتحكم فى برمجة جيناتها لتفرز الأجسام المضادة المناسبة. كما يعمل Interleukin 2 على تميز المزيد من خلايا CD_4 & CD_8 . وتجدر الإشارة إلى أن الخلايا CD_8 تنتج مواد كيميائية تعرف باسم «مثقبات» porforins تسبب تلفا وتمزقا بالغشاء الخلوى للخلية التى تحمل أنتجين غريب ولذا فإن تلامس الخلية CD_8 مع الخلية الهدف يسبب القضاء على الخلية المستهدفة فيما يعرف باسم «قبلة الموت» Kiss of Death.

ويساعد الإعلام فى الغرب على جعل الشخصيات العلمية نجوما فى المجتمع حتى لو كانوا لازالوا فى مرحلة الشباب، ففى عدد ٣٠ ديسمبر عام ١٩٩٦ اختارت مجلة Time الأمريكية شاب عمره ٤٤ عاما يدعى «ديفيد هو» David Ho لتجعل منه «رجل العام» “Man of the year”. إن Ho هاجر من وطنه الأصلى «تايوان» إلى أمريكا مع أسرته وكان عمره ١٢ عاما. وبعد سنوات من المثابرة والتعليم الجيد استطاع «هو» ببصيرته الفذة أن يكون مع أوائل العلماء الباحثين فى مجال أبحاث الإيدز، فقد كان عام ١٩٨١ قرب الشبان الخمسة المصابين بالإيدز فى لوس انجيليس – والذين أشير إليهم فى بداية حديثنا – مما أعطاه فرصة تفحصهم واستطاع بحدسه أن يدرك أن فيروس ما يقف خلف هذه الحالة المرضية. وكان «هو» هو رابع من استطاع فى العالم فصل فيروس الإيدز. وكان «هو» قال بأن الفيروس ليس له فترة كمون – كما كان يعتقد – منذ بداية الإصابة حتى النهاية.

وكان «هو» من ضمن المجموعة التى عملت مع روبرت سيليكيانو Robert Siliciano حيث أشاروا إلى نجاح استخدام مجموعة من العقاقير معا «كوكتيل» إذا ما استخدمت منذ بداية الإصابة بالفيروس مما دعى إلى التفاؤل وتساءل البعض «هل نستطيع إذن أن نقذف بعيدا بالواقى الذكرى؟»

Could we throw away our condoms?



(شكل ٧٨) طريقة ارتباط gp 120 على سطح فيروس الإيدز مع المستقبل البروتيني على سطح خلية لمفية تائية من الطراز CD_4+

وكان «ديفيد هو» هو أول من قال بأن الفيروس يوجد أيضا بداخل الخلايا البلعمية macrophages ، وكان من ضمن أول من استطاعوا فصل الفيروس من الجهاز العصبي والسائل المنوى، وكان هو من قال بأن القبلات لا تنقل الفيروس لعدم تواجده فى اللعاب بصورة نشطة كافية. وعندما كان عمر «هو» ٣٧ عاما عمل مديرا لمركز بحثى لأبحاث الإيدز أنشأته فى نيويورك سيدة محبة لعمل الخير تدعى إيرين Irene "Aaron" Diamond ، وكان «هو» هو نجم المؤتمر العالمى الحادى عشر للإيدز والذى عقد فى عام ١٩٩٦ فى مدينة Vancouver فى جنوب غرب كندا.

والآن نأتى إلى السؤال عن شكل وتركيب فيروس الإيدز. (شكل ملون رقم ٧٧). يتخذ فيروس الإيدز شكلا كريا، ويتكون غلافه من طبقتين من جزيئات الدهون، ويتخلل هذا الغلاف نتوءات Spikes بروتينية يتكون كل منها من ساق ورأس. ومن الجدير بالذكر أن ساق كل نتوء تتكون من الجليكو بروتين gp41، بينما يتكون رأس النتوء من الجليكو بروتين gp120. وتعبر الأرقام هنا عن وزن البروتين مقدرًا بالألف دالتون. ويبطن غلاف الفيروس بطبقة من جزيئات البروتين تعرف باسم P17 ، وللفيروس لب Core يحاط بسياج Capsid مخروطى الشكل من مادة بروتينية تعرف باسم P.24 ، ويقع فى داخل هذا السياج شريطين متماثلين من حمض RNA، وعلى هذا فالمادة الوراثية للفيروس هى حمض RNA ويعرف الفيروس بناء على ذلك بأنه retrovirus . ويتكون الجينوم الخاص بفيروس الإيدز من ٩٠٠٠ نيوكليوتيد. ولفيروس الإيدز تسعة جينات يرمز لها بالحروف gag – pol – env – vif – vpr – rev – tat – nef – (vpu or vpx) ويوجد فى الفيروس الإنزيم المعروف باسم «انزيم النسخ العكسى» reverse transcriptase الذى يقوم بنسخ حمض RNA للفيروس إلى حمض DNA بمجرد دخول الفيروس فى الخلية اللمفية، كذلك يحوى الفيروس إنزيمان آخران هما إنزيم الدمج Integrase، وانزيم شطر البروتين Protease.

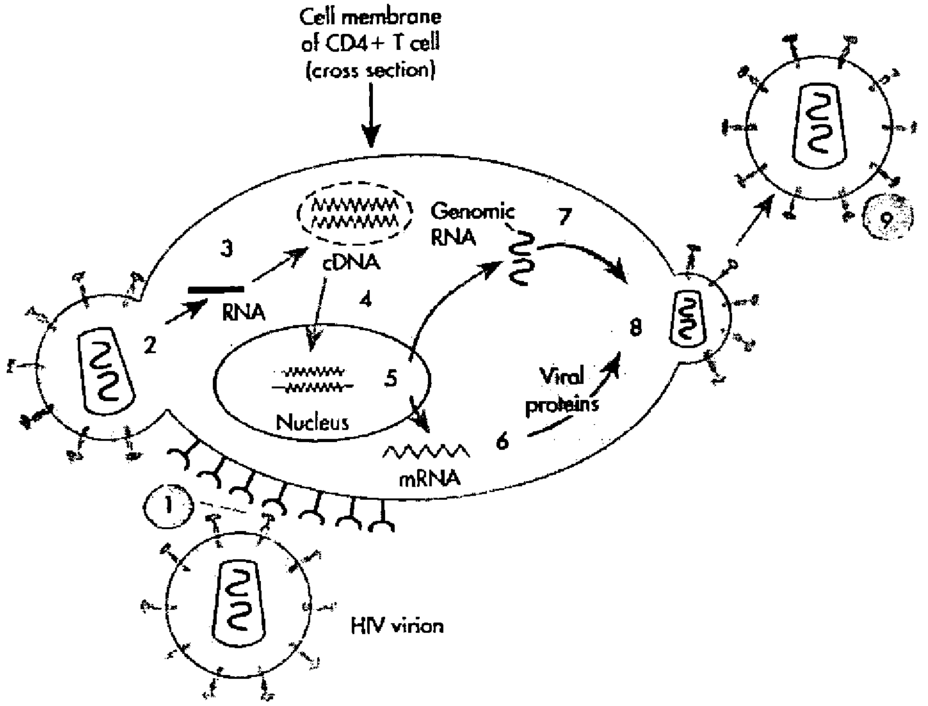
والآن كيف يصيب الفيروس الخلية اللمفية T_4؟ يمسك الفيروس بالخلية T_4 وذلك عن طريق ارتبـاط رؤوس النتـوءات المكـونة من الجليكو بروتين gp120 مـع المسـتقبلات الغشـائية CD_4 الخاصة بالخليـة اللمفية. (شكلى ٧٨، ٧٩) ويتم إتحـاد Fusion الفـيروس مـع الخليـة T_4 ، ويقوم انزيم النسخ العكسى بتخليق حمض DNA ثنائى الشريط وفقا لحمـض RNA الفيروسـى، وذلـك بعـد زوال السـياج capsid المحيـط. ويقـوم انزيـم الدمـج Integrase بربـط حمـض DNA الفيروسى مع حمض DNA الخاص بكروموسومات الخلية اللمفية. ويطلـق علـى المـادة الوراثيـة للفيروس عندئذ اسم المدعم الفيروسى Provirus. يقوم حمض DNA الفيروسى بتخليق حمض m RNA – الذى يترك نواة الخلية اللمفية إلى السيتوبلازم حيث يقوم بتخليق بروتينات الفـيروس، كما يكون حمض DNA الفيروسى المادة الوراثية للفيروس وهى حمـض RNA الـذى يـترك نـواة الخلية إلى السيتوبلازم. يتم بناء فيروسات جديدة باسـتخدام جزيئـات حمـض RNA المخلقـة، كما يقوم إنزيـم Protease بشـطر البروتينـات الفيروسـية المخلقـة إلى أجـزاء تسـاهم فـى تخليـق الفيروسات الجديدة، وفى النهاية تنفصل الفيروسات المخلقة وذلك عن طريق تبرعمها budding من سطح الخلية اللمفية.

تشخيص الإصابة بفيروس الإيدز:

- يمكـن الكشـف عـن الإصابـة بتقنيـة تسـمى Enzyme – Linked Immunosorbent Assay (ELISA) وهى تكشف عن وجود أجسام مضادة. وكما سبق القـول فـإن الأجسـام المضـادة لا تفرز إلاّ بعد فترة من الإصابة، ولذا فإن هذا الكشف يستخدم بعد مرور فترة مـن الشـك فـى الإصابة بالفيروس.
- يمكن الكشف معمليا عن وجود بروتينات وجليكـو بروتينـات الفيروسـات عـن طريـق تقنيـة تعرف باسم «الالتقاط الغربى» Western blot assay.
- يمكن الكشف عن وجود المادة الوراثية للفيروس وذلك بتطبيق تقنية تفاعل البلمـرة المتسلسـل Polymerase Chain Reaction . وميزة هذه التقنية أنه يمكن تطبيقـها مبكـرًا عقـب الإصابـة المحتملة وذلك حتى قبل تكوين الأجسام المضادة.

علاج المرضى:

حتى الآن فإن مرض الإيدز يستعصى على الشفاء Cure، ولكن قامت شركات الأدوية بإنتـاج عدد من العقاقير التى حققت نجاحات معملية ولكنها فشـلت علـى أرض الواقـع. إلاّ أن بعـض العقاقير ساعدت إلى حد ما. علـى تقليـل معانـاة المرضـى وعـدم التعجيـل بوفاتـهم، ومـن هـذه العقاقير.



(شكل ٧٩) دخول وتكاثر فيروس الإيدز داخل الخلية اللمفية التائية من الطراز CD_4^+:

(١) ارتباط الفيروس بالخلية. (٢) دخول الفيروس داخل الخلية. (٣) تخلص الفيروس من غلافة ونسخ عكسى لحمض RNA الخاص به إلى DNA. (٤) جزىء DNA بشريطيه يدخل إلى نواة الخلية. (٥) يندمج DNA ذو الأصل الفيروسى مع DNA الخاص بالخلية ثم يعمل DNA الفيروسى على نسخ m-RNA الذى يحمل شفرات تكوين اللب البروتينى للفيروس. (٦) يقوم m-RNA الفيروسى بترجمة البروتينات التى تلزم لتكوين اللب البروتينى للفيروس. (٧) يتم نسخ جينوم RNA الفيروسى ويخرج إلى السيتوبلازم . (٨) يتحد RNA الفيروسى مع اللب البروتينى للفيروس ويتم تبرعم للفيروس عبر الغشاء الخلوى للخلية (٩) فيروس جديد نتج عن التبرعم من خلية CD_4^+ المصابة.

- فى مارس ١٩٨٧ اعتمد أول عقار للإيدز تحت اسم AZT (zidovudine) ثم اعتمد عقار آخر باسم 3TC (lamivudine) وكل من العقارين يعمل على تثبيط تخليق RNA الفيروسى للمادة الوراثية DNA عقب غزو الفيروس للخلية اللمفية.
- عقار Integrase inhibitor وهو يثبط عملية دمج DNA الفيروسى مع DNA الخاص بالخلية المصابة.
- عقاقير مثبطة لإنزيمات Proteases التى تقوم بإعداد بروتينات الفيروسات الجديدة قبل انطلاقها من الخلية المصابة، وقد صرح فى ديسمبر ١٩٩٥ باستخدام عقار Sequinavir (Invirase) الذى تنتجه شركة Hoffmann – La Roche، وفى فبراير ١٩٩٦ صرح بعقار

(Indinavir (Crixivan الذى تنتجه شركة Merck، وعقار Ritonavir الذى تنتجه شركة Abott، وكلها تعمل وفقا لنفس الهدف.

وكانت قدرة فيروس الإيدز على أن يطفر مغيرا صفاته من أهم العوامل التى أدت إلى فشل بعض العقاقير. مما حدى بالعلماء إلى تجربة استخدام (مجموعة) من العقاقير - فيما يسمى كوكتيل Cocktail - (معا) - وقد أعطى ذلك بالفعل نتائج أفضل. وقد أعلن نجاح هذا الأسلوب فريقان للبحث أولهما بقيادة روبرت سيليكيانو Robert Siliciano من Johns Hopkins University School of Medicine، دوجلاس رتشمان Douglas Richman من San Diego School of Medicine . وقد عرف هذا الأسلوب العلاجى باسم (Highly - active anti - retroviral therapy - HAART) ، إلاً أن الآمال سرعان ما تضاءلت، إذ أن كثيرا من المرضى أصبحوا يعانون من قسوة التأثيرات الجانبية لهذه العقاقير. فضلا على ذلك فإن التكلفة العالية للعقاقير المستخدمة حالت دون استخدام هذا الأسلوب فى الدول غير الغنية، ذلك أن علاج الفرد سنويا يتكلف ٢٠,٠٠٠ دولار فى السنة. ومن المفارقات أن ٩٠٪ من المبالغ التى تصرف لعلاج المرضى فى العالم تذهب إلى ١٠٪ فقط من المرضى، وهم فقط مواطنو الدول المتقدمة.

والأهم من ذلك أن هذا الأسلوب العلاجى إذا كان قد نجح فى الحد من وجود الفيروس فى الدم، فإنه فشل فى القضاء على الفيروسات المختبئة فى الخلايا اللمفية CD_4 الموجودة داخل العقد اللمفية. وفى مؤتمر دولى للمناعة عقد فى نيودلهى فى أكتوبر ١٩٩٨ أعلن فوكى Antony Fauci مدير المعهد القومى للحساسية والأمراض المعدية فى Bethesda أن إعطاء المصابين مادة (Interleukin - 2 (IL - 2 يعمل على إخراج الفيروسات من مخابئها وبالتالى يجعلها عرضه للتأثر بمجموعة العقاقير المستخدمة (الكوكتيل).

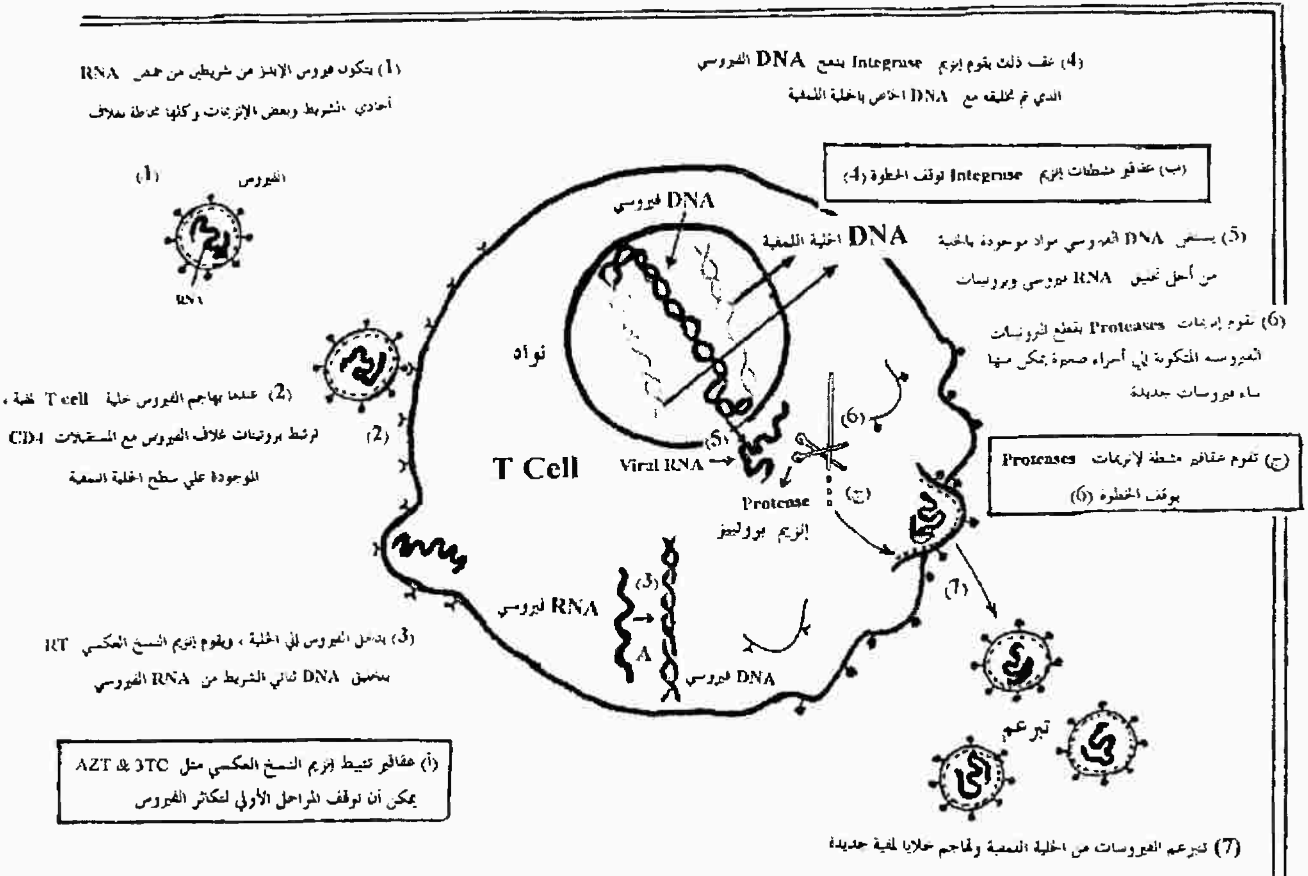
وكان Ho وبالتعاون مع روبرت سكولى Robert Schooley من المركز الطبى فى دنفر Denver بجامعة كلورادو قد نجحا فى تجارب معملية قدما فيها للفيروس مادة بروتينية هى CD_4 ليتعلق بها كطعم بدلا من تعلقه بالبروتين نفسه الموجود على سطح الخلايا اللمفية من طراز CD_4 ، إلاً أنهما عندما قاموا بتطبيق ذلك على المرضى كان الفشل حليفهما.

وقد عرضت مجلة Nature فى عددها الصادر فى ١٨ مايو ٢٠٠٠ مشكلة عدم قدرة العقاقير المستخدمة على تخليص الجسم من الفيروس كلية، حيث أنه يظل مختزنا فى خلايا CD_4 وخلايا أخرى. وبينما أعلن سليكيانو Robert Siliciano وبعض علماء آخرون أنه لا أمل للعلم فى القضاء على هذه المخازن Reservoirs، وأن الفيروس سيظل بالجسم مدى الحياة، فإن العالم الشاب (هو Ho) كان متفائلا بإمكانية ذلك مستقبلا. وقد علق (جالو Gallo) على الأمر بطريقة أخرى فقال: (إننا إذا تمكنا من إيجاد علاج بسيط ورخيص وغير سام وليس له أعراض

جانبية، وذو تأثير يمتد مدى الحياة ولكن من جانب آخر ليس لديه القدرة على استئصال الفيروس من جسم المصاب، فإن الأمر يكون مقبولا ولا بأس به).

وأمام المشاكل المختلفة التى اعترضت نجاح العقاقير فى علاج مرض الإيدز وأيضا بسبب الخطورة المحدقة بكل من يتعرض للعدوى به كان الاتجاه الثانى للدراسات العلمية هو التوصل إلى لقاح Vaccine يقى من الإصابة بالفيروس. وكان الرئيس الأمريكى «بيل كلينتون» طالب فى مايو ١٩٩٧ بأن يتم التوصل إلى لقاح ضد الإيدز فى مدى عقد واحد. وفكرة اللقاحات تعتمد على إعطاء الأفراد الميكروب فى صورة ضعيفة أو صورة غير ممرضة مما يؤدى إلى تحفيز الجسم على إنتاج أجسام مضادة تقى الشخص من أى غزو محتمل لهذا الميكروب. ويتفق ذلك مع القول المأثور للفيلسوف الألمانى نيتشه Nietzche's dictum «ما لا يقتلنى يجعلنى أقوى What does not kill me makes me stronger . إلاً أن الأمر لا شك يختلف مع فيروس الإيدز، وصدق العالم الشهير رولاند دسروسيرز Roland Desrosiers من مدرسة طب هارفارد Harvard Medical School عندما تساءل عام ١٩٩٨ «من ذا الذى لديه استعداد لأن يحقن بفيروس إيدز حتى لو كان مضعفا؟!» .

وللخروج من هذا المأزق نشأت فكرة الاعتماد على حقن البروتين المميز للفيروس فى الجسم مما ينشأ عنه توليد الأجسام المضادة، ولتحقيق ذلك تم تخليق الجين المسئول عن البروتين المعروف باسم gp120 الموجود فى رؤوس النتواءات التى تغطى سطح الفيروس والتى بها يرتبط مع الخلايا اللمفية (شكل ٧٨) . وبالفعل حقنت خلايا بهذا الجين المخلق واستخدم البروتين الناتج كلقاح. وكان هذا أول لقاح ضد مرض الإيدز وعرف باسم Aidsvax، وقد وافقت إدارة الغذاء والعقاقير الأمريكية U.S. Food and Drug Administration (FDA) فى عام ١٩٩٨ على تجربة هذا اللقاح على ٥٠٠٠ متطوع أمريكى، ٢٥٠٠ متطوع من تايلاند فيما اعتبر نجاحا حققه Donald Francis مدير الشركة المنتجة للقاح. ومما يؤسف له أن الأجسام المضادة التى نتجت فى الأفراد الذين عوملوا باللقاح لم تكن متوافقة ضد بروتينات الفيروس، ذلك أن بروتينات gp120 للفيروس سريعة الطفور. ومن ناحية أخرى فقد فشلت أيضا محاولات استخدام بروتينات سياج اللب الداخلى للفيروس كلقاح. ومن ضمن المحاولات المستميتة للعلماء بهدف الحصول على لقاح واقى ما قام به عام ١٩٩٢ رولاند ديسروسيرس Ronald Desrosiers وزملاؤه حيث قاموا باستئصال الجين nef من فيروس إيدز القردة (SIV)، وعندما قاموا بحقن هذا الفيروس فى قردة «ماكا» macaques لم تظهر أعراض المرض على القردة، فقاموا بحقن القردة بعد ذلك بالفيروس (SIV) العادى، فلاحظوا أن القردة ظلت فى حالة صحية جيدة، وهكذا نجح «ديسروسيرس» وزملاؤه فى الحصول على لقاح ناجح للقردة - كما أثبتوا أن الفيروس الذى ينقصه الجين nef لا يستطيع أن يطفر ويحير العلماء.



شكل (٨٠) : دورة فيروس الإيدز وكيف يمكن إيقافها

ولكن لازال الإنسان عاجزا عن إنتاج لقاح ليحمى نفسه من فيروس الإيدز. كما أنه لازال عاجزًا عن إنتاج عقار يشفى Cure من هذا المرض.

ويوضح شكل (٨٠) كيفية القضاء على الفيروس فى مراحل دورته منذ غزوة للخلية. ومن ناحية أخرى فقد أجريت دراسات على كيفية حماية المواليد من المرض إذا ما كانت أمهاتهم مصابات بالفيروس، وقد حققت هذه الدراسات نجاحات جزئية.

وفى ٢٢ مايو ١٩٩٩ نشر «رودنى هوف»، «جيمس ماكنمارا» Rodney Hoff and James McNamara – من المعهد القومى للحساسية والأمراض المعدية فى الولايات المتحدة الأمريكية – مقالا فى مجلة The Lancet يقترحان فيها استخدام مجموعة العقاقير المضادة للفيروس والمعروفة باسم (HAART) ثم معاملة المريض باللقاح مع الاستغناء عن العقاقير عقب ذلك تجنبا لأسعارها المرتفعة وما تسببه من أعراض جانبية.

وحتى الآن لا يوجد وسائل للحد من انتشار المرض سوى التأكد من أن الدم الذى ينقل إلى محتاجيه خال من الفيروس، وكذلك الالتزام بالسوى من السلوك فيما يختص بالممارسة الجنسية.

بيولوجيا الأورام

تنشأ الأورام Tumours or Neoplasia من تكاثر خلوى لا يخضع لضوابط، وغير مطلوب تركيبيا أو وظيفيا، وخلايا الورم لا تتجانس مع الأنسجة الطبيعية حولها، ولا يتلاشى الورم عند زوال المسبب له. وقد يكون الورم حميدا Benign أو سرطانيا Cancerous or malignant. وإذا كان الورم سرطانيا فإنه يسبب تدميرا للأنسجة المحيطة به كما يسبب نزفا وفقر دم وتقرحات تؤدى إلى سهولة الإصابة بالعدوى الميكروبية. وقد يؤدى الورم السرطانى إلى انسداد فى بعض الممرات الحيوية لبعض لأعضاء الجسم مثل الأمعاء والكلى والرئات. وإذا ما أصاب الورم السرطانى اللسان أو البلعوم أو المرىء تعذر تناول الطعام، وإذا أصاب المعدة أو الأمعاء أو الكبد أو البنكرياس تعذر هضم الطعام، ويؤدى أى من ذلك إلى سوء تغذية قد تؤدى بالمريض لأن يصبح هزيلا وهى حالة تعرف باسم Cachexia. كما يؤدى سرطان الغدد الصم إلى اضطراب فى التوازن الهرمونى، وفى الحالات المتقدمة يعانى المريض من ارتفاع درجة حرارة الجسم Pyrexia كما يستشعر الكثير من الألم. ومما يسترعى الانتباه أن ورما سرطانيا يصيب عضوا غير حيويا مثل القدم أو اليد يمكن أن يؤدى أيضا إلى الوفاة.

وفى إحصائيات عام ١٩٩٨ قدر أن ٦,٦ مليون فرد يموتون سنويا فى العالم مرضى بالسرطان، منهم ٥٦٠,٠٠٠ فى الولايات المتحدة وحدها، حيث يتم تشخيص ١,٤ مليون حالة جديدة كل عام. ويمثل السرطان السبب الثانى لحالات الوفاة بعد أمراض القلب فى الولايات المتحدة - ويعتقد أنه سيكون السبب الأول بقدوم عام ٢٠٢٠. وكان الرئيس الأمريكى الأسبق ريتشارد نيكسون قد أطلق فى السبعينيات شعار «الحرب ضد السرطان».. ورغم بلايين الدولارات التى صرفت ومئات الأبحاث التى أجريت فلازال مرض السرطان يهدد البشرية. (شكل ملون رقم ٨١).

وفى سبتمبر عام ١٩٩٨ قامت مظاهرة سلمية فى واشنطن العاصمة تطالب بالمزيد من الأبحاث العلمية حول السرطان - وفى العام نفسه طالب المعهد القومى للسرطان فى الولايات المتحدة بتعاون مشترك بين الكيميائيين والمهندسين والفيزيائيين وعلماء المواد من (غير) المعنيين بالأبحاث فى المجال الطبى أن يشاركوا فى الحرب ضد السرطان.

وقد عزيت الإصابة بالسرطان إلى مسببات شديدة التنوع منها الملوثات البيئية الناتجة عن الصناعة واستخدام المبيدات ومنها التدخين والتعرض للإشعاع أو الإصابة بالفيروسات. كذلك

عزيت بعض السرطانات إلى الإصابة ببعض الطفيليات غير الفيروسية وإلى المواد الكيميائية المضافة للأغذية - بل أن بعض الأغذية عزى إليها أنها مسرطنة. ويتضح من ذلك أننا خلال حياتنا نسبح فى بحر من المسببات السرطانية، وأنه فقط بحسن الحظ - وليس بحسن التدبير - يمكن لبعضنا أن ينجح فى أن يفارق الحياة لأسباب أخرى غير السرطان!!

ومن المعروف أن هناك نوعين من الأورام هما:

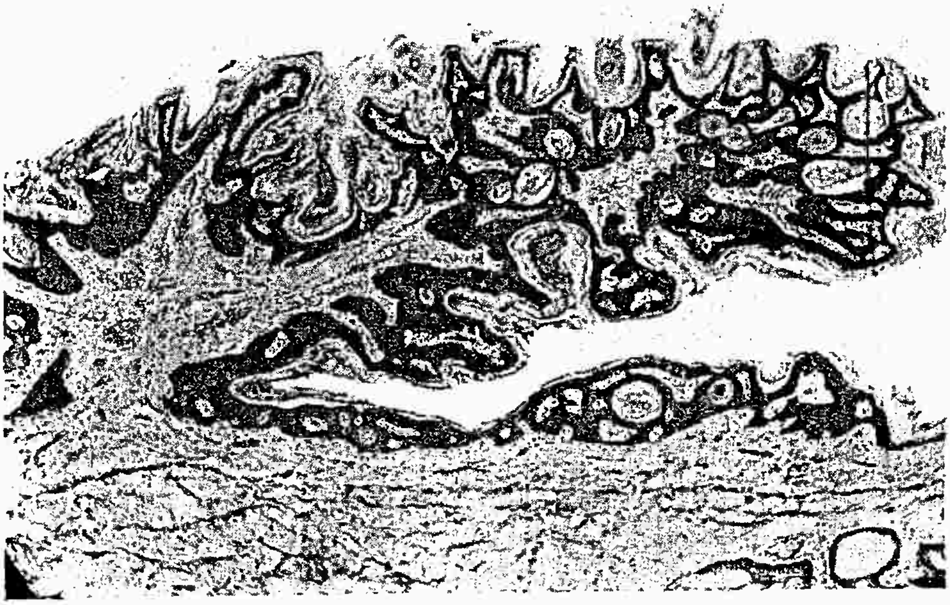
أورام حميدة (غير انتشارية) Benign or innocent tumors (non- invasive)

لا تودى الأورام الحميدة عادة بحياة المصاب إلاّ إذا سببت ضغطا على عضو مرتبط بالوظائف الحيوية بالجسم كالقصبة الهوائية أو المخ. وتتميز الأورام الحميدة بعدم انتشارها إلى مواقع أخرى بالجسم non – invasive ، وبأن خلايا الورم تشبه خلايا النسيج الذى نشأ منه الورم. وتتشكل الأورام الحميدة داخل النسيج على هيئة جسم كرى أو بيضاوى تفصله حدود واضحة عن النسيج المحيط Capsulated . أما الأورام الحميدة السطحية فهى تكون حلمات Papillae. ولتسمية الورم الحميد عادة ما تضاف الحروف ''oma'' لنهاية اسم النسيج المصاب. ومن أمثلة الأورام الحميدة: ورم الأوعية الدموية الحميد haemangeioma ، ورم الأوعية اللمفية الحميد lymphangeioma . ويجمع النوعين معا تحت اسم ورم الجهاز الوعائى الحميد Angeioma، الورم الحلمى الحميد للنسيج الطلائى Papilloma، الورم الغدى الحميد adenoma، ورم العضلات الحميد myoma، ورم العظم الحميد Osteoma، ورم النسيج الدهنى الحميد lipoma، ورم النسيج الليفى الحميد fibroma.

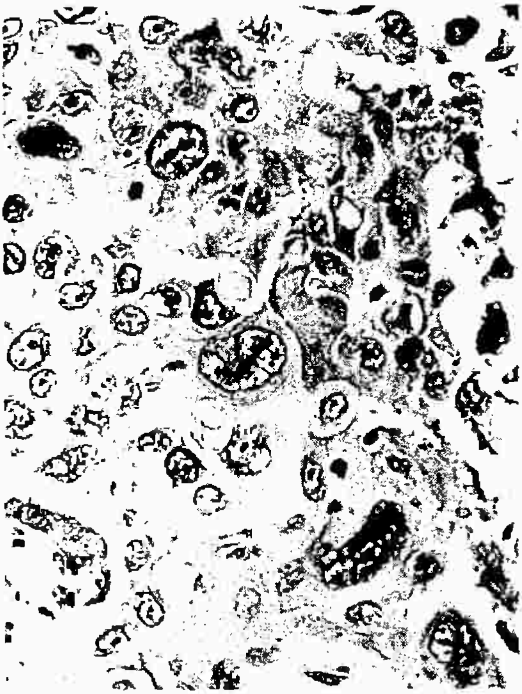
وقد تتحول الأورام الحميدة إلى أورام سرطانية.

أورام سرطانية Malignant tumours (Cancer)

تؤدى الأورام السرطانية عادة إلى وفاة المصاب. وتتميز الأورام السرطانية بأنها تنتقل من موقع الورم الأولى primary tumour إلى أماكن أخرى بالجسم - عن طريق الدم أو اللمف مثلا - لتتكاثر هناك وتنشأ بذلك أورام ثانوية Secondary tumours . ويوصف هذا النشاط للورم السرطانى باسم «التفشى السرطانى» Metastasis، فكثيرا ما نجد الكبد والرئات وقد انتقل إليهما سرطان من أعضاء أخرى بالجسم، كما نجد أن سرطانات الثدى والرئات وغدة البروستاتا والكلى والغدة الدرقية وقد انتقلت إلى العظم، أو أن سرطانات الرئات والثدى قد انتقلت إلى الغدد جار كلوية. وتوصف الأورام السرطانية لهذا السبب بأنها غازية Invasive.



(شكل ٨٢) ورم حلمى فى الجلد **skin papillome**



شكل ٨٣) ورم سرطانى من طراز
squamous-celled carcinoma .
لاحظ تفاوت أحجام الخلايا - وكبر غير عادى لحجم الأنوية . وكذلك وجود خلايا متعددة الأنوية.

ومن الجدير بالذكر أن خلايا الورم السرطانى لا تشبه خلايا النسيج الذى نشأ منه الورم. وهى تتميز بعدم تجانس أشكالها وأحجامهاPleomorphism(شكلى٨٢، ٨٣)، كما تتميز هذه الخلايا بكبر أحجام أنويتها ودكنتها وكبر أحجام النويات بها. ويلاحظ عند فحص الورم السرطانى وجود الكثير من الخلايا فى حالة انقسامmitotic activity. ويتميز نسيج الورم السرطانى بعدم انتظام خلاياه فى بناء محدد له تكوين وظيفى مميز، بمعنى أن الخلايا تتجاور عشوائيا.

وتوصف الخصائص الخلوية والنسيجية للورم السرطانى السالفة الذكر بأنها «انعدام التميز الخلوى» Anaplasia، وذلك تشبيها لها بالخلايا الجنينية.

وكثيرا ما نجد اضطراب فى أعداد الكروموسومات فى الخلايا السرطانية. وفى حالة سرطان الدم المعروف باسم Chronic myeloid leukaemia نجد بتر أو فقد لجزء من الكروموسوم رقم (٢١). وبصفة عامة هناك خصائص معينة للخلايا السرطانية تفرقها عن الخلايا الطبيعية.

وللورم السرطانى شكل غير منتظم، حيث تبرز منه امتدادات تتخلل النسيج المحيط، وتوصف طريقة نمو السرطان هذه بأنها نمو عن طريق التخلل growth by permeation or infiltration . ولعل وصف الورم بأنه سرطانى نشأ من تشبيهه بحيوان السرطان crab الذى تبرز من بدنه العديد من الأرجل. ولا يفصل الورم السرطانى حدود واضحة عن النسيج المحيط non capsulated –. ويتميز الورم السرطانى بصفة «الرجوع recurrence» ، حيث أن علاج الورم بالإشعاع أو الجراحة لا يعنى استئصال شأفة المرض، ذلك أن بعض الخلايا السرطانية تكون قد انتقلت إلى مكان آخر فيما يعرف باسم Metastasis ويمكن لهذه الخلايا السرطانية الكمون بالجسم لسنوات قد تزيد عن العشرين عاما – ثم بعد ذلك تعاود النشاط من جديد وتتكاثر لتكون ورما سرطانيا.

ويطلق على الورم السرطانى الناشئ من نسيج طلائى اسم كارسينوما Carcinoma – وهو يشكل حوالى ٩٠٪ من السرطانات التى تصيب الإنسان، كما يطلق لفظ «ساركوما» Sarcoma على الورم السرطانى الناشئ من نسيج ضام مثل العظام والغضاريف والأربطة وكذلك ذلك الحادث فى العضلات – وهذا الطراز نادر الحدوث فى الإنسان – أما لفظ «ليوكيميا» Leukemia فيقصد به السرطان الحادث فى الخلايا المكونة لخلايا الدم – كما يعنى لفظ «ليمفوما» Lymphoma سرطان خلايا الجهاز المناعى. والطرازين الأخيرين يمثلا حوالى ٨٪ من السرطانات التى تصيب الإنسان.

اختلاف احتمالات الإصابة بالمرض:

تناولت دراسة نشرت فى نوفمبر ١٩٩٧ فى مجلة Science إتجاها جديدا فى التعامل مع الأمراض السرطانية، وذلك عن طريق الحماية من الإصابة لدى الفئات الأكثر تعرضا عن طريق العقاقير Chemoprevention.

وفى عام ١٩٩٧ نشر «فريديريكا بريرا» Frederica P. Perera من مدرسة الصحة العامة بجامعة كولومبيا بحثا أوضح فيه أن الإصابة بالسرطان فضلا على علاقتها بالجينات والظروف البيئية، فإن لها علاقة أيضا بالعمر والجنس وكذلك بالنواحى العرقية Ethnicity.

فمن المعروف الآن أن الأطفال أكثر عرضه للسرطان بسبب سهولة تأثرهم بالمؤثرات البيئية المسرطنة نظرًا لعدم التوظيف الكامل لجهازهم المناعى، وعلو نسبة مايدخل أجسامهم من ملوثات عن طريق الهواء أوالغذاء بالنسبة لأوزانهم، وأيضا بسبب المعدل العالى للانقسامات الخلوية اللازمة لنمو أجسامهم، وقد أوضحت الدراسات العلمية أن الأطفال الرضع يدخل إلى أجسامهم نسبة عالية من مركبات الديوكسين Dioxin المسرطنة عن طريق لبن الأم. ومن ناحية أخرى فإن الشيخوخة تزيد فيها معدلات الإصابة بالسرطان نتيجة ضعف الجهاز المناعى والاضطرابات الهرمونية والخلوية التى تصاحب الشيخوخة ولضعف آلية التخلص من السموم لديهم.

كما أن هناك علاقة بين التعرض للمؤثرات البيئية وعمر الفرد عند التعرض، فعلى سبيل المثال فإن التدخين المبكر للسجائر يزيد من فرص الإصابة بسرطان الرئة والمثانة وكذلك لسرطان الثدى لدى الإناث، كما أن تعاطى الإناث صغيرات السن لحبوب منع الحمل يزيد من فرصة إصابتهم بسرطان الثدى.

وقد أثبتت الإحصائيات أن الإصابة بالسرطان بصفة إجمالية عامة يشيع فى الذكور بنسبة أكبر من نسبة وجوده لدى الإناث، ولكن إذا ما تعرض الذكور والإناث لمسببات مرضية بيئية معينة بنفس القدر، فإن معدل الإصابة تكون أعلى فى الإناث. ومن ناحية أخرى يشيع سرطان الرئة لدى الإناث بعد انقطاع الطمث تحت تأثير التدخين الذى يتفاعل مع العقاقير البديلة لهرمون الاستروجين التى تتعاطاها بعض السيدات لعلاج هشاشة العظام لديهن.

وقد أوضحت دراسة نشرت فى ملحق العدد (١٠٣) لعام ١٩٩٥ من مجلة Environ Health Prospects أن معدلات الإصابة بسرطان الغدة الدرقية والحوصلة المرارية أعلى فى النساء عنها فى الرجال، كما أنه لو تعرض الرجال والنساء لقدر متساو من دخان السجائر فإن أعداد النساء المصابات بسرطان الرئة ستزيد عن أعداد الرجال المصابون بنسبة تتراوح بين ١,٣ - ٣ مرات، كما دلت على ذلك دراسة نشرت فى العدد (١٦) لعام ١٩٩٥ من مجلة Carcinogenesis وأخرى نشرت فى العدد (٨٨) لعام ١٩٩٦ من مجلة J. Nat Cancer Inst.

كذلك أثبتت الإحصائيات فى الولايات المتحدة الأمريكية أن المصابين بسرطان المرىء تبلغ نسبتهم في الأمريكان السود ثلاثة أضعاف نسبة المصابين به من الأمريكان البيض، وأن المصابين بسرطان الكبد والمعدة تبلغ نسبة المصابين به فى الأمريكان السود ضعف المصابين به من الأمريكان البيض، كما تبلغ نسبة الزيادة لدى السود ٥٠٪ فى حالات سرطان البلعوم والحنجرة والرئة والبروستاتا والبنكرياس، وعلى العكس من ذلك تزيد نسبة السرطان لدى البيض عن السود فى حالات سرطان الجلد والدم والرحم والغدة الدرقية والمبيض والخصى والمخ. كما أثبتت الدراسات أن الأمريكيين من أصول أسبانية أقل إصابة بالسرطانات من الأمريكيين البيض أو السود.

ونحن لو تتبعنا العوامل التى تؤدى إلى حدوث الأورام السرطانية. لوجدناها متنوعة إلى حد كبير. وفيما يلى استعراضا لبعض هذه العوامل:

١ - التعرض لمواد كيميائية معينة:

يرجع الفضل فى الإشارة إلى بعض المواد الكيميائية كسبب يرجع إليه نمو الأورام السرطانية إلى ما لاحظه العالم الإنجليزى «بوت» pott فى القرن الثامن عشر من ارتباط تراكم السناج فى تغضنات كيس الصفن (المحيط بالخصيات) لدى العاملين فى تنظيف المداخن وارتفاع إصابة هؤلاء العمال بأورام سرطانية فى هذا المكان من الجسم، وكذلك ارتباط تعود وضع صيادى السمك للدوبار المعالج بالقاربين شفاههم أثناء قيامهم بإصلاح شباك الصيد وارتفاع إصابة هؤلاء الصيادين بأورام سرطانية فى شفاههم. وفى عام ١٩١٥ قام العالم اليابانى ياماجيوا Yamagiwa (بإحداث) سرطان لأول مرة فى التاريخ وذلك عن طريق طلاء آذان الأرانب بمادة القار يوميا لمدة ستة شهور. وفى عام ١٩٣٢ تمكن كيناواى وزميله كوك Kennaway and Cook من فصل مادة «بنزبيرين» benzpyrene من القار وأثبتا أنه ذو نشاط سرطانى عال. وتستخدم الآن مادة تشبهها تسمى «دايبنزاثتراسين» 1 : 2 : 5 : 6 dibenzanthracene لإحداث السرطان فى التجارب المعملية.

وقد أثبتت الدراسات العلمية الطبيعة المسرطنة لكل من مركبات Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) الناتجة عن حرق الوقود الحفرى (الفحم والبترول) وكذلك مركبات aromatic amines الموجودة بدخان السجائر.

ومن ناحية أخرى ينصح بعدم ملامسة اللحم للفحم عند إجراء الشواء، حيث أن ذلك يؤدى إلى تواجد مادة benzopyrene فى اللحم – وهذه المادة تحولها انزيمات aryl hydrolases الموجودة بالكبد إلى مادة 5 , 6 – epioxide المسرطنة.

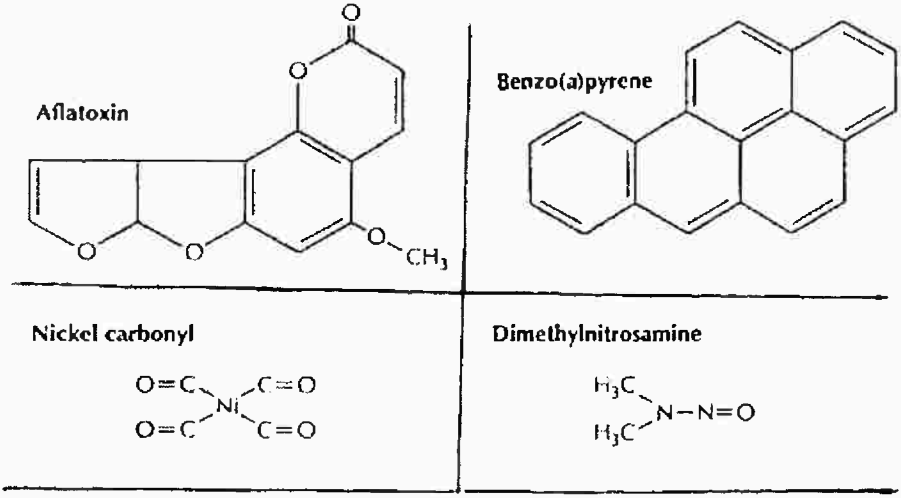
وتعرف الآن قوائم طويلة من الكيماويات المسرطنة. والتى يستخدم بعضها فى الكثير من الصناعات – ومنها أيضا بعض مبيدات الآفات التى تستخدم لحماية المحاصيل الزراعية –

ومنها كذلك المواد المضافة للأطعمة Food additives مثل المواد الحافظة ومكسبات اللـون والطعم والرائحة. وكثيرا ما يلاحظ أن تغييرا طفيفا فى التركيب الكيميائى لمادة غير مسـرطنة يمكـن أن يحولها إلى مادة مسرطنة.

كما أن هناك عناصر أو مجاميع كيميائية - تنتج عن بعـض التفـاعلات الكيميائيـة العاديـة بالجسم - يطلق عليها اسم الشوارد الحرة Free Radicles وجد أنـها تسـبب السـرطان، ويتمـيز كل منها باحتوائه على إلكترون واحد فى المدار الخارجى من مدارات الإلكترونات. ومـن أمثلـة ذلك ($H^{\cdot}$) ، ($OH^{\cdot}$) الناتجان عن تحلـل المـاء، وكذلـك ($O^{\cdot}_2$) النـاتج عـن اخـتزال الأوكسـجين الجزيئى، ومجموعة ($OH^{\cdot}$) الناتجة عن تفاعل الحديـدوز مـع فـوق أكسـيد الهيدروجـين، وقـد يتعرض الجسم لمواد معينة فى البيئة فيحولها الجسم إلى أحد الشوارد الحرة، مثال ذلك تحـول رابع كلوريد الكربون (CCL_4) إلى الشارد الحر ($CCl^{\cdot}_3$) .

ومن الجدير بـالذكر أن العـاملين فـى مجـال إنتـاج القـار والسـناج Soot والبـترول معرضـين لسرطان الجلد - ويسبب كل مـن غـاز الخـردل Mustard gas والكـروم والنيكـل سـرطان الرئـة والحنجرة، ويسبب الاسبستوس asbestos أوراما فى الرئة وغشاء البلورا المحيط بالرئة. وتسبب مادة Thorotrast سرطان الكبد، وتسبب مركبات الزرنيخ سرطان الجلد والرئة، ويسبب البنزين سرطان الدم، وتسبب أملاح الكادميوم سرطان البروستاتا والرئة، ويسبب رابع كلوريـد الكربـون سرطان الكبد، ويسبب الرصاص سرطان الكلـى وتسـبب مـادة كلوريـد الفنيـل Vinyl chloride سرطان الكبد والرئة والمخ. كما أن العاملين فى مجال أصباغ الأنيلـين معرضـين لسـرطان المثانـة لاحتواء هذه الأصباغ على مادةNaphthylamine.ويلاحظ أن هذه المادة لا تسبب هذا الضـرر فـى الفئرانmiceأو الجرذانRats.ويتضح من ذلك أن حيوانات التجارب ليست مماثلة للإنسان دائمـا فى الحكم على التجارب العملية فى مجال السـرطان. وقـد اكتشـف «دانيـل نيـبرت» Daniel Nebert وزملائه من المركز الطبـى بجامعـة سنسـناتى University of Cincinnati الأمريكيـة أن هناك جينا على الكروموسوم رقم(١٥)يحول مادة معينة بدخان السجائر إلى مادة مسرطنة تسبب سرطان الرئة. وبالطبع فإن سيئو الحظ من المدخنين هم الذين يحملون هذا الجين. وفضـلا علـى ذلك فإن من يدخنون البايب يعرضون شفاهم وألسنتهم إلى حرارته المرتفعة مما يسـبب السـرطان لهذه الأعضاء أيضا. ومن الطريف أن ختان الذكور يقى من سـرطان القضيـب حيـث أنـه يعمـل على تجنب تراكم مادة اللخن Smegma المسرطنة داخل القلفة التى تزال عند إجراء الختان.

ومن ناحية أخرى فإن مادة أفلاتوكسين ب١ (Aflatoxin B_1) (شـكل ٨٤) - وهـى إفـرازات فطر «أسبرجللس فلافس» *Aspergillus flavus* - تسبب سرطان الكبد - وهذا الفطـر ينمـو علـى الحبوب النباتية مثل البقول إذا ما تم تخزينـها فـى مخـازن رطبـة ممـا يسـبب أخطـارا للذيـن يتغذون عليها. وكانت العليقة الملوثة بهذا الفطر هى السر وراء نفوق الآلاف من الطيور الداجنـة فى بريطانيا فى عام ١٩٦٠.



(شكل ٨٤) التركيب الكيميائى لبعض المواد الكيميائية المسرطنة

وفى سبتمبر عام ١٩٨٣ نشر «بروس أميس» Bruce N. Ames من قسم الكيمياء الحيوية بجامعة كاليفورنيا بحثا فى مجلة Science عن الأطعمة المسببة للسرطان، وتلك التى تحمى من الإصابة بهذا المرض، ومن هذه المركبات الأخيرة فيتامين E، ومادة بيتا كاروتين B – Carotene، والسيلينيوم Selenium والجلوتاثيون glutathione وحمض الأسكوربيك Ascorbic Acid. وفى أبريل ١٩٨٧ نشر «بروس أميس» وزملائه مقالة مرجعية فى مجلة Science عن العوامل المختلفة التى توجد بالبيئة المحيطة ويمكن أن تسبب السرطان ومنها الملوثات بالهواء والعقاقير والأطعمة وغير ذلك. وفى الغرب نجد الصحافة تقدم العلوم بصورة جذابة ودقيقة ليستفيد منها العامة. ففى عدد ٣٠ نوفمبر ١٩٩٨ من مجلة نيوزويك Newsweek كانت العلاقة بين السرطان والغذاء هى موضوع الغلاف. وذكرت المجلة بعض النباتات التى تحمى من السرطان تحت عنوان – Eat to Beat – مثل الثوم ونبات يشبه القرنبيط يسمى Broccoli والخضروات والعنب الأحمر والفواكه بصفة عامة والأسماك مثل التونا والسلمون والمكريل – وحذرت المجلة من الأطعمة الغنية بالدهون ومن اللحم المشوى على الفحم.

وأحيانا يرتبط تكون الورم السرطانى بسوء التغذية ومثال ذلك عندما تعطى مركب Paradimethylaminoazobenzene لأفراد تنقصهم مادة الريبوفلافين riboflavin – حيث أنها ضرورية حتى يستطيع الكبد التخلص من تأثير هذا المركب المسرطن.

وتشير بعض الدلائل على أن هناك هرمونات تحفز على ظهور السرطان فى أعضاء معينة. ومن المعروف أن هرمون التستسترون الذى تفرزه الخصية يعمل على تفاقم سرطان البروستاتا، وأن بتر خصيتى المريض Castration يعمل على تحسن حالته. وتعطى الآن هرمونات مضادة لهرمون الخصيات مثل Stilboestrol بدلا من عملية الخصى مما يعمل على إخماد النشاط السرطانى.

٢ - التعرض للإشعاع المؤين:

أثبتت الدراسات أن التعرض لجرعة كبيرة من الإشعاع أو لجرعات صغيرة متكررة يسبب أوراما سرطانية. وهذا يستلزم الحذر عند التعرض لهذه الإشعاع سواء للأغراض الشخصية أو العلاجية. كما أن العاملين فى مجال النظائر المشعة معرضون للمخاطر نفسها.

كما أن الذين ورثوا المرض الجلدى المسمى Xeroderma Pigmentosum يكون لديهم استعداد لسرطان الجلد تحت تحفيز التعرض لضوء الشمس.

٣ - التعرض للطفيليات:

وفى عام ١٩٩٩ أصدرت مطبعة جامعة اكسفورد فى نيويورك كتابا بعنوان «الميكروبات والإصابة بالسرطان» Microbes and Malignancy وهو يسلط الضوء على السرطانات الناشئة عن الإصابة بالطفيليات خاصة تلك غير الفيروسية. ومن أمثلة ذلك الإصابة ببكتريا Helicobacter pylori التى تسبب المرض المعروف باسم Lyme disease – نسبة إلى مدينة تقع فى ولاية Connecticut الأمريكية – وهذا المرض ينتهى بالتهاب المفاصل Arthritis ، ويصاحب ذلك ورم بالمعدة gastric lymphoma. كذلك فمن المعروف شيوع سرطان المثانة فى مصر بين المصابين بمرض بلهارسيا المجارى البولية الذى تسببه دودة شستوسوما هيماتوبيام *Schistosoma hematobium*. وقد حيرت العلماء العلاقة بين هذه الطفيليات وحدوث الأورام – حيث أن هذه الطفيليات لا تغزو الخلايا ولا تحمل جينات مسرطنة. وفى حالة البلهارسيا قام بعض الدارسين بتحديد بعض الأنتجينات التى يكونها الجنين الموجود داخل بويضات الدودة والتى تستقر فى جدار المثانة البولية – وكذلك أمكنهم تحديد بعض الإفرازات التى تطلقها هذه البويضات – وقد يكون أحد أو بعض هذه المواد الكيميائية هو السبب وراء شيوع سرطان المثانة بين المصابين بدودة مرض بلهارسيا المجارى البولية.

وقد دلت الأبحاث العلمية على أن الورم السرطانى يحدث على مرحلتين، فى المرحلة الأولى تسبب العوامل المسرطنة Carcinogens – مثل الإشعاع والعديد من المواد الكيميائية – طفرات فى حمض DNA الذى يكون الجينات، وهذا ما يطلق عليه «البدء» Intiation – وفى المرحلة

الثانية تسبب بعض المواد - التى يطلق عليها اسم «تعزيز الورم» tumor promotion - تكاثر الخلايا، ومن هذه المواد بعض الهرمونات و «استرات الفوربول» phorbol esters.

٤ - التعرض للفيروسات:

كان لتجارب Ellermann and Bang (١٩٠٨) والعالم P. Rous (١٩١٠، ١٩١١) الفضل الأول فى إيضاح دور (الفيروسات) فى إحداث الأورام فى الدجاج. وأوضح الأمر نفسه العالم Shope عام ١٩٣٢ فى الأرانب - والعالم Lucke عام ١٩٣٤ فى الضفادع.

وفى عام ١٩٣٦ نشر العالم J. J. Bittner بحثاً فى مجلة Science أوضح فيه أن سرطان الثدى فى الفئران يمكن أن ينشأ عن فيروسات تصل إلى الرضيع مع لبن الأم المصابة. إلاّ أن الورم السرطانى للثدى لن يحدث إلاّ عند البلوغ تحت تأثير الهرمونات الأنثوية .

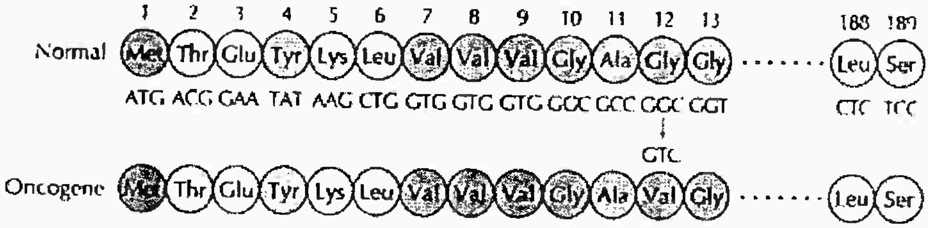
ومن ناحية أخرى فإن فيروس Psittacosis لا يسبب مظاهر الأورام فى الحمام إلاّ عند نقص الثيامين thiamine فى الغذاء.

وفى عام١٩٦٠ نشر «فوجت ودولبيكو» Vogt and Dulbecco بحثا فى مجلة Microbiology أعلنا فيه لأول مرة تحويل خلايا ثدييه طبيعية مزروعة فى أطباق زجاجية إلى خلايا سرطانية. ويمكن الآن تحويل خلايا بشرية فى أطباق زجاجية إلى خلايا سرطانية باستخدام فيروس Polyoma وفيروس SV40. ويطلق على تحول الخلايا الطبيعية - المزروعة فى أطباق زجاجية - إلى خلايا سرطانية اسم «تحول خلوى» Cell Transformation .

وقد ينشأ السرطان فى الإنسان عن الإصابة بفيروسات مادتها الوراثية هى "DNA" "DNA tumor Viruses"، ومن أمثلة هذه الفيروسات فيروس الالتهاب الكبدى «ب» Hepatitis B - virus، وفيروس الورم الحلمى Papilloma Virus الذى يسبب سرطان عنق الرحم، وفيروس Herpes virus الذى يسبب سرطان الأنف والبلعوم وكذلك «بركت لمفوما» Burkitt lymphoma - كما قد ينشأ السرطان عن فيروسات مادتها الوراثية هى "RNA" (RNA tumor viruses) وهى من المجموعة التى يطلق عليها اسم Retroviruses، ومن أمثلتها human T - cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) الذى يسبب سرطان الدم من الطراز adult T-cell leukemia، بالإضافة إلى ما يزيد على الأربعين من الفيروسات الأخرى التى تسبب سرطانات مختلفة فى الحيوانات.

للسرطان جينات فى المادة الوراثية

أوضحت الدراسات العلمية أن الفيروسات تحمل جينات سرطانية Viral Oncogenes، وكان أول جين فيروسى مسرطن اكتشف فى الفيروس المسمى «روس ساركوما» Rous sarcoma virus. وفى عام ١٩٧٦ نشر أربعة من العلماء من جامعة كاليفورنيا، منهم العالمان هارولد فارموس وميخائيل بيشوب Harold Varmus & Michael Bishop بحثا نالا عليه هذا العالمان جائزة نوبل فى عام ١٩٨٩. وقد أوضح البحث وجود جينات مسرطنة أولية Proto - Oncogenes من

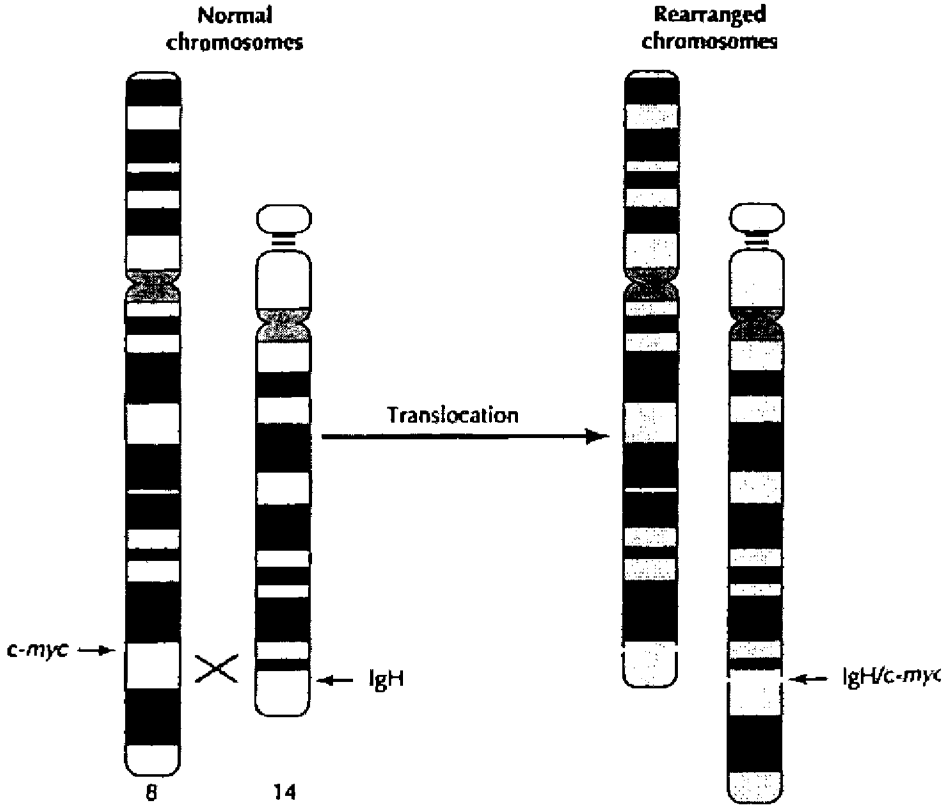


(شكل ٨٥) طفرة نقطية point mutation تسبب تنشيط الجين السرطاني ras oncogene أعلا الشكل يوضح ترتيب بعض الشفرات الوراثية وترتيب الأحماض الأمينية تبعا له. الطفرة النقطية تحدث فى الشفرة رقم (١٢) فتحول الشفرة (GGC) إلى (GTC) وبالتالى يوضع الفالين بدلا من الجليسين فى هذا الموقع كما هو أسفل الشكل ويحدث ذلك فى أحد طرز سرطان المثانة.

ضمن المادة الوراثية فى الطيور السليمة. وكان هذا كشفا مثيرا كما كان أيضا كشفا أساسيا وجه الكثير من البحوث المتعلقة بالسرطان بعد ذلك سواء فى الإنسان أو الحيوان. وقد ترتب على أهمية هذا الإكتشاف المثير أن خصصت مجلة عالمية للجينات المسرطنة عنوانها "Oncogene".

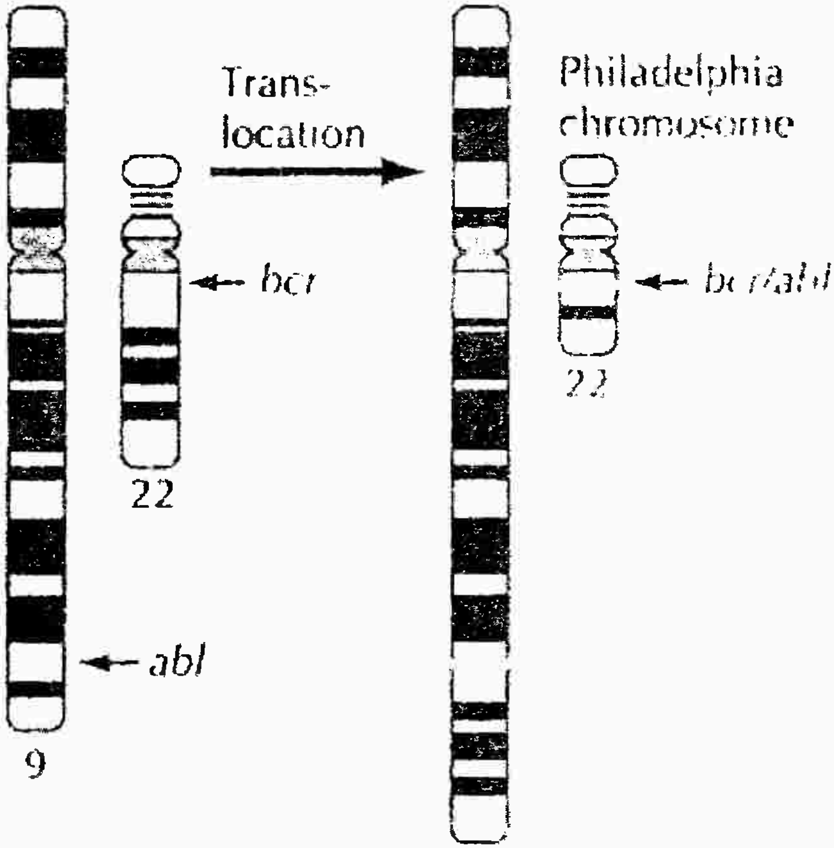
ومن الجدير بالذكر أن العالم «فارموس» تولى إدارة معاهد الصحة القومية(NIH)فى أمريكا عام١٩٩٣واستمر فى هذا المنصب لمدة ٦ سنوات . وتجدر الإشارة أيضا إلى أنه وفى أول أكتوبر عام٢٠٠٠ تصل ميزانية هذه المعاهد إلى ١٧,٩ بليون دولار فى السنة. وفى حوار أجرى مع «فارموس» ذكر أنه يقطع المسافة بين منزله ومكتبه - وهى تبلغ١٢ميلا -راكبا دراجة فى الذهاب والعودة! وقد قدم «فارموس» استقالته إلى الرئيس كلينتون ليعمل مع بداية عام٢٠٠٠ رئيسا لمركز سرطان «سلون كترنج» التذكارى Memorial Sloan – Kettering Cancer Center فى مدينة نيويورك.

وقد أدرك العلماء أن الجينات المسرطنة الأولية هى جينات منظمة تقوم بتنظيم عمليات الانقسام الخلوى، ولكنها يمكن أن تطفر mutate لأسباب مختلفة لتتحول بذلك إلى جينات مسرطنة Oncogenes مايؤدى إلى انقسامات خلوية شاذة تنتهى بتكوين الورم. وقد اكتشف «فوجلستاين» Bert Voglestein من جامعة جون هوبكنز John Hopkins University الأمريكية أن طفرة تصيب جين معين على الكروموسوم رقم (٢) تؤدى إلى ظهور سرطان القولون. وتتنوع طرز الطفرات المنتجة للجينات المسرطنة - فعلى سبيل المثال نجد أن جين مسرطن أولى – Proto oncogene معين يتحول إلى جين مسرطن يعرف باسم ras oncogene نتيجة طفرة الشفرة رقم ١٢ من الشفرات التى تكون مادة الجين المسرطن الأولى وهى GGC التى تدل على الحمض الأمينى جليسين glycine إلى GTC التى تدل على الحمض الأمينى فالين Valine، لينتج لدينا الجين المسرطن oncogene (الشكل رقم ٨٥)، أى أن الطفرة شملت قاعدة نيتروجينية واحدة،



(شكل ٨٦) يوضح الكروموسومات رقمى ٨، ١٤ الطبيعيان إلى اليسار وموقع الجين c-myc على الكروموسوم رقم (٨) وموقع الجين IgH على الكروموسوم رقم (١٤). ويوضح الشكل حدوث انتقال Translocation للجزء الطرفى من الزراع الطويل للكروموسوم رقم (٨) والحامل للجين c-myc إلى الكروموسوم رقم (١٤) فى موقع الجين IgH (يمين الشكل) ويؤدى هذا إلى اضطراب تعبير الجينات، ويلاحظ ذلك فى حالة سرطان بركت لمفوما Burkitt lymphoma

فبدلا من أن تكون جوانين guanine (G) أصبحت ثايمين Thymine (T)، ويسمى هذا النوع من الطفرات باسم «طفرة نقطية» Point mutation، كما يمكن أن تحدث طفرة نقطية أخرى فى مواقع أخرى بالجين نفسه. والمهم هنا أنه يترتب على هذه الطفرة أن تختلف طبيعة البروتين الناتج عن هذا الجين رغم ضآلة التغير الذى حدث. وقد تحدث هذه الطفرة فى الإنسان وتسبب سرطان القولون أو سرطان الرئة. ومن المفترض أن الطفرة هنا قد يكون سببها أحد الملوثات الكيميائية المسرطنة. وقد تحدث الطفرة المسببة للسرطان نتيجة نقل جزء من كروموسوم والتصاقه بكروموسوم آخر، وهو ما يعرف باسم النقل Translocation، ومثال ذلك تبادل



(شكل ٨٧) يوضح الكروموسومان رقمى ٩، ٢٢ الطبيعيان إلى اليسار وموقع الجين (abl) على الكروموسوم رقم ٩ ، وموقع الجين (bcr) على الكروموسوم رقم ٢٢. فى الحالة المرضية يحدث انتقال الجزء الطرفى من الزراع الطويل للكروموسوم رقم (٩) والذى يحمل abl إلى الكروموسوم رقم (٢٢)، كما يحدث انتقال لجزء كبير من الزراع الطويل للكروموسوم رقم (٢٢) - بعيدا عن الجين (bcr) - إلى الكروموسوم رقم (٩). وبالتالى يقصر الكروموسوم رقم (٢٢) كثيرا فى الطول بينما يزداد الكروموسوم رقم (٩) طولا مع مراعاة أن الجينان (bcr/abl) يقعا معا على الكروموسوم (٢٢) فى هذه الحالة.

الكروموسومين رقم ٨ ، ١٤ للقطع الواقعة عند نهاية الزراع الطويل لكل منهما بما يؤدىإلى نقل الجين c - myc بالكروموسوم رقم (٨) ليقع بجانب الجين IgH بالكروموسوم رقم(١٤). ويؤدى هذا إلى سرطان فى الخلايا اللمفية طرازب B – lymphocytes فى الإنسان والذى يعرف باسم «بركت لمفوما» Burkitt lymphome. وفى مثال آخر نجد أن سرطان الدم المعروف باسم Myelogenous leukemia يحدث نتيجة «انتقال» translocation بين الكروموسومين رقم (٩)، رقم (٢٢) يترتب على تجاور الجينان bcr/abl على الكروموسوم رقم (٢٢). (الشكل رقم ٨٧).

ولعل المعنى المثير وراء كشف العالمين «فارموس، بايشوب» هو أن السرطان موجودًا بصورة كامنة داخل خلايا كل منا ولا ينقصه للظهور سوى أحد الظروف المواتية والتى تحيط بنا من كل جانب. وقد ارتبط هذا الاكتشاف أيضا بإيضاح الآلية التى تقف خلف وراثة الاستعداد للإصابة بمرض السرطان عن طريق وراثة الجينات المسرطنة.

وكان الأمريكى واينبرج R. Weinberg وزملاؤه أوضحوا فى عام ١٩٧٩ أن العوامل البيئية المسرطنة مثل الكيماويات إنما ترجع خطورتها إلى تنشيطها للجينات المسرطنة. وقد لقى الجين البشرى المسرطن المعروف باسم (ras) دراسات عدة فى هذا الصدد حيث أنه يقف خلف سرطانات القولون والمثانة والبنكرياس. ومن جانب آخر عرف العلماء أن الفيروسات المسرطنة تحمل جينات مسرطنة، وعندما تصيب هذه الفيروسات الخلايا فإن هذه الجينات المسرطنة تندمج مع المادة الوراثية للخلية وتصبح جزءًا من بنيانها الوراثى. ويتطور الأمر بعد ذلك إلى حدوث السرطان. أما إذا كانت المادة الوراثية للفيروس هى RNA، فإنها تنسخ داخل الخلية عكسيا إلى حمض DNA – وكان العالم «تمن» "Howard Temin" أوضح هذه الآلية عام ١٩٦٤ فى بحث نشره فى مونوجراف المعهد القومى للسرطان بأمريكا - بمساعدة انزيم النسخ العكسى Reverse Transcriptase – وكان «تمن ومزيوتانى» Temin & Mizutani وكذلك «بالتيمور» David Baltimore أوضحا ذلك فى عام ١٩٧٠ فى العدد ٢٢٦ من مجلة Nature – ثم يندمجDNA الناتج مع المادة الوراثية للخلية ويعرف عندئذ باسم Virogene or Provirus . وقد افترض العلماء شيئًا مثيرًا، وهو أن الجينات الفيروسية المسرطنة إنما هى فى الأصل جينات مصدرها خلايا الإنسان والحيوانات، ومما دعم هذا الافتراض أن الجين الفيروسى المسرطن ليس ضروريا لتكاثر الفيروس. وخلاصة هذا الافتراض هى أن بعض الفيروسات قد أخذت هذه الجينات المسرطنة الأولية من الخلايا التى تصيبها لتصبح جزءًا من بنيانها الوراثى لتتحول بذلك إلى فيروسات مسرطنة.

ويرتبط ظهور السرطان أيضا بمجموعة أخرى من الجينات التى يطلق عليها اسم «الجينات المخمدة للأورام» Tumor Suppressor genes . وهى عادة ما تقوم بإحباط التكاثر الخلوى وبالتالى تحبط ظهور الأورام. وعلى ذلك فإن فعل هذه الجينات معاكس لفعل الجينات المسرطنة Oncogenes . وهناك بعض السرطانات التى تنشأ إذا ما فُقدت هذه «الجينات المخمدة للأورام» أو أصبحت غير نشطة. وفى تجربة شهيرة عن الدمج الخلوى cell fusion قام العالم هنرى هاريس Henry Harris بدمج خلية طبيعية مع خلية سرطانية فكانت الخلية الهجين الناتجة غير سرطانية. وتفسير ذلك أن الجينات المخمدة للأورام بالخلية الطبيعية – والتى تعوزها الخلية السرطانية – عمل تواجدها بالخلية الهجين على تثبيط عمليات التكاثر الخلوى التى يؤدى إلى الورم. وقد تم التعرف على أول جين من هذه المجموعة فى حالة مرض ورم الشبكية Retinoblastoma (Rb). وفى عام ١٩٨٩ عرف أن الجين المعروف بالرمز P53 ينتمى أيضا إلى

الجينات المخمدة للأورام. وقد عزى إليه حوالى ٥٠٪ من حالات السرطان فى الإنسان نتيجة الطفرات المتنوعة والحادثة فيه تحت مؤثرات مختلفة. ويقع هذا الجين قرب طرف الزراع القصير للكروموسوم رقم (١٧)، وهو يتكون من ٢٣٦٢ قاعدة نيتروجينية. وقد كان هذا الجين هو موضوع الغلاف فى عدد ١٣ يناير ١٩٩٧ من مجلة Newsweek الأمريكية. وقد قام كيرتس وهاريس Curtis C. Harris من معهد السرطان القومى بأمريكا مع زملاء له بكتابة مقالة مرجعية عن الطفرات المسرطنة التى تصيب هذا الجين وذلك فى مجلة Science فى عام ١٩٩١. وفى العدد رقم (٥) لعام ١٩٩٠ من مجلة Oncogene نشر ثلاثة علماء بحثا عن تتابع الجزيئات فى هذا الجين فى كل من الثدييات والطيور والبرمائيات والأسماك. وفى بحث نشر فى مجلة Science فى عام ١٩٩٦ وجد أ مركب benzo – (a) pyrene – الذى يوجد بمعدل ٢٠ – ٤٠ بيكوجرام فى كل سيجارة – يتحول فى الجسم إلى مادة سرطانية تعرف باسم benzo (a) pyrene diol epioxide (BPDE) وهى تؤدى إلى طفرات فى الشفرات الوراثية للجين P53 أرقام ١٥٧، ٢٤٨، ٢٧٣. وهذه الطفرات تؤدى إلى سرطان الرئة وأن الطفرة الحادثة فى الشفرة رقم ١٥٧ لهذا الجين يقصر وجودها على سرطان الرئة، بينما توجد الطفرتان الأخريتان فى طرز أخرى من السرطان. وفى دراسة قام بها تسعة باحثين ونشرت فى مجلة New England J. Medicine فى مارس ١٩٩٥ وجد أن طفرات بالجين P53 تؤدى إلى سرطان بالرأس والعنق يعرف باسم Squamous cell Carcinoma وأن هذا يمكن أن ينشأ عن تدخين السجائر.

وفى دراسة مثيرة قام بها أربعة علماء من جامعة فيرمونت University of Vermont الأمريكية بقيادة العالم فينيتB.A. Finette ونشرت فى العدد الرابع لعام ١٩٩٨ من مجلة Nature Medecine اتضح لأول مرة أن التدخين السلبى للأم الحامل يؤدى إلى حدوث طفرة فى جين يعرف باسم (HPRT) فى الخلايا اللمفية التائية T-lymphocyte للأجنة داخل الرحم مما يسفر عن إصابة المواليد خلال فترة طفولتهم بالسرطان. ومن المعروف أن هذا الجين يقع على الكروموسوم (X). وفى حالة سرطان القولون نجد أن الطفرات تصيب مجموعة الجينات المسرطنة الأولية المعروفة باسم rask لتصبح جينات مسرطنة، كما تصيب الطفرات مجموعة من الجينات المخمدة للأورام والمعروفة باسم APC, DCC, P53. وهكذا فإن سرطان القولون يعتبر مثالا للاضطرابات المتنوعة التى تصيب المادة الوراثية DNA والتى تؤدى إلى حدوث السرطان.

ويشكل سرطان الثدى ثانى أكثر حالات السرطان التى تكتشف كل عام فى الولايات المتحدة الأمريكية (١٨٦,٠٠٠ حالة وفقا لإحصائيات عام ١٩٩٦)، كما يصل عدد الوفيات بسبب الإصابة به كل عام إلى ٤٥,٠٠٠. وكان سرطان الثدى هو موضوع الغلاف فى عدم ٦ ديسمبر لمجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية. ويُرجع العلماء معظم حالات سرطان الثدى إلى طفرات تصيب الجين BRCA1 الذى يقع على الزراع الطويل للكروموسوم رقم ١٧ (17q21)، وكذا

الجين BRCA2 الذى يقع على الزراع الطويـل للكروموسـوم رقـم (١٣) (13q12-q13) . ويعتـبر هذين الجينين من الجينات المخمدة للأورام Tumor Suppressor genes والتـى تـؤدى الطفـرات بها إلى حدوث الأورام. وقد تكون هذه الطفرات موروثة، أو قد تحدث أثنـاء حيـاة الفـرد. ومـن الجدير بالذكر أن الجين BRCA1 له علاقة أيضا بسرطان المبيض. وفى عـدد ١٣ يوليـو ١٩٩١ من مجلة Lancet أوضح مجموعة من الباحثين أن الجين BRCA2 له علاقة بسرطان البروستاتا أيضا – وقد قام ٤٥ باحثا من أمريكا وكندا بقيادة «سكولنك» M.H. Skolnick بتحديـد وفصـل الجين BRCA1 ونشر بحثهم فى عدد ٧ أكتوبر ١٩٩٤ من مجلة Science. كما قام ٤١ عالم من المملكة المتحدة وكندا وفرنسا وهولنـده وأمريكـا بقيـادة «ووسـتر» R. Wooster بتحديـد وفصـل الجين BRCA2 ونشر بحثهم فى ديسمبر عام ١٩٩٥ فى العدد ٣٧٨ من مجلـة Nature. وكـان هذا تتويجا للسباق المحموم بين العلماء لفصل هذين الجينين فيما يعرف باسـم صيـد الجينـات gene hunting. ويصف الباحثون البحث عن جين معين وفصلـه بأنـه مثـل البحـث فـى كتـاب ضخم عن خطأ مطبعى فى حرف واحد! وقد توصلت الأبحاث العلمية إلى طـرق للكشـف عـن جين سـرطان الثـدى، بـهدف التنبؤ بإمكانيـة ظـهور المـرض. إلاّ أن ذلـك كـان هدفـا لهجـوم جمعيات «أخلاقيات البحث العلمى» فى أمريكا وأوروبا لما قد يسببه ذلك من هدم لمصالح الفرد لدى شركات التأمين والتوظيف وغير ذلك. ويؤدى الكشف المبكر عن احتمال الإصابـة بسـرطان الثدى فى السيدات إلى إجراء جراحة بتر الثدى mastectomy. ومن أشهر العقاقير التى حققـت نجاحا فى علاج سرطان الثدى «عقار تاموكسيفين» Tamoxifen الـذى كـان موضـوع مقالـة فـى عدد ٢٠ أبريل عام ١٩٩٨ لمجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية.

ويعتبر العالم واينبرج Robert A – Weinberg من معـهد أبحـاث Whitehead Institute for Biomedical Research فى مدينة كمبروج بولاية ماساشوسـتس الأمريكيـة مـن أشـهر المشـتغلين بالعلاقة بين السرطان والجينات، وقد نجح فى عام ١٩٨٣ مع فريـق معـه فـى تحويـل خلايـا جنين الفأر إلى خلايا سرطانية عن طريق تنشيط اثنين من الجينات. وقد حاول وايـنـبرج تطبيـق الطريقة نفسها مع الخلايا البشرية ولكنه فشل.

وقد نشأ التفكير بأن هناك علاقة بين وفرة إنزيـم Telomerase وحـدوث السـرطان، ذلـك أن القطع الطرفية من الكروموسـومات Telomeres وجد أنها تتناقص مع توالى الإنقسـامات الخلويـة حتى إذا ما بلغت حدًا معينا من القصر توقفت الخلايا عن الإنقسام، كما أن هذه القطع يلزمها إنزيم Telomerase حتى تتجدد. ومن هنا بدأ الارتباط بين وفرة هذا الإنزيم وتـوالى الإنقسـامات الخلوية فى النسيج السرطانى يسيطر على تفكير العلماء. وفى عدد ٣ أكتوبـر ١٩٩٧ مـن مجلـة Cell نشر سبعة باحثين من أمريكا وأسبانيا وكندا دراسة أجروهـا علـى الفئران أوضحـوا فيـها

إمكانية حدوث الأورام رغم إحباط تكون إنزيم Telomerase ورغم قصر القطع الطرفية فى الكروموسومات. وقالوا بأن هذا الإنزيم فى الفئران ضرورى فقط للحفاظ على طول القطع الطرفية. وفى عدد٩أبريل ١٩٩٨ من مجلة Nature نشر ستة بالحثين - معظمهم من المجموعة السابقة - دراسة أجروها على الفئران أيضا أوضحوا فيها أن إنزيم Telomerase يلعب دورًا رئيسيا فى خلايا الأعضاء التى ينشط فيها الإنقسام الخلوى مثل الخصية ونخاع العظم والطحال. وفى٢٩يوليو ١٩٩٩ نشر واينبرج وفريق معه بحثا فى مجلة Nature عن نجاحهم فى الحصول على خلايا بشرية سرطانية فى أطباق زجاجية باستخدام ثلاثة جينات، أحدهم يوفر كمية كبيرة من انزيم Telomerase الذى يساعد على استمرار الخلايا فى الدورات الانقسامية مما يعمل على تكوين الورم (شكل ملون ٨٨) ولم يكن إدخال هذا الجين ضروريا فى حالة الفأر حيث أن الانزيم المذكور متوفر بكثرة فى خلاياه. وقد كان هذا البحث موضوع تحقيق صحفى فى مجلتى تايم Time ونيوزويك Newsweek فى عددهما الصادران فى ٩ أغسطس ١٩٩٩.

وفى بحث نشر فى عدد أكتوبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine نجح العلماء فى إيقاف نمو الخلايا السرطانية فى الإنسان وذلك عن طريق الإستعانة بطفرة فى الجين المسئول عن إنزيم Telomerase تحبط من نشاط هذا الإنزيم. وقد أدى ذلك إلى قصر مناطق Telomeres عند أطراف الكروموسومات، وبالتالى إلى وقف النشاط الانقسامى للخلايا. وتوحى هذه التجربة بأن استمرار استطالة أجزاء Telomeres للكروموسومات هى السر وراء النمو السرطانى. وقد علق عالمان على هذه التجربة متسائلين: هل كعب أخيلس لمرض السرطان.. قد تم الكشف عنه؟

Has cancers Achilles heel been exposed?

ويرى البعض أن الكشف عن التغيرات - الطفرات - التى قد تصيب الجينات المسرطنة الأولية والجينات المخمده للأورام عن طريق استخدام طرق البيولوجيا الجزيئية مدخلا مأمولا للتنبؤ المبكر باحتمالات الإصابة بالسرطان، وهذا يساعد على العمل على تجنب حدوث المرض وذلك بعدم التعرض للعوامل البيئية المسرطنة Environmental Carcinogens أو العمل على التدخل الجراحى أو العلاج بالإشعاع فى وقت مبكر قبل انتشار المرض.

ومن جانب آخر ظهرت مقالة فى يناير ١٩٩٩ فى مجلة Nature Medicime كتبها توملنسون وبودمر Tomlinson & Bodmer أنكرا فيها أن تكون الطفرات هى المسببة للسرطان أو لنمو الورم قائلين «أن الذيل لا يهز الكلب! ! The tail does not wag the dog.»

تشخيص المرض:

يعتمد تشخيص السرطان على طرق إكلينيكية ومعملية متنوعة يقوم بها الأطباء المختصون، ولكن تجدر الإشارة هنا إلى بحث أجراه خمسة باحثين من أستراليا والولايات المتحدة واليابان

ونشر في مارس ١٩٩٩. وقد أوضح هذا البحث أن صورة الشعرة المأخوذة من رأس أو عانة المرأة باستخدام أشعة إكس الانحرافية X - ray diffraction بجهاز السنكروترون Synchrotron تختلف في المرأة السليمة عن المرأة المصابة بسرطان الثدى، كما وجد أن هذه الصورة تختلف أيضا في الفتاة الحاملة لجين سرطان الثدى BRCA1 الطافر عن الفتاة غير الحاملة للجين الطافر. ويعتبر هذا الاكتشاف ذو شأن كبير حيث يمكن استخدامه في التشخيص diagnosis والتنبؤ Prognosis بالنسبة لهذا المرض.

علاج السرطان:

في عدد مايو ١٩٩٠ من مجلة Scientific American يقص علينا ستيفين روزنبرج Steven Rosenberg من معهد السرطان القومى بأمريكا عن حالة نادرة لرجل كان مصابا بسرطان المعدة امتد إلى الكبد ثم شفى تلقائيا بعد ذلك فيما يعرف باسم «التراجع التلقائى للسرطان» Spontaneous regression of cancer، وقد عزى ذلك إلى قدرة ذاتية لدى جهاز المناعة. وهناك ما يشير إلى أن الخلايا اللمفية من الطراز ت T - lymphocytes تلعب دورًا في مقاومة الأورام السرطانية ومن هنا فإن بعض الطرق العلاجية تتجه إلى استثارة الجهاز المناعى ضد الخلايا السرطانية فيما عرف باسم «العلاج المناعى Immunotherapy». وقد قصت لنا هذه المقالة عن نجاح علاج مريضة من سرطان الجلد melanoma عن طريق المعاملة بمادة Interleukin – 2 منفردًا أو بمصاحبة خلايا يطلق عليها اسم Lymphokine – activated killer (LAK) cells. وكان قد تم علاج حالات أخرى بالأسلوب نفسه، ونشرت في عام ١٩٨٥ في مجلة New England Journal of Medicine، إلا أن الأعراض الجانبية الناشئة عن هذا العلاج لازالت تشكل مشكلة.

وبصفة عامة فإن الأضرار الجانبية الناشئة عن العلاج بالإشعاع أو باستخدام العقاقير ظلت عقبة تؤود يعانى منها المرضى بقدر مزعج. وفي مواجهة ذلك نشرت مجموعة من الباحثين في عدد ١٠ سبتمبر ١٩٩٩ لمجلة Science بحثا عن استخدام عقار يعرف باسم α(PFTα) للحماية من الأعراض الجانبية المصاحبة للعلاج من السرطان (في الفئران). ومن المأمول تجربة ذلك العقار في فترة لاحقه على الإنسان.

ومن المعروف أن عقار Taxol يستعمله المرضى بعد استئصال الورم للمساعدة على عدم انتشاره metastasis في حالات سرطان الثدى والمبايض. ويتم الحصول على المادة الفعالة لهذا العقار من الأوراق الإبرية لشجرة صنوبرية تنمو على الساحل الشمالى الغربى للولايات المتحدة وتعرف باسم Pacific yew. ومما يؤسف له أن هذه الشجرة مهددة بالإنقراض. وفي المؤتمر نصف السنوى للجمعية الأمريكية للكيمياء والذى عقد في أبريل ٢٠٠٠ أعلنت الكيميائية الأمريكية (أنجيلا هوفمان) Angela Hoffman أنها اكتشفت بالصدفة مصدرًا آخر لهذا العقار يتمثل في أوراق وثمار أشجار البندق hazelnut وكذلك في أحد الفطريات التى تعيش على هذه الأشجار.

وفى نوفمبر ١٩٩٧ قدم هونج وسبورن W. Hong & M. Sporn من الولايات المتحدة بحثا فى مجلة Science عن استخدام العقاقير فى تجنب مرض السرطان. وأشار البحث إلى استخدام بعض العقاقير لمنع تكوين السرطان الثانوى بعد جراحات إزالة السرطان الأولى، من ذلك عقار تاموكسفين Tamoxifen لمنع سرطان الثدى لدى السيدات، وكذلك استخدام عقار فيناستريد Finasteride لمنع سرطان البروستاتا فى الرجال. وقد أشار البحث إلى أن استخدام عدة عقاقير معا يمكن أن يكون أكثر فعالية فى تجنب السرطان مثل استخدام عقارى tamoxifen & Fenretinide لمنع سرطان الثدى عند السيدات الأكثر تعرضا للإصابة به. كما يستخدم عقار «سس بلاتين» Cisplatin فى علاج سرطان الخصية.

وفى عدد ٢٧ نوفمبر ١٩٩٧ من مجلة Nature نشر مجموعة من الباحثين فى أمريكا بقيادة العالم فولكمان Judah Folkman بحثا عن القضاء على الورم السرطانى (فى الفئران) عن طريق مواد كيميائية تهاجم بطانة الأوعية الدموية التى تغذى الورم السرطانى مما يعمل على تلفها وبالتالى ينحسر الورم. ويطلق على هذه العقاقير المضادة للأوعية الدموية اسم «مثبطات الأوعية الدموية» Angiogenesis inhibitors . والذى يحدث هو أن السرطان فى بدايته يكون محدود الحجم وغير مزود بأوعية دموية خاصة (شكل ملون ٨٩) وتنتج الخلايا السرطانية بروتينات معينة إلى الوسط المحيط تحفز على تكوين شبكة من الأوعية الدموية تغذى النسيج السرطانى مما يؤدى إلى نموه وكبير حجمه. وكثيرا ما تنفصل أجزاء من النسيج السرطانى وتنتقل إلى أماكن أخرى لتكون سرطان ثانوى، وهى الظاهرة التى يطلق عليها اسم metastasis كما ذكرنا من قبل. وترسل خلايا السرطان الأولى مثبطات تمنع نمو السرطان الثانوى، ولذا فإن السرطان الثانوى لا ينمو إلا عند الاستئصال الجراحى للسرطان الأولى. ويعتمد العلاج الذى اقترحه فولكمان على استخدام عقاقير مضادة لنمو الأوعية الدموية Angiogenic therapy مما يحد من نمو البدايات السرطانية ويجعلها كامنة. ومن العقاقير التى تستخدم لهذا الغرض TNP – 470 وهو يستخرج من أحد الفطريات، وكذلك Angiostatin & Endostatin اللذان يستخرجان من بول الفئران. وقد كان هذا الاتجاه فى الحرب ضد السرطان هو موضوع غلاف عدد ١٨ مايو عام ١٩٩٨ من مجلة Time، كما نشر عنه تحقيقا فى عدد اليوم نفسه من مجلة Newsweek. وفى عدد ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine نشر مجموعة من الباحثين من أمريكا وألمانيا بحثا عن إمكانية استخدام العقاقير غير الاستيرويدية المضادة للالتهابات Non- steroidal anti – inflammatory drugs (NSAIDs) مثل الأسبرين Aspirin والاندوميثاسين Indomethacin والايبيبروفين Ibuprofen فى كبح السرطان حيث أنه وجد أن هذه العقاقير تحد من تخليق أوعية دموية جديدة.

إلاً أن هذه الآمال أحاطت بها الشكوك بسبب ما نشره ثلاثة باحثين هم هندركس ومانيوتس وفولبرج M. Hendrix, A. Maniotis and R. Folberg بحثا فى عدد سبتمبر ١٩٩٩ لمجلة American J. Pathology عن استطاعة الورم السرطانى أن يكوِّن - اعتمادًا على خلاياه - تكوين بطانة للأوعية الدموية وبذلك يضمن تكوين أوعية دموية تمده بما يلزمه من مواد لازمة لبقائه ونموه. وقالت هذه الدراسة بأن تحول الخلايا السرطانية إلى خلايا بطانية Endothelial cells يتم من خلال تنشيط الجينات اللازمة لذلك. والمهم هنا أن لهذه الأوعية الدموية خصائص خاصة تجعلها لا تتأثر بالعقاقير التى تدمر الأوعية الدموية الطبيعية!!

وقد دعى اكتشاف دور الجينات المسرطنة الأولية والجينات المخمدة للأورام إلى محاولة التوصل إلى عقاقير لعلاج الخلايا السرطانية تعمل على مستوى علاج طفور هذه الجينات وإزالة الخلل الناشئ عن هذا الطفور، وذلك دون المساس بالمادة الوراثية فى الخلايا السليمة والخالية من هذا الطفور. وقد انعكس التنوع الشديد للأسباب الجينية التى تؤدى إلى السرطان على تنوع طرق العلاج على المستوى الجزيئى. وكان هذا المفهوم الجديد حول علاج السرطان هو موضوع مقالة نشرت فى صحيفة هيرالد تريبون Herold Tribune فى ١٩ أبريل ١٩٩٩ بدأت بالتقرير بأن السرطان ليس مرضا واحدًا، ومن ثم فإن أسلوب علاجه يختلف من مريض إلى آخر.

ويأمل العلماء استخدام تقنية Antisense Technology - التى أشير إليها فى موضوع «المحاصيل الزراعية معدلة الجينات» وكذلك فى الحديث عن «العلاج بالجينات» فى هذا الكتاب - بهدف إحباط الجينات المسرطنة Oncogenes.

وفى مايو ١٩٩١ نشر مجموعة من الباحثين فى أمريكا بحثان فى مجلة Science عن انحسار الخلايا السرطانية المخية gliomas المزروعة فى الفئران أو فى أطباق زجاجية عن طريق استخدام فيروس معدل الجينات. وقد اتجهت البحوث إلى استخدام فيروسات تعرف باسم Reoviruses لا تسبب أضرارًا للإنسان حيث يتم تحميل جينات علاجية therapeutic genes عليها.

وقد حققت التجارب التمهيدية التى أجريت فى العقد الأخير من القرن العشرين نجاحا ملحوظا فى قتل الخلايا السرطانية بهذا الأسلوب أذكر منها بحوث العالم «لى» P. Lee وزملائه فى جامعة «كالجارى» University of Calgary فى كندا. وقد أطلق على هذه الفيروسات اسم «فيروسات محلله للسرطان» Oncolytic Viruses . ويمكن نقل جينات إلى الخلايا السرطانية لجعلها أكثر تأثرا وأكثر استجابة للعلاج بالإشعاع أو العقاقير.

لقد أدى تفهم العلماء لآلية حدوث الانقسامات الخلوية غير المنضبطة التى تنتهى بالورم السرطانى إلى إحداث ثورة فى إنتاج العقاقير التى تعمل على إيقاف هذه الانقسامات الخلوية، وذلك بإحباط العوامل المحفزة والحاكمة لها. ولتبسيط وتوضيح ذلك نحدد الأحداث وفقا لما يلى: (شكل ملون ٩٠).

(أ) أن هناك جينا سرطانيا يعمل على زيادة تكوين بروتين يسمى «العامل السطحى للنمو» Epidermal growth Factor، وهذا البروتين يعمل كمستقبل غشائى receptor لعامل النمو growth factor الذى تطلقه الخلية إلى الوسط المحيط. وينتهى الأمر بحدوث ارتباط بين عامل النمو والمستقبل الغشائى.

(ب) يحفز ذلك المستقبل الغشائى على تنشيط بروتين يتجه إلى بروتين معين ينتجه أحد الجينات السرطانية يسمى (RAS) . وهذه الحروف مختصرة عن كلمتى Rat Sarcome نسبة إلى أن اكتشاف الباحث إدوارد سكولنك Edward Scolnick لهذا الجين عام ١٩٧٨ كان فى الفئران.

(جـ) يترتب على ذلك أن يطلق البروتين RAS رسائل كيميائية معينة إلى نواة الخلية.

(د) يؤدى ذلك إلى قيام بروتينات خاصة فى نواة الخلية بدفع المادة الوراثية فى النواة إلى التضاعف والقيام بالانقسام الخلوى.

وقد اتجهت جهود العلماء إلى العمل على إيقاف كل من هذه الخطوات منعا للانقسام الخلوى غير المنضبط وذلك باستخدام أجسام مضادة antibodies متوافقة مع البروتينات التى تلعب دورًا فى هذا التسلسل لتوقف فعالية هذه البروتينات، ومن هذه الجهود.

(أ) العمل على إيجاد جسم مضاد يتحد مع المستقبلات الغشائية الخاصة بعامل النمو بما يمنع ارتباط هذه المستقبلات مع عامل النمو – وهذا هو ما يحاوله علماء مركز السرطان فى هيوستون M.D. Anderson Cancer Center.

(ب) ابتكار عقاقير تمنع تحفيز المستقبلات الغشائية مثل مواد Tyrosine Kinase inhibitors مما يؤدى إلى عدم استثارة البروتين RAS. ويعمل إدوارد سكولنك فى هذا الاتجاه.

(جـ) إنتاج عقاقير تمنع بروتين RAS من إصدار رسائله الكيميائية إلى نواة الخلية، كذلك إنتاج عقاقير تمسك بهذه الرسائل، وتحول دون وصولها إلى نواة الخلية.

(د) إنتاج عقاقير تتخلل إلى داخل أنوية الخلايا وترتبط بالبروتينات التى تدفع المادة الوراثية بالخلية إلى التضاعف وبذلك تحول دون أن تقوم هذه البروتينات بدورها.

وواقع الأمر أن الخلايا السرطانية تتخذ أنماطا مختلفة من النشاط الجينى، وهذا يقتضى استخدام علاج جينى خاص بكل حالة، فيما يسمى «العلاج التفصيلى» Tailored therapy. وقد يقتضى ذلك استخدام عددًا من العقاقير معا – يقوم كلا منهم بدور معين.

ومن أجل تفهم أكبر للأساس الجينى للسرطان يعكف العلماء الآن على كشف البرنامج الجينى المرتبط بالسرطان فيما يعرف باسم Cancer Genome Anatomy Project (C – GAP).

ولا شك أن البحوث العلمية المتصلة بعلاج السرطان باتجاهها نحو التعامل مع الجينات قد فتحت عصرًا جديدا فى الحرب ضد السرطان.

ورغم نجاح بعض التجارب المعملية فى القضاء على الخلايا السرطانية، إلاّ أن التوصل إلى الشفاء من مرض السرطان الذى يصيب الملايين من الأفراد قد يحتاج إلى جهود العلماء على مدى العقدين الأولين من القرن الحادى والعشرين.

فى الطريق إلى قهر
أمراض القرن العشرين

إن التقدم فى علم البيولوجيا الجزيئية Molecular Biology وبيولوجيا المناعة Immunobiology حمل فى طياته آمالا عريضة للشفاء من أمراض طالما وقف الإنسان أمامها عاجزًا. ومن المأمول أن تشهد بدايات القرن الحادى والعشرين شفاء من هذه الأمراض المستعصية عن طريق التعامل مع الآلية التى يحدث بها على المستوى الجزيئى، بعد أن كان العلاج يعتمد فى معظمه على محاولة التخلص من الأعراض المصاحبة لهذه الأمراض. وسوف نتناول هنا أمراض الزهتايمر، التليف الحويصلى، جنون البقر، باركنسون، الربو، إيبولا، لايم.

ومرض الزهايمر Alzheimer's disease هو الذى أصيب به (رونالد ريجان) الرئيس الأمريكى الأسبق (شكل ملون ٩١ أ) ويجعله الآن فاقد للذاكرة - بعد أن كان صاحب (حرب النجوم) وبعد أن قضى على إمبراطورية الاتحاد السوفيتى بلا حرب، كما كانت قد أصيبت به (ريتا هيوارث) Rita Hayworth (شكل ملون ٩١ب) الممثلة الجميلة مما أدى إلى إيداعها دار للرعاية حتى توفيت فى عام ١٩٨٧. ويصيب هذا المرض حوالى ٤ مليون شخص فى أمريكا وحدها فيجعلهم ينسون أحداث الماضى ويفقدون مع ماضيهم حاضرهم ومستقبلهم أيضا. وعادة فإن مرض الزهايمر يصيب المتقدمين فى السن. وقد قدر عدد الأبحاث التى تناولت هذا المرض حتى عام ١٩٩٨ بما يزيد عن إثنى عشر ألفا.

وكان الطبيب الألمانى Alois Alzheimer هو أول من اكتشف المرض وذلك عند فحص مخ مريضة تدعى D.Auguste وكان ذلك فى عام ١٩٠٦ .

وقد لاحظ العلماء ظهور أعراض غير سوية فى أدمغة (أمخاخ) هؤلاء المرضى منها فقد عدد من الخلايا العصبية، وفقد بعض الاتصالات العصبية Synapses وازدياد أعداد أحد طرز الخلايا الدعامية بالجهاز العصبيneurogliaوالمسماةastrocytes وكبر أحجامها فيما يعرف باسم gliosis، وفضلا على ذلك يتراكم بروتين فوسفورى غير سوى على هيئة لييفات داخل الخلايا العصبية ليكون ما يعرف باسم (جديلة اللييفات العصبية)Neurofibrillary tangle، فضلا على ترسيب مادة أميلوديه سامة للخلايا العصبية تعرف باسم(أميلويد بيتاببتيد)(amylold–B – peptide (AP خارج الخلايا العصبية تنتج عن تكسر مركب أولى يعرف باسم (B – amyloid precursor protein (APP.

وقد استهدفت الكثير من الدراسات العلميــة التعـرف علـى آليـة تكسـير هـذا المركـب الأولى والتى ينتج عنها هذا المركب الضار. وقد اتضح أن المركب الأولى ينكسر عند موقعين يرمــز لهمـا B & Y. وفى عام ١٩٩٣ نشر (هاس وسلكو) Haass & Selkoe بحثا فــى مجلـة Cell أوضحـوا فيه دور إنزيم y-secretase فى تكسير المركب الأولى عند الموقع Y. وظلت آلية مـا يحـدث عنـد الموقع B لغزا مستعصيا حتى نهاية عام ١٩٩٩ حين نشرت مجلـة Science فـى العـدد (٢٨٦) على صفحة (٧٣٥) دراسة قام بها ٢٤ باحث بقيادة العالم (قاسار) R. Vassar تنـاولت الإنزيـم العامل عند هذا الموقع والمعروف باسم B – Site APP – Cleaving enzyme (BACE) or Asp-2. وقد أشار عدد أول نوفمبر عام ١٩٩٩ من مجلة نيوز ويك Newsweek إلى هـذا الإنجـاز الكبير. ومن المأمول أن يعمل تثبيط هذين الإنزيمين على الحد مــن إنتـاج الخلايـا لهـذا المركـب الضـار المعروف باسم Amyloid – B – Peptide (AB).

ويعتقد بعض العلماء أن مرض الزهايمر يرجع إلى ظـاهرة المـوت الخلـوى المـبرمج Apoptosis للخلايا العصبية الواقعة فى منطقة (المادة السوداء) Substantia nigra، وذلك تحت تأثير ثلاثـة بروتينات هى: (أميلويد بيتا ببتيد) amyloid B – Peptide، (بريزينيلـين ١) Preseniline 1، (بريزينيلين ٢) Preseniline 2.

وفى عام١٩٩١ اكتشف علماء مستشفى سان ميرى St. Mary's hospital بجامعة لندن – وهى المستشفى الذى اكتشف فيه ألكسـندر فلمنـج دور البنسـلين فـى القضـاء علـى الميكروبـات – أن الجين الطافر المسئول عن إنتاج البروتين APP يقـع علـى الكروموسـوم رقـم (٢١)، وهـو جـين سائد. وسرعان مـا كشـف العلمـاء عـن أن الجـين السـائد Preseniline-1(PS$_1$) والجـين السـائد Preseniline-2(PS$_2$) خلف الإصابة المبكـرة بـالمرض، وأن الجـين الأول يقـع علـى الكروموسـوم رقم(١٤)، والجين الثانى يقع على الكروموسوم رقم (١).

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن الجين الخاص بنسبة كبيرة من حالات هـذا المـرض هـو الجين Apolipoprotein E gene (APOE) الذى يقع على الكروموســوم رقـم (١٩). وقـد اكتشـفه علماء البيولوجيا فى (جامعة ديوك) Duke University بقيادة العالم (آلن روزس) Allen Roses.

وفى عام ١٩٩٥ نجح ٣٤ عالما من جامعات أمريكية مختلفة فى الحصول على فـئران معدلـة الجينات بحيث تصاب بمرض الزهايمر لتكون نموذجـا حيوانيـا Animal model تجـرى عليـه الأبحاث العلمية، وتجرب عليه العقاقير العلاجية أسوة بالنماذج الحيوانية التى أنتجها العلماء لحالات مرضية أخرى مثل أمراض القلب والسرطان والسكتة الدماغية.

وفى يوليو ١٩٩٩ نشر ٢٥ باحثا بقيـادة العـالم شـينك D. Schenk بحثـا عـن عـلاج مـرض الزهايمر لدى الفئران بمعاملتها بأنتيجن Amyloid – B – peptide (AB)، مما استحث الفـئران

على تكوين أجسام مضادة antibodies تحول دون تكون المادة الأميلودية خارج الخلايا العصبية والتى هى أحد معالم الإصابة بالمرض. ولكن يبقى السؤال هو عن مدى نجاح مثل هذا الأسلوب فى القضاء على الظواهر الأخرى المصاحبة للمرض، وأيضا عن مدى نجاح هذا الأسلوب الوقائى إذا ما استخدم مع البشر.

وتقول بعض الدراسات أن بروتينا يعرف باسم tau يعزى إليه اضطراب الأنيبيبات الدقيقة microtubules فى محاور الخلايا العصبية فيما يعرف باسم Tangle وأن ذلك يؤدى إلى المشاكل العصبية المتعلقة بالمرض.

ومن هنا نشأت نظريتان متعارضتان الأولى تجرم مادة beta-amyloid protein ويعرف أنصارها باسم Bapists ، والأخرى تجرم مادة Tau ويعرف أنصارها باسم Tauists .

وقد نشرت مجلة Nature فى ملحق عدد ٢٤ يوليو ١٩٩٩ مقالة مرجعية عن مرض الزهايمر، وقد تناولت المقالة الاتجاهات العلمية الحديثة المعتمدة على البيولوجيا الجزيئية والتى من المأمول أن تؤدى إلى السيطرة على هذا المرض. كما أن هذا المرض كان موضوع تحقيق صحفى فى عدد ٢٠ مارس ٢٠٠٠ من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية، وكان موضوع الغلاف لعدد ٢٤يوليو ٢٠٠٠ من مجلة تايم Time الأمريكية . وكان قد عقد فى واشنطن فى النصف الثانى من يوليو٢٠٠٠ الكونجرس العالمى لمرض الزهايمر. وقد عرضت بعض الدراسات التى أدانت زيادة المواد الدهنية فى الطعام كأحد الأسباب وراء الإصابة بهذا المرض.

أما **مرض التليف الحويصلى Cystic fibrosis** فهو مرض وراثى له جين متنحى ينتشر فى شمال أوروبا بنسبة (١) لكل (٢٥) فرد، وهؤلاء لا تظهر عليهم أعراضا مرضية - ويوجد الجين بصورة مزدوجة بنسبة (١) لكل (٢٥٠٠) فرد، وهو عندئذ يسبب مشاكل صحية قد تكون قاتلة في النهاية. ويصيب المرض عدة أعضاء بالجسم مثل الأمعاء والغدد العرقية والقنوات التناسلية، إلا أن أشد الأخطار تتمثل فى كل من الرئتين والبنكرياس حيث يعانى المصاب من تراكم مخاط غليظ القوام فى الرئتين مما يعيق التنفس ويضعف الرئتين، كذلك يتراكم المخاط فى البنكرياس مما يؤدى إلى مشاكل فى هضم الغذاء. ويحضرنى هنا نداء أب فى بريد الأهرام فى يوم ٢٧ سبتمبر ١٩٩٩ يطلب فيه توفير دواء لابنته التى أصيبت بهذا المرض. وكان العلاج فى الثمانينيات يتلخص فى العمل على طرد المخاط من الرئتين وعلاج سوء الهضم وتناول مضادات حيوية. وفى هذا الاتجاه اقتضى الأمر استخدام عقاقير مثل Amiloride تقلل من احتجاز خلايا الرئة للأملاح.

وفى عام ١٩٨٩ رأى المصابون بالمرض ما يمكن اعتباره وميضا من الضوء فى نهاية نفق طويل مظلم a glimmer of light at the end of a long dark tunnel حيث استطاع العلماء فصل

الجين المسئول عن المرض ومعرفة ترتيب جزيئاته وبالتالى معرفة سلسلة الأحماض الأمينية التى يقوم بتخليقها.

وأدرك العلماء أن هذه السلسلة تكون بروتينا منظمًا regulator يقع على الغشاء الخلوى ويتحكم في مرور أيونات الكلور إلى خارج الخلية. وقد أوضحت الدراسات العلمية أن هذه السلسلة من الأحماض الأمينية تتعرض لحوالى ٢٠٠ نوعا من الطفرات التى تؤدى إلى إفساد الدور الوظيفي لهذا البروتين الذى يتلخص فى تمرير أيونات الكلور chloride channel إلى خارج الخلية وفق آلية معينة وذلك فى الحالة السوية. أما فى حالات اضطراب هذا البروتين، فإن احتجاز الكلور يؤدى إلى تكوين المخاط غليظ القوام. وقد كتبت فرنسيس كولنز Francis Collins من جامعة متشجان مقالة فى العدد ٢٥٦ لعام ١٩٩٢ من مجلة Science حول هذا الموضوع.

وفى إتجاه حديث يسعى (رونالد كرستال) Ronald Crystal من المعهد القومى للقلب والرئة فى أمريكا إلى استخدام العلاج بالجينات، حيث يتم تحميل الجين السليم على فيروس Adenovirus أو فى ليبوسومات Liposomes وتعطى للمريض عن طريق بخاخة للجهاز التنفسى Aerosol gene therapy وبذلك يصل الجين إلى الخلايا المريضة ويعمل على إنتاج البروتين الناقص. وقد نجحت هذه التجربة فى الجرذان. وفى اتجاه علاجى آخر يمكن تخليق البروتين الناقص معمليا باستخدام الجين الخاص به. وفى اتجاه أكثر إثارة أمكن للعلماء توظيف بعض الحيوانات لتعمل كمصانع لإنتاج البروتين المطلوب فى ألبانها وذلك عن طريق نقل الجين السليم الخاص بهذه الحالة إلى أجنة الشياة أو الماعز. فتقوم الأنثى عند بلوغها بإنتاج هذا البروتين فى ألبانها ثم يتم استخلاص هذا البروتين وإعطاؤه للمرضى عن طريق بخاخة ليجد البروتين طريقه إلى الرئتين.

وننتقل الآن إلى مرض (جنون البقر) Mad – cow – disease واسمه العلمى (مرض الدماغ الأسفنجى البقرى) Bovine spongiform encephlopathy، وهو يسبب تلف فى أدمغة (أمخاخ) الأبقار حيث تظهر بها فجوات متعددة مما يعطى الدماغ (المخ) شكلا أسفنجيا وتفقد الأبقار إتزانها الحركى وتصاب رأس البقرة بارتعاشات وارتجافات.. ويعتقد البعض أن الأبقار تصاب بهذا المرض بسبب تقديم بقايا ذبائح أغنام مصابة بمرض فيروسى يسمى (الحكة) (Scrapie) كغذاء لها ضمن العليقة وكذلك بتقديم غذاء لها يحوى نفايات من بقايا ذبائح الأبقار المصابة بمرض جنون البقر.

وفى نوفمبر ١٩٨٦ صدر أول تقرير رسمى عن إصابة الأبقار هناك بهذا المرض. وفى يوليو ١٩٨٨ تم حظر تقديم بقايا الذبائح ضمن العلائق التى تقدم للأبقار. ويصاب الإنسان بمرض مشابه إذا ما تناول لحوم أبقار مصابة أدمغتها بهذا الداء.

ويختلف العلماء حول السبب الكامن وراء هذا المرض، ويعتقد البعض أنه فيروس. ويرى بروسنر Stanley Prusiner الباحث بجامعة كاليفورنيا أن بروتينا غريبا يسمى «بروين» prion هو سبب المرض.

وقد شاع المرض فى الأبقار فى بريطانيا فى عام ١٩٩٦ فى صورة وباء، وكانت الحالة الأولى قد اكتشفها الطبيب البيطرى كولن وايتاكر Colin Whitaker فى أبريل ١٩٩٥، حيث لاحظ إن إحدى البقرات تتصرف بطريقة غير طبيعية وكأن قد مسها الجنون. وقد دعى هذا الوباء المفوضية الأوروبية Europian Commission فى ٨ مارس ١٩٩٦ إلى دعوة دول العالم لمقاطعة استيراد الأبقار البريطانية وكذلك أية منتجات أو صناعات غذائية تدخل فيها أية أجزاء من أجسام هذه الأبقار. وقد ركز الحظر أيضا على العقد العصبية الظهرية التى تتواجد على جانبى الحبل الشوكى، وكذلك على نخاع العظم وعلى الأنسجة الجيلاتينية التى تدخل فى كثير من الصناعات الغذائية. كذلك اتخذت الولايات المتحدة الأمريكية إجراءات صارمة لتحول دون وصول الأبقار البريطانية أو أى من منتجاتها إلى الأراضى الأمريكية. وفى مارس ١٩٩٦ أعلنت مطاعم ماكدونالدز Mc Donalds ومطاعم برجر كنج Burger King مقاطعتها للحوم الأبقار البريطانية. وقد سبب ذلك كله خسارة فادحة للمملكة المتحدة التى كانت تصدر ما قيمته ١ بليون جنيه إسترلينى من الأبقار والصناعات المرتبطة بها، وقد اضطرت إلى إعدام عشرات الآلاف من الأبقار حتى تستعيد سمعتها وتبرأ من تهمة كونها مصدر لهذا الخطر.

وفى ٨ مارس ١٩٩٦ أعلن الدكتور (روبرت ول) Robert Will أن المرض الذى يصيب البشر والمعروف باسم Creutzfeldt – Jakob Disease (CJD) يقابل مرض جنون البقر الذى يصيب الأبقار. وقد أشار عدد (٤) أكتوبر ١٩٩٧ من مجلة British Medical Journal إلى بحثين أثبتا ارتباط إصابة البشر بمرض (CJD) بتناول لحوم أو منتجات غذائية مصنعة من أبقار مصابة بمرض جنون البقر (BSE).

ولكشف طبيعة هذا المرض أجريت بعض تجارب على حيوانات الرئيسيات. وفى عدد ٧ يونيو ١٩٩٦ نشر ثمانية علماء من فرنسا وعالم بريطانى دراسة تجريبية على قردة الماكا Macaque فى مجلة Nature، كما نشرت المجلة العلمية الأمريكية Proc. National Academy of Science فى ٣٠ مارس ١٩٩٩ بحثا تناول دراسة هذا المرض فى حيوان الليمور *Microcebus murinus* بحدائق الحيوان فى فرنسا. وتحدثنا صحيفة هيرالد تريبون Herlad Tribune فى اليوم التالى عن هذا البحث وعن كيف كانت هذه الحيوانات المصابة تتغذى على لحوم الأبقار البريطانية.

وفى نوفمبر ١٩٩٨ وافق أغلبية وزراء الزراعة فى دول الاتحاد الأوروبى على رفع الحظر عن تصدير لحوم الأبقار البريطانية وذلك بشروط منها إخلاؤها من العظم. وفى أغسطس ١٩٩٩ رفع

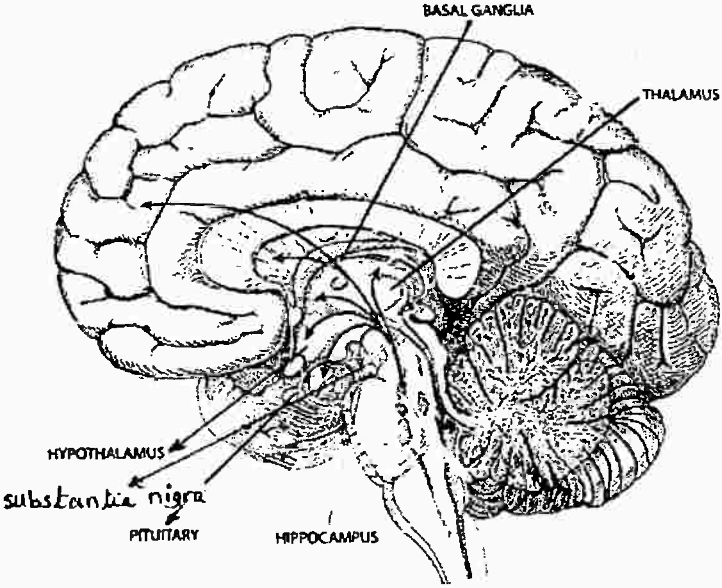
الاتحاد الأوروبى الحظر تماما، إلاّ أن الهيئات العلمية الفرنسية أصرت على أن خطر انتقال عدوى جنون البقر إلى الإنسان ما زال قائما مما أدى إلى أزمة بين فرنسا والاتحاد الأوروبى امتدت على مدى شهرى أكتوبر ونوفمبر ١٩٩٩.

ومن العجيب أن تطالعنا صحيفة (الديلى تلغراف) The Daily Telegraph يوم ١٧ مايو ١٩٩٩ بخبر يفيد بأن وزارة الزراعة البريطانية كافأت اثنتين من العلماء بمبلغ ربع مليون جنيه استرلينى - والعالمان هما: آلان إبرنجر Alan Ebringer أستاذ المناعة فى كنجز كولدج Kings College بجامعة لندن، جون برت Johin Pirt خبير البكتيريا، وذلك نظير تقرير- بعد دراسة علمية - يقول أن مرضى BSE & CJD سببهما تلوث المياه والتربة بنوع من البكتيريا، وأنه لا دخل للحوم الأبقار فى نشر هذين المرضين!!

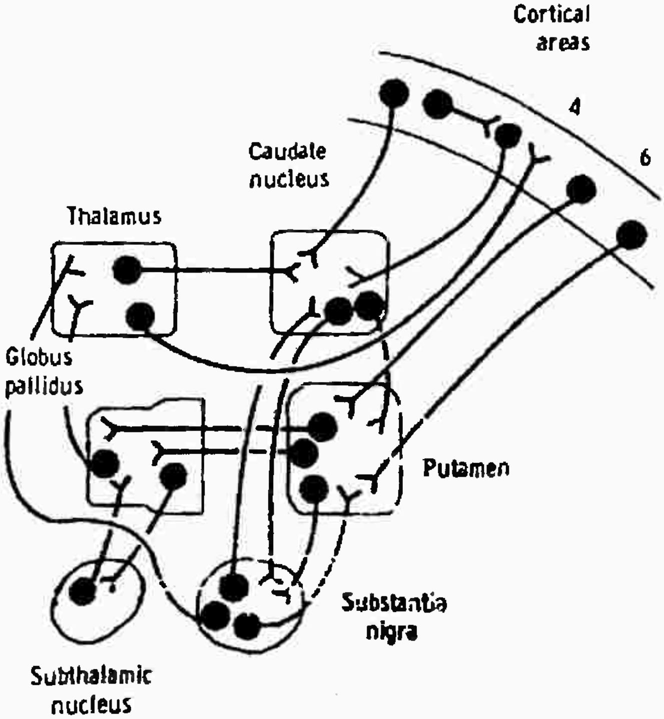
وإذا انتقلنا إلى **مرض (باركنسون) Parkinson's disease** ، واسترجعنا صورة (محمد على كلاى) (شكل ملون ٩٢) على شاشات التليفزيون وهو يوقد شعلة دورة أطلانطا الأوليمبية الصيفية فى عام ١٩٩٦ وهو جامد الوجه متثاقل الحركة لا نصدق أنه هو الحائز على بطولة العالم فى الملاكمة عام ١٩٦٠، وأنه البطل الأشهر فى عالم الملاكمة والذى كان يفاخر بأنه (يحوم كالفراشة ويلدغ كالنحلة) float like a butterfly, sting like a bee ولكنه مرض الشلل الرعاش أو مرض باركنسون، هذا المرض الذى تتسلل أعراضه ببطء بعد سن الستين عادة ثم تتفاقم أعراضه حتى تصل إلى حد الإعاقة على مدى سنوات قليلة. والمرض يعانى منه حوالى نصف مليون شخص فى الولايات المتحدة. ومن أعراض الإصابة بهذا المرض بطء الأداء الحركى الإرادى وانحناء القامة إلى الأمام أو إلى الخلف، وفقد القدرة على التعبير بالوجه، والصعوبة فى القيام من وضع الجلوس، وكذلك المشى بخطوات قصيرة متسارعة، بالإضافة إلى إصابة المريض برعشة فى اليدين، وقد ينتهى الأمر بالاكتئاب وفقد الذاكرة.

ويرجع المرض إلى تلف الخلايا العصبية فى منطقة من المخ تسمى (المادة السوداء) Substantia nigra (شكلى ٩٣، ٩٤) ، وفيها تنتج الخلايا العصبية مادة دوبامين "Dopamine" التى تعمل كناقل عصبى neurotransmitter. كما تظهر أجسام غريبة فى سيتوبلازم الخلايا العصبية تسمى أجسام ليوى "Lewy bodies". ويعتقد البعض أن هناك حالات مرضية سببها مؤثرات بيئية. ويستطرد هؤلاء بأن من هذه المؤثرات ما يجعل خلايا الغراء العصبى من الطراز microglia تنتج فى شوادر حرة free radicles تضر بالخلايا العصبية فى منطقة (المادة السوداء) سالفة الذكر.

وقد نشرت دراسة بريطانية فى عدد ٣١٣ الصادر فى ٢٣ نوفمبر ١٩٩٩ من مجلة British Medical Journal ذكرت أن جين هذا المرض من المرجح أن يكون على الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٤).



(شكل ٩٣)
قطاع جانبى فى مخ الإنسان يوضح موقع (المادة السوداء) **substantia nigra** التى لها علاقة بمرض باركنسون



(شكل ٩٤)
رسم تخطيطى يوضح الاتصالات العصبية لمنطقة المادة السوداء **substantia nigra** مع المجموعات العصبية الأخرى بالمخ والقشرة المخية

وقد اقترحت عدة عقاقير علاجية لهذا المرض إلاً أن أى منها لم يحد من تقدم الحالة المرضية، كما أنه كان لبعضها آثارًا جانبية.

وفى المؤتمر الدولى التاسع عن مرض باركنسون الذى عقد فى يونيو ١٩٩٨ أعلن عن عدم الارتياح لنتائج محاولة علاج امرأتين من السويد عن طريق زرع خلايا من أدمغة أجنة بشرية فى مخ المريضة. وفى عدد مارس ١٩٩٧ من مجلة Nature Medicine نشر بحث أجراه ١١ عالما أمريكيا عن نجاح نقل خلايا عصبية من أجنة الخنزير إلى أمخاخ المرضى!! وكانت هذه الحالة الأولى فى هذا الصدد.

وفى مايو ١٩٩٨ نشرت مجلة Nature Medicine بحثا أجراه ١٣ عالما من الولايات المتحدة الأمريكية بقيادة العالم زوادا W.M. Zawade اتخذ نمطا جديدا لعلاج مرض باركنسون اعتمادا على ثلاثة تكنولوجيات مختلفة شملت الاستنساخ وتعديل الجينات وزراعة الأنسجة. وقد تمت الدراسة على الوجه التالى:

- تعديل جينات خلايا ليفية Fibroblasts جنينية للأبقار مزروعة فى أطباق.
- استخدام أنوية هذه الخلايا لنقلها إلى بويضات منزوعة النواة لأبقار بغرض الحصول على أجنة بالاستنساخ.
- زرع أجزاء معينة من أدمغة (أمخاخ) الأجنة المستنسخة عمرها ٥٠ يوما تحتوى على خلايا عصبية منتجة لمادة الدوبامين Dopamine إلى أدمغة (أمخاخ) جرذان rats مصابة بمرض باركنسون بعد تثبيط جهازها المناعى.

وقد أدت هذه المعالجة إلى تحسن الأداء الحركى لدى الجرذان، والسؤال هنا هل تصلح هذه التقنية مع الإنسان؟

ولا يخفى هنا بالطبع أن هذه التجربة استخدمت الأجنة لإعطاء (قطع غيار)!! وهذا ما ترفضه الفطرة.

وفى ٢٣ مارس ٢٠٠٠ نشر إثنان من الباحثين من مدرسة طب هارفارد فى بوسطن هما: «فينى وبيندر» M. B. Feany & W. W. Bender يفيد أنهما استطاعا الحصول على حشرة دروسوفلا طافرة تصلح نموذجا Model لهذا المرض يمكن منه تفهم آلية حدوث المرض عند الإنسان.

وإذا تركنا هذا المرض وانتقلنا إلى **الحساسية الربوية** Asthma الناتجة عن انسداد الممرات التنفسية بالمخاط الذى تفرزه بوفرة الخلايا بها مما يدفع المريض إلى السعال بشدة بصورة

متلاحقة فى محاولة للتخلص من المخاط وسعيا وراء الحصول على القدر اللازم من هواء التنفس ويصحب ذلك معاناة يشعر بها المريض.

وتعتمد الحالة المرضية على طراز معين من مركبات السيتوكينات Cytokines اسمه (إنترليوكين ٤) "Interleukin 4" يقوم باستحثاث الخلايا اللمفية من طراز "T" T-lymphocytes غير الناضجة لتتحول إلى طراز من الخلايا يعرف باسم T-helper-2 (TH2) يقوم بافراز مركب سيتوكين آخر يعرف باسم (إنترليوكين ١٣)(Interleukin-13 (IL-13) بكميات كبيرة، فضلا على إفرازها لمركب (IL-4) الذى يعاود تأثيره على الخلايا اللمفية طراز "T" غير ناضجة من جديد. والمهم هنا أن الأغشية الخلوية لخلايا الرئة تحتوى على مستقبلات غشائية للسيتوكين (IL-13) وبدرجة أقل للسيتوكين (IL-4)، فإذا ما ارتبطت هذه السيتوكينات بالمستقبلات الغشائية على أسطح خلايا الرئة كان فى ذلك استحثاثا لهذه الخلايا على إفراز المخاط الذى يؤدى تراكمه إلى سد الممرات الهوائية.

وعلى الصفحة ٢٢٦١ من عدد ١٨ ديسمبر ١٩٩٨ لمجلة Science نشر علماء جامعة كاليفورنيا بحثا على الفئران أوضحوا فيه أن الفئران المعدلة وراثيا بحيث لا تحوى خلايا رئاتها على المستقبلات الغشائية لا تصاب بنوبات الربو حتى ولو أعطيت السيتوكينات المحفزة لإنتاج المخاط. وفى تجربة أخرى قام بها هؤلاء العلماء أعطيت الفئران رشات فى الأنف من عقار يحتوى على مستقبلات غشائية صناعية تتحد مع السيتوكينات بما يحول من اتحاد هذه السيتوكينات مع المستقبلات الغشائية الطبيعية، وبذلك ظلت المستقبلات الغشائية الطبيعية غير مستثارة وبالتالى لا ينتج مخاط بالرئة رغم إعطاء مادة (IL-13) لهذه الفئران، ويسمى المركب الذى يحول دون ارتباط (IL-13) بالمستقبلات الغشائية الطبيعية اسم (عائق انترليوكين ١٣) "IL-13 blocker".

وفى جامعة (جونز هو بكنز) قامت مجموعة من الباحثين بقيادة الباحثة (مارشا ولز كارب) Marsha Wills-Karp بإجراء تجارب علمية حول الموضوع نفسه باستخدام الفئران وتوصلوا إلى النتائج نفسها، وقد نشرت دراستهم على الصفحة ٢٢٥٨ من العدد نفسه لمجلة Science. فعندما أعطيت الفئران مادة (IL-13) أدى ذلك إلى ظهور أعراض مرض الربو عليهم. وعندما أعطيت الفئران (عائق ليوكين ١٣) (IL-13 blocker) مع السيتوكين (IL-13) ظلت الرئات سليمة.

ومن الجدير بالذكر أن (عائق انترليوكين ١٣) (IL13 blocker) – الذى هو عبارة عن (مستقبل غشائى صناعى) – قامت بابتكاره عالمة المناعة (دبرا دونالدسون) Debra Donaldson من ومعهد الوراثة فى كمبردج بولاية ماسا شوستس الأمريكية.

ويأمل العلماء أن يحققوا النجاح نفسه عند استخدام (عائق انترليوكين ١٣) (IL13 blocker) مع المرضى بالربو من البشر.

ونترك الآن الحساسية الربوية ونتكلم عن مرض اكتشف فى عام ١٩٧٦ أصاب بعض الأفـراد فى منطقة قرب (مدينة لايم) Lyme فى ولاية كونكتكت الأمريكية وقد سمى هـذا المـرض باسم (مرض لايم) Lyme disease.

وتمر أعراض المرض بمراحل ثلاث ، فى المرحلة الأولى تظهر أعراض مرضية بـالجلد، وبعد عدة أسابيع أو عدة شهور تبدأ المرحلة الثانية فـى بعـض المرضـى وفيـها تظـهر متاعب القلب والجهاز العصبى. وفى المرحلة الثالثة التى يمر بها بعض المرضى يحدث التـهاب فـى المفاصل Arthritis خاصة فى مفصل الركبة.

وفى عام ١٩٦٦ قـدر أن ١٦٤٦١ أمريكيـا مصـابين بـهذا المـرض. وقـد أوضحـت الدراسـات العلمية أن المرض سببه نوع من البكتيريا اسمه *Borrelia burgdorferi* ينقله إلى البشـر نـوع مـن القراد يسمى *Ixodes scapularis* . وقد تم فصل البكتيريا من القراد عـام ١٩٨٢، وتم نشـر ذلـك فى مجلة Science، كما تم فى عام ١٩٨٣ فصل هذا النوع من البكتيريا من أفراد مصـابين، وتم نشر ذلك فى المجلة الأمريكية North England Journal of Medicine. ويعطى مدى انتشار هذه البكتيريا نقصا وزيادة صورة عن مدى ترابط العلاقات بين هذه الأحياء فى البيئة. فمـن الجديـر بالذكر أن الغزال والفئران من نوع *Permyscus leucopus* هـى التـى تنقـل البكتيريـا إلى يرقـات القراد، وأن الفئران فى هذه المنطقة تعمل على تنامى أشجار البلوط Oak باعتدائها على عذارى حشرة العتة gyspy moths واسمها العلمى *Lymantria dispar* والتى تسبب خسـارة فادحـة فـى هذه الأشجار، وعلى ذلك فإن كثرة هذه الأشجار تدعو إلى جذب الأشجار. وهذه بدورها تحـمـل القراد الذى تنتقل إليه البكتيريا التى يحملها القراد بدوره إلى الإنسان. وقد أجرى مجموعة مـن الباحثين بأمريكا دراسة تجريبية عن هـذه العلاقـة ونشـروها فـى مجلـة Nature فـى عـدد ١٣ فبراير ١٩٩٨ كنموذج لارتباط الكائنات الحية فى البيئة بعضها ببعض.

وفى ١٧ فبراير ٢٠٠٠ شر أربعة باحثين من السويد بحثا مفاده أن هذا الجنس من البكتيريـا يصيب طائر السمان المسمى *Turdus iliacus*، وأن هجرة الطائر ينجم عنها إجهاده وزيادة إفراز هرمونات معينة وضعف فى الجهاز المناعى مما يسبب تنشيط الطفيـل البكتـيرى. ومـن ثـم فـإن اعتذاء القراد على دم الطائر أثناء قيامه بالهجرة تنقل طفيلا نشطا إلى القراد الذى ينقل الطفيـل إلى كائنات أخرى مما يعمل على إنتشار الطفيل.

ويعالج المرض باستخدام المضادات الحيوية مثل البنسلين حيث تقضى هـذه المضـادات على البكتيريا، إلاّ أنه لوحظ أن نسبة من المرضى لا يستجيبون لهذا العلاج ويتطور الأمـر عندهـم إلى

التهاب المفاصل رغم القضاء على البكتيريا. ويعتبر عالم علم المناعة الأمريكى (ستين) Allen C. Steere من قسم علم الأمراض الروماتزمية بالمركز الطبى فى نيو إنجلاند بمدينة بوسطن من أشهر من عملوا في مجال تفهم طبيعة هذا المرض ومحاولة علاجه. وقد كتب فى عدد ٣١ أغسطس ١٩٨٩ من المجلة الأمريكية The New England J. Medicine مقالة جامعة عن هذا المرض. وكان قد استطاع فى هذا العام مع فريقه البحثى معرفة التنوع variant من أنتيجنات HLA الذى يميز المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج، وأعطى الرمز DRB 1*0401، وبالتالى فهؤلاء المرضى هم الذين يتطور الأمر لديهم إلى التهاب المفاصل. وفى عام ١٩٩٤ استطاع (ستين) وزملاؤه الكشف عن البروتين الموجود فى البكتيريا المسببة للمرض والذى يسبب استثارة مناعية لدى المصاب. وأعطى هذا البروتين الاسم Outer surface protein A (OspA). وقد اتضح للعلماء أن ما يعترى المرضى هو أن الأجسام المضادة لديهم لا تهاجم فقط البروتين الغريب الخاص بالبكتيريا، ولكنها تهاجم أيضا بروتين بالجسم يشبه بروتين البكتيريا، ولذا فإن الحالة تعتبر ضمن ما يعرف باسم أمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases. وفى عام ١٩٩٨ نجح (ستين) بالتعاون مع (هوبر) Brigitte T. Huber من (جامعة تفتس) Tufts University فى بوسطن ومجموعة أخرى من الباحثين فى الكشف عن البروتين الموجود فى أجسام الذين لا يستجيبون للعلاج ويشبه بروتين (OspA) وأعطى الرمز (LFA-l) ، ونشر ذلك فى مجلة Science فى عددها بتاريخ ٣١ يوليو.

وفى ٢٣ يوليو ١٩٩٨ نشرت المجلة الأمريكية The New England J. Medicine بحثين أحدهما للعالم (ستين) عن نجاح ابتكار لقاح Vaccine ضد (مرض لايم). وهكذا أسفرت جهود العلماء فى مجال المناعة عن نجاحهم فى صراعهم ضد هذه البكتيريا الممرضة.

وننتقل الآن إلى آخر هذه المجموعة المختارة من الأمراض وهو مرض **إيبولا Ebola disease** الذى قرأنا عنه كثيرا فى الصحف فى عام ١٩٩٦ عندما انتشر كوباء تفاقم فى شمال الجابون وأودى بحياة الآلاف من البشر. وتبدأ أعراض الإصابة بما يشبه ما تحدثه نزلة البرد ثم يتطور الأمر إلى ارتفاع درجة الحرارة ثم يحدث نزف فى معظم أعضاء الجسم. وقد أمكن فصل فيروس الإيبولا المسبب للمرض من كبد وكلى وطحال المرضى بعد عدة أيام من العدوى، وينتهى الأمر بالوفاة بعد فترة قصيرة من الإصابة. ولا يعرف على وجه التحديد طريقة العدوى أو الكائن الحى الذى يعتبر مخزنا reservoir يعيش فيه الفيروس.

والمادة الوراثية للفيروس هى حمض RNA ، وهى تتكون من سبعة جينات. ومن البروتينات التى تكون جسم الفيروس نيوكليوبروتين (NP) Nucleoprotein – وجليكوبروتين Glycoprotein (GP)، كما أنه يفرز مواد جليكوبروتينية (sGp) Secreted glycoproteins.

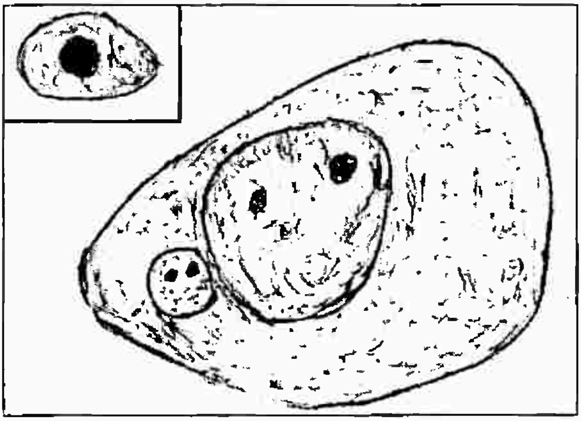
وقد عرف العلماء أن حيوان خنزير غينيا guinea pig سهل العدوى بـهذا الفـيروس، وتظـهر عليه أعراضا مرضية شبيهة بتلـك التـى تحـدث للإنسـان. ولـذا فـإن البعـض يـرى اسـتخدامه كنموذج لإجراء التجارب عليه.

وفى يناير ١٩٩٨ نشرت مجلة Nature Medicine بحثـا للعـالم (زو) Ling Zu وزملائـه عـن استخدام الهندسة الوراثية فى ابتكار لقاحـات مـن البروتينـات الثلاثـة سـالفة الذكـر (sGp) ، (GP)، (NP) واستخدامها مع حيوان خنزير غينيا. وقد أوضحت التجارب فعالية لقاح NP لمدة شهرين فقط، بينما استمرت فعالية لقـاحي (sGp)، (GP) لـدة ٤ شـهور. ويعتـبر هـذا البحـث انتصارًا مؤقتا فى الصراع ضد هذا الفيروس. ومن المـأمول أن تسـاعد هـذه النتـائج علـى تحقيـق نجاحا فى صراع العلم مع هذا الفيروس القاتل.

ومن المأمول أن ينجح العلماء فى القرن الجديد فى القضاء على الكثير من الأمراض التى سببت الآلام لملايين البشر عبر قرون مضت. فهل يتحقق الرجاء ؟

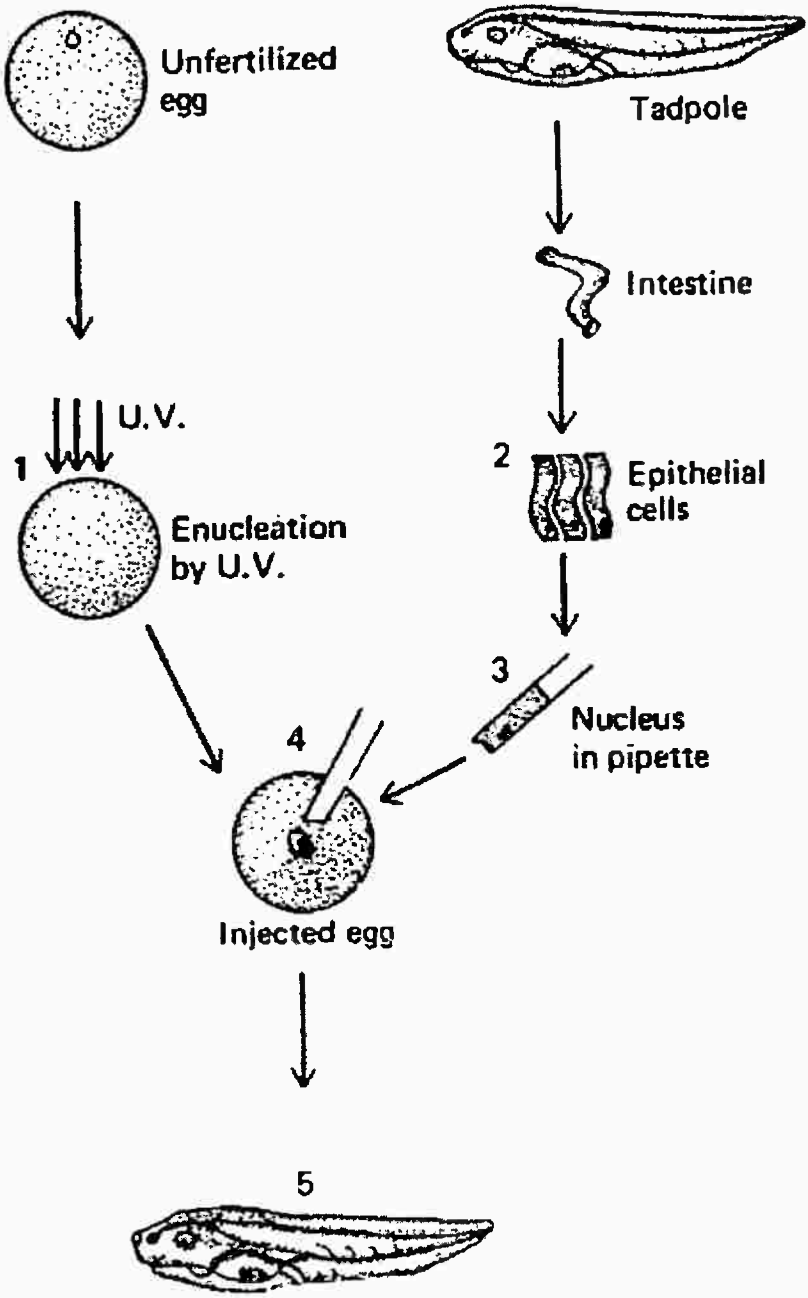
تجارب نقل النواة
وأجنة بشرية من بويضات الأبقار

لقد شغل تحديد الدور الذى يلعبه كل من السيتوبلازم والنواة فى الخلية العلماء منذ سنوات طويلة. ومن أجل ذلك صممت التجارب لنقل نواة خلية ما إلى خلية أخرى Nuclear Transfer ودراسة نتيجة ذلك. وقد تم معظم هذه التجارب على اللافقارات والحيوانات الأولية، أذكر من ذلك ما قام به هارفى E. B. Harvey فى عام ١٩٣٦ مستخدما بويضات القنافذ، وما قام به كوماندون وفونبرون Commandon and Fonbrune فى عام ١٩٣٩، وكذلك لورتش ودانيللى Lorch and Danielli فى عام ١٩٥٠ على الأميبا، والتجارب التى أجراها تارتار V. Tartar فى عام ١٩٥٣ على الحيوان الأولى ستنتور Stentor.

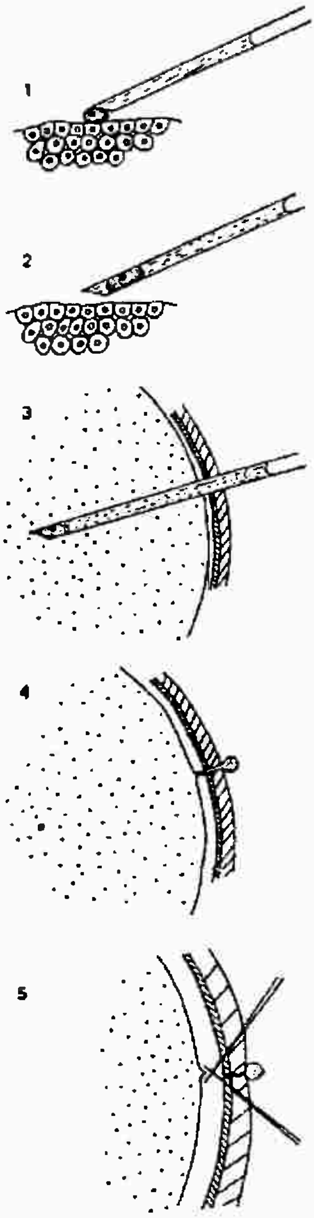


(شكل ٩٥) الرسم يوضح فى الركن العلوى الأيسر كرية دم حمراء لدجاجة. الخلية الكبيرة تمثل خلية هيلا البشرية وقد نقل إليها نواة كرة الدم الحمراء المشار إليها. لاحظ أن نواة كرة الدم الحمراء فقدت دكنتها وكبرت فى الحجم. تحت تأثير سيتوبلازم خلية هيلا

وفى عام ١٩٦٥ درس العالم هاريس Harris من جامعة أكسفورد نتائج إدخال نواة كرية دم حمراء لدجاجة مع خلية هيلا البشرية HeLa Cell (شكل رقم ٩٥). ومن المعروف أن نواة كرية الدم الحمراء تكون غير نشطة. لذا تبدو داكنة وصغيرة الحجم، ولكن (هاريس) لاحظ أنه عندما أدمجت هذه النواة داخل سيتوبلازم خلية هيلا، فإنها أصبحت أكبر حجما وغير كثيفة مما يدل على استعادتها للنشاط تحت تأثير مواد معينة تدفقت إليها من سيتوبلازم خلية هيلا البشرية. ويطلق على الخلية الهجين ذات النواتان اسم (ذات الأنوية المخالفة Heterokaryon). وقد أوضحت هذه التجربة أن هناك تأثيرًا من السيتوبلازم على النواة.



(شكل ٩٦) نقل نواة من خلايا أمعاء أبو ذنيبة إلى بويضة أتلفت نواتها باستخدام الأشعة فوق البنفسجية. البويضة المحقونة بنواة خلية الأمعاء كونت جنينا أعطى طورًا يرقيا هو أبو ذنيبة



(شكل ٩٧) خطوات أخذ خلية بنواتها وحقنها فى بويضة – ونزع نواة البويضة

وتعتبر تجربة (برجز وكنج) Briggs and Kings – من فيلادليفا – فى عام ١٩٥٣، هى أول محاولة لإجراء نقل النواة فى الفقاريات، فقد قام هذان العالمان بأخذ نواة خلية من جنين يشبه

الضفدع هو الرانا *Rana pipiens* وقاما بحقنها فى البويضة المنزوعة النواة.. بهدف معرفة ما إذا كانت البويضة بالنواة المنقولة إليها يمكنها أن تقوم بالخطوات العادية للتكوين الجنينى أم لا. والذى حدث أن هذه البويضات تفلجت وأعطت أطوارًا جنينية وصلت حتى الطور اليرقى المسمى أبو ذنيبة Tadpole، وهذا يعنى أنه من أنوية خلايا جنين تمكن (برجز وكنج) من استنساخ عدد من يرقات أبى ذنيبة. وقد حاكى كثير من الباحثين التقنية التى اتبعها (برجز وكنج) فى أخذ نواة خلية الجنين وإدخالها إلى البويضة. وتعتمد هذه التقنية على استخدام ماصة دقيقة يقل القطر الداخلى لقناتها قليلا عن قطر الخلية المسحوبة بما يؤدى إلى تحطم الخلية داخل الماصة، ثم تحقن هذه الخلية المتحطمة داخل البويضة. أما نزع نواة البويضة فيتم عن طريق سحبها باستخدام إبرتين زجاجيتين.

وقد ظلت أبحاث نقل النواة بعيدة عن التطبيق على الثدييات ومنها الإنسان. ولعل أحد الأسباب الرئيسية لذلك هو صغر حجم بويضاتها، مما يصعب عمليات نزع النواة منها أو إدخال نواة الخلية الجسمية فيها، فعلى سبيل المثال يبلغ قطر بويضة الأرنب ١٠٠ ميكرومتر، وهى بذلك أصغر ألف مرة من بويضة الضفدعة، وتبلغ بويضة الفأر ثلث حجم بويضة الأرنب. وتجدر الإشارة إلى أن قطر بويضة الإنسان يبلغ حوالى ١٥٠ ميكرومتر، وقطر بويضة الضفدعة يبلغ حوالى ملليمتر واحد.

وفى عام ١٩٦٦ إبتكر تيه بنج لن The Ping Lin من جامعة كاليفورنيا طريقة لحقن بويضات الثدييات وقام بتجربتها مع الفأر مستخدمًا آلة للمعالجة اليدوية الدقيقة ماركة ليتز Leitz micromanipulator وقد بلغ من دقة ماصة الحقن أن القطر الخارجى لطرفها لا يزيد عن رأس الحيوان المنوى للفأر. وقد ساعدت هذه الآلة على تطوير عملية حقن بويضات الثدييات ونقل الأنوية إليها.

وفى تجربة أكثر إثارة تم دراسة نتائج نقل نواة كريه دم بيضاء بشرية مع خلية كبدية سرطانية للفأر. والذى حدث أن نواتا الخليتين إندمجتا معا، فتكونت بذلك خلية يشار إليها باسم (مندمجة الأنوية) Synkaryon. وكما هو معروف فإن خلايا الكبد تقوم بتخليق بروتين الألبيومين، بينما كريات الدم البيضاء لا تقوم بهذه الوظيفة، ولكن بعد نقل نواة كرية الدم البيضاء إلى داخل سيتوبلازم الخلية الكبدية وتحليل تركيب الألبيومين الناتج عن هذه الخلية الهجين، وجد أن جزءًا منه عبارة عن البيومين فأر، بينما الجزء الآخر البيومين بشرى، وهذا يعنى أن كرية الدم البيضاء البشرية أنتجت البيومين بشرى. وتفسير الأمر هو أن هناك إشارات خاصة إنطلقت من سيتوبلازم الخلية الكبدية إلى نواة كرية الدم البيضاء فجعلتها تقوم بتنشيط ما كان خامدا داخلها من جينات خاصة بآلية إنتاج الألبيومين. وقد أكدت هذه التجربة الاعتقاد القائل بأن الجينات المتحكمة فى كافة الأنشطة البيولوجية، موجودة فى كل

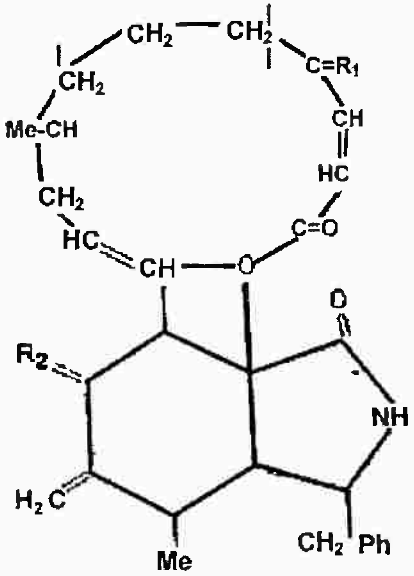
خلية من خلايا الجسم حتى المتخصص منها، ولكن بعضها يكون فى حالة نشاط يناسب الوظيفة المطلوبة من هذه الخلية بذاتها، والبعض الآخر يكون فى حالة كمون، ولكن يمكن إعادة تنشيطه.

وفى كثير من التجارب، كان الأمر يقتضى التخلص من النواة الأصلية للخلية. وفى تجارب الاستنساخ مثلا كان يتم التخلص من النواة الأصلية للبويضة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية ultraviolet light. وكان (كارتر) S.B. Carter فى عام ١٩٦٧ هو أول من أشار إلى أن مادة (سيتو كالاسين ب) التى يكونها الفطر المسمى *Helminthosporium dematioideum* يمكنها أن تساعد فى استئصال النواة من الخلية - مما يمكن من إجراء المعاملات التجريبية المختلفة على السيتوبلازم بعد نزع النواة. ويتم هذا فى مزارع خلوية وحيدة الطبقة Monolayer culture تنمى فى أطباق من البلاستيك أو الزجاج يتم تعريضها بعد ذلك للطرد المركزى centrifugation ويطلق على النواة المنزوعة وما حولها من طبقة سيتوبلازمية دقيقة اسم (كاريو بلاست) Karyoblast، ويسمى السيتوبلازم المتبقى - والذى يلتصق عادة بسطح الطبق المستخدم - سيتوبلاست Cytoplast.

وقد اتضح أن مادة (سيتوكالاسين ب) تؤثر على التراكيب البروتينية الدقيقة التى تدعم جسم الخلية وتعتبر هيكلا لها. وقد ساعدت أبحاث لادا واستنسين R.L.Ladda & R.D.Estensen من واشنطن العاصمة فى عام ١٩٧٠، وبرسكوت وزملائه Prescott *et al* من جامعة كلورادو فى عام ١٩٧٢ على تدعيم هذه التقنية وشيوع استخدام هذه المادة.

وقد تطورت الأمور فى الربع الأخير من القرن العشرين عندما انفجر الاهتمام المتزايد بالأحماض النووية بغرض تفهم طبيعة أدائها داخل الخلايا. وبدأت تجارب أخرى لحقن البويضات ليس بنواة غريبة عنها، ولكن بجزء معين من حمض DNA غريب لمعرفة ما إذا كانت البويضة ستقوم بنسخ هذا الحمض إلى حمض RNA كما هى العادة أم ستعامله كمادة غريبة عنها ولا تتعامل معه. ومن التجارب فى هذا الصدد ما قام به معا فى إنجلترا العالم الأمريكى (ميرتز) والعالم البريطانى (جردون) J.E. Mertz & J.B. Gurdon ونشراه فى عام ١٩٧٧ فى مجلة Proceedings of the National Academy of Science حيث قاما بحقن DNA من مصادر متعددة داخل بويضات ضفدع *Xenopus Laevis*، ووجدا أن البويضات قامت بالفعل بنسخ حمض DNA الغريب إلى حمض RNA.

وكانت معظم البحوث التى تناولت نقل النواة تغفل الوصف التفصيلى للأجهزة والأدوات والطرق المستعملة، إلى أن قام ولف وكرامر B.A. Wolfe and D.C. Kraemer من أمريكا بنشر بحث فى يناير ١٩٩٢ فى مجلة Theriogenology استعرضا فيه هذه الجوانب بالتفصيل.



R1 =H, OH Me = Methyl
R2 =H2 OH Ph = Phenyl

التركيب الكيمائى لمادة سيتوكالاسين ب

وفى عدد سبتمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine نشرت مقالة كتبها لانز وسبيلى ووست R. Lanz, J. Cibelli & M. West من ولاية ماساشوستس الأمريكية ذكروا فيها أنه سبق لهم أن تمكنوا من نقل أنوية خلايا جسمية بشرية إلى بويضات منزوعة الأنوية مأخوذة من الأبقار. وأن الخلايا الناتجة تفلجت، ثم توقف تفلجها فى مراحل مختلفة، وقد وصل عدد الخلايا الناتجة فى الجنين الواحد إلى ٤٠٠ خلية كحد أقصى. وقد تم تنمية خلايا الجنين فى أطباق زجاجية ونتج عن ذلك خلايا تشبه خلايا الأساس Stem cells. والمثير هنا أن خلايا الأساس الناتجة تحمل ميتوكوندريا أبقار أتت إليها من سيتوبلازم البويضة، وبالطبع فإن هذه الميتوكوندريا تحمل مادة وراثية DNA. فإذا ما استخدمت خلايا الأساس هذه لتكوين أنسجة بهدف نقلها إلى الإنسان بعد ذلك فإن ذلك قد يعنى نقل صفات - وإن كانت ضئيلة جدًا من البقرة إلى الإنسان. وقد حدى ذلك المعنى الخطير بالرئيس الأمريكى بيل كلينتون إلى إرسال خطاب فى نوفمبر ١٩٩٨ إلى هارولد شابيرو Harold Shapiro رئيس اللجنة القومية الاستشارية للأخلاقيات National Bioethics Advisory Commission (NBAC) يقول فيه: (إن خلق خلايا أساس جينية جزء منها بشرى وجزء آخر بقرى يثير أخطر درجات الاهتمام سواء من النواحى الطبية أو التشريعية، إننى منزعج للغاية من هذه الأخبار حول تجارب الخلط بين البشر

والأنواع غير البشرية). وكان قد نشر خبر هذه التجارب في جريدة نيويورك تايمز The New York Times فى ١٢ نوفمبر ١٩٩٨.

ولعل عدم استكمال الأجنة فى التجربة السابقة لإنقساماتها مرجعة إلى عدم تجانس incompatibility المادة الوراثية بالميتوكوندريا البقرية مع المادة الوراثية البشرية فى بناء ميتوكوندريا جديدة وذلك لتباعد علاقات القربى بين الإنسان والأبقار. ومن المعروف أن بناء الميتوكوندريا يعتمد على تآزر المادة الوراثية لها مع المادة الوراثية بالنواة.

الدمج الخلوى Cell Fusion

يقصد بالدمج الخلوى التحام غشاء البلازما لخلية مع غشاء البلازما لخلية أخرى لينتج عن ذلك اندماج الخليتان معا. ويحدث الاندماج الخلوى التلقائى فى أمثلة محدودة أهمها ما يحدث عند الإخصاب عندما يندمج الحيوان المنوى مع البويضة لتكوين الزيجوت وما يحدث عند تكوين الألياف العضلية فى الجنين حيث يتحد عدد من خلايا – يسمى كل منها ميوبلاست Myoblast – معا لتكون في النهاية ليفة عضلية، كذلك فهناك خلايا عضلية نجمية Muscle Satellite Cells تندمج مع الألياف العضلية الإرادية لتزيد أحجامها تحت تأثير التمرينات العضلية المستمرة، وقد تندمج هذه الخلايا معا لتساعد فى عملية تجدد الألياف العضلية التالفة.

وحتى عام ١٩٥٥ لم يكن معروفا قط أنه من الممكن تجريبيا دمج خليتان معا. وكانت الصدفة وقوة الملاحظة هى التى حققت هذا الإنجاز العلمى. ففى ذلك العام لاحظ فوكيا وزملاؤه Fukia et al – من اليابان – فى إحدى تجاربهم أن أحد الفيروسات سبب تلاصق خلايا ورم إيرلش Ehrlich tumor. وفى عامى ١٩٥٧، ١٩٦٢ أعلن أوكادا وزملائه Okada et al – من اليابان – أن فيروس HVJ يسبب إندماج خلايا هذا النوع من الأورام. وشهد يوم ١٣ فبراير عام ١٩٦٥ حدثا علميا مثيرا. إذ أعلن العالمان هاريس، واتكنز Harris and Watkins من جامعة اكسفورد إنتاج خلية هجين تكونت من إندماج خلية إنسان مع خلية فأر، حيث استخدما فيروس سنداى Sendai virus فى دمج خلايا (هيلا) HeLa cells البشرية مع خلايا من القأر لورم إيرلش. وقد أحدث خبر اتحاد خلايا من أجناس مختلفة دويا علميا كبيرا. والمعروف أن خلايا (هيلا) هى سلالة خلايا غير متميزة من سرطان رحم مريضة تسمى (هنرتا لاكس Henrietta Lacks)، وهذه السلالة الخلوية تنمى فى أطباق زجاجية لأغراض الأبحاث العلمية. وكلمة HeLa مأخوذ كل حرفين منها من الكلمتين المكونتين لاسم المريضة. وفى تجارب أخرى لاحقة كان العلماء يقومون بإضعاف الفيروس المستخدم فى عملية الإندماج الخلوى باستخدام الأشعة فوق البنفسجية أو باستخدام مادة بتيابروبيو لاكتون Beta – Propiolactone حيث تعمل هذه المعاملات على تثبيط مادة حمض الريبونيوكليك Ribonucleic acid (RNA) التى تكون لب هذا الفيروس. وقد وجد أن هذا التثبيط لا يؤثر على قدرة الفيروس على إحداث الدمج الخلوى، وذلك على عكس ما يحدث لو أزيلت الدهون من الغلاف

البروتيني الدهني للفيروس باستخدام الاثير حيث يؤدى ذلك إلى فقدان الفيروس لقدرته على إحداث الدمج الخلوى.

وقد وجد أنه يمكن إحداث الدمج الخلوى أيضا باستخدام مواد خاصة مثل مادة (بولى إثيلين جليكول) Polyethylene glycol ومادة (ليزوليسيسين) Lysolecithin.

ويطلق على الخلية الهجين الناتجة عن الدمج الخلوى لفظ (غير متشابهة الأنوية a Heterokaryon)، إشارة إلى احتوائها على نواتين مختلفتين.

وفى عام ١٩٧٠ أوضح إثنان من العلماء هما (فراى)، ميخائيل أديدين L.D. Frye and Michael Edidin أنه بعد إتمام الدمج الخلوى فإن البروتينات الموجودة بالأغشية الخلوية يمكنها التحرك داخل الغشاء ذاته، مما يؤدى بعد حوالى ٤٠ دقيقة إلى اختلاط بروتينات كل غشاء مع بروتينات الغشاء الآخر، فتصبح موزعة فى تجانس عبر كل الغشاء الخلوى للخلية الناتجة عن الاندماج، وهذا يؤكد معنى الاندماج الكامل بين الخليتين المندمجتين.

وقد كان لنجاح تجارب الدمج الخلوى أثرًا كبيرًا على البيولوجية. فقد استخدم فى البداية لتفهم آلية العلاقة بين النواة والسيتوبلازم، وكيف يؤثر كل منهما فى الآخر. ثم وظف العالمان ميلستاين وكوهلر Cesar Milstein and George Kohler إمكانية الدمج الخلوى فى إنتاج الأجسام المضادة وحيدة المنشأة Monoclonal antibodies فأدى ذلك إلى ثورة فى علم المناعة أفادت الطب إلى حد بعيد، وقد أعطى ذلك مثالاً حيًا على كيف أن بعض الإنجازات العلمية ذات الطابع الأكاديمى يمكن أن تتطور إلى جوانب تطبيقية ذات فوائد محققة. وقد كتب ميلستاين عن هذا الإنجاز الفذ فى عام ١٩٨٠ فى المجلة الأمريكية العلمية Scientific American.

وفى عام ١٩٨١ ابتكر أورلش تزمرمان Rrlich Zimmermann وآخرون من ألمانيا الغربية طريقة جديدة لإجراء الاندماج الخلوى، وقد اعتمدت هذه الطريقة على تعريض الخلايا لتيار كهربى وفقًا لنظام معين مما يؤدى إلى اندماجها. وقد جرب تزمرمان وزملائه هذا الأسلوب على طرز متنوعة من الخلايا النباتية والحيوانية، وذلك فى سلسلة من التجارب نشرها فى عامى ١٩٨١، ١٩٨٢.

وقد استخدم الدمج الخلوى بطريقة الاستعانة بالفيروسات أو بطريقة التيار الكهربى فى تنفيذ تجارب نقل نواة خلية جسمية إلى البويضة بغرض الاستنساخ cloning. وقد طبقت هذه التجارب لسنوات طويلة على الحيوانات البرمائية مثل الضفادع لكبر حجم بويضاتها ثم أجريت فيما بعد على الثدييات. وفى عدد ١٧ فبراير ٢٠٠٠ من مجلة Nature نشر ١٢ باحث

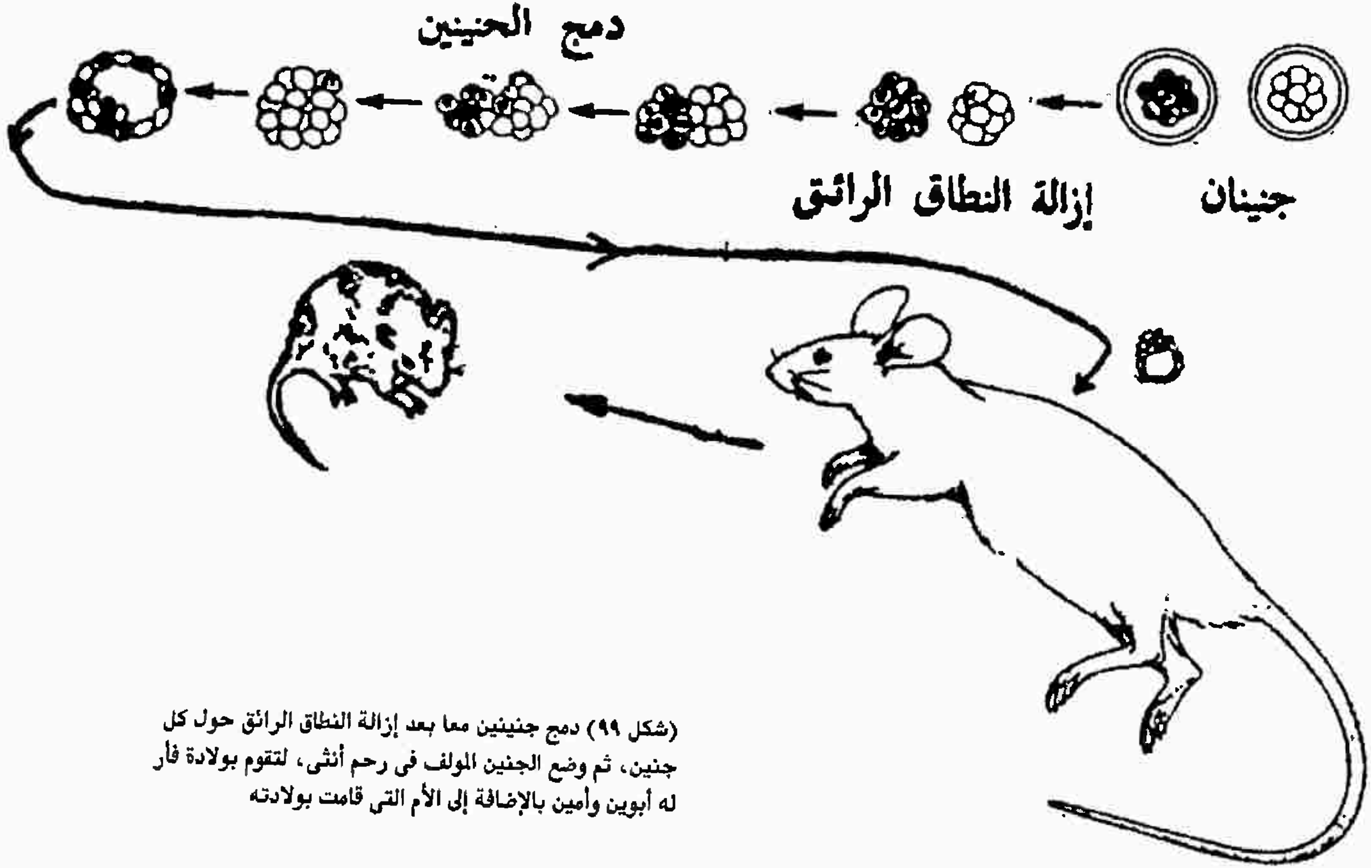
يعملون فى معهد الوراثة فى مدينة كمبردج بولاية ماساشوستس بحثا يفيد بوجود «فيروس مدمج» endogenous provirus فى خلايا الإنسان يقوم فى خلايا التروفوبلاست Trophoblast – التى تنشأ فى بداية النمو الجنينى – بالعمل على إفراز بروتين الغلاف الفيروسى أطلق عليه اسم Syncytin، وأن هذا البروتين يعمل على دمج خلايا التروفوبلاست معا لتكون ما يسمى Syncytiotrophoblast أو «مدمج التروفوبلاست» الذى تنشأ منه حملات تتخلل جدار الرحم لتثبيت الجنين وبذلك تنشأ ما يعرف باسم المشيمة Placenta. ويعتبر هذا أحد الأمثلة القليلة التى ينتج فيها عن المدمج الفيروسى فائدة للعائل.

المخلوقات المجمعة

الكميرا Chimera فى الأسطورة اليونانية هو وحش له رأس أسد، وجسم شاه وذيل تنين. و(الكميرا) فى البيولوجية تعنى تكوين جنين من خليط من خلايا عدة أجنة، وهذا الجنين (المجمع) ينمو حتى يصبح فردا كاملا. ففى عام ١٩٤٠ استطاع نيكولاس وهول J.S. Nicholas & B.V. Hall دمج أجنة الجرذان المبكرة معا. وفى عام ١٩٦٢ قام العالم الشهير منتز B. Mintz بدمج جنينين للفئران معا، وكان كل جنين يتكون من عدة فلجات محاطة بطبقة لا خلوية تسمى (النطاق الرائق) وهى إفرازات كيميائية معينة تحيط عادة ببويضة الثدييات، وقد تم دمج فلجات الجنينين معا بعد إزالة هذه الطبقة ثم زرع التكوين الناتج – الذى له أربعة آباء – فى رحم أنثى فأر يطلق عليها اسم الأم البديلة Surrogate mother – وانتهى الأمر بولادة فأر له أربعة آباء (شكل ٩٩). وفى عام ١٩٧٨ أجرى ماركرت وبيترز C.L. Market and R.M. Petters من جامعة بيل الأمريكية تجربة مشابهة ولكن باستخدام ثلاثة أجنة – وبذلك تم الحصول على فأر له ستة آباء. ويوصف الفرد الناتج فى هذه الحالات بأنه Allophenic – ومن الواضح أن عملية الدمج هنا تمت بين أجنة أفراد تنتمى لنفس النوع لذا فإنها توصف بأنها داخل النوع Intraspecific. وقد تطور هذا الإتجاه البحثى إلى منحى غاية فى الإثارة عندما استطاع الكندى (روزانت) والأمريكى (فرلز)J. Rossant & W.I. Frels معًا فى عام ١٩٨٠ الحصول على (كميرا) من حيوانين من الجنس نفسه ولكنهما يتبعا نوعين مختلفين من الفئران هما *Mus musculus*، *Mus caroli*.ويطلق على عملية الدمج هنا أنها (بين نوعية) Interspecific.

وفى عام ١٩٨٣ استطاع فيهلى، ولادسين، تكر Fehilly, Willadsen & Tucker من كمبردج فى المملكة المتحدة تحقيق قفزة مثيرة عندما حصلوا على كائن مجمع من جنسين مختلفين من الحيوانات هما الغنم *Ovis aries* والماعز *Capra hircus*. وقد أطلق على الحيوان المجمع اسم «عنزروف» فى إشارة إلى أنه يجمع بين العنزة والخروف، وأطلق عليه بالإنجليزية "geep" وهى كلمة جاءت من الحرف الأول من كلمة goat والحروف الثلاثة الأخيرة من كلمة Sheep. وفى العام التالى (١٩٨٤) أعلن (منك تلمان) و(منيك) Meinecke – Tillmann & Meinecke من ألمانيا الغربية (وقتئذ) تحقيق النجاح فى الحصول على (كميرا) من هذين الحيوانين أيضا.

يمكن القول أن الحصول على حيوانات مجمعة تحمل الصفات الوراثية لأجناس مختلفة اتجاه علمى يحمل فى طياته الأخطار فيما لو أصبح الإنسان أداة لهذه الشطحات العلمية التى أدت إلى سقوط الحواجز بين الأنواع والأجناس. وتساءل البعض عما سينتج بين أيدينا عن تجميع أجنة بشرية مع أخرى لقرده – أو أجنة بشرية مع أخرى لخنازير! !



(شكل ٩٩) دمج جنينين معا بعد إزالة النطاق الرائق حول كل جنين، ثم وضع الجنين المولف فى رحم أنثى، لتقوم بولادة فأر له أبوين وأمين بالإضافة إلى الأم التى قامت بولادته

الاستنساخ

فى صباح الثلاثاء ٢٦ يناير ١٩٩٩ تشرفت بتكريم الرئيس محمد حسنى مبارك مع عدد من كتاب مصر ومفكريها، وذلك فى افتتاح معرض الكتاب الحادى والثلاثين، وكانت المناسبة أن كتابى بعنوان (الاستنساخ - القصة كاملة) - وهو العدد رقم ٦٢٩ من سلسلة اقرأ، إصدار دار المعارف فى أول أبريل ١٩٩٨ - حصل على جائزة أحسن كتاب لعام ١٩٩٨ فى التطبيقات العلمية. وهو تكريم اعتز به.

وكان الأستاذ الدكتور مفيد شهاب وزير التعليم العالى والبحث العلمى كتب لى كلمة فى ٢٩ يوليو ١٩٩٨ أثنى فيها على (المجهود العظيم الذى بذلته فى سبيل الوصول إلى إعداد هذا الإصدار القيّم).

وفى ٢١ ديسمبر ١٩٩٩ حصلت على جائزة سوزان مبارك لأدب الطفل للمحترفين لعام ١٩٩٩ من السيدة الفاضلة حرم الرئيس - فى أمسية رمضانية أقيمت فى دار الأوبرا لتكريم المؤلفين والناشرين - وذلك عن كتاب آخر كنت قد ألفته للطلائع بعنوان: «الاستنساخ» وأصدرته دار المعارف.

وعلى حد علمى ، فإننى كنت أول من آثار أمام جمهور الناس قضية البحوث العلمية التى تجرى بالخارج عن استنساخ الحيوان واحتمال تطبيقها على الإنسان، وكان ذلك فى لقاء تليفزيونى فى برنامج (صباح الخير يا مصر) فى اليوم السادس من شهر مايو ١٩٩٥، وذلك التاريخ يسبق تاريخ الإعلان عن نجاح الاستنساخ فى تجربة (دوللى) الشهيرة.

وقبل ذلك التاريخ كنت قمت بكتابة قصة للطلائع بعنوان (مغامرات بلازميد) صدرت عن دار الهلال فى ديسمبر عام ١٩٩٣، وهى تعتمد بصورة أساسية على فكرة استنساخ البشر. ولتوضيح مغزى اسم القصة أقول: أن البلازميد هو جزء معين من المادة الوراثية المعروفة باسم DNA.

وبالتأكيد فإن هذا الاستقراء المبكر مرجعه إلى ما حوته الدوريات العلمية الأجنبية من أبحاث علمية فى هذه الفترة المبكرة نسبيا والتى تناولت محاولات القيام بالاستنساخ، وكذلك يرجع إلى ما سمعته أثناء زيارتى لبريطانيا فى عام ١٩٩٤ من التليفزيون البريطانى عن عزم بعض المغامرين فى البلاد الغربية على استنساخ البشر.

وفى ٣٠ نوفمبر ١٩٩٩ ، دعيت لإلقاء محاضرة عن (الاستنساخ) أمام المشاركين فى ورشة عمل نظمتها كل من هيئة الطاقة الذرية فى مصر والهيئة العربية للطاقة الذرية ومقرها تونس والمركز الإقليمى للنظائر المشعة للدول العربية.

ولنبدأ القصة من أولها.

فى ٢٧ فبراير نشر فى مجلة Nature بحث علمى مثير يعلن نجاح العالم (إيان ويلموت Ian Wilmut) وزملاؤه فى معهد روزلين فى مدينة أدنبرة عاصمة سكوتلندة فى الحصول على شاة أسموها (دوللى Dolly) وذلك عن طريق دمج نواة خلية جسمية من ضرع نعجة بالغة فى بويضة منزوعة النواة لنعجة أخرى. وكانت قد تمت ولادة دوللى فى ٥ يوليو ١٩٩٦، ولكن فضل علماء معهد رزولين الإبقاء على هذه التجربة سرا طوال مدة تزيد على السبعة أشهر. وقد كان لإذاعة خبر استنساخ النعجة (دوللى) صدى اتسع مداه ليشمل كافة أرجاء المعمورة. والجدير بالذكر أن هذه النعجة سميت باسم مغنية تدعى (دوللى بارتون) Dolly Parton.

لقد كان (ويلموت) وزملاؤه يحصلون على بويضات نعاج من سلالة سوداء الوجه الاسكوتلندية Scottish Blackface ثم يعاملون هذه البويضات بسوائل معينة فى أطباق زجاجية، وينزعون من هذه البويضات أنويتها الحاملة للصفات الوراثية، وذلك بعد معاملة البويضات بمادة تعرف باسم «سيتوكالاسين ب» Cytochalasin B، ثم قام هؤلاء العلماء بالحصول على خلايا مأخوذة من ضرع نعاج من سلالة (دورست الفنلندية Finn Dorset – وهى خلايا كان تم تربيتها فى أطباق زجاجية فى وقت سابق - ثم عاملوا هذه الخلايا بمعاملات خاصة لتصبح أنويتها صالحة لتوجيه عملية التكوين الجنينى. وبعد ذلك تم استخدام التيار الكهربائى لإدماج الخلية الجسمية المأخوذة من الضرع مع البويضة التى أتلفت باستخدام الأشعة فوق البنفسجية، وبالطبع، فإن كل الخطوات السابقة كانت تجرى على الخلايا فى أطباق زجاجية، وفى النهاية قام العلماء بزرع الزيجوت معاد التوليف Reconstructed Zygote فى قنوات البيض المربوطة للأغنام – لضمان عدم تلقى هذه القنوات لبويضات من المبيض، وكذلك لضمان عدم فقد الزيجوت معاد التوليف، وتم ترك الزيجوت فى قنوات البيض لمدة ستة أيام، وهى مدة كافية ليصل فيها الجنين إلى طور التويته morula أو طور البلاستيولا blastula. ويبدو أن وضع الجنين فى قناة البيض فى هذه المرحلة من تكوينه ضروريا لتوفير وسط معين من المكونات الكيميائية الضرورية لاستمرار وسلامة التكوين الجنينيى – وقد تم بعد ذلك نقل هذه الأطوار الجنينية إلى أرحام نعاج يطلق عليها وصف المستقبلات recepient أو الأمهات البديلة Surrogate mothers حيث تستكمل هذه الأجنة نموها إلى أن يحين موعد ولادتها.

ولطالما كان الحصول على الاستنساخ عن طريق نقل نواة خلية جسمية إلى البويضة مشكلة حيرت العلماء لسنوات طويلة. ويكمن لب المشكلة فى حقيقة اختلاف البرنامج الجينى النشط فى نواة الزيجوت الناشيء عن اتحاد الحيوان المنوى مع البويضة عن نواة الخلية الجسمية. فنواة الزيجوت برنامجها الجينى كله نشط وفعال و(مفتوح) opened مما يمكنه من السيطرة على الفعاليات المطلوبة لتكوين جميع أجزاء جسم الجنين وإدارة وظائفها، أما نواة الخلية الجسمية فإن معظم البرنامج الجينى بها غير نشط وغير فعال ومغلق closed ذلك أنه لا يلزم الدور الوظيفى لهذه الخلية بعينها، ويقتصر الجزء النشط من البرنامج الجينى لأى خلية جسمية على طبيعتها وطبيعة الدور الوظيفى المحدد الذى تقوم به، فمثلا الجزء النشيط من هذا البرنامج فى خلية مفرزة لإنزيمات الهضم فى جدار المعدة يختلف عن الجزء النشيط من هذا البرنامج فى خلية مفرزة لهرمون الإنسولين فى البنكرياس. وكان التحدى أمام العلماء هو كيف يمكن إعادة برمجة Reprogramming خلية جسمية – بها معظم البرنامج الجينى مغلق – إلى خلية ذات برنامج جينى كله نشط (مفتوح) يستطيع السيطرة من جديد على كل الفعاليات المطلوبة لتكوين الجنين.

وقد ارتبط نجاح تجربة استنساخ النعجة (دوللى) بتفهم للدورة الخلوية (شكل ٨)، حيث عزى بعض الفشل فى تجارب سابقة إلى عدم تحديد المرحلة من الدورة الخلوية التى تمر بها الخلية الجسمية التى يجرى دمجها مع البويضة يعمل على مضاعفة المادة الوراثية قبل تفلج البويضة إيذانا ببدء مراحل التكوين الجنينى. وقد استدعت هذه الحقيقة ضمان أن تكون الخلية الجسمية فى المرحلة (G_1). ولتحقيق ذلك قام ويلموت وزملائه بوضع الخلايا الجسمية لمدة خمسة أيام فى مصل أجنة العجول Foetal Calf Serum (FCS) تركيزه (٠,٥٪) بدلا من (١٠٪) كما هو مفروض عادة. وقد أدى هذا التجويع starvation للخلايا إلى خروجها من الدورة الخلوية عند المرحلة (G_1) إلى حالة تعرف باسم (G_0) بما يعنى أن تصبح كل الخلايا متزامنة فى موقعها من الدورة الخلوية. كما عمل هذا التجويع للخلايا الجسمية على ضمان إعادة برمجة Rerogramming المحتوى الجينى للنواة المنقولة لتصبح قادرة على توجيه عمليات التكوين الجنينى منذ بدايتها لتكوين كافة أنسجة وأعضاء الجسم. وعند تنشيط هذه الخلايا الجمسية فإنها تعود إلى المرحلة (G_1)، وهذا يعنى أن تضاعف المحتوى الجينى للنواة المنقولة – قبل تفلج البويضة – تحت تأثير عامل معين فى سيتوبلازم البويضة لن يحدث شذوذ أو ارتباك فيه – حيث أن التضاعف سينتج عنه الكم المضبوط والمتوازن من المادة الوراثية.

وكانت الشاة (دوللى) تمثل النجاح الوحيد للتجربة التى شملت ٢٧٧ محاولة. وقد أثبتت الدراسات العلمية أن الشاة (دوللى) كانت كل صفاتها مماثلة لصفات سلالة دورست الفنلندية التى أخذت النواة من إحدى خلايا ضرعها، أى أنها ورثت صفاتها من مصدر واحد هو النعجة

التى أخذت منها نواة الخلية التى تم إدماجها مع البويضة. وهذه الحالة الفريدة تختلف جذريا عما هو معروف، حيث أن صفات أى منا تأتى من مصدرين هما الأب والأم.

ومما لا يعرفه الكثيرون، وقد يحمل مفاجأة لهم، أن الشاة (دوللى) ليست هى أول شاة يتم الحصول عليها بالإستنساخ عن طريق نقل نواة خلية جسمية إلى بويضة منزوعة النواة!! ففى عام ١٩٩٦ كان فريق من معهد روزلين نفسه قد نشر بحثا عن إتمام ولادة خمس شياة بالإستنساخ، توفى إثنتان منهم عقب الولادة، وتوفيت الثالثة فى يومها العاشر. وعندما نشر البحث كان عمر الشاتين الباقيتين حوالى تسعة أشهر!! وقد أعطيتا الاسمين ميجان Megan، موراج Morag. وقد تمت ولادة هذه الشياة المستنسخة فى عام١٩٩٥. ومن المثير اللدهشة أن أى من خبر ولادة هذه الشياة المستنسخة فى عام ١٩٩٥ أو خبر نشر البحث فى عام ١٩٩٦ لم يلق إهتماما إعلاميا!! وكان هذا البحث نشر بأسماء أربعة من العلماء هم كامبل Campbell، ماكوير McWhir، ريتشى Ritchie، ويلموت Wilmut. وفى مطلع عام ٢٠٠٠ أصدر إيان ويلموت وزميلان له كتابا بعنوان: «الخلق الثانى» The Second Creation. وقد تعرض المؤلفون إلى هذه الملاحظة نفسها. وقال «كامبل» أحد مؤلفى الكتاب ما نصه: «بالنسبة لى فإن ميجان وموراج هما النجوم!!» ويرجع «ويلموت» عدم شهرة «ميجان وموراج» إلى إنصراف وسائل الإعلام عند صدور البحث فى عام ١٩٩٦ إلى حادث قُتل فيه عدد من طلاب المدارس البريطانية مما ألقى بخبر إستنساخ ميجان وموراج إلى دائرة الظل. وهكذا فإن الشياة حظوظ!

ونعود الآن إلى «دوللى»: لقد استولى خبر إستنساخ (دوللى) على عقول الناس كافة يستوى فى ذلك من له صلة بالعلوم أو من ليس له بها صلة، وترددت أصداء الخبر فى جميع أنحاء المعمورة مما حتم على رجال السياسة والدين وأساطين الفكر والقانون والاجتماع دراسة الأمر وإعمال الفكر لتقييم آثار الواقع الجديد. وفى استطلاع قامت به وكالة أنباء أسوشييتدبرس فى نهاية عام ١٩٩٧ عن أهم الأحداث العالمية لذلك العام، جاء خبر الحصول على النعجة (دوللى) عن طريق الاستنساخ فى المركز العاشر، وخبر هبوط مركبة الفضاء (بات فايندر) على سطح كوكب المريخ فى المركز الثانى عشر، بينما جاء فى المركز الأول مفاجأة مصرع (الأميرة البريطانية ديانا) وصديقها المصرى (عماد الفايد) فى حادث سيارة أثناء مرورها فى نفق (ألما) فى العاصمة الفرنسية (باريس) فجر يوم الأحد ٣١ أغسطس.

وفى مقالة كتبها العالم لى سيلفر Lee M. Silver – من قسم البيولوجيا الجزيئية بجامعة برنستون الأمريكية – فى ٢٥ فبراير ٢٠٠٠ ذكر أن الصحف والمجلات الأمريكية نشرت حوالى ٤٠٠٠ مقالة عن (دوللى)، وأن ١٤ كتابا على الأقل كتبت فى أمريكا للقارىء العادى عن إستنساخ (دوللى).

وفى مصر كان الإستنساخ موضوعًا لعديد من المقالات فى الصحف والمجلات وأيضا موضوعا لأحاديث فى الإذاعة والتليفزيون والندوات. وفى صحيفة التابلويد (أخبار الحوادث) الصادرة عن دار أخبار اليوم نجد الصفحة الأولى من عددها الصادر بتاريخ ٣ أبريل ١٩٩٧ تتصدرها صورة بالألوان لأحدى الحسناوات وقد تم تكرار الصورة مرات متتالية فى عرض رشيق جاءت أسفله عبارة (الإستنساخ.. جريمة آخر الزمان!).

ومن الجدير بالذكر أن العلماء يستخدمون لإجراء الدمج الخلوى معاملات معينة منها التيار الكهربائى أو فيروس سنداى Sendai virus الذى يتم إضعافه بواسطة الأشعة فوق البنفسجية أو بمادة بيتا – بروبيولاكتون B-propiolactone. كذلك تم التوصل إلى بعض المواد الكيميائية التى تعمل على اندماج الخلايا مع بعضها البعض، ومن هذه المواد Polyethylene glycol- lysolecithin-glycerol monooleate.

وكان اثنان من العلماء – فى يناير ١٩٩٨ – أولهما يدعى (سيجارا ميلا V. Sgaramella) من جامعة كالابريا Calabria الإيطالية، والثانى يدعى (زندر) N.D. Zinder من جامعة روكفلر Rockefeller الأمريكية بشن هجوم علمى قاس على الأسس العلمية التى أقيمت عليها تجربة (دوللى) وشككا فى كونها مستنسخة، ولم تمض ستة أشهر حتى جاء الرد البريطانى على هذا الهجوم، ولم يكن الرد بالصياح أو الجمل الإنشائية التى تعظم الذات، ولكن كان ردًا علميا على صورة بحثين نشرا فى يوليو ١٩٩٨ اعتمد أولهما على تحليل microsatellite واشترك فيه إيان ويلموت صاحب دوللى، أما البحث الثانى فاعتمد على تحليل البصمة الوراثية DNA fingerprint واشترك فيه العالم جيفريز A. J. Jeffreys الحجة الأعظم فى مجال البصمة الوراثية.

وقد أثبت البحثان بما لا يدع مجالا للشك أن النعجة (دوللى) مستنسخة من النعجة صاحبة نواة الخلية الجسمية وأنه لم يعتر التجربة أى خطأ كان. وهكذا فقد أزال هذا الإختبار أية شكوك حول حقيقة أن دوللى مستنسخة.

ويمكن إيجاز الأغراض التى من أجلها يجرى استنساخ أشكال طبق الأصل فيما يلى:

- تحقيق زيادة أعداد الحيوانات المهددة بالانقراض مثل حيوان الباندا العملاق Giant Panda. وحصان برزوالسكى Przewalski horse.
- تحقيق إكثار لحيوانات لا تتكاثر فى الأسر كما فى حدائق الحيوان أو بيوت الحيوان الملحقة بمعامل البحث العلمى.

- الحصول على نسخ طبق الأصل من الحيوانات الأليفة المحبوبة لدى أصحابها Pet animals مثل بعض سلالات الكلاب لتحقيق رغبة أصحابها الشغوفين بها. ومن الطريف هنا ما ذكرته مجلة نيوزويك Newsweek فى عددها الصادر فى ٧ سبتمبر ١٩٩٨ عن استنساخ كلبة تدعى (ميسى) "Missy" دفع أصحابها مبلغ ٢,٣ مليون دولار إلى إحدى الجامعات نظير القيام باستنساخها.
- الاستنساخ يمكن أن يوفر إنتاج أبناء للمصابين بالعقم الذين لا تجدى معهم التقنيات المتوفرة حاليا.
- لتحقيق ذات (الأنا) Ego بأن يرى الفرد نسخة مصغرة من نفسه ليعايشها ثم تعيش هى بعد وفاته!.
- يذهب بعض أصحاب الخيال إلى القول بإمكانية استنساخ الموتى من البشر مثل الممثلة الفرنسية (مارلين مونرو) والعالم الأشهر (أينشتين) أو إستنساخ الحيوانات المنقرضة مثل الديناصورات.

أما فوائد استنساخ أعداد كبيرة من كائنات معدلة الجينات فهى لا حصر لها.. حيث يمكن إضافة آلاف الجينات إلى الكائنات المستنسخة والتى يحقق كل منها فائدة معينة فى مجال الدواء أو الغذاء أو الزراعة أو الصناعة.

وها نحن نرى الدكتور (برنادين هيلى Bernadine Healy) المدير السابق لمعاهد الصحة القومية الأمريكية يصف فى مجلة تايم Time الأمريكية (عدد ٢٩ مارس ١٩٩٩) ما قام به العالم ويلموت - بعد أكثر من عامين من إعلانه - بأنه زلزال بيولوجى Biological earthquake.

ولا شك أن مكمن الإثارة هنا يقع فى إمكانية تطبيق مثل هذه التجربة على الإنسان، وإمكانية الحصول على أعداد كبيرة من الأفراد المتشابهة معا تمام الشبه- إذا ما كررنا التجربة- والتى تشابه فى الوقت نفسه الفرد الذى أخذت منه أنوية الخلايا الجسمية. كما أن ذلك يعنى إمكان الحصول على نسل دون الحاجة إلى الزواج الجنسى المعروف، ودون الحاجة إلى ذكر يقوم بعملية التلقيح، أى أنه بالاستنساخ لم تعد البويضة فى حاجة إلى حيوان منوى لتعطى فردًا جديدا.

ويأخذ البعض على تقنية الاستنساخ أن بها لم تعد الأنثى فى حاجة إلى ماء الذكر لكى تحمل فى جنين وتضع مولودا!.

إن الاستنساخ سيعطى الفرصة لأن يكون للنساء نسلا دون الحاجة للرجال، وسيعطى النساء فرصة لبيع بويضاتهن أو تأجير أرحامهن للرجال الذين يريدون استنساخ أنفسهم.

ويرى البعض أن الاستنساخ واقعا جديدا يدمر نفسية الإنسان ومعنوياته، وسيحقق مجموعة من المشاكل التى ستترتب على وجود تشابه تام بين مجموعة من الأفراد. كما سيؤدى الاستنساخ إلى التحكم التام فى إنتاج الذكور أو الإناث حسب الطلب، ذلك أنك إذا أخذت نواة خلية جسمية من أنثى وأدخلتها فى البويضة نتجت لنا أنثى، ولو أخذت نواة خلية جسمية من ذكر، وأدخلتها فى البويضة نتج لنا ذكر. ويترتب على ذلك أن الإناث لن يكون لهن أب. وفى جميع الأحوال فإن الأفراد الناتجة ستكون أخوة لمن أخذت منه نواة الخلية الجسمية وليست أبناء! أضف إلى ذلك أن الوضع الجديد سيخل بنظام توريث الممتلكات، ويمكن أن يعطى لنا مئات الأفراد الذين لهم بصمة الأصبع نفسها.

ويلاحظ أن الاستنساخ يؤكد الحاجة إلى الأنثى، ويلغى دور الذكر. ففى جميع عمليات الاستنساخ نجد أن الجنين لكى ينمو لابد له من رحم يأوى إليه، فالرحم لا غنى عنه. كما يلاحظ أننا إن كنا استغنينا عن الحيوان المنوى واستخدمنا خلية جسمية عوضا عنه، فإن الحاجة إلى بويضة الأنثى حاسمة، فلا حديث عن جنين دون أن يكون لدينا بويضة. وتفسير ذلك أن سيتوبلازم البويضة يحتوى على المواد المنشطة لجينات معينة فى النواة التى يتم إدخالها إلى البويضة، وهى الجينات المعنية بتوجيه النمو الجنينى، فهذه الجينات لن تعمل بدون المنشطات التى تصلها من سيتوبلازم البويضة.

ومن الإنصاف أن نذكر أن أول محاولة لإجراء نقل نواة خلية جسمية فى الفقاريات قان بها (برجز وكنج Briggs & King) من فلاديليفا - وكان ذلك فى عام ١٩٥٢ حيث تمكنا من الحصول على عدد من يرقات أبى ذنيبة بنقل أنوية خلايا جنينية إلى بويضات ضفدع (الرانا *Rana pipiens*) . وقد نشر ذلك فى المجلة الأمريكية "Proc. National Academy of Science" ، كما علينا أيضا أن نذكر إنجاز العالم (جوردون J. B. Gurdon) - من قسم علم الحيوان فى جامعة اكسفورد - الذى استطاع فى السنوات من ١٩٦٢ - ١٩٦٦ القيام بعدد من التجارب الرائدة فى مجال استنساخ الضفادع - وكان هو أول من حصل على حيوان فقارى يافع بالاستنساخ - ولكن من أنوية خلايا أجنة أو من أنوية خلايا طور يَرَقِى هو أبو ذنيبة. وكان كبر حجم بويضات الضفادع - إذا ما قورنت ببويضات الثدييات - هو أحد الأسباب التى من أجلها بدأت تجارب الاستنساخ على الضفادع دون الثدييات.

ولقد كثر الحديث عن اقتران تقنية الاستنساخ مع تقنية تعديل الجينات، فما هى القصة يا ترى؟

تواجه شركات الأدوية الكبرى عقبة الحصول على مركبات كيميائية ينتجها الجسم البشرى بكميات قليلة جدا مما يزيد من تكلفة إنتاجها، وقد لجأت هذه الشركات إلى نقل الجين البشرى المسئول عن إنتاج المادة المطلوبة إلى خلايا معينة- مما يؤدى إلى إنتاج هذه الحيوانات – المعدلة جينيا – لهذه المادة ويسهل بذلك عملية استخلاصها. وكان (إيان ويلموت Ian Wilmut) نشر مع زملائه فى عام ١٩٩١ بحثا فى مجلة Experientia عن إنتاج بروتينات دوائية فى اللبن Production pharmaceutical proteins in milk، كما شارك فى بحث نشر فى العام نفسه باسم G. Wright وزملائه فى مجلة Biotechnology عن إنتاج لبن أغنام يحتوى على مادة Alfa- 1- antitrypsin . وقد أطلق على أول نعجة تنتج هذه المادة فى لبنها عن طريق نقل الجينات اسم تريسى Tracy. وتستخدم هذه المادة لتثبيط الإنزيم Elastase الذى يدمر الرئات والبنكرياس فى حالة الإصابة بمرض التليف الحويصلى Cystic fibrosis.

وقد أطلق على عملية توظيف حيوانات الحقل Farm animals فى إنتاج العقاقير لفظ Pharming.

وقد تطور الأمر بعد ذلك إلى فكرة أن استنساخ النعاج المعدلة جينيا سيعطى الفرصة لإنتاج أعداد كبيرة من النعاج المعدلة فى وقت وجيز. ومن هنا قامت مؤسسة البروتينات والعقاقير المحدودة Protein Pharmaceuticals Limited (PPL) فى سكوتلندة بتدعيم تجارب العالم إيان ويلموت فى الاستنساخ. وانتهى الأمر بنجاح ويلموت باستنساخه للنعجة دوللى – وهى غير معدلة جينيا. ومن الواضح أن الهدف بعد ذلك هو اقتران تعديل الجينات مع الاستنساخ من حيوان بالغ.

وقد سبق النجاح فى الحصول على النعجة (دوللى) نجاحات أخرى للاستنساخ – ولكن استخدم فيها أنوية خلايا جينية بدلا من أنوية خلايا جنينية من حيوان بالغ، مثل ذلك ما أعلنه شنيك Schneik et al وزملاؤه فى ديسمبر ١٩٩٧ من استخدام أنوية خلايا ليفية جنينية عُدِّلت جيناتها بهدف إنتاج بروتين خاص يعرف باسم العامل رقم (٩) factor IX اللازم لتجلط الدم وهو ينقص المصابين بمرض الهيموفيليا (ب). ونتجت عن هذه التجربة نعجة أطلقوا عليها اسم (بوللى Polly). ويهدف هذا الاتجاه إلى ضمان الحصول على هذا البروتين دون استخدام دم بشرى يمكن أن يكون مصابا بمسببات الأمراض مثل الفيروسات.

وعادة فإن استنساخ كائن حى يافع يلقى من الاهتمام العام قدرا عظيما يفوق ما يلقاه الاستنساخ باستخدام أنوية من خلايا جنين. وهذا مبرر جماهيريا وأيضا علميا. فمن ناحية اهتمام العامة، فلا شك أن استنساخ فرد يافع يأكل ويتحرك ويصدر أفعالا متعددة يعتبر أكثر إثارة من استنساخ جنين لا تربطنا به أية فعاليات ولا يتعامل معه إلا الباحث فى معمله. ومن

الناحية العلمية فإن الاستنساخ باستخدام نواة جنينية (وتوصف بأنها غير متميزة undifferentiated وغير متخصصة unspecialized) هو عمل أسهل نسبيا، حيث أن البرنامج الجينى لهذه الخلية كله نشط وفعال وبالتالى يمكنه أن يعطى جميع أنسجة الجسم وأعضائه خلال عملية التكوين الجنينى. أما نواة الخلية فى الشخص اليافع (والتى توصف بأنها متميزة أو متخصصة) فإن معظم برنامجها الجينى غير نشط، والجزء النشط منه يختص بتوجيه الفعاليات البيولوجية المحدودة المتصلة بالوظيفة المحددة لهذه الخلية. وعلى هذا فإن خلايا الشخص اليافع غير مؤهلة لتوجيه النمو الجنينى لكافة أنسجة الجسم. وهذا هو التحدى الذى واجه العلماء عندما عزموا على القيام بالاستنساخ باستخدام نواة خلية من فرد يافع. وبالجهد والمثابرة وعدم اليأس ومعاودة التجريب وإعمال العقل تمكن (إيان ويلموت) وزملاؤه فى أدنبرة من تحقيق المعجزة عندما استطاعوا استحثاث البرنامج الجينى فى نواة الخلية المأخوذة من حيوان يافع ليصبح كله نشطا ويقوم بتوجيه عمليات التكوين الجنينى. ولا شك أن هذا العمل الفذ يستحق الاهتمام الذى لقيه من وسائل الإعلام، وها نحن نرى مجلة (النيوزويك Newsweek) الأمريكية تفرد له ثمانى صفحات من عددها الصادر فى ١٠ مارس ١٩٩٧، كذلك فإن مجلة التايم Time الأمريكية تجعل الاستنساخ موضوع الغلاف فى عددها الصادر فى ١٠ مارس ١٩٩٧ أيضا.

ومن ناحية أخرى فقد تصاعدت بعض الآراء لتتناول بالنقد بعض الجوانب المتعلقة بتجربة النعجة (دوللى) من ذلك ما أشار به البعض من أن عمر الشاة (دوللى) منذ لحظة ولادتها هو عمر النعجة التى أخذت منها النواة وهو ست سنوات وعلى ذلك فإن (دوللى) ليست ع (الزيرو)- كما يشيع فى الكلام الشعبى-، حيث أنها فى الطريق إلى الشيخوخة وبالتالى ليس لها أمل فى زواج أو نسل. إلا أن الباحثين فى روزلين أشاروا بأن النعجة دوللى تماثل أشباهها من النعاج الشابة دونما أية دلائل للشيخوخة. بل إنه أعلن فيما بعد أن (دوللى) قد تم تزويجها كبش! وفى أبريل ١٩٩٨ أعلن أن (دوللى) أنجبت حملاً أطلقوا عليه اسم (تونى). وفى ٢٤ مارس ١٩٩٩ أنجبت للمرة الثانية وكانت الحصيلة هذه المرة خروفان ونعجة. وهكذا سقطت المقولة بأن الاستنساخ سيترتب عليه العقم.

وفى كتابى بعنوان (الاستنساخ - القصة كاملة) الذى سبق أن أشرت إليه قلت: (إن أى إنجاز علمى لابد أن يسلك طريق التطوير والإجادة على يد هذا المخلوق الخارق للعادة، ألا وهو الإنسان، وليس لدى أدنى شك فى أن الاستنساخ لن يقف عند حدود (دوللى) إن دوللى هى الصفحة الأولى من كتاب لم تكتب بقية صفحاته بعد!).

وقد صدقت هذه الكلمات فى ٢٣ يوليو ١٩٩٨ حين أعلن نجاح تجربة أخرى للاستنساخ، حيث تمكن العلماء من استنساخ اثنتين وعشرين فأرة - ولدت الأولى منهن فى ٣ أكتوبر عام

١٩٩٧، وأطلقوا عليها اسم (كميولينا Cumulina) (شكل ملون رقم ١٠١) وذلك بحقن إحدى الخلايا المحيطة بالبويضة- والتى تكون منطقة تسمى (كميولس Cumulus) توجد داخل (حويصلة جراف) للفأرة البالغة - فى بويضة منزوعة النواة لفأرة أخرى، وقد تم ذلك الإنجاز على يد (واكاياما Wakayama) وزملائه فى هونولولو Honolulu عاصمة جزر هاواى Hawaii الأمريكية. ومن المهم أن نسجل أن فريق علماء جامعة هاواى ينتمى إلى أمريكا واليابان وبريطانيا وإيطاليا. وأن (واكاياما) هو طالب لدراسات ما بعد الدكتوراه، وافد من جامعة طوكيو. وأمام رجال الإعلام ووكاميراتهم، وقف العالم (ياناجيماتشى Yanagimachi) عضو فريق هونولولو مزهوا بالإنجاز الذى حققوه وعلق على نجاحهم فى استنساخ الفئران متحدثا عن تلميذه الشاب (واكاياما) قائلا: كنت أقول له لا تخف من الأسئلة المجنونة - فكلما كانت أسئلتك مجنونة، كان ذلك أفضل، يمكنك أن تفشل تسع مرات ثم تأتى المرة العاشرة ليكون فيها النجاح!).

ومما يستحق الذكر أن (واكاياما) ومجموعة العلماء معه قد جربوا استخدام خلايا عصبية وكذلك خلايا سرتولى الموجودة فى الخصيات فى عمليات استنساخ الفئران بالإضافة إلى خلايا الكميولس فى المبيض والتى سبق الإشارة إليها. وقد اعتمد اختيار هذه الطرز الثلاثة من الخلايا على أساس أنها كامنة وذات نشاط انقسامى محدود. وقد أوضحت تجاربهم فرص النجاح الأعظم مع خلايا الكميولس. ومن ناحية أخرى فقد أطلعتنا هذه المجموعة من الباحثين على نسل الفئران المستنسخة وكانوا بذلك أسعد حظا من علماء النعجة (دوللى) الذين كان عليهم أن ينتظروا شهورا طويلة قبل أن نشاهد لها نسلا، نظرا لطول فترة البلوغ الجنسى وفترة الحمل فى النعاج - إذا ما قورنتا بما يحدث فى الفئران.

لقد أنهى استنساخ (كميولينا) العزلة التى عانت منها (دوللى) على اعتبار أنها كانت الحيوان الثديى الوحيد الذى أمكن استنساخه من نواة خلية جسمية لحيوان يافع، ذلك أن من شروط كينونة الحقيقة العلمية أن تكون قابلة للتكرار. وقد ظهرت فى مجلة (نيتشر Nature) مقالة تعلن إنهاء عزلة (دوللى) بعد قدوم (كميولينا) تحت عنوان: (دوللى مستنسخة.. لم تعد وحيدة Dolly is a clone – and no longer alone).

والمثير فى الأمر أن هناك كثيرا من العلماء - ومنهم (سولتر Davor Solter) الذى يعمل فى معهد ماكس بلانك لعلم المناعة فى ألمانيا - يعتقدون بالصعوبة البالغة لإخضاع الفئران بالذات للاستنساخ لأسباب تتعلق بطبيعة المراحل الأولى للتكوين الجنينى لها، مما حدا بالعالم سولتر لأن يكتب مقالة يمتدح فيها الإنجاز الذى حققه علماء هونولولو.

وفى ملحق جريدة الأهرام يوم الجمعة ٥ مارس ١٩٩٩ قمت بكتابة مقالة تحت عنوان: (من دوللى إلى كميولينا.. حوار ساخن لن يهدأ) قلت فيها: (إنى على يقين أن البشرية لن تظفر بالسعادة إذا أصبح مسار الانطلاقة القادمة لصاروخ الاستنساخ من (دوللى) إلى كميولينا ومن كميولينا إلى الإنسان).

ولم يقتصر الاستنساخ باستخدام أنوية خلايا حيوانات بالغة على نصف الكرة الغربى؛ ففى شهر يوليو ١٩٩٨ تم فى اليابان الحصول على ثمانية عجول بالاستنساخ - منهم توأم أطلق عليه الاسمين (نوتو Noto وكاجا Kaga) (شكل ملو رقم ١٠٢ أ). وقد قاد هذا الإنجاز العالم (يوكيو سنودا Yukio Tsunoda) والباحثة (يوكو كاتوYoko Kato) من جامعة (كنكى) مع ستة آخرين من معهدين للبحوث فى مجال البيولوجيا الجزيئية وتكاثر الحيوان فى اليابان. وقد استخدم العلماء فى خمس حالات أنوية الخلايا الصغيرة المكونة لجدار حويصلة جراف التى تحتوى على البويضة وكذلك استخدموا أنوية خلايا قناة البيض فى ثلاث حالات. وكان عدد الأجنة المبكرة التى تم زرعها فى أرحام الإناث عشرة، تم ولادة ثمانية منها بعد إتمام مرحلة الحمل، مات منهم أربعة عقب الولادة مباشرة.

ويحاول العلماء فى اليابان الآن إجراء الاستنساخ باستخدام أنوية ٢٠ طرازا من الخلايا من أعضاء مختلفة مثل الكبد والكلى والقلب.

ولعل من أحدث أخبار الاستنساخ هو ما قامت به مؤسسة "Genzyme Transgenic of Farmingham" فى بوسطن بولاية ماساشوستس بأمريكا، فقد تم استنساخ ثلاث من الماعز معدلة الجينات بحيث ينتج فى ألبانها مادة علاجية ضد تجلط الدم تستخدم فى جراحات الممر الجانبى بالقلب Coronary bypass.

ويقدم عدد ٣٠ يونيو عام ٢٠٠٠ من صحيفة «هيرالد تريبون Herald Tribune » الأمريكية على صفحتيه الأولى والرابعة موجزا لبحث نشر فى اليوم السابق فى المجلة العلمية Nature عن نجاح علماء سكوتلنده بقيادة ماكريث K.J. McCreath فى الحصول على شاه تنتج العقار alpha-1-antitrypsin فى ألبانها. وقد تم ذلك عن طريق نقل الجين ذو العلاقة إلى خلايا ليفية Fibroblasts جنينيه مرباه فى أطباق زجاجية، وقاموا بفحص الخلايا للتعرف على تلك التى التقطت الجين فى الموقع المناسب، واستخدموها فى عملية الدمج مع بويضة، ثم زرع (الزيجوت) الناتج فى الرحم. وقد أجريت ٤٠٠ محاولة تم منها ولادة ١٤ شاه فقط، لم يعش منها بعد أسبوع سوى ست شياه مات منهم ثلاث قبل عمر ستة أشهر. وكانت النتيجة النهائية هى إحتواء شاه واحده فقط على الجين المطلوب وبالتالى أنتجت المادة المطلوبة فى لبنها.

ويظهر فى الأفق الآن صراع بين مجموعة من الباحثين فى جامعة هاواى الأمريكية وخلفها مؤسسة (بربيو أميركا Probio America Inc) من ناحية، وعلماء معهد روزلين البريطانى من ناحية أخرى، وذلك حول الحقوق القانونية للجوانب المختلفة لتكنولوجيا الاستنساخ.

وفى الصين ، يحاول العلماء الآن إجراء عمليات استنساخ حيوان (الباندا العملاق giant panda) وهو الرمز القومى لبلدهم – وتدل الشواهد على أنه فى طريقه للانقراض حيث لم يتبق منه سوى حوالى ألف حيوان يتوقع انقراضها فى غضون عشر سنوات. ولعل من أسباب تقص أعداده أن الأنثى لا تكون قابلة للحمل سوى مرة واحدة فى العام، فضلا على ضعف الرغبة الجنسية لدى الحيوان. ولقد وضع العلماء فى الصين مشروعا يصل بهم إلى هدفهم عام ٢٠٠٣. إلا أن الحصول على بويضات الباندا لإجراء التجارب عملية صعبة المنال. وفى يونيو ١٩٩٩ أعلن (تشن ديون Chen Dayuan) أستاذ علم الحيوان فى الأكاديمية القومية للعلوم فى الصين عن خطة نقل خلية جسمية للباندا العملاق إلى بويضة أرنب منزوعة النواة.

وقد ذكرت صحيفة (الديلى تلجراف The Daily Telegraph) فى عددها الصادر فى ٧ أكتوبر عام ١٩٩٩ نقلا عن مجلة "New Scientist" نجاح الصينين فى الحصول على جنين مبكر بهذا الأسلوب الفريد – وبدا أن المشكلة الآن تنحصر فى اختيار الحيوان المناسب الذى يستخدم الرحم فيه لنمو هذا الجنين المبكر حتى تتم ولادته. وقد رشحت أنثى (الدب الأسود black bear) أو أنثى حيوان (الكسلان Sloth) لهذه المهمة. وإذا نجح الصينيون فى ذلك فإنه سيكون عملا غير مسبوق فى أن يتم استنساخ حيوان ثديبى كامل النمو عن طريق نقل خلية جسمية لحيوان من نوع ما إلى بويضة حيوان من نوع آخر. وقد لجأ الصينيون إلى الاستنساخ بعد أن فشلت معاملات الإخصاب فى الزجاج أو التلقيح الإصطناعى Artificial insemination.

وفى فرنسا قام ثمانية باحثين بإجراء استنساخ العجول، حيث ولد أول العجول المستنسخة فى ٦ يوليو ١٩٩٨ ولكنه مات فى اليوم الحادى والخمسين متأثرا بقلة الخلايا المكونة للغدة التيموسية والطحال والعقد اللمفية lymphoid hypoplasia وكذلك بالأنيميا. وقد أخذت الخلايا الجسمية – التى أدمجت مع البويضة منزوعة النواة – من صيوان أذن عجل مستنسخ باستخدام خلايا جنينية تعرف باسم Blastomeres. وقد نشرت هذه الدراسة فى عام ١٩٩٩ فى مجلة The Lancet.

وفى المجلة نفسها وفى العام نفسه أشير إلى استنساخ ثور – سمى جاليليو Galileo – من كرة دم بيضاء لمفية Lymphocyte لثور بالغ – سمى (زولدو Zoldo). وقد تم إدماج الخلية الجسمية مع البويضة منزوعة النواة فى أبريل ١٩٩٨ وتمت ولادة الحيوان المستنسخ فى ٢٦ يناير ١٩٩٩. وقد أجريت التجربة فى مدينة كريمونا Cremona فى جنوب مقاطعة

(لومباردى)Lombardy فى إيطاليا، وقام بإجرائها الباحث (سيزار جالى Cesare Galli ، ولكنه حول للتحقيق عند اكتشاف أمره حيث أن القوانين هناك تحظر مثل هذا الاستنساخ.

وفى عدد ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة Proc Natl. Acad Sci نشر بحثًا عن المزاوجة بين تقنيات خلايا الأساس Stem cells مع الاستنساخ، حيث استطاع العلماء توظيف خلايا أساس جنينية مزروعة فى أطباق زجاجية وقامت بالانقسام ثلاثون مرة Cell line. وقد قام بهذا الإنجاز علماء جامعة روكفلر فى مدينة نيويورك – ومعهم الشاب اليابانى (واكاياما Wakayama -- حيث أخذوا نواة من إحدى خلايا الأساس الجنينية – التى سبق الإشارة إليها – ونقلوها إلى بويضة فأر منزوعة النواة. وقد نجحت عمليتى الحمل والولادة بالفعل مما يفتح الباب نحو الحصول على حيوانات ناقصة الجينات (معطوبة) Knockout لغرض البحوث العلمية عن طريق تعديل جينات خلايا الأساس الجنينية قبل أخذ أنويتها ودمجها مع البويضات منزوعة النواة.

وفى يناير ١٩٩٩ أعلن "Chisanu Tiyacharoensrias" نائب رئيس مؤسسة إنقاذ الحيوانات البرية فى تايلاند عن رغبته فى إعادة الفيل الأبيض إلى الوجود بالاستنساخ من الأفيال المنقرضة، إلا أن "Pornchai Matangkasombut" عميد كلية (ماهيدول Mahidol) للعلوم أوضح أن التقنيات الحالية تعجز عن استخدام خلايا حيوانات ميتة فى عملية الاستنساخ.

وفى مارس ٢٠٠٠ طالعتنا الصحف بخبر نجاح استنساخ الخنازير، حيث استطاع علماء شركة العقاقير فى اسكوتلندة والمسماة PPL Therapeutic – التى شاركت فى استنساخ النعجة (دوللى)– الحصول على خمسة خنازير صغيرة Piglets عن طريق الاستنساخ، وقد أعطيت لها الأسماء ميللى Millie، كرستا Christa، ألكسيس Alexis ، كاريل Carrel ، دوتكوم Dotcom (شكل ملون رقم ١٠٢ ب). ومن المنتظر أ ن تنجح جهود العلماء فى تعديل جينات الخنزير بما يحقق نجاح استنساخ الخنازير فرصة الحصول على نسخ من الخنزير المعدل جينيا، وبذلك تتوفر فى المستقبل أعدادًا كبيرة من الخنازير المعدلة لتنقل أعضائها إلى الإنسان عوضا عن أعضائه المريضة. وقد أعلن ديفيد أيرس David Ayares المدير بالشركة احتمال تحقيق هذا الإنجاز فى غضون خمس سنوات.

وكان فريق من الأطباء فى مستشفى جامعة (كيونجى Kyunghee University Hospital) فى كوريا الجنوبية بقيادة (كيم بوسنج Kim Bo Sung) و(لى بويون Lee Bo Yun) أعلنوا فى ١٤ ديسمبر ١٩٩٨ قيامهم بالخطوات الأولى فى تجربة استنساخ البشر وذلك بأخذ نواة من خلية من خلايا الكميولس المحيطة ببويضة امرأة وحقنها فى بويضة من المرأة نفسها بعد نزع نواتها – وقال هؤلاء الأطباء إن الجنين نما فى الأطباق الزجاجية وبدأ عملية التفلج حتى وصل إلى طور

الأربع خلايا. وأضاف الأطباء أنهم قاموا بتدمير هذا الجنين فى هذه المرحلة دون أن يزرعوه فى رحم امرأة.

وقد أدى الإعلان عن هذه التجربة غير المكتملة إلى التنديد بها وإلى مظاهرات نظمها الاتحاد الكورى لحركة البيئة للاعتراض على محاولة استنساخ البشر. وقد استنكر أحد المواطنين الكوريين التجربة متسائلا: (هل أقوم بدفع الضرائب لتمويل نشاط لعلماء لا يلتزمون بالأخلاقيات؟)، بينما تمنت إحداهن أن تؤدى هذه التقنية إلى حصول السحاقيات Lesbians على أطفال !.

وهكذا ، فإن الاستنساخ كسر العلاقة بين أعضاء الجنس والتكاثر، كما أنه إن نجح فى الإنسان، فإن سيكسر العلاقة بين إنجاب الأطفال وممارسة الجنس، وهكذا - مرة ثانية بعد ابتكار حبوب منع الحمل - يحق للإنسان الاستمتاع بالجنس كممارسة لا علاقة لها بالإنجاب.

ويربط البعض بين قصر القطع الطرفية Telomeres فى الكروموسومات وبين الشيخوخة. وقد نشر سبعة علماء منهم إيان ويلموت بحثا فى مايو ١٩٩٩ على النعجة (دوللى) وعلى نعاج أخرى غير مستنسخة تناول قياس أطوال مناطق القطع الطرفية، وقد أوضحت الدراسة بالفعل قصر هذه القطع الطرفية فى خلايا النعجة (دوللى) بالمقارنة بالشياة العادية غير المستنسخة، مما يؤيد بشكل ما أن خلايا النعجة (دوللى) ليست شابة. بيد أن الحكم العملى على هذه المسألة يستدعى الانتظار بضعة سنوات لنرى ماذا سيحدث لدوللى. والمعروف أن متوسط أعمار الشياة يصل إلى (١٢) عاما.

ورغم هذا الجدل، ففى ١٩ يناير ٢٠٠٠ صدر ترخيص رسمى لمعهد روزلين بممارسة استنساخ الحيوانات بالإضافة إلى تراخيص بعدد آخر من التقنيات تشمل الجنين البشرى المبكر.

وفى ٢٨ أبريل ٢٠٠٠ أعلن أن علماء من الولايات المتحدة وكندا بقيادة (روبرت لانزا) Robert Lanza قد حصلوا بالاستنساخ على بقرة عمرها - عندئذ - عشرة شهور وأسموها بيرسيفون Persephone، وعلى خمس بقرات أخرى عمر كل منها - عندئذ - خمسة شهور أسموها (للى) Lily (دافوديل) Daffodil، (كروكس) Crocus، (فورشتيا) Forsythia، (روز) Rose. والمهم هنا فى هذه المرة ما قال به من قاموا بالاستنساخ من حيث أن القطع الطرفية Telomeres للكروموسومات فى هذه الأبقار الست كانت أكثر طولا من الحالة العادية! ليس هذا فقط بل أن نشاط الجين المعروف باسم (EPC-1) فى خلايا هذه الأبقار كان ٣,٥ - ٥ أضعاف الحالة العادية، ويعرف العلماء أن نشاط هذا الجين يكون عاليا فى الخلايا الشابة فقط. وقد حيرت هذه النتائج العلماء ولم يجدوا لها تفسيرًا. وقال البعض هنا أيضا أن الحكم العملى

يستدعي الانتظار سنوات لنرى ما إذا كانت هذه الأبقار فعلا أكثر شبابا من الأبقار العاديـــة وأن أعمارها ستكون أطول! والمعروف أن متوسط أعمار الأبقار يصل إلى (٢٠) عامــا. والمثـير للعجـب في هذه الدراسة أن العلماء استخدموا أنوية خلايا مسنة Senescent للنقل إلى البويضات منزوعة النواة. وإذا كانت هذه التقنية ستزيد من شباب الأبقار وتطيل أعمارهم.. فالسؤال الذى ســيطرح نفسه هو: هل سيقاوم الإنسان هذا الإغراء؟

التاريخ التطورى لأشباه الإنسان

تداعت أمام عيناى صورًا أربع عندما شرعت فى الكتاب عن التاريخ التطورى لأشباه الإنسان! وهو موضوع طالما كان مثارًا للجدل الشديد.

الصورة الأولى تتمثل فيما حدث عقب ذيوع أفكار العالم الأشهر داروين (١٨٠٩ - ١٨٨٢) عن تطور الكائنات الحية بعضها عن بعض. وقد عقد فى مدينة أكسفورد بإنجلترا مؤتمرا للعلوم ثارت فيه مناقشة حامية بين أسقف أكسفورد (صموئيل ولير فورس)، والمفكر «توماس هكسلى»؛ فقد سأل الأسقف متهكما للنيل من إنجازات «داروين»: وهل يسمح لنا السيد هاكسلى أن يخبرنا: هل كان القرد أحد أجداده لأمه أم لأبيه؟، وهنا تمتم هاكسلى بصوت سمعه المجاورون له «ثكلتك أمك أيها الأسقف، والآن وقعت فى يدى»! وببراعة فائقة أمطر هاكسلى الأسقف بوابل من العبارات الهجومية اللاذعة، ثم ختم كلامه بجملته التى سجلها التاريخ قائلاً: «وعلى أية حال، فإنى أفضل أيها السيد أن يكون القرد جدًا من أجدادى عن أن يكون جدى أسقفًا مثلك!!».. وقد كان لهذا الحدث صدى واسع فى جميع الأوساط وقتئذ، وقد حدث كل هذا الضجيج رغم أن كتاب داروين لم يتعرض لأصل الإنسان إلاّ بالتلميح حين قال إن نظريته عن أصل الأنواع تلقى ضوءًا على أصل الإنسان وتاريخه، ولكن داروين عكف سنين طويلة أخرى لدراسة مسألة أصل الإنسان، ثم أصدر فى عام ١٨٧١ كتابًا عنوانه «أصل الإنسان والانتخاب بالنسبة للجنس» وفى هذا الكتاب قال داروين بأن الإنسان تطور من نوع سابق له من الكائنات المجهولة لنا والأقل من الإنسان مرتبة، وذلك باكتساب العقل والقامة المعتدلة. وقد حاول «داروين» فى عصره العثور على حفريات بشرية لتدعيم آرائه، ولكن دون جدوى، وقد تكهن بأن أفريقيا هى أنسب الأماكن احتمالاً لوجود مثل هذه الحفريات لاسيما أن أقارب الإنسان من الحيوانات المعاصرة مثل الغوريلا والشمبانزى تقطن هذه القارة، وقد قدم «داروين» براهين لرأيه مستمدة من علمى التشريح المقارن والأجنة، ومن التراكيب الأثرية التى توجد فى جسم الإنسان، وقد لقيت إفتراضات «داروين» فى هذا الشأن هجومًا قويا من رجال الدين بصفة خاصة، نذكر منهم فى العالم الإسلامى، «الشيخ جمال الدين الأفغانى»، فهم يرون أن الإنسان خلق إنسانًا، ولا علاقة تطورية له بأى مخلوقات أخرى، كما أنه لن يتطور إلى كائن آخر، كما يرون أن اشتراكه مع بعض المخلوقات فى الأساس العام للبنيان التشريحى يجب ألاّ يحمل بمعان مبالغ فيها، ثم إن الإنسان ينفرد بكينونة روحية لا يشاركه فيها أى كائن آخر: فالضمير، والوعى بكل من الماضى والمستقبل، والإحساس بوجود قوة عليا (الله)، والإبداع الفنى الواعى مسائل ينفرد بها الإنسان.

أما الصور الأخرى الثلاث فهى تتعلق بمدى الصعوبة التى يعانيها العلماء فى وضع كائن ما فى موضع تصنيفى محدد وذلك وفق ما تمليه اعتبارات علمية معينة، فما بالك إذا كان

كل ما يملكه علماء أصل الإنسان هو بضع عظام حفظت كحفريات عبر مئات الآلاف من السنين!

فالصورة الثانية هى ما ورد فى كلمة الأستاذ الدكتور عبد الحافظ حلمى محمد العميد الأسبق لعلوم عين شمس ورئيس جمعية علم الحيوان المصرية فى الجلسة الافتتاحية لمؤتمرها السابع الذى عقد فى ٢١ فبراير عام ١٩٩٩ حين قال: إن علم التصنيف علم وفلسفة وفن، وتتويج وجماع لشتى البحوث البيولوجية المستحدثة يتعمق أصول الكائنات معتمدًا على المداخل الكيميائية الحيوية والمصلية المناعية والجزيئيه، فضلا على التفاصيل المورفولوجية والبنائية حتى دقائقها الخلوية المجهرية وما وراء المجهرية».

أما الصورة الثالثة فهى ما ورد فى عدد ١٣ ديسمبر ١٩٨٥ من مجلة Science من شكوى إدوارد ولسون Edward O. Wilson مدير متحف علم الحيوان المقارن بجامعة هارفارد من قلة أعداد الخبراء الذين يعتمد عليهم فى التصنيف. وذلك فى مقالة تحت عنوان (لقد آن الوقت لإحياء علم التصنيف) Time to revive Systematics.

أما الصورة الرابعة فهى ما كتبه عالمان من جامعة كاليفورنيا فى عدد٢٣يناير١٩٩٨من مجلةScienceتحت عنوان(مجئ عصر التصنيف الجزيئى)The Coming of age of Molecular Systematics . ويشير الكاتبان إلى الاتجاهات الحديثة فى التصنيف التى تعتمد على المادة الوراثية التى تخلق نوعا معينا من حمضRNAالذى يدخل فى تركيب الريبوسومات والمعروف باسم18S ribosomal RNA،وما يفرضه هذا الاتجاه الجديد من تحديات تقابل المشتغلين حاليا بالتصنيف.

وكان تصنيف الحيوانات حتى منتصف القرن العشرين يعتمد بصفة أساسية على الصفات التشريحية وفسيولوجيا الحيوان وسلوكه وبعض ملامح مسار التكوين الجنينى، ثم تطور الأمر فى العقود الأخيرة وأصبح للدراسات الجزيئيه دورًا فى هذا الصدد. من ذلك مقارنة تتابع الأحماض الأمينية فى جزيئات بعض المركبات البروتينية مثل الهيموجلوبين وسيتوكروم سى "Cytochrome c" . وقد استحوذ تتابع الأحماض الأمينية فى جزئ «سيتوكروم سى» على اهتمامات كثير من الدراسات نظرًا لإرتباطه بعملية نقل الالكترونات المصاحبة لإنطلاق الطاقة فى عملية التنفس الخلوى، وبذلك فإن هذا البروتين يعتبر من ضرورات الحياة. وقد ناقش إثنان من العلماء علاقة هذا الجزئ بتطور الكائنات فى العدد(٢٣)لعام١٩٦٤من مجلة Federation Proceedings . ويتكون جزئ «سيتوكروم سى(Cytochrome c) » من سلسلة من عدد من الأحماض الأمينية يصل عددها فى بعض الكائنات الدنيا إلى ١١٣ حمضا. وفى الفقاريات (شكل ١٠٣) يتكون هذا الجزئ من ١٠٤ حمض أمينى ترتبط فيه مجموعة الحديد (أو الهيم heme) بروابط تساهميه مع جزيئين من الحمض الأمينى Cysteine يفصل بينهما إثنان من الأحماض الأمينية.

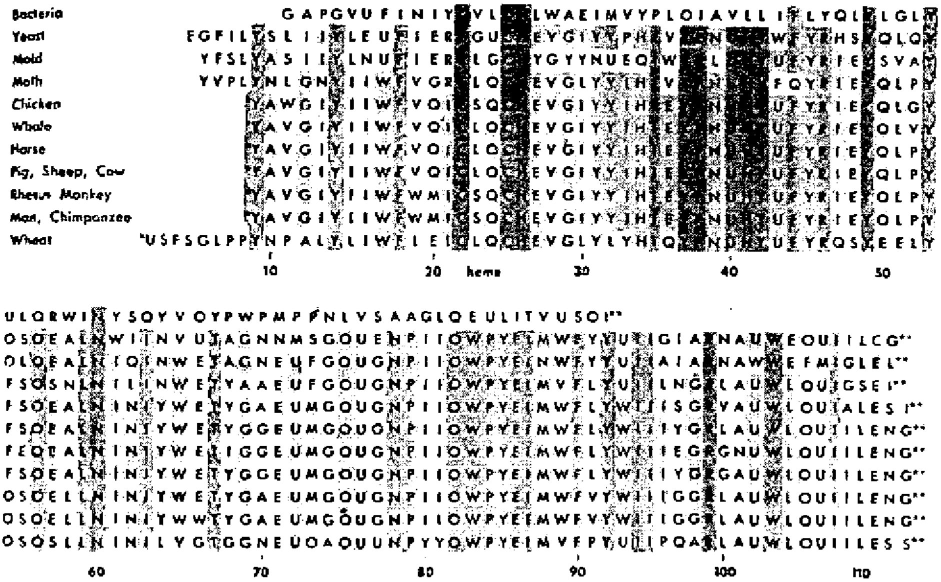
Acetyl–Gly–Asp–Val–Glu–Lys–Gly–Lys–Lys–Ileu–Phe–Ileu–Met–Lys–
1 … 10
CyS–Ser–GluNH$_2$–CyS–His–Thr–Val–Glu–Lys–Gly–Gly–Lys–His–Lys–
Heme … 20
Thr–Gly–Pro–AspNH$_2$–Leu–His–Gly–Leu–Phe–Gly–Arg–Lys–Thr–Gly–
30 … 40
GluNH$_2$–Ala–Pro–Gly–Tyr–Ser–Tyr–Thr–Ala–Ala–AspNH$_2$–Lys–AspNH$_2$–
50
Lys–Gly–Ileu–Ileu–Try–Gly–Glu–Asp–Thr–Leu–Met–Glu–Tyr–Leu–Glu–
60
AspNH$_2$–Pro–Lys–Lys–Tyr–Ileu–Pro–Gly–Thr–Lys–Met–Ileu–Phe–Val–
70 … 80
Gly–Ileu–Lys–Lys–Lys–Glu–Glu–Arg–Ala–Asp–Leu–Ileu–Ala–Tyr–
90
Leu–Lys–Lys–Ala–Thr–AspNH$_2$–GluCOOH
100 … 104

(شكل ١٠٣) ترتيب الأحماض الأمينية فى جزىء مادة Cytochrome c البشرية.

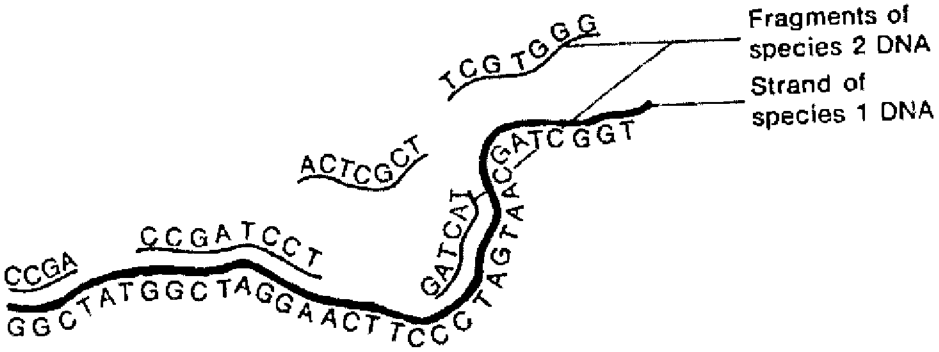
لاحظ موقع مجموعة heme.

وعند مقارنة جزئ «سيتوكروم سى» فى مجموعة من الحيوانات يمكننا أن ندرك مدى درجة القربى بينها فى الوضع التصنيفى وفقا لقدر التماثل فى تتابع الأحماض الأمينية المكونة لهذا الجزئ فى كل منها ويتضح من شكل (١٠٤) مدى تقارب الإنسان للقرده العليا ومدى تباعدهم عن الفقاريات الأخرى.

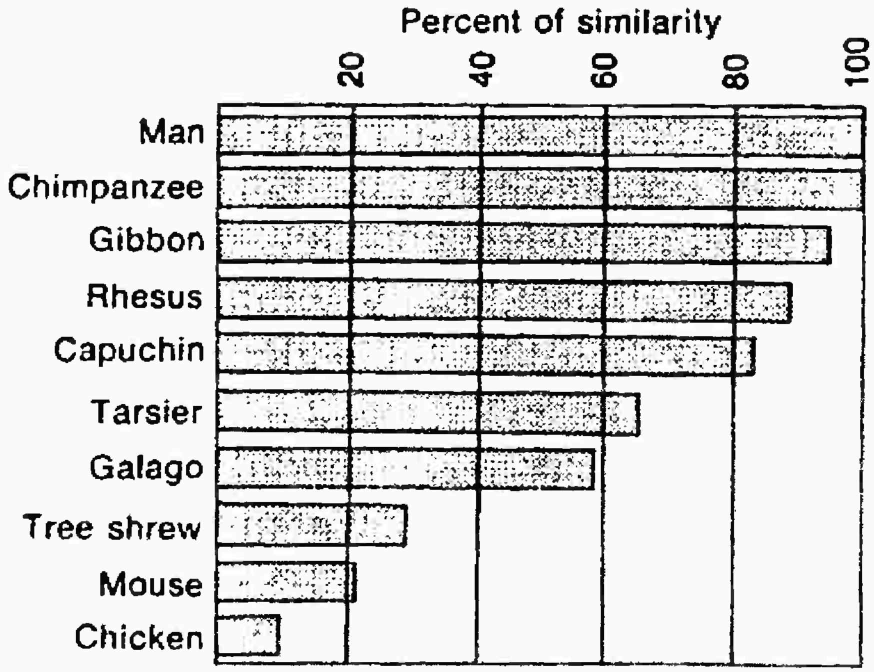
وقد اعتمدت الدراسات بعد ذلك على تقنية توليف المادة الوراثية DNA hybridization لكشف مدى علاقة القربى بين الإنسان والأجناس الأخرى أشباه الإنسان. وفى هذه ا لتقنية يجرى تقطيع للمادة الوراثية لشريط الحامض النووى DNA الخاص بأحد الجنسين بواسطة إنزيم معين بينما نستبقى شريط DNA للجنس الآخر بصورة سليمة ثم نقوم بخلط المادتين الوراثيتين معا (شكل ١٠٥). وكلما زاد عدد قطع الشرائط المتكسرة الخاصة بالجنس الأول التى ارتبطت مع الشريط السليم الخاص بالجنس الثانى لدل ذلك على إزدياد علاقة القربى تصنيفيا. ومن الناحية العملية فإن خلط مادتين وراثيتين من الشخص نفسه وفقا لهذه الطريقة يحقق إرتباطا بين قطع شرائط المادة الوراثية والشريط السليم قدره ٧٠٪ فقط. وعلى ذلك فإن ارتباطا بين جنسين مختلفين قدره (٦٣٪) يعنى درجة من القربى تساوى (٦٣) : (٧٠) أى ٩٠٪. وقد قدم ثلاثة من العلماء هم هوير ومكارثى وبولتون Hoyer, Mc Carthy and Bolton بحثا بهذا الصدد ونشروه فى العدد (١٤٤) لعام ١٩٦٤ من مجلة Science. ويوضح (شكل ١٠٦) نتائج دراسة أجريت وفقا لهذه التقنية على عدد من الفقاريات منها القردة العليا توضح درجة تماثل



(شكل ١٠٤) تتابع الأحماض الأمينية فـي جـزىء مـادة Cytochrome c فـي عـدد مـن الكائنات . المناطق المظللة توضح تماثل موقع حمض أمينى فى مجموعة من الكائنات



(شكل ١٠٥) تهجين حمض DNA من نوعين مختلفين من الكائنات. تم تجزئة الحمض فى أحد النوعين. يلاحظ نجاح ارتباط ثلاث قطع



(شكل ١٠٦) شكل بيانى اعتبرت فيه مادة DNA من الإنسان مرجعا لإختبار النسبة المئوية التى يتم بها تهجين DNA من عدد من الفقاريات معها

مادتها الوراثية للإنسان. وقد قام هوير وروبرتس Hoyer & Roberts بنشر هذه الدراسة فى عام ١٩٦٧ فى فصل من كتاب أصدرته درا النشر Academic press. ثم اتجهت الدراسات بعد ذلك إلى الاستعانة بتتابع جزئيات النيوكليوتيدات المكونة لأجزاء معينة من حمض RNA الريبوسومى الذى يدخل فى تكوين الريبوسومات والمعروف باسم 18S rRNA وقد كان هذا موضوع مقالة كتبها عدد من العلماء فى عدد ١٢ فبراير عام ١٩٨٨ فى مجلة Science. وتوضح (شكل ١٠٦) نتائج دراسة أجريت وفقا لهذه التقنية على عدد من الفقاريات منها القردة العليا توضح درجة تماثل. مادتها الوراثية للإنسان. وقد قام هوير وروبرتس Hoyer & Roberts بنشر هذه الدراسة فى عام ١٩٦٧ فى فصل من كتاب أصدرته دار النشر Academic Press.

ثم اتجهت الدراسات بعد ذلك إلى الاستعانة بتتابع جزيئات النيوكليوتيدات المكونة لأجزاء معينة من حمضRNAالريبوسومى الذى يدخل فى تكوين الريبوسومات والمعروف باسم18S rRNA. وقد كان هذا موضوع مقالة كتبها عدد من العلماء فى عدد ١٢ فبراير عام ١٩٨٨ فى مجلة Science.

وفى عام ١٩٨٠ استعان براون Wesley Brown بالمادة الوراثية فى الميتوكوندريا mDNA فى إيضاع درجة القربى بين الكائنات الحية المختلفة. ومنذ ذلك الحين أصبح حمض DNA فى الميتوكوندريا أداة فى مثل هذه الدراسات، حيث يتم الاعتماد على مناطق معينة فى الجزئ تسمى «مناطق الحكم The control region وهى مناطق تطفر بمعدل عال يصل إلى ٥ - ١٠ مرات ضعف طفور المادة الوراثية بالنواة. ولذا فإن تتابع الجزيئات فى هذه المنطقة من حمض DNA يصلح كمقياس لمدى التقارب أو التباعد التطورى بين أنواع الحيوانات فى مجموعة تصنيفية معينة. كما تتميز المادة الوراثية فى الميتوكوندريا بأنها موجودة على صورة مئات من النسخ المتماثلة التى يسهل الحصول عليها من الخلايا القديمة المتحللة، وذلك عكس المادة الوراثية فى نواة الخلية والتى يوجد منها نسختين فقط فى الخلية الواحدة. وفضلا على ذلك فإن الميتوكوندريا تورث من الأم فقط دون الأب، ذلك أن رأس الحيوان المنوى التى تندمج مع البويضة يكون خاليا من الميتوكوندريا، وعلى ذلك فالمادة الوراثية فى الميتوكوندريا تورث دون تعديل من جيل إلى جيل.

على أن الاعتقاد الراسخ بأن الميتوكوندريا فى الزيجوت مصدرها البويضة فقط قد لقى لطمه قاسية من خلال بحث نشر فى ٢٤ ديسمبر ١٩٩٩ وأجراه ثلاثة علماء من المملكة المتحدة. فقد أوضحت دراستهم التى أجريت على الإنسان والشمبانزى أن الميتوكوندريا لها مصدرين هما الأم والأب. وقد تسببت نتائج هذه الدراسة فى اهتزاز الثقة فى كثير من الدراسات التى تناولت العلاقات التطورية اعتمادًا على أن المادة الوراثية بالميتوكوندريا لها مصدر واحد.

وقد شغلت قضية نشأة الإنسان على سطح الأرض العامة والخاصة على السواء. وقد تناولته مجلة نيوزويك Newsweek فى عدد ١٥ مارس ١٩٩٩ كما تناولته مجلة Time مرتين فى عام ١٩٩٩ فى عدديها بتاريخ ٣ مايو، ٢٣ أغسطس. وتناولته مجلة Scientific American مرتين فى عام ١٩٩٧ وذلك فى شهر أبريل وشهر يونيو.

ويقسم العلماء أشباه الإنسان Anthropoidea إلى مجموعتين كما يلى:

(أ) قردة العالم الجديد Platyrrhina مثل القرد الصياح Alouatta الذى يعيش فى أمريكا الجنوبية.

(ب) قردة العالم القديم Catarrhina وهى تشمل قرد البابون baboon، والمندريل mandril الذى يشتهر بوجود أشرطة زرقاء وحمراء على وجهه، قرد ريسوس macaque والجيبون gibbon والاورانج أوتان Pongo والغوريللا Gorilla والشمبانزى Pan.

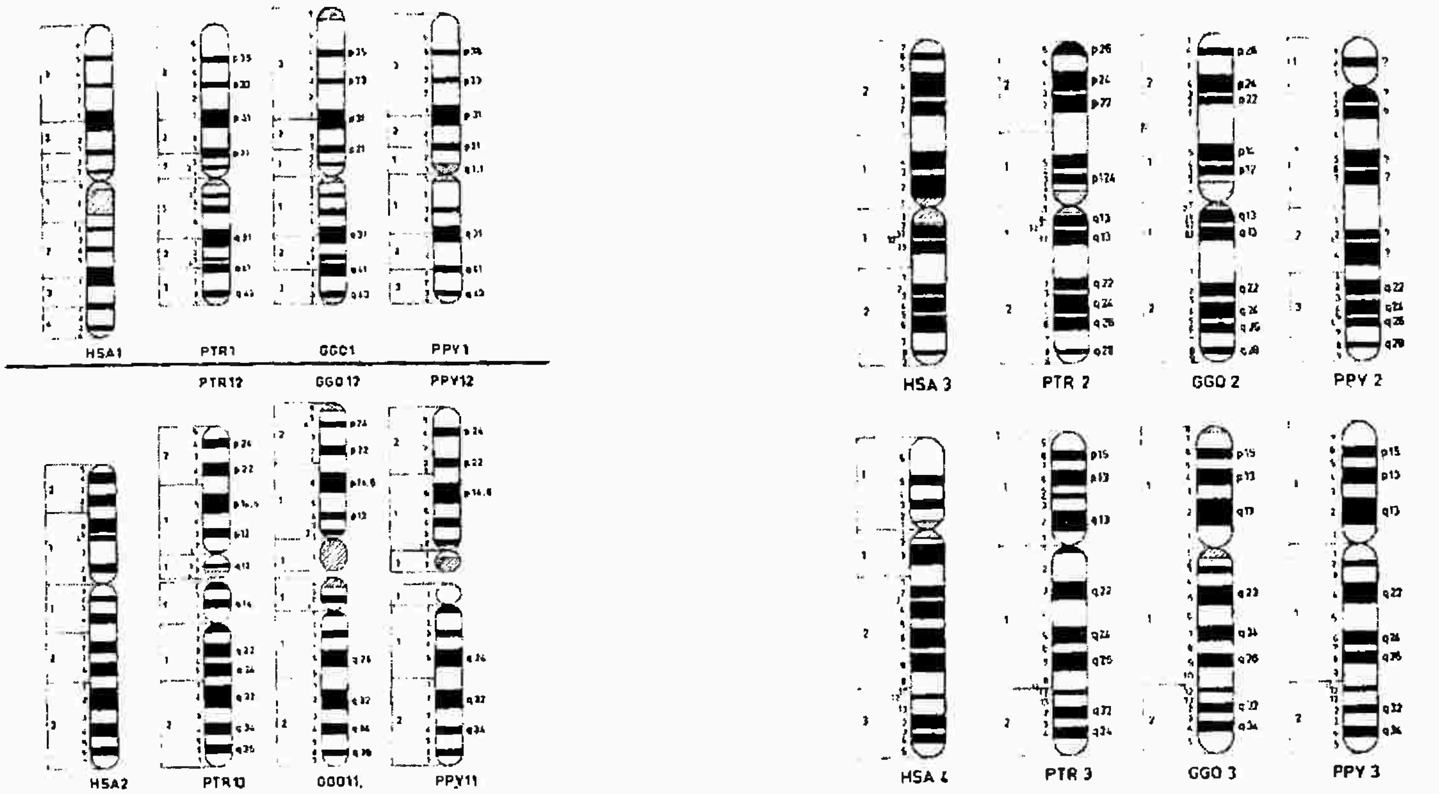
ويعتبر العلماء من خلال دراساتهم المتعددة أن الشمبانزى هو أقرب القردة إلى الإنسان. وقد نشر كنج وولسون Mary – Claire King & A.C. Wilson بحثا فى عدد ١١ أبريل ١٩٧٥ من مجلة Science عن التشابه الكبير فى الجزيئات الكبيرة لكل من الإنسان والشمبانزى، كما نشر يونس وأم براكاش J.J. Younis & Om Prakash بحثا فى عدد ١٩ مارس ١٩٨٢ من مجلة

Science عن مدى التشابه بين كروموسومات الإنسان وكروموسومات الشمبانزى وبقية القردة العليا. ولكن كل ذلك لا يعنى على الإطلاق أن الإنسان قد تطور عن أى من هذه القردة.

وفى مقالة كتبتها «آن جيبونز» Ann Gibbons فى عدد ٤ سبتمبر ١٩٩٨ لمجلة Science تساءلت «أى من جيناتنا جعلنا بشرًا؟ ?Which of our genes make us human فقد أوضحت الدراسات العلمية أن ٩٨,٥٪ من جينات الإنسان مماثلة لجينات الشمبانزى!!

وفى أكتوبر ١٩٩٨ نشر فاركى ومشمور ودياز A. Varki, E. Muchmore, S. Diaz من جامعة كاليفورنيا فى سان دييجو San Diego بحثا فى المجلة الأمريكية لعلوم الإنسان الطبيعية American Journal of Physical Anthropology أوضحوا فيه وجود اختلاف أساسى فى حمض السياليك Sialic acid الموجود فى أغشية خلايا الإنسان من ناحية والشمبانزى وباقى الثدييات من ناحية أخرى. ففى الشمبانزى وباقى الثدييات نجده فى صورة مركب يعرف باسم N-glycolyl – neuraminic acid (Neu 5 Gc)، أما فى الإنسان فهو على الصورة (Neu 5 Ac) حيث ينقص ذرة أوكسيجين عما هى الحال فى الشمبانزى وبقية الثدييات، ويرجع ذلك إلى وجود الجين المسئول عن انزيم hydroxylase فى الشمبانزى وباقى الثدييات وغياب هذا الجين فى الإنسان. والسؤال الآن هو هل يمكن أن يكون هناك جزيئات ذات طبيعة خاصة تميز الخلايا البشرية عن خلايا باقى الكائنات؟ وهل يمكن أن تكون هذه الجزيئات هى التى ضمنت التفرد والتميز للإنسان؟

ومن ناحية أخرى فقد عقد فى عام ١٩٧١ مؤتمرا فى باريس تحت عنوان «معايرة فى الوراثة الخلوية للإنسان Standardization in human cytogenetics وقد أوضحت نشرات هذا المؤتمر مقارنات ذات دلالة بين تحضيرات كروموسومات الإنسان وكل من الشمبانزى والغوريلا والأورانج أوتان، وقد صبغت الكروموسومات بصباغة توضح الشرائط الكروموسومية Chromosome bands مما يعطى فرصة أكبر للمقارنة. ومن المعروف أن عدد الكروموسومات فى الإنسان ٤٦ وفى كل من هذه القردة (٤٨). ويوضح الجدول المرفق أرقام الكروموسومات التى يتشابه نظام الشرائط بها وذلك فى المخلوقات الأربعة. ويوضح الشكل (١٠٧) مدى تشابه نظام الشرائط فى الكروموسوم رقم واحد فى المخلوقات الأربعة، كما يوضح أن الكروموسوم رقم (٢) فى الإنسان يناظره التحام الكروموسومين رقم (١٢)، (١٣) فى القردة الثلاثة، كما أنه يمكن مقارنة نظام الشرائط فى الكروموسوم رقم (٣) فى الإنسان بنظام الشرائط فى الكروموسوم رقم(٢) فى القردة الثلاثة. كما توضح الرسومات تشابه نظام الشرائط فى الكروموسوم رقم (٤) فى الإنسان مع ذلك الخاص بالكروموسوم رقم (٣) فى القردة الثلاثة، مع ملاحظة انتقال الشريط الذى يرمز له q13 من الزراع القصير للكروموسوم فى القردة إلى الزراع الطويل للكروموسوم فى الإنسان. وتوضح هذه المقارنات الكروموسومية أن الشمبانزى هو أقرب القردة العليا للإنسان.



(شكل١٠٧) الصباغة الشريطية Chromosome banding لعدد من كروموسومات الإنسان(HSA)، والشمبانزى (PTR)، والغوريللا (GGO)، والبونجو (أورانج أوتان) (PPY) . لاحظ التشابه في نظام الشرائط. ولاحظ أيضا أن الأمر يتطلب أحيانا افتراض ارتباط كروموسومين معا مما يوضح آلية التطور بين هذه الرئيسيات

Man	Chimpanzee	Gorilla	Orangutan
1	1	1	1
2	12,13	11,12	11,12
3	2	2	2
4	3	3	3
5	4	4	4
6	5	5	5
7	6	6	10
8	7	7	6
9	11	-	-
10	8	8	7
11	9	9	8
12	10	10	9
13	14	14	14
14	15	-	-
15	16	15	16
16	18	17	18
17	19	19	-
18	17	16	17
19	20	20	20
20	21	21	21
21	22	22	22
22	23	23	23
X	X	X	X
Y	Y	Y	Y
		13	-
		18	-
			13
			19

التناظر بين كروموسومات الإنسان وكروموسومات الشمبانزى والغوريلا والأورانج أوتان.

فإذا تركنا الحديث عن المقارنات الكروموسومية وتحدثنا عن الذاكرة واللغة أذكر دراسة أجراها عالمان من جامعة كيوتوKyoto Universityاليابانية ونشرت فى يناير ٢٠٠٠ وقد أوضحتهذه الدراسة التى أجريت على أنثى شمبانزى سميت(Ai) أن الشمبانزى يستطيع تذكر الأرقام المكونة من خمسة أعداد! !وأنه بالمقارنة فإن أقصى ما يستطيع تذكره الإنسان عادة هو

الأرقام التى لا تزيد أعدادها عن سبعة! ! وتماشيا مع هذه الحدود فإن أرقام التليفونات والسيارات لا تزيد أعدادها عادة عن هذا الحد.

وفي مجال الحديث عن المقارنة بين اللغة لدى الإنسان ولدى الشمبانزى فى تحقيق صحفى نشرته مجلة نيوزويك الأمريكية فى عدد ١٥ مارس ١٩٩٩ قالت «إن ذكر الشمبانزى يستخدم إيماءه بيده ليوضح للأنثى كيف توجه نفسها من أجل ممارسة الجنس معه! !».

وقد عكف العلماء عبر عقود طويلة على البحث عن حفريات لأشباه الإنسان - وهو عمل غير سهل تكتنفه الكثير من الصعاب، حيث يقتضى الأمر البحث فى الكهوف ورفع طبقات من الصخور فى الأماكن المرشحة لإحتمال وجود هذه الحفريات. ومعظم هذه الحفريات عثر عليها فى شرق وغرب وجنوب أفريقيا ويلقى حجم التجويف الذى كان يحتله المخ وكذلك شكل الأسنان اهتمامًا كبيرًا، وعادة ما يقدر عمر الحفرية باستخدام النظائر المشعة.

وقد حققت عائلة ليكى Leakey البريطانية شهرة عظيمة فى مجال الكشف عن حفريات أشباه الإنسان، فيما يعرف باسم «علم الإنسان القديم Palaeanthropology». وكانت كينيا هى الأرض التى حظيت بمعظم اكتشافاتهم. وقصة هذه العائلة لا تخلو من الجوانب الإنسانية. فقد تقابل لويس ليكى Louis Leakey (المولود عام ١٩٠٣) مع مارى Mary (المولوده عام ١٩١٣) لأول مرة فى عام ١٩٣٣ فى إنجلترا - وتزوجا فى عام ١٩٣٦. وعملا معًا فى كينيا وحققا شهرة كبيرة باكتشافهم العديد من حفريات أشباه الإنسان. وفى عام ١٩٤٤ أنجبا إبنهما ريتشارد Richard الذى عمل أيضا فى المجال نفسه ونجح فى تحقيق الكثير من الاكتشافات الحفرية لأسلاف الإنسان. وفى عام ١٩٧٢ توفى لويس، وعملت مارى بمفردها. وكان «ريتشارد» قد تزوج من «ميف» Meave التى سارت على الطريق نفسه وحققت اكتشافات حفرية لأشبه الإنسان تنسب إليها. وفى عام ١٩٩٦ توفيت «مارى» فى نيروبى عاصمة كينيا. وقد واجه ريتشارد أحداثا صعبة فى حياته منها الاضطهاد السياسى كما اضطر إلى إجراء عملية نقل كلية ثم فقد كلتا ساقيه فى حادث طائرة. وقد أنجب «ريتشارد» وزوجته «ميف» إبنه أسموها لويز Louise هى التى تقود (الآن) فريق بحثى يعمل فى المجال نفسه. وهكذا عبرت أسرة «ليكى» القرن العشرين بطوله إلى القرن الحادى والعشرين شاغلة نفسها من جيل إلى جيل بهدف واحد هو اكتشاف التاريخ التطورى لأشباه الإنسان.

ويعتقد العلماء أن الافتراق التطورى بين الأسلاف الإنسانية وأسلاف الشمبانزى حدث منذ فترة تقدر بحوالى ٤ - ٦ مليون سنة - وأنه حتى الآن لم يعثر على حفريات تمثل هذا الافتراق.

وفيما يلي موجزًا عن حفريات أشباه الإنسان التى تم العثور عليها، وسنتناول بعد ذلك الاكتشافات الأكثر حداثة والتى تمت فى العقد الأخير من القرن العشرين: (شكلان ملونان ١٠٨، ١٠٩):

= *Australopithecus afarensis*: عثر عليها في منطقة Laetuli فى تانزانيا ويرجع عمرها إلى حوالى ٣,٦ مليون سنة. وأشهر طرز حفرياتها يعرف باسم لوسى Lucy التى عثر عليها فى أثيوبيا ولها هيكل شبه كامل. ويمثل هذا النوع أقدم الحفريات التى عرفت حتى قبل عام ١٩٩٤.

= *A. africanus* : عثر عليها فى منطقة Toung فى جنوب أفريقيا، ويرجع عمرها إلى ٢,٣ - ٣ مليون سنة.

= *A. aethiopicus* : عثر عليها فى منطقة Omo basin فى أثيوبيا. ويرجع عمرها إلى ٢,٣ - ٢,٨ مليون سنة. وقد عثر عليها فريق العالم ليكى Richard Leaky ويعتقد أنها أسلاف النوعين *A. boisel* ، *A. robustus*.

= *A. boisei* : عثر عليها فى منطقة olduval Gorge فى تنزانيا. وقد عثر عليها أيضا فريق العالم ليكى Leakey. ولكبر أحجام الضروس توصف الحفرية بأنها للإنسان كسار البندق Nutcracker man. ويرجع عمرها إلى ١,٤ - ٢,٣ مليون سنة.

= *A. robustus* : عثر عليها فى منطقة Kromdraal فى جنوب أفريقيا، ويرجع عمرها إلى ١,٥ - ١,٩ مليون سنة - واكتشفها الباحث «بروم» Robert Broom عام ١٩٣٨.

= *Homo rudolfensis* : عثر عليها فى منطقة Koobi Fora فى كينيا، ويرجع عمرها إلى ١,٨ - ٢,٤ مليون سنة ويعتبر أقدم حفرية تنتمى إلى نفس جنس الإنسان الحالى.

= *H. habilis* : عثر عليها فى منطقة Olduval Gorge فى تنزانيا ويرجع عمرها إلى ١,٦ - ١,٩ مليون سنة، واكتشفها فريق أسرة العالم ليكى Leakey. وينسب إلى هذا النوع أنه صنع بعض الأدوات الحجرية ولذا أسموه الرجل صاحب اليد handy man.

= *H. ergaster* : عثر عليها فى منطقة Koobi Fora فى كينيا - يرجع عمرها إلى ١,٥ - ١,٧ مليون سنة.

= *H.erectus* : اكتشفت حفرياته عام ١٨٩١ فى منطقة Trinil فى أندونسيا. ويطلق عليه أيضا اسم إنسان بكين Peking man. يرجع عمر الحفريات إلى ٢٥٠,٠٠٠ إلى ١,٧ مليون سنة. ويعتقد أنه أول من استخدم النار، وأول من هاجر من قارة أفريقيا إلى بقاع أخرى من العالم.

= *H. antecessor* : اكتشف فى منطقة Gran Dolina فى أسبانيا - ويرجع عمره إلى ٨٠٠,٠٠٠سنة.

= *H. neanderthalensis* : أو إنسـان نيادرتـال، وقـد اكتشـف فـى وادى نيادرتـال Neander valley فى ألمانيا، ويرجع عمره إلى ٣٠,٠٠٠ - ٢٠٠,٠٠٠ سنة. وقد عاصر الإنسـان الحـالى. ويعتقد أن ما يسمى *H. heidelbergensis* هو سلف لإنسـان نيادرتـال. وفـى دراسـة أجريـت على عظام إنسان نيادرتال عثر عليها فى أحد الكـهوف فـى فرنسـا اتضـح أن أفـراد إنسـان نيادرتال كان يأكل بعضها بعضا، وأن هذا الإنسان كان لا يتـورع أن يكسـر عظـام فـرد مـن نوعه لكى يحصل على نخاع عظامه فضلا على لحمه. وقد نشرت هذه الدراسة فى عدد أول أكتوبر عام ١٩٩٩ لمجلة Science.

= *H. Sapiens* أو الإنسان العاقل، وهو الإنسان الحالى، وأقدم حفرية له عمرها ١٠٠,٠٠٠ سنة.

وقد شهد العقد الأخير من القرن العشرين اكتشاف عدد من الحفريات لأجنـاس جديـدة مـن أشباه الإنسـان - وبذلـك تم ملـئ بعـض الفراغـات والنواقـص فـى هـذه المجموعـة الهامـة مـن المخلوقات.

فعلى مدى العامين ١٩٩٤، ١٩٩٥ اكتشـف هوايت Tim White وزملاؤه من جامعة كاليفورنيا فى بركلى عظام وأسنان لجنس جديد يرجع عمره إلى ٤,٤ مليون سـنة، وأعطـى الاسـم العلمـى *Ardipithecus ramidus*، وبذلك أصبح هذا المخلوق هو الأقدم على الإطـلاق فـى سلسـلة أشـباه الإنسان. وقدأ مكنهم العثور على عينات من ١٧ شخصا فى قرية Aramis فى أثيوبيا.

ولا يستطيع العلماء على وجه التحديد الجـزم بـأن هـذا المخلـوق كـان يمشـى منتصبـا علـى الطرفين الخلفيين فقط.

وبعـد ذلـك بحـوالى عـام اسـتطاعت «ميـف ليكـى» Meave Leakey - وهـى زوجـة عـالم الحفريات ريتشارد ليكى - وكانت تعمل فى المتحف القومى فى كينيا مع العالم «ووكر» Alan walkerمن بنسلفانيا العثور علـى نـوع جديـد مـن أشـباه الإنسـان وذلـك فـى حفريـات منطقـة Kanapoi فى كينيـا وأسـموه *Australopithecus anamensis* - ويرجـع تاريخـه إلى ٣,٩ - ٤,٢ مليون سنة. ودلت هذه العينات على أن هذا المخلوق كان يمشى منتصبا - وبذلك أصبـح تـاريخ إنتصاب جسم أشباه الإنسان يرجع بمقدار ٥٠٠,٠٠٠ سنة عما كان يعتقد من قبل.

وفى أبريل ١٩٩٩ أعلن مجموعة من العلماء من أثيوبيا واليابان وأمريكـا بقيـادة «أسـفو» B. Asfaw اكتشافهم نوعا جديدا من أشباه الإنسان فى منطقة Bouri فى أثيوبيا وأعطيت الحفريـة الجديدة الاسـم العلمـى *A- garhi*. وقـد أوضحـت الدراسـة أن هـذا المخلـوق هـو أول مـن صنـع الأدوات البسيطة، أى أنه أول من أعمل عقله وتفكيره فى التعامل بحرفيـه فـى إعـداد الأدوات التى يحتاج إليها بدلا من مجرد استخدام عصاه أو حجرًا على حالته فى البيئة.

وهكذا أضافت هذه الحفريات الثلاث - التى عثر عليها العلماء فى العقد الأخير - معلومات جديدة إلى شجرة أشباه الإنسان. ويفترض البعض أن الجنس *Homo* الذى ننتمى إليه قد نشأ عن أحد أنواع الجنس *Australopithecus*.

ولكن ظلت المشكلة هى ماهية العلاقات التطورية بين هذه الأنواع والأجناس العديدة من أشباه الإنسان، بمعنى الكشف عن كيفية تطور هذه الأشكال بعضها عن بعض. وقد قدم العلماء تصورات عديدة عن أصول وفروع شجرة أشباه الإنسان، ولكن ليس هناك ما يؤكد حقيقة أى منها.

وقد شغل إنسان «نياندرتال» - الذى سبقت الإشارة إليه - كثير من العلماء. لقد كان هذا الإنسان يدفن موتاه ولكنه لم يترك أى أثر على أنه كان يؤمن بما يعرف باسم «ما بعد الموت»، أو ما يدل على أنه كان يمتلك لغة يتكلم أو يكتب بها، كما أنه لم يترك ما يدل على إحساسه بالفن ممثلا بالرسوم أو صناعة التماثيل. وقد أجريت الكثير من الدراسات لكشف علاقته التطورية بالإنسان.

بل أن أنف إنسان نيادرتال كان محل دراسة نشرها شوارتز وتاترسال J. Schwartz & I. Tattersall فى عام ١٩٩٦ فى مجلة Proceedings of the National Academy of Sciences. ومن أشهر حفريات إنسان نياندرتال التى وجدت بحالة جيدة تلك التى عثر عليها «أرسوجا» Juan Luis Arsauga من جامعة مدريد Universidad Complutense de Madrid فى أحد الكهوف الطبيعية، حيث تم اكتشاف ٣٣ هيكلا من جميع الأعمار لهذا المخلوق. وقد توصلت الدراسات حول إنسان نيادتال إلى حقيقة مثيرة مفادها أنه كان معاصرًا للإنسان الحالى، ويميل بعض الدارسين إلى أن العلاقة بينهما كانت علاقة سلام وليست علاقة تقاتل وعداء!! وفى ديسمبر ١٩٩٨ أعلن زلهو Joao Zilhao مدير المعهد البرتغالى للعصور السحيقة وإيرك ترنكوس Erik Trinkaus من جامعة واشنطون عن عثورهما على هيكل لطفل عمره أربع سنوات ويرجع عمره إلى ٢٤٥٠٠ عاما، وأن صفاته تجمع بين صفات إنسان نيادرتال والإنسان الحالى وادعيا أنه نتج عن ليلة حب بين رجل وإمرأة من هذين النوعين المختلفين!! إلا أن هذا الإدعاء لم يصمد أمام هجوم بعض العلماء. ورغم ذلك فقد ظل إنسان نيادرتال يلعب خيال العلماء - ذلك الإنسان الذى كان يخرج للصيد فى جماعات ويقوم بدفن موتاه ولا يقل حجم مخه عن مخ أى منا!!

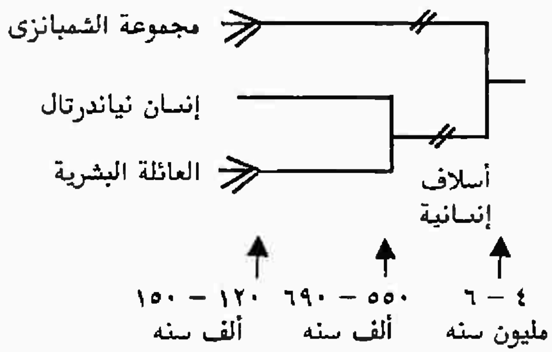
وفى عدد (١١) يوليو ١٩٩٧ من مجلة Cell تناول العالم كرنجز Krings ومساعدوه الجوانب المختلفة لاستخدام حمض DNA الخاص بالكائنات المنقرضة فى اكتشاف علاقات القربى.

وأذكر هنا تلك الدراسة التى قام بها العالم الشهير «بابو» Svante Pääbo وزميل له من جامعة ميونخ وآخران من جامعة بنسلفانيا التى تناولت تحديد الموقع التطورى لإنسان نيادرتال

بالنسبة للإنسان الذى يعيش الآن. وقد استخدمت فى الدراسة حفرية لإنسان نيادرتال عثر عليها عام ١٨٥٦ فى كهف يعرف باسم FeldHofer بألمانيا وقد تطلب الأمر دراسة مستفيضة لإختيار جزء من العظام تكون فيه المادة الوراثية DNA جيدة الحفظ وصالحه لأن تجرى عليها الدراسة. وقد حُفت عملية الإختيار بكثير من المصاعب. وانتهى الأمر بأخذ عينه من عظام الزراع وأرسلت إلى معمل العالم «بابو» فى ميونخ فى يوليو ١٩٩٦. وكذلك إلى معمل الشركاء فى الدراسة فى بنسلفانيا. وقد قام العالم الشهير «بابو» بإستخلاص حمض DNA من بقايا عظام إنسان نيادرتال ومقارنه هذا الحمض بما لدى الإنسان الحالى. ويعتبر «بابو» من أشهر العلماء فى العالم الذين برعوا فى التعامل مع المادة الوراثية القديمة المستخرجة من أجساد الكائنات المنقرضة.

وعندما بدت ملامح النجاح – وصف الباحث الذى زامل «بابو» فى ميونخ مشاعره قائلا: «لقد شعرت بأن شيئًا ما بدأ يزحف فى نخاعى نحو رأسى، وإنى لا أستطيع وصف مبلغ إثارة الموقف، وكان الشىء الحاسم حقًا هو أنه عند تكرار التحليل الوراثى بواسطة زميلينا فى بنسلفانيا حصلا على النتائج نفسها، وعندئذ فقط قمنا بفتح زجاجات الشمبانيا».

وكانت دراسة العينات استغرقت عاما كاملاً – أعلنت بعده المجموعة البحثية نتائج الدراسة فى عدد ١١ يوليو ١٩٩٧ من مجلة Cell وقد أوضحت دراسة هذا الفريق – الذى عمل ما بين ميونخ فى ألمانيا، وبنسلفانيا فى الولايات المتحدة – أن إنسان نياندرتال لم يكن ضمن السلسلة التطورية التى أدت إلى ظهور المخلوقات الإنسانية، وأن إنسان نياندرتال يمثل نهاية سلسلة تطورية، ويعتقد العلماء أن الافتراق التطورى بين أسلاف العائلة البشرية وإنسان نياندرتال حدث منذ فترة تقدر بحوالى ٥٥٠ ألف – ٦٩٠ ألف سنة، كما يعتقدون أن إفتراق أسلاف العائلة البشرية – والذى نتج عنه الإنسان الحالى – حدث منذ فترة تقدر بحوالى ١٢٠,٠٠٠ – ١٥٠,٠٠٠ سنة.



وفى المدة من ٢٨ - ٣٠ أغسطس ١٩٩٨ عقد مؤتمر فى متحف جبل طارق لمناقشة الكيفية التى يحتمل أن إختفى بها إنسان نياندرتال على سطح الأرض.

وفى مارس ٢٠٠٠ نشرت دراسة قام بها فريق من العلماء من روسيا والسويد والمملكة المتحدة والولايات المتحدة على الحمض النووى لإنسان نيادرتال من عينات من شمال القوقاز فى كهف يعرف باسم Mezmaiskaya. وهذه هى المرة الثانية التى تتم فيها دراسة حمض DNA من ميتوكوندريا إنسان نيادرتال، وإن كانت العينات هذه المرة يرجع تاريخها إلى ٢٩,٠٠٠ سنة فقط.

وفى ١٢ مايو ٢٠٠٠ نشر ١٤ باحثا فى مجلة Science دراسة عن حفائر تمت فى صيف عام ١٩٩٩ فى منطقة «دمانيسى» Dmanisi بجمهورية جورجيا فى آسيا الوسطى. وقد أسفرت هذه الحفائر عن إثنين من الجماجم البشرية ذات الملامح الأفريقية. وكانت هذه أول مرة يتم فيها العثور خارج أفريقيا على حفريات بشرية ذات خصائص أفريقية. وقد قدر العلماء عمر هذه الحفرية بحوالى ١,٧ مليون سنة، وهذا يعطى تأريخاً لهجرة الإنسان الذى نشأ فى أفريقيا ثم انتشر إلى خارجها.

ومن ناحية أخرى فنحن نمثل قمة المخلوقات على سطح الأرض بما امتلكناه من عقل وذكاء وبما تملكناه من ناصية اللغة نطقا وكتابة، وبما استطعنا به توظيف إبهام أيدينا فى الإمساك الذى تطور على قدرة على الصنع والابتكار وتكوين حضارات على مر السنين.

وقبل كل ذلك فهو المخلوق الوحيد الذى فيه قال الله تعالى:

﴿ فَإِذَا سَوَّيْتُهُۥ وَنَفَخْتُ فِيهِ مِن رُّوحِى فَقَعُوا۟ لَهُۥ سَـٰجِدِينَ ﴾

[٢٩ الحجر - ٧٢ ص].

ولا شك أن التاريخ البيولوجى على سطح الأرض سيشهد منحنى غير مسبوق فى القرن الحادى والعشرين. فالإنسان لم يعد يخضع لقانون التطور والبقاء للأصلح بعد أن وفر الغذاء والدواء والمأوى والحماية لنفسه، فأنشأ واقعا لم يستمتع به من قبل مخلوقا قط. وحتى الظروف المناخية والكوارث الطبيعية أصبح الإنسان يزيد تحكمه فيها يوما بعد يوم بما يجعلها غير مؤثرة فى حقيقة تواجده وسيادته للأرض بفضل العلم والتكنولوجيا كما أنه - فضلا على ذلك - بدأ يتحكم فى صفات النباتات والحيوانات من حوله فيما يعتبر توجيها لعملية التطور ذاتها.

نبذة عن المؤلف

الأستاذ الدكتور منير على عز الدين حلمى أحمد الجنزورى

* أستاذ بيولوجيا الخلية بكلية العلوم جامعة عين شمس.
* حصل على جائزة أحس كتاب فى مصر فى مجال التطبيقات العلمية لعام ١٩٩٨ من الرئيس محمد حسنى مبارك.
* حصل على جائزة سوزان مبارك لأدب الطفل للمحترفين لعام ١٩٩٩ من السيدة الفاضلة حرم رئيس الجمهورية.
* سافر إلى بريطانيا عدة مرات للمشاركة فى التقنيات البيولوجية الحديثة فى «الرويال هولواى كولدج» و« مستشفى سان ميرى» التابعتان لجامعة لندن.
* عضو (مدعو) لاجتماعات إحدى لجان المجالس القومية المتخصصة التابعة لرئاسة لجمهورية.
* عضو اللجنة القومية لتاريخ وفلسفة العلوم التابعة لأكاديمية البحث العلمى والتكنولوجيا.
* استعانت به هيئة فولبرايت الأمريكية عدة مرات فى الحكم على المشروعات البحثية المقدمة من المرشحين لمنح الهيئة.
* أشرف على ١٩ رسالة للدكتوراه والماجستير فى مجال بيولوجيا الخلية والملوثات البيئية كما قام بالحكم على عدد آخر من الرسائل الجامعية.
* شارك فى تأليف عدد من الكتب الجامعية المتخصصة فى مجال بيولوجيا الخلية وكيمياء الأنسجة والتقنيات البيولوجية.
* عمل عميدًا بالوكالة لكلية التربية للمعلمات فى مدينة عبرى بسلطنة عمان فى العام الدراسى ١٩٩٦/٩٥.
* قام بالتدريس فى ١٢ كلية بالجامعات المختلفة - بالإضافة إلى الكلية التى يعمل بها - ومنها جامعة الأزهر الشريف والجامعة الأمريكية.
* عضو اتحاد الكتاب بجمهورية مصر العربية.
* ألف ٢٠ كتابا للطلائع فى مجال الثقافة العلمية.

* كتب عدة مقالات فى أمور علمية وجامعيــة فـى جريـدة الأهـرام وجريـدة أخبـار اليـوم ومجلة أكتوبر ومجلة حواء وعدد آخر من الصحف والمجلات المصرية والعربية.

* عضو هيئة تحرير مجلة «أون» التى تصدرها جامعة عين شمس.

* سافر إلى السعودية وسوريا لأغراض تعليمية وعلمية.

* عضو عدد من الجمعيات العلمية.