- 5 -

الجينة الغريبة

كان الحارس ينظر إليها طوال الوقت، في البداية عبر المنظار، ثم عبر المجهر، ثم عبر منظار الأوبرا. أخيراً قال، أنت تمشين في الطريق الخاطئ!.

ـ لويس كارول، عبر الزجاج المشاهد

كان من السهل أن تتوقع أن الأخبار التي برمج لها لأن تنشر في أواخر شهر شباط/ فبراير سوف تسبب انفجاراً صغيراً في الحقل العلمي، ووسائل الإعلام، والرأي العام. كانت مجلة العلوم قد قبلت مقالتي أنا ونيف التي نصف فيها عزلنا لجينة النشواني، وكان من المفترض أن تنشر مع إنجاز فريق غولدجابر في المؤسسة القومية للصحة في عدد شباط/ فبراير 20 من المجلة. كانت اختباراتنا قد مضت فقط إلى حد اصطياد الجينة ووضعها على خارطة الصبغي 21، بدون النظر في الطفرة عليها. ولكن كان قد تعين في العدد نفسه من مجلة العلوم نشر تقرير بيتر

هيسلوب ـ والذي فيه جيم غوسيلا هو الكاتب الأعلى ـ عن خلل غير محدد في ألزهايمر يتوضع في منطقة جينة النشواني، والذي كان سيثير الشكوك بأن الخلل قد حصل في تلك الجينة. سيكون التفسير أنيقاً ـ بأن جينة بروتين نشواني طافرة أدت إلى المرض بسبب رمي الكثير من البروتين في الدماغ.

بسبب الخارطة، والمسابر، واللطاخات التي صنعتها سابقاً، كنت الكاتب الثاني في مقالة هيسلوب ـ غوسيلا. كان العيب على الصبغي 21 الذي تشير إليه، والمعقول أنه مختبئ في جينة النشواني، منطقياً علمياً، ولكن كان هناك أمر غريب ما. لم يظهر سبري سنة 1984 لـ د.ن.ا الكنديين أي مؤشر على العيب في أي مكان من الصبغي 21. لكن ربما تكون اختباراتي قد أغفلت شيئاً ما. كان هناك طريقة واحدة للحصول على قراءة أكيدة للجينة ـ استعمال انحراف في الجينة كواسم والقيام باختبارات الارتباط الجيني على عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع. مهما كلف الأمر، كنت أريد أن أعطي الجواب بأسرع ما يمكن. كان من المحبط عدم معرفة ما إذا كانت الجينة هي المحرض للمرض كما تبدو عليه.

لذلك في أوائل كانون الثاني/يناير ذهبت إلى مختبر غوسيلا بهدف الغوص في «كومة اللطخ القديمة» كما كنا نسميها. كانت هذه مخزونة على رف فوق إحدى طاولات الاختبار، وقد جمعت في علبة كرتون كبيرة بيضاء مليئة

بمرشحات لطخ سثيرن النايلونية التي ثبت فيها د.ن.أ العائلات الأربع. (كانت العلبة منفوخة بشكل كبير إلى حد أننا أعدنا تسميتها «الكومة المنفوخة القديمة»). إن إعادة سبر الـ د.ن.أ المثبت على المرشحات سوف يكشف براءة أو ذنب جينة النشواني. كان غوسيلا يطلق علي أحياناً اسم «العميل الحر»، بسبب الطريقة التي كنت أجري فيها بين المختبر في مشفى الأطفال، وهو المكان المخصص لعملي الدراسي التخرجي، ومختبر غوسيلا في مشفى ماساتشوستس العام، حيث كنت أعود دائماً للحصول على الكواشف والنصيحة، مقيماً علاقة إجبارية بين المختبرين. كان ذلك اللقب صحيحاً، حيث جمعت مرشحات كافية من كومة اللطاخات القديمة وكذلك من بيتر هيسلوب تسمح بمسح سريع لجينة النشواني.

انتهت اختباراتي على الأسر الكندية، والروسية، والألمانية، والإيطالية في منتصف كانون الثاني/يناير، وكل ما حصلت عليه كان نتائج سلبية بشكل مطلق. كنت قد تأملت ـ تأملاً شديداً في الواقع ـ بأن جينة النشواني قد تظهر طفرة في عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع تفسر المرض. لكن هذا الأمل تحطم تماماً الآن. عندما أخبرت غوسيلا وهيسلوب بذلك، بينما كانت الحاجة لا تزال تدعو إلى اختبارات أكثر شمولية وكان قد بدا أنه يمكن استبعاد وجود طفرة في العائلات الأربع، أذكر ارتكاس غوسيلا وقد أعادني إلى الصراط السوي

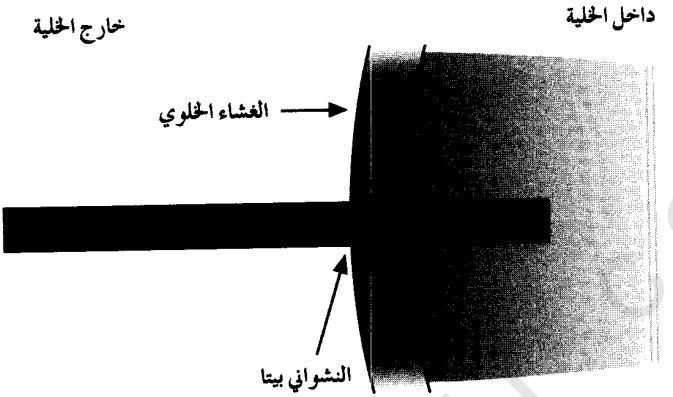
إلى حد بعيد. لم ينزعج أبداً. لم يقل سوى «لا تتزوج نظريتك، صاحبها فقط». جلس هيسلوب صامتاً. وكالعادة، لم أستطع أن أعرف ماذا يدور في خلده.

صدف مع نشر الوقائع عما شوهد على الصبغي 21، أن عقد مؤتمر صحفي في مشفى ماساتشوستس العام. تكوم رجال الصحافة في غرفة والكوت، حريصين على معرفة الحقيقة المجردة. هل تعني الموجودات التي ستظهر في الطبع قريباً بأن جينة نشواني معيبة هي التي تسبب داء ألزهايمر؟ هل نحن على شفا لحظة تاريخية في سجل التاريخ الطبي؟ جاوبنا أنا وغوسيلا وهيسلوب على الكمية الهائلة من الأسئلة بأفضل ما يمكننا. كان الموقف بالنسبة لي موقفاً غريباً أقع فيه. مع محاولة العلماء الجاهدة لإظهار الحقيقة، فإن تقاليد العلم وأخلاقياته كانت على النقيض تجبرنا على بعض الكذبات البيضاء. لم أكن أستطيع القول بأنني أملك دليلاً مبدئياً بأن الجينة التي يظن الجميع بأنها قد تحمل طفرة ألزهايمر كانت تبدو في الواقع سليمة من الطفرات في العائلات الأربع لأن المعطيات كانت تحتاج إلى مزيد من التأكيد. بالتالي، بذلت أقصى جهدي لأن أراوغ فيما يتعلق بإجرامية الجينة. كان بول وتكنز بين الجمهور، وأتذكره وهو يكشر قليلاً. كان يعلم الكلمة الأخيرة عن الجينة المصطادة؛ كان يعلم أنني كنت لا أستطيع الكلام وكم كنت مرتبكاً.

كما هو متوقع، فإن عدد 20 شباط من مجلة العلوم أحدث دوامة عالمية من الاهتمام. ظهرت التقارير من الفريق الألماني ـ الأسترالي ومجموعة جزيرة ستاتين لعزلهم المنفصل عنا لجينة النشواني في نفس الوقت تقريباً في مجلتي الطبيعة ولانسيت على الترتيب، مما أضاف من جيشان اهتمام الصحافة. في تعليق لوسائل الإعلام، حاول غوسيلا أن يقلل من فكرة أن العيب المذكور يقع في جينة النشواني، وأن الجينة تسبب المرض. أشار إلى أن ما يقارب خمسمئة جينة تقع ضمن نفس المنطقة على الصبغي 21. قد يكون أي منها موضعاً للعيب غير المحدد الذي ظهر في عائلات مشفى ماساتشوستس العام.

مع ذلك فإن الصحف الرئيسية أطلقت القصة بعناوين رئيسية تميل إلى أن تكون صارمة: «العلماء يحددون جينة ألزهايمر»؛ «إيجاد سبب داء ألزهايمر». في ضوء الأخبار، طلب مني أكثر من مصور صحفي أن أنظر في المجهر كما لو أنني كنت أنظر بأم عيني إلى جينة النشواني؛ كما لو أنه كان لدينا الدليل على أنها مذنبة، كما لو أن الجينات يمكن أن ترى بالمجهر. على الرغم من أنه لم يشارك في عزل الجينة، فقد ابتهج جورج غلينر من مختبره في لا جولا على التقدم في هذا الحقل. قال لصحيفة منبر اتحاد سان دييغو «هذه التقارير تؤكد تماماً ما كنا نتوقعه [من أن جينة النشواني تقع على الصبغي 21]

وأنا سعيد بالسرعة التي حصلت فيها هذه التطورات».



الشكل 1.5 البروتين الطليعي للنشواني بيتا وقطعته النشواني ـ بيتا التي تبرز من الخلية. رسم روبرت د. موار

في وقت قريب، في مسابقة لتسمية الجينات التي عقدت في مؤتمر المجين البشري في باريس، اقترحت بأنه توافقاً مع الاسم الذي أعطاه غلينر وونغ للقطعة التي استخرجوها من الدماغ ـ البروتين بيتا ـ فلماذا لا نسمي البروتين الأب الذي نشأت منه طليعة النشواني بيتا، حيث أن كان طليعة القطعة الصغيرة التي توضعت في اللويحات. تم تبني هذا الاسم لكل من الجينة والبروتين، مؤقتاً على الأقل. يطلق اليوم على كل من الجينة والبروتين: البروتين الطليعي للنشواني بيتا. أما القطعة من البروتين الطليعي للنشواني بيتا المنغمسة في اللويحات، فقد سميت بالاسم الرسمي المختصر النشواني ـ بيتا لفترة قصيرة من

الزمن، كان الحقل العلمي مهتاجاً حول إمكانية أن جبنة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المعيبة تحرض وراثة ألزهايمر. أما من ناحيتي فقد أحسست بتشوش شديد بشكل يائس. كان المنطق يقول بأن ذلك الشك صحيح. انظر إلى الكيفية التي تُحِم فيها النسيج الدماغي بالنشواني المشتق من البروتين الطليعي للنشواني بيتا. وهنا ربط هيسلوب المرض لنفس المنطقة التي تقبع فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. مع ذلك فإن التحليل الأكمل لعائلات مشفى ماساتشوسيتس العام أظهرت أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لا تحوي أي طفرة، على الأقل ليس في هذه العائلات. وصلت دراسة مشتركة على عائلتين بلجيكيتين مصابتين بداء ألزهايمر المبكر البدء قام بها جون هاردي في لندن و كريستين فان بروكهوفن في بلجيكا إلى نفس النتيجة، حيث ظهر كل من تقريرنا وتقريرهم متتابعين في مجلة الطبيعة في وقت أبعد سنة 1987. كان عنواننا يقول «العيب الجيني في داء ألزهايمر العائلي ليس مرتبطاً بشدة بجينة النشواني بيتا». كنت مضطراً لأن أجادل بشأن هذا العنوان لأن المحررين في مجلة الطبيعة كانوا يريدون عنواناً أكثر تحريضاً وحسماً مثل: البروتين الطليعي للنشواني بيتا ليس جينة ألزهايمر. قلت لهم «إننا لا نعلم ذلك». «هناك عدد كبير من عائلات ألزهايمر الأخرى حول العالم التي لم تستبعد فيها جينة النشواني بالكلية بعد».

إذا لم تكن العائلات الأربع فيها أي طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كيف تجمع لديهم كمية كبيرة من النشواني الدماغي؟ ما الذي يجري هنا؟ من المحتمل جداً أن جينة أخرى، ولو على صبغي آخر، هي المعيبة وتعمل عملاً مشتركاً مع جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مجبرة إياها على إنتاج النشواني. تسقط شجرة على أخرى، فتسقط الثانية مسببة أذية كبيرة للممتلكات. (كان هناك شعور متنام بأن الأمراض الوراثية الأكثر تعقيداً قد تكون نتيجة لجينات متداخلة كثيرة عاملة ـ خامدة). لم يكن أحد مستعداً بعد لنفي تورط البروتين الطليعي للنشواني بيتا في داء ألزهايمر. كان هو على كل حال مصدر النشواني المنطلق في الدماغ.

في شهر آذار/مارس من سنة 1987، بعثت طريقة مختلفة تماماً يمكن أن تكون بها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تسبب ألزهايمر الحقل العلمي يطنطن من جديد. قبل عدة سنوات، اندفعت مريام شويبر، وهي عالمة كيمياء حيوية في جامعة بوسطن، لمحاولة سبر أغوار العلاقة الجزيئية بين داء ألزهايمر وتناذر داون. كانت تتساءل لماذا يحصل لدى المصابين بداون ليس فقط شكل دماغ ألزهايمر، ولكن أيضاً نمطه من الخرف في بعض الحالات ـ وهي ملاحظة لاحظها العلماء منذ وقت طويل في الأربعينيات. يمكن تمييز الخرف، الذي يحصل

مع مرور الوقت، عن التخلف العقلي، الذي يولد به المرء.

مازال الخلاف شديداً على درجة معاناة المصابين بتناذر داون بآثار ألزهايمر المسببة للخرف، كما يلاحظ تشارلز إيبشتاين، وهو عالم وراثيات جزيئية في جامعة كاليفورنيا في سان فرانسسكو ومرجع في تناذر داون. إن الفروق في الأسس التشخيصية تجعل من الصعب الوصول إلى أرقام دقيقة. يقول إيبستاين أنه «على الرغم من أن المصابين بتناذر داون يصابون في العقد الرابع بإمراضية ألزهايمر، فإن انتشار الخرف فيهم أقل بالتأكيد من الإمراضية. تدل المزيد من الدراسات أن انتشار الخرف في الأشخاص فوق الخمسين المصابين بتناذر داون هو من 40 إلى 50 في المئة»، فكرت شويبر بأنه إذا كان مرضى داون يصابون بألزهايمر، فإن ألزهايمر بنفس الشكل قد ينشأ من النسخة الزائدة من الصبغي 21. اخترعت طريقة لقياس الـ د.ن.أ، وأظهرت للملأ ما اعتقدت بأنه دليل دامغ: كان يبدو أن امتداداً صغيراً في أحد طرفي الصبغي 21 له ثلاث نسخ في مرضى ألزهايمر. ولكن عندما حاول علماء آخرون أن يعيدوا تجربتها، لم يستطع أحد منهم أن يجد ما وجدته.

الآن وقد كانت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تحمل جميع المؤشرات على أنها المتهم في داء ألزهايمر، قررت مجموعتان متعاونتان أن يستعيرا نظرية شويبر وأن تنظرا فيما إذا كانت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لها ثلاث نسخ في

المرضى. كان أحد العلماء هو زميلي ديمتري غولدجابر في المؤسسة القومية للصحة. منذ مناوشتنا السابقة، كنا نتصل ببعضنا من فترة إلى أخرى، وكان يبدو أن الأمور لا بأس بها بيننا. كان غولدجابر قد انضم إلى مختبر جين ـ موريس ديلابار في مشفى نيكر في باريس، وكما أذكر، فقد اتصل بي غولدجابر من باريس في يوم من الأيام ليشاركني الأخبار. كان لديهم دليل مؤكد من د.ن.أ الدماغ! لقد وجدوا تثليثاً في جزء من الصبغي 21 يحتوي على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. إذا صدقت هذه الملاحظات، فإن تثليثاً في الجينة يؤدي إلى داء ألزهايمر.

لكن معطياتهم التي جمعت من ثلاث حالات متفرقة من داء ألزهايمر سرعان ما تداعت. لم نستطع أنا وريتشيل نيف أن نحصل على نفس النتائج. لم يسعد غولدجابر بالنتائج السلبية التي أخبرته بها، حيث أن مقالته هو وديلابار عن تثليث الـ د.ن.أ في المرضى كانت على وشك أن تنشر في مجلة العلوم. عندما نشرت المقالة في آذار/مارس 1987، سببت ضجة إعلامية: قد يكون سبب داء ألزهايمر جينة زائدة. ولكن في تشرين الثاني/نوفمبر اللاحق، ظهرت مقالتي أنا ونيف، ثم مقالتي أنا وهيسلوب، ثم مقالة ثالثة لمارسيا بودليسني ودينيس سيلكوي على التتابع في مجلة العلوم، كلها تنقض نظرية التثليث. تبع ذلك في وسائل الإعلام: ألزهايمر لا يتسبب عن جينة زائدة.

إذاً في وقت قصير، عفا الزمن على عرضين محتملين للطريقة التي يمكن فيها لجينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أن تسبب داء ألزهايمر المبكر. لم يظهر في العائلات المفحوصة أن الجينة تحتوي على الطفرة المعنية. كما أن المرض لم يفسر بنسخة إضافية من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. مع ذلك، كنا أنا وريتشيل نيف في مختبر مشفى الأطفال متشبثين بالجينة المصطادة حديثاً ومنغمسين بالأبحاث التي قد تؤدي إلى كشف المزيد من ميزاتها.

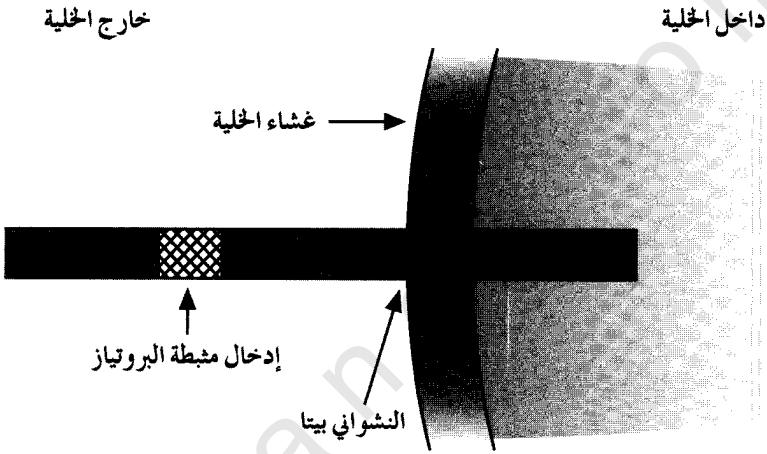
كان هدف أطروحتي للدكتوراه ـ تحديد البروتين الطليعي للنشواني بيتا و إظهار أنه مرتبط بداء ألزهايمر ـ يستلزم ذلك التركيز. كان يمكنني أن أتجاهل فكرة أن طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تسبب لوحدها المرض في عائلات مشفى ماساتشوستس العام. لكن استبعاد تلك النظرية كان يبدو أيضاً ذا قيمة. وأردت أن أستمر في التنقيب في الأحجية التي يقدمها البروتين الطليعي للنشواني بيتا، حيث أن الببتيد نشواني ـ بيتا ـ وهو مجرد جزء صغير من البروتين الطليعي للنشواني بيتا ـ كان في لب لويحات ألزهايمر الغزيرة. ربما كانت جينات أخرى وبروتيناتها تجبر جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا على تحرير تلك الكمية الكبيرة من النشواني ـ بيتا.

كانت هناك أشياء كثيرة تتعلق بقطعة النشواني ـ بيتا تتحدى الباحثين. كيف انتهى بها المطاف في اللويحات؟ هل تحررت

من عصبونات حية أم ميتة؟ شك الكثير من الباحثين في أن البروتيازات، وهي الخمائر التي تحطم البروتينات، كانت تحرر النشواني ـ بيتا من البروتين الأم. كان أهم الأسئلة على الإطلاق هو ما إذا كان النشواني ـ بيتا واللويحات التي تجمعت بها قد سببت موت وتحطم العصبونات.

أولاً فأول، حاولنا أنا وريتشيل نيف أن نحدد أياً من الخلايا كانت تصنع البروتين الطليعي للنشواني بيتا، وعندما كان يعالج في الخلايا، أين كان ينتقل في الخلية. في بداية ربيع سنة 1987 ـ حوالي الوقت الذي كانت فيه نظرية التثليث تستجذب الاهتمام ـ بينما كنا نسبر الكثير من القطع من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أدركنا أن إحدى جينات البروتين الطليعي للنشواني بيتا المقتلعة التي كنا نراقبها كانت تمتلك تسلسلاً قصيراً زائداً من الـ د.ن.أ ملتصقاً في وسطها. من المحتمل جداً أن هذه القطعة المندخلة قد تكون تلوثاً تسبب عن إندخال حدث بسبب عمليات الهندسة الجينية المتبعة. لكن الاختبارات أظهرت أن القطعة كان جزءاً حقيقياً من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مع أنها لا توجد إلا أحياناً في البروتين الطليعي للنشواني بيتا الذي يصنعه الدماغ. كان ذلك الاكتشاف غير متوقع أبداً ومثيراً جداً ـ كما لو أنك اكتشفت فجأة غرفة في منزلك لم تكن تدري عنها شيئاً! ربما كان هذا التسلسل الغريب من الـ د.ن.أ، والذي كان كله مجرد 168 أساس طولاً ويرمز

فقط لـ 56 حمض أميني، سيلقي بعض الضوء على أحجية القص والتكتل ـ كيف قصت كسرة نشواني ـ بيتا متحررة من البروتين الأكبر، مما سمح لها بالتكتل ضمن التوضعات النشوانية.



الشكل 2.5 البروتين الطليعي للنشواني بيتا ومنطقة مثبط البروتياز الخاص بها.
رسم: روبرت د. موار

حيث أن جينة وبروتين البروتين الطليعي للنشواني بيتا كانا قد اكتشفا حديثاً، فقد كان الجميع يبحث عن أجوبة فورية. ربما نكون قد تعثرنا بجواب.

كانت أندي مك كلاتشي، وهي فنية في مختبر جيم غوسيلا، والتي كانت محترفة في فن تحديد تسلسل الـ د.ن.أ يدوياً، تساعدنا أنا وريتشيل نيف في تحديد تسلسل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. وافقت أن تفك أيضاً شفرة القطعة المندخلة التي وجدناها حديثاً. كان ذلك هو الوقت الذي كنت أتهيأ فيه لترك المختبر في مشفى الأطفال، والذي صارت مديرته حينئذ نيف، وأعود إلى مشفى ماساتشوستس العام. العامل المسبب كان هو أن ديفيد كيرنيت، موجهي في دورتي التعليمية، كان سينتقل إلى جامعة ميشيغان في أن أربور. وافق كيرنيت على انتقالي لمختبر غوسيلا، مع أنني لم أطلب الإذن من الهيئات الأعلى في هارفارد. أعترف بأنني قد خرقت بعض القواعد القديمة. خلال الستة عشر شهراً التي أمضيتها تحت رعاية كيرنيت، كنت منغمساً إما في عزل أو دراسة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا واستطعت أن أتجنب الدورة الكاملة من التناوب على المختبرات التي يجب على طلاب التخرج أن يقوموا بها عادة. والآن أعود قافزاً إلى المختبر الذي عملت به. حيث أنني كنت واثقاً من أنني سأحصل على موافقة رسمية، طلبت من غوسيلا أن يستلم مهمة توجيهي وأن يكون مسؤولاً عن أطروحتي.

عندما عدت إلى مختبر غوسيلا في ربيع سنة 1987، كنت أحس بشعور جميل في العودة إلى وطني في خضم الأمور.

كان غوسيلا، بالتعاون مع جون غرودون، مدير وحدة الذاكرة واضطراباتها في مشفى ماساتشوستس العام، قد حصل على المزيد من عائلات ألزهايمر للتحليل، عدا عن عينات الـ د.ن.أ المتعلقة بطيف أوسع من الأمراض العصبية الموروثة. بوجود أكثر من 10،000 خط خلوي مخزونة في مجمدة النتروجين السائل، كان مختبر غوسيلا للمورثات العصبية على وشك أن يتوسع ليصبح «وحدة الوراثيات العصبية الجزيئية»، وقد قطع شوطاً طويلاً لأن يصبح أحد أكثر مراكز الأبحاث الوراثية البشرية نشاطاً في البلاد. الغريب أنه حتى مع وجود جيش من العلماء على المستوى العالمي يلاحقون جينة هنتنغتون على الصبغي 4 فإنها لم تتحدد ولم تتعين، مما كان يسبب خيبة عامة.

في ذلك الصيف، بينما كانت أنديَ مك كلاتشي قد بدأت بفك شفرة القطعة الغريبة المندخلة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا سافرت إلى باريس لحضور مؤتمر عن المجين البشري. منذ أن عزلنا أنا وريتشيل نيف جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كانت الدعوات لحضور الاجتماعات ومناقشة أية معلومات معروفة عن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تتوارد من قارات مختلفة. العجيب هو أنني كنت دائماً أحلم وأنا في أيام العزف في الفرقة الموسيقية بأن أسافر إلى الشواطئ البعيدة، والآن هذه المهنة الجديدة تسمح بأن يتحقق ذلك الحلم.

المدهش أن تتبع العلم كان مماثلاً لعزف الموسيقى كما كنت اكتشف. خلف أبواب مغلقة، تنتج المعلومات نابعة من الإبداع الذاتي. في رحلاتي، وأنا أقف على منصة جديدة وراء أخرى، بدلاً من أن أعزف مجموعة معينة من الأغاني أمام جمهور صاخب، كنت أجد نفسي أقدم مجموعة من الصور المعروضة على الشاشة لجمهور أهدأ بكثير ولكنه ليس أقل نشوة. وبما أن المسرح كان مكاناً مألوفاً بالنسبة لي، فإن العرض العلمي أمام جمهور كبير لم يكن صعباً؛ لم أكن خجولاً البتة. كان من المريح ألا أقلق إذا لم ينهض الجمهور للرقص ـ كان ذلك دائماً مصدر قلق بالنسبة لي ولزملائي في الفرقة الموسيقية. ولكنني كنت أقلق إذا لم ينتج كلامي عقب انتهائه سوى صمت مطلق بدون أن يسأل أي سؤال. قد يكون ذلك إشارة إلى أن المعطيات لم تفهم، أو الأسوأ من ذلك أنها فهمت ولكنها اعتبرت سخيفة. من ناحية أخرى، فإن الحديث المفيد الذي مضمونه نقي كالكريستال لا يثير إلا القليل من النقاش أو لا نقاش على الإطلاق.

كان جيم غوسيلا قد عبر المحيط الأطلسي لنفس الاجتماع في باريس، وبعد ظهر أحد الأيام، بينما كان كلانا قد خرج من المؤتمر ليتمشى على ضفاف السين، اجتمعنا ببعضنا صدفة.

سألت غوسيلا «إذاً، هل أنهت أندي تحديد تسلسل البروتين الطليعي للنشواني بيتا؟». كنا قد قررنا أن نعبر الجسر

التالي ونتابع على الضفة اليسرى لزيارة متحف أورساي والقطع الفنية الانطباعية.

أجاب غوسيلا «نعم لقد أنهته، وحصلت على شيء ما»، بنوع من الذهول. حسب معرفتي بأن ذلك الدماغ يمكن أن يشرد بأي اتجاه، توقعت منه أن يغير الموضوع وأن يبدأ بالحديث عن شيء تافه غامض له علاقة بالثورة الفرنسية.

«على ماذا حصلت إذاً؟»

«آه، مجرد بعض التسلسل الغريب».

بدأت بهز كتفي، غير مستبعد بالكلية فكرة أن ألقيه في السين لكونه متمرداً بهذا الشكل. «هل تحرت المعطيات؟ هل كان التسلسل يتوافق مع أي شيء؟».

حالما تحدد تسلسل ما قد يشكل جينة مكتشفة جديدة أو بروتيناً مكتشفاً جديداً، أو قطعة من أي منهما، فإن الروتين المعتاد هو أن تطبع التسلسل في ملف كومبيوتر وتدخله في بنك الجينات، وهو مجموعة عملاقة من المعطيات المخزونة في المركز القومي للمعلومات التكنولوجية الحيوية، وهو فرع من المؤسسة القومية للصحة. يمكن لذلك أن يخبرك ما إذا كان هناك أي تماثل بين تسلسلك وبين قائمة ضخمة من التسلسلات المسجلة سابقاً. تأسس بنك الجينات في بداية الثمانينيات ويتبادل المعلومات يومياً مع بنكين مماثلين في أوروبا واليابان،

تحتوي سراديب بنك الجينات الألكترونية بشكل أساسي على كل قطعة من الـ د.ن.أ تقريباً وكل امتداد من الحموض الأمينية استخلصها العلماء حتى اليوم من نماذج الحياة الأساسية الثلاثة على الأرض: البدائيات (عضويات قديمة تشبه الجراثيم والتي تقطن في الأماكن شديدة الحرارة، مثل المياه الحارة في الفوهات البركانية)؛ والجراثيم (البروكاريا)؛ واليوكاريا (العضويات التي تحتوي خلاياها على نوى، من الخمائر إلى البشر). لذلك، إذا أظهر بنك الجينات د.ن.أ أو بروتيناً يطابق تسلسلك، أو حتى تطابقاً جزئياً، فإن ذلك يمكن أن يخبرك الكثير عن التاريخ التطوري لقطعتك المكتشفة، ووظيفتها، وحتى موقعها في المجين.

عندما وجد البروتين الطليعي للنشواني بيتا في خريف سنة 1986، لم يتوافق مع تسلسل أي شيء من المعطيات المخزونة. ولكن في السنين التي تبعت، مع إضافة المزيد من التسلسلات لبنك الجينات، رأينا أنه يوجد مماثلات لجينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الأنواع الحيوانية وعلى طول السلم التخلقي، ما عدا الخمائر والجراثيم. حتى ذبابة الفواكه والديدان الشريطية تمتلك جينات تشبه جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما يدل على أن الأنواع على الأرض قد نشأت من سلف كل الأسلاف ـ ذرة من مكروب ـ حفظ الجزيئ الشبيه بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا في معظم الأنواع لأنه ربما كان مرتبطاً

بعملية مهمة في الحياة. توجد حالياً قائمة بحوالي 5 ملايين تسلسل من الـ د.ن.أ حصل عليها من حوالي 41،000 نوع حيواني ـ والتسلسل البروتيني الموافق جزء متضمن في كل جدول. تشتمل هذه، كما هو صحيح اليوم حتى، على عدد أكبر من قطع من الجينات بالمقارنة مع الجينات الكاملة.

في حالة القطعة الصغيرة المندخلة في البروتين الطليعي للنشواني بيتا، اقترحت أنه بما أنها كانت توجد أحياناً فقط في البروتين الطليعي للنشواني بيتا الموجود في الدماغ، فلابد أن لها عمل محدد جداً، قد يلقي تسلسل مماثل في بنك الجينات الضوء عليه.

«إذاً ماذا وجدت أندي؟ هل وافقت القطعة المندخلة أي شيء؟».

أجاب غوسيلا: «وافقت بروتين بقرة أو شيئاً من هذا القبيل».

«بقرة؟»

«نعم، وافقت مجموعة من مثبطات البروتياز، بعضها من البقر، وبعضها من الأفاعي».

«مثبطات البروتياز» لم أستطع أن أصدق كم كان غوسيلا

جامداً وهو يخبرني بذلك. مهما كان، فإن أكثر ما كان يعذب ويحير في البروتين الطليعي للنشواني بيتا هو، ما الذي يقص النشواني - بيتا من بروتينه الكبير؟ ما الذي أطلقه حراً ليحتشد في اللويحات؟ كان يعتقد أن الجواب هو بروتياز، نوع من الأنزيمات التي تقص البروتينات الأخرى مثلما تقص الأنزيمات المقيدة الـ د.ن.أ. (البروتياز هو ببساطة أنزيم خاص، والأنزيم هو بروتين خاص). أما مثبط البروتياز، فهو على العكس يثبط الفعل القاطع للبروتياز. إذا احتوت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا على مثبط بروتياز، فقد يكون ذلك أمراً جيداً أو أمراً سيئاً. في الناحية الجيدة، قد تكون تثبط البروتياز التي تحرر النشواني بيتا المشكل للبروتين النشواني. في الناحية السيئة، قد تكون تثبط بروتيازاً مفيداً يحطم نشواني - بيتا قبل أن يتجمع في اللويحات.

غوسيلا، في واقع الأمر، كان يعرف تماماً أهمية الاكتشاف. ولكنه كان يضحك بينه وبين نفسه بأن يقلل من شأنه ويجعلني أستخلصه منه.

عندما عدت إلى بوسطن ونظرت إلى بنك الجينات، فإن مشابهات القطعة المندخلة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا البشرية كانت تشمل مثبطات بروتياز من سلحفاة، وبقرة، وسم أفعى، وحتى حلزون «أكول»، كما ذكرت القائمة. إذا كان تسلسل مماثل قد حوفظ عليه عبر القرون في عضوية قديمة مثل

الحلزون، فعلى الغالب أن القطعة المندخلة تلك في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا البشري تخدم فعلاً غرضاً مهماً. ولكن، ما هو بالتحديد؟

الشكل 3.5 تدل الظلال على تشابه الحموض الأمينية بين مثبط بروتياز البروتين الطليعي للنشواني بيتا في البشر والحلزون. رسم: روبرت د. موار

أنظر اليوم إلى الوراء لاكتشاف مثبط بروتياز على أنه واحد من أكثر الاكتشافات البهيجة التي وضعت يدي عليها. كما يحصل بتوازي طرق البحث العلمي، فقد ظهر بأن فريقين آخرين قد وجدا أيضاً اندخالاً على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. عرفت عنهم بعد عدة أشهر، في شهر شباط/ فبراير من سنة 1988، في عشية ظهور مقالتنا أنا ونيف وغوسيلا والتي تصف القطعة المندخلة، أخبرني صحفي من أستراليا بأننا سنشترك في نفس العدد في مجلة الطبيعة. كان أن ظهرت مفاجأة أكبر في اجتماع 1989 للأبحاث المتقدمة في ماراتيا، الواقعة على الساحلي الإيطالي جنوب نابولي. أخبرني عالم بروتينات كيميائي حيوي ـ ستيف واغنر، الذي هو الآن صديق

حميم ـ بأن القطعة المندخلة على جينة بروتياز البروتين الطليعي للنشواني بيتا كانت هي نفس مثبط البروتياز الصغير الذي عزله مختبره في جامعة كاليفورنيا في إيرفاين، والذي يرأسه دينيس كاننغهام، في سنة 1987 والذي تحدد أنه يترافق مع تخثر الدم. لم أكن قد أجريت التوافق مع الجانب البروتيني لبنك الجينات، والذي صار بنك الجينات يقدمه بشكل أوتوماتيكي الآن، لذلك فاتني ذلك . في ذلك الوقت، لم يكن الفريق في إيرفاين على علم بأن مثبط البروتياز كان من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. وهكذا ظهر عبر توافق العلم جزيء صغير مفهوم بشكل أفضل.

ولكن لم يكن مفهوماً بالكلية. على الرغم من أن اكتشاف القطعة الصغيرة الزائدة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا قد سبب إثارة كبيرة عبر الحقل العلمي، فإن الدراسات فشلت في البداية في إظهار دور لها في المرض. (مؤخراً فقط صار لدينا دليل على زيادة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من النمط المثبط يترافق مع زيادة النشواني والمرض، مما يعطي للباحثين في مجال الأدوية هدفاً مغرياً).

كما تقول أكثر عبارات العلم ـ هناك حاجة للمزيد من الأبحاث. بينما كان حشد كبير من الباحثين، في عدد لا يحصى من المختبرات، يحاول أن يبصر في البروتين الطليعي للنشواني بيتا ودوره في داء ألزهايمر، كانت هناك تذكرة لنا جميعاً، مرة أخرى، بأنه لا يفهم بسرعة في العلم إلا القليل.

obeikandl.com

استمرت عائلة نونان بالاعتقاد أنه مهما كان العارض الذي يصيب جوليا فلابد أنه سيزول، لكنه لم يزل. لم يزدد الأمر إلا سوءاً. بينما كانت من قبل في حركة دائمة، صارت الآن تجلس بلا عمل لفترات طويلة وقد خلا وجهها عن أي تعبير. ظن طبيب العائلة أن أعراضها تشير إلى الاكتئاب ووصف لها مضادات الاكتئاب. لكن الحبوب لم تعط أي نتيجة. كان جون نونان مضطرباً جداً من سلوك زوجته غير المفسر إلى درجة أنه صار يجد صعوبة في التركيز على عمله كرجل إطفاء؛ لم يكن بمقدوره أن يدبر الشؤون المنزلية وأن يعتني بالأطفال. ذهبت الصغرى للعيش مع الأخت المتزوجة وبدأ الكبار بالحلول مكان أمهم معتنين بالآخرين. نصح الأطباء بالعلاج بالصدمات الكهربائية، وأجري ذلك لجوليا مرتين في ربيع سنة 1967. لم تعط تلك المعالجة بدورها أي أثر.

أدخلت في شهر كانون الأول/ ديسمبر إلى وحدة الأمراض النفسية في مشفى سنت إليزابيث خارج بوسطن للفحص، وأخبرت طبيبة الأمراض العصبية العائلة برأيها. إما أن جوليا كانت تعاني من الفصام، أو أنها مصابة بمرض نادر جداً اسمه ألزهايمر. كانت أعياد الميلاد على وشك القدوم. علق أكليل الزهور على باب عائلة نونان الخارجي، وتحت الشجرة وضعت الهدايا التي كان جون نونان قد اشتراها وغلفها لوحده. ولكن بالنسبة له ولعصبة أولاده الذين اجتمعوا حوله، كان العيد فارغاً مثل النظرة التي تبدو على وجه جوليا.