

الذهاب إلى الصيد

يمكن أن تجد كل شيء في البحر
لا تحددك إلا روح مغامرتك

- جوزيف كونراد

سرعان ما انتشر خبر أن جورج غلينر قد وضع قدماً كيميائية في حمى التوضعات الفيبريلية في أدمغة المصابين بداء ألزهايمر في الكثير من المخابر الأخرى المنتشرة في أقاصي العالم. لم نكن أنا وجيم غوسيل على علم بالخبر في ذلك الوقت، ولكن بسرعة وبهدوء بدأت القوى تحشد لاستعمال بيتا الذي اكتشفه غلينر لتتبع الجينة الموافقة بالطريق الراجع. وربما، إذا كانت مصابة بطفرة، معرفة الجواب الجزيئي لوراثة داء ألزهايمر باكر البدء. كان التطلع البعيد هو أنه إذا كانت جينة معينة هي التي تسبب حصول داء ألزهايمر، فإن الأدوية التي تستهدف البروتين الذي تصنعه تلك الجينة قد تخفف من الداء.

أخذت أكثر من دزينة من مجموعات البحث التحدي على عاتقها. وبتابع مثال غلينر، كان الرهان موضوع على أن داء ألزهايمر هو داء نشواني يصيب الدماغ. مع أنه لم يكن يوجد أي دليل علمي قاطع يدل على تورط النشواني في داء ألزهايمر، فإن حقيقة أن البروتينات المعيبة المرتبطة باضطرابات جينية أخرى كانت تقود الباحثين إلى الجينات المصابة بطفرة، كانت تعني أن القطعة البروتينية التي تبدو غير طبيعية والتي اكتشفها غلينر وونغ كانت تستحق الرهان. كان غلينر أيضاً قد وضع نصب عينيه أن يستعمل ببتيده لاكتشاف الجينة المسببة. وحيث أنه لم يكن يملك الموارد اللازمة فقد أحال الأمر إلى صديق له في اليابان، والذي بدأ، كما كان الكثير منا سيبدأ، بالتحضير للموضوع عبر صيد الجينة في مجمع الجينات البشرية. في غضون ذلك، كان غلينر يستثمر في بحث ما إذا كان الببتيد الصغير الدماغى المستخلص يفيد في تشخيص ألزهايمر.

أما عن رغبتى الشخصية في تتبع جينة النشواني، فقد تأتت عن فترة من التحولات الشخصية المتداخلة. خلال صيف سنة 1984 كنت قد خطوت خطوتين كبيرتين - فقد تزوجت من جانيت وتركت فرقتي الموسيقية. كان عزف وتأليف الموسيقى يحضراني في لحظات الفراغ، ولكنني سئمت من المنازعات التافهة التي استمرت في الحصول بين فرقنا والعملاء المختلفين وملاك النوادي الذين كنا نعتمد عليهم. كما أن العمل بدون

كمية كافية من النوم كان يؤثر علي . كما أن الدراسة الجامعية لم تكن تستطيع الانتظار أكثر من ذلك . كنت قد قبلت في البرنامج الوراثي في جامعة ييل ، ولكن جيم غوسيلأ أفنعتني أنه بدلاً من مزيد من العمل في الجينات ، فإن ما أحتاجه فعلاً هو قاعدة أساسية متينة في العلوم العصبية - طيف متكامل من كل شيء له علاقة بالجهاز العصبي . لذلك انسحبت من ييل ، وتقدمت بطلب إلى برنامج الدكتوراه في العلوم الحيوية العصبية في جامعة هارفارد ، وقبلت فيه في ربيع سنة 1985 ، وحضرت لأن أنضح مرة أخرى في حياة الطلاب في ذلك الخريف .

كانت تحصل تغيرات كبيرة في مختبر غوسيلأ أيضاً ، المرحلة التالية من أبحاث هنتنغتون - التحديد الفعلي للجينة على الصبغي 4 - مما كان يستدعي جمع عدد أكبر من الأقرباء المصابين بهنتنغتون من جميع أنحاء العالم وتجميع عدد أكبر من الخبراء ذوي خبرات كثيرة في المعادلة . كان غوسيلأ يسافر كثيراً في أنحاء العالم لينسق تلك الجهود . لم يعد البحث عن الجينات حلقة مغلقة ، ولا أمراً محصوراً ، ولكنه صار أخطبوطاً ضخماً له أذرع تمتد على مخابر في الكثير من القارات .

كنا لا نزال نستعمل تحليل الارتباط المستغرق للوقت للبحث على طول الصبغي 21 في اضطراب ألزهايمر . بعد تقليب عدة خطوط من الأبحاث وتوقع أنني قد أترك المختبر لحياة الطلبة ، سلمت اختبراتي على الـ د.ن.أ عائلة ألزهايمر

الإيطالية إلى بيتر ستيف جورج - هيسلوب. كان هيسلوب، القادم الجديد إلى مختبر غوسيليا في مقتبل الثلاثينيات من العمر، قد نشأ في بريطانيا حيث اكتسب لهجة وظرف إنكليزيين أصيلين. حصل على شهادة الطب من جامعة أوتاوا إضافة على الدكتوراه في الأمراض العصبية من جامعة تورنتو. وحيث أنه كان يركز بازياد على داء ألزهايمر، وقد حدد تركيزه على الجينات، فقد كتب لغوسيليا يطلب منه أن يتمرن على طرق تحليل الـ د.ن.أ، وكان غوسيليا سعيداً بأن يليي الطلب.

عندما التقيت بهيسلوب أول مرة، كنت في غرفة القهوة في القسم أدخل النمط الجيني - نمطي الألائل الجينات التي يرثها الشخص، واحد من الأم وواحد من الأب - في دفتر الملاحظات، وظن هيسلوب أنني الكاتب. خلال فترة وجيزة، كان قد تمرن على تكنولوجيات رحلان الهلام، واللطاخات، والتهجين، ولم يمض وقت طويل حتى كان هو أيضاً يجلس منحنياً فوق دفتر ملاحظاته، وهو يخربش النمط الجيني بهدف متابعة واسمات الانحراف عبر العائلة. ومما كان يدل على مثابرتة على طاولة المختبر هو أن رداء المختبر الأبيض الذي كان يلبسه كان يصبح أكثر قذارة فأكثر مما جعله إلى حد ما موضع مزاح كان يحتمله بشهامة.

لم تكن خطة تصيد جينة النشواني بيتا - والذي ربما كان لب ألزهايمر السحيق - بعيدة عن ذهني، وفور بدئي بالدراسة

في الجامعة في أيلول/سبتمبر 1985، بدأت بالبحث عن طريقة لكي أضع المشروع ضمن منهاجي الدراسي. كنت أحس من خلال وجودي في هارفارد بأنني في تطور طبيعي وأنني أخيراً أنتقل من الصغير إلى الكبير؛ من عالم الجينات والبروتينات التحتي الذي كنت منغمساً فيه إلى البنى والمكونات التي تنشأ عنه. قررت مع ذلك بأن المظاهر الجزيئية للأمراض يجب أن تبقى محور اهتمامي، على الرغم من أن ذلك - كما تبين لي سريعاً - يجعلني أبدو كالخروف الأسود بين أكباش برنامج العلوم العصبية في هارفارد. على الرغم من أن أعضاء القسم كانوا يؤمنون بأهمية علم الوراثة الجزيئي فقد كانوا يميلون إلى اعتباره كعلم «كتاب الطبخ». كان بعض البارزين في قسمنا يخشى بأن الطلاب الذي يستعملون بروتوكولات هذا العلم العصرية، والتي كان ينظر إليها على أنها مجرد وصفات قص - و - لصق لـ د. ن. أ. بالمقارنة مع الأساليب الأكثر عمقاً التي يقوم بها أخصائيو علم الأحياء العصبي، سيظنون بأن العلم هين جداً. كانت تكفي صعوبة المداخلة على علم الأحياء العصبي من خلال نافذة الجينات الجديدة؛ والأصعب من ذلك هو تجاوز العلوم الأساسية ومحاولة تطبيق التفاصيل الجينية على المرض. ما هذه البدعة! كان من مصلحتي أكثر أن أقيس بدقة شديدة التيارات الكهربائية في الخلايا العصبية وأن أطبق العمليات الأخرى المرابطة في حصن علم الأحياء العصبي -

الفيزيولوجيا العصبية. كان الكثير من أعضاء القسم المتقدمين رواداً في ذلك المجال، الذي يسبر في قدرة الخلية العصبية على نقل وإرسال الإشارات الكهربائية. وكما سيصبح أكثر وضوحاً، فإن أصعب جزء من دراستي الجامعية لن يكون في العلم، بقدر ما هو في التنافر الذي حصل بيني وبين بعض المتقدمين الأعلى صوتاً مني.

كان واحد فقط من بين الطلاب الآخرين في برنامج العلوم العصبية يركز على وراثة الأمراض، وهو أنتوني موناكو. كان موناكو، الذي تعلق بالعلوم العصبية خلال دراسته للطب في برنستون، من أصول إيطالية أيضاً. سرعان ما لاحظت أن بعض أفراد القسم لم يكلفوا خاطرهم بأن يميزوا بيننا. كان بعض الأعضاء يحيونني بقولهم «أهلاً، توني» عندما كنا نمشي في الطابق الرابع في أروقة الطابق الرابع في بناء كلية الطب في جامعة هارفارد ب، بينما كان يسأل آخرون «كيف تجري الأمور الوراثية؟» وبالنسبة لآخرين كنا مجرد شباب إيطالي داكن الشعر نطبق علم كتب الطبخ على المشاكل العصبية العويصة.

أخيراً جاءت فرصة عزل جينة النشواني لألزهايمر عندما، - في بداية سنة 1986 - بدأت بعلمي الأول في حلقة دوراني بين الوحدات مع ديفيد كيرنيت، وهو عالم وراثة بشرية في مشفى الأطفال. طلبت أن يكون كيرنيت وهو موجه برنامج عملي الدوراني بسبب خبرته في وراثيات الصبغي 21 وفي تناذر داون.

فسح المجال لخطة استعمال بتيد غلينر لتعقب الجينة الموافقة بالطريق الراجع، على الرغم من أنه كان لدى رئيس البرنامج إدوارد كرافتس بعض التحفظات، شأنه شأن آخرين غيره. ربما لم يكن النشواني ولا أي بروتين آخر محشور في اللويحات سيقود إلى جينة مصابة بطفرة هي التي بدأت المرض. حذرني الناس بقولهم «كن حذراً». «قد يكون النشواني المرتبط بهذا المرض مجرد قمامة».

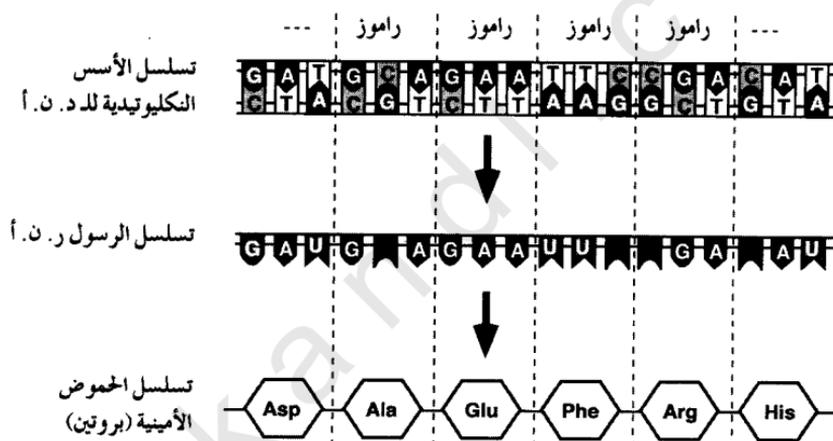
لكنني لو كنت منخدعاً، فعلى الأقل كان هناك من يرافقني. وضعني كيرنيت، وقد رأى توافقاً واضحاً، مع أحد الأعضاء الذين أتموا الدكتوراه، ريتشيل نيف، وهي عالمة أحياء عالية الأدرينالين، تعمل بجدة، مجعدة الشعر، كانت قد فتنت حديثاً بالذاكرة، والتعلم، والأسرار الأخرى للدماغ، وقد صدف أنها كانت تعمل على خطة عمل لتعقب جينة النشواني. وعلى سبيل المجاز، كنا كزوجين تزوج أحدهما الآخر لأجل المصلحة، حيث أن كلاً منا كان يملك مهارات وموارد يعوزها الآخر. كان واضحاً في ذلك الحين أن مجموعات كثيرة أخرى ذات إمكانيات أكبر بكثير، بمن فيهم بعض شركات الدواء البارزة، كانت تحاول أن تتصيد جينة النشواني. أما بالنسبة لنا، فقد كان كيرنيت يقول بأنه «يوجد توافق جيد بينهما».

لم نكن نستعمل واسمات الانحراف وتحليل الترابط الجيني للتضييق على مكان موضع جينة المرض على الصبغي 21. كانت

تلك الطريقة في التداخل - والتي تلقنتها في مشروع هنتنغتون - تستعمل في مشفى ماساتشوستس العام الواقع عبر المدينة من قبل بيتر هيسلوب. بدلاً عنها، كنت ونيف نستعمل طريقة احتبال الجينة، حيث تقفز على ظهر البروتين المترافق مع المرض وترجو أن تمتطي عليه مباشرة إلى الجينة التي يحتمل أن تكون معيبة. كنت من وقت إلى آخر أسأل هيسلوب ما إذا كان قد وجد أي تناقضات في الد.ن.أ عائلات ألزهايمر الإيطالية والكندية. كان يصعب علي عاطفياً أن أتخلى له عن العمل بطريقة الارتباط، خاصة أنها كانت امتداداً لملاحظتي المبكرة على الصبغي 21. ولكن، وحيث أن بيتر صار أكثر فأكثر انعزلاً في الحديث عن تطوره فإن ذلك لم يساعدني بالكثير.

كما في مخابر منافسة أخرى، بدأنا أنا ونيف بتطبيق طعم كيميائي - مسبر وحيد النكليوتيد يعتمد على الببتيد الذي وجده غلينر - لمحاولة تصيد جينة البروتين الموافقة من مكتبة الجينات الطبيعية. إن وحيدات النكليوتيد هي امتدادات قصيرة من الد.ن.أ كنا أنا وبول وتكنز منذ الخريف نعمل بفترات متقطعة في شركة الوراثة المتحددة على تصميمها وصنعها. كان ذلك يعني محاولة أن نخمن بصحة الأسس في جينة النشواني التي ترمز لقسمي بداية ونهاية الببتيد الذي تنتجه. أوضح الباحثون في الستينيات الكيفية التي تصنع فيها الجينات البروتينات: ترمز مجموعة من ثلاثة أسس في الجينة - الرامزة - لكل حمض أميني

في بروتين ما. تمثل هذه الترجمة القيمة من الجين للبروتين «الراموز الجيني». ولكن، إن معظم الحموض الأمينية لا تنتج من راموز واحد فقط، بل من أي من اثنين حتى أربعة راموزات محتملة، وهذا هو السبب في أن عملنا يحتاج إلى زمن تخمين لا نهاية له، وإلى الدعاء المستمر.



الشكل 1.4 من الد. ن. أ لـ ر. ن. أ للبروتين. رسم: روبرت موار

بينما كنت أساهم أنا بوحيدات النكليوتيد لهذا البحث، أعطتنا خبرة ريتشيل نيف بحيرة، أو مكتبة، من جميع الجينات «المعبر عنها» أو الفاعلة في عضو معين لكي نتصيد منها، بحيث أنه عندما نغمس طعمنا في البحيرة، فقد نتصيد الجينة التي نبحث عنها، أو على الأقل جزءاً منها. كانت نيف بارعة

في صنع هذه المكتبات. زودتنا هذه المكتبات بشكل أساسي بالمواقع المرمزة للبروتينات على الجينات، بدون «القمامة» من ال د.ن.أ المتوضعة بين هذه المواقع. إن قدرتها على استخلاص ال ر.ن.أ عالي الجودة - العنصر الوسيط في تحول الجينة إلى بروتين - كانت ضرورية جداً من أجل تقدمنا. إن العمل مع ال ر.ن.أ يتطلب مواهب فذة، لأنه على عكس ال د.ن.أ ثنائي الشريط، فإن ال ر.ن.أ كان وحيد الشريط، وهشاً، وسهل التحطم. لو أنك لمست فقط الزجاج الذي ستضع عليه ال ر.ن.أ، فإن الزيت الذي تخلفه أصابعك عليه يمكنه أن يخرب ال ر.ن.أ الهش البنية خلال ثوان.

لم يمض وقت طويل حتى اكتشفنا أنا ونيف أننا نشترك بحب موسيقى الجاز، وموسيقى الموجة الجديدة، وموسيقى الروك. كانت إحدى معدات عملنا التي لا يمكن أن نتخلى عنها هي آلة التسجيل المتطورة التي تملكها نيف، وفي أي يوم كان، وفي أي ساعة كانت، فإن الألحان العالية من فرقة الكيور، أو المغني كيث جاريت، أو بيتر غابرييل، أو فرقة سميث كانت تنبعث من الباب المفتوح لمختبرنا الصغير الحاوي على طاولة اختبار ونصف في الطابق الرابع من مشفى الأطفال، مائة للرواق ورافعة للضغط الدموي للباحثين الآخرين الذي لم ينفكوا أن ينادوا «اخفضوا الصوت هناك! ماذا تحسبون هذا المكان؟ مرقص ديسكو؟».

ولم يمض وقت طويل قبل أن تسبب الفروق بين طريقة

عمل نيف التي اعتادت عليها وطريقتي الخاصة التشاحن بيننا . بينما كانت هي عبدة لطاولة الاختبار، حيث كثيراً ما كانت تعمل عليها حتى وقت متأخر من الليل، كنت أمضي ساعات أقل في المختبر، وأفضل بأن أخلط بين المختبر وبين الزيارات للمكتبة لأبقى على اطلاع دائم على آخر التقارير المنشورة. كان يقطع من وقتي على طاولة المختبر أيضاً دروسي، واجتماعات هيئة الرسالة الجامعية، والالتزامات الطلابية الأخرى. كان من المزعج لنيف أن أترك تجربة ما في منتصفها، وكان يزعجني أن أعود في اليوم الثاني لأجد أنها قد أكملت عني العمل. لم يكن تراوجنا مثالياً، مع أننا لم نكن ننسى بأن قدراتنا المكملة لبعضها البعض كانت تبقينا عائمين وتسرع من عملنا العلمي. كانت رحلتنا في الصيد محفوفة بالمخاطر، وكان من السهل أن ينقلب بنا المركب في كل لحظة. قد تجلس مسابرننا من وحيدات النكليوتيد في قاع البحيرة، بدون أن ترتبط ولا حتى بحذاء قديم، ناهيك عن جينة.

في مشفى ماساتشوستس العام، كان جيم غوسيل وبيتر هيلسوب قد حصلوا على خطوط خلايا من عائلتين أخرتين مصابتين بداء ألزهايمر الباكر - عائلة ألمانية وعائلة كبيرة روسية. وبشكل مماثل لتحليله للعائلتين الإيطالية والكندية، بدأ هيلسوب بتطبيق استراتيجية الارتباط لمحاولة تحديد علة على طول الصبغي 21 في هؤلاء الأقرباء الجدد. وبدأت التوقعات بالتزايد

بأنه إما بمدخلتي أنا ونيف على طريق البروتين للجين المستقيم، أو بطريق هيسلوب بالارتباط، أو بالاثنين معاً، فإن شيئاً مهماً على وشك أن يتمخض.

بنفس الوقت، بدأ برنامج هارفارد في العلوم العصبية ينال غايته المنشودة. كانت معلوماتي السابقة عن الجزيئات تتوسع في فلك جديد. كنت أتعلم عن الأجهزة العصبية في العضويات المختلفة - الطرق العصبية الأبسط عند اللافقاريات بما فيها ذبابة الندى، وذبابة الفواكه المفضلة عند علماء الوراثة؛ والجندب؛ والكركند؛ ومن ثم تقدمت نحو الفقاريات: الفأر، والجرذ والدارات المعقدة جداً عند البشر. كلما كنت أتعلم أكثر عن العلاقات المتبادلة بين الجينات والبروتينات وخلايا الدماغ والبنية الأشمل للدماغ، كلما حاولت أن أضع كل معلومة جديدة في سيناريو حول الكيفية التي يمكن فيها لجينة بروتين نشواني متبدلة أن يكون لها علاقة بالزهايمر. كان إذا خطرت لي فكرة جديدة، هرعت إلى المكتبة، وصورت عشرات من الصفحات من تقارير أبحاث متنوعة، وعدت مسرعاً إلى المختبر، وحاولت أن أطبق نظريتي لذلك اليوم على الأعصاب. أصبح ذلك العمل في الواقع طريقة ناجعة لأن أتعلم عن الدماغ أكثر بكثير مما كنت سأتعلمه لولا ذلك. خطر لي في يوم من الأيام أن النشواني اللاصق يعمل بهدف تسهيل الاتصالات بين العصبونات، ولكن زيادته أبطل فاعلية العمل. في يوم آخر

خطر لي أن النشواني ربما كان يعزز تيارات الكالسيوم الضرورية في الخلايا العصبية، ولكن، ومن جديد، كان الكثير من البروتين أمر سيئ. بالنظر إلى الوراثة، فإن كل من الحدسين بدا كما يسميه العلماء «افتراض لا عار فيه». مع ذلك، فإن نيف، التي كانت دائماً تفسح المجال، كانت تقدم دعماً أو رداً منطقياً.

في أيام أخرى، كانت تبدو فكرة فك معقدات منشأ ألزهايمر عملية معقدة جداً. وكما اتضح لي من دراستي الجامعية تلك، فإن الدماغ البشري معقد جداً، وقد بدت كومبيوترات تلك الأيام أمامه كلعب للأطفال. وذلك الدماغ الصحيح حتى، ناهيك عن المريض.

تعلمت أن أدمغتنا تميز نوعنا بقدرته على التحرك والتعامل الذهني مع عواقب الحركة. وبشكل حرفي، فإن الدماغ هو عالم كهربائي كيميائي تعتمد فيه عمليات التفكير والتذكر البديعة بالوعي وبدون وعي على عدد من العصبونات، أي الخلايا العصبية، بمثل عدد النجوم في درب التبان. أو ربما أكثر. يقول البعض بأن دماغ الإنسان يحوي حتى 100 بليون عصبون. والبعض يقول أن الرقم ضعف ذلك. يصعب تحديد عدد ذلك الرقم. إن الخلايا الدبقية (من الكلمة اليونانية دبق) والتي تبقى

العصبونات متغذية ومثبته في مكانها، أكثر بعدد كبير من المرات. لكي يزيد عدد العصبونات إلى حده الأقصى، فإن القشر الدماغى - الطبقة الرقيقة الخارجىة من المادة الرمادىة المزدحمة بأجسام الخلايا العصبىة (ولذلك فهى رمادىة) - مفعمة بالثنىيات. مع تطور الإنسان، فإنه من المحتمل كثيراً أن هذه الثنىيات سوف تزداد، مما يفسح المجال لعدد أكبر من العصبونات مما يزيد فى قدرتنا الذكائىة.

ومما يشهد على تعقيد أدمغتنا غير العادى، فإن أكثر من 30 إلى 50 فى المئـة من جىناتنا التى تبلغ 100،000 فعالة فى الدماغ.

إن جمىع البروتىنات التى ترمز لها هذه الجىنات مكرسة لتطوره وأدائه. إن هضم الطعام ومعاملته يحتاجان إلى عدد لا بأس به من الجىنات والبروتىنات المرتبطة بها. ولكن تخىل العدد اللازم لقراءة كتاب مثل روىة الحوت الأىض موبى دىك - لتعرف على الرموز المحتشدة وربطها مع العالم المحىط بك. إن قدرة أدمغتنا على التفكىر بشكل منطقى ولىس مجرد الارتكاس، كما يفعل الكثر من الأنواع الحىوانىة الأخرى، قد أصبح ممكناً بالكوادرىلىونات من الاتصالات التى تدعمها ترىلىونات من الأعصاب. ذلك أن الدماغ البشرى لىس إلا اتصالات. لتلقى الرسائل يوجد للعصبون الكثر من الأذرع العصبىة المتفرعة، أو التغصنات. ولإرسال النبضات، يستعمل

العصبون ذراعاً متطاولة عادة ما تكون أكثر طولاً وأرفع ثخانة - محور العصبون. يسمح كل من نوعي الامتدادات التي تشبه الأذرع، أو الامتدادات العصبية، للعصبون بتبادل الرسائل مع آلاف من العصبونات الأخرى.

وكما أظهرت لي دراساتي، يهاجم ألزهايمر شبكة أسلاك الدماغ المعقدة بشكل صريح. يمكن لمناطق معينة في الدماغ أن تفقد 30 إلى 50 في المئة من عصبوناتها. تنكمش الملايين من أجسام الخلايا، وتموت، وتمتص ضمن السائل خارج الخلايا، حيث تختفي ببساطة. تعلق الغصينات والمحاور المتنكسة للعصبونات الحية والمريضة، بعضها متصل مع جسم العصبونات وبعضها منفصل عنها، في الطين المشكل للويحات «الاستطالات العصبية» من النشواني. سيظهر بشكل أكيد في غضون سنوات أن الضياع الأساسي في الدماغ والجسم في داء ألزهايمر لا يكمن في العصبونات وأذرعها التي تشبه المجسات، وإنما في اختفاء المشبك - عدد غير محدد من المشابك العصبية. المشبك هو الوصل حيث تصل النبضات، أو الرسائل، إلى نهاية ذراع العصبون الممدودة وتثب كيميائياً عبر مسافة شقية تسمى بشق المشبك إلى الذراع الممدودة لعصبون آخر. وبتعبير ريمون واي كاجال، الذي يعتبره الكثير «أب العلوم العصبية»، «قبة بروتوبلاسمية». في الجهاز العصبي، الذي يتألف من الدماغ والنخاع الشوكي، يجب في بعض

الأحيان أن تحصل الآلاف من الانتقالات عبر المشابك لكي تصل رسالة واحدة إلى منتهاتها. يعتقد معظم الباحثين أنه كلما زاد عدد المشابك المستعملة على طول الطرق العصبية، كلما ازداد عدد الذواكر المتعززة والمخزنة على المدى الطويل في قشر الدماغ. إن الآليات الدقيقة للذاكرة وتخزينها واستحضارها ليست مفهومة بعد أبداً، مع ذلك ليس من الصعب إدراك أنه عندما تضيع المشابك بشكل واضح في مناطق الدماغ المهمة للذاكرة والتفكير، فإن الإنسان يضيع أيضاً.

بينما كنت أدرس هذا الخراب العصبي، بقيت أسأل نفسي نفس السؤال الذي بقي يسأل من حين إلى آخر منذ أيام ألوااس ألزهايمر.

هل اللويحات النشوانية، التي تتجمع بين العصبونات وعلى الألياف التي تصل بينها، مسؤولة عن فصل العصبونات أو قتلها مباشرة؟ حتى ولو كان غلينر وآخرون قد اشتبهوا في ذلك، فإن أحداً لم يستطع أن يظهر بعد أن الكميات الكبيرة من النشواني سامة أو مؤذية لخلايا الدماغ.

أو هل من الممكن أن كتل اللييفات العصبية المتشابكة ذات شكل اللهب التي توجد داخل الخلايا هي المجرم الأساسي في المرض؟ قبل الخمسينيات كانت الكتل المتشابكة تعتبر مجرد مخلفات من المرض. بعدئذ، في منتصف القرن،

بدأت الكتل المتشابكة تسترعي المزيد من الانتباه. إن تشكلها داخل العصبونات يدل على أنها أكثر ميلاً لأن تحدث أذية لتلك العصبونات من اللويحات المتوضعة في الفراغ الهلامي بين العصبونات. ولكن حتى منتصف الثمانينات، كانت اللويحات هي الآفات التي كان يفحصها أكثر الباحثين، ليس فقط بسبب استخلاص غلينر وونغ للبتيد بيتا من لب اللويحات. فقد تبين أن الكتل المتشابكة، أعسر على التحليل حتى من النشواني غير القابل للانحلال - وذلك اكتشاف مدهش قام به دينيس سيلكوي سنة 1981، وكان وقتئذ في مشفى مك لين. جعل ذلك من الصعوبة بمكان عزل الوحدات المكونة للكتل المتشابكة وتحديدتها، مثلما فعل غلينر مع اللويحات النشوانية. في الحقيقة، فإن الباحثين قبل سيلكوي الذي ظنوا أنهم قد توصلوا إلى معرفة الوحدة الأساسية للكتل المتشابكة كانوا فقط يخذعون أنفسهم. بقيت مكونات لب الكتل المتشابكة في طي المجهول.



كتل متشابكة
ثموجية

الشكل 2.4 صورة مجهرية للكتل المتشابكة اللييفية العصبية داخل العصبونات.

عدل سيلكوي وباحثون آخرون كثيرون عن صب كامل جهودهم في الكتل المتشابكة لأن الكثير من اضطرابات الدماغ الأخرى كانت تبدي أيضاً تلك الكتل المتشابكة. لذلك بدا أن الاحتمال أقل بأن هذه العقد هي التي تقود التشريح المرضي في داء ألزهايمر. تظهر هذه الكتل المتشابكة في داء بيك، ولو غيره، وتناذر داون، ومعقد خرف غوام باركنسون، وخرف الملاكمة - خرف يأتي بعد الرض على الرأس - وفي أمراض أخرى. على العكس من ذلك، فإن النشواني بدا وكأنه توقيع أكثر تمييزاً لداء ألزهايمر. إن تناذر داون هو المرض الآخر الوحيد الذي تترسب فيه مثل تلك الكمية الهائلة من النشواني في كل من الأوعية الدموية الدماغية وبين العصبونات القشرية. (هناك عدد محدود جداً من الأمراض الأخرى يحصل فيها تجمع للبروتين النشواني في أوعية الدماغ الدموية بشكل أساسي). الأكثر من ذلك، فقد بدا وكأن الكتل المتشابكة قد تشكلت في زمن متقدم في داء ألزهايمر، بعد أن حرض شيء آخر ما موت الخلية. يشير سيلكوي إلى أنه «من ناحية أخرى فقد بدا أنه من المحتمل أن النشواني هو حادثة أبكر»، ولذلك فقد يكون مسبباً. عندما منح جورج غلينر سنة 1984 العلم هدية الببتيد بيتا المعزول من اللويحات، تحول عدد أكبر حتى من الباحثين في تركيزهم إلى النشواني.

قرأت أن مناطق معينة في الدماغ قد تكون محشوة

باللويحات والكتل المتشابكة، بينما مناطق أخرى مجاورة لها تماماً قد تبقى سالمة نسبياً. ولكن عندما قُطعت الأدمغة المصابة، كانت رؤية تلك الإصابات المثيرة للفضول أمراً مدهشاً. تتأتى إلى الخيال صورة شارع مر به إعصار، فترك البيوت على طرفه سليمة تماماً بينما ترك البيوت على الطرف الآخر هباءً منثوراً. ولكن على عكس الإعصار، فإن المرض يتبع إلى حد ما طريقاً يمكن التنبؤ بها، كما لو أنه كان يجذب لمواد جزيئية معينة. كانت المادة الرمادية، أو النسيج الغني بالعصبونات، هي الأكثر إصابة، في منطقتين من الدماغ: الجهاز اللمبي، وهو مجموعة من العناصر المتعلقة بالذاكرة والسلوك العاطفي والتي تمتد من عمق الدماغ إلى الخارج؛ ومناطق أوسع من القشر الدماغي، وهي الغطاء القليل الشخانة المغطي للدماغ.

في الجهاز اللمبي، يتأثر الحصين بشكل شديد، وبوقت باكر من المرض. تتوضع هذه المنطقة المنحنية، والتي أخذت اسمها من اللاتينية «حصان البحر» والتي لا تزيد طولاً على إنش ونصف، قرب مركز الدماغ في الفص الصدغي - مباشرة تحت الصدغ. وحيث أن الدماغ مقسوم إلى قسمين متناظرين في الأيسر والأيمن، فهناك في الواقع تشكيلا من الحصين، تماماً مثلما هناك فصان صدغيان واثنان من كل منطقة تقريباً داخل القحف. يصيب داء ألزهايمر عادة الطرفين معاً، مخرباً أكثر من

50 في المئة من العصبونات في كل من الحصينين. تنعكس تلك الأذية بتدهور أعراض المريض بالنسيان، حيث أن عمل الحصين أساسي لالتقاط وتحويل المعلومات الجديدة التي تختزن على المدى الطويل في القشر الدماغى. في سنة 1953، أظهرت حالة هـ. م. الشهيرة دور الحصين الهام في الذاكرة. عندما استئصل ثلثي كل من الحصينين عند المريض هـ. م. المصاب بالصرع، توقفت نوبات الصرع لديه، ولكنه دفع مقابل ذلك ثمناً باهظاً. بينما بقيت الذاكرة المحفوظة سابقاً سليمة، فإنه لم يعد قادراً على تسجيل الوقائع الجديدة أو تذكر الحوادث القريبة. وحيث أن الحصين العامل يدعم أيضاً التوجه المكاني، فإن إحساس هـ. م. بالمكان والاتجاه تأثر بالمثل.

إن الاختيار الغامض الذي يقوم به المرض واضح جداً في الحصين. يمكن أن تثقب طبقات معينة منه باللويحات والكتل المتشابكة، بينما تبقى الطبقات المجاورة سليمة إلى حد ما.

هناك منطقتان أخرتان أصغر في الجهاز اللمبى تتأثران بشدة: القشر الشمى الباطن واللوزة. إن القشر الشمى الباطن، وهو بوابة الحصين، قد يكون المكان الذي تظهر فيه الكتل المتشابكة لأول مرة. ومع تخرب نسيجه، فإن إشارات الذاكرة التي يطلقها تعزل بشكل مبكر عن الحصين، فلا تصل إلى القشر الدماغى. يحصل تقدم ألزهايمر في اللوزة، وهي منطقة تتوضع مباشرة تحت الحصين، في مرحلة أكثر تقدماً في

المرض. يعتقد أن اللوزة، والتي هي فقط بحجم حلزون الحديقة، يربط العواطف - سواء كانت الخوف أو الغضب أو المحبة - بالحوادث المتذكّرة. يخرب ألزهايمر اللوزة بشكل كامل، مما قد يفسر استجابة المريض العاطفية غير الطبيعية وتبدلات شخصيته. ولكن، قد يكون التفسير في الأذى الكبير الذي يحدثه المرض في كامل الجهاز اللمبي، والذي يشمل مناطق أخرى كثيرة عدا عن تلك التي ذكرت.

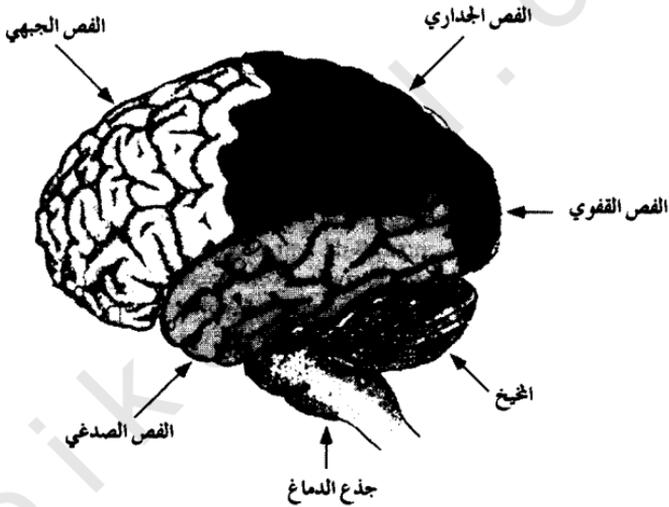
لكي يشرح جين - بول فونساتيل، المشرح المرضي في مشفى ماساتشوستس العام، تقدم المرض عبر مناطق الجهاز اللمبي لطلاب الطب في جامعة هارفارد فإنه يشبهه بمغامرات الملتمس حب امرأة. يشبه فونساتيل الأمر بأنه «في البداية يسيطر ألزهايمر على الحصين - الحصان، رمز القوة»، «من هناك يتحرك نحو الخمل و القبو». فسوق. تدخل الأفكار عندها في ذهن الملتمس. «من القبو يتجه نحو الأجسام الحليمية للدماغ». الثديين. وبذلك تبدأ المداعبة. «من الجسيمات الحليمية تذهب نحو المهاد، والذي يعني في اللاتينية غرفة النوم، حيث النواة الأمامية والنواة الظهرية الأنسية عرضة للإصابة». تبقى بقية المهاد سليمة نسبياً. «ثم يتجه نحو تلفيف الحزام. الحزام كما تعلمون، ينفك الحزام، ومن ثم إلى اللوزة. ويتم الجماع. لا يعني ذلك أن فونساتيل يأخذ الأمور ببساطة. فبعد أن نظر تشريح جثث أكثر من 8,000 دماغ بشري، أصبح يعرف حق

المعرفة شدة أذية ألزهايمر. فهو يقول بأن «جميع الأقسام الأساسية من الجهاز اللمبي تتورط بشكل واضح ورهيب».

تنتقل إمراضية ألزهايمر من الجهاز اللمبي نحو القشر الدماغى. وعلى الرغم من أن هذه المنطقة الدماغية الخارجية هي أقل في ثخانتها من ثلث الإنش، فإن مدى توسع شبكتها من العصبونات هي هدية الطبيعة للبشر. يصاب الفص الصدغى بالخاصة (مكان الذاكرة، والتعلم، والعواطف، والسمع)، حيث القسم الداخلى منه الذى يحتوى على المناطق اللمبية مصاب أصلاً، وتسيطر عليه اللويحات والكتل المتشابكة. تحصل الآفات أيضاً فى الفص الجبهى فى مقدمة الدماغ (مكان الحكم، والمناقشة، والتخطيط)، وبدرجة أقل الفص الجدارى (مكان اللمس والألم والحرارة)، والذى يتوضع فوق الفص الصدغى. وبطريقته الغامضة يترك المرض الفص الخلفى - القفوى، حيث يتم التعامل مع المعلومات البصرية - سليماً نسبياً.

على الرغم من أن مناطق معينة فى القشر تكون مسؤولة عن عمليات محددة، فإن الباحثين اليوم يدركون أن استجابة القشر لمحرض عادة ما تجمع طرقاً عصبية من مناطق مختلفة. بينما الاستجابة التى تدعمها الذاكرة قد تكون حصيلة عمل أقسام متعددة من الدماغ، فإنه يبدو أن قشر نصف الكرة المخية الأيسر مسؤول عن قدرات اللغة والتخطيط؛ بينما الأيمن مسؤول عن

التأقلم الفراغي، خاصة الإبداع والإلهام. بسبب قدرات النصف الأيسر الأكثر عملية، فإن علماء العلوم العصبية ينصحونك بأن «لا تغادر المنزل بدون نصف دماغك الأيسر!» وحيث أن داء ألزهايمر يغزو طرفي الدماغ، فإن القدرات العقلية لكل منهما تفقد عادة، على عكس داء بيك، والذي يبدو غير متناظر ويسبب أذى أكبر للنصف الأيسر.



الشكل 3.4 القشر الدماغي البشري وفصوه الأربعة.

يحاول الدماغ بأقصى جهده أن ينفلت عن مسيرة الموت. عندما تموت العصبونات، تحاول العصبونات الأخرى المجاورة أن تعاوض بنشر تفرعات اتصال جديدة لتستعويض عن المشابك المفقودة وتحافظ على كمال الشبكة العصبية. لقد دهشت إذ

رأيت مدى تشابه التجدد الوفير هذا في دماغ ألزهايمر مع التفرع الغزير للألياف المشاهد في دماغ الطفل الصغير النامي. منذ سنين كثيرة، عندما كانت عائلتنا تمضي إجازتها في منزلنا على البشاطىء في ناراغانسيت، في جزيرة رود، كان العجوز الذي يقطن في المنزل المجاور كثيراً ما يضيع في الغابة الممتدة خلف المنازل. كان والديّ يقولان لي ولأختي التوأم إن العجوز كان يضيع لأنه كان يمر في مرحلة طفولته الثانية. كان ذلك القول يربكنا جداً. الآن وأنا أرى كيف يتشابه نمو الاتصالات الجديدة في الدماغ البالي نموها في الأدمغة اليافعة جداً، بدا لي أن وصف «الطفولة الثانية» ملائم خصوصاً لحالة جارنا التي ربما كانت داء ألزهايمر.

في يوم من الأيام في درس علم الأحياء العصبي للأمراض، أظهرت دراسة لحالة سريرية بشكل موجه أسوأ مظاهر داء ألزهايمر - سلب حياة الشخص السابقة. كان الرجل الذي أدخل إلى الغرفة وأجلس على الكرسي في الخمسينيات من عمره. كان عمله شراء البضاعة لمحل تجاري كبير، وكان المرض قد غزا قشر دماغه إلى الحد الذي جعله ينسى المفردات التي كان يستعملها بانتظام من قبل - كلمات للثياب التي كان يلبسها؛ كلمات بسيطة مثل «الحزام» و «القميص». كان ذلك العرض مروعاً، وأرجو أن يكون إدراكه محدوداً للسبب الذي وضعه بيننا. عندما تقابل مريضاً مصاباً بداء ألزهايمر أو تفكر

فيما يخبره في الدماغ، فمن المستحيل ألا تشعر بالشفقة - وبشعور مخيف كليل بسبب تخيل ماذا يمكن أن يحصل لك لو أن عالمك تساقط بطريقة مماثلة. مع ذلك، أجد اليوم في عملي أن الشفقة ليست دائماً في مصلحة الباحث. إن المشاعر التي تحصل تميل لأن تتعارض مع الموضوعية التي يحتاج إليها الدماغ لكي يقودك بشكل فاعل إلى العلاج الذي سوف يساعد المريض. ربما يكون ذلك مجرد إحساس، ولكنه يبدو أن العزم والطاقة اللذين تحتاج إليهما في البحث يقويان عندما يكون لديك الشغف بحل المعضلة مقابل أن يكون لديك تعاطف مع الحالة المرضية. بنفس المنطق، لا يرغب المتمرس الجيد في فنون القتال أن يهاجم من دافع الغضب.

ما الذي يجعلنا نخشى ألزهايمر بهذا الشكل؟ فقدان الذاكرة، بدهة، ونسخ إنسانية الشخص ذاتها. «إن واقعنا هو في الحقيقة ذاكرتنا»، كما يخمن عالم العلوم العصبية البارز جيمس مك غوج من جامعة كاليفورنيا في أيرفاين، والذي يختص بالتعلم والذاكرة. «نحن نظن أن وجودنا مستمر استمرارية تامة، لا انقطاع فيه، ولكنه في الحقيقة نصف ثانية فقط. كل شيء حصل قبل ثانية هو ذاكرة، والثانية التالية - ما نظن أنه سيحصل - هو أيضاً ذاكرة. أنا أعتبر الذاكرة جسر بين الماضي والحاضر والمستقبل». لذلك، بسبب الذاكرة، فإننا نعيش بنوع ما من الوهم، حيث أننا نستحضر حقائق زمانية

ومكانية أوسع بكثير من النقطة في الزمان والمكان التي نمر بها في لحظة معينة. تخلص من توهم الاستمرارية بين الماضي والمستقبل، وكذلك الزمان والمكان، وستبدأ بالإحساس بعالم مريض ألزهايمر الضيق بشكل رهيب. كما كتب جون بيلي في مرثاة آيريس عن زوجته الروائية آيريس مردوك، قبل أن تموت بدءاً ألزهايمر، «إنها تحس بفراغ يخيفها بغياب أبعاده».

ظهرت تعبيرات كثيرة تصف الأشكال المختلفة من الذاكرة التي يبدو أن الإنسان يعتمد عليها، مما حدا ببعض الباحثين أن يشير دون أي خجل إلى أن ذلك يعكس ضآلة فهمنا للذاكرة. يقول مارك باكستر، وهو عالم علم أعصاب سلوكي في جامعة هارفارد بأن «هنالك قول شائع يقول بأن العالم يفضل أن يستعمل فرشاة أسنان العالم الآخر على أن يستعمل اصطلاحاته، وأظن أن ذلك يميز هذا الحقل». إن ما تحاول جميع هذه المصطلحات أن تلتقطه خاصة هو الفرق بين التذكر الواعي وبين الذكريات التي لا نتذكر أصولها المتعلمة. الذاكرة التي تسحبها عامداً من القبعة، مقابل الذاكرة التي تصعد للسطح بدون بذل أي جهد. محاولة تذكر اسم شخص ما مقابل التنفيذ العفوي لحك الظهر.

في داء ألزهايمر تتدهور بشكل ملحوظ الذاكرة التي تصل إليها بالوعي. إن عدم القدرة على خزن المعطيات الجديدة، والذي يؤدي إلى التعثر في الذاكرة قصيرة الأمد، عرض باكر عادة. ولكن مع تقدم المرض ضمن القشر الدماغى، تتهاوى

المتعلقة بالذاكرة بشكل مطرد، حتى أكثرها لا وعياً والمتأصلة. بعد أن أبحرت هذا القدر في البحث عن ألزهايمر، أحسست عند هذه اللحظة مثلاً بأنني قزم أمام الأفعوان الضخم متعدد الرؤوس. لقد أظهر المرض وجوهاً كثيرة جداً. خلايا دماغية متموتة. مشابك منطفئة. طرق نقل مهشمة. مناطق دماغية متداعية. قدرات عقلية وفيزيائية موافقة ضعيفة. بشكل أو بآخر كانت جميع هذه الأشياء جزءاً من سلسلة من المصائب التي تنغرس جذورها في الشذوذات الوراثية و/أو الضغوط البيئية. بدا من غير الطبيعي أن تنحصر وراثتها كلها في طفرة وحيدة في جينة، كما ظهر في داء هنتنغتون.

كان العلماء قد استخلصوا إلى أن الشكل النادر باكر البدء من داء ألزهايمر موروث عادة. كانت الدراسات من أواخر الخمسينيات في العائلات الاسكندينية قد أعطت وزناً لهذا المفهوم، مع اكتشاف سريع لعدد كبير من العائلات التي يحصل فيها الداء مبكراً - كالعائلات الأربع التي يجرى عليها التحليل في مشفى ماساتشوستس العام - في جميع أنحاء العالم. كانت جميع المشاكل الوراثية في هذه العائلات تحمل علامات نموذج من جيل - إلى جيل الذي يدل على طفرة سائدة. عندما تحمل الجينة المعيبة مثل هذه الطفرة فإن أحد الوالدين يمررها متغلباً على الجينة المقابلة الطبيعية من الوالد الآخر ناقلاً المرض، وسطياً، إلى نصف الأولاد.

أما النمط المتأخر الشائع جداً من داء ألزهايمر، فقد كنا نخبر وزملائي في الصف بأنه فرادي - وليس وراثياً بل مكتسباً عبر الوقت، ربما بسبب أذية بيئية ما أو أخرى كانت سامة للدماغ المتقدم في العمر. ولكن كما اكتشفت مع مرور الوقت، فإن الدراسات المفصلة كانت تخبر قصة مختلفة جداً عن داء ألزهايمر متأخر البدء. ذلك أنه كانت توجد دلائل على هذا النمط أيضاً يمكن أن يكون وراثياً؛ أنه في بعض العائلات فإن الشخص الذي لديه والد أو والدة عجوزين مصابين بالمرض لديه خطر أكبر بكثير في الإصابة بالمرض في سنواته المتأخرة. مهما كانت آلية النقل العاملة، فإنها كانت تفتقد إلى الانتظام الصارخ للطفرة السائدة. لم يصب المرض بالضرورة ذلك العدد من الأبناء، ولا حتى كل الأجيال، وبدا أن العوامل الوراثية أكثر تعقيداً أو أكثر خفاء في النمط المتأخر بالمقارنة مع النمط الباكر.

ولكن الكثير من الأشخاص في المجتمع العلمي كانوا يقدمون فكرة أن داء ألزهايمر المتأخر يمكن أن يكون وراثياً. وبقوا جازمين بالاعتقاد الذي ساد منذ أن نبش المرض من مخبئه عند الكبار في السن - أن عوامل البيئة و/ أو التقدم في السن هي التي تكمن وراءه. شكت أقلية من الآخرين في منتصف الثمانينيات أن داء ألزهايمر قد نشأ بسبب عامل إثنائي - فيروس، جرثوم، أو البريون الغريب الذي نقل داء كروتسفيلد -

جاكوب وأمراض الدماغ الاسفنجية الأخرى. كان خط انتاني محتمل على وشك أن يسبر. كانت الفيروسات المسببة لشلل الأطفال وفيروس تناذر عوز المناعة المكتسب تقدم نماذج لما يمكن أن يؤدي البشر.

بحلول شهر أيار/مايو من سنة 1986، وبينما كانت الصفوف تحضر للفصل الدراسي، كنت وريتشل نيف قد حصلنا على مسبرين من وحيدات النكليوتيد صممهما بول وتكنز بدا أنهما يؤديان العمل. فقد كانا يرتبطان بشدة مع قطع متنوعة من مكتبة نيف العصرية من جينات الدماغ والكبد المعبرة عن نفسها. في نفس الوقت، وباستعمال الوحيدات بطريقة جديدة أطلقنا عليها اسم «نافذة المجين»، كنا نحصل على أدلة بأن قطعة غلينر الدماغية - الببتيد بيتا - كانت تنشأ على الأغلب من جينة على الصبغي 21، تماماً مثلما تنبأ غلينر. ولكن الدليل كان ظرفياً جداً بحيث لم نكن نجرؤ على أن نفرح به كثيراً. في الوقت ذاته، كانت الأصوات حولي تذكرني دائماً بالمخاطر الخفية التي تعترضني باللاحق بجينة النشواني: «كما تعلم، قد يظهر في نهاية المطاف أن الأمر كله عبارة عن جري بلا طائل وراء الأوز».

أثمرت إنجازات وراثية مهمة في مختبر مشفى الأطفال لعالم الجينات لويس كنيكل في ربيع سنة 1986، وعلى الرغم من أن

الطرق المستعملة كانت مختلفة عن طريقتنا أنا ونيف، إلا أنها قدمت لنا الإلهام. استطاع كنيكل والعاملون معه أن يعزلوا قطعة من جينة على الصبغي X فيها خبن مسؤول عن شكل موروث من مرض حثل دوشين العضلي الذي يسبب هزال العضلات المميت. ظهر تقرير إنجازهم الذي لا يقدر بثمن في عدد تشرين الأول/أكتوبر من مجلة الطبيعة. كانت نيف قد قدمت مكثبات من الد.ن.أ العضلات لتلك الدراسة، وكان توني موناكو قد عمل كساعد كنيكل الأيمن طوال الدراسة، جامعاً ومحللاً الد.ن.أ العائلة ومتصيلاً للجينة. أسعدنا جداً أن نرى موناكو وقد ساعد في تحقيق نصر عظيم للوراثة البشرية، دعمه كثيراً في الحقل المهني. أصبح الآن مدير مركز اتحاد شركات ويلكم للوراثيات البشرية في جامعة أكسفورد، وهو يمسح مع أعضاء مخبره المعجيين البشري بحثاً عن الجينات المرتبطة بالانطواء على الذات، وعسر القراءة، والاضطرابات الأخرى المتعلقة بهما.

لم يعتمد اكتشاف دوشين بالكامل على الارتباط الجيني. ولم يكن بحثنا أنا ونيف، كما نرى، بطريقة صيد البروتين - للجينة يتبع أسلوب الارتباط. بعد فتح هنتنغتون سنة 1983، حصل الاكتشاف الكبير التالي الذي استعمل واسمات الانحراف وتحليل الارتباط في تتبع جينة بعد ذلك بستين - سنة 1985 - عندما ربط فريق بريطاني داء الكلية المتعددة الكيسات بالصبغي 16. يشير جيم غوسيل إلى أن «فتح هنتنغتون كان باكراً جداً

وغير متوقع أبداً، لذلك فإن التأخر لمدة سنتين كان قياساً للمدة التي احتاج إليها الناس لجمع الد.ن.أ. عائلات المرض بحيث يصبح من الممكن تطبيق الطريقة الجديدة في إيجاد الجينة».

مع أننا كنا أنا ونيف نمتلك الموارد الضرورية لاكتشاف جينة ألزهايمر، فإننا كنا مع ذلك نمضي وقتاً عصيباً. عندما كنا نلقي وحيد النكليوتيد في مجمع جينات نيف الدماغية، كنا نحصل باستمرار على أشياء لا طائل منها - جينات عشوائية لا ترمز لببتيد غلينر النشواني. كان وقع حوافر الخيل المنذرة يتعالى - شائعات بأن فرقا أخرى على وشك أن تعزل الجينة. كنا ندرك باستمرار أنه قد نجد أنفسنا خاسرين في أي لحظة. «قد تكون قد قطعت 99 في المئة من الطريق ويأتي أحدهم ويزيحك جانباً» كما تقول نيف. «لذلك السبب فإن تصيد الجينات أمر مخيف جداً».

بذهاب الربيع وقدم الصيف، بدأت ألاحظ أن في كل مرة يربح فيها فريق الجوارب الأحمر، كانت تجاربنا تسير بشكل حسن؛ وعندما لم يربحوا كانت تجاربنا تتعثر. لذلك، وكما هو متوقع، صرنا نتتبع تعليقات الصحافة عقب كل مباراة كطريقة للحكم على تقدمنا على طاولة المختبر، وكان أجمل ما في الأمر هو أن فريق الجوارب أصبح أقوى فأقوى. «فريق الجوارب الأحمر يربح لخامس مرة على التوالي». وبسرعة كنا نقترّب من الد.ن.أ. مبشّر، الد.ن.أ. قد يتوافق مع جينة النشواني. «كليمنز ينتصر

لفريقه الجوارب الحمر من جديد». كانت نتائج المسح قد بدأت تؤكد أننا على الطريق الصحيح. ثم جاءت أخبار جيدة وأخرى سيئة. «الجوارب الحمر يتغلبون على النمر»؛ «الهنود يقهرون الجوارب الحمر». أظهرت الاختبارات أن بعض جيناتنا المعزولة قد تكون من الصبغي 21، مع ذلك فإن النتائج تدل على تورط صبغيات أخرى أيضاً. ولكن فريق الجوارب الحمر أفلح بعد ذلك فعلاً «الجوارب الحمر يفوزون تاسع مرة على التوالي». وبينما شق فريق البلدة الأحمر الحامي طريقه إلى دوري كأس العالم، حصلنا في المختبر على ما اعتقدت أنه قد يكون قطعة من جينة النشواني. ولكن الامتدادات من الـ d.n. أ المرمر الذي عزلناه بدا من دخلاً مع امتدادات من جينة خارجية أخرى. وبسبب هذا الاختلاط، فإن بول وتكنز الذي كان يحدد تسلسل نماذجنا المصطادة من الـ d.n. أ لم يؤكد أنها تتوافق مع بيتا بيتيد غلينز.

في تشرين الأول/أكتوبر عندما كان فريق الجوارب الحمر يواجه فريق الميتس في بطولة العالم، بدأت وأنا المؤمن بالخرافات، أشكك في تقدمنا الحديث. يوم السبت 25 تشرين أول/أكتوبر، وأثناء اللعبة الفاصلة السادسة الشهيرة، تحطمت أحلام فريق الجوارب الحمر بالفوز لأول مرة ببطولة العالم. في الجولة العاشرة، جرت كرة أرضية بطيئة، والتي كان يجب أن تكون فرصة سهلة لفريق الجوارب الحمر، بين قدمي لاعب المضرب الأول بيل بكنر، مما سمح لفريق نيويورك بأن يحقق

الجري المؤدي للفوز، حارماً فريق الجوارب الحمر من النصر. «نطت الكرة ونطت، ثم لم تعد تنط، بل أفلتت»، كما حاول أن يشرح بكنر للصحفيين - وقد وبخه نقاده بأنه كان يلعب وركبته تؤلمانه جداً، بحيث أنه لو كان غيره يعاني مما يعاني منه لاضطر للمشي على عكازتين. لم أستطع إلا أن أحس بالقلق بسبب الشؤم الذي وضعته خسارة الجوارب الحمر على صيد الجينة.

بعد أسبوعين، ذهبت ونيف إلى الاجتماع السنوي السادس عشر لجمعية العلوم العصبية، وهو المكافئ العلمي لاجتماع قبائل رجال الكهوف. كما هي حال قبائل العصور الحجرية، التي كانت تسافر لأسابيع كثيرة لكي تجتمع في مكان كبير حيث يتبادل رجال القبائل الأدوات وجلود الحيوان، والمعلومات عن الأماكن التي شوهد فيها الماموث الكثيف الصوف، والإشاعات حول رجال القبائل الآخرين، كذلك كان الألو ف من العلماء من جميع أرجاء البلاد ومن خارجها يتوافدون إلى اجتماع العلوم العصبية في المدينة التي يعقد فيها تلك السنة. (وهم يتجمعون الآن أكثر من أي وقت مضى. حضر اجتماع سنة 1999 أكثر من 24,000 مشارك - في حين كان العدد سنة 1986 471،10). شهر وراء شهر، يشحذ العلماء معطيائهم استعداداً لمسابقة تقاذف المعلومات الجديدة بينهم. كان رؤساء المختبرات يحضرون بفخر الشبان في مخابرتهم، أمهر رجال القبائل،

وعندما تبدأ المنافسة، واتباعاً للطقوس التقليدية، كان الزعماء كثيراً ما ينتحون جانباً باحتشام، معطين المجال لأعضاء فريقهم الذين أتموا الدكتوراه أو اليافعين لأن يقدموا المعطيات القوية ويظهروا رجولتهم، أو في حالات نادرة أنوثتهم. لأنه في ذلك الوقت، كانت النساء أقل ويظهرن على فترات متباعدة في تلك اللقاءات، مما يعكس قلة وصولهن لرئاسة الأقسام أو قبولهن في حلقات المختبرات النارية. (تدل إحصائية غير رسمية أنه في سنة 1982 كانت نسبة حضور النساء 20 في المئة، وفي سنة 1995 30 في المئة).

كانت أفضل اللآلئ تخبأ لاجتماع العلوم العصبية. هنالك كانت المختبرات تظهر أبهر الأدلة وأكثر المفاجآت سرية. كلما كانت المعطيات المصطادة أكثر زلزلة وغير قابلة للجدل، كلما ازداد الاحترام وحقوق الافتخار التي يكتسبها المختبر، خاصة إذا كان قد قدم خلاصة عن الموجودات قبل عدة أشهر، مثبناً أنه قد طعن صيده قبل أي شخص آخر. وكما كانت الشهرة تصنع في اجتماع العلوم العصبية، فقد كان من الممكن أن تتحطم هنالك أيضاً. إذا لم يصدق أحد المواد المقدمة، فإن ذلك قد يقوض مكانة المختبر وأهلية الصيادين فيه، مما يقلل من احتمالات المنح المالية والنشر في المجلات العلمية في المستقبل. كان الاجتماع السنوي أيضاً هو المكان الذي قد يجتمع فيه أحياناً رجال القبائل اليافعين، أعضاء المختبرات

الحائزين على الدكتوراه، مع مستقبلهم ويخطبون لمختبرات أخرى، مما يقلل من فرص التزاوج الانطوائي في نفس المختبر ويضمن أن الحقل العلمي يستمر صحيحاً ومنتجاً.

بما أن علم الوراثة الجزيئي كان جديداً، فقد كان يدعى عدد قليل فقط في ذلك الوقت لعرض دراساتهم. وكان معظم الذين يدعون يعطون تقارير وصفية عن الجينات التي تفعلت لإنتاج البروتينات في مناطق مختلفة من الدماغ لصنع البروتينات. كنت قد أحضرت بعض الصور الشعاعية الذاتية التي تظهر المرشحين لأن يكونوا جينات النشواني، آملاً أن أجد بعض الفراغ لكي أكمل تقييمي البصري. كان من بينها النسيلة التي كنت مستعداً لأن أراهن أنها الجينة، مع أنها كانت تحتاج إلى تحديد تسلسل الأسس المؤكد من قبل بول وتكنز. في كل مكان كنت أذهب إليه كنت أحمل حقيبتني تحت إبطي كما لو كنت أحمي المعطيات مما كنت أخاف منه أكثر ما أخاف: أن يقدم شخص آخر الدليل على أنه قد أمسك الجينة. ولكن لم يكن هناك برنامج للتكلم عن الموضوع. ربما سنستطيع أن نريح المنافسة.

بعد أن مضى نصف المؤتمر، أعلن رئيس منتدى أبحاث ألزهايمر أن شخصاً اسمه ديمتري غولدجابر من المؤسسة الوطنية للصحة سوف يقدم محاضرة غير مبرمجة عن تطور حديث مهم. اجتذبت الجلسة عدداً كبيراً من الحضور حتى أنني

وقد وصلت متأخراً شعرة واحدة وجدت بالكاد مكاناً أقف فيه . قدم غولدجابر - كان يعمل في مختبرات عالم الفيروسات المحترم الحائز على جائزة نوبل كارلنتون غاجدوسيك - ووقف على المنصة رجل ضخم شعره مشوب باللون الرمادي . كانت كلماته تطن بلكنة قوية، واتجه مباشرة نحو صلب الموضوع : لقد عزل فريقه قطعة من جينة بروتين ألزهايمر النشواني ، كانت على الصبغي 21، وهاكم الدليل من تسلسل أسس الـ د.ن.أ. صعقت الأخبار كل من كان في الغرفة . خلال كلمته القصيرة، لم يتحرك أحد ولم يسعل أحد ولم يعطس أحد . أعطى غلودجابر مزيداً من الوصف، ثم نزل عن المنصة، في الوقت الذي ضجت فيه القاعة بالأصوات . لم يكن أحد يصدق ما جرى، خاصة أنا . أثارتنى كلمات غولدجابر كما أثارت كل شخص آخر، ولكن في نفس الوقت لم أكن أصدق كيف استطاع هذا اللاعب غير المعروف أن يسرق الاستعراض وأن يحصل على حقوق الفخار الأولى بأقل من خمس دقائق!

كما يذكر كيفن كينسيلا فإن «المشهد كان رائعاً . كانت أول حادثة بذر في الحقل توحد فيها علم التشريح المرضي مع علم الوراثة» . كان كينسيلا، وهو رأسمالي مغامر منح العقل، والقوام الطويل الوسيم، والشخصية المفتوحة الكريمة، ناهيك عن الرغبة في أن يبدأ شركة تقنية حيوية، قد أسس لتوه شركة أئينا للعلوم العصبية في منطقة خليج كاليفورنيا مخصصة فقط

لمتابعة الأدوية والطرق التشخيصية لداء ألزهايمر. حيث كان مثلنا جميعاً مندهشاً من كشف غولدجابر، فقد قرر في رحلة العودة إلى سان دييغو أن يتصل بالمحرر الطبي لصحيفة منبر اتحاد سان دييغو ويشاركه النبأ. «كانت تلك الأيام الأولى للتلفون الجوي، وكان باهظ التكاليف وصعب الاستعمال، وصلوني به، ولكن الشخص على الطرف الآخر من الخط لم يظهر أي حماس. لم يكن لديه أدنى فكرة عن أهمية هذا الاكتشاف. يدلك هذا على عقلية هذا الشخص، ولكنه يدلك أيضاً على قلة تقدير ما يمكن أن تعنيه الوراثة لمستقبل الطب في ذلك الزمن».

بحماس شديد، وقد كنت ما أزال يافعاً في الثامنة والعشرين، اقتربت من غولدجابر بعد الإعلان عن النبأ. كان الناس ملتصقين به كالذباب، كلهم يريد أن يعرف المزيد عن نسيلته. وبصراحة تامة أخبرته عن أخبار عمل فريقي. أخبرته بأنه كان لدينا معطيات، مع أنها ظرفية، تدل على أننا أيضاً قد اصطدنا جينة النشواني. وباستعمال العائلات التي جمعها مشفى ماساتشوستس العام وشارطة الصبغى 21، فإننا سنختبر قريباً ما إذا كانت جيتنا المرشحة هي المجرم الأساسي في داء ألزهايمر العائلي، وهو الشكل الموروث. دعاني غولدجابر إلى مختبره في المؤسسة القومية للصحة لمناقشة العمل أكثر واتجهنا نحو قطار الأنفاق.

كان غولدجابر قد ولد في لاتفيا، ودرس علم الأحياء الجزيئي والفيزياء في مؤسسة لينينغراد التكنولوجية قبل أن يرحل إلى الولايات المتحدة الأمريكية سنة 1980 وينضم إلى مختبر كارليتون غاجدوسيك في المؤسسة القومية للصحة. أما غاجدوسيك، وهو خريج جامعة هارفارد، فقد كان انفعالياً وثرثراً جداً، فقد حصل على مكانة شبه خرافية بسبب اكتشافه أن داء كورو، وهو مرض يلتهم النسيج الدماغية، ينتقل بعامل معد وينشأ، كما لوحظ في قبيلة في منطقة غينيا الجديدة، عن عادة تناول دماغ الميت. بسبب غزوه مجاهيل كورو واضطرابات الدماغ الأخرى، منح جائزة نوبل سنة 1976. صنف ستانلي بروسينير داء كورو فيما بعد ضمن الأمراض الإسفنجية التي تعزى إلى البريونات - بروتينات خاصة معدية.

عرفني غولدجابر، في مختبر غاجدوسيك، على عالم وراثيات بشرية في فريقه - ويسلي مك برايد - وقارنا معاً الصور الشعاعية الذاتية من مختبراتنا. كانت قطع الـ د.ن.أ التي ظهرت في أفلام كل من المختبرين تظهر نفس الجينة تماماً! من يدري، ربما كنا نحملق في سبب داء ألزهايمر الوراثي. على الرغم من عدم إمكانية العثور على طفرة في جينة النشواني، لكن كان من الممكن تخيل أن هناك طفرة تصنع بروتيناً غريباً يتراكم بشكل شيطاني في الدماغ. لو أراد فريق غاجدوسيك - غولدجابر أن يستقصي ما إذا كانت الجينة تحوي على طفرة فإنه لم يكن

يملك الوسائل المباشرة الممكنة، حيث كان يعوزه ال د. ن. أ. اللازم المجمع من العائلات المصابة. في حين كنت ونيف نمتلك مدخلاً لعائلات مشفى ماساتشوستس العام بسبب التعاون مع مختبر غوسيللا.

بينما كان غولدجابر يكلف نفسه عناء إخراج الأنبوب الحاوي على التسلسل الذي حصل عليه الفريق لجينة النشواني من البراد، اقترح علي اقتراحاً. لماذا لا آخذ هذه النسيلة معي إلى بوسطن، وباستعمال الخطوط الخلوية للعائلات المصابة بألزهايمر الموجودة في مشفى ماساتشوستس العام يمكننا معاً أن نقوم بالاختبارات اللازمة لمعرفة ما إذا كان نمط معين من الجينة يتوارث عند أولئك المصابين بالمرض. إذا وجد مثل ذلك النمط، فلا بد أنه يحمل طفرة. كان ممكن للتعاون أن يكون جميلاً، ولكن لم يكن له أي معنى بالنسبة لي لأن مجموعتنا في بوسطن تملك نسيلتنا الخاصة مسبقاً. عندما خرجنا بعد ذلك إلى حيث كانت سيارة الأجرة تنتظر لتأخذني إلى المطار، كان غولدجابر لا يزال يحمل الأنبوب في يده. قال لي وهو يعطيني الأنبوب: لا ألزمك بأي التزام. لكنني أحسست في ضميري بأنني ملتزم، وطوال الطريق كنت على وشك أن ألقى الأنبوب في حاوية القمامة. أحسست أنني بقبوله ارتكبت خطأ سياسياً فادحاً.

في محادثات هاتفية متكررة مع غولدجابر في الأسابيع التي

تلت، بقيت أشرح له بأنه طالما لدينا أصلاً الجينة، فإن فريقنا لا يعتقد أن التعاون ممكن. كان بول وتكنز قد أكمل تحديد تسلسل أفضل مرشحينا - والذي كان طوله 1,100 أساس - وأكد كيميائياً أنه قطعة من الجينة التي ترمز للنشواني. مضى عدد من الأشهر. بعد ذلك، وحوالي الوقت الذي كانت تنشر فيه مقالتنا ومقالة المؤسسة القومية للصحة عن الموجودات الجينية، بدأت أسمع من الزملاء الآخرين أشياء مزعجة. كان فريق المؤسسة القومية للصحة ينشر الأخبار بأنه أعطى فريقنا في بوسطن مسبره من جينة النشواني - العواقب الوخيمة لذلك في الحقل العلمي هو أننا لم نجد الجينة بأنفسنا. وأقل ما يقال هو أنني صعقت صعقاً. بالنظر إلى الوراء، أدركت أنني كنت ساذجاً بالتفكير بأنه بمقارنة نتائجنا مع نتائج غولدجابر، فإنني لن أقع في ورطة ما.

كان الأمل بأن الفائز الكبير في اكتشاف جينة النشواني سيكون المرضى الذين يعانون منه. حتى الآن، على الأقل، انتزعت الجينة المرتبطة بالنشواني من نوع ألزهايمر، وذلك بشكل مقنع. علم بعد ذلك بقليل أن فريقين آخرين حصلوا أيضاً على جينة - تعاون بين مختبرات كولن ماسترز في أستراليا وكونراد بيروثر ووينو مولر - هيل في ألمانيا إضافة إلى فريق هنري فيسينفسكي، ونيكولوس روباكيز، وآخرين في مؤسسة الأبحاث الأساسية في جزيرة ستاتن. كانت التقارير الأربعة ستُنشر في وقت مبكر من سنة 1987، مع استحقاق التعاون

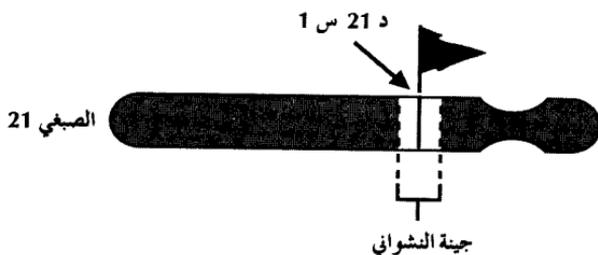
الألماني الأسترالي لتقدير خاص . كان الكاتب الأساسي وطالب التخرج جي كانغ قد حدد تسلسل كامل الجينة - حوالي 3,200 زوج من الأسس - بينما البقية منا قد حددت فقط جزءاً منه .

كان زمن ولادة حقل جديد من وراثية ألزهايمر قد جاء . حصلنا على جينة يشكك مظهرها في أنها المجرم - الجينة المرشحة . كان يواجهنا بشكل صارخ دليل على مسلك مرضي ، من الجينة إلى البروتين إلى قطعة من البروتين إلى التراكم الغزير البائس للويحات النشواني في الدماغ . ولكن ضع في ذهنك أنه لم يستطع أحد بعد أن يحدد عيباً في جينة النشواني ، عيباً يمكنه أن يفسر تراكم النشواني غير القابل للانحلال ووراثية داء ألزهايمر . لم نكن نعلم حتى ما إذا كان تراكم النشواني يفسر موت العصبونات . كان لدينا سلاح جريمة ، ولكن لا دليل على أنه قد أطلق .

انتشرت التوقعات في المختبرات في شرق البلاد وغربها بأن طفرة ما ، أو عدة طفرات ، في الجينة المكتشفة حديثاً قد تكون السبب في داء ألزهايمر . قمنا أنا ونيف ، كما فعلت المجموعات الأخرى ، بالمهمة الروتينية البغيضة بالتأكد من أن الجينة كانت فعالة في الدماغ . أظهرت اختبارات نيف الدقيقة على الـ ر. ن. أ. أنه كان فعالاً كذلك . اكتشفنا في طريقنا - وكنا أول فريق يكتشف ذلك - أن الجينة كانت تعبر عن نفسها أيضاً في الكبد ، والقلب ، والعضلات ، والكلى ، والكثير من أنواع الخلايا الأخرى ، مما

يدل على أنه في حالتها الطبيعية لا بد أنها تقوم بدور مهم في كامل الجسم. ولكن إذا صح ذلك، لماذا تراكم بيتيدها وتكتل فقط في الدماغ؟ قبل أن ننشر تقريرنا عن جينتنا، كنا أيضاً نحاول أن نكتشف بدقة أين تتوضع الجينة على الصبغي 21 بتمرير الجينة مقابل الواسمات على خارطة الصبغي 21.

حوالي يوم الشكر، جاءت أخبار بهيجة من بيتر هيسلوب في مشفى ماساتشوستس العام. بعد مسح كامل الصبغي 21، التقط هو ومحلل الجينات جوناثان هاينز دليلاً على عيب جيني في عائلات مشفى ماساتشوستس العام، خاصة في العائلة الإيطالية. لم يكن الارتباط قوياً جداً، ولكنها كانت أول مرة على الإطلاق يشير فيها تحليل الـد.ن.أ عائلة مصابة بألزهايمر على وجود عيب جيني مترافق مع داء ألزهايمر. كان ذلك في حد ذاته أمراً هائلاً. يكمن الخلل المجهول في منطقة الواسم 21س1، أول واسم عزلناه أنا وبول وتكنز ووضعناه على خارطتنا للصبغي 21. بإزالة جميع العوائق واستعمال مسابر 21س1 وخارطة الصبغي 21، بدأت بالبحث لمعرفة ما إذا كانت جينة النشواني تتوضع في أي مكان قريباً من 21س1. إذا كان الأمر كذلك، فإن العيب الذي التقطه هيسلوب قد يكون متوضعاً على جينة النشواني. إذاً، قد يكمن الجواب على ألزهايمر فعلاً في جينة النشواني. مع مزيد من السبر، قد يكون واحد من أعظم الشرور التي تعرض لها البشر على وشك أن يحاصر.



الشكل 4.4 المكان التقريبي لجينة النشواني بالنسبة لواسم د21س1. رسم: روبرت د. موار.

قبل أعياد الميلاد، حصلنا على مؤشر على معطيات إيجابية بأنه - نعم - فإن جينة النشواني تتوضع قريباً من د21س1. وحيث أنني كنت على وشك الوصول إلى اكتشاف رائع، فقد ضاعفت جهودي. بقيت في ليلة عيد الميلاد وليلة رأس السنة في المختبر حتى بعد منتصف الليل، أطبق لطح سثيرن للحصول على قراءة أفضل لموضع الجينة على الصبغي. لم يسعد غيابي من المنزل زوجتي، وبدأ الصدع يتسلل إلى زواجنا. كان الحق حقاً، أن المختبر يستحوذ على معظم اهتمامي.

وأخيراً اكتملت الخارطة: جلست الجينة متناظرة في نفس المنطقة التي حصل فيها هيسلوب على مؤشر الخلل. ويمكن أن نتخيل، بأنه على طول الرواق الطويل من الأسس كان يقبع الخلل المميت. لكنني لم أقدر على نزع الصورة المزعجة من ذهني - منظر كرة البيسبول وهي تنقلت بين رجلي بين بكر إلى يمين الحقل. ماذا كان ذلك يعني بالنسبة إلى أبحاثنا؟ ماذا كانت تندر بالنسبة لجينة النشواني والرابطة الظاهرية على الصبغي 21؟

في يوم من الأيام نسيت جوليا أن تحضر أحد أولادها من روضة الأطفال. جلست جولي، التي تبلغ الخامسة من عمرها، وهي ترتدي معطفها وقبعتها، تنتظر وتنتظر أمها على باب المدرسة، لكن أمها لم تأت. كانت هفوات جوليا تصبح أكثر فأكثر صراحة. على الرغم من أنها كانت قد غرست في أولادها أن كل قرش يساوي ذهباً، بدأت تفقد شيكات راتب زوجها قبل أن تضعها في المصرف. بعد أن خرجت إلى البقالية بعد ظهر يوم من الأيام، أخفقت في العودة إلى المنزل لتطهو العشاء، وعندما عادت، لم تتذكر أين كانت. في الصباح، كانت تعاني من مصاعب في تركيب آلة صنع القهوة، وهو أمر قامت به آلاف المرات من قبل. عندما كانت تذهب لترتب الطاولة، كانت تفتح درجاً عقب درج قبل أن تجد آنية المائدة الفضية. الأكثر إثارة للقلق أنها بدأت تهمل الصغار - من تبديل حفاضتهم إلى إطعامهم. من قبل، كانت تأتي إلى غرفهم قبل النوم دائماً أبداً لتستمع إلى دعائهم. الآن لا تأتي كثيراً. لم تعد العائلة تمازحها حول نسيانها. ما الذي كان يحصل لأهمهم؟ أين ذهبت ابتسامتها، ونشاطها، وتفاؤلها وما كان عماد الأسرة من قبل؟ لماذا كانت تتجهم فجأة وتجيش بالبكاء؟ هل تعبت منهم جميعاً؟ هل السبب شيء ما قاموا به؟ لم تقدم لهم أي تفسير.