

الفصل الثاني 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 قسمة 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	10^{18}
بيتا -	peta	P	10^{15}
ترا	tera	T	10^{12}
جيجا -	giga	G	10^9
ميغا -	mega	M	10^6
كيلو -	kilo	k	10^3
هكتو -	hecto	h	10^2
ديكا -	deca	da	10^1
ديسى -	deci	d	10^{-1}
سنتى -	centi	c	10^{-2}
ميللى -	milli	m	10^{-3}
ميكرو -	micro	μ	10^{-6}
نانو -	nano	n	10^{-9}
بيكو -	pico	p	10^{-12}
فمتو -	femto	f	10^{-15}
أتو -	atto	a	10^{-18}

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

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

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

دالتون (d) :

الدالتون هو وزن ذرة الهيدروجين - الذى يبلغ 1.66×10^{-24} من الجرام. والهيدروجين هو أخف العناصر، وقد اعتبر وزن ذرته وحدة تقاس بها أوزان جزيئات 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 :

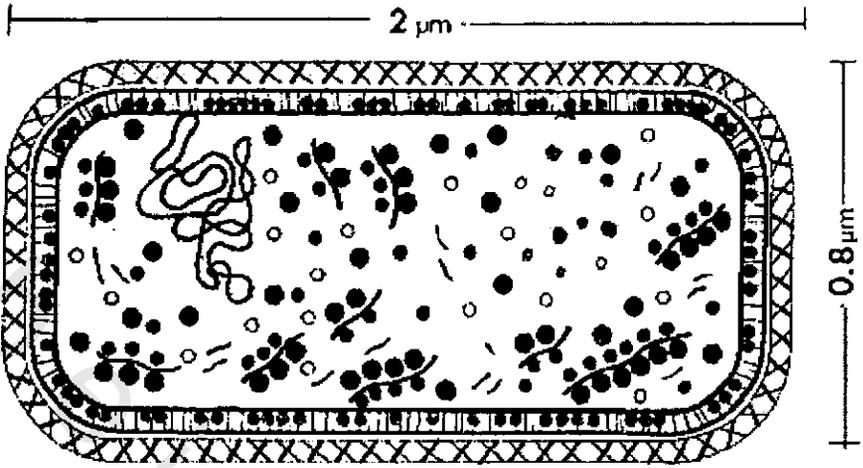
هى المادة الحية التى يتكون منها جسم الكائن الحى.

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 إشريشيا كولاي. لاحظ وجود جدار خارجي يقع الغشاء الخلوي إلى داخله. لاحظ أيضا أن المادة الوراثية توجد على هيئة جزيء واحد من حمض DNA على شكل حلقة تلامس غشاء الخلية

أولييات النواه Prokaryotes : (شكل ٤)

هي كائنات حية لا تحتوي خلاياها على أنويه. وتوجد المادة الوراثية فيها على شكل جزيء من حمض DNA دون أن تتشكل على شكل جسم محدد. وتعتبر هذه الكائنات بدائية وهي تشمل البكتيريا وبعض طرز الطحالب.

حقيقيات النواة Eukaryotes :

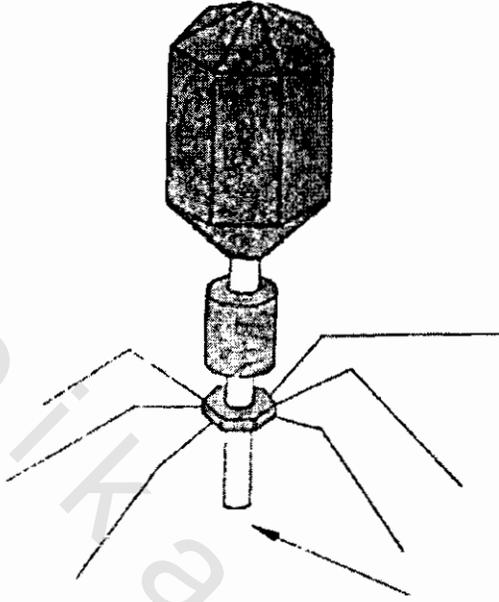
هي الكائنات التي تحتوي الخلية فيها على نواه. (شكل ملون ٣).

الكائنات وحيدة الخلية : Unicellular Organisms

هي الكائنات التي 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 ليؤدي كل منها وظيفة أو وظائف معينة. ويتكون جسم الإنسان مثلا من (١٠)^{١٤} خلية.

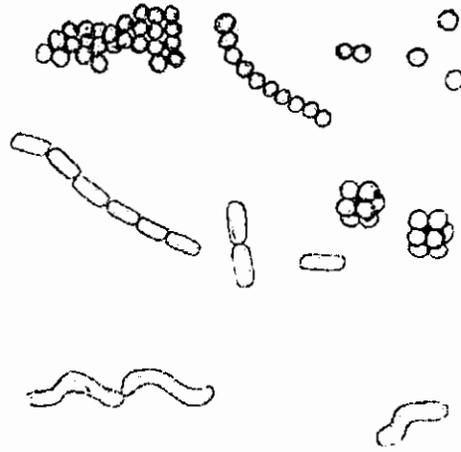
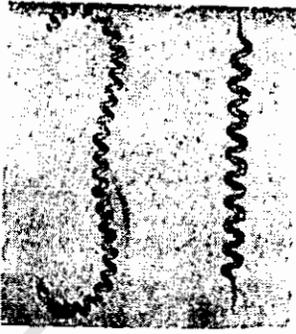


(شكل ٥) فيروس من الطراز الذي يهاجم البكتيريا (بكتيريوفاج)

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

البكتيريا : Bacteria (شكل ٦)

هى كائنات حية دقيقة وحيدة الخلية لها جدار جامد يحيط بها، وهى لا ترى إلا بالمجهر. وتتراوح أقطار معظمها ما بين ٠,٥ - ٢٠ ميكرومتر. وتأخذ البكتيريا أشكالاً متعددة، فقد تكون كروية Coccus أو عصوية Bacillus أو لولبية Spirochete أو خيطية Filamentous. وتتبع البكتيريا مجموعة أوليات النواة Prokaryotes. والبكتيريا توجد فى كل مكان فى الهواء والماء والترية 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 في جميع الكائنات ماعدا في بعض الفيروسات فمادتها الوراثية حمض RNA. والمادة الوراثية هي التي توجه النشاط الخلوي وتورث من جيل إلى جيل. ويوجد هذا الحمض في نواة الخلية بصفة أساسية، وهو أساس بناء الكروموسومات. ويوجد هذا الحمض أيضا في الميتوكوندريا والبلاستيدات.

حمض RNA :

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

تسمية الفيروسات :

تعطى الفيروسات حروفا ورموزا وأرقاما معينة للدلالة على كل منها، من ذلك Φ 174 ، Φ 29 ، التي تصيب بكتريا اشيريشيا كولاي. ويوصف الفيروس الذي يصيب البكتريا

بأنه بكتريوفاج Bacteriophage. وهناك فيروس Semian virus 40 ويعرف اختصاراً 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 واختصاراً (RSV). وهناك كائنات أصغر من الفيروسات وأبسط تركيباً أطلق عليها اسم viroids ومنها طراز يسبب تلفاً لدرنات البطاطس يسمى Potato Spindle tuber viroid (PSTV).

الميتوكوندريا : Mitochondria (شكل ملون رقم ٣)

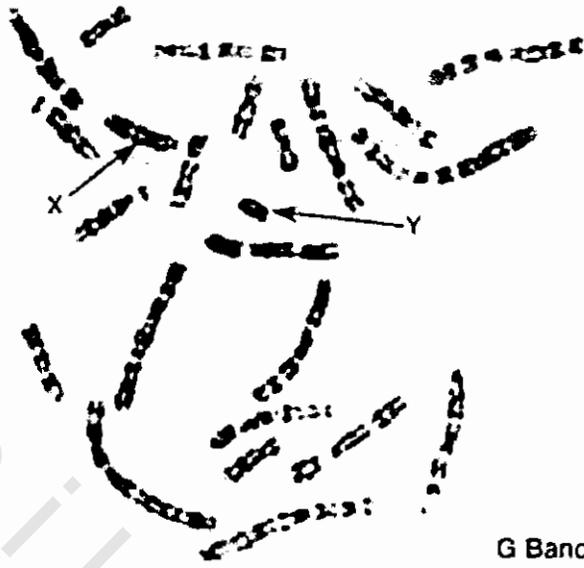
هى إحدى مكونات الخلية فى الكائنات حقيقيات النواة، وهى توجد بأعداد تقدر عادة بالمئات فى السيتوبلازم. والميتوكوندريون الواحد عبارة عن كيس له جدار يتكون من غشاءين، والغشاء الداخلى منهما يتغضن إلى الداخلى ليكون أرفف أو زوائد - وتعتبر الميتوكوندريا هى المسئولة عن تنفس الخلية. وتحتوى الميتوكوندريا على المادة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

الريبوسومات : Ribosomes (شكل ملون رقم ٣)

هى حبيبات توجد فى سيتوبلازم الخلية، ولا ترى إلا بالميكروسكوب الالىكترونى، وتلعب الريبوسومات دوراً هاماً فى عملية تخليق البروتينات التى تقوم بها الخلية. وتتكون الريبوسومه من حمض RNA الريبوسومى (r-RNA) وبروتينات.

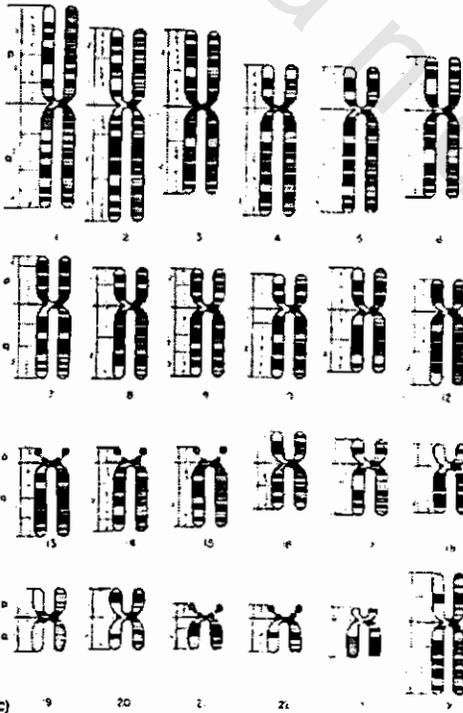
الكروموسومات : Chromosomes (شكل ٧)

هى أجسام عسوية الشكل توجد فى خلايا الكائنات حقيقيات النواة Eukaryotes. وتتخذ الكروموسومات فى كل نوع من الكائنات الحية عدداً ثابتاً وأشكالاً 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 مكوناً من كروماتيدين يرتبطا معا عن موقع يسمى سنترومير. أما الخلية التى ليست فى طور الانقسام فإن الكروموسومات تتفكك وتفقد شكلها المعروف وتكون معاً مادة تعرف باسم «كروماتين» وهى المادة التى تكون نواة الخلية التى تحاط بغلاف غشائى. وعلى ذلك فإن نواة الخلية هى معقل الصفات الوراثية.

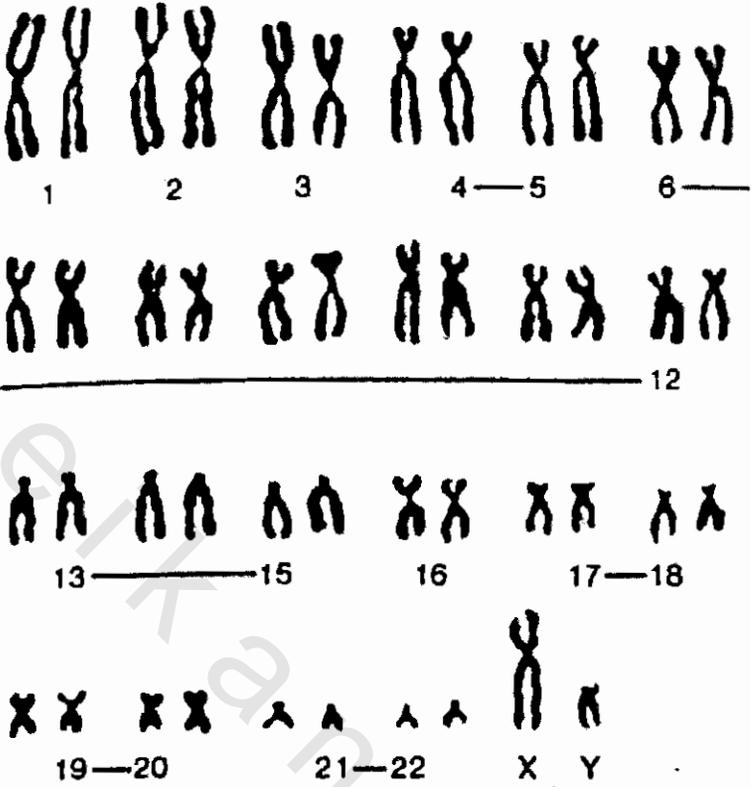


G Bands

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



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



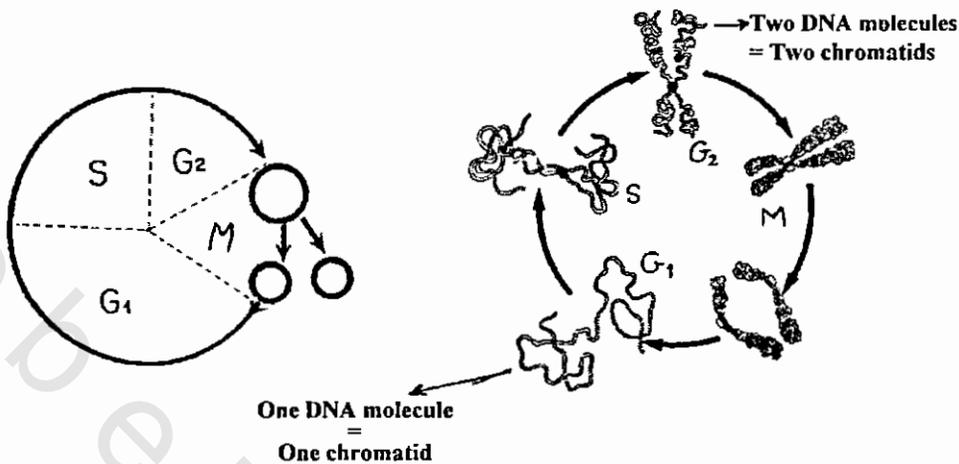
(شكل ٧ ج): صورة الكروموسومات المصبوغة صبغة كلية وقد تم ترتيبها

طرز الكروموسومات :

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

صباغة الكروموسومات :

باستخدام أصباغ معينة يبدو كل كروموسوم مخططاً عرضياً وفق نظام معين خاص به، ويمكن اعتماداً على هذه الخطوط العرضية تمييز كل كروموسوم عن الآخر. وعادة يعطى كل كروموسوم رقماً معيناً يعرف به. وهناك أصباغ تعامل بها الكروموسومات فتصبغها صبغة كلية مما يقلل من فرص التعرف المؤكد على هوية الكروموسوم.

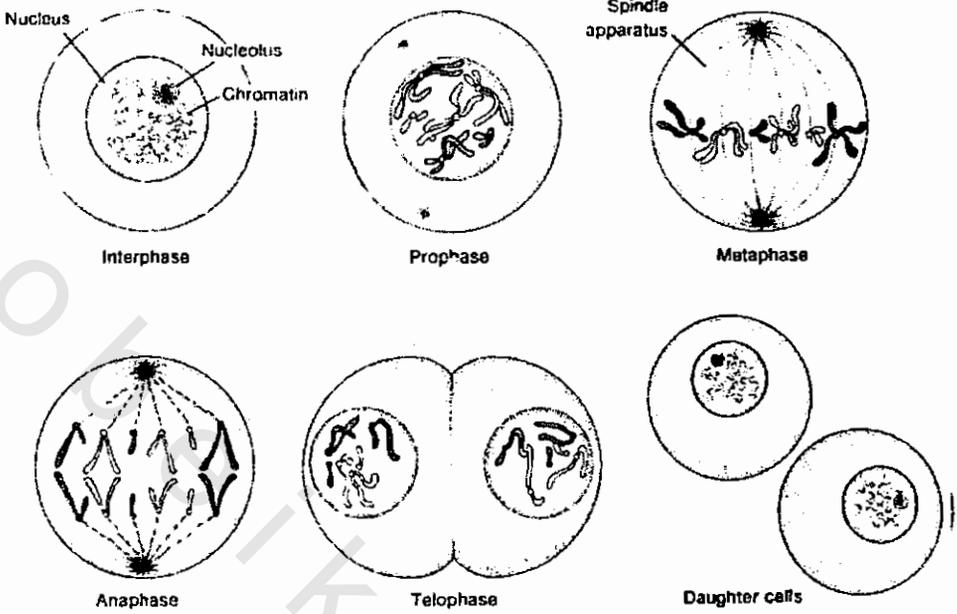


(شكل ٨) الدورة الخلوية

الفترة $G_1 + S + G_2$ تكون المرحلة البينية
 المرحلة G_1 يكون خلالها كل كروموسوم من كروماتيد واحد
 المرحلة S يتم خلالها مضاعفة المادة الوراثية، أي أن كل كروماتيد عليه تخليق كروماتيد آخر أمامه
 المرحلة G_2 وفيها كل كروموسوم يتكون من كروماتيدين مرتبطان معا عند منطقة السنترومير. لاحظ أن الكروماتيد يحتوى
 جزء 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 قصيراً. 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 طويلاً، 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 جسدية إلى اثنتين ويوصف الانقسام بأنه ميتوزي أو غير مباشر.

Interphase	الطور البيني
prophase	المرحلة التمهيديّة
Metaphase	المرحلة الاستوائية
Anaphase	المرحلة الانفصالية
Telophase	المرحلة الانتهائية
Daughter cells	خلايا بنوية
Nucleus	نواة
Nucleolus	نوية
Chromatin	كروماتين
Spindle apparatus	جهاز خيوط المغزل

الطفرة: Mutation

هي تغيير في المادة الوراثية، وقد يحدث هذا التغيير تلقائياً في الطبيعة، أو يحدث تحت تأثير مؤثرات معملية معينة مثل التعرض لبعض المواد الكيميائية أو المؤثرات الفيزيائية كالإشعاع وقد تؤدي الطفرة إلى تغيير في طبيعة الجين بما يعير من صفة أو أكثر من صفات الكائن الحي.

الدورة الخلوية: The Cell Cycle (شكل ٨)

تقوم الخلايا عادة بدورات متتالية من الانقسامات بغرض إكثار أعدادها. والمرحلة البيئية هي الفترة من عمر الخلية التي تقضيها بين انقسامين متتاليين. وفي الكائنات حقيقيات النواة تبدو النواة في المرحلة البيئية كجسم محدد يحيط به غلاف غشائي. ولا تظهر كروموسومات الخلية في المرحلة البيئية. وفي جزء من المرحلة البيئية يرمز إليه بالحرف (S) تتم مضاعفة المادة الوراثية، أي تتم مضاعفة حمض DNA، ذلك أن كل كروموسوم - ناتج عن إنقسام سابق للخلية الجسمية - يتكون من كروماتيد واحد، والذي يحدث أثناء الجزء (S) من المرحلة البيئية هو تضاعف هذا الكروماتيد لصبح كل كروموسوم مكونا من كروماتيدين - وبذلك عندما تقوم الخلية بعملية إنقسام خلوي تالية فإننا نشاهد الكروموسوم مكونا من كروماتيدين. ويرمز إلى الجزء من المرحلة البيئية الذي يسبق تضاعف المادة الوراثية بالرمز (G₁) بينما يرمز إلى الجزء من المرحلة البيئية الذي يلي تمام تضاعف المادة الوراثية بالرمز (G₂).

الانقسام الخلوي غير المباشر (الميتوزي) : Mitosis (شكل ٩)

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

ويعتمد التنوع الخلوي Cell diversity على أنه يمكن للخلية أن تنقسم إلى خليتين تتميز Differentiate كل منهما في إتجاه مختلف فتتحولا بذلك إلى طرازين مختلفين، ويوصف هذا الإنقسام بأنه (إنقسام خلوي غير متساو) Asymmetric cell division. وقد وجد العلماء أن اختلاف مصير الخلايا يعتمد جزئيا على وجود بروتينات معينة داخل الخلايا تعرف باسم Intrinsic cell-fate determinants. ولا زال العلماء يجهلون الكثير حول هذه الآلية. وقد نشرت مقالة في 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 جداً يسمى الجسم القطبى الأول و خلية 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 الانقسام 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 الانقسام غير المباشر مع اختلاف أساسى هو أننا بدأنا الانقسام الاختزالى الثانى بنصف عدد الكروموسومات فقط). وقد سعى هذا الانقسام اختزاليا حيث يحتوى من خلاله البويضة أو الحيوان المنوى على نصف عدد الكروموسومات التى يتكون كل منها من كروماتيد واحد.

الإخصاب : Fertilization

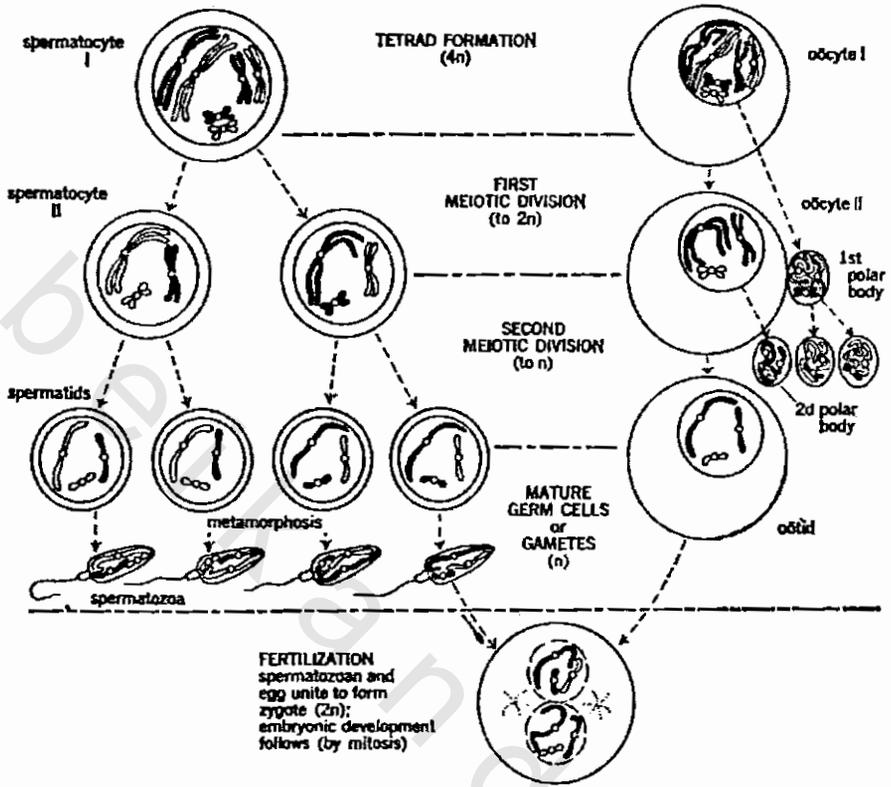
هو إندماج الحيوان المنوى مع البويضة ليتكون الزيجوت. وعقب الاندماج تتضاعف المادة الوراثية الموجودة فى نواة كل من الحيوان المنوى والبويضة ليصبح كل كروموسوم مكونا من كروماتيدين. ثم تندمج النواتان معا.

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 الاختزالي للخلايا التناسلية في الخصى (الجانب الأيسر) والمبايض (الجانب الأيمن). الانقسام الاختزالي 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 تتحول 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 النوى داخل البويضة لتكوين الزيجوت.

الأحماض الأمينية: Amino Acids

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

THE AMNO ACIDS		
الحمض الأميني	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 في سلسلة عديد الببتيد على ترتيب الشفرات الوراثية في جزيء حمض m-RNA، وهذا يعتمد بدوره على تسلسل القواعد النيتروجينية في الجزء المعنى

من المادة الوراثية (DNA). فإذا حدث اضطراب في هذا التسلسل فإن البروتين المخلق تبعاً لذلك سيختلف عن البروتين الطبيعي مما يؤدي إلى مشاكل صحية خطيرة.

تصنيف الكائنات : Taxonomy

تقدر طرز الكائنات الحية بالملايين، لذا استلزم الأمر وضعها في مجموعات حتى يسهل تناولها بالدراسة وحتى يمكن إيضاح ما بينها من تشابه واختلاف واستنتاج علاقات القرى بينها. وقد وضع العلماء الأسس التي تعتمد عليها عملية التصنيف - وتتم مراجعة هذه الأسس كلما اقتضى الأمر ذلك، ورغم ذلك فكثيراً ما يتحير المختصون في وضع كائن ما في موقعه التصنيفي. وتقسم المملكة الحيوانية Animal Kingdom - مثلاً - 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 الأيسر تعضياً إلى الأعقد. ويعتمد التصنيف على عدة اعتبارات منها الخصائص التشريحية للقرد اليافع وكذا الأطوار اليرقية إن وجدت بالإضافة إلى الخصائص الجينية والمناعية والكيميائية الحيوية والكروموسومية. وقد أخذت حديثاً دراسات البيولوجيا الجزيئية في الاعتبار عند التقسيم وإيجاد علاقات القرى.

تسمية الكائنات الحية : Nomenclature

بالإضافة إلى الاسم الدارج للكائن الحي، فإن هناك تسمية علمية له تتكون من لفظتين، أولهما هي اسم الجنس الذي يتبعه، والثاني 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 كبيراً Capital وباعتبار الإنسان أحد الكائنات الحية، فإنه أعطى الاسم العلمى Homo sapiens. ويلاحظ عدم اشتراك طرازين من الأحياء في اسم النوع، ولكن يمكن أن ينتمى نوعين أو أكثر إلى جنس واحد. فمثلاً يعرف من الفئران mice النوعين:

mus musculus - *Mus caroli*

ويعرف من الجرذان Rats النوعان:

Rattus rattus - *Rattus norvegicus*

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

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 في عام ١٩٠٥ تحت عنوان (الشفرة الدولية للتسمية الحيوانية) (International Code of Zoological Nomenclature (ICZN). وقد تم مراجعة وتحديث هذا النظام آخر مرة في عام ١٩٨٥. وقد صدرت الطبعة الرابعة المنقحة مع إشراق القرن الجديد. وتثير قلة أعداد العلماء المتخصصين في علم التقسيم قلق الأوساط العلمية المعنية. وقد عبر كرستيان طومسون Christian Thompson بالمتحف القومي الأمريكي للتاريخ الطبيعي عن هذه الإشكالية فقال: (قد يؤدي هذا الأمر إلى عدم إصدار أى مراجعة أخرى لهذا النظام - إن القلة المطردة لأعداد الخبراء في مجال تقسيم الحيوان تجعلنى أشكك فى استطاعتنا تشكيل فريق يعيد تطوير هذا الإنجان!

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

وفىها 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 والسحالي والسلاحف والتماسيح - والطيور - والثدييات ومنها الإنسان.

الثدييات : Mammals

هى الحيوانات التى ترضع أطفالها وغالبا ما يغطى جسمها بالشعر.

الرئيسيات : Primates

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

عالم الحيوان :

يمكن تقسيم المملكة الحيوانية إلى أقسام رئيسية كما يلي :

- تحت مملكة الحيوانات وحيدة الخلية Subkingdom protozoa وهي 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. وهي تشمل الأسفنج - ولا يوجد للحيوان في هذه المجموعة جهاز هضمي - حيث يتم الهضم داخل الخلايا.
- تحت مملكة البعديات Subkingdom metazoa في هذه المجموعة يتكون جسم الحيوان من عدد كبير من الخلايا، وتنقسم البعديات إلى عدد من الشعب Phyla نذكر منها:
 - شعبة الجوفمعيويات Phylum Coelenterata مثل المراجين وقناديل البحر.
 - شعبة الديدان المفلطحة Phylum Platyhelminthes مثل الدودة الكبدية ودودة مرض 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 التي لها أصداف
 - شعبة مفصليات الأرجل Phylum Arthropoda مثل الحشرات والعناكب والعقارب
 - شعبة الجلد شوكميات Phylum Echinoderms مثل نجم البحر.
 - شعبة الجيليات Phylum Chordata ومنها الفقاريات Vertebrates التي تنقسم إلى:
 - عديمات الفك Agnatha
 - الفكيات Gnathostomata : وهي تشمل الطوائف Classes الآتية:
 - طائفة مدرعات الجلد placodermi ولها هيكل خارجي عظمي - وقد انقرضت.
 - طائفة الاسماك الغضروفية Chondrichthyes وهيكلها غضروفي مثل كلب السمك
 - طائفة الأسماك العظمية Osteichthyes ومعظم هيكلها عظمي مثل سمك البلطي.
 - طائفة البرمائيات Amphibia ولها طور يرقى يعيش في الماء مثل الضفادع.
 - طائفة الزواحف Reptiles مثل الثعابين والأبراص والتماسيح والديناصورات.

• طائفة الطيور Aves ويغطى جسمها بريش وهي تبيض

• طائفة الثدييات Mammals وهي ترضع أطفالها وغالبا ما يغطي جسمها بالشعر مثل الأبقار والأغنام والقط والفئران والحيتان. ومن الطريف أن نذكر أن الحوت الأزرق *Balaenoptera* 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)

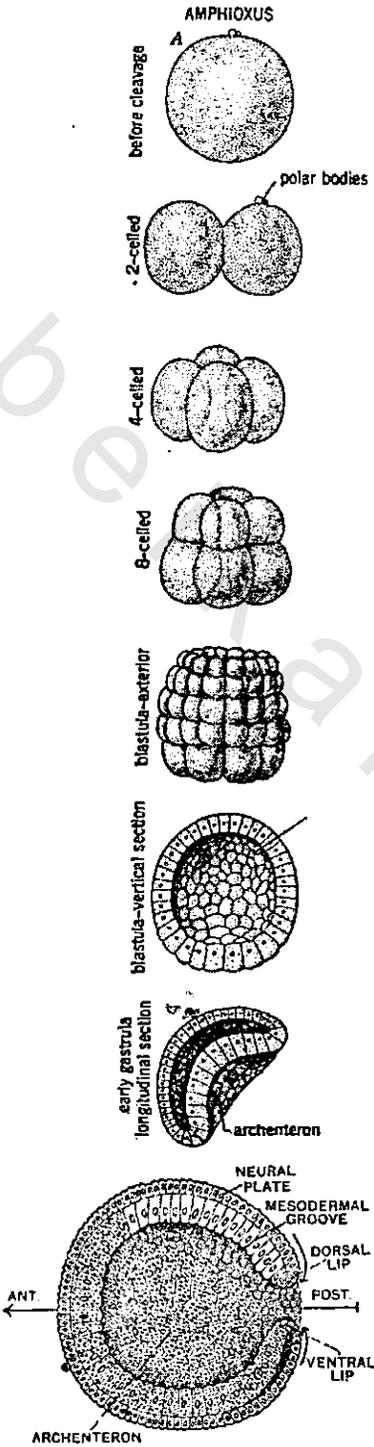
يبدأ تكوين الجنين عقب الإخصاب، حيث يقوم الزيجوت بالانقسام غير المباشر بغرض إكثار الخلايا وتكوين الأنسجة والأعضاء.

ويمكن تقسيم مراحل تكوين الجنين إلى ثلاث كما يلي:

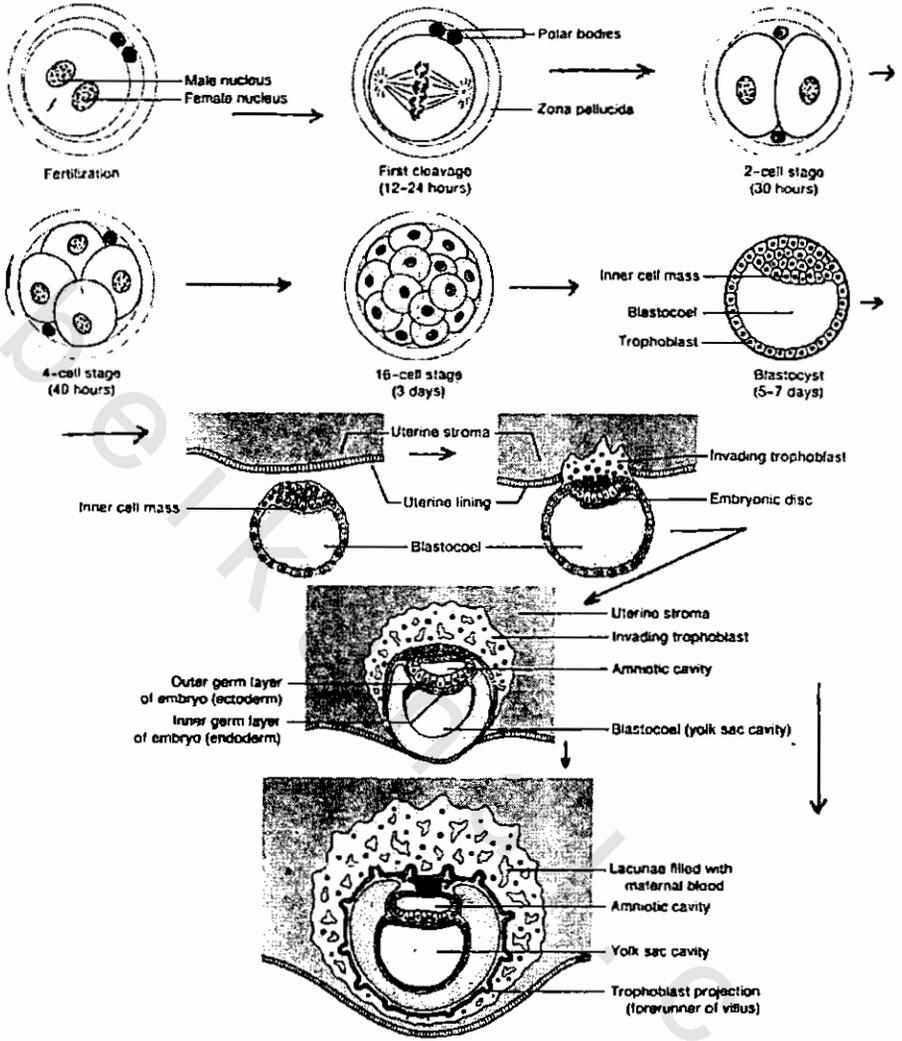
(أ) التلقح: وفيه ينقسم الزيجوت إلى خليتين، وهاتان تنقسمان إلى أربع، وتنقسم هذه إلى ثمانية.. وهكذا. وتسمى الخلايا الناتجة فلجات Blastomeres.

وعندما يصل عدد الخلايا إلى ٣٢ خلية يطلق على الجنين أحيانا اسم تويته Morula. وتستمر الخلايا في الانقسام - وسرعان ما تنتظم الفلجات على شكل كره ذات تجويف داخلي - جدارها يتكون - كما في حيوان يسمى السهيم - من طبقة واحدة من الخلايا. ويسمى الجنين في هذه المرحلة بلاستيولا Blastula. وفي الثدييات يختلف شكل البلاستيولا عن هذا الوصف قليلا، وهي تعرف باسم «حوصلة البلاستيولا» أو البلاستوسست Blastocyst، ويمكن تمييز نوعين من الخلايا فيها، (شكل ١٣) أولهما خلايا مقلحة تكون جدار الحوصلة وتسمى خلايا ترو فوبلاست Trophoblasts، والطرز الثاني خلايا كرية الشكل إلى حد ما تتجمع عند أحد جوانب تجويف حوصلة البلاستيولا وتسمى «خلايا الكتلة الداخلية» Inner cell mass ويتكون الجنين في الثدييات من هذه المجموعة من الخلايا. ♦

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



شكل (١٧): الخطوات الأولى لتكوين الجنين في حيوان قريب من الفقاريات يسمى السهم. تحدث انقسامات متتالية (تفليج) في الزيجوت، تترتب الخلايا الناتجة على شكل كرة تسمى بلاستيولا. ثم يحدث انخفاض لجدار البلاستيولا لتكوين تركيب فنجاني في الشكل يسمى جاسترولا تتميز بأن جدارها يتكون من طبقتين.



شكل (١٣): خطوات تكوين الجنين المبكر في الثدييات

الرسم في الصف الثاني أقصى اليمين يوضح طور البلاستوسست Blastocyst، 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 يظهر تماما فيه. بعد هذه المرحلة سيبرز الجنين ليحتل تجويف الرحم.

(ج) تكوين الأعضاء: تعطى كل طبقة من الطبقات الجرثومية الثلاث أنسجة وأعضاء وتراكيب معينة 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.

الحفريات : The Fossil

يقصد بالحفريات أى أثر يدل على وجود كائن حتى 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 الحفريات.

وتساعد دراسة الحفريات على التعرف على الكائنات الحية التى عاشت على امتداد ملايين السنوات على سطح كوكب الأرض. مما وفر للعلماء والدارسين قدراً كبيراً 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 تعضياً إلى الأبعد تعضياً. وينسب ذبوع نظرية التطور وتدعيمها إلى العالم البريطانى تشارلس داروين (١٨٠٩ - ١٨٨٢).

ومن المنفق عليه أن الحياة نشأت فى البحار، ثم تعقدت طرز الكائنات الحية بالتدرج. 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. ولانزال الماء يستحوذ على الآلاف من النماذج الإحيائية من أبسطها مثل الحيوانات الأولية إلى أعقدها مثل الفقاريات والثدييات.

وبالنسبة للفقاريات فإن الاتجاه التطوري لها يمكن إيضاحه كما يلي :



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 جديد، 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 الحال 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 للحمريات فى عمود جيولوجى geological column يشتمل على ستة عشر عصرًا تتوزع على

ثلاثة أحقاب هي: حقبة الحياة القديمة Palaeozoic era وهو أقدم الأحقاب، ثم جاء بعده حقبة الحياة الوسطى Mesozoic era، ثم جاء أخيراً حقبة الحياة الحديثة Cainozoic era. وينقسم الأخير إلى الحقبة الثالث Tertiary والحقبة الرابع Quaternary وهو الحقبة الذي نعيش فيه الآن ويبلغ مجموع الأحقاب الثلاثة ٥٤٠ مليون سنة، وهي تشكل الفصل الأخير من عمر الأرض الذي يبلغ ٤,٦ بليون سنة. وتتميز العصور والأحقاب بشيوع كائنات حيه معينه، أو بانقراض كائنات أخرى أو ظهور كائنات جديدة. والجدول الآتي يوضح هذه الأحقاب والعصور والبقايا الحفرية للحيوانات التي ميزت كل منها.

توزيع البقايا الحفرية للحيوانات في طبقات القشرة الأرضية

الأحقاب	العصر مقدرًا طوله بالمليون سنة	الخصائص الحيوانية للعصر
حقبة الحياة الحديثة (حقبة الثدييات) ٦٠ مليون سنة تقريباً	الرباعي (٢) العصر الحديث البليستوسين	الإنسان - الثدييات ومعظمها لا زال يعيش بيننا
	الثلاثي (٥٧) بليوسين (١٠) ميوسين (١٢) أوليغوسين (١٠) إيوسين (١٨) بالوسين (٧)	وفرة الثدييات التي تنتمي إلى شعب ورتب انقرضت الآن
حقبة الحياة الوسطى (حقبة الزواحف) ١٦٠ مليون سنة	الطباشيري (٧٠)	زواحف شبيهة بالطيور - زواحف طائرة - طيور ذات أسنان - الثعابين الأولى - الأسماك العظمية تسود - القروش تكثر.
	الجوراسي (٦٠)	أول ظهور للثدييات - الطيور - الزواحف العملاقة - وفرة الصدفيات والبطنقديات (القواقع)
	الترياسي (٣٠)	انحسار القروش في طرز قليلة - ظهور الأسماك العظمية.

البرمي (٥٥)	طرز للحياة إنتقالية بين حقب الحياة القديمة وحقب الحياة الوسطى	
الكربوني (٦٥) (عصر البرمائيات)	أول الزواحف الحقيقية - البرمائيات - الأسماك الرئوية - أول القشريات - وفرة الحشرات - العناكب - أصداف المياه العذبة - أول قواقع أرضية	حقب الحياة القديمة (حقب اللافقاريات) ٣٤٠ مليون سنة
الديفوني (٥٠) (عصر الأسماك)	أول البرمائيات - مدرعات الجلد - القروش - وفرة الرخويات - أول الحيوانات السرطانية - ظهور الأسماك العظمية.	
السلوري (٤٠) (عصر اللافقاريات)	أول حيوانات تتنفس الهواء عل اليابسة بصورة حقيقية - وفرة الشعاب المرجانية - طرز من المفصليات والرخويات	
الأوردوفيشي (٦٠)	طرز من المفصليات والرخويات	
الكمبري (٧٠)	لافقاريات فقط	
الفنديان ^(٥)		بروتيروزويك
		أركيوزويك

الحروف اللاتينية :

تستخدم بعض الحروف اللاتينية أحياناً كرموز أو للدلالة على قيم لثوابت في المعادلات العلمية. وفيما يلي 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	Υ	υ	Upsilon
I	ι	Iota	Φ	φ	Phi
K	κ	Kappa	X	χ	Chi
Λ	λ	Lambda	Ψ	ψ	Psi
M	μ	Mu	Ω	ω	Omega

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

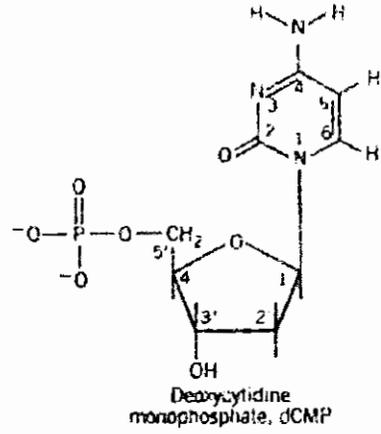
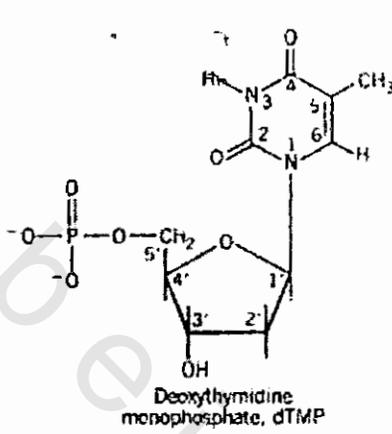
الكشف عن تركيب جزيء المادة الوراثية DNA

لقيت المادة الوراثية اهتمام واسع المدى من العلماء، وكان القس النمساوي جريجور مندل Gregor Medel (١٨٢٢ - ١٨٨٤) هو أول من تحدث عن العوامل الوراثية في عام ١٨٦٦. وقد اكتشفت الأحماض النووية في عام ١٨٧١. وفي عام ١٩٥١ كشف لأول مرة تتابع الأحماض الأمينية في أحد البروتينات. إلا أن حجر الزاوية في ثورة العلوم البيولوجية كان هو كشف تركيب جزيء حمض DNA. ففي عام ١٩٥٣ نشرت مقاليتين في مجلة Nature في 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 في مجال العلوم البيولوجية. ويقدر البعض أن تأثير هذا الاكتشاف في مجال البيولوجية يناظر تأثير اكتشاف تحطيم الذرة في مجال الفيزياء.

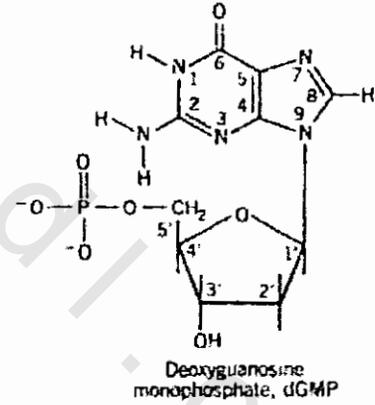
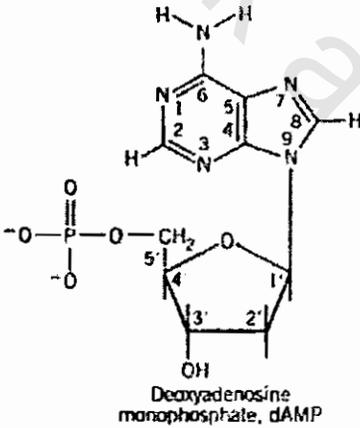
وفي الواقع فإن الكشف عن تركيب هذا الجزيء يرجع إلى أربعة من العلماء هم الأمريكي واطسون James Watson والبريطاني كريك Francis Crick وقد عملا معا في معامل كافندش Cavendish labs في جامعة كمبرج البريطانية - ثم باحثة تدعى روزالند فرانكلين Rosalind Franklin وباحث يدعى موريس ولكنز Maurice Wilkins درس كل منهما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

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

Pyrimidina Nucleotides



Purine Nucleotides



شكل (١٤ أ) يوضح الـ دي أوكسى نيوكليوتيدات الأربعة

ويتكون جزيء حمض DNA من عدد كبير من وحدات بنائية يطلق على كل منها اسم «دي أوكسى نيوكليوتيد» Deoxynucleotide. ويقدر عدد الـ دي أوكسى نيوكليوتيدات في جزيئات حمض DNA الموجودة في المجموعة النصفية لكرموسومات الإنسان بحوالي 3.3×10^9 . أي ٣,٣ مزرودة في واحد وعلى يمينه تسعة أصفار. وتكون جزيئات الـ دي أوكسى نيوكليوتيدات سلسلتان وتلتقى كل سلسلة لتكون حلزوناً - وتلتف السلسلتان حول بعضهما بحيث تكون المسافة بينهما ثابتة. ويوصف شكل الجزيء بأنه حلزون مزدوج Double helix (شكل ١٤ ب).

ويتكون الـدى 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 1^- - 5^- ، ويلاحظ وضع شرطة فوق الرقم تمييزاً لذرات الكربون فى جزىء السكر عن ذرات الكربون فى مواقع أخرى.

ويلاحظ أن ذرة الكربون رقم (1^-) فى جزىء السكر هى التى تتحد مع القاعدة النيتروجينية، بينما ذرة الكربون رقم (5^-) فى جزىء السكر هى التى تتصل بمجموعة الفوسفات.

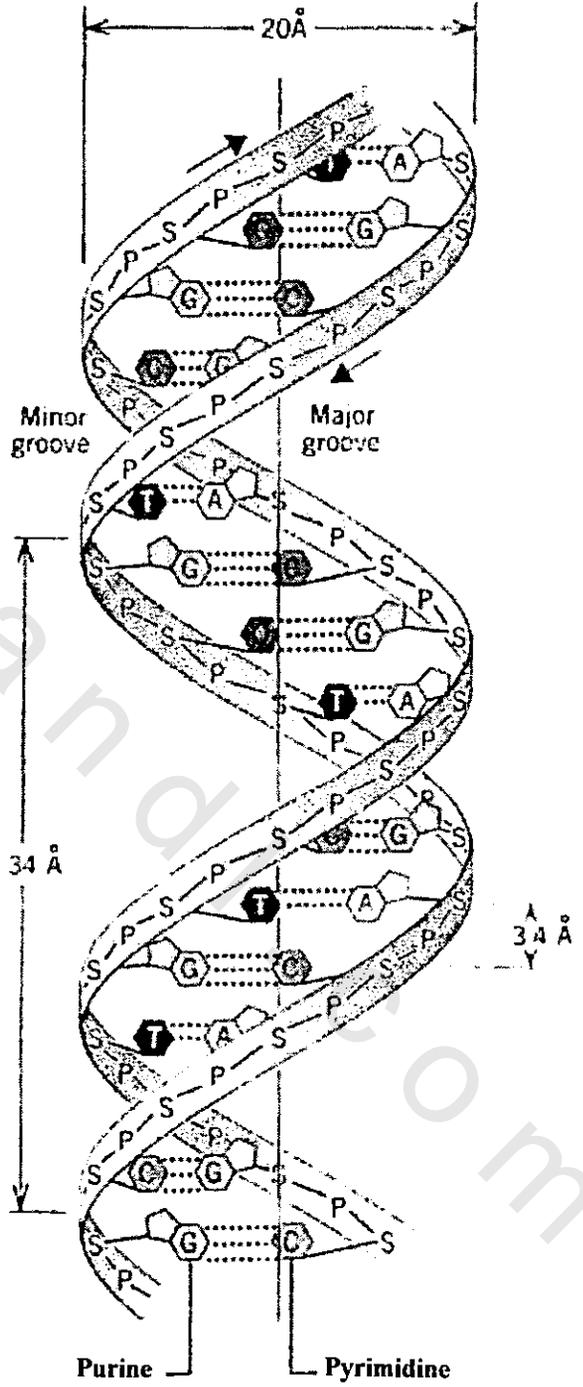
وفى جزىء DNA يوجد أربعة أنواع من القواعد النيتروجينية هى الأدينين (A) Adenine - الثايمين (T) Thymine - السيتوسين (C) Cytosine - الجوانين (G) Guanine.

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

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

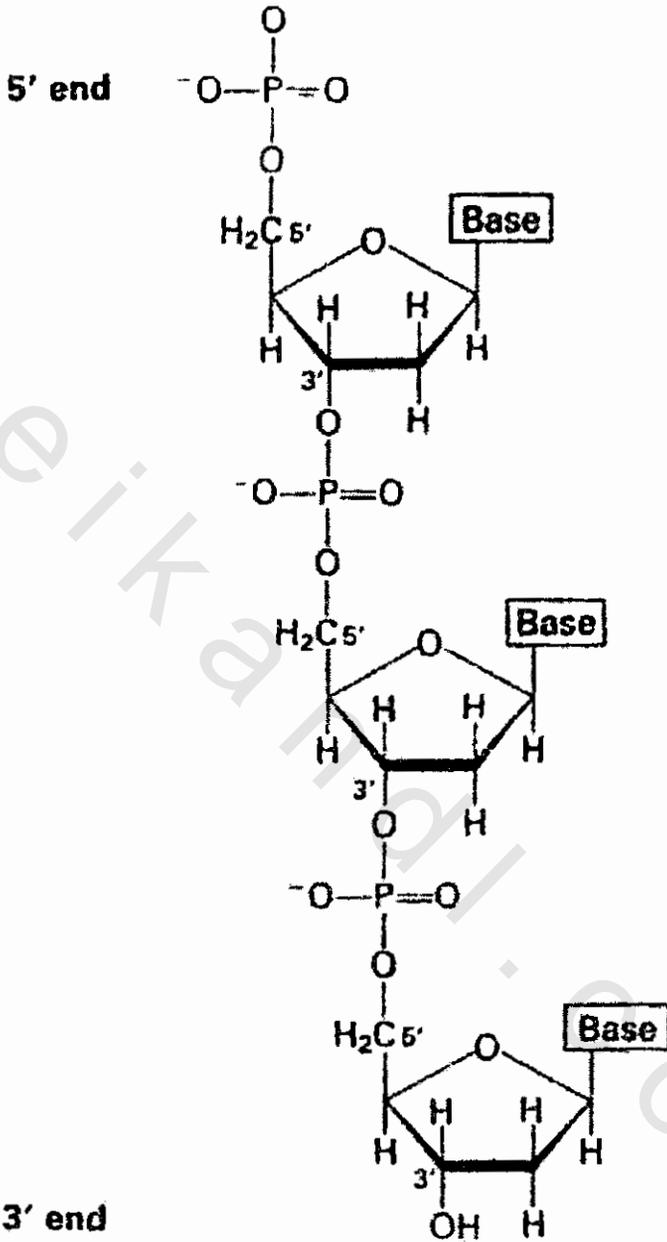
ومن المفيد أن نسجل الملاحظات الآتية على تركيب جزىء DNA:

* أن ذرة الكربون رقم (3^-) فى جزىء السكر deoxynucleotide الواقعة عند نهاية شريط DNA تحمل المجموعة (OH) - ووجود هذه المجموعة ضرورى عند إضافة deoxynucleotide جديد عند هذه النهاية للشريط . (شكل ١٤ ح).



شكل (١٤) ب):

يوضح البناء الجزيئي لحمض DNA



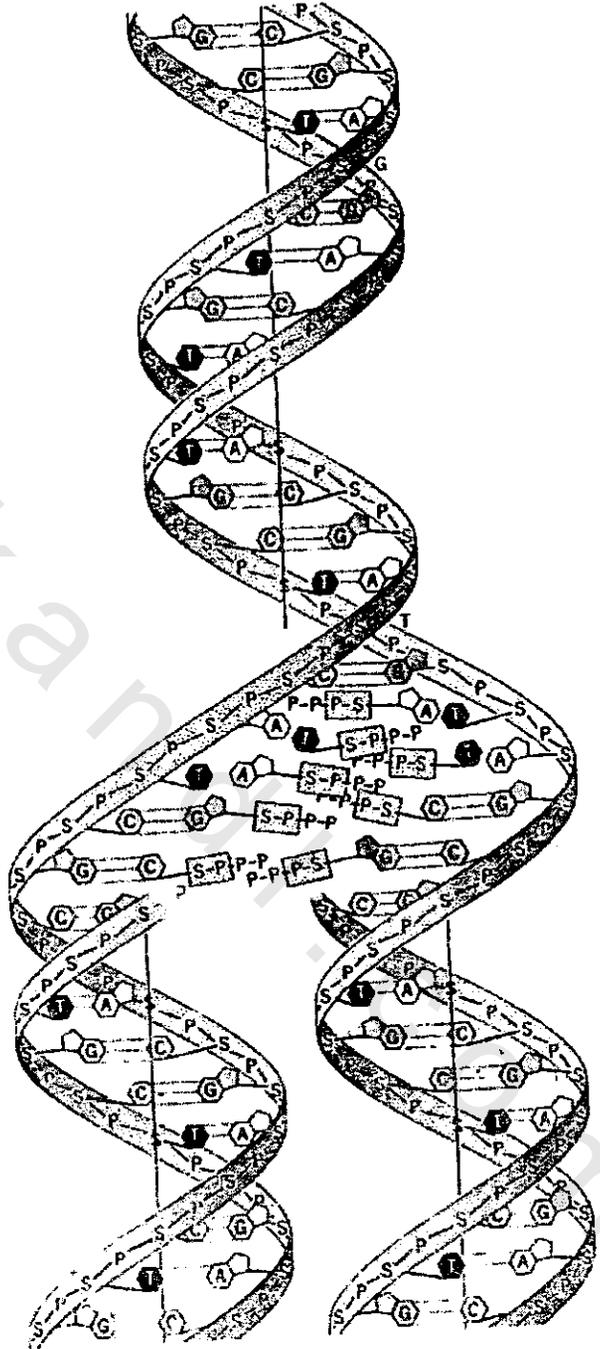
شكل (١٤ ج) يوضح تفصيل ارتباط الـ دي أوكسي نيوكليوتيدات على أحد الشريطين. لاحظ الفرق بين الطرف (٣') والطرف (٥') ، كما لاحظ وجود شحنة سالبة على ذرة الأوكسجين الخاصة بمجموعات الفوسفات

* عند طرف جزىء DNA نجد أحد الشريطين يميزه وجود المجموعة (OH) عند الذرة رقم (3) لجزىء السكر بينما نجد الشريط الآخر عند الطرف يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (5) لجزىء السكر - وعند الطرف الآخر للجزىء نجد الشريط الأول يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (5) لجزىء السكر، بينما الشريط الآخر يميزه وجود المجموعة (OH) عند الذرة رقم (3). 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 ج). 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 ووجهها إليه إنتقادات علمية - كانت بالطبع على حق.

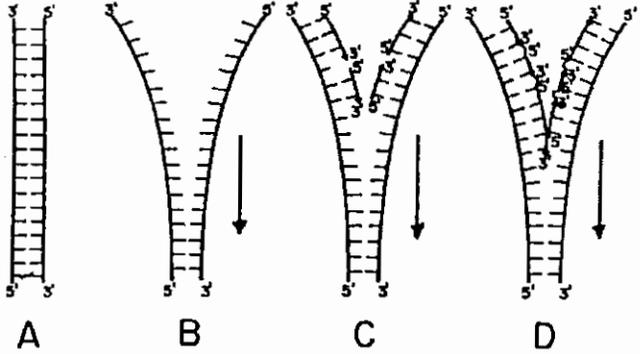
ولجزىء حمض DNA القدرة على مضاعفة Replication نفسه (شكل ١٥ أ) ويتم ذلك عن طريق فك ارتباط شريطى الجزىء عن بعضهما البعض وذلك بكسر الروابط الضعيفة التى تربط بين الـدى أوكسى نيوكليوتيدات المتقابلة، ويتبع ذلك تراص الـدى أوكسى نيوكليوتيدات جديدة أمام كل شريط وارتباطها بالنيوكليوتيدات المكونة للشريط القديم وكذلك ارتباطها ببعضها 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 للـدى أوكسى نيوكليوتيد الجديد ترتبط بالسكر فى الـدى أوكسى نيوكليوتيد السابق عند ذرة الكربون



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

(شكل ١٥ ب)

يوضح اتجاه الأسهم عند © أن
تخليق الشريط الجديد لا بد أن
يكون فى الاتجاه
5 ← 3 - كما يوضح عند
(D) دور إنزيم ligase فى ربط
قطع DNA المخلقة حديثا
ليتكون الشريطان الجديدان.

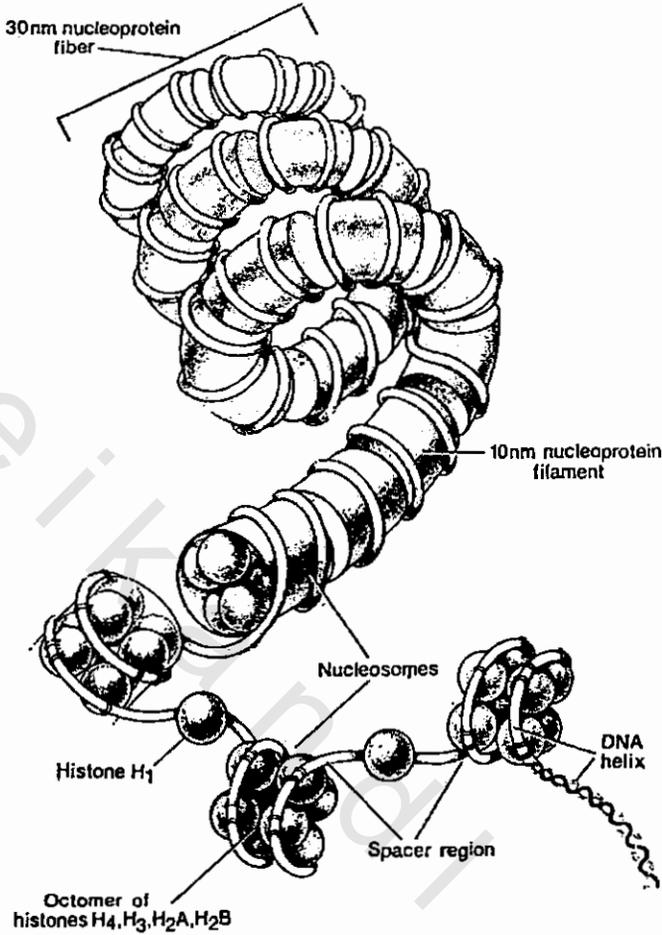


رقم (3) للسكر، وأن هذا الارتباط مشروط على وجود مجموعة (OH) متصلة بذرة الكربون هذه. وغنى عن البيان أن تتابع القواعد النيتروجينية فى الشريط القديم هو الذى يحدد تتابعها على الشريط الجديد - فإذا كانت القاعدة النيتروجينية على الشريط القديم (A) مثلا، جاءت أمامها القاعدة (T) على الشريط الجديد، والعكس بالعكس، 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 واحداً تلو الآخر لبناء الشريط الجديد يلزمه إنزيم - DNA Polymerase

ويوضح شكل (١٥ ب) أن تخليق الشريطان الجديدان يتم فى الاتجاه 5 ← 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 عكسياً. ويحدث تضاعف جزئى حمض DNA فى المرحلة البينية، وهو يسبق الانقسام الخلوى الذى يحدث فى الخلايا الجسمية، حتى لا يصاحب الانقسام نقص فى المادة الوراثية.

وتجدر الإشارة إلى أن جزيئات حمض DNA يطوى كل منها على نفسه طياً عظيماً فى مستويات متعددة حتى تتسع لها نواة الخلية. فعلى سبيل المثال تحتوى الخلية البشرية الواحدة على ١٧٤ سم من جزيئات DNA وتحتوى بعض خلايا حشرة الدروسوفلا على ٩٧ متراً من هذا الحمض فى الخلية الواحدة. ولمزيد من الإيضاح نذكر أن الكروموسوم رقم (١) فى خلايا الإنسان يبلغ طوله (١٠) ميكرومتر ويحتوى على ٧,٢ سم من حمض DNA. ويبلغ مقدار الطى هنا ٧٢٠٠ مرة. وقد قدر أن وزنا يساوى واحد بيكوجرام من حمض DNA يمتد طولاً إلى حوالى ٣١ سم.



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

ويلاحظ أن جزيئات DNA في صورتها عالية الطي لا تعمل عليها الإنزيمات اللازمة لمضاعفته أو لنسخة إلى جزيئات DNA حيث أن الطي يحول دون ذلك، وعلى هذا فإن مضاعفة جزيئات DNA أو نسخها يستلزم انبساط هذا الطي لتصبح الجزيئات غير ملتفة unwound. ومن المفترض أن يتناسب حجم المادة الوراثية مع درجة تعقد جسم الكائن الحي، إلا أن تلك العلاقة لا تشاهد في الواقع (أنظر الجدول). فعلى سبيل المثال يزيد حجم الجينوم (المادة

الوراثية) فى حيوان السلمندر أو نباتات الزنبق lilies عن عشرة أضعاف حجم الجينوم البشرى. وتفسير ذلك أن الجينوم لا يتكون كله من جينات فعالة، فهناك أجزاء من الجينوم غير معلومة الوظيفة - وهى تبدو حتى الآن عديمة الوظيفة وهى توجد فى جزئى حمض 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 الجين نفسه، وهى نادراً ما توجد فى جينات أوليات النواة Prokaryotes ولا توجد فى معظم جينات حقيقيات النواة البسيطة Simple eukaryotes مثل الخميرة Yeast.

اسم الكائن الحى	حجم الجينوم بالمليون من أزواج القواعد	عدد كروموسومات المجموعة النصفية
Yeast	١٤	١٦
الخميرة (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	٧٠	٧
Slime mold (<i>Dictyostelium</i>)	٧٠	٥
نبات أرابيدوبسيس <i>Arabidopsis thaliana</i>	٥٠,٠٠٠	١٠
Corn	١٥,٠٠٠	٨
الذرة	٥٠,٠٠٠	١٢
Onion	١٠٠	٦
البصل	١٦٥	٤
Lily	٣,٠٠٠	١٨
Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	٥٠,٠٠٠	١٧
دورة أسطوانية (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	١,٢٠٠	٣٩
Fruit fly (<i>Drosophila</i>)	٣,٠٠٠	٢٠
ذبابة الفاكهة	٣,٠٠٠	٣٠
Toad (<i>Xenopus laevis</i>)	٣,٠٠٠	٢٩
الضفدع	٣,٠٠٠	٢٣
Lungfish		
الأسماك الرئوية		
Chicken		
الدجاج		
Mouse		
الفأر		
Cow		
البقر		
Dog		
الكلب		
Human		
الإنسان		

ويلاحظ أن الجين يتكون عادة من أجزاء هامة وظيفيا تسمى إكسونات Exons، بالإضافة إلى أجزاء أخرى تبدو عديمة الوظيفة تعرف باسم «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 حديثاً بأنها «حمض ريبوزي نووي مختلط التركيب (hn RNA) heterogeneous nuclear RNA». وفي خطوة ثانية - تتم في النواة - يحدث قص للأجزاء عديمة الوظيفة من هذا الجزيء الأولى - وهي الأجزاء الناتجة عن نسخ الإنترونات - لينتج لدينا في النهاية m-RNA يحتوى على نسخ للإكسونات فقط. وتسمى هذه الخطوة الثانية باسم RNA-Splicing. ويوصف الجزيء الناتج بأنه ناضج mature.

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

ويوضح الجدول الآتي نسبة تواجد الاكسونات Exons وحجم الجينوم وعدد الجينات في بعض الكائنات ومنها الإنسان:

اسم الكائن	عدد أزواج القواعد	نسبة الاكسونات	عدد الجينات
بكتريا <i>E- coli</i>	4×10^6	٪١٠٠	٢١٠
دودة <i>Caenorhabditis</i>	9×10^7	٪٢٥	$6 - 7 \times 10^3$
حشرة <i>Drosophila</i>	1.8×10^8	٪٣٣	$1 - 2 \times 10^4$
سمكة رئوية <i>Protopterus</i>	140×10^9	٪٠,٨	—
نيوت (برمائيات) <i>Triturus</i>	19×10^9	٪٣	—
الإنسان <i>Homo sapiens</i>	3×10^9	٪١٥	$6 - 7 \times 10^4$

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

ومن ناحية أخرى هناك قول يعزى الشكل العام الذي 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. ولا زالت الأجزاء غير معلومة الوظيفة من المادة الوراثية تشكل لغزاً أمام العلماء.

ويرجع الفضل في 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 ١ - ٨ من العدد رقم (١٢) لعام ١٩٧٧ من مجلة Cell.

ويربط البعض بين ظهور النواه - أى ظهور الخلايا حقيقيةات النواة Eukaryotes - وظهور أجزاء فى تتابعات حمض DNA لا أهمية لها فى عملية الترجمة ، فالنواه تضمن عدم حدوث الترجمة فى السيتوبلازم - حيث تقع الريبوسومات - إلا بعد تمام فصل التتابعات البيئية 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 (rRNA) Ribosomal RNA والنقل (t-RNA) .Transfer RNA

ويرتبط حمض DNA مع مركبات بروتينية تعرف باسم هستونات Histones لتكوين الكروماتين Chromatin الذى يشاهد عادة فى أنوية الخلايا فى الكائنات حقيقيةات النواة Eukaryotes . وتوجد هذه الهستونات على عدة طرز يرمز لها بالحروف والأرقام كما يلي : H1, H3, H4, H2A, H2B (شكل ١٥ ج). 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 كورنبرج 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) ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature نشر 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 ثقبوت 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 فى تركيب الكروماتين هى تراكيب بنايية ساكنة static ليس لها دوراً نشطاً، ولكن الدراسات العلمية أوضحت أن لهذه الهستونات دوراً أساسياً لضمان آلية تضاعف المادة الوراثية ونسخها وإصلاحها وبنائها فى هيئة كروموسومات.

وفى ٦ يناير ٢٠٠٠ كتب عالمان من فرجنيا مقالة أشارا فيها لأول مرة إلى أن هناك ما يسمى تحورات الهستونات Histone modifications لتكون ما سمي شفرات الهستونات Histone code التى تلعب دوراً هاماً فى نشاط المادة الوراثية.

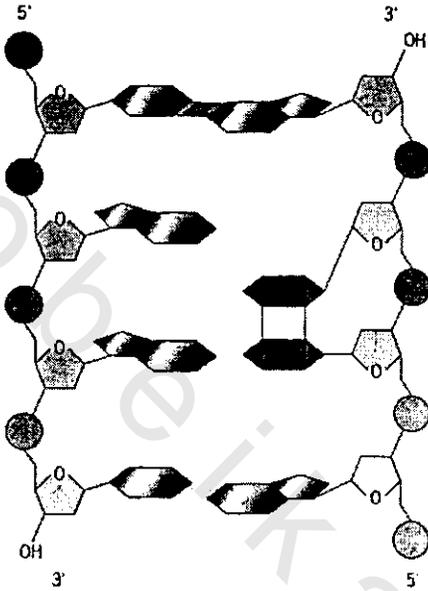
أما فى أوليات النواة Prokaryotes وفى الميتوكوندريا والبلاستيدات الموجودة فى خلايا حقيقيات النواة Eukaryotes فإن حمض DNA يوجد دون اتحاد مع البروتينات وهو ما يوصف بأنه naked DNA.

وهناك إنزيمات تقوم بإصلاح العيوب فى بناء حمض DNA التى تحدث أثناء تضاعفه Replication، وتعرف هذه باسم إنزيمات إصلاح المادة الوراثية "DNA repair enzymes". وقد فازت هذه الانزيمات بلقب جزئى العام The molecule of the year لعام ١٩٩٤ فى رأى 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 فى الشريط الجديد وجود شريط DNA مقابل مسجل عليه التركيب السليم للجزئى، وهو الشريط القديم. وفى أوليات النواة Prokaryotes يمكن لإنزيم الإصلاح التمييز بين الشريط الجديد المطلوب إصلاحه والشريط القديم المرجعى، على أساس ارتباط كثير من قواعد الشريط القديم «بمجموعات مثيل» Methyl groups، لا توضع فى الشريط الجديد إلا بعد فترة. ولا تعرف على وجه الدقة الآلية المناظرة فى مجموعة حقيقيات النواة Eukaryotes وقد قدر العلماء أن حوالى واحد فى الألف من مقدار العطب الناشئ فى الشرائط الجديدة تخطئها آلية الإصلاح مما قد ينتج عنه مشاكل صحية مثل التحول السرطانى والشيخوخة المبكرة. وإذا أصابت هذه الطفرات الخلايا التناسلية، فإتها تورث إلى الأجيال اللاحقة.

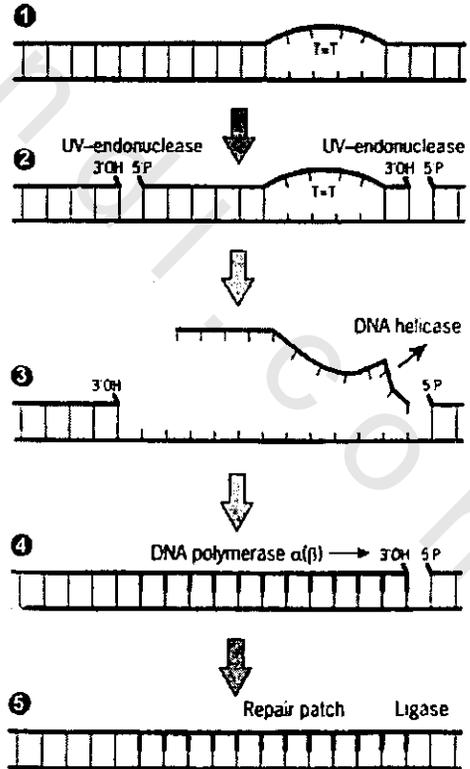
وعلى الجانب الآخر، فى مقالة نشرت عام ١٩٩٤ يقول «دانييل كوشلان» Daniel E. Koshland Jr. رئيس تحرير مجلة Science - حينئذ - «إنه إذا تم توريث الحمض النووى DNA بصورة متماثلة تماما دون تعديل فلن يكون هناك فرصة لحدوث التطور».

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

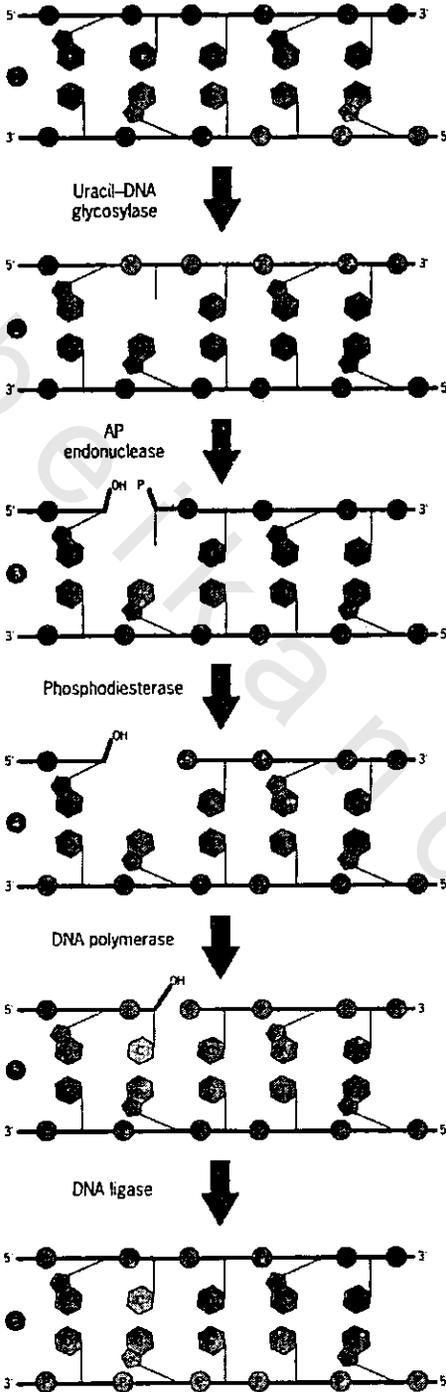
١ - الإصلاح ببتز النيوكليوتيدات Nucleotide Excision Repair



(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 ج) يوضح طريقة
 قص وإصلاح قاعدة نيتروجينية
 على Base excision repair
 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 بـبتر قاعدة Base - Excision Repair

وتتكفل هذه الآلية بإصلاح عطب بسيط ينشأ عن وضع قاعدة نيتروجينية غير مناسبة أثناء بناء الجزيء. مثل وضع اليوراسيل مقابل الجوانين بدلا من وضع السيتوسين. وفى هذا الصدد يقوم إنزيم glycosylase بفصل القاعدة النيتروجينية غير المطلوبة عن جزيء 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 هيكल الجزيء DNA backbone .

وهناك بعض الحالات المرضية فى الإنسان تنتج عن نقص آلية «الإصلاح بـبتر 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 والكيمائيات 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.

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

جين P53 والإصلاح

وفي ٢ مارس ٢٠٠٠ نشر ثمانية باحثين من اليابان بحث مفاده أن جينا يعرف باسم P53 R₂ - يقوم بتنظيمه الجين المعروف P53 - يحمل شفرات انزيم يسفر نشاطه عن إنتاج النيوكليوتيدات (dNTPs) deoxyribonucleotide triphosphates اللازمة لإصلاح وتخليق حمض DNA. ويعرف هذا الإنزيم باسم ribonucleotide reductase (RNR). وهكذا أضافت هذه الدراسة أهمية جديدة للجين P53 المعروف بأن طفوره يؤدي 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 الدروسوفيليا 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 أو البعد بين الجينان المتناظران alleles داخل النواة فى المرحلة البينية يحدد نمط تعبير هذا الجين، كما أوضحت دراسة نشرت فى عام ١٩٦٣ فى 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 وغللاف النواة Nuclear envelope وتحتاج مثل هذه الدراسات إلى تجهيزات معملية خاصة فضلا على الاستعانة بالحاسب الآلى والمعادلات الرياضية.

تأثير الموقع 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 لاقى هذه الظاهرة اهتمام العلماء - ومن ذلك دراسة أجرتها مجموعة من الباحثين فى أمريكا على الخميرة المسماه *Saccharomyces cerevisiae* ونشرت فى العدد رقم ٦٣ لعام ١٩٩٠ فى 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) ودرستان 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 كامبريدج بولاية ماساشوستس أن البروتين المسمى Sir 2 يقوم بنزع مجموعة الأستيل deacetylation من الحمض الأمينى ليسين lysine الداخلى 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 (NAD) Nicotinamide adenine dinucleotide لى 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 بالتحويلات الغذائية فى الجسم، فقد استنتج العلماء أن نقص السرعات الغذائية المتوفرة للفرد يمكن أن تساعد على توفير مركب (NAD) وبالتالي 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 الـ DNA أوكسى نيوكليوتيدات فى جزيئات حمض DNA ذو أهمية قصوى. إذ أن هذا التتابع كما سنرى يتحكم فى طبيعة سلاسل الأحماض الأمينية التى تخلقها الخلية، وبالتالي 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 بـ حمض 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 التى تقوم خلاياه بتخليقها، ومن المهم أن ندرك أن ترتيب هذه الأحماض فى كل سلسلة يعتمد على ترتيب الـ DNA أوكسى نيوكليوتيدات داخل جزء معين من حمض DNA المنسوط 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 +18 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 وبألية 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 جزيء حمض DNA الذى يتكون من سلسلتين من جزيئات تسمى «دى أوكسى نيوكليوتيدات». والفرق الأساسى بين هذه الوحدات يتحدد فى أن السكر الداخلى فى تركيب النيوكليوتيدات هو الريبوز Ribose، أما فى الـ دى 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 الأدينين

والجوانين والسيتوسين بالإضافة إلى قاعدة تسمى يوراسيل (Uracil (U (شكل ٢١ب). وهذه القاعدة الأخيرة لا توجد 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 تنكسر الروابط بين شريطيه ليتكون أمام أحدهما شريط من حمض m-RNA وتعرف هذه العملية باسم «النسخ Transcription» (شكل ١٨ ملون + شكل ٢١هـ). ولتحقيق ذلك فإن تتابع الذى 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 Thymin، ولكنه يحتوى بدلا منها القاعدة Uracil، وهذا يعنى أنه إذا وجدت على شريط حمض DNA القاعدة Adenine يتم جمع القاعدة Uracil أمامها، إما إذا وجدت على شريط حمض DNA القاعدة Thymin، فإنه يتم جمع القاعدة Adenine أمامها.

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

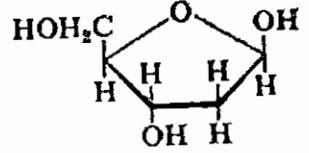
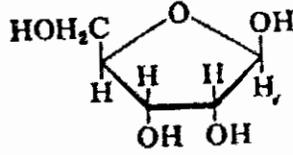
ويوصف شريط حمض m-RNA الذى سيقوم بتخليق سلسلة عديد الببتيد بأنه Sense Strand، ويوصف شريط حمض DNA الذى خلق هذا الشريط بأنه antisense.

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.

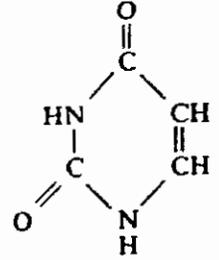
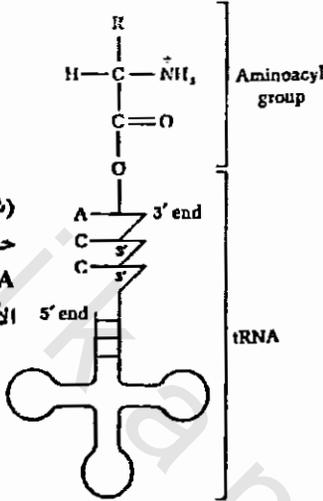
وقد اتضح من الدراسات المختلفة أن تتابع النيوكليوتيدات على جزئ حمض m-RNA يكون ما يسمى بالشفرات الوراثية genetic codes - حيث تتكون كل شفرة من ثلاثة نيوكليوتيدات متتابعة على هذا الجزئ - وتدل كل شفرة على حمض أمينى معين عند بناء سلسلة الأحماض الأمينية. فتتابع النيوكليوتيدات AUG مثلا يستحضر الحمض الأمينى ميثيونين - Methionine وتتابع النيوكليوتيدات GCU يستحضر الحمض الأمينى تريبتوفان Tryptophan، وهكذا ويمكن أن يكون للحمض الأمينى أكثر من شفرة واحدة. يحد أقصى ست شفرات، وفى هذه الحالة

(شكل ٢١ أ)

سكر الريبوز الداخلي في تركيب حمض RNA إلى اليسار، وسكر دي أوكسي ريبوز الداخلي في تركيب حمض DNA إلى اليمين



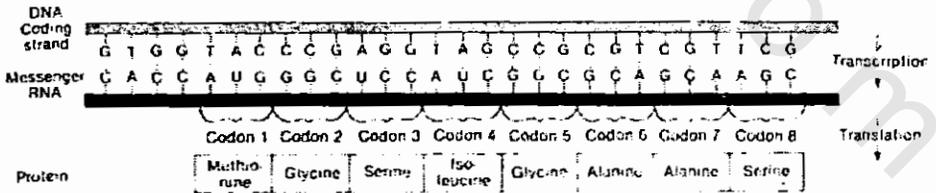
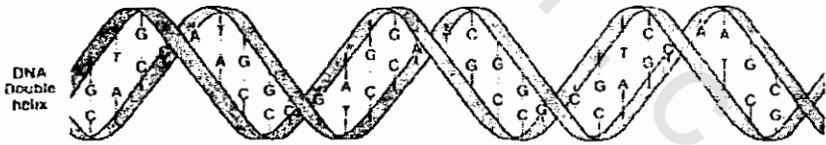
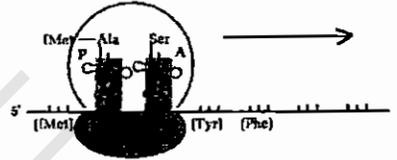
(شكل ٢١ ب) جزء حمض RNA الناقل t-RNA مرتبط بأحد الأحماض الأمينية



Uracil
(2,4-dioxypyrimidine)

(شكل ٢١ ب) جزء اليوراسيل وهي قاعدة نيتروجينية توجد في حمض RNA ولا توجد في حمض DNA

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



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

(شكل ٢١): حمض RNA وتخليق البروتينات

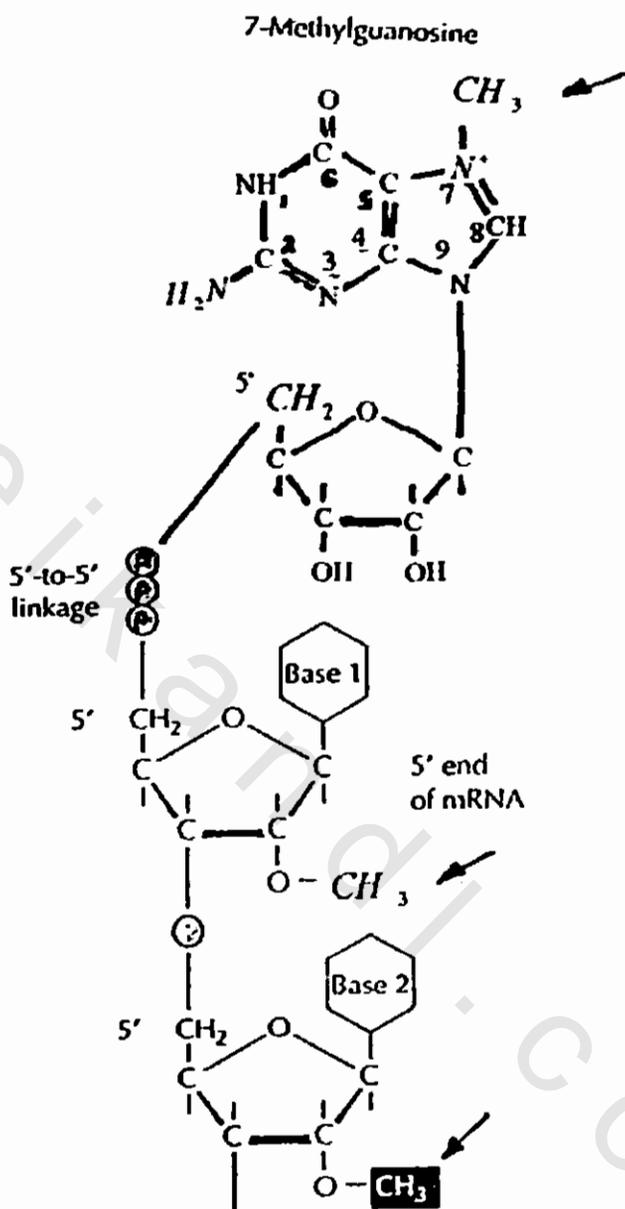
نجد أن النيوكليوتيديين الأولين من الشفرة ثابتان في معظم الشفرات الدالة على حمض أميني واحد. وفي الواقع فإن هناك ٦١ شفرة مختلفة تدل على العشرين حمض أميني المعروفة. وهناك ثلاث شفرات لا تدل على أى من الأحماض الأمينية - وهذه يطلق عليها اسم شفرات الإيقاف Stop Codons أو شفرات غير دالة Non-Sense codons. وقد نال العلماء الثلاثة كورانا ونيرنبرج وهولي H.G. Khorana, M.Nirenberg & R. Holley جائزة نوبل في عام ١٩٦٨ تقديرا لجهودهم في ابتكار طرق لتحديد الشفرات الوراثية الخاصة بكل حمض أميني. وفي حقيقتنا النواه يتم نسخ الجزء المطلوب من حمض DNA إلى حمض m-RNA أولى (غير ناضج) داخل نواة الخلية. والجزئ الناتج عن النسخ يحتوى على أجزاء تسمى إنترونات introns وهى مناطق لا يستلزم ترجمتها عند تخليق البروتينات. ويحدث فى داخل نواه الخلية تعديلات ثلاثة لجزئ حمض m-RNA المنسوخ حديثا. نوجزها فيما يلي :

(أ) فى كثير من الحالات نجد أن الطرف (3) لجزئ m-RNA زود بعدد من جزيئات الـدى أوكسى نيوكليوتيد المحتوية على القاعدة النيتروجينية Adenine يتراوح عددها بين ٢٠-٢٠٠ فيما يعرف باسم « الذيل عديد الأدينيلين Polyadenylic tail ». ويعتقد العلماء أن هذا التتابع يحمى جزئ m-RNA من التكسر تحت تأثير إنزيمات معينة فى السيتوبلازم .

(ب) كذلك يحدث فى داخل نواة الخلية تحور للطرف (5) لجزئ m-RNA فى حقيقتنا النواه وذلك بإضافة مركب 7-methylguanosine فيما يعرف باسم وضع القلنسوة Capping ، وكذلك بإضافة مجموعة «ميثيل» CH_3 عند ذرة الكربون رقم (٢) فى جزئ السكر فى الـدى أوكسى نيوكليوتيد الأول أو الأول والثانى عند الطرف (5) لجزئ m-RNA .

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

ويخرج جزئ m-RNA من النواه إلى السيتوبلازم بعد تحور نهايته وحذف الإنترونات . ومن الجدير بالذكر أن كل من ذيل عديد الأدينيلين والقلنسوة عند طرفى الجزئ لا يحدث لهما ترجمة فى السيتوبلازم عند تخليق البروتين. وتعتبر القلنسوة (m-RNA cap) هى الوسيلة التى تتعرف بها الريبوسوم على جزئ هذا الحمض فترتبط به ثم تنتقل الريبوسوم بعد ذلك إلى الشفرة البادئة لتبدأ عملية الترجمة ويوضح الجدول التالى الشفرات الخاصة بالأحماض الأمينية المختلفة وكذلك شفرات الإيقاف.



الطرف (5) لجزئ mRNA بعد تحوره في نواة الخلية فيما يعرف باسم Capping -- أي إضافة القلنسوة وهذا يشتمل على إضافة مركب 7-methylguanosine وكذلك إضافة مجموعة ميثيل CH_3 عند ذرة الكربون رقم (٢) لجزئ السكر في الذي أوكسى نيوكليوتيد الأول والثاني

الشفرة الوراثية Genetic Codes on m-RNA	اسم الحمض مختصرا	Amino Acid	الحمض الأميني
GCA GCU GCC GCG	Ala L	Alanine	الانين
CGA CGG AGA AGG CGC CGU	Arg R	Arginine	أرجنين
AAU AAC	Asn N	Asparagine	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

الشفرة 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 تعنى الحمض الأميني تربتوفان بدلا من كونها شفرة إيقاف، كما أن الشفرة AUA تعنى الحمض الأميني مثيونين بدلا من الحمض الأميني أيزوليوسين، والشفرتان AGA & AGG يعنى 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 (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 (r-RNA) Ribosomal RNA وهو يتكون فى النواة ليستقبل بروتينات معينة تم تخليقها فى السيتوبلازم حيث تتحد جزيئات هذا الحمض مع هذه البروتينات فى موقع النوية nucleolus داخل النواة، وبذلك تنشأ حبيبات تعرف باسم ريبوسومات Ribosomes - وهذه تخرج إلى السيتوبلازم، وتتكون كل ريبوسومة من وحدة صغيرة ووحيدة كبيرة small subunit and large subunit. والريبوسومات هى مواقع تخليق سلاسل الأحماض الأمينية التى 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 الذى 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 حمض m-RNA اسم «ترجمة» Translation لأنها تبني سلسلة من الأحماض الأمينية اعتمادا على سلسلة من الشفرات التى تتكون من نيوكليوتيدات، وبمعنى آخر فإن ترتيب الأحماض الأمينية فى سلسلة يعتمد على ترتيب الشفرات الوراثية فى حمض m-RNA - وتقف عملية الترجمة عند وصولها إلى أحد الشفرات غير الدالة، وتتم عملية ترجمه هذه فى منطقة السيتوبلازم بمشاركة الريبوسومات وحمض t-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 الإندوبلازمية إلى جهاز جولجي حيث تحدث تعديلات أخرى للمركب حتى يصل إلى صورته النهائية.

وقد يحدث اضطرابا في المادة الوراثية - أى فى حمض DNA لأسباب مختلفة، بما يؤدي 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 عمليتي النسخ والترجمة فيؤدي إلى عدم تكون سلاسل الأحماض الأمينية وفقا للمواصفات المطلوبة، فينتج عن ذلك أمراضا متعددة يصعب علاجها.

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

طريقة تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)

لمضاعفة المادة الوراثية

كثيرا ما يقتضى الأمر دراسة جزء معين من جزيء 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 حمض DNA) DNA amplification. ولإجراء عملية مضاعفة الجزيء، يلزم فك شريطى الجزيء 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 جزيء واحد. ويتكرر هذا الإجراء عدة مرات يتكون لدينا بمتوالية هندسية عدد كبير من جزيئات الحمض - تشبه كلها الجزيء الأصيل الذى بدأنا به.

ويرجع الفضل فى هذه التقنية - التى تسمى تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase Chain Reaction "PCR" إلى العالمين (مولس) Kary Mullis وفالونا Fred Falonna فى شركة Cetus Corporation فى كاليفورنيا - حيث قاما بنشرها فى عام ١٩٨٥، وهى تعتمد على استخدام انزيم بلمرة مأخوذ من بكتيريا (اشيرشياكولاي) *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 جزيء عن بعضهما تستلزم درجة حرارة تصل إلى ٩٠م°، 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 العمل بإضافة إنزيم 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 العوامل تستخدم فى السنوات الأخيرة إنزيم 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 جزيء، 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.

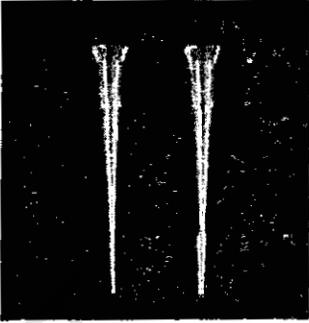
ويوضح شكل (٢٣ د ، هـ) أن تخليق شريط جديد من حمض DNA أمام شريط قديم فى أنبوبة يقتضى أن نزود التفاعل بجزء من الشريط الجديد ليرتبط مع جزء مقابل من الشريط القديم - وعندئذ فقط يبدأ استكمال الشريط الجديد فى التكوين عقب الجزء الذى أضفناه نحن.

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

ومن هنا فإن تفاعل PCR - كما ذكرنا سابق - يضاعف جزء من جزيء DNA يقع بين منطقتين من الجزيء 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 (3) إلى الاتجاه (5) - وهو عكس اتجاه الشريط القديم الذى يتكون وفقا له هذا الشريط الجديد.

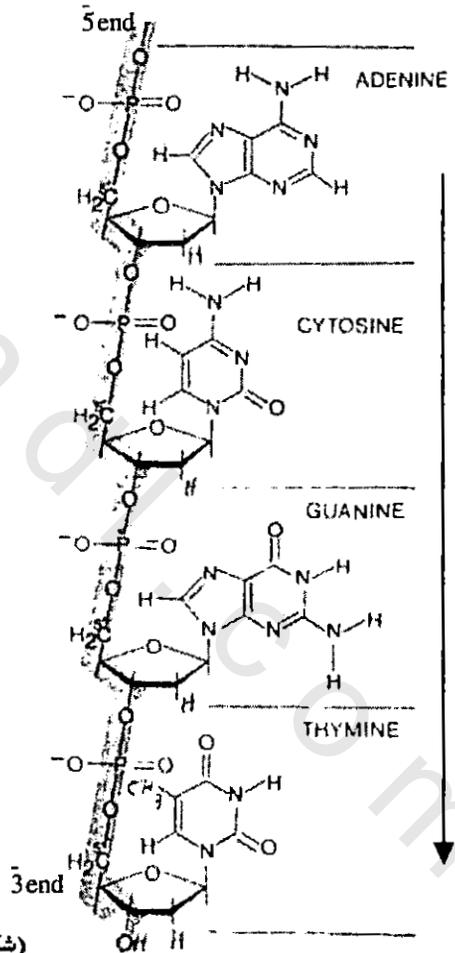
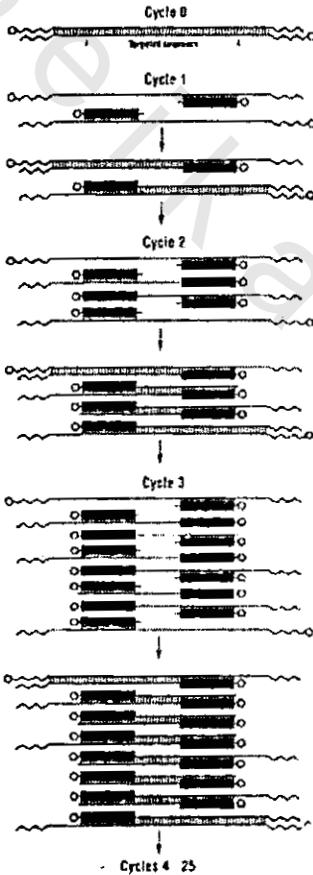
Pipet Tips



(شكل ٢٣ ب)

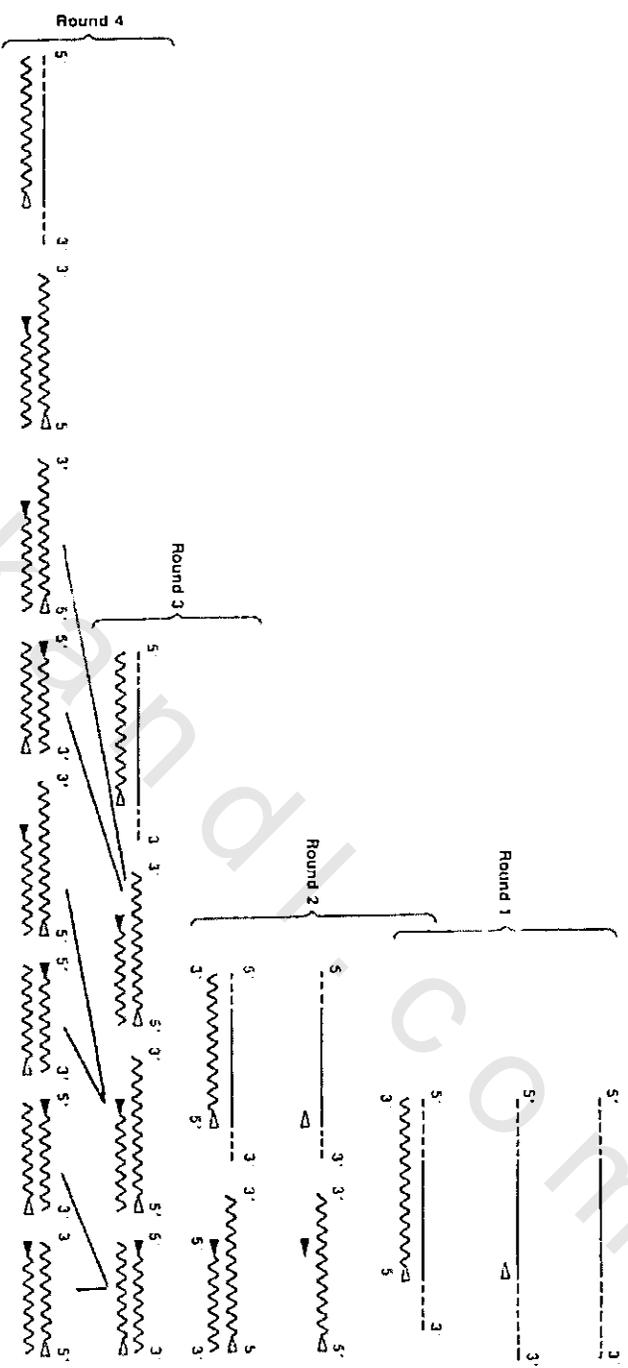


(شكل ٢٣ ا)



(شكل ٢٣ ج)

(شكل ٢٣ د) تتابع دورات إكثار جزيئات DNA في تقنية PCR. الأجزاء الداكنة في الرسوم تمثل البادئ primer أمام كل شريط DNA من الشريطين اللذان يكونا الجزيء



(مقال ٧٣ هـ) تتابع دورات إكثار جزيئات DNA في تقنية PCR. الماتات الصغيرة تمثل البواديء.
 لاحظ أن الرسم يبدأ بشرط واحد لخص DNA للتبسيط.

ومن المفترض أننا نوفر في الأنبوبة التي تجرى فيها عملية التضاعف كل من الدى أوكسى نيو كليوتيدات الأربعة التي ستبنى منها الأشرطة الجديدة، وهي:

deoxythymidine triphosphate (dTTP)

deoxycytidine triphosphate (dCTP)

deoxyadenosine triphosphate (dATP)

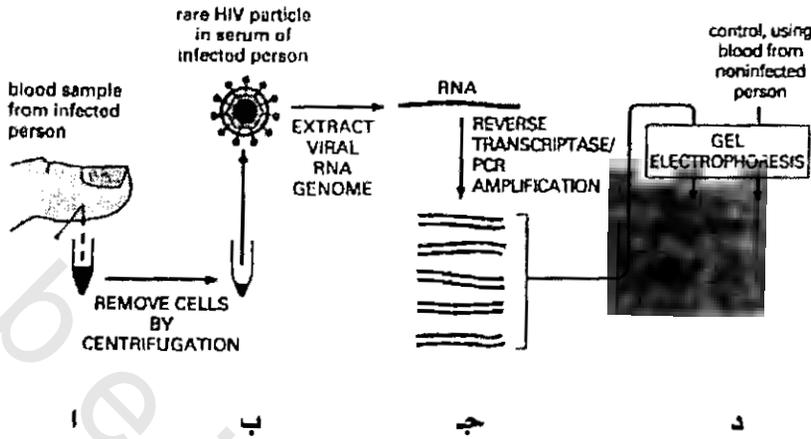
deoxyguanosine triphosphate (dGTP)

ويتم إدخال كل من هذه الدى أوكسى نيوكليوتيدات في بناء الشريط الجديد النامي لحمض DNA بعد فصل مجموعتي 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 تتعاطم الحاجة إليه في مواقف عديدة منها التشخيص الطبى عن تواجد ميكروبات معينة - وهنا يجرى إكثار للمادة الوراثية للميكروب. وقد تكون المادة الوراثية للميكروب هي حمض RNA وليس حمض DNA - كما في حالة فيروس الإيدز - وعندئذ يجرى في المعمل بناء شريط حمض DNA أمام شريط المادة الوراثية للفيروس - ثم يتم بناء شريط حمض DNA أمام شريط DNA الأول. ثم تجرى تقنية PCR لجزء 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 - دلييكو - 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 الثاليميا B-thalassemia. كما تستخدم هذه التقنية فى مجال الطب الشرعى حيث أنها ضرورية فى طرق الكشف عن مرتكبي 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 في الدم مثل فيروس مرض الإيدز، تؤخذ قطرات من الدم (أ) ويجرى لها طرد مركزي لفصل الخلايا عن البلازما ويتم الاستعناء عن خلايا الدم. فلو افترضنا أن الشخص مريض يجرى فصل لحمض RNA - من مصل الدم (ب) - الذي يكون المادة الوراثية للفيروس الإيدز ثم يجرى الحصول على حمض DNA من حمض RNA باستخدام إنزيم النسخ العكسي Reverse Transcriptase. يتم اكتشاف حمض DNA باستخدام تقنية PCR (ج) ثم يجرى للحمض النووي فصل كهربى جيلاتيني Gel electrophoresis (د) حيث يتم التعرف على شريط المادة الوراثية في لوح الجيلاتين. لاحظ أن اكتشاف المادة الوراثية يستلزم هنا توفر بادئ primer مناسب للفيروس المراد البحث عنه

ومن الجدير بالذكر أن الخبير (بابو) Pääbo استخدم هذه التقنية في 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 هي وسيلة لها ما بعدها، فهي ليست هدفا في حد ذاتها.

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

طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات

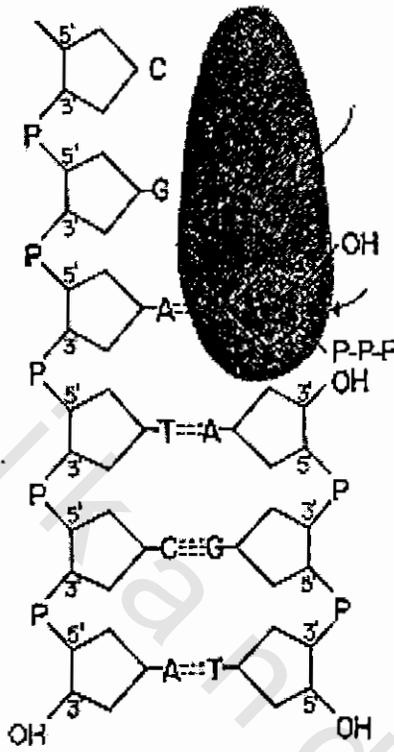
المكونة لمادة الوراثة DNA

سبق أن أوضحنا أن حمض DNA هو مادة الوراثة وأن هذا الحمض يتكون الجزيء 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 في جزيئات حمض DNA لكائن ما يعنى الكشف عن خصوصية المادة الوراثية لهذا الكائن. ويترتب على هذه المعرفة إمكانية غير مسبوقه 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 كمبريدج. 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 والتي 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 بادئ Primer وإلى طرز (دى أوكسى نيوكليوتيدات) deoxynucleotides الأربعة لتستخدم فى بناء شريط DNA.

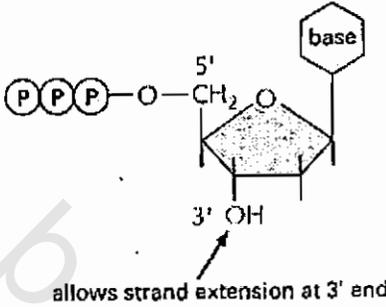
كما أود التذكرة بما سبق أن أوضحته فى الفصل السابق عند الحديث عن تكوين شريط جديد أمام الشريط القديم لجزيء DNA من أن إرتباط كل دى أوكسى نيوكليوتيد جديد مع الذى أوكسى نيوكليوتيد السابق عليه فى السلسلة الجديدة مشروط على وجود مجموعة (OH) متصلة مع ذرة الكربون رقم (٣) فى جزيء السكر الداخلى فى تكوين الذى أوكسى نيوكليوتيد السابق، فوجود مجموعة (OH) فى الجزيء السابق ضرورى لإضافة دى أوكسى نيوكليوتيد جديد. (شكل ٢٥).



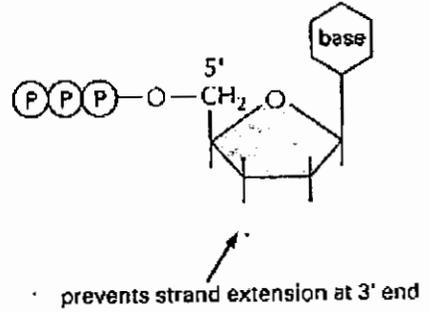
(شكل ٢٥) نمو جزء من خريط حمض DNA جديد أمام شريط آخر قديم يوضح ضرورة وجود مجموعة OH كاملة عند الطرف (3') للشريط حتى يمكن إضافة دي أوكسي نيو كليو تيد جديد عند هذا الطرف

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

(B) deoxyribonucleoside triphosphate



(A) dideoxynucleoside triphosphate



(شكل ٢٦)

dideoxythymidine triphosphate (dd TTP)

dideoxycytidine triphosphate (dd CTP)

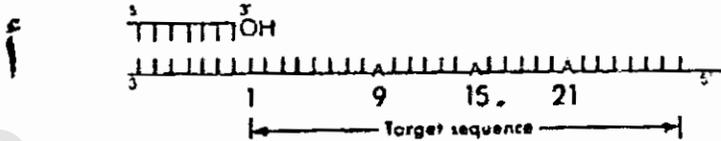
dideoxyadenosine triphosphate (dd ATP)

dideoxyguanosine triphosphate (dd GTP)

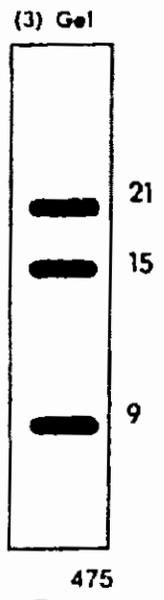
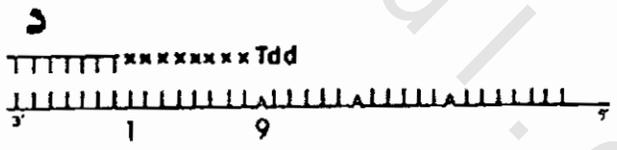
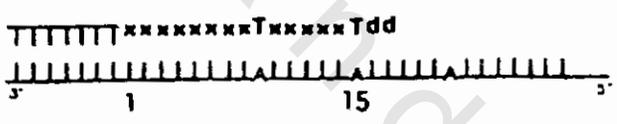
وميزة هذه المركبات هي عدم وجود مجموعة (OH) في ذرة الكربون رقم (3) في جزيء السكر الخاص بها. فإذا ما ارتبط أى من هذه الجزيئات في شريط DNA فإنه يتعذر بعد ذلك ارتباط أى deoxynucleotide لاحق، وبذلك تقف عملية نمو الشريط DNA عند هذا الحد. وغنى عن القول أن هذه المركبات الأربعة الموضح أسمائها فيما سبق يتم إدخال أى منها في الشريط الجديد النامي لحمض DNA بعد فصل مجموعتي فوسفات من كل منها كما في الحالة العادية.

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

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



ب



(شكل ٢٧) طريقة سانجر لتحديد تناوبات الجزيئات في المادة الوراثية

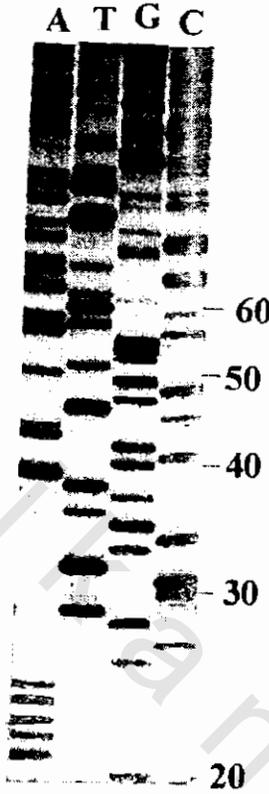
(أ) شريط DNA وقد ارتبط به البادئ primer الذى يحتوى طرفه (3') على مجموعة (OH) كاملة حتى يتم ضمان نمو الشريط الجديد. يوضح ضرورة وجود مجموعة OH كاملة عند الطرف (3') للشريط حتى يمكن إضافة دى أوكسى نيوكليوتيد جديد عند هذا الطرف

(ب) الشريط الجديد ينمو بصورة طبيعية حتى يجيء جزء الداي دى أوكسى نيوكليوتيد فى الموقع (٢١)

(ج) شريط جديد آخر ينمو بصورة طبيعية حتى يجيء جزء الداي دى أوكسى نيوكليوتيد فى الموقع (١٥)

(د) شريط جديد ينمو بصورة طبيعية حتى يجيء جزء الداي دى أوكسى نيوكليوتيد فى الموقع (٩). فى أقصى اليمين القطع DNA الثلاث مفصلة على الجيلاتين وبذلك يمكن تحديد مواقع التساعدة 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 (3') لجزء 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 النيوكليوتيدات الجديدة فى بناء الأشرطة الجديدة - ولكن عملية بناء أى شريط ستتقف إذا أخذ جزء (داى داى نيوكليوتيد) فى بناء الشريط الجديد. وحدوث هذا الاحتمال الأخير يتم عشوائيا ويؤدى ذلك إلى أن الجزيئات الجديدة ستكون متفاوتة فى 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 كهريائى 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 الكهريائى إلى انفصال قطع الحمض النووى فى شرائط فى كل حارة فى الجيلاتين حسب أطوالها. وتعتبر شرائط كل حارة عن تواجد أحد النيوكليوتيدات. ويمكن عن طريق تتبع النيوكليوتيدات فى الحارات الأربع للجيلاتين معرفة (قراءة) ترتيب النيوكليوتيدات المكونة للقطعة من جزيء DNA المستخدمة. (شكل ٣١).
- وتجدر الإشارة إلى أن ماكسام وجيلبرت A. Maxam and W. Gilbert من جامعة هارفارد كانوا قد ابتكروا طريقة أخرى للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الحمض النووى DNA. ونشروا 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 كشف detector ملحق بالجهاز - وهذا يعتمد على كتلة كل منها - يمكن تحديد التتابعات. وتعمل شركة Sequenom Inc فى (سان دييجو) على توظيف هذا الجهاز فى تشخيص الأمراض الوراثية.

وقد حمل لنا عدد ١٦ أكتوبر (١٩٩٨) من مجلة Science استشرافا للمستقبل فى ابتكار وسيلة لتصغير miniaturization مستلزمات تقنية طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية ليصبح فى الإمكان استخدام رقائق Chips تحوى السوائل اللازمة بقدر ضئيل جدا microfluidics. ولن يزيد حجم الرقاقة - التى تقوم بمقام معمل كامل - عن حجم راحة اليد.

ومن الجدير بالذكر أن العالم البيولوجى (هود) Leroy Hood وزملائه فى معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا (Caltech) كانوا قد ابتكروا تكنولوجيا تعيين تتابعات الجزيئات فى حمض DNA آليا وذلك فى الثمانينيات. وفى هذه الماكينة تعطى كل من الدى أوكسى نيوكليوتيدات الأربعة لونا يميزها. وقد قامت مؤسسة PE Corp فيما بعد بصناعة الماكينة وتسويقها. وتتعاون هذه المؤسسة - ورئيسها هنكابيلر Michael Hunapiller مع مؤسسة سسيليرا Celera - ورئيسها كريج فنتر Craig Venter معاً من أجل كشف تتابعات الجينوم البشرى وعدد آخر من الكائنات.

المادة الوراثية وإنزيمات القصر خرائط القصر - مكتبة الجينات

فى عددها الصادر فى ٢٨ ديسمبر ١٩٩٨ قال (شارون بجلى) Sharon Begley المحرر بمجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية أنه (إذا كان رمز أو تيممة العلم فى وقت ما هو السحابة التى على شكل عيش الغراب Mushroom Cloud الناتجة عن انفجار القنبلة الذرية، فإن الحلزون المزدوج لجزء حمض DNA أصبح الآن هو رمز العلوم).

وقد صدقت المجلة الأمريكية فى رصد هذا التحول نظراً للدور المتعظم الذى تلعبه نتائج الدراسات التى تجرى على المادة الوراثية لمختلف الكائنات والذى من المتوقع أن يستشعره كل فرد على هذا الكوكب.

وقد كان لاكتشاف إنزيمات القصر Restriction enzymes دوراً هاماً فى فتح آفاق متعددة أمام العلماء فى مجال تفهم آلية نقل الصفات الوراثية وتفهم آليات عمل الجينات، ومن ثم نشأ ما يسمى بالهندسة الوراثية وغير ذلك من تقنيات أحدثت ثورة فى مجال العلوم البيولوجية.

فى عام ١٩٧٠ استطاع العالم الأمريكى سميث Hamilton O. Smith فصل إنزيم من بكتيريا اسمها العلمى هييموفيلاس إنفلونزى *Hemophilus influenzae* من السلالة (d) يمكنه أن يقطع جزء DNA عند تتابع معين من ستة نيوكليوتيدات، وقد سمي هذا الإنزيم Hind II (حروف الاسم مصدرها الكلمات التى تحدد جنس ونوع وسلالة البكتيريا). وقد نشر (سميث) وزملاء له نتائج الدراسة فى مقالين فى العدد رقم (٥١) لعام ١٩٧٠ فى مجلة J. Mol. Biol. وقد توالى فيما بعد اكتشاف ما يزيد على ٣٠٠ إنزيم فى أنواع مختلفة من البكتيريا حيث يقوم كل إنزيم منها بقطع جزء DNA بطريقة معينة وعند تتابعات معينة من النيوكليوتيدات. وقد عرفت هذه الإنزيمات باسم (إنزيمات القصر) Restriction Enzymes. وقد فتح استخدام إنزيمات القصر آفاقاً واسعة أمام تكنولوجيا توظيف المادة الوراثية. وقد حصل العالم (سميث) على جائزة نوبل فى الطب أو الفسيولوجيا فى عام ١٩٧٨ تقديراً لذلك.

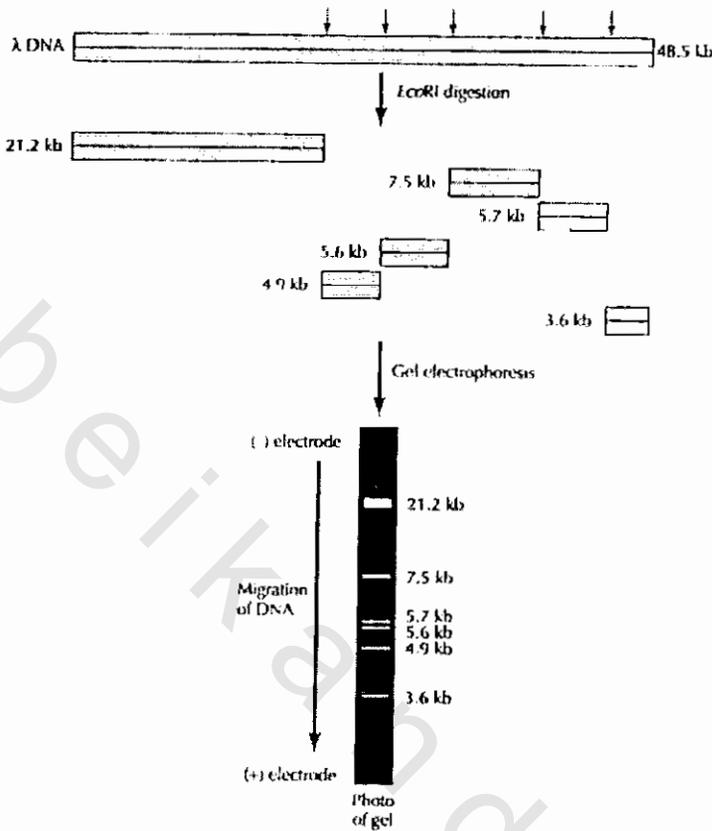
وحقيقة الأمر أن البكتيريا تستخدم إنزيمات القصر لتفتيت المادة الوراثية DNA للفيروسات التى تغزوها، وبذلك تحد البكتيريا من قدرة الفيروسات على التزايد داخلها وتقتصر من فعاليتها. ومن ثم سميث هذه الإنزيمات باسم إنزيمات القصر. وقد يتساءل المرء: أليس واداً أن تؤثر هذه الإنزيمات على المادة الوراثية للبكتيريا ذاتها؟ والرد هو أن ذلك غير وارد حيث أن البكتيريا تغير من طبيعة التركيب الكيمائى للمواقع فى مادتها الوراثية التى يمكن للإنزيم أن

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

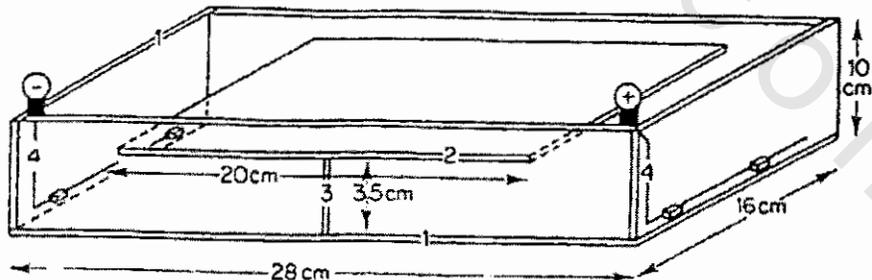
وتختلف طريقة قطع إنزيم القصر لجزء حمض DNA، فقد يكون القطع مستقيماً فيكون طرفي القطع كليان (blunt or flush ends) وقد يكون القطع مورباً staggered حيث يكون طرفي القطع مائلان. وقد لوحظ أن التحام أطراف حمض DNA الموربة يكون أسهل مما دعى إلى وصف طرفي القطع بأنها (نهايات لاصقة) Sticky ends. وتصدر الإشارة إلى أن ترتيب النيوكليوتيدات السائبة في أحد الشريطين هو نفسه في الشريط الآخر ولكن في الإتجاه المعاكس، ولذا فإن ترتيب النيوكليوتيدات على جانبي القطع يوصف بأنه (مقروء الاتجاهين) Palindromic. والجدول المرفق يوضح أسماء أربعة من إنزيمات القصر واسم البكتيريا التي تنتجها، وتتابع النيوكليوتيدات الذي يعمل عنده كل إنزيم. ويلاحظ أن أطراف منطقة القطع في الثلاثة أمثلة الأولى تتميز بأنها موربة بينما طرفي منطقة القطع في المثال الأخير مستقيمة.

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

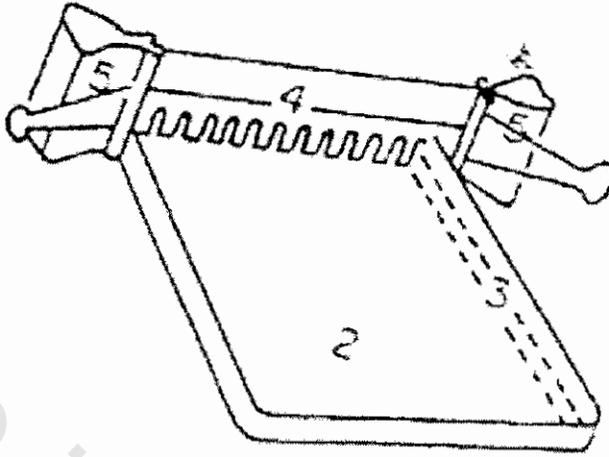
ويوصف تقطيع المادة الوراثية بإنزيمات القصر بأنه (هضم) Digestion. ويوضح (شكل ٣٢) قيام إنزيم القصر EcoRI بتقطيع جزيء DNA في خمسة مواقع لينتج ست قطع من DNA مختلفة الأحجام. ويمكن فصل هذه القطع بعضها عن بعض باستخدام تقنية تعرف باسم (الفصل الكهربائي في الجيلاتين) Gel electrophoresis. وفي هذا المثال يستخدم لوح رقيق خاص من الجيلاتين يوضع في حوض مسطح يتصل من ناحية بقطب كهربى موجب، ومن ناحية أخرى بقطب كهربى سالب. ويغمر لوح الجيلاتين في الحوض المملوء بسائل معين. ويجهز في 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 في الجيلاتين أمام الحفرة ما يسمى حارة Lane.



(شكل ٣٢) شكل تخطيطى يوضح (هضم) جزىء حمض DNA باستخدام إنزيم القصر EcoRI ثم فصل القطع الناتجة عن طريق الفصل الكهربى الجيلاتينى gel electrophoresis فتجرى كل قطعة فى الجيلاتين من أعلا (حيث القطب السالب) إلى أسفل (حيث القطب الموجب) وذلك لسافة 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 slots 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 (بروميدي الإثديام) Ethidium bromide، وميزه استخدام هذا الصبغ أنه يشع ضوءاً فلورسنتياً Fluorescent برتقالياً لامعاً 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 صغيراً يفضل استخدام جيلاتين يعرف باسم بولى اكريلاميد polyacrylamide gel، وإذا كان حجم القطع كبيراً ينصح باستخدام جيلاتين يعرف باسم (أجارون) Agarose gel.

وتتلخص خطوات العمل فى تشغيل الكهرياء 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 تجرئها 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 ضوءاً يرتقاليا 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 تحويه من نيوكليوتيدات) بوسائل معينة.

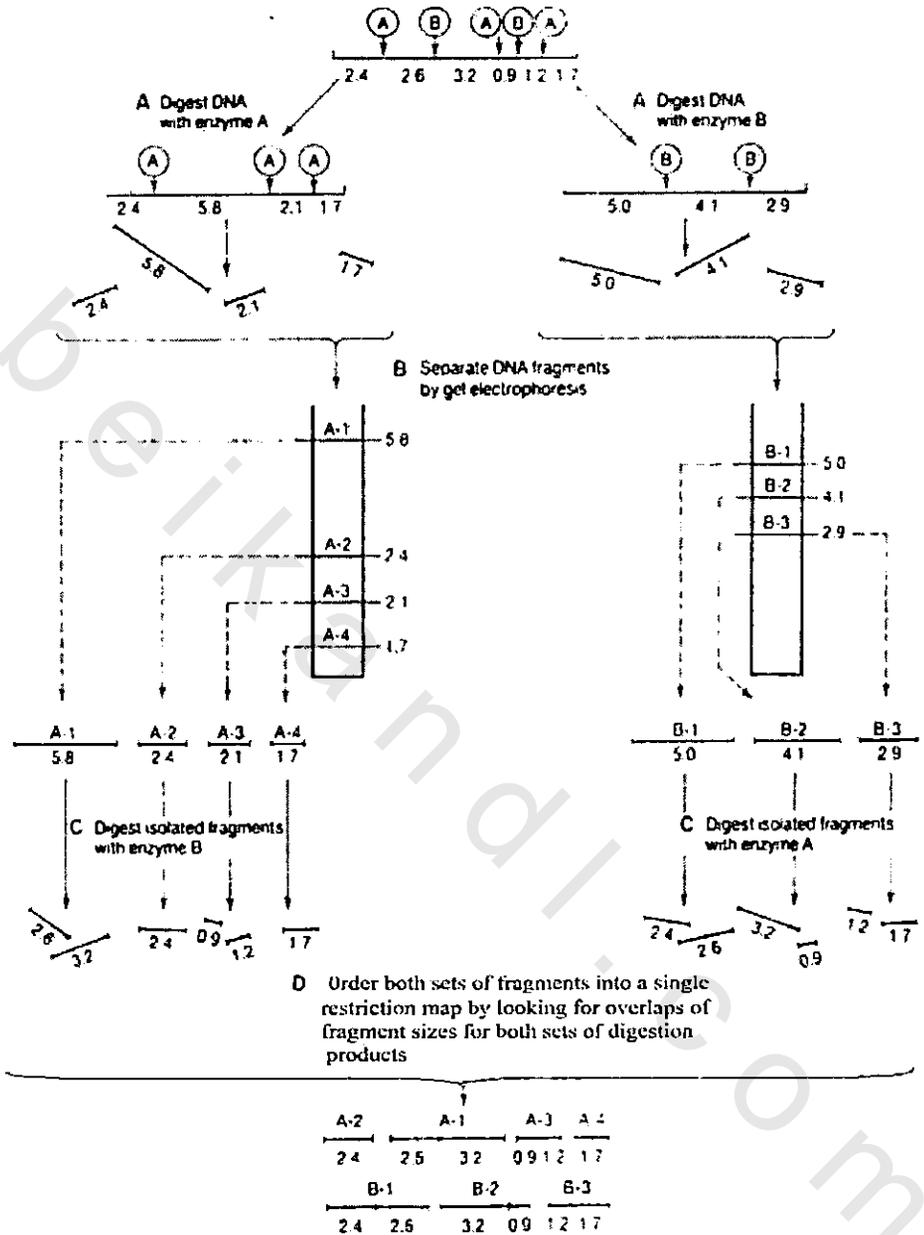
تقتضى كثير من الدراسات المتعلقة بالحمض النووى DNA القيام بتقطيع جزئى الحمض النووى إلى قطع صغيرة نسبيا fragments يتم التعامل معها، إلا أن ذلك يستلزم تجميع هذه القطع مرة أخرى بالترتيب نفسه. ومن هنا يشكل التعرف على الترتيب السليم للقطع هدفاً أمكن للعلماء تحقيقه عن طريق خرائط القصر. وقد سميت خرائط القصر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

ويوضح (شكل ٣٧) طريقة إجراء خريطة القصر حيث يبدأ العمل بتقطيع الجينوم بإنزيم قسر (B) يقوم بعملية التقطع فى أماكن محددة خاصة به فينتج لدينا عدد من القطع (عددها ٣ فى هذا المثال)، ثم يجرى لها فصل كهربى Electrophoresis. ثم تستعاد 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 جزئى الحمض النووى ولكن باستخدام إنزيم القصر (A) أولاً 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) أولاً بالقطع الناتجة من استخدام الإنزيم (A) أولاً. فنلاحظ وجود تتابعات متراكبة تساعد على معرفة الترتيب الصحيح لهذه القطع.

ولكل نوع من الكائنات خريطة قسر 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 والجييون. وقد تشابهت خريطة القصر الخاصة بالإنسان مع تلك الخاصة بالشمبانزى، بينما تباعد الشبه بينها وبين خريطة القصر الخاصة بالجييون. وهذا يتفق مع كل الدراسات الأخرى المعنية بدرجات القرى 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 في أعلا الشكل تحتوى على ١٢ ألف من أزواج القواعد (٢,٤ + ٢,٦ + ٢,٩ + 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.

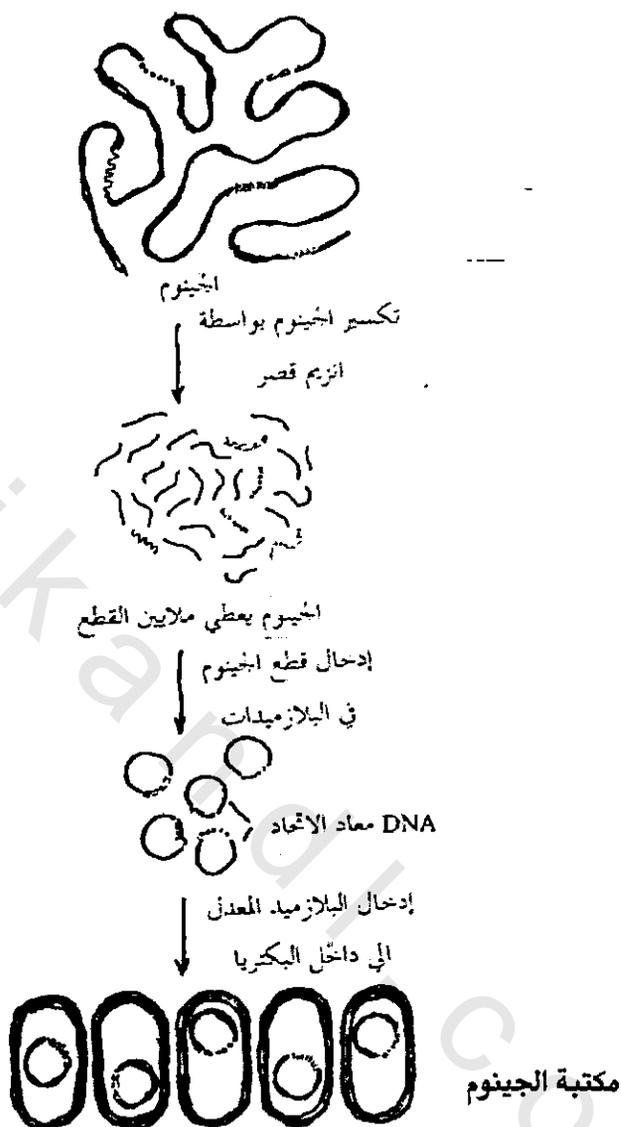
ويتم تقطيع الجينوم باستخدام احد إنزيمات القصر، وإذا أريد الحصول على قطع صغيرة الحجم استخدم أحد إنزيمات القصر التى تقوم بالقطع عند نيوكليوتيدات أربعة معينة Tetranucleotide مثل الإنزيم Hae III الذى يقوم بالتقطيع عند التتابع GGCC أو الإنزيم Sau 3A الذى يقوم بالتقطيع عند التتابع GATC. تفصل بعد ذلك قطع الجينوم بعضها عن بعض باستخدام الفصل الكهربى الجيلاتينى gel electrophoresis، ثم تحمل القطع على (فيروس لامدا) λ virus. وفى حالة الجينوم البشرى (3×10^9 كيلوباز - تقطع إلى حوالى 200,000 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 20 - 25 كيلوباز، ولذا فإن كروموسوم الخميرة الاصطناعى (Yeast Artificial chromosome (YAC) يستخدم مع القطع الكبيرة حيث يمكنه حمل قطع يتراوح حجمها من 100 - 1000 كيلوباز (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 (cDNA library) Complementary DNA library

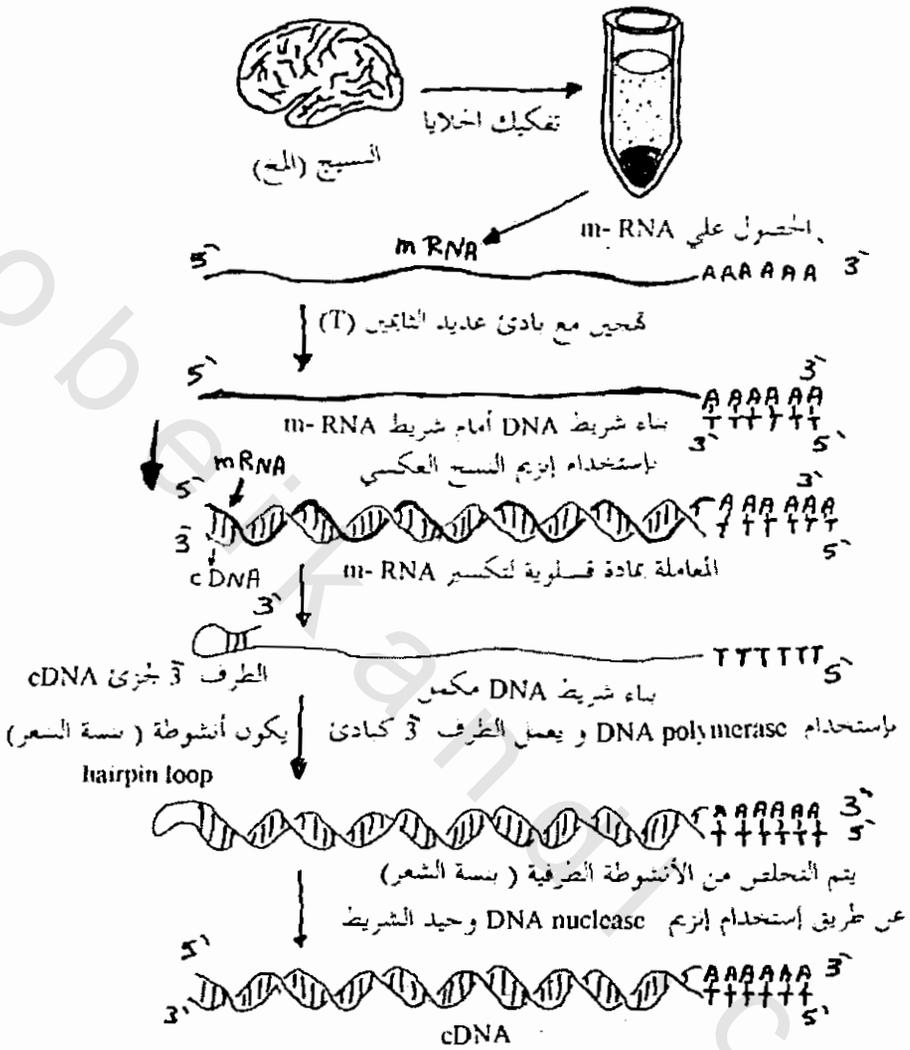
الغرض من تجهيز هذه المكتبة بصفة عامة هو نفس الهدف الذى من أجله تعد مكتبة الجينوم، ولكن مكتبة حمض (c DNA) تجهز بطريقة مختلفة عنها فى اعتبارات معينة.

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 بادى primer يتكون من عدد من القواعد (T) ليتقابل مع طرف جزيء m-RNA الذى يتميز باحتوائه على ذيل من القواعد (A) وهى المنطقة المعروفة باسم polyadenylic tail، ويلاحظ أن الطرف (3) لجزيء 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 .

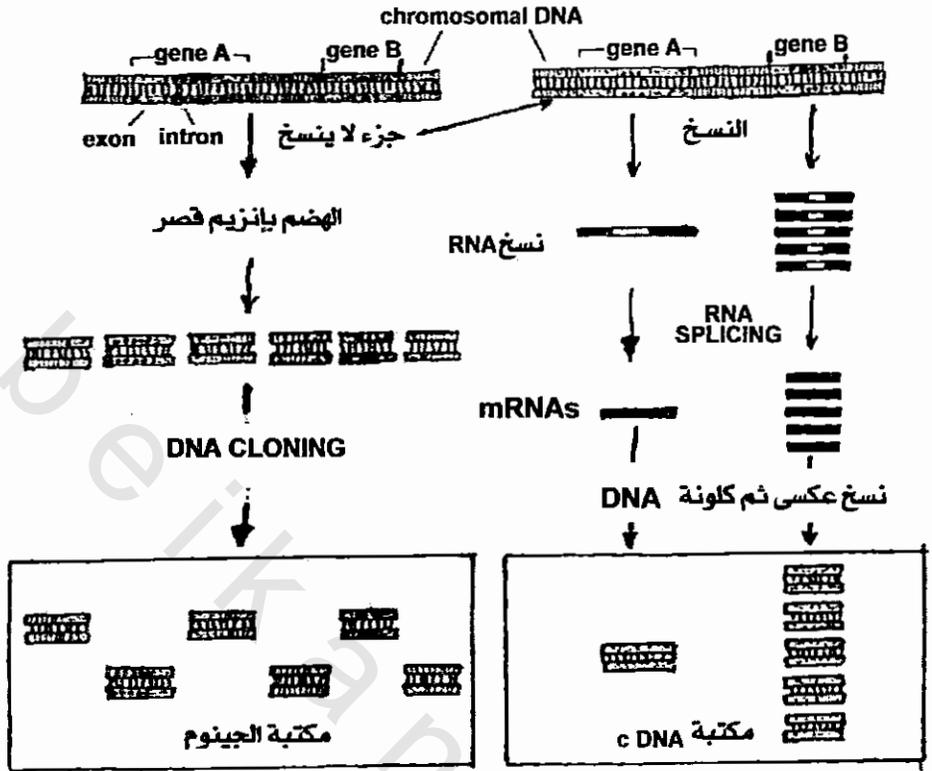


خطوات إعداد مكتبة الجينوم

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 في مرحلة لاحقة في بناء مكتبة cDNA



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

الجين A لا ينسخ كثيرا في هذا الطراز من الخلايا بينما الجين B ينسخ كثيرا ، وكلا الجينين  يحتويان على introns .

في مكتبة الجينوم (إلى اليسار) كل من introns والأجزاء التي لا تنسخ  توجد في ناتج الكلونة. أما في مكتبة cDNA (إلى اليمين) فإن introns  ستزال في خطوة تالية بفضل RNA Splicing لتكوين m-RNA ناضج . كذلك فإن الأجزاء التي لا تنسخ لن تمثل في m-RNA الناتج الذي يجرى نسخه عكسيا إلى cDNA تتم كلونتها. الأجزاء الناتجة في هذه الحالة ستحتوي على الجينات بصورة متصلة. ولأن الجين B يتم نسخه كثيرا في هذا الطراز من الخلايا فإنه سيمثل كثيرا في مكتبة cDNA على عكس الجين A الذي لا ينسخ كثيرا في هذا الطراز من الخلايا .

وتتميز هذه المكتبة عن مكتبة الجينوم بما يلي :

- أن المكتبة تحتوى على إكسونات exons فقط، وهى الأجزاء المكونة للجينات، وبالتالي فالجين يوجد بطريقة غير متقطعة، وبالتالي 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 .

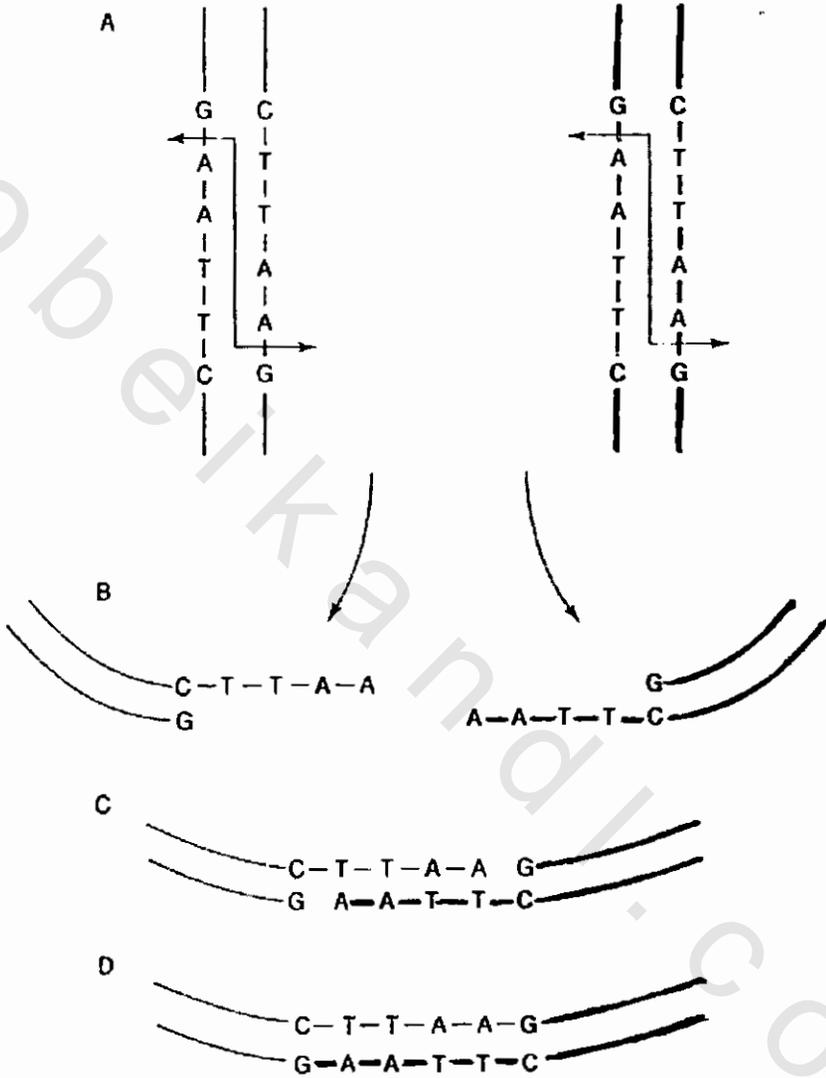
التقنيات الحديثة فى التعامل مع المادة الوراثية

على مدى العقود الثلاثة من القرن العشرين تطورت التقنيات المتعلقة بدراسات المادة الوراثية تطوراً كبيراً بما أدى إلى ثورة فى المعلومات فى مجال الوراثة الجزيئية، وفتح آفاق جديدة فى المجالات الزراعية والطبية مثل الحصول على اللقاحات Vaccines والهرمونات Hormones وتشخيص الأمراض الوراثية والأمراض الطفيلية فى الإنسان وحيواناته النافعة. وتحتاج المعامل التى تقوم بهذه الدراسات إلى تجهيزات وأجهزة وأدوات معملية خاصة فضلاً على مواد كيميائية وانزيمات على درجة عالية من النقاوة كما أن الجينات ونواقل الجينات Vectors وسلالات البكتريا المستعملة يتم الحصول عليها من شركات علمية متخصصة فى هذا المجال.

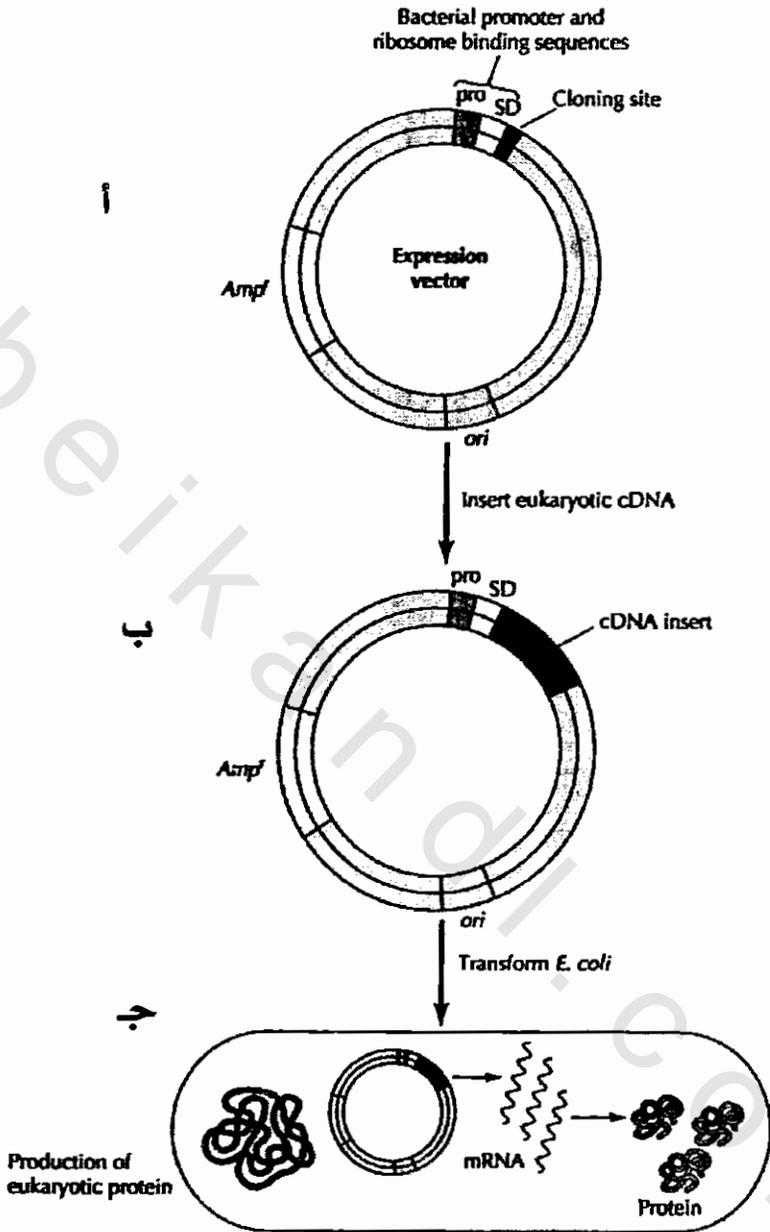
وقد بادرت بممارسة بعض هذه التقنيات كثير من مواقع البحث العلمى فى مصر مثل مركز البحوث الزراعية والمركز القومى للبحوث بالدقى ومركز بحوث جامعة الإسكندرية ومعامل ومراكز بحوث البيوتكنولوجى والبيولوجيا الجزيئية فى بعض كليات العلوم والطب والصيدلة والطب البيطرى والزراعة بالجامعات المصرية. حيث تم تجهيز هذه المراكز والمعامل باحتياجاتها المعملية، كما أرسل عدد من البعثات لهذا الغرض إلى الدول المتقدمة فى هذه الدراسات. والحق فإن الرواد من أبناء مصر فى هذا المجال يبذلون جهوداً عملاقة من أجل تعلم وتعليم هذه التقنيات الحديثة، إلا أن الأمر يحتاج إلى تجميع الجهود وفق خطة عامة ذات أهداف محددة مرتبطة بطموحاتنا الاقتصادية بعناصرها الصحية والزراعية والصناعية والبيطرية. وقد تم عرض بعض هذه التقنيات فى مواقع أخرى من هذا الكتاب، وفيما يلى نبذة 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، ولكى يتم ربط جزيئان من حمض DNA معاً، لا بد أن يتم قطع (أو هضم digesting) كل منهما باستخدام إنزيم القصر نفسه حتى تتوالف منطقة قطع أحدهما مع منطقة قطع الجزيئ الآخر. ويقصد بالتوالف هنا أن يتوافق ارتباط القواعد النيتروجينية (شكل ٣٨)، ويمكن بهذه الطريقة ربط المادة وراثية لأنواع مختلفة من الكائنات البعيدة عن بعضها من الناحية التصنيفية. ويلزم إنزيم «ليجيز Ligase» لتحقيق هذا الربط. وتعرف هذه التقنية بصفة عامة باسم «تقنية القص واللصق» أو تقنية اللحام Welding.



(شكل ٣٨) حمض DNA من مصدرين مختلفين يجرى 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 يحتوي على (الدافع) promoter مما يعني أن إتحاد الجين المنقول مع الناقل (ب) يضمن نسخ الجين المنقول إلى m-RNA ثم ترجمته إلى بروتين إذا ما أدخل الناقل إلى البكتيريا (ج).

ويرجع الفضل في الحصول على حمض DNA معاد الاتحاد لأول مرة إلى العالم الأمريكي «بول برج» Paul Berg، وقد حصل «برج» على جائزة نوبل في عام ١٩٨٠ تقديرا لذلك.

وقد أدت تطبيقات تقنية حمض DNA معاد الاتحاد في إتجاهات متعددة إلى نشأة تيار جديد من الدراسات التي عرفت باسم «الهندسة الوراثية Genetic engineering». وقد تمكن العلماء من خلال ذلك من الحصول على كائنات معدلة جينيا Genetically-modified Creatures فأصبح لدينا بكتريا معدلة الجينات، ونباتات معدلة الجينات، وحيوانات معدلة الجينات، فاكستبت هذه الكائنات بذلك خصائص وصفات لم تكن لها، واستطاع الانسان أن يوظف ذلك لصالحه، ويوضح الشكل الملون رقم (٣٩) نقل جين الإنسولين من كروموسوم بشري إلى بلازميد البكتيريا بعد أن تم قص كل منهما بإنزيم قصر. وبعد ذلك يتم إدخال هذا البلازميد المعدل إلى البكتيريا بغرض إكثار جين الإنسولين. ويوضح الشكل رقم (٤٠) نموذجا آخر قام فيه البلازميد المعدل بإنتاج m-RNA والذي ترجمت شفراته - داخل البكتيريا - إلى البروتين المطلوب. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المطلوب نقله لابد أن يوضع في موقع معين في البلازميد حتى تتوفر له الآلية للعمل.

وقد أنشئت شركات عالمية لإستثمار الهندسة الوراثية وأنفقت بلايين الدولارات في هذا المجال. ومن هذه الشركات :

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

ومن التجارب الشهيرة في مجال نقل جين إلى البكتريا بغرض توطينه فيها لأغراض علمية متعددة ما استخدمت فيه الفيروسات والبلازميدات كنواقل Vectors لهذا الجين حيث يتم ربط الجين المطلوب مع المادة الوراثية للفيروس أو البلازميد. ويمكن تمييز هذه النواقل إلى نواقل استنساخ Cloning Vectors تقوم بمضاعفة الجين Gene replication or gene Cloning ، وطراز آخر يعرف باسم «النواقل المعبرة» Expressive vectors وهذه تكون مجهزة بالآلية اللازمة لنسخ Transcription الجين إلى حمض m-RNA وهذا بدوره تتم ترجمته Translation إلى البروتين، وبذلك يكون الجين قد عبر عن نفسه.

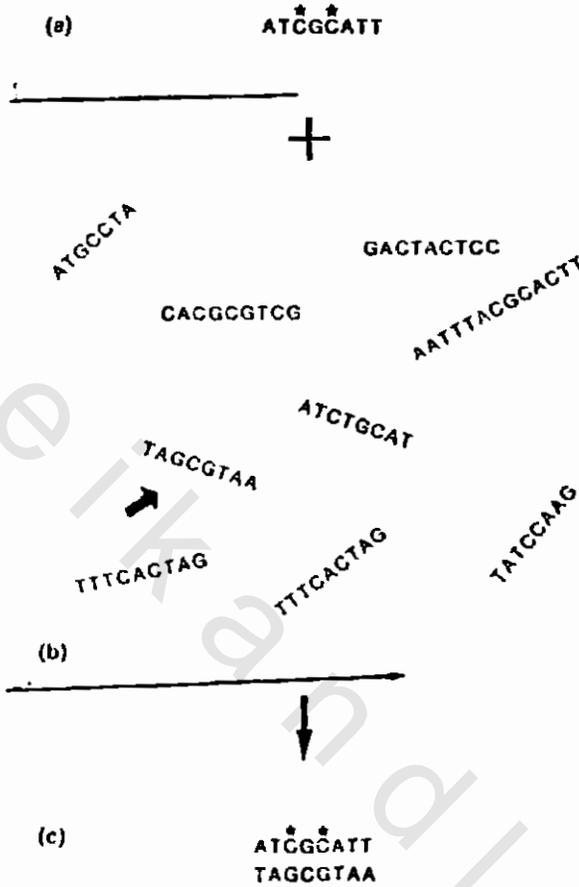
وفي كثير من التجارب يجري إدخال الناقل Vector الحامل للجين المطلوب إلى داخل البكتريا، وتسمى هذه الخطوة Transformation ويتم ذلك بمعاملة البكتيريا بمحلول كلوريد كاليسيوم أو بإخضاعها لتيار كهربائي تحت ظروف خاصة فيما يعرف باسم electroporation ويسمى الجهاز المستعمل electroporator وتوصف البكتريا المعده - بهذه المعاملات - لدخول الناقل بأنها Competent bacteria (وفي حالة نقل الجين إلى كائن حي من حقيقيات النواه Eukaryotes يطلق لفظ Transfection على إدخال الجين (المنقول) وبإكثار البكتيريا يتم إكثار

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 رودر جوز Bolivar & Rodriguez بإعداد البلازميد PBR322 بحيث يكون مقاوما للمضاد الحيوى «أمبسلين» Ampicillin. وتفيد هذه الخاصية فى التحقق من وجود البلازميد - والجين المنقول - إلى داخل البكتيريا، حيث أنه عند تعريض البكتيريا إلى المضاد الحيوى قلن 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 الطرفية 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 hybridize) مع شريط حمض DNA ذو تتابعات نيوكليوتيدات متممة Complementary Sequence يستهدف التحقق من وجوده. ويوضح شكل (٤١) عند أعلاه شريط المجس محتويًا 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 «التشيع الذاتى» Autoradiography. وغنى عن البيان أنه كلما كان المجس يحتوى على عدد أكبر من التتابعات كلما كانت قدرته أكبر على الارتباط (فقط) بالشريط المطلوب.

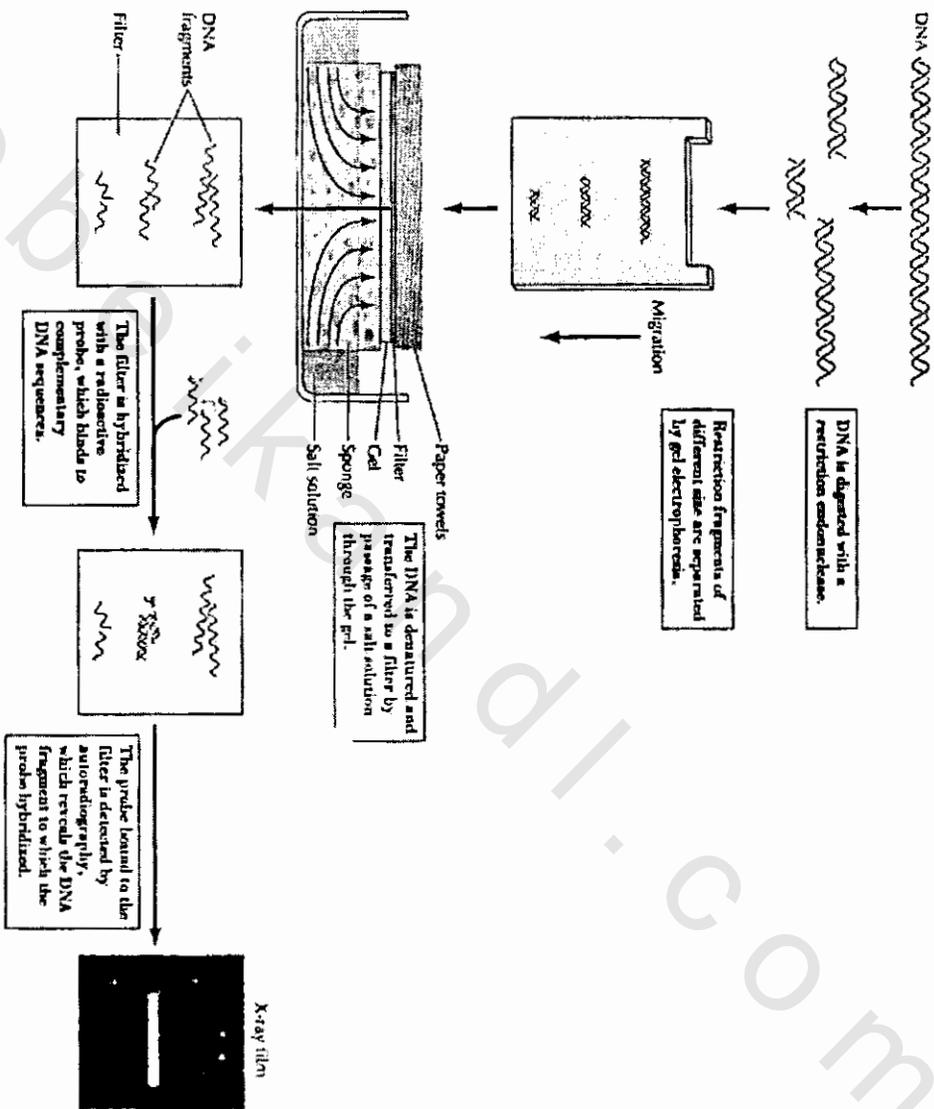


(شكل ٤١) استخدام مجس DNA probe في التعرف على تتابع معين من حمض DNA. المجس يرى في الجزء (a) من الرسم. السهم في الجزء (b) يشير إلى قطعة DNA التي تتكامل مع المجس. الجزء (c) يوضح اتحاد المجس مع قطعة DNA المظوية. النجوم في الرسم ترمز إلى أن المجس مشع.

وتعرف ثلاثة طرز من مجسات حمض DNA:

(١) 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 ساوزرن (ارجع إلى المتن)

(ب) مجسات جينومية Genomic Probes

وهي 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.

(ج) مجسات قليلة النيوكليوتيدات Oligonucleotide Probes

وهي 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 فى تحضير دائم. وقد ابتكر هذه الطريقة الباحث إدوارد سزرن Edward Southern من قسم علم الحيوان فى جامعة إدنبرة فى سكوتلندة ونشرها فى مجلة J. Mol. Biol عام ١٩٧٥. وفيما يلى خطوات عمل هذه الطريقة: (شكل ٤٢)

- يجرى هضم للمادة الوراثية بواسطة إنزيم قصر Restriction enzyme وبذلك يتم تكسيورها 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 قلوئى (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 يوضع 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 المكتملة لأحد شريطى جزئى 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.

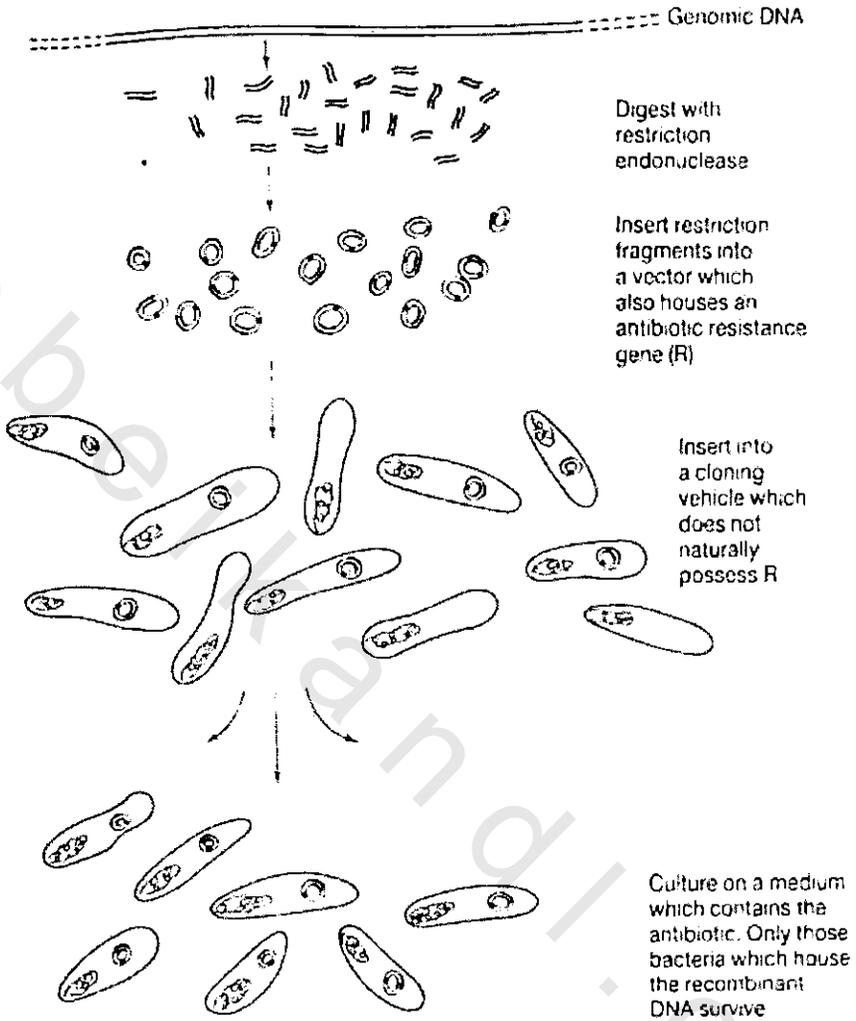
ولعل القارئ يلاحظ أن اسم العالم الذى ابتكر هذه الطريقة Southern يعنى «الجنوبى». ومن الطريف أن تسمية بعض التقنيات الأخرى إرتبطت باسم هذه التقنية، فهناك تقنية سميت «الالتقاط الشمالى» Northern blotting وهى خاصة بحمض RNA، كما أن هناك تقنية تعرف باسم «الالتقاط الغربى» Western blotting وهى خاصة بالبروتينات. 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

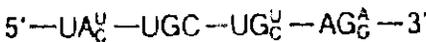
يمكن بهذه الطريقة تحديد أى جين من جينات الجينوم المحملة على البكتيريا - فيما يسمى مكتبة الجينوم genomic DNA library - وذلك بمعلومية البروتين الذى ينتجه هذا الجين. وتفصيل الأمر كما يلى: (شكل ٤٣).

- 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 البكتيريا، 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» Genomic 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 - piggedly heap of books. ويمكن التحايل لتحديد الجين المطلوب بمعلومية تتابع الأحماض الأمينية فى البروتين الذى ينتجه هذا الجين، وذلك باستكمال الخطوات كما يلى:



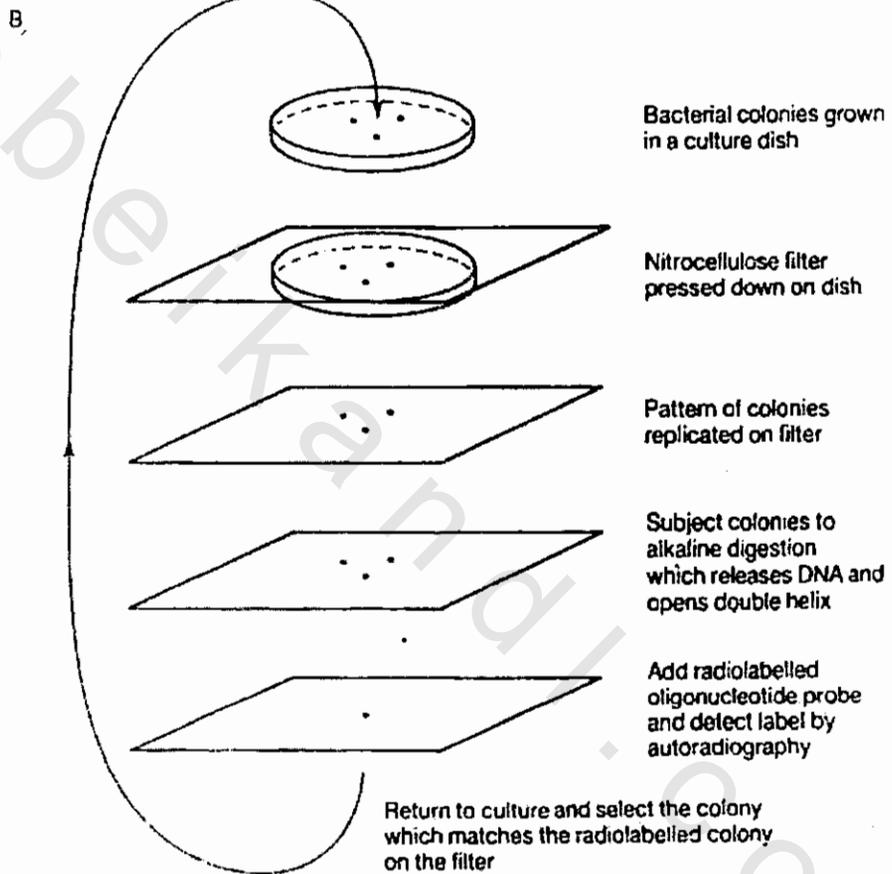
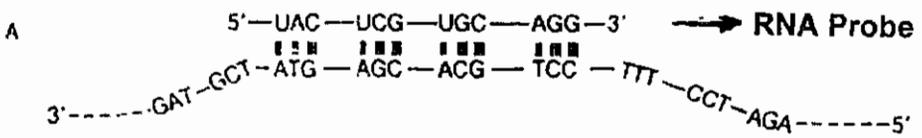
(شكل ١٤٣)

تحميل الجينوم على البكتريا باستخدام تقنية بنديقية الرش



mRNA coding sequence incorporating a radioisotope label

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



شكل (٤٣) حـ

استخدام مجس RNA probe فى البحث عن الجين
فى مستعمرات البكتيريا التى تحمل الجينوم

مُحَسَّنُ وَالطَّلُوبِ السُّورِيَّةِ

فِي مَطْلَعِ الْقَرْنِ الْحَادِي وَالْعَشْرِينَ

الدكتور منير عاي الجتوري

أستاذ بكلية العلوم جامعة عين شمس

الجزء الأول



دارالمعارف

تقنية «تعدد أطوال قطع القصر»

Restriction Fragment length polymorphism (RFLP)

تعرف هذه التقنية إختصاراً 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 نيتروسيلولوزى nitrocellulose filter وهى التقنية المعروفة باسم «إلتقاط سزرن Southern blotting» ثم يعامل لوح النيتروسيلولوز 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 النيتروسيلولوز 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 إنزيم القصر BamH1 بقطع الجزئ رقم (١) عند ثلاثة مواقع فى التسابع 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 التسابع عنده إلى GGGTCC مما جعل إنزيم القصر Bam H1 لا يعمل عند هذا الموقع، وبالتالي سينتج عندها قطعة واحدة طولها ٩ كيلوبيز.

وعند استخدام المجس على لوح النيتروسيلولوز فإنه فى الجزئ رقم (١) سيرتبط مع قطعة من جزئ DNA طولها ٤ كيلوبيز ولكنه فى الجزئ رقم (٢) سيرتبط مع قطعة من جزئ DNA طولها ٩ كيلوبيز. وبالطبع فإن كل قطعة سيكون لها موقعا مختلفا على لوح النيتروسيلولوز، 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 يونيو ١٩٨٠ من مجلة Proc. National Acad Sci بحثا أجراه W, Brown من جامعة كاليفورنيا عن تطبيق هذه

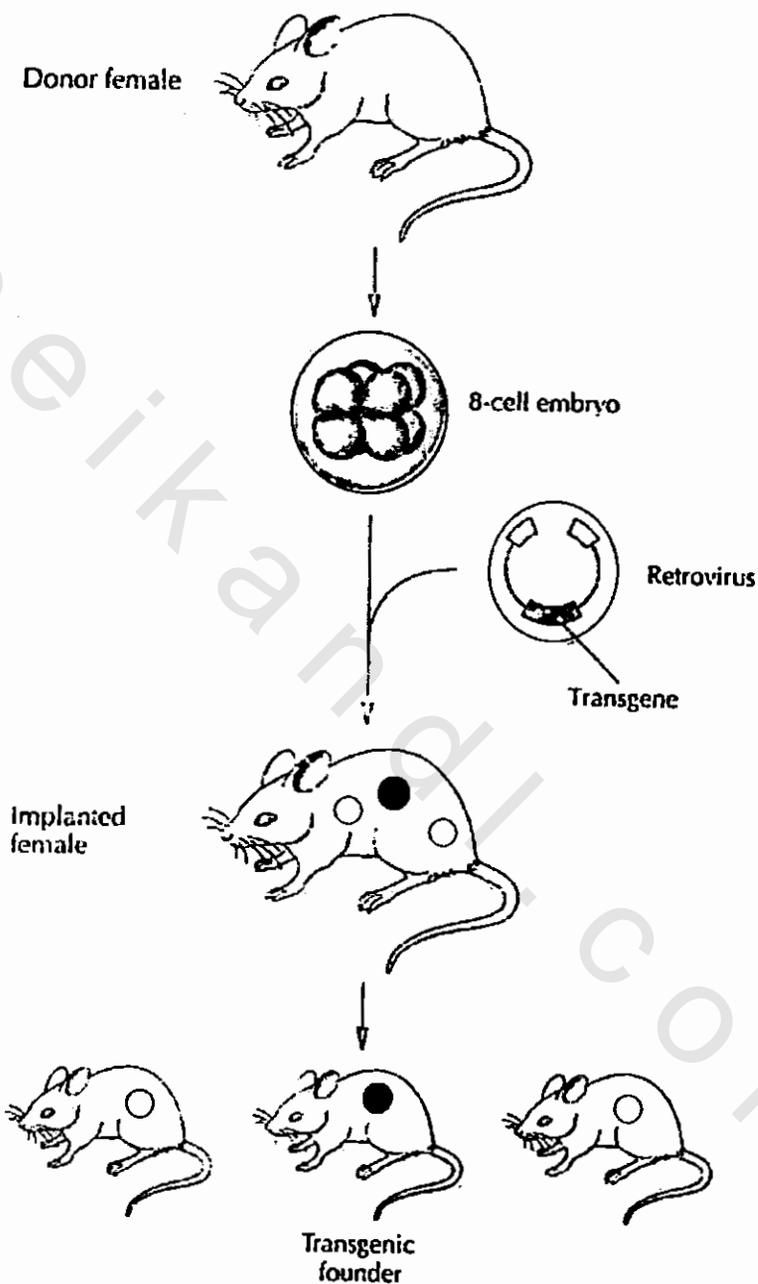
التقنية على حمض DNA مستخرج من ميتوكوندريا أفراد من مناطق جغرافية مختلفة وأعراق متباينة. وفي عدد فبراير ١٩٨٤ من المجلة نفسها نشر بحثا أجراه سبعة علماء من الولايات المتحدة للتمييز بين الأنواع والسلالات المختلفة لدودة مرض البلهارسيا من جنس *Schistosoma*. وفي عدد رقم (٩٦) لعام ١٩٨٨ من مجلة *Parasitology* نشر ستة من الباحثين من أمريكا دراسة عن استخدام هذه التقنية للتمييز بين الديدان الاسطوانية المسببة للأمراض. وفي 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 المفلحة من جنس *Echinococcus*. وفي 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*. وفي العدد (٨٧) لعام ١٩٩٦ من مجلة *Euphytica* نشر باحثان من إيرلندا 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:

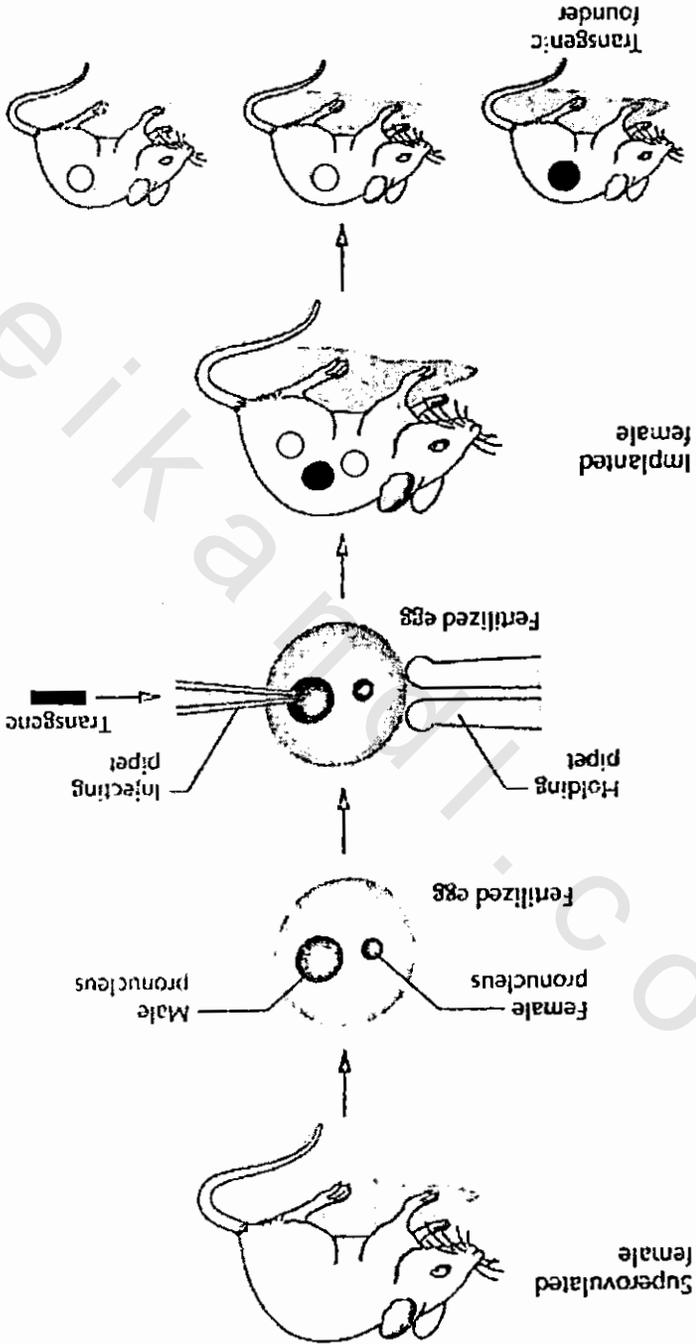
أولا : طريقة نقل الصفة باستخدام حامل فيروسى Retroviral Vector

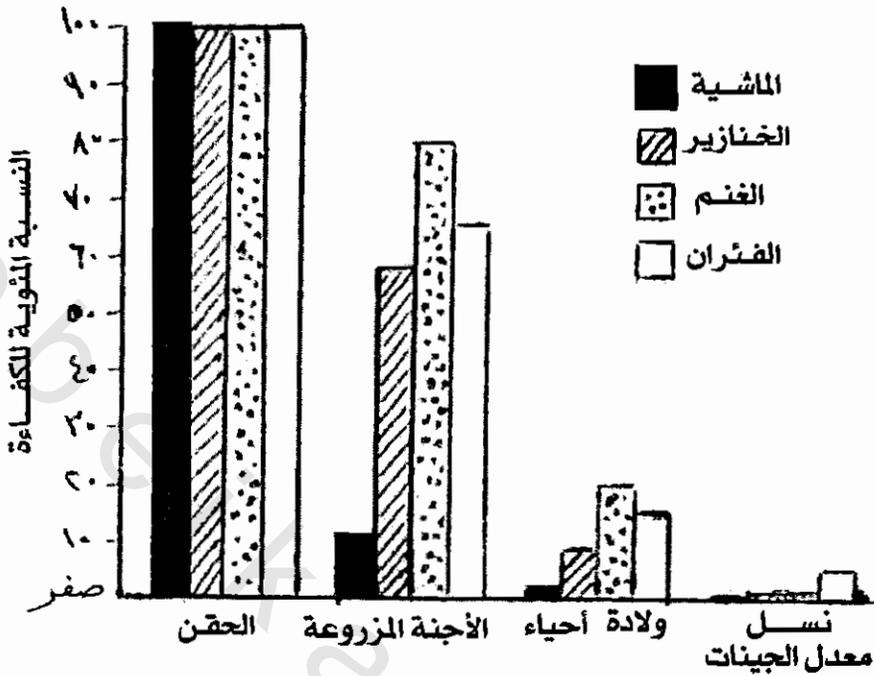
وفيها يدخل الجين محمولا على الفيروس إلى الجنين المبكر للفأر فى طور الثمان خلايا ثم يزرع الجنين فى جدار رحم أنثى فأر تعرف باسم Foster mother (شكل ٤٥). ويمكن الكشف عن الجين فى الخلايا الجسمية للمواليد بقطع قطعة من طرف الذيل والبحث فيها عن الجين المنقول وذلك بتقنية التقاط سزرن Southern blotting أو تقنية 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

تحتوي الأجنة في المراحل المبكرة من التطور على جينات من كلا الوالدين (شكل ٤١) الحصول على حيوان معدل الجينات عن طريق حقن الجنين في المراحل المبكرة بالتجريب





تعديل الجينات: نسب كفاءة تقنية حقن DNA

ثانياً : طريقة حقن الحمض النووي DNA microinjection Method

تتلخص هذه الطريقة في حث مبييض أنثى الفأر على زيادة التبويض Superovulation، وذلك عن طريق الحقن بمصل أنثى مهرة Pregnant mare's serum، وبعد ٢٤ ساعة يعاد الحقن بهرمون منشط الماسل المشيمي البشري Human chorionic gonadotrophin مما يدفع المبيض إلى إنتاج حوالي (٣٥) بويضة بدلاً من (٥-١٠) بويضات في الحالة العادية ثم يجرى تزاوج لهذه الأنثى ثم تذبح لتؤخذ البويضات المخصبة من قنوات البيض. تفحص البويضات بمجهر تشريح حيث ترى في البويضة المخصبة نواة الخلية الأنثوية Female pronucleus، ونواة الخلية الذكرية male pronucleus (شكل ٤٦) يجرى حقن الجين في نواة الخلية الذكرية - وهي الأكبر حجماً. تعاد البويضات إلى رحم فأرة يطلق عليها اسم Foster mother تم تهيئة رحمها لاستقبال الأجنة، وذلك بجعلها تتزاوج مسبقاً مع ذكر مع مراعاة أن يكون هذا الذكر لا ينتج حيوانات منوية Vasectomized male حتى لا يخصب البويضات. يتم الحصول على المواليد بعد حوالي ٣ أسابيع من وضع البويضات Egg inoculation ثم يجرى تحديد الأفراد التي أصبحت معدلة جينياً Transgenic بالأسلوب نفسه الذي ذكر في الطريقة الأولى. ومن سلبيات هذه الطريقة موت الكثير من البويضات المخصبة نتيجة الحقن، وأن الجين يرتبط عشوائياً بالجينوم، كما أن كل الخطوات اللاحقة تعاني نسبة عالية من الفشل (الرسم البياني).

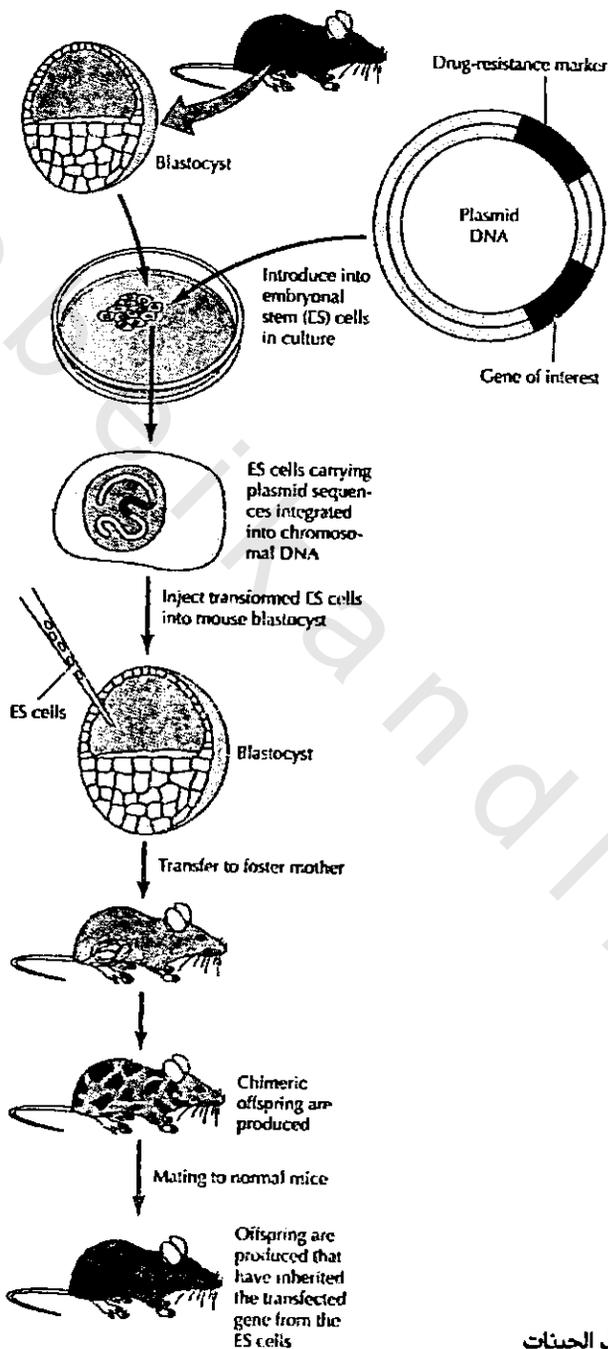
ثالثاً : طريقة خلايا الأساس الجنينية المهندسة وراثياً

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 للبلاستوسست (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 مستقبلة 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 التى 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 تنبأه معهد أبحاث الجينوم بالولايات المتحدة (TIGR) The Institute of Genomic Research 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.

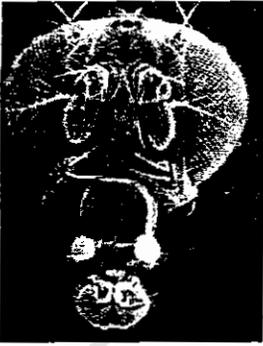
المادة الوراثية تحكم الكائنات الحية

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

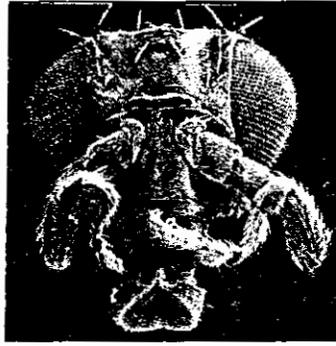
لقد أثارت حركة الخلايا في المراحل المبكرة للتكوين الجنيني وفق نظام خاص فضول العلماء، ذلك أن الخلايا توجه نفسها لتكوين طبقات جنينية محددة تنشأ عنها فيما بعد أنسجة وأعضاء الجنين. فعلى سبيل المثال، ما الذى يوجه الخلايا لكل تنتظم بطريقة خاصة لينتج عن ذلك التركيب الجنيني المعروف باسم (بلاستيولا) Blastula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

لقد أدرك العلماء مؤخرا أن ذلك كله يخضع للجينات !! ومن أحدث الدراسات التى صدرت فى هذا الصدد بحثين نشرنا 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 يؤدي إلى حدوث اضطرابات فى عمليات التكوين الجنيني 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 الجنين لهذه الأطراف. وقد استطاع العلماء - فى دراسات نشرت على مدى عامى ١٩٩٦، ١٩٩٧ - كشف حقيقة أن الطرفين الأماميين أو الأجنحة ينظم عمليات تكوينها الجنيني الجين Tbx 5، أما الطرفان الخلفيان فينظم عمليات تكوينها الجنيني الجينان (Pitx-1, Tbx 4). وفى فبراير ١٩٩٩ نشر بحث فى مجلة Genes and Development أجرى فى الولايات المتحدة الأمريكية على الفئران أوضح أن تعديل جيناتها لتصبح 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 Pitx-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 الجنيني.



(a)



(b)



(c)

(شكل ٤٨) تعديل جينات حشرة الدروسوفلا

(a) رأس الحشرة العادية

(b) ظهور أرجل في موقع اقرون الاستشعار بعد تعديل الجينات

(c) ظهور جناحان في موقع دبوسا التوازن بعد تعديل الجينات

وفي السبعينيات قام الألماني نوسلين فولهارد C. Nusslein Volhard والأمريكي إيريك فيشوس Eric F. Wieschaus بتجارب على الآلاف من أجنة ذبابة الفاكهة بقصد إحداث طفرات Mutations في مادتها الوراثية DNA وحصلوا بذلك على أجنة غير طبيعية التكوين تحت تأثير طفور المادة الوراثية. وقد وضعت هذه التجارب أسس العلاقة بين حمض DNA والتكوين الجنيني، فحصلوا بذلك على جائزة نوبل في الفسيولوجيا أو الطب في عام ١٩٩٥. ثم انتقلت التجارب بعد ذلك إلى الفقاريات، حيث قام نوسلين فولهارد بالتعاون مع ولفجانج دريفر Wolfgang Driever من مستشفى ماسا شوستس العام في بوسطن بإحداث طفرات في المادة الوراثية لأجنة سمك الحمار المخطط Zebrafish وحصلوا على حوالي 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 الجنيني، وأن هناك الكثير من التشوهات الجنينية التي يقف خلفها اضطراب المادة الوراثية DNA.

وفي عام ١٩١٥ كان الأمريكي كالفن برديجز Calvin Bridges قد أجرى عددا من التجارب لإحداث طفرات في ذبابة الفاكهة. ومن المثير للدهشة أنه أمكن الحصول على ذبابة نمت لها رجلان Two legs في موقع قرني الاستشعار، وأخرى نمت لها جناحان على العقلة الثالثة للصدر بدلا من دبوسا التوازن halteres، وبذا أصبح لها زوجان من الأجنحة بدلا من زوج واحد (شكل رقم ٤٨). وتوصف الحشرة التي نمت لها أرجل في موقع اقرون 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 والتر جهرنج 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 بحثا 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 العين 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 تمهيدا للكشف التام عن البرنامج الجينى للطفيلى المزعم إنجازته 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 ويخترنه بغرض توصيله إلى الميتوكوندريا حينما يتعاطم 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 في موقع آخر من هذا الكتاب. ورغم نقص هذا البروتين فقد وجد الباحثون أن الأداء الوظيفي لعضلة القلب والعضلة الإخيمية Soleus muscle في الساق يتم بصوره طبيعية في حالة زيادة المجهود العضلي مما نفى الاعتقاد الذي ساد طويلا بأهمية هذا البروتين وما يخترنه من أوكسجين في 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 أخلاقياً. من هنا فإن العلماء اتجهوا إلى استخدام الحيوانات في هذه التجارب بعد أن يقوموا بتعديل مادتها الوراثية لتصبح مصابة بالمرض موضوع الدراسة حتى تصبح هذه الحيوانات نموذجاً 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 في الطريق لإجراء الدراسات التي تستهدف علاج هذا المرض والقضاء عليه. وقد نجح العلماء في الحصول على نماذج حيوانية معدلة الجينات لبعض الأمراض التي تصيب الإنسان.

ويدرك العلماء أن المادة الوراثية لا توجد فقط في الكروموسومات، فمن المعروف أن الميتوكوندريا Mitochondria والبلاستيدات Plastids تحتوى أيضا على حمض DNA. والميتوكوندريا عبارة عن أكياس دقيقة الحجم جدارها يتكون من غشائين وتوجد بأعداد كبيرة في سيتوبلازم الخلايا. وهي تحتوى على العديد من الإنزيمات الضرورية للتنفس الخلوى. وقد أوضحت البحوث أن اضطراب المادة الوراثية في الميتوكوندريا نتيجة حدوث طفرات بها يؤدي إلى خلل في 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 يؤدي بالتالى إلى اضطراب في محتوى الميتوكوندريا. وقد تناولت مقالة نشره في مجلة Trends Neural Sci عددها رقم (١٤) لعام ١٩٩١ على الصفحة (١٣٢) الأمراض التي تصيب الإنسان نتيجة طفرات جينات الميتوكوندريا. وتجدر الإشارة إلى أن هذه الطفرات تؤدي إلى أعراض مرضية تصيب الأعين والعضلات.

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

النفس Dept. of psychiatry في مدينة بورتلاند Portland بولاية أوريغون الأمريكية
مقالا بعنوان «هل حمضنا النووي الوراثي يحدد موعد نومنا؟ Does our DNA determine when we sleep? وقد قاما بالتعليق على بحث نشره تسعة باحثين في العدد نفسه عن العلاقة بين الوراثة ودورات النوم والاستيقاظ في الإنسان.

وفي عدد ٢٥ مايو ١٩٩٨ من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية نشر تحقيقا عما ورد في عدد شهر مايو من المجلة J. Psychological Science من أن هناك جينا يعرف بالرمز IGF2R له علاقة وثيقة بمعدل الذكاء IQ في الإنسان.

ونستعرض الآن مثلاً أخيراً :

من المعروف أن السطح الداخلي للغشاء الداخلي للغلاف النووي Nuclear envelope تقع عليه شبكة من الخيوط Filaments تعرف باسم الرقاقة النووية Nuclear lamina . وتتكون هذه الشبكة من بروتينات ليفية معينة تعرف باسم Lamins ، وهي في معظم الثدييات على أربعة طرز هي (A, B₁, B₂, C) . ومن المثير للدهشة ما كتبه روبرت هيجلي Robert A. Hegele - الذى يعمل في أحد المراكز البحثية في مدينة لندن الكندية - في عدد فبراير ٢٠٠٠ من مجلة Nature Medicine من أن طفرة في الجين LMNA المسئول عن تكوين Lamins A & C تؤدي إلى ثلاثة أمراض نادرة في الإنسان تصيب الكوع ووتر أخيلس بالتقلص كما تصيب العضلات والقلب والخلايا الدهنية وتؤدي إلى الإصابة بمرض السكر وعدم الإستجابة للإنسولين !!

أيهما نشأ أولاً..

المادة الوراثية أم الإنزيمات ؟

بعد اتضاح آلية العلاقة بين حمض DNA وحمض RNA والمواد البروتينية، وهى العلاقة التى وضعت أساس علم البيولوجيا الجزيئية Molecular Biology كان من الطبيعى أن يظهر التساؤل: أى الجزئيات الثلاثة - من الناحية التطورية - ظهر أولاً على ظهر الأرض؟ وعلينا هنا أن نتذكر أن تخليق حمض DNA يحتاج إلى إنزيمات (بروتينات)، كما أن تخليق الإنزيمات يحتاج إلى مادة وراثية!

وقد تم عرض هذه القضية فى كتاب أصدرته دار النشر Cold Spring Harbor فى نيويورك عام ١٩٩٩ بعنوان The RNA World وكما يتضح من عنوانه فإن العلماء رجحوا أن يكون حمض RNA هو الذى نشأ أولاً، ذلك أن هذا الجزيء له القدرة على حمل المعلومات، وأيضا له القدرة على القيام بدور الإنزيمات أى أنه يساعد على إتمام التفاعلات الكيميائية (ومن هنا تسمى جزيئات RNA التى لها هذه الخاصية باسم Ribozymes). ويرى العلماء أن حمض DNA نشأ من حمض RNA ويؤيد ذلك أن كل الكائنات تقوم بتخليق DNA من حمض RNA عن طريق اختزال الريبونيوكلويدات (أى نزع الأوكسجين منها)، وبإضافة مجموعة الميثيل Methylating لليوراسيل Uracil ليصبح ثايمين Thymine. وقد رجح هذا القول أيضا دراسة نشرها الباحث E. Szathmary فى العدد (١٥) لعام ١٩٩٩ فى مجلة Trends Genetics.

ويرجع الفضل فى كشف الدور الإنزيمى لحمض RNA إلى الدراسات التى أجراها العالم «كتش» Thomas Cech ومساعدوه من جامعة «كلورادو»، والعالم ألتمان S. Altman ومساعدوه من جامعة «يل». وقد حصل كتش وألتمان على جائزة نوبل عام ١٩٨٩ تقديرا لإنجازهما.

ويرى البعض أن الاتجاه التطورى بعد تخليق حمض RNA كان يقصد التخلص من اليوراسيل، ومن هنا نشأ حمض DNA، ذلك أن اليوراسيل يسهل أن يتكون من السيتوسين عن طريق الخطأ ويدخل فى تكوين جزئى المادة الوراثية مما يجعل آلية إصلاح repair system المادة الوراثية - التى تناولناها من قبل - ترتبك لعدم قدرتها على التمييز بين اليوراسيل الأصيل belonged واليوراسيل الذى نشأ من السيتوسين بالخطأ.

وقد اختلفت الآراء المعتمدة على التحليل المنطقى والنماذج فيما إذا كانت البروتينات أم حمض DNA هو الذى تلى ذلك فى الظهور على سطح الأرض.

البصمة الوراثية وقصص من الشرق والغرب

شغلت العلاقة بين الأنسة «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 الإشارة أنبأتنا الصحف بأن بقعة السائل المنوى على النسستان الأزرق للأنسة مونيكا ستخضع لاختبار 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 الأنسة 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 لجزء DNA والحائز على جائزة نوبل - تم مناقشة موضوع النباتات معدلة الحينات. وقد وصف واطسون الهندسة الوراثية بأنها «تقنية آمنة جدا» ثم ألح 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»!

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

وفى ٢٩ نوفمبر قرأت تحقيقا نشرته صحيفة «الدليى تلغراف» The Daily Telegraph بقلم الكاتبة جولى كير كبرايد Tulle 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 الصحفية 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 المحنية - 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 هي وراء حادث مقتله.

وفي ١٠ أبريل ٢٠٠٠ تطالعنا جريد الأهرام بخبر من أستراليا عن إجراء اختبار البصمة الوراثية على ٦٠٠ رجل في إحدى القرى بحثا عن شخص قام باغتصاب سيدة مسنة عمرها ٩١ عاما.

وبعد ذلك بأيام تبث إذاعة لندن خبر عن استخدام اختبار البصمة الوراثية في بلجيكا وألمانيا للكشف عن حقيقة علاقة القربى لطفل حادت حوله الشكوك في أنه لويس السابع عشر. وقد أثبت اختبار البصمة الوراثية أن الطفل الذي مات في ٨ يونيو ١٧٩٥ وهو في العاشرة من عمره في سجن Prison du Temple في باريس هو بالفعل لويس السابع عشر، وذلك بعد أن أجرى الإختبار على نواة إحدى الخلايا التي أخذت من قلب الطفل ونواة من خلية من بصيلات شعر (مارى انطوانيت) Marie Antoinette (١٧٥٥ - ١٧٩٣). والمعروف أن الملك لويس السادس عشر Louis XVI (١٧٥٤ - ١٧٩٣) وزوجته الملكة أنطوانيت قد أعدما بالمقصلة إبان الثورة الفرنسية. وكان هناك رواية ترددت تقول بأن الطفل تم تهريبه من السجن إلى ألمانيا - حيث ادعى شخص هناك أنه لويس السابع عشر وظل يعامل هناك طوال فترة حياته بهذه الصفة!! وهكذا أسقط اختبار البصمة الوراثية مقولة هذا الدعى.

وهناك قصة أخرى مشابهة، ولكن بطلها هنا هو قيصر روسيا نيكولاس الثانى Tsar Nicholas II (١٨٦٨ - ١٩١٨) الذى قتل فى أعقاب الثورة البلشفية، فقد اكتنف حقيقة الرفات الذى حفظ باسمه الكثير من الشكوك. ومما يذكر أن نيكولاس الثانى كان خاضعا submissive لزوجته الكسندرا Alexandra (١٨٧٢ - ١٩١٨) - حفييدة 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 نسل القيصر.

وقد أوضحت هذه الدراسات أن الرفات المحفوظ هو بالفعل يخص نيكولاس الثانى. ولكن المسئولين فى روسيا لم يعتقدوا بهذه الدراسة. وقامت الأكاديمية الروسية للعلوم ممثلة بالدكتور (إفجينى روجيف Evgeni Rogaev مدير معهد الوراثة الجزيئية بدراسة على المادة الوراثية بالميتوكوندريا. وقد وجد أن نيكولاس الثانى وأخاه (جورجى رومانوف) Georgij Romanov ورشا عن أسمهما طرازين من حمض DNA فى الميتوكوندريا، وهى ظاهرة تعرف باسم

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 والتي 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. ففي 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 جاكيت 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 الجاكيت على ٢٧ شعرة تخص القطة. وفى ٦ مايو ١٩٩٥ عثر على جثة السيدة المختفية مدفونة فى حفرة. 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 الجاكيت الملوثة 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 يرببها هذا الشاب مما يقطع بملكيتها للجاكيت وأنه هو الجانى. وفى ١٩ يوليو ١٩٩٦ وجهت المحكمة العليا فى جزيرة الأمير إدوارد 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

Uppsala وجامعة هارفارد الأمريكية وجامعة أوبسالا السويدية. وقد أسفرت النتائج عن حقائق مثيرة فقد قلبت روابط القرى بين بعض النباتات - التي اعتمدت على الشكل الخارجى ودوره الحياة - رأساً على عقب، فكثير من النباتات التي كانت تصنف على أنها بعيدة بعضها عن بعض تصنيفياً أظهرت الدراسة أنها ذات علاقات قرى وثيقة والعكس بالعكس. وقد أشار عدد ٢١ ديسمبر ١٩٩٨ من مجلة Time الأمريكية إلى هذه الدراسة.

ومن المثير للدهشة أن نقرأ مقالاً 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 لسه 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 تحقيقاً 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 Leicestershire 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 جزيء 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 جزيء 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 مليون 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 التتابع 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 عملية تسعى اختصاراً 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 ناحيته - 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 الجيلاتينى Gel electrophoresis.

ويتلخص إجراء عمل البصمة الوراثية فى الخطوات الآتية:

- تقطع جزيئات حمض DNA بإنزيم قصر Restriction enzyme.
- تجرى عملية مضاعفة amplification للقطع من جزيء DNA المكونة من توابع صغيرة minisatellites بإجراء تقنية PCR باستخدام بوادى تناسب التتابعات التى تحد التوابع الصغيرة من على جانبيها Sequence Primers - Flanking، وبهذا يصبح لدينا كمية كبيرة من كل من هذه التوابع المميزة من المادة الوراثية (شكل ملون ٥١).
- يجرى فصل كهربى جيلاتينى 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 فى 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 والثانى 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 (ج) من الشكل

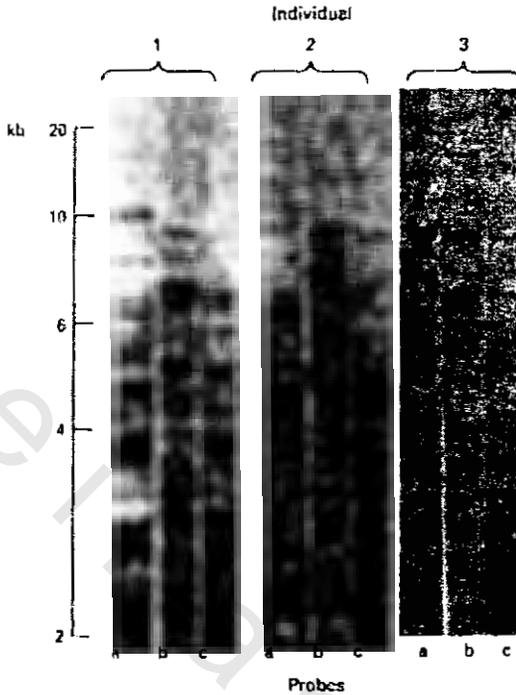
توزيع شرائط التوابع الصغيرة فى لوح الجيلاتين للأشخاص الأربعة بعد إجراء الفصل الجيلاتينى الكهربى Gel electrophoresis. ويتضح من الشكل تماثل توزيع الشرائط فى الجيلاتين الخاصة بالشخص (B) مع شرائط العينة (F)، مما يوجب توجيه التهمة إلى الشخص (B)، والإفراج عن الشخصين (C) & (A).

ويوضح الشكل الملون رقم (٥١) أنه رغم وجود تماثل فى توزيع بعض الشرائط بين بعض الأفراد، إلا 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:

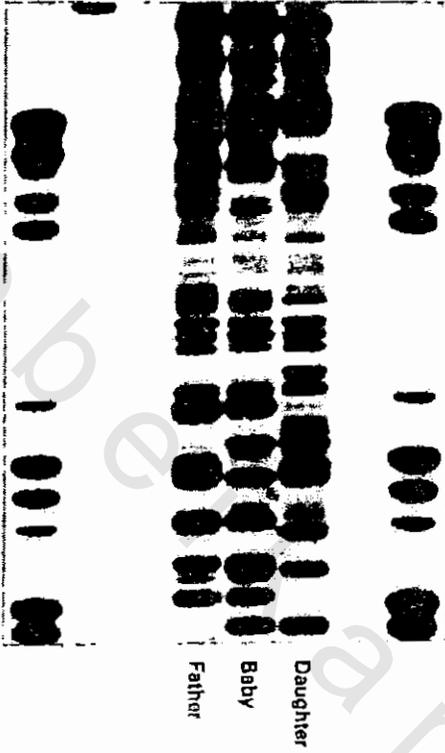
- تقطع جزيئات حمض DNA باستخدام إنزيم قصر. وتجرى مضاعفة لقطع DNA الناتجة باستخدام تقنية PCR. وبالطبع فإن minisatellites ستوجد فقط فى بعض قطع الـ DNA.
- يجرى فصل كهربائى بالجلاتين لقطع حمض DNA. فتتوزع هذه القطع فى الجيلاتين حسب أطوالها.
- يتم فصل شريطى جزىء حمض DNA عن بعضهما فى لوح الجيلاتين وذلك باستخدام مادة قلووية.
- 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 المكتملة 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).



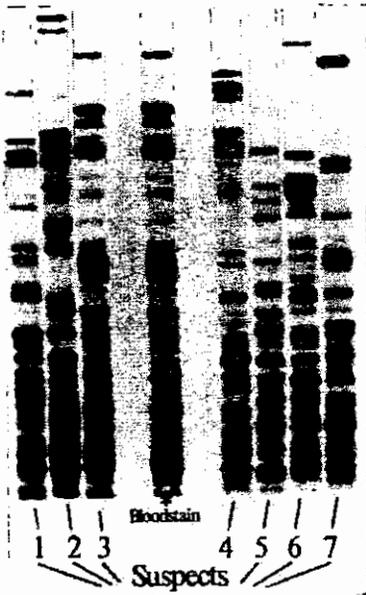
(شكل ٥٢) البصمة الوراثية لثلاثة أفراد (١ ، ٢ ، ٣) - أجريت ثلاث مرات لكل منهم - كل مرة باستخدام مجس مختلف (a, b, c)

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

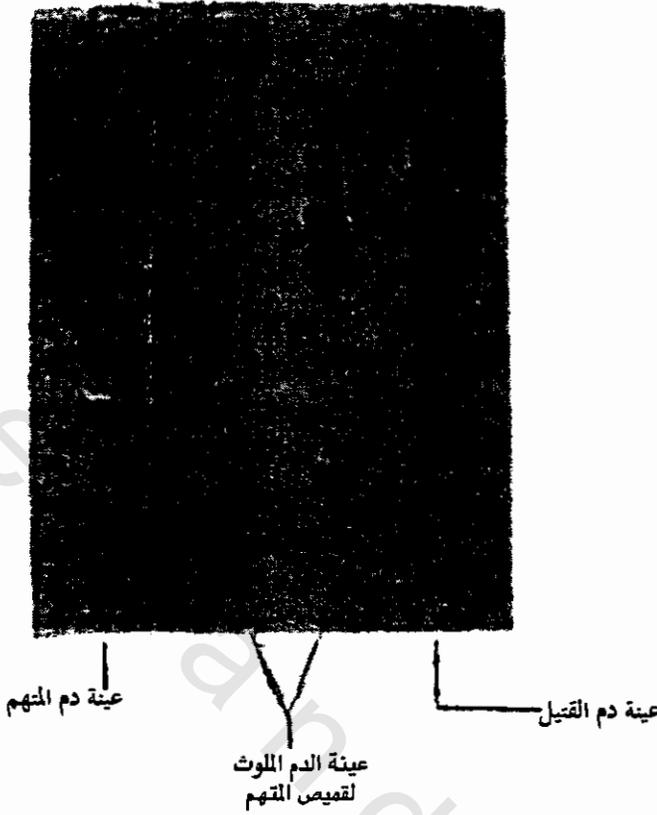
ويوضح الشكل (٥٣) حالة سفاح بين رجلاً وابنته أنجبا طفلاً! ومن المفترض تشابه حوالي ٦٢٪ من الشرائط بين الجيل من الأفراد والذي يليه. وهو ما يوجد فعلاً بين الرجل وابنته. والمفترض أن يقل تشابه الشرائط عن ذلك بين الرجل وحفيده - ولكننا نجد التشابه زاد إلى ٧٨٪ مما يؤكد أن هناك صلة وراثية مباشرة بين الرجل والحفيد وهي صلة الأبوة! ونلاحظ هنا أن كل الشرائط الموجود بعينه الطفل وغير موجودة بأبه سنجدها موجودة في 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 القاتل

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

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

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

وفي تجربة «إيان ويلموت» الخاصة باستنساخ النعجة «دوللي» ذائعة الصيت - أحاطت الشكوك بأصل النعجة دوللي من حيث كونها مستنسخة أم لا. ولذا فقد تم إجراء اختبار البصمة الوراثية للنعجة «دوللي» ونشرت نتيجة الدراسة في يوليو ١٩٩٨. وقد شارك في إجراء الاختبار العالم جفريز A. J. Jeffreys. وقد أوضح التحليل الوراثي أن النعجة دوللي مستنسخة 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 صفحتها 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 الأسواق، 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 (GM Crops) Genetically – modified 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 بن ملحق جريدة (صنادى 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 كريس 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 (IPCC) International Panel on Climate Change .

ولعل تقنية تعديل الجينات والهندسة الوراثية تمثل طفرة في التفكير العلمي 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 ليجمعه 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 استحضائه 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 . وبأمل 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 تحدته العواصف الثلجية - دون أن تتلف. وعن طريق هندسة الجينات أمكن لفريق من علماء جامعة متشجان ستيت الأمريكية - يشترك فيه العالم الشهير ثوما 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 التي أنتجتها شركة زينيكا Zeneca البريطانية وشركة كالجين Calgene الأمريكية (Flavr – Savr tomato). فقد استطاع الباحثون الحصول على طماطم مقاومة (للفصص) عن طريق تثبيط إنزيم polygalacturonase بها والذي يسبب تكسر جدر الخلايا. وقد اعتمدت طرق تثبيط الإنزيم على منع الحامض النووي 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 المخلوق antisense يلتحم مع الشريط المسئول عن تخليق الإنزيم Sense - لأن قواعدهما النيتروجينية متقابلة - مما يحبط عمل الشريط الأخير وبالتالي 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 مفلحة Flounder تعيش في البحار المتجمدة في شمال القارة الأمريكية دون أن تتجمد.
- زيادة القيمة الغذائية لبعض المحاصيل الغذائية، ومثال ذلك ما نجح فيه العلماء من نقل البروتينات الحاوية على الحمض الأميني ميثونين methionine من البندق البرازيلي Brazil nut إلى بذور فول الصويا Soybeans الفقير في هذا الحمض الأميني الضروري لجسم الإنسان. وفي نوفمبر ١٩٩٩ قالت (مانجو شارما) (Manju Sharma) وزيرة شؤون البيوتكنولوجي في الهند (إن سياستنا تعتمد على تقوية آلية العمل في معاملنا في مجال المحاصيل معدلة الجينات حتى نتمكن من تقييم مدى سلامتها. إننى أهدف إلى إنتاج نباتات غنية بالحديد وفيتامين (أ) اللذان يمثلان وجه النقص في الوجبة الغذائية في الهند).

وفي أغسطس ١٩٩٩ أعلن مجموعة من الباحثين في المعهد الاتحادي السويسرى للتكنولوجيا في زيورخ The Swiss Federal Institute of Technology استطاعتهم إنتاج الأرز *Oryza sativa* ذهبى اللون Golden عن طريق الهندسة الوراثية والذي 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 يي) Xudong Ye

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

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

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

كما تنامت مساحة الأراضي المزروعة بالنباتات معدلة الجينات، حتى قدرت في عام ١٩٩٨ في مختلف مناطق العالم بحوالي ٣٠ مليون هكتار تمتد في الولايات المتحدة والأرجنتين وكندا وأستراليا والمكسيك وأسبانيا وفرنسا وجنوب أفريقيا. ووفقاً لذلك فقد قدر أن أكثر نصف المحصول العالمي من فول الصويا، وحوالي ثلث المحصول العالمي من الذرة يتم الحصول عليه وفقاً لتقنية تعديل الجينات.

في عام ١٩٩٩ قدر أن مساحة الأراضي المزروعة بالنباتات معدلة الجينات في الولايات المتحدة الأمريكية تصل إلى ٦٠ مليون فدان وهو ما يعادل مساحة بريطانيا (صحيفة هيرالد تريبيون في ٣٠ أغسطس ١٩٩٩).

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

ومن الاتجاهات التي اتبعت لإنتاج محاصيل معدلة الجينات إنتاج نبات ذرة يحمل سما للحشرات التي تقتات عليه. وعلى هذا يحمي النبات نفسه بنفسه مما يؤدي 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. وفي الولايات المتحدة أدى ذلك إلى زيادة محصول بما يوازي ٧٪ وانعكس ذلك على دخل المزارعين فأضاف لهم دخلاً صافياً مقداره ١٦,٨٨ دولار عن كل فدان.

إلا أنه في 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 ماديسون french - 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 إنزيمًا يجعل جسم الحشرة المتهاوى يتوهج بلون أزرق. والمهم هنا أن سموم هذه البكتيريا تمثل سلاحًا إضافيًا سيعتمد عليه فى مقاومة الآفات باستخدام الهندسة الوراثية.

وقد لقي إتهام إنتاج مواد سامة للآفات داخل النبات شكوكا لدى المستهلكين خوفاً من أن يكونون هم - لا الآفات - ضحايا هذه السموم. وقد أشعل هذه المخاوف حديث أدلى به (أرباد بورتيا) Arpad Pusztai - الباحث فى معهد أبحاث رويت 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 (بورتيا)

بأنه عندما أعطى البطاطس المعدلة جينياً للجرذان، وجد أن نمو الجرذان قد توقف. كما تعطل جهازها المناعي. وقد كان لهذا القول صدى كبير في بريطانيا مما حدى بدير المعهد فيليب جيمس Philip James إلى إيقاف (بوزتيا) عن العمل ١٢ يوماً ثم خلالها إجراء تحقيق داخلي ومراجعة تجارب (بوزتيا). وانتهى الأمر بوصف التجارب بأنها (مشوشة تماماً total muddle) كما لم يجدد عقد العمل بين المعهد وبوزتيا عقاباً له. وقد تم عرض تجارب (بوزتيا) ونتائجه على الإنترنت. وقد أسفر ذلك عن إعلان ٢٠ عالم من ١٣ دولة تأييدهم للنتائج التي توصل إليها (بوزتيا) بعد أن قاموا بمراجعتها. وفي عدد أول يونيو ١٩٩٩ أشارت صحيفة ديلي ميل Daily Mail إلى أن الأمير تشارلس سيسعى إلى مقابلة دكتور (بوزتيا) تأييداً 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 توثيقاً لا تستحقه Undeserved Authenticity.

وقد رد رئيس تحرير المجلة ريتشارد هورتون Richard Horton قائلاً أنه عرض البحث على ستة من المحكمين بدلاً 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) مثالاً لما تحظى به قضية المحاصيل معدلة الجينات من اهتمام وتدقيق.

ومن ناحية أخرى قام ثلاثة باحثين من جامعة نيويورك بدراسة نشرها فى عدد (٢) ديسمبر ١٩٩٩ لمجلة Nature. وقد أفادت هذه الدراسة بأن جذور نبات الذرة معدل الجينات والمعروف باسم Bt - Corn تطلق مواداً 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 المفترزة فى التربة الزراعية.

ورغم كل هذه المحاذير ففي 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 مبيد جليفوسيت glyphosate، جلوفوسينات glufosinate - مما يؤدى إلى إبادة الحشائش والإبقاء على نبات الذرة معافياً. 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 التي أدخلت على نبات الذرة تنتقل بواسطة حبوب اللقاح Cross Pollination إلى الحشائش فتصبح بدورها مقاومة للمبيدات مما يضر بالبيئة ونباتات المحاصيل.

ويؤيد هذا الاحتمال بحثا نشر في 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 - التي 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 ففي 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 (دانييل) 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 الزيوجوت 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 Soybeans (*Glycine max*) معدلة جيناته باستخدام

البندق البرازيلي *Brazil nut (Bertholletia excelsa)* المعروف بإحدانه الحساسية - فقد أثبتت البحث انتقال هذه الخاصية إلى بدور نبات فول الصويا. وكان قد سبق الإشارة إلى فول الصويا المعدل في بداية هذا الحديث.

ومما يذكر هنا أيضا المخاوف التي أبدتها اللجنة الإستشارية البريطانية للأغذية الجديدة والعمليات فيما يخص احتمالات انتقال جين مقاومة المضادات الحيوية من نبات الذرة المعدلة جيناته. والذي ابتكرته شركة سيبا الأمريكية Ciba - Bt Corn إلى الكائنات الدقيقة التي قد توجد بأعماق الحيوانات التي تتغذى على هذه الذرة المعدلة. وقد قام عدداً من خبراء شركة سيبا في كارولينا بأمريكا وفي بازل في سويسرا بنفي هذا الاحتمال.

وكان لإستخدام الفيروسات والبكتيريا في عمليات الهندسة الوراثية ونقل الجينات أثراً كبيراً في تدعيم الرأى الذى يعارض إنتاج نباتات معدلة الجينات.

ويرد العلماء المؤيدون للأطعمة معدلة الجينات بأن استخدام فيروس برقشة القنبيط *Agrobacterium tumefaciens* مثلما هو أكثر أمناً من استخدام الفيروسات المضعفة فى عمليات العلاج بالجينات *Gene Therapy*.

وفى موقع آخر يقول المعارضون للمحاصيل المعدلة الجينات بأن الجين المنقول يستقر عشوائياً فى موقعه الجديد مما قد يؤدي إلى خلل فى أنشطة الجينات الأخرى الأصلية فى النبات. إلا أن هذا الاعتراض الأخير لم يستمر طويلاً، 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 عاماً من قبل حتى أدرك الجميع أن مبيد (ددت) الذى كان يعتبر معجزة عصره ما هو إلا 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 وهولندا وبلجيكا تفسح الطريق بحذر أمام هذه الأغذية، نجد الحذر الكامل فى ألمانيا. بل أننا فى البلد الواحد نجد الناس بين معارض ومؤيد، ففي بريطانيا مثلاً نجد الأمير تشارلس يعارض نقل الجينات إلى المحاصيل لما له من تأثيرات سيئة على البيئة والإنسان - أما رئيس الوزراء (توني بليز) *Tony Blair* فيقول أنه يسعد هو وعائلته بتناول الأغذية معدلة الجينات.

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

وفي يوم ١٩ مايو ١٩٩٩ تحدثنا صحيفة هيرالد تريبون Herald Tribune عن مطالبة اتحاد الأطباء البريطانيين British Medical Association الذي 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 - التي تنادي ببيئة سليمة - بدور كبير في أوروبا لمناهضة إنتاج هذه النباتات ذات الجينات المعدلة. وفي بريطانيا قامت هذه الجماعة بأخذ أربعة أطنان من الصويا المعدلة وألقوا بها مع النفايات في فبراير ١٩٩٩ وذلك أمام مقر رئيس الوزراء في (١٠ داوننج ستريت) تعبيرا عن رفضهم لتسويق هذه المحاصيل. وفي نوفمبر ١٩٩٨ قامت إحدى الجماعات في الهند باقتلاع شجيرات القطن المعدل جيناته Bt Cotton - بغرض إكسابه قدرة على مقاومة دودة القطن - والتي تشرف على تجاربها شركة مونسانتو الأمريكية، ثم قاموا بإحراق هذه الشجيرات. إلا أن (مانجو شارما) Manju Sharma وزيرة شؤون التكنولوجيا الحيوية في الهند علقت على هذه الأحداث فقالت (إن الهند لا يمكن أن تقبّع خلف الآخر في هذه التكنولوجيا).

وكان الشغب الذي قام به مجموعة من الفرنسيين ضد محلات (ماكدونالد) الأمريكية في فرنسا بسبب عرضها أغذية معدلة الجينات هو موضوع الغلاف لمجلة نيوزويك Newsweek في 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.

وفي الولايات المتحدة الأمريكية نجد أن الاتجاه العام هو تشجيع إنتاج المحاصيل معدلة الجينات والدفاع عنها والعزل على زيادة المصدر منها إلى الخارج، وذلك على عكس التحفظ الذي يغلب على الدول الأوروبية. وقد تناولت مجلة Science في عدد ١٦ يوليو ١٩٩٩ عرض جوانب هذا الانشقاق بين أوروبا والولايات المتحدة في هذه القضية. وتطلب الدول الأوروبية من المصدرين في أمريكا وضع بيان label على كل مادة غذائية استخدم في أي 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. إلا إذا احتوى الغذاء على مكون معدل جينيا، وتؤيد أمريكا في هذا النهج كل من كندا والمكسيك وبيرو والبرازيل. وقد هاجم ايزنستات Stuart Eizenstst نائب وزير الدولة للشئون الاقتصادية والأعمال والزراعة الأمريكي دول الاتحاد الأوروبي في 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 الأوروبي 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. فى ٣٠ أغسطس ١٩٩٩ تحدثنا صحيفة هيرالد تريبيون 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 الكاريبي فى كولومبيا فشلت محاولات الإتفاق على معاهدة دولية تنظم تجارة المنتجات معدلة الجينات. وقد علقت صحيفة هيرالد تريبيون Herald Tribune فى ٢٥ فبراير ١٩٩٩ على ذلك الأمر متسائلة: (لماذا تزوى الآمال لعقد المعاهدة دولية للتكنولوجيا الحيوية؟ إن ذلك يعنى آلاما متعاطمة) !

ويقول العلماء المؤيدون للمحاصيل المعدلة أيضا أن عمليات التهجين التقليدية بين النباتات قد ينتج عنها مواداً سامة مثل مادة (سورالين) Psoralen فى الكرفس celery، كما أن نبات البطاطس قد ينتج مادة (سولانين) Solanine التى تحدث تشوها فى الحبل الشوكى للحواليد 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 الأوروبي تسمح بإنتاج ثلاثة فقط من المحاصيل المعدلة الجينات وهى: الذرة المقاومة للآفات التى تحصل تراخيصها شركة مونسانتو Monsanto، والذرة المقاومة لمبيدات الحشائش التى تحصل ترخيصها شركة أجريفو AgrEvo، والذرة المقاومة لكل من الآفات ومبيدات الحشائش معا وتحصل ترخيصه شركة (نوفارتس) Novartis.

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

من البذور الناتجة عن زراعتهم فى زراعة دورة جديدة من المحصول - بل يظل هؤلاء المزارعون فى حاجة مستمرة للبذور معدلة الجينات التى تنتجها الشركات المحترقة. ويطلق المدافعون عن هذه التقنية اسم (نظام حماية التكنولوجيا) Technology Protection System، بينما يطلق عليها منتقديها اسم تكنولوجيا البتر "Terminator technology". وتدافع الشركات المحترقة 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 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 مبكراً - ففى كتابه (رحلة إلى الغد) الذى صدر عام ١٩٥٧ - وفى كتاب آخر صدر له لاحقاً قال ما نصه: (وإذا تمكن العلم الحديث بالكشف والتكنولوجيا من توفير الطعام لكل فم فإن الاقتصاد الحديث أيضاً ليس نائماً ولا غافلاً، إن الاحتكارات العالمية الرأسمالية سرعان ما تحتوى هذا الطعام الرخيص وتضعه تحت سيطرتها وتبيع فيه وتشتري، وعندئذ يكون أمامها سلاحان، الأول أن تجهض بسطوتها المشروع كله وهذا فى رأيى سلاح مغلول، والآخر وهو الأذكى والأمر 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 أيضاً أن سياسة الاعتماد على المحاصيل معدلة الجينات تحمل فى طياتها أخطاراً أخرى متعددة، منها ما يخل بالتنوع البيولوجى، إذ أن الفلاحين سيعتمدون على هذه النباتات المعدلة مما سيجعل التنوعات الأصلية غير محل اهتمام، وبالتالي ستختفى مع الوقت. ثم ماذا سيفعل الفلاحون فى حالة ما لو أصيب الطراز المعدل جيناته بمرض ما وأصبح بالتالى غير مرغوباً فيه؟

ويذكرني 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 سمكة 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* تمددها بالنيتروجين.

وتحسباً 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، فإن 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 - لا يدركون 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 كنا ونوعا ولتتسع مساحة الأرض الخضراء ليس على جانبى نهر النيل وفروعه فقط، ولكن أيضا على امتداد الصحراء.

وعلىنا 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 تكنولوجيا متعلقة به أو إتخاذ القرار المناسب تجاه إستيراد محاصيل معدلة الجينات.

وفى ١٢ سبتمبر ٢٠٠٠ كنت ضيف البرنامج التلفزيونى «مساء الخير يا مصر» وتحدثت فيه عن إنجاز الجينوم البشرى وعن المحاصيل معدلة الجينات.

إنسولين بشرى لمرضى السكر تنتجها البكتريا بالهندسة الوراثية

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

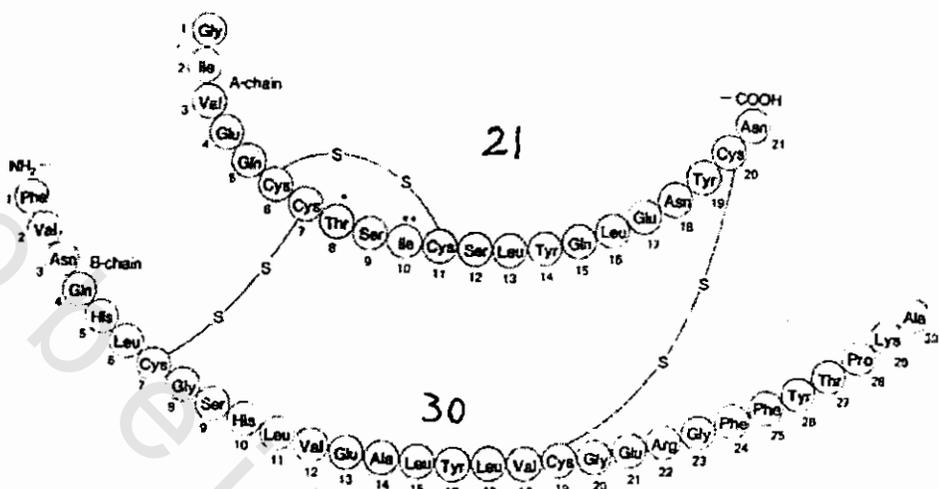
ويعتبر اكتشاف الكنديان بانتنج Frederick G. Banting وبست Charles H. Best للإنسولين وأهمية إعطائه لمرضى السكر فى عام ١٩٢١ من أهم الاكتشافات فى عالم الطب التى أنقذت الملايين من مرضى السكر. وقد حصل بانتنج وبست على جائزة نوبل فى الطب والفسولوجيا فى عام ١٩٢٣ تقديراً لذلك.

ويتكون جزئى الإنسولين من سلسلتين من الأحماض الأمينية: هما السلسلة (A) وتتكون من ٢١ حمضا أمينيا، والسلسلة (B) وتتكون من ٣٠ حمض أمينى. 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. إلا أن تركيب الإنسولين البقرى bovine insulin لا يماثل تماما تركيب الإنسولين الذى يفرزه بنكرياس الإنسان، حيث نجد أن الحمض الأمينى رقم (A) فى السلسلة القصيرة هو Threonine (Thr) فى حالة الإنسولين البشرى، ولكنه الألانين 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 العلمان 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 أدكن الحصول على إنسولين بشرى من البكتريا اعتمادا على هذه الفرضية. وما يذكر أن جاكوب ومونود منحا جائزة نوبل فى عام ١٩٦٥ تقديرا للفرضية التى قدماها.



*Ala in bovine insulin

**Val in bovine insulin

(شكل ٥٧) يوضح الرسم أن جزىء الإنسولين البشرى يتكون من سلسلتين من الأحماض الأمينية، السلسلة (A) تتكون من ٢١ حمض أميني، أما السلسلة (B) فهي تتكون من ٣٠ حمض أميني. ترتبط السلسلتان معا بذرات من الكبريت. في الأبقار يستبدل الألانين موضع الثريونين (رقم ٨ فى 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 كولاي *Escherichia coli*. ويستمد هذا النوع من البكتريا الطاقة اللازمة له عن طريق هضم سكر اللاكتوز Lactose وذلك بالاستعانة بثلاثة انزيمات هي:



ولا تنتج هذه البكتريا تلك الانزيمات إلا 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 الأوسيريكتور (O) ثم جين الدافع أو البروموتار (P) Promoter.

ويصبح ترتيب الجينات من اليسار إلى اليمين هو البروموتار ثم الأوبيريتور ثم الجينات المرادب الثلاثة (ZYA) (تقرأ من اليسار إلى اليمين). ويلاحظ أن الانزيم الذى يساعد على بدء نسخ m-RNA أمام حمض DNA والمسمى RNA- Polymerase يقع على انبروموتار وعلى انبروموتار الأوبيريتور قبل أن يصل إلى الجينات التى تنسخ لتعطي حصى وحصى من حمض m-RNA الذى تتم ترجمته بعد ذلك إلى الإنزيمات الثلاثة المنسقل كس منب عن الآخر والثى سبق ذكرها والثى بها تتمكن البكتريا من هضم اللاكتوز.

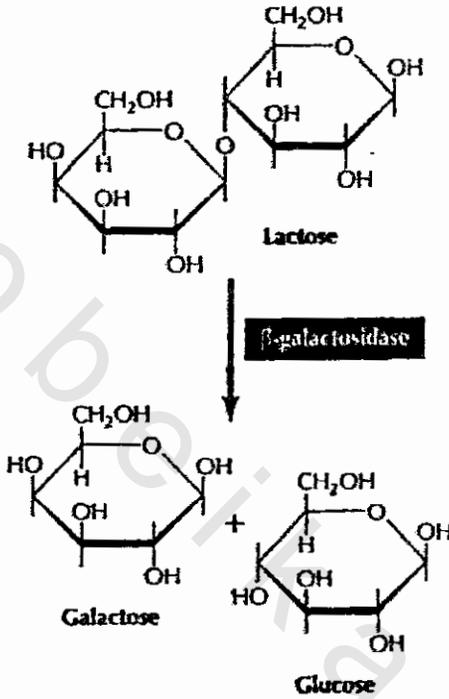
وعلى بعد مسافة معينة من الأوبيرون يقع جين منظم Regulator gene يطلق عليه الرمز (I)، ولا يعتبر هذا الجين جزءا من الأوبيرون، ويتم نسخ هذا الجين إلى حمض m-RNA تتم ترجمته إلى أربع سلاسل من عديد البيتيد تنضم معا لتكون بروتين يطلق عليه اسم «الكابح» Repressor. ويتحد البروتين الكابح مع الأوبيريتور بطريقة تعطل 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 وبالتالي 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 وبالتالي 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، ومعرفة ذلك تمكن العلماء من تخليق حمض DNA اصطناعى يحمل شفرات السلسلة (A) وآخر يحمل شفرات السلسلة (B).

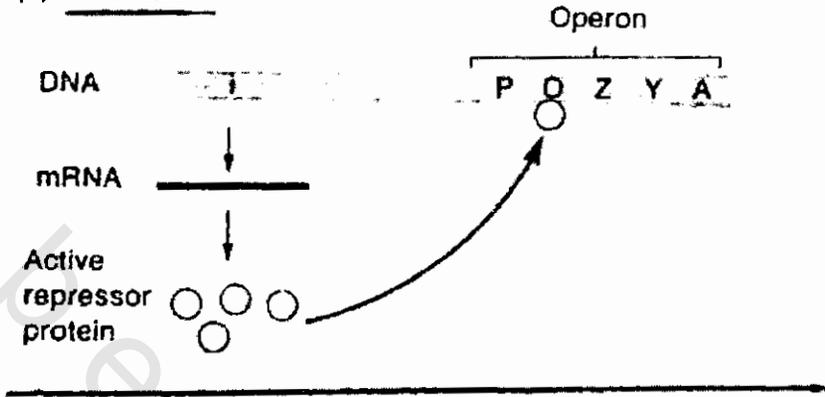


(شكل ٥٨) هضم سكر اللاكتوز
 باستخدام إنزيم B-galactosidase
 إلى جزئى جالكتوز وجزئى جلوكوز

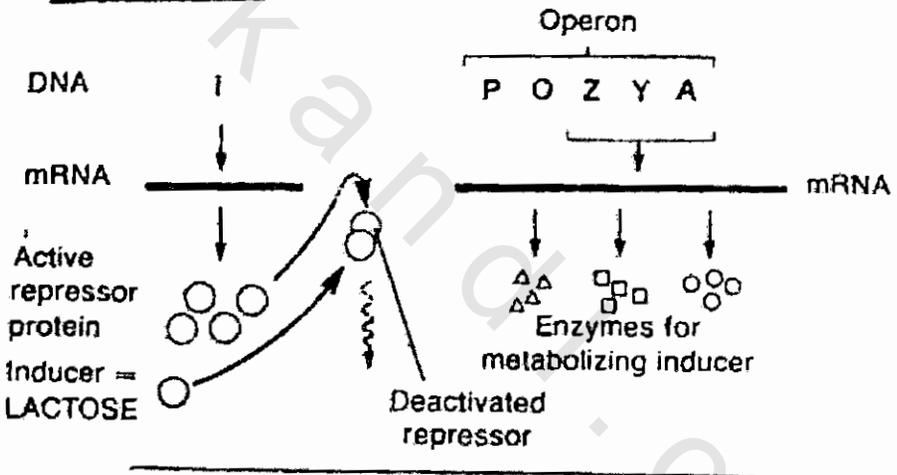
ومن المعروف أن سيتوبلازم بعض أنواع البكتيريا - مثل إيشيرشيا كولاي - يحمل حلقات صغيرة من حمض DNA يطلق عليها اسم بلازميدات Plasmids، يحمل كل منها جين أو أكثر، وذلك بالإضافة إلى وجود الشريط الأساسى لحمض DNA البكتيرى. وقد استغل العلماء هذه البلازميدات كوسيلة لإدخال جينات الإنسولين الاصطناعية إلى داخل البكتريا 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) ولتحقيق البكتريا على تشغيل حمض DNA الاصطناعى يضاف سكر لاکتوز إلى المزرعة وبذلك تبدأ عملية نسخ حمض m-RNA أمام حمض DNA الاصطناعى تم تحدث عملية ترجمة شفرات حمض m-RNA إلى إحدى سلسلتى عديد البيبتيد الخاصة بالإنسولين البشرى. وقد قدر أن بكتيريا واحد يمكن أن ينتج مائة ألف نسخة من أحد سلسلتى عديد البيبتيد. وفى النهاية تتم تنقية المنتج، وتجرى عملية ربط السلسلتين معا. وبذلك أمكن الحصول على الإنسولين البشرى ليستعمله مرضى السكر دون إحداث استنارد 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.

Operon model

(a) No inducer



(b) Inducer present (= LACTOSE for *E. coli* lac operon)

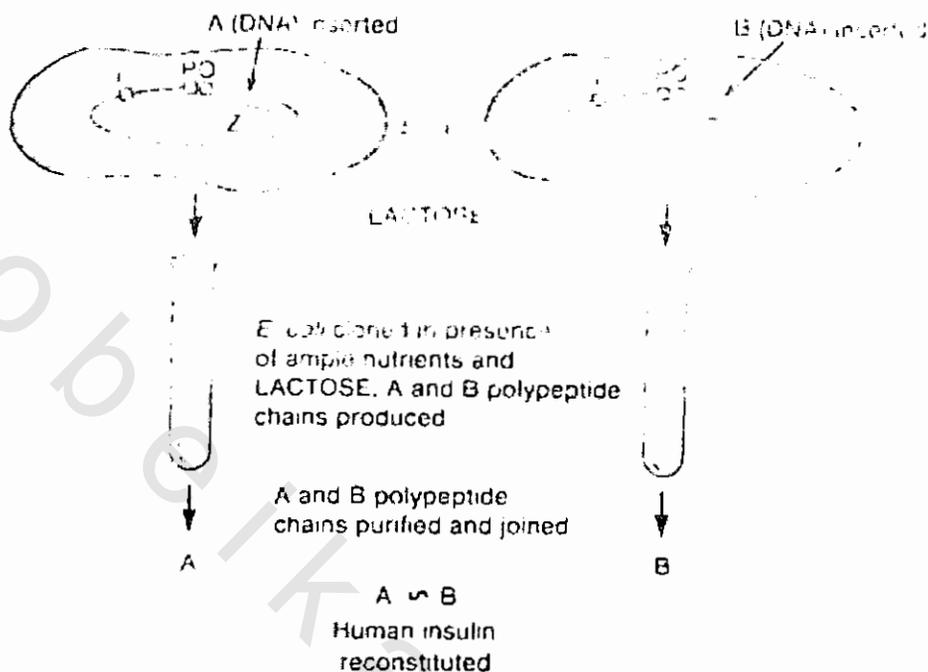


i = Regulator
 P = Promotor
 O = Operator

Z, Y, A = Genes for 3 enzymes needed for metabolizing lactose
 Z = β -galactosidase (cleaves lactose)
 Y = Permease (transports lactose into cell)
 A = Thiogalactoside transacetylase

(شكل ٥٩) آلية فرضية الأوبيرون

الجزء (a) في غياب سكر اللاكتوز وبالتالي الجين لا يعمل.
 الجزء (b) في وجود سكر اللاكتوز وبالتالي ينتج الجين الإنزيمات اللازمة لهضم سكر اللاكتوز



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

ومن الجدير بالذكر أن جين الإنسولين البشري يقع على الزراع القصير للكروموسوم رقم (١١). وقد أمكن من البكتيريا وباستخدام DNA المولف (معاد الاتحاد) recombinant DNA إنتاج هرمن النمو البشري، والعامل رقم VII لتجلط الدم (الناقص لدى المصابون بالهيموفيليا طراز A)، والعامل رقم IX لتجلط الدم (الناقص لدى المصابون بالهيموفيليا طراز B)، ومادة إنترفيرون interferon التي 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 تحاشي 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 الإنجليزي 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 النسأة 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 كولاي *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 الحامض للمعدة.
- إلا أن استخدام البطاطس فى إنتاج اللقاحات يستلزم أكلها نيئة - 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 فى عددها الصادر فى ٢٧ يوليو ١٩٩٨ مقالة تحت عنوان ثورة اللقاحات Vaccine Revolution. وتحدثت المجلة فى هذه المقالة عن «لقاحات على الشجر» Vaccines on trees وعن «مناعة مأكولة» "Edible immunity"!

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

✽ تحدثنا مجلة Nature Biotechnology فى عددها الصادر فى أكتوبر ١٩٩٨ عن استخدام البطاطس معدلة الجينات فى إنتاج هرمون الإنسولين.

✽ إنتاج نباتات ذات معدلات عالية من مركبات غذائية معينة - أو نحتوى على مواد تساعد على علاج أمراض معينة. مثال ذلك بحثا أجراه «شنتانى ودلابنا» Shantani & Dellapenna من جامعة بنفادا الأمريكية ونشر فى مجلة Science فى ديسمبر ١٩٩٨ عن إنتاج نبات يخلق وفرة من فيتامين E اللازم لتوقاية من كثير من الأعراض المرضية.

✽ أضاف براكاش C.S. Prakash من جامعة توسكيجي Tuskegee University بولاية ألباما الأمريكية - إلى نبات البطاطا Sweet Potato حينما مخطقا يعمل على احتواء البطاطا على كريات كبيرة من الأحماض الأمينية الضرورية essential amino acids.

✽ فى بحث أجراه ثمانية من العلماء فى فرنسا عنهم ميخائيل ماردين Michael Marden تم الحصول على بروتينات الهيموجلوبين وهما طرازى alpha and beta globins من بذور نبات الطباق (الدخان) من نوع اسحه العلى Nicotiana tabacum بعد تعديل جيناته. وهدف هذا البحث الحصول على الهيموجلوبين من مصدر نباتى آمن تجنبنا لإستخدام دم بشرى فى عمليات نقل الدم، فقد ينقل هذا الدم أمراضا فتاكه مثل الإيدز والإلتهاب الكبدى الوبائى. وقد نشر هذا البحث فى عام ١٩٩٧.

نباتات تصنع البلاستيك وبكثريا 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 عبئاً 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 خطراً على سلامة البيئة.

ومن أشهر من سعوا إلى هذه التقنية العالم كرس سومرفيل Chris Somerville من معهد كارنيجى فى ستانفورد بأمريكا وذلك يجعل نبات *Arabidopsis* منتجاً لمادة Poly-3 - hydroxybutyrate (PHB)، إلا أن النبات أصابته العلل تاره أو كان البلاستيك الناتج هشاً 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 ليئنا طيعاً - ولكن عملية استخلاصه اتسمت بالصعوبة. ولأزال موضوع استغلال النبات فى صناعة البلاستيك عن طريق الهندسة الوراثية هدفاً يسعى العلماء إلى إكمال تحقيقه. ولعل هذا مثلاً 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 حالياً باستخدام الطرق الكيميائية التقليدية بتكاليف باهظة، وهم يعتمدون فى محاولاتهم هذه على استخدام تقنيته 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 وبلغ ثمن الكيلو جرام الواحد منها ٢٦٠٠ دولار. وقد حصل هيرشبرج على الجين اللازم من طحلب يسمى *Huematococcus phuvialis*. وهذا الجين خاص بانزيم Ketolase الذى يقوم بتحويل مادة

betacarotene إلى مادة canthaxanthin التي 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 إنزيمات يمكنها تحليل مجموعة من المكونات الكيميائية للبتروول. 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 السلالة - بما تقوم بتخليقه من إنزيمات - تكسير مكونات البتروول الخام، وبذا يمكن استخدامها فى التخلص من البقع البترولية التى تلوث البحار. ولكن يخشى فى الوقت نفسه من وصول هذه السلالة إلى خزانات البتروول 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 بمنشاراً 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 مواداً 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 البيوتكنولوجيا Antibiotech Zealots، مما دعاه أخيراً إلى الإذعان فأزال أشجاره.

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

ولم يفت ما حدث من عزيمة العالم «ستروبل» فقد عكف بعد هذا الحادث على دراسة التركيب الكيمىائى 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 أيدته 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 إلتهايا 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 - Aspergillus 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 المختصة 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 مالم يقه تعديل الجينات فى عالم نباتات المحاصيل من اعتراضات صاحبة 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 «معدل» Knock-out إذا ما تم تعطيل أو نزع جين مالمديه. وكثيرا ما تستخدم «الفئران المعدلة» 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 التى اشتملت على حقن بويضات الضفدع بحمض DNA ولتجارب العالم الأمريكى جوردون J. W. Gordon فى أوائل الثمانينيات التى 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 بالآرنب فى زيجوت الفئران - وكانت النتيجة أن الفئران ونسلها ظهرت فيهم مادة B-globin الخاصة بالآرنب. ويوضح الشكل رقم ٦١ طريقة الحقن، حيث تثبت البويضة باستخدام ماصة

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

وفى عام ١٩٨٥ نشر العالم الأمريكى برنستر Ralph Brinster بحثاً فى المجلة العلمية نفسها عن تحديد العوامل المؤثرة على نجاح حقن المادة الوراثية DNA فى بويضات الفئران.

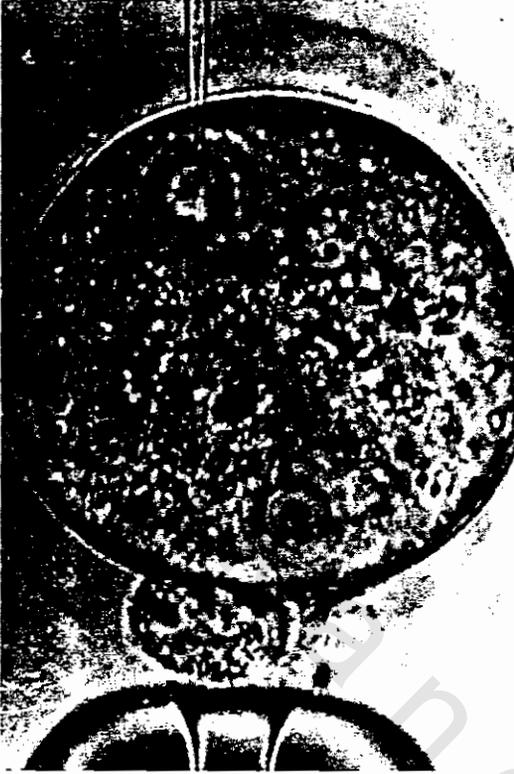
وفى عام ١٩٨٩ تمكن بهرنجر وريلى وبالميتز وبرنستر, Behringer, Reilly, Palmer و Brinster وآخرون من عدد من الجامعات الأمريكية من حقن جين الهيموجلوبين البشرى فى زيجوت الفئران مما جعل الفئران الناتجة تقوم بتخليق الهيموجلوبين البشرى.

وفى العام نفسه فاجأت مجموعة من الباحثين من ايطاليا بقيادة سبادافورا Corrado Spadafora الأوساط العلمية ببحث نشر فى 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.

وفى 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 شهراً)، وبأنها تعطى أعداد كبيرة من المواليد (١٠ - ١٢ فرداً)، كما أن الأنثى تعطى فى السنة حوالى ٣٠٠ لتراً من اللبن.

وفىما يلى أذكر نماذج لنجاحات تمت فى هذا المجال:

- فى عام ١٩٨٨ نجح علماء معهد روزلين فى أدنبره باسكتلنده - 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 الشاه باسم «تريسى Tracy».



(شكل ٦١) حقن جين داخل بويضة عقب إخصابها. تحجز البويضة بواسطة ماصة (تري 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 كبير حجم الفأر معدل الجينات بالمقارنة بالفأر العادي (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 والتي يحتاج إليها المرضى عند إجراء عمليات المر البديل فى القلب Coronary 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 إفرار بروتين هذه الخيوط مع لبن الماعز. وسيستخدم المنتج الجديد كخيوط جراحية وفى أغراض أخرى متعددة. وقد فضلت الشركة استخدام 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 للبيوضة المخصبة - وكثيرا ما كان يحدث أن تنقسم البيوضة المخصبة عدة مرات قبل دخول الجين - مما يعنى أن خلية واحدة من عدة خلايا للجنين هى التى ستأخذ الجين الجديد - وهذا يؤدي إلى أن بعض خلايا الجنين فقط هى التى ستحتوى على الجين المراد. أما التقنية الجديدة التى قدمها «بريمل» فقد اعتمدت على إعطاء الجين الجديد لبيوضة غير مخصبة وهى لازالت فى مرحلة الطور الاستوائى metaphase حيث تكون المادة الوراثية غير محاطة بغلاف النواة مما يسهل ارتباط الجين الجديد بها. وقد ضمننت التقنية الجديدة أن تحوى كل خلايا الجنين - الناتج عن هذه البيوضة 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 لبيهما 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 - I، وهذا البروتين يوجد على سطح جسم طفيلى الماريا، وبذلك فإن تناول ألبان هذه الحيوانات يعمل على الاستحاث للناعى مما يحمى من الإصابة بهذا الطفيلى الذى يصيب ٥٠٠ مليون من البشر كل عام

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

• في ٢١ يناير ٢٠٠٠ نشر سبعة باحثون من أمريكا وكندا بحثا يعلن عن نجاحهم في استنباط فئران معدلة الجينات تصلح كنموذج model لأمراض الشرايين التاجية Coronary arteries. ويعتبر ذلك خطوة في 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 السلمون إلى الحيوانات المنوية لجنس آخر من الأسماك اسمه العلمى *Misgurnus anguillicaudatus* وذلك عن طريق نبضات كهربية بتقنية تسمى Electroporation (شكل ملون ٦٣) استخدم فيها جهاز خاص يعرف باسم (Baekon 2000, Calif)، ثم يتم إخصاب 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 البكتيريا والفطريات والجوفعويات والحشرات والأسماك تنتج ضوءاً بارداً Cold light، وتسمى هذه الظاهرة الإضاءة الحيوية Bioluminescence. وينتج الضوء من تأثير إنزيم ليوسيفيريز Luciferase على مادة ليوسفيرين luciferin. وتعتمد كمية الضوء الناتج على كمية الطاقة المخزنة فى جزيئات مادة ATP.

• وفى عام ١٩٩٧ قام العالم «أوكاب» Masaru Okabe وزملائه من جامعة «أوساكا» Osaka باليابان بنقل الجين الخاص ببروتين يبيت ضوء أخضر اللون Green Fluorescent Protein (GFP) من قنديل البحر Jelly Fish المسمى علمياً *Aequorea victoria* إلى الفئران. وكانت النتيجة أن أعطت هذه الفئران وميضاً أخضراً عندما تعرض إلى ضوء أزرق، ويزيد الوميض الناتج عن أكثر الصبغات المعروفة وميضاً 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 وميضاً. وفى تطور آخر استطاع المهندس الطيب «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 تدريجياً 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 ذبول 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 (GFP) green fluorescent protein وجين إنزيم بيتاجالانكتوريديز galactosidase - B 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 وأيضاً غشاء البلازما الذى يحيط بمحتويات رأس الحيوان المنوى!!

وفى عدد ٢ سبتمبر ١٩٩٩ من صحيفة هيرالد تريبيون 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 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 السرطاني» Transgenic oncomouse وهو مهياً 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 (EPO) European Patent Office - 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 السرطاني» - على سبيل المثال - محل اعتبار، ووصفت 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 أيدانها 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 magnetic 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 لونغ آيلاند 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 تعاطمت أهمية تحقيق هذه الفكرة حتى اتفق على تنفيذها على أرض الواقع. ففى أكتوبر عام ١٩٩٠ بدأ مشروع الجينوم (المجين) البشرى (HGP) The Human Genome Project ، 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 جزيء 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 (NIH) National Institutes of Health ووزارة الطاقة (DOE) Department of Energy.

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

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 (NHGRI) National Human Genome Research Institute على هذا المشروع قائلاً «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 المجالات 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 سيكون له آثاراً 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 - مثلاً - 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 فيروس الايدز البشر ولا يصيب الغوريلا؟

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 :

= <i>Escherichia coli</i>	بكتريا
= <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	خميرة
= <i>Caenorhabditis elegans</i>	دوده
= <i>Drosophila melangaster</i>	ذبابة
= Mouse	الفأر

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 العملية المستخدمة لكشف تتابع النيوكليوتيدات باضطراد منذ بدأ المشروع، وعلى سبيل المثال فإن عدد ٥٠,٠٠٠ قاعدة نيتروجينية 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 الذى سعى 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 واشنطن 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 «كريبج فنتر» Craig Venter مؤسس ومدير معهد أبحاث الجينوم (TIGR) Institute for Genomic Research فى روكفيل فى ولاية ميريلاند Maryland أنه أنشأ مع «مؤسسة بركن إلر» Perkin - Elmer Corp فى نوروك Norwalk بولاية كنتكتك 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 إلر. 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 دافعوا الضرائب سنتا واحداً، أعلن المسئولون عن المشروع الدولى فى أكتوبر ١٩٩٨ عن عزمهم على التعجيل

المشروع 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 القومى للجينوم البشرى (NHGRI) دعمه المالى لثلاثة من مراكز البحوث التى تعمل فى المشروع، على أن يكون هذا العسل 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 الكروموسوم 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 «كريب 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 الكروموسوم 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 يحملان ما يساوي (٢٪) من الجينوم البشري، وعلى ذلك فإن تقدير عدد الجينات في هذين الكروموسومين يقترب عليه أن الجينوم البشري يحتوي على حوالي ٤٠ ألف جين فقط. وهذا يقل كثيرا عن الرقم المقدر سلفا بحوالي ١٠٠,٠٠٠ جين. ويأمل العلماء أن يكشف تتابع الجينات في الكروموسوم رقم (٢١) عن سر عرض داون والأمراض الأخرى المرتبطة به. ومن الأسئلة التي 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 أي الكروموسومات الأخرى!

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

وفي ١٤ مارس ٢٠٠٠ أعلن الرئيس (كلينتون) ورئيس الوزراء البريطاني (توتى بليين) معاً أنهما يؤيدان ما يذهب إليه المشروع القومي للجينوم من جعل النتائج متاحة فوراً للجميع.

وقد كان الجينوم البشري 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.

وفي أوائل مايو ٢٠٠٠ أُلح المسؤولون عن المشروع الدولي للجينوم البشري إلى الإنهاء من إعداد (بروفة غير كاملة) rough draft للجينوم البشري، وأن الثغرات الحالية التي تعيبه سوف تستكمل في عام ٢٠٠٣.

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

ويخشى البعض من تداعيات الكشف عن البيان الوراثى للأفراد وما يستتبع ذلك من التنبؤ بالمستقبل الصحى ، من ذلك ما سيعتري 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 برنامج 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 للتدبير بين أفراد المجتمع فى نواحي 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 سيرجنت) Terri Seargent وعمرها ٤٣ عاما لا لشيء سوى أن الشركة اكتشفت أن (ترى) تحمل جينا تسبب فى موت أباها !!

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 اعتمادا 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 تؤدي نتائج هذا المشروع إلى تأكيد الفروق العرقية بين الجماعات البشرية مما يوجب 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 بهنسة وراثية لإنتاج إنسان جديد Human re-engineering وفق ما نراه مناسبا؟

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

بالأقمار الصناعية عبر المحيط الأطلنطي. وقد أذاعت جميع وسائل الاعلام فى العالم النبأ المثير. ففي 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 اكسپريس» Daily Express يقول: « بلير وكلينتون يكشفان عن إختراق علمى يمكن أن يطيل عمر الإنسان بمقدار ٢٥ عامًا»!

وقد أعلن فى هذا اليوم أنه قد تم كشف تتابع جزيئات القواعد النيروجينية الأربع Adenine, Thymine, Cytosine, Guanine فى ٨٥٪ من الجينوم البشرى، بينما تم وضع خرائط لهذا الجينوم تغطى ٩٧٪ منه. وقد أعلن أن هذا الإنجاز يشكل الانتهاء من مرحلة، وأن الكشف الكامل عن الجينوم البشرى سيتم فى عام ٢٠٠٣. وستصل الدقة فى هذا الإنجاز إلى ٩٩,٩٩٪، أى بمعدل خطأ واحد لكل ١٠,٠٠٠.

وكان الأسبوع الثانى من شهر يونيو ٢٠٠٠ قد شهد - خلال مؤتمر للسرطان عقد فى المعاهد القومية للصحة (NIH) فى ميرلاند - إنهاء الخصومة بين القائمين على المشروع الدولى للجينوم البشرى (HGP) The Human Genome Project بقيادة فرنسيس كولنز Francis Collins من ناحية ومؤسسة سيليرا للجينوم فى روكفيل Celera Genomics of Rockville بقيادة كريج فنتر 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 بين الطرفين سوف تبدأ عقب نشر الجينوم فى المجالات العلمية، وذلك لتحديد الجينات التى يحملها هذا الجينوم. وقد أعلن فى بريطانيا عن إعداد برنامج كمبيوتر يعرف باسم ENSEMBL يهدف إلى الكشف عن الجينات فى الجينوم.

وقد اثار هذا الاكتشاف قضية التراخيص Patents التى ستحتكرها الشركات فى النواحي التطبيقية المترتبة على معرفة الجينات الحاكمة للبشر فى الصحة والمرض فى مراحل قبل الولادة وما بعدها.

ومما يذكر أنه قبل اسبوع من الإعلان عن كشف الجينوم البشرى نشر فى ملحق الاثنين لصحيفة «إندبندانت» The Independent البريطانية فى ١٩ يونيو ٢٠٠٠ رسالة من أستاذ فيزياء زائر فى الإمبريال كوليدج فى لندن تتناول الجينوم البشرى. وقد أعلى كاتب الرسالة من دور الصدفة والقوى الطبيعية والإنتقاء الطبيعى فى تكوين الجينوم. ولاشك أن هذا التصور إنما 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 بجرج 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 سيريد 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 تكوّن الجينات، وهو ما يعرف باسم Annotation .

وكما سبق القول فإنه حتى الآن لم يتم توقيح الجينات البشرية سوى على الكروموسين ٢١، 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 والعملية 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 تصيبه من الصحة والمرض، والجمال والقبح، وطول العمر وقصره ؟ وأن الأفكار المثالية حول قيمة « المساواة » هى محض خيال !؟

الكشف عن تتابع الجزيئات المكونة

للمادة الوراثية لبعض الكائنات

Genome Sequencing of Some Creatures

إن الكشف عن تتابع جزيئات القواعد النيروجينية داخل المادة الوراثية Genome 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 فى هذا الصدد يؤدي إلى أفكار جديدة تؤدي بدورها إلى نجاح جديد، وهكذا. وقد تضافرت جهود الباحثين فى هذا المجال ليس فى بلد ما فحسب فكثيرا ما نجد معامل بحثية فى دول متعددة تشارك فى تحقيق مشروع علمى مشترك يقتضى تبادل الخبرات العلمية.

وبما أن الأحماض النووية هى مادة الوراثة فى كافة المخلوقات، فلم يكن غريبا أن نجد الكشف عن تتابع القواعد النيروجينية فى أحد الكائنات يساعد فى عملية الكشف عن تتابع هذه القواعد فى كائن آخر، كما أن مجموع هذه الاكتشافات يساعد على تفهم العلماء آلية عمل الجينات وكيفية التحكم فيها، فالكشف عن تتابع الجزيئات داخل المادة الوراثية ليس هدفا فى حد ذاته - بل الهدف هو تحليل معزى 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 والقضاء، فقد كان من الطبيعى أن يوظف الإنسان المعلومات فى مجال التحكم فى الجينات - وما يستتبعه من تحكم فى النشاط البيولوجى - لصالحه، بأن تساعده هذه المعلومات مثلا فى تحسين الإنتاج النباتى والحيوانى كما ونوعا أو فى علاج الأمراض أو الوقاية منها. أو فى استحداث إنتاج مواد جديدة تلبى احتياجاته الكمية والنوعية المتزايدة. إن العلماء سيعكفون على تسخير المعلومات التى تتيحها معرفة تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية من أجل الحصول على معلومات وظيفية بما يؤدي إلى تسخير جينات هذه الكائنات لمصلحة الانسان.

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

وفيما يلي موجز لنجاحات العلماء في مجال الكشف عن تتابع القواعد النيتروجينية للمادة الوراثية لبعض الكائنات مع ملاحظة أن كل منها مسجلاً في شبكة الإنترنت.

□ قيام العالم البريطاني «فريدريك سانجر» مع عدد من العلماء من بريطانيا وأستراليا وأمريكا وألمانيا وكندا بالتوصل إلى تتابع الجزيئات المكونة لجزئ حمض DNA الخاص بالفيروس X174 φ وكان ذلك في عام ١٩٧٧.

□ في 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 في ألمانيا الغربية (وقتئذ) بالتوصل إلى تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية في شبيه الفيروس المرض لنبات البطاطس والمسمى Potato Spindle Tuber Viroid (PSNA) ، وكان ذلك في عام ١٩٧٨.

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

□ قام أربعون باحثاً من الولايات المتحدة الأمريكية بالتعاون معاً للتوصل إلى تتابع الجزيئات في حمض DNA الخاص بالبكتريا المسماة *Haemophilus influenzae* ، وتتكون المادة الوراثية من ١٨٣٠١٣٧ زوجاً من القواعد، وقد أعلن عن هذا الكشف في عام ١٩٩٥.

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

□ في عام ١٩٩٦ تم نشر تتابع القواعد النيتروجينية للمادة الوراثية في بكتريا بدون جدار خلوي تعرف باسم *Mycoplasma pneumoniae*.

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

□ أعلن ٦٣٣ عالم ينتمون إلى أكثر من ١٠٠ معمل أبحاث في أوروبا وأمريكا وكندا واليابان أنهم تعاونوا معاً ونجحوا في التوصل إلى تتابع الجزيئات في حمض DNA الخاص بالخميرة Yeast المسماة *Saccharomyces cerevisiae* ويحتوي حمض DNA في هذه الخميرة على ١٢ مليون جزئ تكون ٦٠٠٠ جين تقع على ١٦ كروموسوم. وقد اعتبر هذا نصراً علمياً عظيماً، حيث تمثل هذه الخميرة أول كائن حي من حقيقيات النواة يتم كشف تتابع القواعد في مادته الوراثية وقد تم ذلك في عام ١٩٩٧.

□ استطاعت مجموعتان من العلماء فى أمريكا واليابان - كل على حدة - التوصل إلى تتابع الجزيئات فى حمض DNA الخاص بالبكتريا الشهيرة المسماة *Escherichia coli*. وقد استغرق ذلك العمل سبع سنوات من الجهود المتواصلة التى بذلها هؤلاء العلماء، وتم الإعلان عن النتائج 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 معينيا يصيب الإنسان يسمى lyme disease. وقد تم كشف النتائج 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 - هولندا - الولايات المتحدة - جمهورية أيرلندا - سويسرا - أسبانيا - كوريا - بريطانيا. ويتكون جينوم هذه البكتريا من ٤,٢١٤,٨١٠ قاعدة. وقد تم الكشف عن النتائج فى عام ١٩٩٧.

□ 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 قاعدة وتم الكشف عن النتائج 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 قاعدة. وتم الكشف عن النتائج فى عام ١٩٩٧.

وشهد عام ١٩٩٨ الكشف عن تتابع القواعد النيروجينية فى عدد من الكائنات نحددها فيما يلى:

□ أعلن ١٥ عالم من الولايات المتحدة الأمريكية وألمانيا فى شهر مارس عن كشفهم عن ترتيب الجزيئات داخل المادة الوراثية للبكتريا *Aqifex aeolicus* وهو نوع معروف بتحملة لدرجات حرارة عالية تصل إلى ٩٥م هوتتكون المادة الوراثية فى هذه البكتريا من ١,٥٥١,٣٣٥ زوج من القواعد.

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

لبكتيريا السل المعروفة باسم *Mycobacterium tuberculosis* وأعلنوا عن ذلك فى شهر يونيو. وتحتوى المادة الوراثية لهذه البكتيريا على حوالى ٤.٤ مليون زوج من القواعد. ومن المعروف أن ضحايا هذه البكتيريا 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 لبكتيريا مرض السفلس المعروفة باسم *Syphilis spirochete*. وتتكون المادة الوراثية فى هذه البكتيريا من ١,١٣٨,٠٠٦ زوجا من القواعد.

□ فى شهر أكتوبر أعلن اثنى عشر عالما أمريكيا كشفهم عن ترتيب الجزيئات داخل حمض DNA فى البكتيريا المساء *Chlamydia trachomatis* التى تسبب العديد من الأمراض بالعين والجهاز التناسلى للإنسان. ومن الجدير بالذكر أن هذه البكتيريا تعيش داخل الخلايا فى فجوة خاصة بها دون أن تتحد مع الليزوسومات مما يقيها التأثير بإنزيمات التحليلية، ويحتوى كروموسوم هذا النوع من البكتيريا 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 المسماة *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 بالملكة 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 نطف أشكال الحياة من كائنات وحيدة الخية إلى كائنات عديدة الخلايا. وقد وصفت مجلة Science هذا الإنجاز بأنه «منجم ذهب».

□ فى نوفمبر ١٩٩٨ أعلن ٢٧ عالم أمريكى - منهم العالم الشهير كريج فنتر Graig Venter عن نجاحهم فى تحديد تتابع القواعد فى الكروموسوم رقم (٢) للطفيلي 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 الطفيلي ومن المعروف أن مرض الملاريا يسببه أى من أربعة أنواع

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

□ فى إجتماع علمى عقد فى فرجينيا بالولايات المتحدة فى شهر فبراير ١٩٩٩ أعلن أن تتابع القواعد النيروجينية فى البكتريا المسماة *Campylobacter jejuni* قد كشف عنه وذلك على يد فريق بحثى فى مركز سانجر Sanger Centre فى كمبردج بالمملكة المتحدة. ويبلغ عدد القواعد النيروجينية 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 النيروجينية لأصادة 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 أنمت شركة سليرا Celera التى رأسها كريج فنتر Craig Venter الكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى المصادة الوراثية لحشرة الدروسوفلا *Drosophila melanogaster*. وقد أنجز المشروع ١٩٥ عالم من أمريكا وفرنسا وكندا وأستراليا والمملكة المتحدة وأسبانيا واليونان وألمانيا. وقد أعلن عن التسابع فى ٢٤ مارس ٢٠٠٠، وهو يتكون من ١٢٠ مليون من القواعد تكون حوالى ١٣.٦٠٠ جين. وقد اتبعت الطريقة المسماة Shotgun فى كشف التسابع، وهى الطريقة التى كان قد إقترحها كريج فنتر، ولكنها لاقت نيمًا قبل الكثير من النقد. ولا زال هناك ١٠٠٠ ثغرة فى التسابع 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 تطورًا. وعدد خلايا جسمها يبلغ حوالى عشرة أضعاف عدد خلايا جسم هذه الدودة.

□ وفى ١٩ نوفمبر ١٩٩٩ نشر (٣٢) باحثًا أمريكيًا منهم كريج فنتر Craig Venter وكليفر فراسر Claire Fraser بحثًا فى مجلة Science عن إتمامهم لرصد تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية لبكتريا *Deinococcus radiodurans RI* والتي تتكون من ٣٢٨٤١٥٦ من أزواج القواعد النيروجينية. وتتميز هذه البكتريا بأنها مقاومة للإشعاع والأشعة فوق البنفسجية.

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

بهذا الإنجاز مجموعتين من العلماء (٤٢ ، ٢٨) من أمريكا وألمانيا والمملكة 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 النيروجينية 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 بالسماك 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 العاملة «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 الجينى للقط» Feline Genome Project، حيث يعتقد كثير من العلماء - ومنهم «دون باترسون» Don Patterson مدير مركز الوراثة الطبية المقارنة فى جامعة بنسلفانيا - أن الجينات المسؤولة 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. O'Brien، 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 في الاحياء النووية في 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 في سان دييجو في كاليفورنيا مقالة في مارس ١٩٩٨ حاول فيها الكشف عن العلاقات التطورية بين الكائنات الحية في ضوء ما تم كشفه من طبيعة ترتيب الجزيئات داخل حمض DNA الريبوسومي لثلاثة عشر من الكائنات الحية. وقد دعمت دراسته بحثا سبق أن نشره الباحثان «ووز، فوكس» C.R. Woese & G.E. Fox في عام ١٩٧٧ في المجلة العلمية الأمريكية المعروفة باسم Proc Natl Acad Sci وقسم فيها الكائنات عديمة النواة Prokaryotes إلى مجموعة تسمى البكتريا الحقيقية Bacteria or Eubacteria وهي تشمل كل طرز البكتريا الشائعة، ومجموعة «البكتريا القديمة» Archaeobacteria or Archaea وهي تشمل مجموعة توصف بأنها methanogenic bacteria.

ويتفق العلماء على إتخاذ نبات «أرابيدوبسيس ثاليانا» *Arabidopsis thaliana* نموذجا لتجرى عليه الابحاث العلمية الخاصة بالبيولوجية النباتية. وهذا النبات ثنائي الفلقتين Dicotyledonous من عائلة الخردليات Mustard Family، وهو ينتشر في أوروبا وآسيا وأمريكا الشمالية، ويكمل دورة حياته في ستة اسابيع، ويبلغ ارتفاعه ١٥ - ٢٠ سم. وأوضحت الدراسات أن للنبات خمسة كروموسومات تحوى حوالى ٢٠,٠٠٠ جين - وأن المادة الوراثية فيه تتكون من ١٢٠ مليون قاعده. وفي عام ١٩٩٦ أعلنت مبادرة استكشاف ترتيب الجزيئات في المادة الوراثية لهذا النبات وهي المبادرة المعروفة باسم Arabidopsis Genome Initiative (AGI)، وهي تعتبر مثالا يحتذى في التعاون الدولى في مجال دراسة تتابع الجزيئات في المادة الوراثية، وحتى أكتوبر ١٩٩٨ كان قد تم الكشف عن تتابع ٣٠ مليون قاعدة، ومن المأمول استكمال الكشف عن باقى التتابع مع نهاية عام ٢٠٠٠.

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

وفي 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 والفسيلوجيا 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 برنامج الوراثة. ومن المعروف أن للأرز أهمية خاصة فى دول شرق آسيا - وللأرز ١٢ كروموسوم ويتكون الجينوم فيه من (٤٣٠) مليون قاعدة نيكلوجينية، 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 إنتهاؤها 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 العلمى - 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 لمصلحة الإنسان بحيث تمد الإنسان باحتياجات 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 بروتينوم 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 - بروتينوم - 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 استثارته عن طريق الإشارات الخلوية Cell Signals. ويترتب على الكشف عن البروتيوم فى الإنسان وبعض الكائنات الممرضة له التوصل إلى عقاقير تستهدف تماما المركبات البروتينية 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 أفضل 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 وتنظم فى أنماط شكلية متعددة تختلف تبعاً لها وظائفها.

لأن الطرق التكنولوجية المتوفرة تُكشف 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 التقني معها بعد إكثارها.

ويبدو في الأفق أن هناك تعاون مزعم بين شركة ابتكار وصناعة الأجهزة المعروفة باسم PE Corp - ورئيسها هنكابيلر Michael Hunkapiller، ومؤسسة سيليرا Celera ورئيسها فنتر Craig Venter في مشروع جديد للبروتيوم عقب إنتهاء مشروع الجينوم البشري.

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

وقد بادرت جهات علمية في أمريكا وأوروبا وأستراليا بالإهتمام بالبروتيوم، اذكر منها:

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

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

□ قيام كل من الشركة الأمريكية المعروفة باسم Large Scale Biology Corp والشركة البريطانية المعروفة باسم Oxford Glyco Science (OGS) بتطوير تقنيات متقدمة للكشف عن البروتينات.

□ قيام شركة فايزر Pfizer بالتعاون مع شركة (OGS) في الكشف عن بروتينات السائل المخي الشوكي لدى مرضى الزهايمر في مراحل مختلفة.

□ قيام مركز للبروتيوم في «جامعة أودنسي» Odense University في الدنمرك.

□ تعاون معهد السرطان القومي The National Cancer Institute (NCI) في الولايات المتحدة مع كل من مدرسة الطب بجامعة متشجان وإدارة العقاقير والغذاء Food and Drug Administration في مجال البروتينات المتعلقة بمرض السرطان.

ويرى «كريج فنتر» Craig Venter مثل كثير من العلماء ومنهم العالم إيان همفري سمث Ian Hamphery Smith الذي عمل في أبحاث البروتيوم ما بين استراليا وهولنده - أن الإعلان عن برنامج لكشف البروتيوم يجب أن يبدأ، وأن ذلك في حد ذاته سيساعد على تطوير تقنيات جديدة أكثر كفاءة في الكشف عن طرز البروتينات.

على أن دراسة البروتيوم لن تقتصر على الأنسجة والخلايا البشرية، ومن أمثلة الدراسات الحديثة والرائدة في هذا المجال ما نشر في العدد (١٤٨) لعام ٢٠٠٠ في مجلة J. Cell Biol بقيادة العالم روت Rout, M.P. حيث استخدموا المجهر الإلكتروني المناعي Immunoelectron microscopy وميكروسكوب التبريد الإلكتروني Electron Cryomicroscopy في الكشف عن النظام البنائي للبروتينات الواقعة عند الثقوب التي تتخلل الغلاف النووي بخلايا (الخميرة) Yeast والتي اتضح أنها تتكون من (٣٠) طرازا مختلفا من البروتينات. وقد كشفت هذه الدراسة عن نتائج مسبوقة.

ويعتقد العلماء أن تضافر المعلومات الناتجة عن مشروع الجينوم ومشروع البروتيوم سيمكن 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 في النفايات البرازية للحيوانات المنقرضة تكشف عن نوع الحيوان وكذلك غذائه المفضل، كما أنها تحدد للعلماء طرز الطفيليات التي كانت تستعمر أمعائه!

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

وفي يوليو ١٩٩٨ نشرت دراسة عن النفايات البرازية القديمة لهذا الحيوان؛ وذلك باستخدام تقنيات البيولوجية الجزيئية على حمض DNA الموجود في هذه النفايات القديمة. وقد قام بهذه الدراسة الباحث الألماني الشهير «هابو» Svante Pääbo ضمن مجموعة من العلماء من ألمانيا والولايات المتحدة الأمريكية والملكة المتحدة والسويد. وقد حمل دون مواصلة هذه الدراسة - في البداية - ارتباط هذا الحمض النووي كيميائياً بمواد أخرى. وقد تم التغلب على هذه الصعوبة عن طريق معالجة الحمض النووي بالمادة الكيماوية N-phenacylthiazolium bromide (PTB) التي كسرت هذا الارتباط. وقد كشفت دراسة الحمض النووي DNA عن وجود سبع مجموعات من النباتات في هذه النفايات البرازية كان يتغذى عليها هذا الحيوان قبل انقراضه، وأن بعض هذه النباتات يوجد إلى اليوم، ولكنها تنتشر على ارتفاع ٨٠٠ متر من مستوى موقع الكهف، وبذلك فقد أعطت لنا هذه النفايات فكرة عن التوزيع البيئي لهذه النباتات في فترة زمنية خلت.

وفي مثال آخر أعلن في ندوة Symposium عقدت في فلوريدا في أبريل ٢٠٠٠ عن تطور الديناصورات أن فريقاً من خبراء وكالة ناسا NASA الأمريكية للتغذاء 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 الطيور، وذلك بهدف الكشف عن التاريخ التطورى للديناصورات.

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

العلاج بالجينات Gene Therapy

فى ١٣ أغسطس ١٩٩٠ بشرتنا مجلة تايم الأمريكية باتجاه جديد فى علاج الأمراض عرف باسم العلاج بالجينات gene therapy. وقد أشارت المجلة إلى موافقة اللجنة الاستشارية لحمض DNA معاد الاتحاد Recombinant DNA Advisory Committee على القيام بأول تجربتين على البشر فى العلاج بالجينات بعد العديد من التجارب على الحيوانات فى هذا الصدد. وكانت التجريتان مقدمة إحداهما من العالم فرنش أندرسون W. French Anderson والأخرى مقدمة من العالم ستيفن روزنبرج Steven Rosenberg.

وفى عدد ١٤ فبراير عام ٢٠٠٠ نشرت مجلة تايم الأمريكية مقالا تحت عنوان فى قائمة محتوياتها يقول:

«يقدم العلاج بالجينات الأمل إلى الذين يعانون من الأمراض المزمنة، ولكنه يحمل المخاطر 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 حمض نووى إلى خلايا الإنسان بقصد علاج أو منع حالة 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 الأمل فى التخلص من أكثر من ألفين من الأمراض الوراثية التى لا شفاء منها والتى يعانى منها الملايين من البشر. وكان العالم الأمريكى فرنش أندرسون French Anderson أستاذ الكيمياء الحيوية وطب الأطفال فى جامعة جنوب كاليفورنيا من أوائل من بشروا بعلاج الأمراض الوراثية فى البشر عن طريق هندسة الجينات، وأذكر هنا مقالته مع زميل له فى عدد رقم ٢٤٥ لعام ١٩٨١ من مجلة Scientific American، كما أذكر مقاله مرجعيه كتبها «فريدجاج» Fred Gage من معهد سولك Salk institute فى كاليفورنيا فى ملحق عدد ٣٠ أبريل عام ١٩٩٨ من مجلة Nature.

وقد أجريت التجارب التمهيدية على العلاج بالجينات على الفئران mice والجردان rats والأرانب والأغنام وقرودة ريسوس.

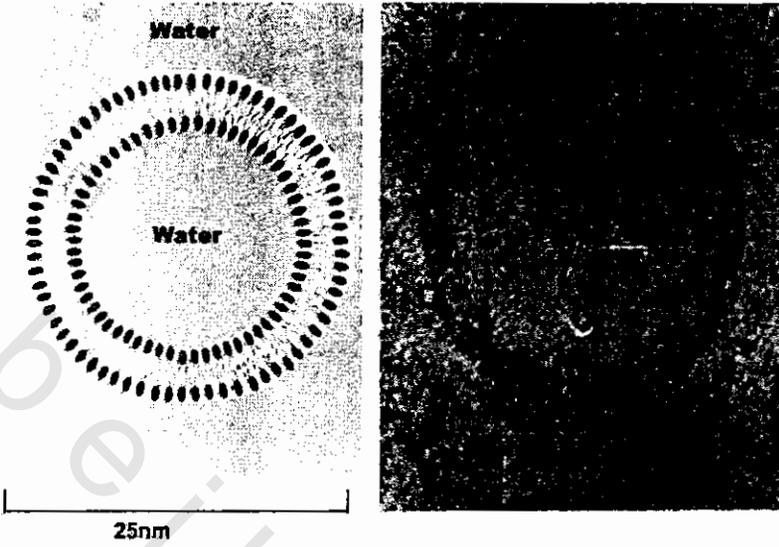
وتقنية العلاج بالجينات لم تبدأ تجربتها فى الإنسان سوى منذ عشر سنوات فقط، وحتى الآن لم يسيطر العلماء عليها بعد، وقد يحتاج الأمر إلى ثلاثين سنة فى القرن الحادى والعشرين حتى يمكن شيوخ استخدامها وتجنيب البشر مآسى الأمراض الوراثية.

وقد أنشئت فى أمريكا شركات قطاع خاص للعلاج الجينى، وفى ولاية ميرلاند أنشأ فرنش أندرسون شركة باسم Gene therapy Inc of Gaitherburg، وأنشأ رولاند كرسنال 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 المثق عليه أن يتم اللجوء إلى هذه التقنية وفق ضوابط معينة منها أن يكون المرض موضوع العلاج مهدداً لحياة الشخص المصاب به، وأن تكون المعالجات الروتينية غير فعالة، وأن يكون قد تم للعلماء القيام بعزل الجين الذى تعزى إليه الحالة المرضية وإكثاره معملياً Cloning، وألا يكون تنظيم عمل الجين يخضع لآلية معقدة لم يتم السيطرة عليها بعد، وألا يكون إدخال الجين إلى موقعه بالجينوم بالخلية أو تعبير Expression الجين عن نشاطه يكتنفهما مصاعب تقنيه. وهناك مخاوف من أن إدخال الجين عشوائياً إلى الجينوم فى موقع غير موقعه يمكن أن ينشط بعض الجينات المسرطنة. ويتضح مما تقدم 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 الجينى ما يعرف باسم Adeno-associated virus (AAV)، Adeno- associated virus، وفي 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 أمناً. وقد تم استخدامها بنجاح فى حالة العلاج بالجينات لمرض التليف الحوصلى Cystic Fibrosis - الذى استخدمت معه أيضاً 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 رسماً 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 لوجات صوتية مما يدفع الدهون للانتظام على شكل حويصلات مغلقة.

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 يحتوى 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 تجنباً للمشاكل التي تصاحب اللجوء إلى النواقل الأخرى.

ويعيب استخدام فيروسات Adenovirus كناقل 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 أمناً. 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 المعملية فيما يعرف باسم *ex vivo* ثم تحقن الخلايا المعاملة إلى جسم الفرد - وقد يتم ذلك يحقن 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 يؤدي 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 الإكلينيكي على الإنسان The most ardent supporters from bench to bedside 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 واحداً مثل مرض «نقص المناعة المركب الشديد» Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) 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 تعاني من مرض «نقص المناعة المركب الشديد» (SCID). وهذا المرض نادر فهو يحدث بنسبة حالة واحدة لكل مليون فرد وينتج عن فقدان حمض DNA بالخلايا اللغمية لقدرته على التضاعف مما يؤدي إلى خلل بالجهاز المناعى للفرد ويجعله عرضة 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 :



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

الوراثية DNA. وهذا يعنى أن غياب الإنزيم أدينوزين دى أمينيز Adenosine deaminase فى الخلايا اللمفية يؤدى إلى زيادة مركب (dATP) وبالتالي فقدان قدرة المادة الوراثية DNA على مضاعفة نفسها. أما خلايا الجسم الأخرى فهى تحتوى على إنزيمات تقوم بتكسير مركب (dATP) مما يؤدى إلى حماية هذه الخلايا.

وإذا عدنا إلى ما حدث للفتاة المريضة التى أشرنا إليها، فقد بدأ علاجها بالجينات فى سبتمبر ١٩٩٠. وقد نشرت المحاولة الناجحة لهذا العلاج التى قام بها العالم «بليسى» R. M. Blaese ومعه ١٨ باحثاً فى العدد رقم ٢٧٠ من مجلة Science لعام ١٩٩٥ على الصفحات ٤٧٥ - ٤٨٠.

وتفصيل العلاج أنه بدأ بسحب كمية من دم الفتاة، وتم فصل الخلايا اللمفية lymphocytes ثم زرعت فى أطباق زجاجية. ثم أجرى تحميل جين الإنزيم الناقص - «أدينوزين دى أمينيز Adenosine deaminase» - على ناقل vector فيروسى من الطراز المعروف باسم retrovirus وعرضت الخلايا اللمفية له - ثم أعيدت الخلايا اللمفية المحملة بجين الإنزيم الناقص إلى الأوعية الدموية للطفلة المريضة. وقد تكررت هذه العملية (١١) مرة على مدى عامين. وقد أدى هذا إلى زيادة أعداد الكرات اللمفية بدم الطفلة وكذلك إلى تحسن أداء الجهاز المناعى بها وتحسن صحة الطفلة بوجه عام. وقد أجريت الطريقة نفسها على طفلة أخرى مصابة بالمرض نفسه وأدى العلاج إلى النتائج نفسها. ولما كانت الكريات اللمفية ذات أعمار قصيرة نسبياً فإن الأمر كان يقتضى تكرار العلاج على فترات محددة.

ومن الأمور التى تحبب شيوع استخدام الفيروس من طراز retrovirus كناقل للجين المطلوب فى العلاج بالجينات أنه لا يؤدى عمله إلا فى الخلايا التى تقوم بالإنقسام الخلوى وذلك يحد من استخدامه فى حالات الخلايا العصبية والخلايا العضلية، كما أن هذا الطراز من الفيروس يرتبط عشوائياً فى أى موقع فى جينوم الخلية مما قد ينشط جينات سرطانية كما سبق القول. ولهذا يستخدم العلماء الطراز الفيروسي Adenovirus فى نقل الجينات حيث يتميز بأنه لا يرتبط بجينوم الخلية وبالتالي يندم احتمال تسببه فى تنشيط الجينات السرطانية، كما أن هذا الطراز من الفيروسات يُدخل بنجاح فى الخلايا التى لم تعد تنقسم. ولكن يعيب هذا الطراز الفيروسي أنه أحياناً يفقد من الخلية التى يُدخل إليها.

وتختلف الخلايا الهدف Target cells التى تحتاج إلى العلاج الجينى حسب طبيعة المرض، وفى مرض ألفاثالسميا alpha-Thalassemia يكون الهدف هو خلايا الدم فى الجنين، وفى مرض Tyrosinemia type I يكون الهدف هو الخلايا الكبدية وفى مرض الضمور العضى

Muscular dystrophy يكون الهدف هو الخلايا العضلية ، وفى المرض المسمى Ornithine transamylase deficiency تكون الخلايا الكبدية هى الهدف.

وفى عدد يوتيو ١٩٩٧ من مجلة Scientific American مقالة تشرح لنا تقنية إزدواج الاستنساخ مع العلاج بالجينات. حيث يمكن زراعة الخلايا المصابة بالمرض الوراثى للجنين المبكر وعلاجها بالجينات ثم دمج نواة إحدى هذه الخلايا فى بويضة منزوعة النواة وإعادة الجنين إلى رحم الأم ليستكمل تكوينه حتى الولادة. والمولود هنا يكون خاليا من المرض الوراثى ويعتبر مستنسخاً للمولود الذى كان يمكن أن يتكون من خلايا الجنين المبكر التى لم تعالج بالجينات. وتجدر الإشارة أننا بهذه التقنية نضحى بجنين بشرى مريض من أجل الحصول على جنين سليم.

وقد اقترح العلماء خطط متباينة لاستغلال تقنية العلاج بالجينات فى القضاء على الأورام. ومن هذه الخطط استخدام جين لإنزيم معين يسمى HSV- TK ومركب يطلق عليه اسم ganciclovir or acyclovir للقضاء على سرطان المخ. ويستعمل الفيروس من طراز retrovirus فى نقل الجين ويجرى حقن الفيروس المعدل جينيا فى موقع الورم فتأخذه بعض خلاياه المسببه للورم وهى المعروفة باسم خلايا الغراء العصبى (الخلايا العصبية لن تأخذ 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 المركب - ويعمل المركب فى صورته الفوسفورية على إحباط تخليق الحمض النووى فى هذه الخلايا مما يؤدي إلى موتها وبهذا ينحسر الورم. ومن هنا فإنه يطلق على الجين HSV- TK اسم «جين الانتحار Suicide gene». وهذا الجين يوجد بصورة طبيعية فى الفيروس المسمى Herpes والذى يتم القضاء على العدوى به باستخدام مركب ganciclovir.

وفى إتجاه آخر يأمل العلماء استخدام تقنية تعرف باسم Antisense Technology فى إحباط تأثير الجينات الضاره وذلك عن طريق منع الحامض النووى الريبوزى m-RNA - الذى تخلفه هذه الجينات - من تأدية عمله وهو تخليق البروتين والتعبير عن ذلك الجين، وتتم عملية الإحباط هذه عن طريق استخدام حامض نووى ريبوزى m-RNA يحمل قواعد نيتروجينية تقابل الحامض النووى المراد إحباطه، ويوصف الحامض المستخدم بأنه antisense - وهو يرتبط بالحامض النووى الريبوزى m-RNA الناتج عن الجين الضار، وبذلك يمنعه من القيام بعمله والتعبير Expression.

وفى عدد يوليو ١٩٩٧ من مجلة Nature Medicine ينشر تايلور وولف R. Taylor & J. Wolfe بحثا على الفئران عن علاج اختزان السواد عديده التسكر المخاطية

Mucopolysaccharides فى الليزوسومات وعدم هضمها بسبب نقص انزيمات الهضم hydrolases بداخل الليزوسومات. وقد قام الباحثان بعملية هندسة وراثية للخلايا الليفية fibroblasts بحيث تنتج كميات وفيرة من إنزيم B- glucuronidase ثم زرعوا هذه الخلايا فى 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 وهى تؤدى إلى تخلف عقلى وتشوهات فى ملامح الوجه والعظام والمفاصل وصمامات القلب وقرنية العين. وأن الليزوسومات هى أكياس دقيقة توجد فى 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 أضراراً معينة حسب الأحوال.

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

وفى بحث نشر فى عدد ١٨ سبتمبر ١٩٩٨ من مجلة Science وجد ثلاثة باحثون بقيادة الباحثة جنفر براسى Jennifer Bracy حلاً 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 فى هذا البحث.

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

وقد امتدت تجارب العلاج بالجينات لعلاج أمراض القلب، ففى 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 فى قلب الجنين. ويتمثل العيب فى أن قناة تتصل بقلب الجنين تسمى Ductus arteriosus تنغلق بسبب تكاثر العضلات اللاإرادية

وتجمعها بصورة تؤدي إلى إنسداد هذه القناة. وقد أدركت هذه المجموعة البحثية أن تكاثر العضلات اللاإرادية يحدث تحت تأثير مادة تعرف باسم «فيبرونكتن Fibronectin». واعتمدت الطريقة التي اتبعت في البحث على استخدام جين يعمل على إحباط تأثير مادة «الفيبرونكتن» وحقق هذا الجين موضعيا Local في هذه القناة في 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 الشيا.

ومن ناحية أخرى يعاني البعض من ضعف دقات القلب مما يؤثر على الدورة الدموية بالسلب، ويعزى هذا أحيانا إلى قلة المستقبلات receptors الموجودة على أسطح الخلايا العظمية 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.

وفي عام ١٩٩٩ نشر بحثان أحدهما في مجلة Human gene Ther. والآخر في مجلة Proc Natl. Acad. Sci عن استخدام الجينات في 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).

وفي إسرائيل قام (١١) باحثا بدراسة مثيرة استخدمت فيها الفئران ونشرت في 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 أملا أمام مرضى السكر وتجنب 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 monocytogenes فى

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

وفي اتجاه آخر فقد أجريت حديثا دراسة عن علاج التليف التدميري 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 الفيروسي 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 لقي استخدام لقاحات من المادة الوراثية DNA التأييد من الكثير من الجهات ذات العلاقة نظراً لرخص ثمن إعدادها ولأنها ثابتة Stable ولا تحتاج إلى استخدام التلاجات للتبريد على عكس اللقاحات التقليدية - وهي صفات تلائم ظروف الدول النامية. إلا أن هناك من يعترض عليها ويراهم تقنية محفوفة بالمخاطر. وأذكر هنا مقالة كتبها اثنان من الباحثين من المملكة المتحدة في عدد فبراير ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine استعرضا فيها بعضاً من هذه الأخطار.

وفي ضوء ما سبق يمكن تعريف العلاج الجيني بأنه استخدام الأحماض النووية في 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 في خريف (١٩٩٩) أن توفي شاب من أريزونا يدعى Jesse Gelsinger بعد أربعة أيام من معالجه بهذه التقنية من مرض يعرف باسم نقص إنزيم Ornithine transcarbamylase deficiency (OTC) في معهد العلاج الجيني البشري Institute for Human gene therapy في جامعة بنسلفانيا، مما دعى معارضو هذه التقنية للتنديد بها. وقد أحيى «جيمس ولسون» James Wilson مدير معهد بنسلفانيا إلى التحقيق بسبب هذه الحادثة. فاعترف بوجود أخطاء في تطبيق التقنية ولكنه أنكر أن تكون هذه الأخطاء هي سبب وفاة الشاب. وقد اعتبر البعض أن الفيروس المستخدم في نقل الجين السليم - وهو من طراز Adenovirus - هو السبب وراء وفاة الشاب.

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

وقد أثارت الضجة التي أعقبت وفاة هذا الشاب متأثراً بالعلاج الجيني موضوعاً آخر في الولايات المتحدة، حيث تبين أن هناك ٦٥٢ ملاحظة سلبية من مجمل ٦٩١ صاحبت العلاج الجيني ولم تبلغ في حينه إلى معاهد الصحة القومية (NIH) مما دعى عضو الكونجرس هنري

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

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

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

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

وعلق العالم الشهير فرنسيس كولنز رئيس المعهد القومي لأبحاث الجينوم البشري (NHGRI) على حادث وفاة الشاب (جيسى جلسنجر) قائلاً: (إن هذه المأساة قد هزت الأوساط العلمية حتى إخفص القدم).

This tragedy has rocked the field down to its toes.

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

وقد غير فرنش أندرسون French Anderson رائد العلاج الجيني عن سعادته بهذا النجاح وقال أنه متأكد في النهاية بنجاح تقنية العلاج الجيني، 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 قائلاً: من المهم أن تنجح تقنية العلاج بالجينات حيث أنه لا يوجد أى إتجاه طبي آخر يحمل آمالا للشفاء من الكثير من الأمراض المدمرة التي 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 الجيني.

وفى عدد فبراير ٢٠٠٠ لمجلة Nature Medicine نشرت دراسة عن علاج أعراض مرض الأنيميا المنجلية Sickle Cell Anaemia الميت 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 بتجاح فى العلاج الجيني فى الفئران فى أحد مراكز أبحاث السرطان فى مدينة سياتل Seattle بولاية واشنطن الأمريكية. ولكن (ميلر) عزف عن تجربته فى الإنسان نظراً للجو العام الذى يحيط بالعلاج الجيني بعد حادث موت «جيسى جلانجر» الذى 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 شعراً ناعماً وعيوناً ملونة وأنفاً دقيقاً؟ 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. ورداً 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 قبولاً 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؟» مشيراً بذلك إلى عدم تمكن العلماء بعد من تطبيق هذه التقنية على الخلايا الجسمية بعد الولادة.

وفى مقالة كتبها «شنيدير وكوتيل» H. Schneider & Ch. Coutelle من الإمبريال كوليدج 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 التديية للأم مما قد يحمل أضراراً لهذه الأعضاء نتيجة دخول الجين الغريب. وقد عقد فى يناير ١٩٩٩ مؤتمراً فى معاهد الصحة القومية (NIH) فى الولايات المتحدة الأمريكية هاجم فيه النشطون Activists تقنية العلاج الجينى ووصفها أحدهم بأنها «هستيريا 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 معروفة وغير متوقعة أشبه بما يحمله صندوق باندورا Pandora box فى الأسطورة الإغريقية، بينما العلاج الجينى 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 سلاسل بشرية فيما يعرف باسم «اليوجينيا Eugenic». فهناك مخاوف من التمييز discrimination بين البشر على أساس تفضيل الأفراد المعالجين جينياً. وقد أشار عدد ٢٧ ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة نيوزويك Newsweek إلى فيلم سينمائى عرض فى عام ١٩٩٧ بعنوان GATTACA اعتمد 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 الأجنة 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 لوزيانا 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 نيقادا ونشرت فى مجلة Science فى عدد ٢٤ سبتمبر ١٩٩٩ أوضح 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 ولتر» 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 أفراداً 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 الخل 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. وبالتالي 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 قصراً 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 أسواط 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 حيد 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 الجزيئات 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. وتؤكد 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

الأكسجين والحرارة العالية ثم نشأت بعد ذلك حقيقيات النواة - عن الكائنات القديمة عند توفر الظروف المواتية على الأرض.



وقد اعتمدت دراسة علاقات القرى فى مجموعة أوليات النواة Prokaryotes على دراسة حمض RNA الخاص بالريبوسات وهو ما يعرف باسم 16S ribosomal RNA. وقد قدم لنا العالم كارل ووز Carl R. Woese وزملاؤه فى عدد ٢٥ يوليو ١٩٨٠ من مجلة Science مسحا شاملا للعلاقات التطورية فى هذه المجموعة من الكائنات الحية.

النانو بكتيريا . . هل هي حقيقة ؟

منذ إحدى عشر عاما أعلن الباحث الفنلندي «كاجاندر Olavi Kajander» كشفا مثيرا عن وجود مخلوقات دقيقة بدائية التكوين كرية الشكل تشبه البكتيريا يتراوح قطر كل منها بين ٥٠ - ٥٠٠ نانومتر - وقد أطلق عليها اسم «نانوبكتيريا»، ومن المعروف أن المقطع القبلي «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 «إساكينين» 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 «إساكينين» 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 «إساكينين» 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 يوازي مائة وعشرون ألف دولار أمريكى لمتابعة دراساته على النانوبكتيريا. وذلك من «الميزانية المرصودة للأبحاث غير مضمونة النتائج» Risk fund . ولازلنا فى انتظار الكشف عن الحقيقة!

المناعة وقصة الطفل «ديفيد»

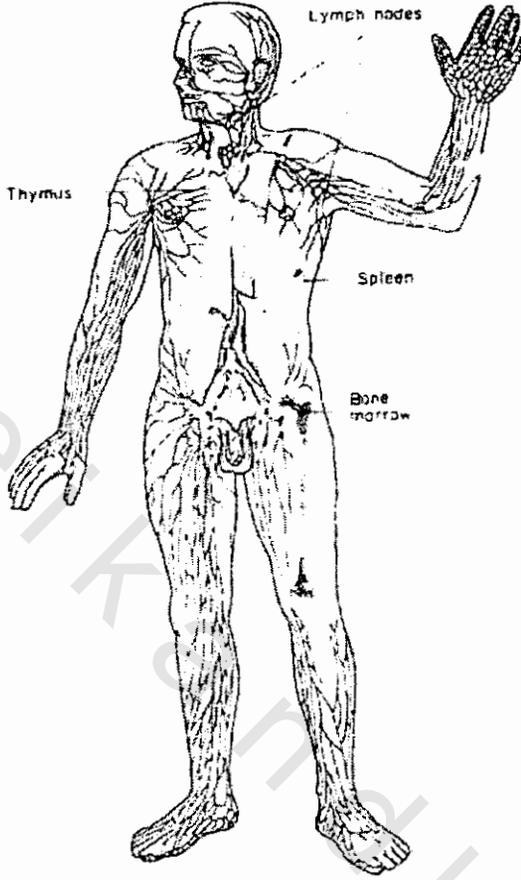
فى عام ١٩٧١، وفى ولاية تكساس الأمريكية، ولد الطفل «ديفيد»، ولم يكن ديفيد ككل الأطفال، لقد كان مصابا بفقد القدرة المناعية، أى أن جسمه ليس لديه أية قدرة على مقاومة الميكروبات والجراثيم - وهى تحيط بنا من كل صوب - مما يجعله فريسة سهلة للأمراض - وهى حالة تعرف علميا باسم «مرض نقص المناعة المركب الشديد» Severe 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 العبء مع اضطراب نمو جسمه. ولم يكن «ديفيد» راضيا عن حياة العزلة التى يعيشها، فألح هو وأسرته على إجراء عملية زرع نخاع عظم له لعلها تبنى فيه جهازا 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 منا يهدد حياة الشخص المصاب.



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

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

ويعتمد الجهاز المناعي في 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 والبكتيريا 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 جسده إنتاج ما يلزمه من مضادات الأجسام، وذلك حتى عمر ستة أشهر، وتصل إليه مضادات الأجسام هذه عبر اللبأ (لبن السرووب) 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 جوناك سولك Jonas Salk (١٩١٤ - ١٩٩٥) ضمن العلماء المائة الذين صنعوا القرن العشرين.

٣ - بكتيريا 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 الطفيل 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 لانتيجن معين واستجاب مناعيا ضد هذا الانتيجن 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.

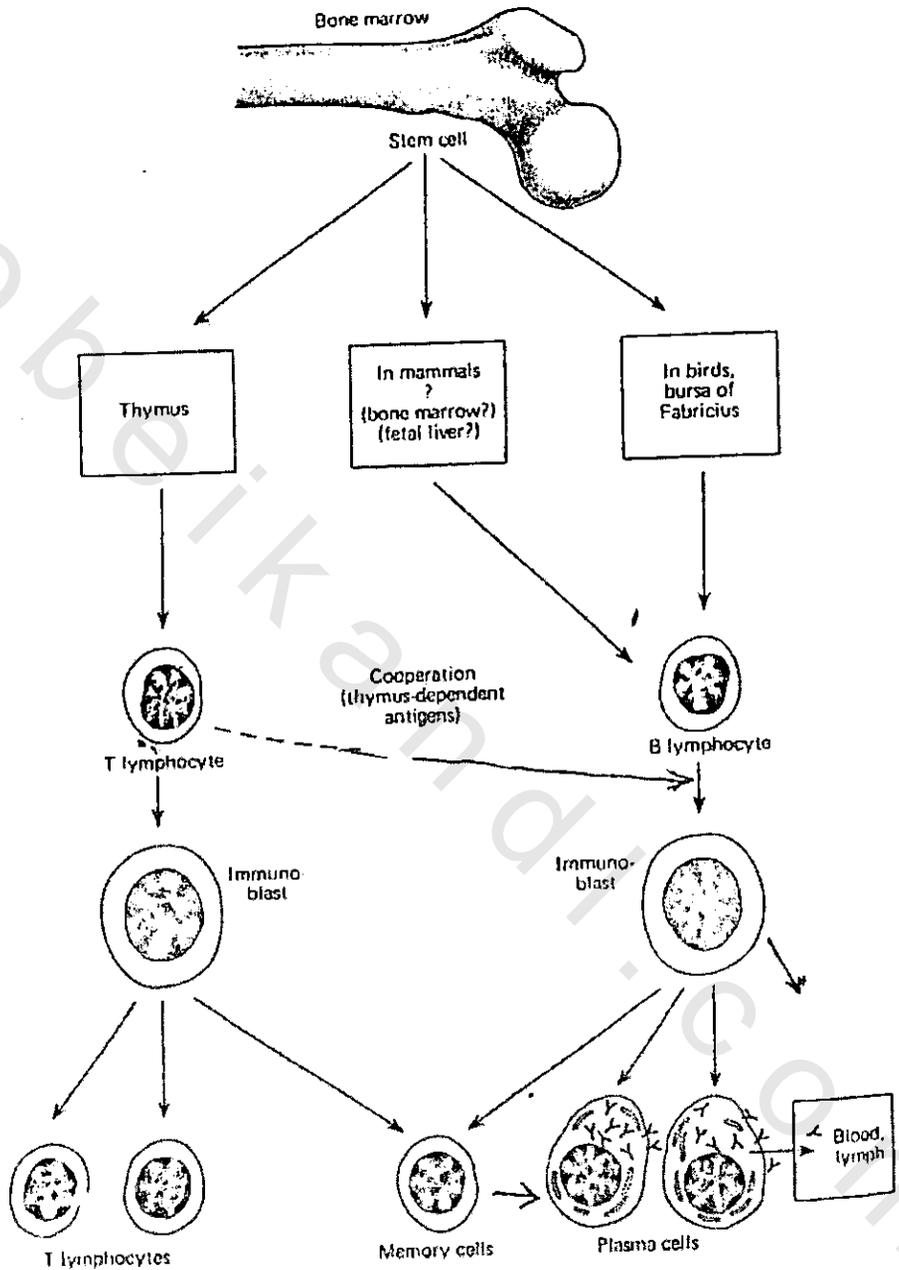
ومن ناحية أخرى يلجأ العلم إلى وسيلة أخرى لضمان مقاومة الجسم للطفيليات المرضية وذلك بإعطاء الأمصال - وهى تحتوى على الأجسام المضادة ضد مرض معين يخشى إصابة الفرد به. وتحضر الأمصال المحتوية على الأجسام المضادة عن طريق إعطاء اللقاح لحيوان معين كالحصان، ويستجيب الحيوان هنا بإنتاج الأجسام المضادة للقاح، وعندئذ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

ويمكن تمييز المناعة فى الجسم وفقا لما يلى:

(١) 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 المرضية ولهذا فهى توصف بأنها غير متخصصة non-specific. فعلى سبيل المثال، يعمل الجلد كعائق يمنع غزو مسببات الأمراض. كما تقوم افرازات الأنف والدموع واللعاب والعرق والإفرازات المهبلية بقتل بعض الميكروبات. وبالإضافة إلى ذلك تلعب الخلايا الأكلة Phagocytic cells دورا هاما فى المناعة الفطرية. ومن أمثلة الخلايا الأكلة 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 الأكلة بابتلاع الجراثيم وهضمها.



(شكل ٦٦) آلية تكوين طرازي 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 الغازي. وتوجد المناعة المكتسبة على طرازين.

١ - مناعة مكتسبة إيجابية Actively - acquired immunity

تنشأ هذه المناعة في الجسم نتيجة الإصابة بأنتيجن معين عن طريق العدوى أو عن طريق التطعيم. فعلى سبيل المثال فإن العدوى بالدفترية والسعال الديكي والجدري smallpox والنكاف mumps تكسب الجسم مناعة طوال العمر.

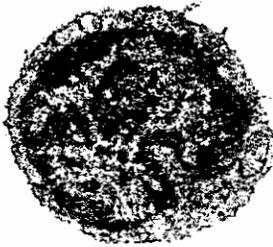
٢ - مناعة مكتسبة سلبية Passively - acquired immunity

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 في حيوان كالحصان - ويعطى المصل مثلا في حالات الدفترية 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 - Lymphocytes

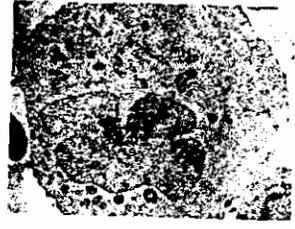
هى خلايا كرية الشكل ذات نواة داكنة، وتعتبر أحد أنواع كريات الدم البيضاء، وتنشأ هذه الخلايا - مثل باقى طرز الخلايا الدموية - فى النخاع الأحمر للعظم من خلايا خاصة تسمى خلايا الأساس Stem cells. تتجه هذه الخلايا إلى الغدة التيموسية لتتكاثر وتعطى خلايا لمفية من الطراز T تتكاثر هذه الخلايا بعد ذلك فيما يوصف بأنه تكاثر غير معتمد على الأنتيجن من الطراز T - independent proliferation كما يصبح لهذه الخلايا القدرة على التمييز بين خلايا الجسم ذاته والأجسام والخلايا الغريبة التى قد تغزوه. فضلا 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 بالتحويل Transformation حيث تنتج خلايا تسمى «لمفوبلاست» من طراز 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 الالكتروني لكل من:

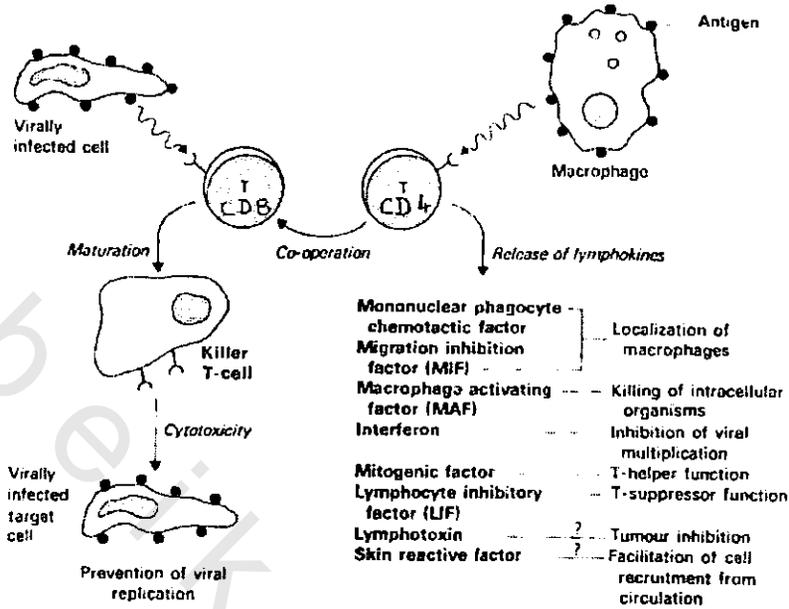
(A) لمفيومايت تائية T lymphocyte

(B) خلية بلازما plasma cell

(C) لمفوبلاست lymphoblast

ويعرف نوعين من الخلايا اللمفية طرازات T-lymphocytes أحدهما يسمى Helper T lymphocytes or Th - وهذه يوجد على سطحها بروتين مميز يعرف باسم CD4 ، ولذا فإن هذا الطراز من الخلايا يعرف أيضا باسم T4 . وتفرز هذه الخلايا مواد معينة تعرف باسم اللمفوكينات lymphokines ، وهي تقوم بأدوار عدة تهدف إلى القضاء على الجسم الغريب ، ومثال ذلك ما يلي :

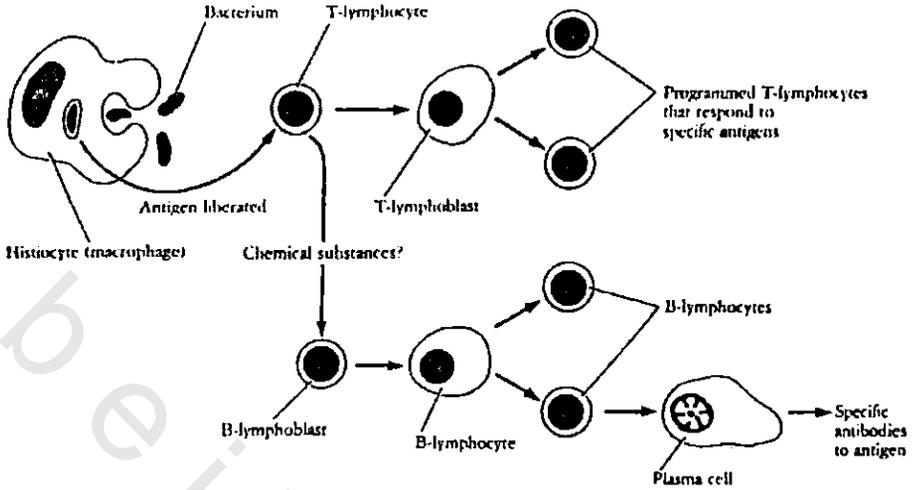
- يقوم أحد طرز اللمفوكينات بتنشيط هجرة الخلايا الأكلة الكبيرة macrophages حتى لا تبتعد عن موقع الأنتيجن الغريب ، وذلك حتى تقوم بدورها في هذا الموقع وهو ابتلاع المواد الغريبة. ويسمى هذا الطراز من اللمفوكينات «عامل إعاقه هجرة الخلايا الأكلة الكبيرة» Macrophage migration Inhibitory Factor (MIF) .
 - يقوم أحد طرز اللمفوكينات بتنشيط الخلايا الأكلة وتحفيزها على القيام بابتلاع الأنتيجن الغريب ، ويسمى هذا الطراز من اللمفوكينات «عامل التنشيط للخلايا الأكلة الكبيرة» Macrophage Activating Factor (MAF) .
 - يقوم طراز آخر من اللمفوكينات بجذب الخلايا الأكلة الكبيرة وأيضاً كريات الدم البيضاء لتواجد في منطقة المواد الغريبة الغازية ، ويسمى هذا الطراز من اللمفوكينات «عامل الجذب الكيميائي للخلايا الأكلة الكبيرة» Macrophage Chemotactic Factor (MCF) .
- وتعتبر عمليات الابتلاع التي تقوم بها الخلايا الأكلة الكبيرة هنا استجابة غير متخصصة.



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

أما الطراز الثاني من الخلايا اللمفية من طراز T فيوجد على أسطحها بروتين يعرف باسم CD8، ولذا تعرف هذه الخلايا باسم Killer T Cells أو Tg، وأيضاً يعطى لها الاسم Cytotoxic T-lymphocytes (CTL). وتتعرف هذه الخلايا اللمفية على الخلايا التي تحمل أنتيجن غريب، وينتج عنها - بمساعدة الخلايا اللمفية من طراز T4 - جيل من خلايا Tg يفتج مواد كيميائية تعرف باسم المثقبات Perforins التي تسبب تلفاً وتمزقاً بالغشاء الخلوي للخلية التي تحمل أنتيجن غريب فيما يعرف باسم قبلة الموت Kiss of Death.

ومن الجدير بالذكر أن النشاط المناعي للخلايا اللمفية من الطراز T يستحث عادة ضد الميكروبات التي 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 أصابهم طفيليات أمراض السل أو الجدري Smallpox أو الجذام Leprosy. كذلك فإن هذا الطراز من المناعة يستحث في حالة السرطان وكذلك ضد الأنسجة المزروعة غير المتوافقة.



(شكل ٦٩) رسم يوضح دور الخلايا الأكلة النسيجية histiocyte - التي تعاملت مع الأنتيجن الغريب - في تحفيز طرازي الخلايا اللمفية B and T

ويتضح من الاستعراض السابق أن النشاط المناعي للخلايا اللمفية من طراز T يعتمد إما على ارتباط الخلايا السامة Cytotoxic cells بالخلايا المحتوية على الأنتيجن، أو على حث الخلايا الأكلة على التهام الخلايا المحتوية على الأنتيجن، ومن هنا سمي النشاط المناعي للخلايا اللمفية الطراز T بأنه «مناعة خلوية Cell - mediated immunity» .
وتجدر الإشارة إلى أن خلايا الإيمونوبلاست Immunoblasts تعطي أيضاً 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 الأكلة الطبيعية Natural Killer Cells

تمثل هذه الخلايا من ٥ - ١٥٪ من عدد الخلايا اللمفية التي تدور في الدم، وهي 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 دوراً أساسياً في إنتاج مضادات الأجسام Antibodies (وتسمى أيضاً إيمونوجلوبولينات 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 سعى 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 وتميز 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 طرازي B & T للخلايا اللمفية باستخدام المجهر الضوئى والأصباغ التقليدية. وتبدو الفروق الشكلية بينهما محدودة حتى إذا ما استخدم المجهر الإلكتروني 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 (الأميونوجلوبولينات)

The Antibodies (Immunoglobulins)

تشكل مضادات الأجسام (وتسمى أيضا الجلوبيولينات المناعية) جزءاً من بروتينات بلازما الدم التى يطلق عليها اسم (جاما جلوبيولينات). وتطلق خلايا البلازما والخلايا اللمفية من الطراز B هذه الجلوبيولينات المناعية استجابة لوجود الانتيجينات 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 الأنتيجينات فى الأجسام المسببة للأمراض أو أن يتم إفرازها بواسطة الكائنات الغريبة عن الجسم مثل الأعشبية البكتيرية أو أغلفة الفيروسات. وتسمى هذه الاستجابة باسم «الاستجابة المناعية Immune response». وعادة ما تكون الأنتيجينات 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 المفروزة 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 الأنتيجينات 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 مرة 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 اعتماداً على الذاكرة التى احتفظ بها عن هذا الأنتيجن. وهذا ما يحدث عند التطعيم Vaccination ضد الجدري وشلل الأطفال مثلا،

حيث يؤدي التطعيم إلى استجابة مناعية أولية، وتؤدي العدوى - إن حدثت - إلى استجابة مناعية ثانوية.

وتصنف مضادات الأجسام حسب تركيبها إلى خمس مجموعات هي:

IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

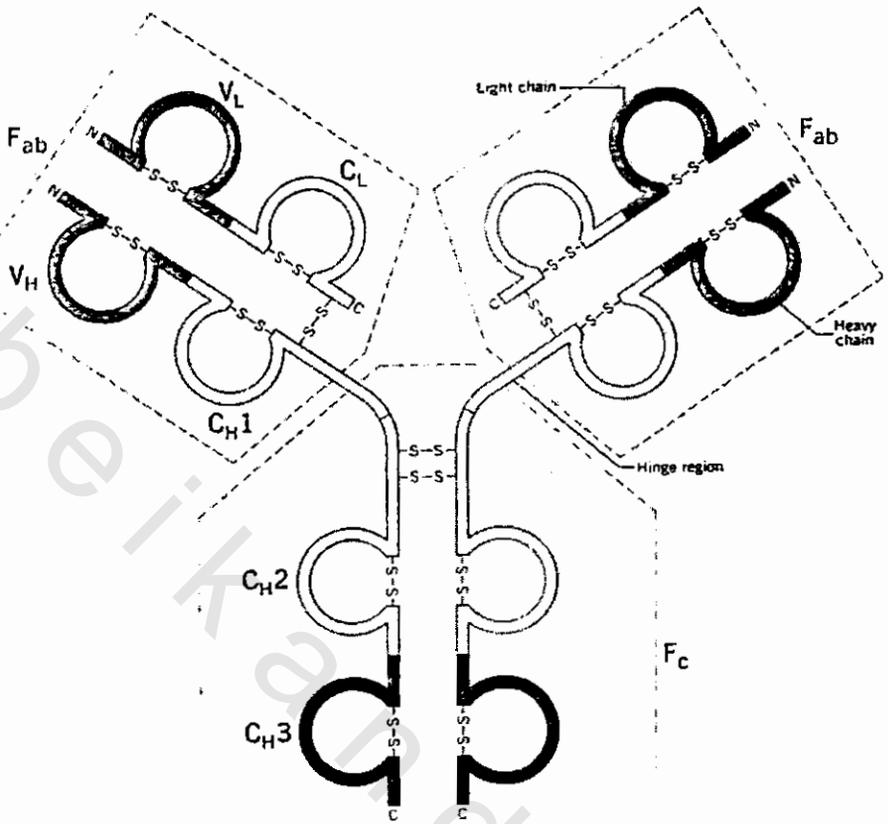
ويعتبر الطراز IgG هو أكثر هذه الطرز وفرة (حوالي ٧٥٪) في الإنسان، كما أنه حظى بقدر كبير من الدراسة، وهذا الطراز هو الوحيد الذي يستطيع عبور المشيمة من الأم إلى الدورة الدموية للجنين فيوفر له حماية ضد العدوى تستمر بعد الولادة.

ودون الدخول في التفاصيل، فإن جزيء 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 الجزئين 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 «فالتين وجين» Valentine R and Geen N فى عام ١٩٦٧ تصوير مضادات الأجسام باستخدام المجهر الإلكتروني 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 أكسفورد والتي قدمها فى عام ١٩٥٩ ونالا عنها جائزة نوبل فى عام ١٩٧٢.

ويعتبر إنتاج الجلوبيولينات المناعية صفة تطويرية اكتسبتها الكائنات الحية فى مراحل متأخرة من تطور الحياة على سطح الأرض، حيث أن الاستجابة المناعية عن طريقها لا توجد إلا فى الفقاريات.

الخلايا الأكلة الكبيرة The macrophages

تحدثنا فيما سبق عن دور الخلايا الأكلة الكبيرة فى المناعة غير المتخصصة. وقد أوضحت الدراسات أن لهذه الخلايا أيضا دوراً فى تحفيز الخلايا اللمفية من الطراز B - lymphocytes لإنتاج مضادات الأجسام. وهناك من الشواهد ما يدل على أن الخلايا الأكلة الكبيرة عندما تقوم بابتلاع الجسم الغريب فإنها تهضم معظمها ولكنها تبقى على جزء منه ليتواجد على غشائها الخلوى، وأن الخلايا اللمفية تتجمع حول هذه الخلايا الأكلة 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 إبيونوجلوبولين Immunoglobulin). الجسم يتكون من أربع سلاسل من عديد الببتيد، إثنان خفيفتان light وإثنان ثقيلتان heavy. جزء الجسم المضاد على شكل حرف Y. هضم الجزء بالإنزيمات يؤدي إلى تكسرة إلى ثلاثة أجزاء Fab, Fab, Fc في منطقة المفصلة الواقعة بينهم.

ومن الجدير بالذكر أن كفاءة الجهاز المناعي تقل في حالات الشيخوخة وسوء التغذية وحدوث الاضطرابات النفسية.

وفي نهاية هذه الإطلالة على الجهاز المناعي في الجسم لنا أن نتساءل: إذا كان لجهاز المناعة هذه القدرات والفعاليات في التعرف على الطفيليات والجراثيم التي تغزو الجسم والقضاء عليها، فلماذا إذن يظل العائل يعاني سنوات من جراء الإصابة بالعدوى؟

والرد ببساطة هو أنه كما يقوم جسم العائل بمحاولة الدفاع عن نفسه، فإن الطفيلي هو الآخر يتخذ من الوسائل ما تجعله يحمي نفسه وما تضمن له البقاء مستفيداً من عائلة.. ومن هذه الوسائل ما يلي:

أولاً: أن يصبح الطفيلي خامداً من الناحية المناعية Immunologically inert، أو أن يتميز بفقد القدرة على استثارة الجهاز المناعي للعائل. والسبيل إلى ذلك أن يصبح للطفيلي والعائل المحددات الأنتيجينية الأساسية نفسها، وبالطبع يحدث ذلك عبر أجيال طويلة من المعاشرة بين الطفيلي وعائله. أو أن تكون أنتيجينات الطفيل من تلك التي لا يستشعرها العائل ولا يستجيب لوجودها وبالتالي لا يقاومها.

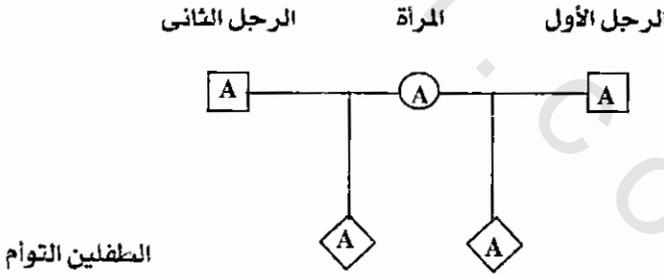
ثانياً: أن يخفي الطفيلي نفسه بطبقة من مضادات أجسام مفرزة بواسطة العائل ولكنها ليست بالضرورة ضد أنتيجينات الطفيلي، وبذلك تصبح أنتيجينات الطفيلي غير مكشوفة لرد فعل العائل، أو أنها لا تسبب استثارته. وفي أسلوب آخر (يمتص) الطفيلي أنتيجينات من العائل ليغطي بها جسمه، وبذلك (يظن) الجهاز المناعي للعائل أن الطفيلي هو جزء من جسم العائل فلا يستثار ضده، وهذا الأسلوب الأخير هو ما (تقوم به) ديدان مرض البلهارسيا لحماية نفسها ضد الجهاز المناعي للمصابين بها.

أبوان لتوأم . . و امرأة من كاليفورنيا !

حدث في كاليفورنيا أن ادعت امرأة شابة على رجل أنه أباً لطفلين توأم عقب ولادتهما لهما !

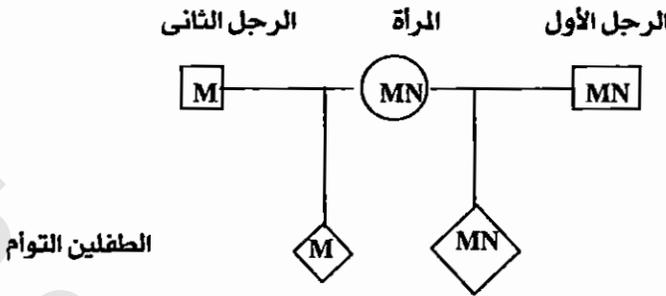
وكان الطفلين غير منساييين non-identical - مما يعنى أن كلا منهما تكون من بويضة مستقلة صدرت عن الأم. وبفضل تحاليل مناعية معينة ثبت أن هذا الرجل هو أباً لأحد الطفلين فقط. ولما تم مواجهة المرأة بذلك - لم تجد أمامها سوى أن تكشف أنها كانت على علاقة جنسية مع رجل ثان في الوقت نفسه. ولما أجريت مضاهاة مناعية للرجل الثاني مع الطفل الآخر ثبت أنه أباه بالفعل. وتفسير الأمر أن مبيضى هذه السيدة أفرزا بويضتين في مدى بضع ساعات وأنها أقامت علاقة جنسية مع الرجلين في 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. وفي حالتنا هذه فإن مجموعات الدم ABO لم تنف احتمال أن يكون أى من الرجلين أباً للطفلين وفقاً للخريطة الآتية حيث كل الأفراد كانوا يتبعون المجموعة (A):



ويهدأ لم تساعد مجموعات الدم ABO على نفي الأبوة فى هذه الحالة.

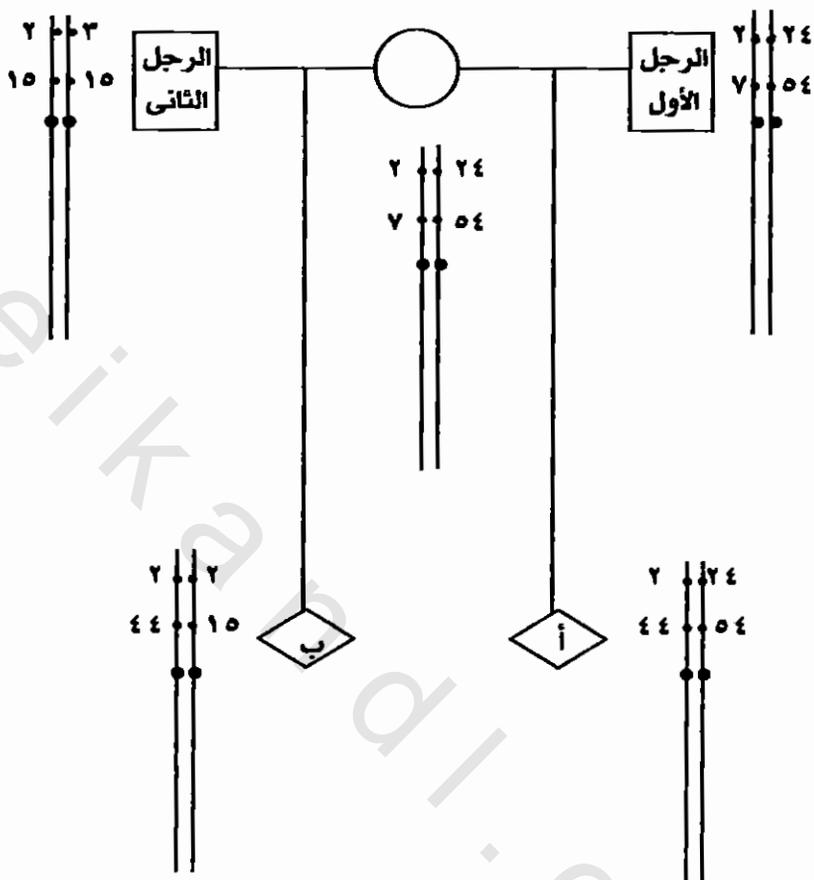
كما أن مجموعات الدم MN لم تنف أن يكون أى من الرجلين أباً للطفلين، وذلك وفقاً لتوضيح الآتى.



وهكذا كانت مجموعات الدم بنوعيتها 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 ببدايل 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 يلي:



ويتضح أن الرجل الأول هو أب للطفل (أ) فقط وأن الرجل الثاني هو أب للطفل (ب) فقط.

وهكذا فإن الأنتجينات HLA عملت على استبعاد كل رجل من أن يكون أباً للطفل من الطفلين، بينما أكدت ابوته للطفل الآخر.

إنتاج أجسام مضادة وحيدة النشأة

على الصفحات ٦٦ - ٧٤ فى عددها رقم ٢٤٣ لعام ١٩٨٠ طالعنا مجلة Scientific American ببحث فذ كتبه العالم ملستين Cesar Milstein من جامعة كمبرج 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 بالانتيجن وتختلف كفاءة قابليتها للاتحاد بهذا الانتيجن. وتجدر الإشارة إلى أن الخلية اللمفية الواحدة ينتج عنها نوعا واحدا من الأجسام المضادة.

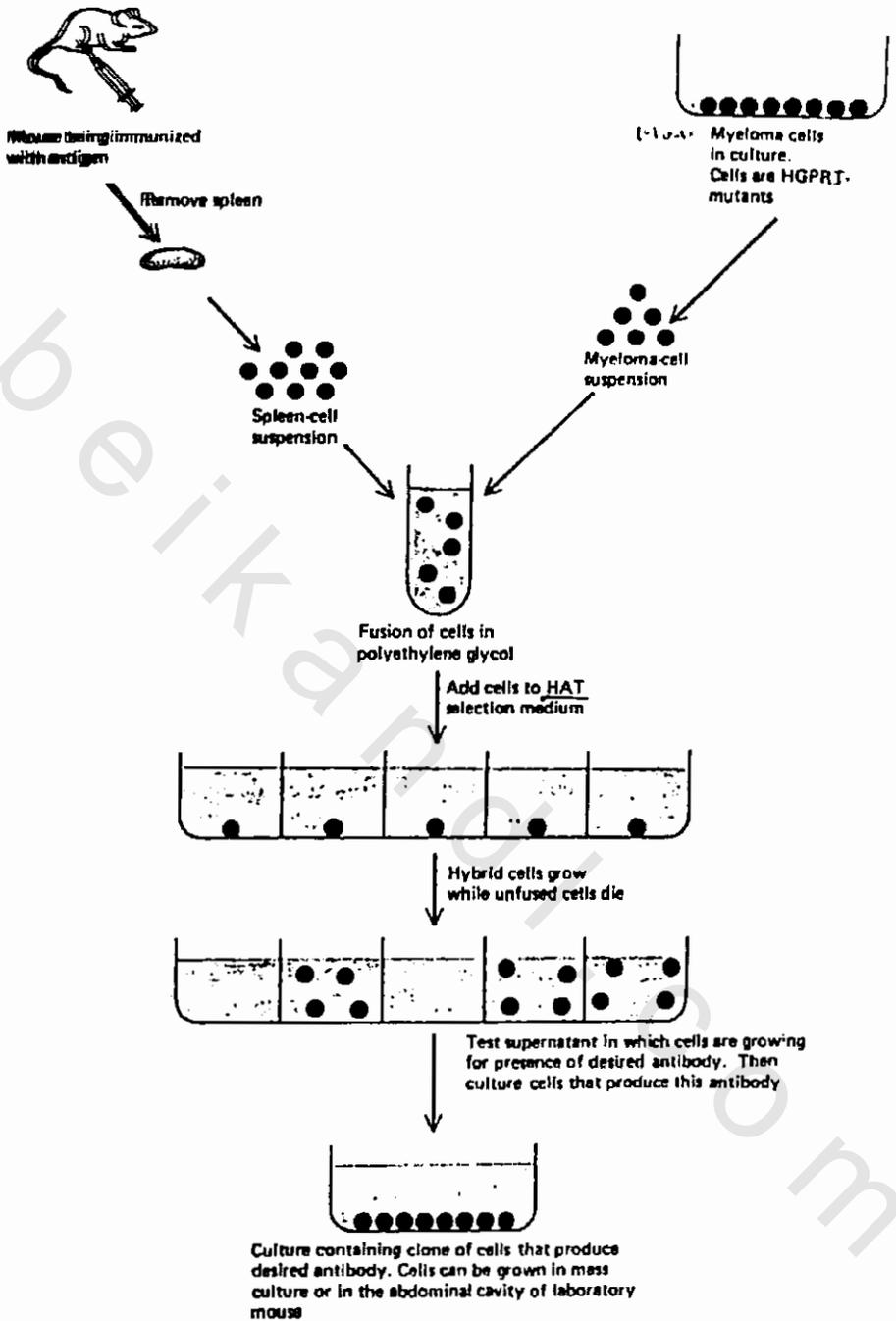
وكان يحول دون الحصول على أجسام مضادة وحيدة النشأة عدة اعتبارات منها مثلا أننا إذا قمنا بحقن حيوان كالأرنب أو الماعز أو الحصان بالانتيجن معين عدة مرات ثم سحبنا منه كمية من الدم بعد عدة أسابيع وقمنا بالتخلص من خلاياه وعوامل التجلط به فإن المصل الباقى سيحتوى على أجسام مضادة، ولكن هذه الأجسام المضادة الناتجة 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 نقياً 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 بالانتيجن وقمنا بعزل الخلايا اللمفية التى تنتج الجسم المضاد المرغوب - تمهيدا للحصول على أجسام مضادة وحيدة النشأة - فإننا لن نستطيع أن نحصل على كميات كبيرة من هذا الجسم المضاد حيث أن هذه الخلايا لايمكنها النمو والاقسام فى مزارع الأطباق الزجاجية Cultures ولهذا المصاعب فإن الطريقة التى ابتكرها ملستين وكوهلر والتي 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 ليمفية طبيعية محفزة بواسطة أنتيجن معين مع خلية ميلوما باستخدام مادة بولى إيثيلين 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 (انتظر القصة)

ويتلصق يتم الحصول على كميات كبيرة من جسم مضاد من نوع واحد وذلك من خلايا هجينه
هستسخته من خلية هجينة واحدة. والخلايا المنتجة للجسم المضاد هنا لها القدرة على التكاث
فى اللزارج 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 على النقاوة.
- ❑ بما أن كل جيل من الخلايا اللمفية أثناء تميزها يختص بوجود طراز معين من البروتين فى
أغشيتها، فيمكن استخدام الأجسام المضادة فصل وتمييز المجموعات المختلفة من الخلايا
اللمفية.
- ❑ بما أن الخلايا السرطانية تتميز أغشيتها بطرز معينة من البروتينات، فإنه يمكن استخدام
الأجسام المضادة فى تشخيص وجود الخلايا السرطانية. كذلك يمكن قتل هذه الخلايا
السرطانية بتحصيل 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 اللعنية أن تبلغ مبيعاتها ٦ بليون دولار فى نهاية القرن العشرين.

نقل الأنسجة والأعضاء

فى بريد القراء لصحيفة The Times البريطانية يومى ٨ ، ١٠ يوليو 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 ستتقل 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 تشارلز 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 عالية. وعلى سبيل المثال هل من حق الشخص أن يتبرع بعضو من جسمه؟ وهل تكفى موافقة أهل الميت لأخذ أحد أعضائه؟ وهل يجوز أخذ العضو - كالكلى 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 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. ففي 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 سيقبل 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 الكونفوشييه 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 توافق العضو المنقول مع جسم الشخص المستقبل - وهو ما يطلق عليه اسم «التوافق النسيجي» 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 لا يستثار فى هذه الحالة. كما أن نقل الأعضاء بين التوائم المتماثلة لا يسبب مشاكل أيضا. ومما يذكر أن إسرائيل اتجهت فى عام ١٩٩٨ إلى فكرة خلق سوق لتبادل المنفعة لتقل الكلى تحت اسم «تبادل الأعضاء» Organ Swap وفيه يتبرع أحد اقارب المريض بكيته 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 بالتهاب الكبدى B ضمنا لعدم اصابتهم بالمرض مرة أخرى - كذلك فى نقل نخاع عظم قردة البابون للمرضى بالإيدز.
- قد يكون هناك عدم توافق 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. إلا أن استخدام أعضاء هذه القرود لا يمكن الاعتماد عليه لعدة أسباب منها صغر أحجام أعضاء البابون وقلة أعداد الشمبانزى فضلا على أن الكائنات الممرضة بأعضاء القرود العليا مثل فيروسات الايدز والإيبولا Ebola وماربورج Marburg كانت تمثّل خطرا كبيرا على الإنسان، على عكس ما تسببه الكائنات الممرضة الموجودة بأعضاء الحيوانات الأقل قربى للإنسان.

ومن المثير أن يجد العلماء أن الخنزير Swine or Pig هو أكثر الحيوانات التي مواعمة لتقلل أعضائه إلى جسم الإنسان فهو متوفر ويتم إكثاره بسهولة كما أن وزن جسمه وقسورولوجيته أقرب إلى الإنسان.

ويذكر لنا عدد ١٩ نوفمبر ١٩٩٤ من مجلة The Lancet أنه تم فى السويد عمليات نقل بنكرياس أجنة الخنازير إلى تسعة نساء ورجل.

ويقص علينا عدد ٢٧ ديسمبر ١٩٩٩ من مجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية قصة نقل من تكساس بأمريكا اسمه روبرت بننجتون Robert Pennington أصيب بالفشل الكبدى وعمره (١١٧) عاما. وفى لحظة ما كان مهددا بالموت، فلم يكن هناك كبد بشرى متوفرة. لكنى ينقل إليه.. ولم ينقذ روبرت من الموت سوى توصيل أوعيته الدموية بكبد خنزير معدل الجينيات - أعطى الاسم «سويتى بى Sweetie Pie» ، وقالت جدته التى شاهدت العملية الجراحية القريضة «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 فى العمل فى مجال الإستريت !!

وقد شهد عام ١٩٩٨ أول حالة زرع يد وذلك فى مستشفى Edouard - Herriot فى ليون بفرنسا لشاب يدعى (كلنت هلام) Clint Hallam وذلك على يد الطبيب «دوبرتلرد» Jean Michel Dubernard.

وفى عدد ٨ فبراير ١٩٩٩ من مجلة Newsweek الأمريكية نشر تحقيق عن «زرع يد لأول أمريكي ولثالث حالة فى العالم وذلك لشاب يدعى (سكوت) Matthew Scott بدلاً من تلك التى كان قد فقدتها منذ (١٣) عاما مضت. وكان سكوت يستخدم يد تعويضية prosthetic hand طوال هذه الفترة. وقد أجرى العملية (١٧) جراحاً واستغرقت (١٥) ساعة. والطبع استلزم الأمر يعد ذلك معالجة (سكوت) يوميا بعدد من العقاقير تعمل على تثبيط جهازه المناعى 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 (HAR) Hyperacute rejection : وهو يتم فى مدى الدقائق أو الساعات الأولى عقب نقل العضو.

□ الرفض الوعائى الحاد (AVR) Acute vascular rejection : وهو يتم فى مدى الأيام أو الأسابيع الأولى عقب نقل العضو.

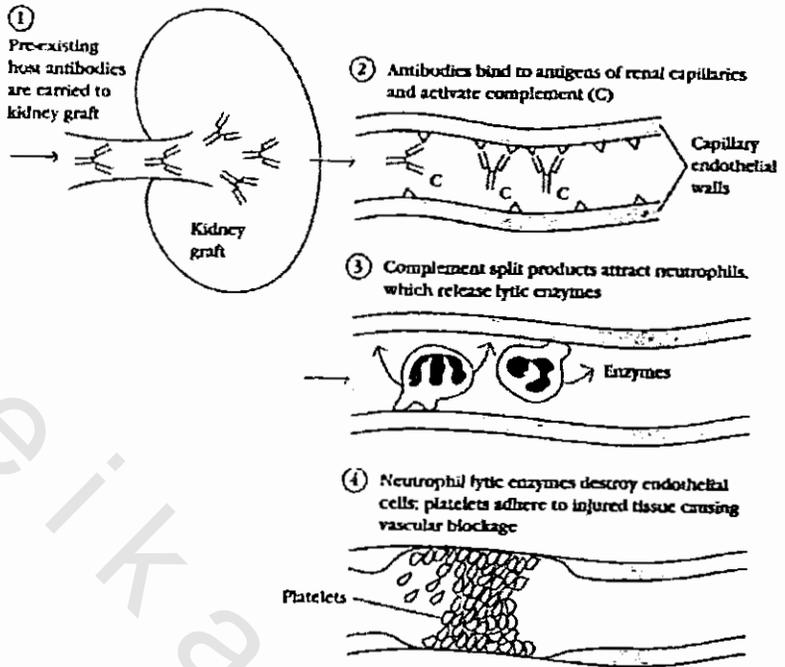
❑ الرفض من خلال التناعة الخلوى Cell-mediated rejection : وهو يتم من خلال «الخلايا اللمفية T-lymphocytes « IF ومن خلال الخلايا القاتلة الطبيعية (NK Cells) Natural Killer cells.

❑ الرفض المزمن Chronic rejection : وهو يحدث بعد شهور أو سنوات من نقل العضو.

ويعتمد الرفض الحاد الزائد (HAR) (شكل ٧٢) على وجود مسبق لأجسام مضادة فى دم الإنسان تتلصق مع مادة سكرية توجد على اسطح الخلايا التى تبطن الأوعية الدموية Endothelial lining بالعضو المنقول من الخنزير (وكذلك باقى الثدييات الدنيا) - وتعرف هذه اللدعة 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 الأوعية الدموية مما يجعل الدم يتلامس مباشرة مع الخلايا الواقعة خلف هذه البطانة اللتهارة ويؤدى ذلك إلى تجمع صفيحات الدم وتلاصقها عند هذا الموقع ، وبذا ينسد الوعاء الدموى ويوقف جريان الدم به .

وقد حاول اليلياحشون التغلب على الرفض الحاد الزائد(HAR) للعضو المنقول من الخنازير عن طريق التقييم بعقصة وراثية للخنزير 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 وايت» 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 اللدعة 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 لثبط الجهاز المناعى لديه حتى لا يهاجم العضو المنقول. ومن أمثلة هذه العقاقير عقار سيلكوسبورين Cyclosporine . فضلا على أن مثل هذه العقاقير تجعل الفرد عرضه أكثر للإصابة بالطفيليات، والميكروبات، فإن هذا العقار ثبت أن يسبب السرطان. وقد قام بعض اليلياحشون بدراسة الآلية التى يسبب بها هذا العقار مرض السرطان، ومن ذلك دراسة قدمها هوجو هونجولماتله 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 يسالفتانيا استطاعت تعديل جينات الكبد المنقول فى إحدى التجارب لينتج بعد عملية النقل مادة بيرونيية تسمى CTLA4g ، 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 أنتيجينات الشعيرات الدموية بالكلى وينتهى الأمر بجذب كريات الدم البيضاء المتعادلة Neutrophils إلى المنطقة، وتقوم هذه الكريات بإفراز إنزيمات تحليلية تحطم بطانة الشعيرات الدموية، وفي النهاية تلتصق صفائح الدم عند مواقع تحلل بطانة الشعيرات الدموية وتتراكم هذه الصفائح بشكل يؤدي إلى انسداد الشعيرات الدموية

وقد حد من تفاؤل العلماء في الاستعانة بالخنزير وجود فيروس في كروموسومات الخنزير يعرف باسم Porcine endogenous retrovirus (POERV). وفي مارس ١٩٩٧ وجد كل من روبرين وايز Robin Weiss وزملاؤه من معهد أبحاث السرطان Institute of Cancer Research في لندن، وديفيد أونيويز David Onions من جامعة جلاسجو - كل على حده - أن هذا الفيروس - في التجارب العملية يمكن أن يصيب الخلايا البشرية، وقد أثار ذلك المخاوف ليس فقط على من سينقل إليهم أعضاء من جسم الخنزير ولكن على المجتمع الإنساني ككل خوفا من انتشار الفيروس معن نقلت إليهم الأعضاء إلى أناس آخرين.

وفي هذا الشأن عقب الجراح «عبد الله دار Abdullah Daar» من جامعة السلطان قابوس في 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 شهرين خوفا مما قد يكونوا قد حملوه من عوامل مرضية».

وقد دعى ذلك التخوف في نهاية ١٩٩٨ شركة إميوتران Imutran - وهي فرع من شركة توفاريتس - إلى القيام بمتابعة حالة ١٦٠ فردا في 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 أجري هذه الدراسة باحثون من المملكة المتحدة والولايات المتحدة والسويد ونيوزلندا وفرنسا وإسرائيل وكندا وسويسرا. وكانت عينات كل فرد تحلل مرة في معامل بريطانيا وأخرى في معامل بالولايات المتحدة الأمريكية. وقد صرح ديفيد أونيوونز David Onions مستشار شركة إميوتران بأن النتائج مشجعة. ومن جانب آخر فإن ما حدث في ماليزيا في مارس ١٩٩٩ سبب بعض القلق حيث انتقل فيروس Hendra من الخنزير إلى الإنسان هناك وأودى بحياة ٧٠ فردا مما حدى بالمسلطات 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 المناعي لدى الشخص المنقول إليه العضو قد يؤدي إلى تنشيط عوامل مرضية لدى الشخص كانت في حالة كمون.

□ أن كائنات دقيقة غير ممرضة في 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.

وفي ٢٩ يناير ١٩٩٩ اجتمع المجلس الأوروبي الذى يضم ٤٠ دولة وتمت مناقشة الجوانب المختلفة لنقل أعضاء الحيوان إلى الإنسان فى ظل كل الإيجابيات والسلبيات المطروحة - واصر تقريراً فى فبراير يتضمن طلب تأجيل عمليات نقل أعضاء الحيوان إلى الإنسان واقتراح مهلة moratorium حتى تتضح كافة جوانب الموضوع بصورة اكبر. إلا أن هذا الاتجاه لم يصد طويلا ففى بريطانيا قالت جانين دودنى Janet Dewdney عضو هيئة التنظيم الداخلى لنقل أعضاء الحيوان بالمملكة المتحدة (UKXIRA) UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority «علينا أن نجهز أنفسنا ضد الالتزام بالمهلة لأننا فى حاجة إلى التقدم». وفى خارج القارة الأوروبية تضاغت الجهود فى الولايات المتحدة وكندا نحو تطبيق نقل أنسجة الحيوان إلى الإنسان. كذلك نجد من الدول الأوروبية الراضة للأخذ بالمهلة اسبانيا مما حدى بالمتحدث

باسم لجنة الأخلاقيات الأوروبية «بلاتنر» Gian-Retto Plattner إلى اتهام الباحثين في أسبانيا بإعلاء قيمة الأنا Egoism ، والعمل على منافسة الولايات المتحدة بدلاً من الالتزام بالمبادئ.

وكان زهو Y.Zhao وزملائه من الولايات المتحدة الأمريكية نشروا بحثاً في مجلة Nature Medicine في ١١ نوفمبر ١٩٩٦ أعلتوا فيه نجاحهم في نقل جلد الخنزير إلى الفئران وذلك باتباع تقنية خاصة ودون الحاجة إلى عقاقير مثبطة للجهاز المناعي. ويعتبر ذلك انجازاً علمياً مثيراً حيث أن هذين الجنسين من الحيوانات متنافرين discordant من الناحية المناعية، وقد دعى ذلك لورانس ستينمان Lawrence Steinman الباحث في جامعة ستانفورد إلى تشبيه هذا الإنجاز بما فعله تشوك ييجر Chuck Yeager في عام ١٩٤٧ عندما حطم حاجز الصوت بطائرته لأول مرة في تاريخ البشرية على اعتبار أن ما قام به «زهو» وزملائه يعتبر تحطيماً للحاجز المانع في عمليات نقل الأعضاء بين حيوانات غير متوافقة مناعياً.

وفي تطور آخر ، أشير إلى بحث نشر في شهر سبتمبر ١٩٨٨ في 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 جزءاً صغيراً من النسيج الذى سيكون مخ جنين الدجاج ووضع بدلاً منه جزءاً مناظراً من جنين السمان. وبعد اتمام هذه الجراحة قام العلماء بسد الثقب فى قشرة بيض الدجاج الذى من خلاله تم إجراء الجراحة ثم حفظ ذلك البيض المحتوى على الأجنة حتى تم الفقس، وعندما كبرت أفراس 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 مختلفاً.

زراعة الأنسجة وهندسة الأنسجة

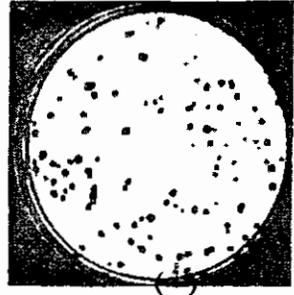
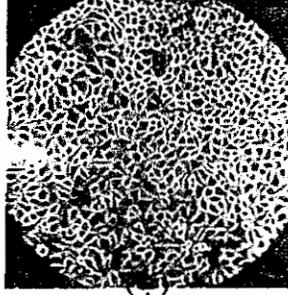
يقصد بزراعة الأنسجة Tissue Culture فصل الخلايا من الكائن الحي وإعاشتها خارج جسمه في وسط يحتوى على مواد كيميائية معينة. وكان روس هاريسون Ross Harrison هو أول من قام بهذا الأمر، حيث أمكنه في عام ١٩٠٧ فصل جزء من نسيج عصبى من جنين حيوان برمائي (مثل الضفدع) وجعل خلاياه تنمو بصورة طبيعية بوضعها في قطرة من 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 محلولاً ملحياً يحتوى على بلازما الدم Blood Serum ومستخلص من أجنة الأبقار bovine embryo extract كوسط غذائى للخلايا المزروعة.

وقد شغلت قضية تركيب المحاليل المناسبة لزراعة الطرز المختلفة من الخلايا فى أطباق زجاجية عدد كبير من الباحثين على مدى سنوات طويلة. وفى عام ١٩٥٥ قدم هارى إيجل Harry Eagle من معاهد الصحة القومية فى بيتسدا Bethesda بحثاً نشره على الصفحات ٥٠١ - ٥٠٤ من مجلة العلوم Science فى عددها رقم ١٢٢ قدم فيه قائمة بالمركبات اللازمة لزراعة الخلايا الثديية وهى تشمل عدداً من الأحماض الأمينية والفيتامينات والأملاح ويعتبر هذا البحث حجر الزاوية فى هذا الموضوع.

ومن ضمن المركبات التى تستخدم فى محاليل زراعة الانسجة والخلايا عامل نمو الخلايا الليفية (FGF) Fibroblast growth factor من المخ - وعامل نمو البشره epidermal growth factor (EGF) من الغدة تحت الفك - وكذلك المركبات المسماة بروتاجلاندينات Prostaglandins التى هى 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 زجاجى مفلطح (طبق بترى Petri dish) معقم يحتوى على الوسط الكيمائى المناسب. وإذا وضع فى الطبق عدد كبير من الخلايا وتكاثرت لعدة أجيال إلى أن غطت تماماً 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 الأخرى 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 الطبقة الأيسر (أ) الخلايا تكون مجموعات متباعدة فيما يوصف بأنه مستعمرات Colonies ، وكل مستعمرة تنشأ فى الأصل من تكاثر خلية واحدة. فى الطبقة الأيسر (ب) الخلايا تكون طبقة واحدة monolayer



وتحتفظ العامل العلمية المتخصصة فى العالم بسلاتات خاصة من خلايا مزروعة Established cell lines ومن أشهر هذه الخلايا:

□ خلايا هيللا 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 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 تلقت 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 مصممة 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 معا

يسهل حصولها على المواد الغذائية من الماء المحيط بها. وقادت هذه الملاحظة «فاكانتي» إلى فكرة استخدام دعامات متفرعة ومثقبة للخلايا النامية. وسرعان ما ترك «فاكانتي» الشاطئي ليتصل بزميله «روبرت لانجر» Robert Langer المتخصص في الهندسة الطبية الحيوية Biomedical engineering في معهد ماسوشوستس للتكنولوجيا الذي أبدى استعداداه 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 في هندسة الأنسجة إذ أصبح ذلك هو الأسلوب الذي اتبعه الباحثون بعد ذلك في جميع أنحاء العالم، وكانت أول محاولة ناجحة لهندسة الأنسجة تلك التي نشرت في فبراير ١٩٩٩ في مجلة Nature Biotechnology عن نجاح فريق من الباحثين في مدرسة طب هارفارد بقيادة الجراح أنتوني أتالا Anthony Atala في الحصول على مئاة بولية للكلاب عن طريق هندسة الأنسجة. وقد دفع هذا النجاح الفريق البحثي إلى تخليق مئاة بولية بشرية، وهم يتخذون الآن الإجراءات اللازمة لتجربتها، ومن ناحية أخرى قام سبعة من الباحثين في أمريكا منهم «روبرت لانجر» - بنشر بحث في أبريل ١٩٩٩ عن نجاحهم في الحصول على شرايين للأبقار عن طريق هندسة الأنسجة (شكل ملون ٧٥)، ومن أجل ذلك كانت توضع الخلايا العضلية التي تم زراعتها في الأطباق حول أنبوب دعامي من مادة (PGA) يعامل سطحها بمادة أيديروكسيد الصوديوم وتغطي الخلايا العضلية بخلايا للتغليف الخارجي. وقد وجد أن الخلايا العضلية تتماصك مع بعضها لتكون طبقة كاملة أنبوبية الشكل. وبتقنية خاصة يتم جعل هذه الطبقة نابضة Pulsating ثم يزال الأنبوب الدعامي وتحقن خلايا داخل الشريان لتقوم بتبطينه، وبذلك يستكمل تكوين جدار الشريان الذي يتميز أيضا بتحملة لضغط أكبر كثيرا مما يتحملة الشريان العادي. ويعتبر نجاح هذه التقنية بشرى طيبة لمن يعانون من متاعب في 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 ٦ملميمتر.

وفي تجربة أخرى نجح العلماء في جامعة ماساشوستس في استخدام هيكل المراجين كسقالة توضع على سطحها الخلايا العظمية المزروعة التي سرعان ما تتكاثر وتعمل على تنمية عظم يتخذ شكل السقالة المستخدمة.

ومن الجدير بالذكر أن هندسة الأنسجة حققت نجاحًا في حالات أخرى مثل الجلد والغضروف وصمامات القلب والأمعاء.

وفي عدد ١٤ مايو ١٩٩٣ لمجلة Science عرض «لانجر فاكانتي» R. Langer & J. Vacanti الجوانب المختلفة لتقنية هندسة الأنسجة، وقد ذكر النجاحات المتوقعة للأنسجة الناشئة عن

الطبقات الجنينية الثلاث المعروفة باسم اکتودرم ectoderm اندودرم endoderm ميزودرم mesoderm.

وعنى عن البيان أن هندسة الأنسجة لازالت فى مهدها ولكن تطويرها ونجاحها مع مختلف أعضاء الجسم سيغنى عن نقل الأعضاء بين الأفراد أو نقل أعضاء الحيوان إلى الإنسان حيث أن هذه الأساليب يعترضها رفض الجهاز المناعى للشخص المنقول له العضو - فضلا على مشاكلها الطبية الأخرى والتحفظات الدينية والاجتماعية حولها.

وإذا كان الاستنساخ-كما يقول البعض-سيمكن الفرد من أن يربى بنفسه نسخة من نفسه، فإن هندسة الأنسجة ستتمكن الفرد من أن ينمى بنفسه أجزاء من بدنه! To grow his own organs!

خلايا الأساس لتخليق قطع غيار لأنسجة وأعضاء الجسم

سألت زميلا لي غير متخصص، ماذا ستفعل لو أن طالبا كتب لك في كراسة إجابته إجابات عن أسئلتك في الامتحان تضمنت المعلومات الست الآتية:

المعلومة الأولى: أن خلايا مأخوذة من مخ الفأر (اليافع) يمكن أن (تتكاثر) في الأطباق الزجاجية لتعطي خلايا عصبية وكذا طرازاً من الخلايا الدعامية بالنسيج العصبي المعروفة باسم الخلايا النجمية Astrocytes.

أجاب زميلي: سأعطيه صفرا لأن خلايا مخ الحيوان الثديي اليافع فقدت القدرة على الانقسام والتكاثر!

قلت لزميلي: إن هذه المقولة أثبتتها عالمان رينولدز ووايز R. Reynolds and S. Weiss من جامعة كالجارى University of Calgary في كندا، وكان قد تم استحداث الخلايا - التي أخذت من منطقة تسمى Striatum بالمخ - على الانقسام باستخدام مادة تعرف باسم «عامل نمو البشرة Epidermal growth factor». وقد نشر العالمان بحثهما في مارس ١٩٩٢.

ثم طرحت على زميلي المعلومة الثانية: إن كبد الإنسان (اليافع) بها خلايا أساس Stem cells يمكنها تكوين خلايا الدم.

أجاب زميلي: سأعطيه صفراً - فالكبد يمكن أن تقوم بهذا الدور فقط في مرحلة متأخرة من النمو الجنيني - ولا يمكن أن تقوم الكبد في الإنسان اليافع بهذا الدور.

قلت لزميلي: لا.. لقد أثبت ذلك علماء اليابان ونشروا ذلك في مجلة Nature Medicine في عدد فبراير ١٩٩٦.

ثم ذكرت لزميلي المعلومة الثالثة: هناك خلايا في نخاع العظم يمكنها أن تتميز في الأطباق الزجاجية إلى خلايا ميزودرمية مثل الخلايا العضلية myoblasts والخلايا الدهنية adipocytes والخلايا الغضروفية Chondrocytes والخلايا العظمية Osteocytes أجاب زميلي بسرعة: لم أسمع بهذا من قبل - وسوف أعطى هذا الطالب صفرا - فخلايا نخاع العظم تعطي خلايا الدم فقط ولا دخل لها بالخلايا العضلية أو غيرها مما ذكرت.

قلت لزميلي: ما قلته لك أثبتته دراسة قام بها «بروكوب» Darwin J. Prockop الذي يعمل في مركز العلاج بالجينات Center for gene therapy في فلاديلفيا ونشرها في ٤ أبريل ١٩٩٧.

ثم انتقلت إلى المعلومة الرابعة: إن منطقتي Dentate gyrus ، hippocampus في مخ الإنسان - وهما منطقتان متجاورتان - تنتج فيهما خلايا عصبية جديدة في الإنسان اليافع!
أجاب لزميلي: مستحيل، إن مخ الإنسان اليافع لا تنشأ فيه خلايا جديدة قلت لزميلي:
لقد ثبتت هذه المقولة على يد علماء من السويد والولايات المتحدة - ونشر البحث الذى يقول
بذلك فى نوفمبر ١٩٩٨.

ثم طرحت على زميلي المعلومة الخامسة: إن خلايا المخ يمكن أن تتميز إلى خلايا دم!
هنا صرخ لزميلي: هذا مستحيل! - فخلايا المخ لها منشأ جنينى يختلف تماما عن خلايا
الدم، وأنا لن اكتفى بإعطاء تلميذك هذا صفرا بل سأفصله!!
قلت لزميلي.. مهلاً.. مهلاً.. لقد فعلها مجموعة من الباحثين من كندا وإيطاليا، حيث أنهم
أوضحوا أن خلايا الأساس Stem cells المأخوذة من المخ عندما حقنت فى القثران - التى دمر
نخاع عظمها - أعطت الطرز المختلفة من كريات الدم. وقد نشرت دراستهم فى ٢٢ يناير
١٩٩٩.

ثم انتقلت إلى المعلومة الأخيرة فقلت لزميلي: هناك خلايا فى نخاع العظم يمكنها أن تتميز
إلى خلايا طلائية مثل الخلايا الكبدية.

ارتسمت علامات الاستنكار على وجه زميلي وقال: وهذا أيضا مستحيل فخلايا نخاع العظم
تختلف فى النشأة عن الخلايا الكبدية!!

قلت لزميلي: 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 مؤخراً فى بعض أنسجة الجسم وعرفت باسم خلايا الأساس Stem
cells. وقد لقيت هذه الخلايا اهتماما علمياً كبيراً، حيث يعتقد البعض أنها يمكن أن تكون
مصدراً 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 تعويضاً عن عضلات القلب المعطوبة فى مرضى القلب،
أو الحصول على خلايا أساس منتجة لهرمون الأنسولين عوضاً عن نقص إفراز البنكرياس لهذا
الهرمون فى مرضى السكر.

وقد خصصت مجلة عالمية علمية دورية لتناول بحوث خلايا الأساس تحت اسم "Stem Cells". وفي 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 وايزمان Irving L. Weissman اكد اكتشاف خلايا الأساس الخاصة بنخاع العظم عام ١٩٩١. ويعتمد علاج سرطان الدم فى أحد جوانبه على الحصول على هذه الخلايا ومعالمتها 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 باتسامها 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 باتسامها تعطى خلايا تتميز في اتجاهات متعددة لتعطى العديد من الطرز المختلفة من الخلايا. ومثال ذلك في الأمعاء حيث ينتج لعينا خلايا المتصاصية 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 تسيج ما قد لا يتجاوز خلية واحدة من كل بضعة آلاف من خلايا التسيج. ويمكن فصل خلايا الأساس والتعرف عليها عن طريق وجود جزيئات خاصة على أسطحها.

وفي ٢٣ سبتمبر ١٩٩٩ نشر ثمانية باحثون في بوسطن بأمريكا بحثا هلمما أشهروا فيه إلى إمكانية أن تكون خلايا الأساس في مختلف أعضاء الجسم قد نشأت 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 نشأت 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 وتعطى 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 لتعطى خلايا عصبية وكذا خلايا الدعامة العصبية وأيضا لتعطى خلايا عصبية لا إرادية.

ومن الواضح أن المر وراء دفع خلايا الأساس هذه لتعطى الخلايا المطلوبة يكمن في توفير العوامل التي تدفعها إلى هذا السلوك. وهناك الآن ميثاقا محموما بين العلماء للتعرف على طرق توجيه خلايا الأساس المختلفة بحيث تعطى الخلايا المطلوبة في كل تسيج. وفي كثير من الحالات أدرك العلماء أن الأمر قد يحتاج إلى عدة مواد كيميائية حتى يمكن توظيف أكبر عدد

من خلايا الأسس يكامل طلبتها لتحقيق الهدف. ولا يقف الأمر عند استخدام المواد الكيميائية، ففى دراسة لعالم بيولوجيا الخلية مارشاك Daniel Marshak وزملائه بشركة أورتوريس للبيوتكنولوجيا فى بالتيمور، أمكن توجيه خلايا الأسس الميزنكية mesenchymal stem cells إلى أهداف متعددة وهى لعوامل ميكانيكية وليس اعتماداً على محفزات كيميائية. فهذه الخلايا إما ما تعرضت للإضغاط Compression فإنها تتجه نحو تكوين العظام، وإنا ما تعرضت للالعة بين الخلوية للشد tensile force شجع تلك الخلايا على العمل فى اتجاه تكوين ألياف، وإنا ما تم توفير دعائم للخلايا فى الاتجاهات الثلاثة، فإن الخلايا تعمل فى النهاية على تكوين العروق.

وفى اتجاه آخر اعتم العلماء بمحاولة الحصول على خلايا أساس جنينية Embryonic Stem cells (ES) – وتنميتها فى أطباق زجاجية بهدف محاولة توجيه نموها بعد ذلك لتكوين (أى 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 فى مرحلة كيس اليبلاستوبلا Blastocyst فى بعض الحيوانات المنوية. ومن أشهر هذه النجاحات ما نشره طومسون James Thomson وزملائه فى عام ١٩٩٥ فى المجلة العلمية Proc. Natl. Acad. Sci حول استطلاعهم فصل وتنمية خلايا الأسس الجنينية فى قردة ريموس. ومن ناحية أخرى فقد تم بالفعل زراعة خلايا عقلية قاسية وخلايا التسيج العصبي وخلايا منتجة لكريات الدم فى الحيوانات، وكل هذه الطرز الخلوية نتجت عن خلايا أساس جنينية (ES). وقضاً على ذلك ساعد استخدام خلايا الأسس الجنينية فى الدراسات المتعلقة بالتعرف على وظائف الجينات. ولتحقيق ذلك تم استيعاب سلالات من الفئران يعقص كل منها جين معين لمعرفة تأثير ذلك على الفئران، فيما يعرف باسم حالة «فحص وظيفة» «loss-of-function» ويطلق على الفئران هنا وصف «الفئران المسلطة» «Knockout mice» وعلى سبيل المثال فإن الفئران التى تم حذف الجين (Prp) منها لا تصاب بمرض الحكة Scrapie، والفئران التى حذف الجين P53 منها سقصاب بالسرطان. وللحصول على قار من هذا الطراز (شكل ملون رقم ٧) تؤخذ خلايا الكتلة الداخلية Inner Cell mass من حوصلة اليبلاستوبلا Blastocyst وتزرع فى أطباق زجاجية فى ظروف تساعد على تكاثرها ثم تعطى فرصة لهته الخلايا لاكتساب قطعة من المادة الوراثية DNA تحتوى على نظير الجين المطلوب المطلوب وجوده فى الفئران بديلاً عن الجين الفعال وتسمى هذه الخطوة DNA transfection، كما يؤم labelled هذا الجزء المطلوب نقله إلى خلايا الكتلة الداخلية بطريقة ما حتى يمكن التعرف على الخلايا الذى أخذت هذا الجين لاختبارها والعمل على إكتناها.

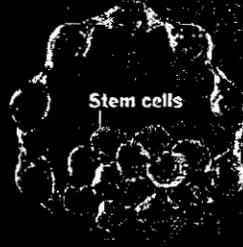
... and why they're controversial



1 FERTILIZATION
An egg and a sperm are united to form an embryo in a petri dish



2 1 TO 5 DAYS
The embryo divides again and again and takes shape as a sphere called a blastocyst



3 5 TO 7 DAYS
Embryonic stem cells are removed from the inner cell mass of the blastocyst



4 STEM CELLS
Once the cells have been removed, the embryo can no longer survive to become a fetus



5 SPECIALIZATION
Stem cells are grown in cultures that direct their differentiation into more advanced tissues



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 اعتماداً على خليط خلايا الكتلة الداخلية حتى تتم ولادته فينتج لدينا في النهاية فأر يجمع بين الصفة الأصلية والصفة المنقولة ويوصف بأنه Chimeric، فإذا تم تزويج ذكر وأنثى نتجا بهذه الطريقة لحصلنا على نسل نقي في الصفة الطافرة أي لا يحتوى على الجين موضوع الدراسة في صورته الفعالة - أي 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 تجوييف الأميون لجنين الكتكووت. 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 بطه الحركة وتصلب الجسم. مما دعى العلماء إلى التفكير فى توجيه خلايا أساس لتعطى الخلايا الجنينية التى استخدمت فى هذه الدراسة، وبالتالي يكون الاعتماد على خلايا الأساس بدلا من خلايا الأجنة المجهضة.

وقد حاول العلماء فصل وتنمية خلايا الكتلة الداخلية فى حوصلة البلاستيولا لجنين الإنسان، إلا 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 تنعية 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 الأجنة بموافقة أصحابها من أمريكا وإسرائيل، كما أن الإخصاب تم فى الأطباق الزجاجية in vitro fertilization (IVF)، وقد تم تحويل البحث من القطاع الخاص واعتمد أساسا على مؤسسة Geron Corp of Menlo Park فى كاليفورنيا. وعندما حققت هذه الخلايا فى تئران ناقصى المناعة، كونت نسيجا ورميا teratoma اشتمل على طلائية الأمعاء والغضاريف والعظام والتهنلات غير الإرادية والعضلات الإرادية وبشرة الجلد وطلائية عصبية، مما يعنى أن خلايا الأساس البشرية التى تم تنميتها فى أطباق زجاجية أمكنها أن تعطى تنوعا كبيرا من

الخلايا. وقد أعتبر ذلك بشري كبيره وخطوة فى الطريق إلى استخدام هذه الخلايا فى علاج طرز مختلفة من الأنسجة البشيرة المعطوبة والتي يفتق عنها حالات مرضية متعددة. ويحتسى بعض العلماء من تحول خلايا الأساس الجنينية - بعد المعالجة - فى الشكل الذى ستزرع فيه من جسم الإنسان يوما ما إلى خلايا ورمية. ويقول هؤلاء أن التجارب على القثران لا تكفى فى الحكم على هذه العواقب، ذلك أن عمر الإنسان الطويل سيبدا قد يعطى الفرصة لتكوين أورام ناتجة عن زراعة هذه الخلايا. وقد حدى ذلك بالبعض إلى اقتراح زرع جين الانتحارى Suicide gene فى الخلايا المزروعة يعمل على تعبير الورم إذا ما حدث، وتعرف هذه التقنية باسم «آلية التأمين عن طريق القتل» Fail - Safe mechanism.

وقد تحفظ «طومسون» رائد التجربة على الإتجاز الذى قام به فقال: «نحن لا نعرف كيف نوجه خلايا الأساس الجنينية لتعطينا النمط من الخلايا الذى نريده»، ثم أضاف قائلاً: «ولكن ذلك لم يعد بعد فى عالم الخيال العلمى، فإنتهى أنتى حقيقة فى أنه خلال حياتى سوف أشاهد علاج الأمراض عن هذا الطريق».

وفى الشهر نفسه أعلن «جيرهارت» John Gearhart الأستاذ بعمرة الطب فى جامعة جونز هوبكنز الأمريكية أنه استدم خلايا تناسلية أولية primordial germ cells لأجنه بشيرة مجهزة عمرها ٥ - ٩ أسابيع من أجل الحصول على خلايا أساس بشيرة وقام بتعميتها 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 Science. وتتميز الطريقة البحثية التى اتبعها «جيرهارت» بأنها لا تتصادم مع الحظر الذى وضعه الكونجرس الأمريكى بعدم تسخير الأجنة البشيرة للبحوث حيث أنه استخدم أجنه مجهزة. ورغم ذلك فإن «جيرهارت» تضامن مع المطالبة برفع الحظر الذى وضعه الكونجرس وقدم طلباً إلى معاهد الصحة القومية (NIH) هناك يطلب دعم العيزاتية القيدرية فى البحوث الخاصة بخلايا الأساس الجنينية البشيرة.

وكان ثلاثة من العلماء بقيادة «ماتسو» Matsui نشروا فى العدد رقم (٧٠) لعام ١٩٩٢ من مجلة Cell بحثاً مفاده أن خلايا الأساس الناشئة عن الخلايا التناسلية الأولية للأجنه (EG) لها نفس قدرات خلايا الأساس الجنينية (ES).

ومن الجدير بالذكر أنه كان لهذين الباحثين اللذان نشرنا فى ٦، ١٠ نوفمبر ١٩٩٨ أصداً 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 أجنه بشيرة»! كما علق العالم الشهير فارموس Harold Varmus مدير معاهد الصحة القومية (NIH) فى أمريكا على

هتئين اليحشين قائللا «إن أبحاث خلايا الأساس الجينية لها آفاق وأهمية تمتد معينا أن تلعب الحكومة القيدالية دورا مهما فى تدعيمها». ولاشك أن هذا التعاطف الذى أبداه «قارموس» يتعارض مع قرار الكونجرس يحظر التجارب على الأجنة البشرية والذى صر فى عام ١٩٩٥.

وقد علق «جيمى ريكين» Jenny Rinkins الكاتبة العاللى الشهير ورئيس مؤسسة الاتجاهات الاقتصادية التى مركزها مدينة واشنطن والشطن Washington - based Foundation on Economic Trends قائللا: «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 علق فى إفتتاحية صحيفة نيويورك تايمز The New York Times على هذا الإختراق العلمى بآته «ليس فقط إنجازا مذهلا، بل أنه أيضا إحراج للكونجرس الذى يحظر استخدام الأموال القيدالية فى هذا المجال البحثى الشير». وفى ١٥ فبراير ١٩٩٩ ناقشت صحيفة هيرالد تريبيون Herald Tribune الجواتب الحساسة التى تتعلق بالحصول على خلايا الأساس من الأجنة البشرية وتوظيفها. وفى مارس ١٩٩٩ كتب ٣٣ عاللا من الحائزين على جوائز نوبل إلى الكونجرس يطالبون دعم الليبرالية القيدالية لأبحاث خلايا الأساس الجينية البشرية. وفى مايو ١٩٩٩ تكون فى أمريكا «تحالف الرضى من أجل اليحوت الضرورية Patient's Coalition for Urgent Research (CUIRe)» للدفاع عن يحوث خلايا الأساس.

وعلى الجانب الآخر - فى يونيو ١٩٩٩ - تجد السيناتور الجمهورى عن كنساس «سام براونباك» Sam Brownback يصف الأبحاث العلمية على خلايا الأساس الجينية البشرية بآتها «لا أخلاقية وغير شرعية وغير ضرورية». وقال عدد من رجال الكونجرس - معظمهم من الجمهوريين - بآن «أى ميلادة تقوم بها معاهد الصحة القومية لدعم هذه اليحوت ماليا سيعمل على تقويض القلتون القيدالى تصا وروحًا» 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 تضع إظار مجالات البحث العلمى؟) ثم استورد مقائللا: ومن ذا الذى عشتت يملك قرار وضع الخطوط القاصلة؟

ولا يمتاع القلتون فى أمريكا فى إجراء اليحوت على الأجنة البشرية المجهضة تلقائيا - بينما يعتبر الإجهاض الإختيارى elective abortion عملا لا أخلاقيا - ومن الواضح أن رفض الكونجرس دعم الترسلات التى تجرى على الأجنة البشرية إنما سببه هو أن الحصول على خلايا الكتلة الداخلية للجنين السمي «حوصلة اليلامتيولا» Blastocyst يذى إلى قتل الجنين

البشرى النامى. كما يقول الراضون لهذا الأمر بأنه لا ضرورة لإستخدام خلايا أساس جنينية فى بحوث العلاج من بعض الأمراض طالما أنه يمكن استخدام خلايا أساس من أنسجة الشخص الراض لتعطى الأنسجة المطلوبة.

إلا 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 (EG) المجهضة - كما فعل العالم جيرهارت فى تجربته التى سبق الإشارة إليها - ، وكذلك استخدام هذه الميزانية فى أبحاث الأجنة المخصبة فى الزواج والزائدة عن حاجة الأبوين. كما قالت اللجنة بتحريم البيع والشراء سواء فى الأجنة المجهضة أو الأجنة المخصبة فى الزواج الزائدة عن الحاجة.

وفى ديسمبر ١٩٩٩ أصدر مكتب التراخيص الأوروبى (EPO) European Patent Office ترخيصا لمركز جامعة أدنبرة لأبحاث الجينوم (إنتاج حيوانات معدلة جينيا باستخدام خلايا الأساس) . وقد اعترضت الوزيرة الفيدرالية للشئون القانونية فى ألمانيا (هيرتا دوبلرجملين Herta Däubler-Gmelin) وقالت بأن هذا الترخيص لم يثبتنى 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.

وفي 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، إلا أن هاك استعداداً 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 ألا يتجاوز عمر الجنين البشرى ١٤ يوماً، وألا 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 نوعاً من الخلايا يعوضه عن خلاياه التالفة سيكتنفها مشكلة قيام الجهاز المناعى للمريض بمحاربة الخلايا المزروعة، وهذا يقتضى من الباحثين ابتكار معاملات معينة لخلايا الأساس الجنينية عديدة التناسل pluripotent أى يمكنها أن تعطى (العديد) من طراز الخلايا المتميزة، فإن هناك سؤالاً هاماً 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 ديلي ميل Daily Mail، كما ناقشة ثلاثة من العلماء الأمريكان فى عدد سبتمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine. وفى عام ١٩٩٩ ثم دمج شركة Roslin Bio - Med - التابعة لمعهد روزلين فى سكوتلندة والذى أنتج النعجة دوللى - مع شركة Geron فى كاليفورنيا والتي تعمل فى مجال خلايا الأساس البشرية، وبذلك نشأت شركة جديدة تحت اسم Geron Bio-Med. ولا شك أن فى ذلك إعلاناً بالعزم على الاستفادة من التقنيين معاً.

والسؤال الآن هل سنرى فى القرن الحادى والعشرين قطع غيار لأجزاء من جسم البشر يتم تجهيزها فى المعمل؟

وفي مقالة كتبها ثلاثة من العلماء هم: لانزوسبيللي ووست R. Lanz, J. Cibelli & M. West في 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 جنينا وصل عدد خلاياه إلى ٤٠٠ خلية تم تنميتها في أطباق زجاجية ونتاج 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.

وفي ألمانيا يحظر إجراء البحوث على خلايا الأساس الجنينية (ES)، وكبديل عنها تجرى البحوث على الخلايا الجرثومية الجنينية (EG)، وهي الخلايا الجنينية التي تعطى الخصيات والمبايض، ولكن أعلن أحد الباحثين في بريطانيا - ويدعى آزم سوراني Azim Surani - أن الخلايا الجرثومية الجنينية تعطى أجنة مشوهة وأنها لا تصلح كبديل لخلايا الأساس الجنينية. وقد أثير إلى ذلك في عدد أول أكتوبر ١٩٩٩ من مجلة Science.

وعلى ذلك فإن خلايا الأساس الجنينية تبقى هي 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 واشنطن عن استخدام خلايا أساس جنينية (للفئران) mice تم تمييزها في الأطباق إلى خلايا جنينية للجهاز العصبي ثم حقنها في الحبل الشوكي لحيوان من جنس آخر وهو (الجرذان) Rats التي كانت أطرافها عاجزة عن الحركة نتيجة عطب أحدث في الحبل الشوكي منذ تسعة أيام سابقة. ومن المثير أن الخلايا المزروعة ظلت حية وانتشرت في الحبل الشوكي وتميزت إلى خلايا عصبية ناضجة وأيضا إلى خلايا دعامية عصبية Neuroglia، كما أن الأطراف العاجزة للجرذان استعادت قدرتها على رفع الجسم. وقد لقي نجاح هذه التجربة صدى كبير في الأوساط العلمية فهي تفتح الأمل نحو زراعة خلايا أساس جنينية حيوانية إلى جسم الإنسان بديلا عن خلاياه المريضة. ولعل السؤال الأكثر إثارة والذي يطرح نفسه هنا هو: هل سنشهد يوما ما زرع خلايا عصبية من مخ حيوان إلى مخ الإنسان؟

وتعطي بحوث خلايا الأساس نموذجا لآلية التعامل مع البحث العلمي في الغرب. فرغم أن القضية كلها لا زالت في المهد، إلا أننا نجد العديد من الشركات وقد تبنت هذه البحوث وبدأت تمويلها بالأموال وتعد العدة لإصدار التراخيص الاحتكارية. وعلى سبيل المثال نجد في الجدول المرفق أسماء بالشركات الأمريكية التي تبنت كل واحدة منها أحد الجوانب في قضية

بحوث خلايا الأساس وذلك في 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 في إنتاج خلايا العضلات القلبية وكذلك ثلاثة طرز من الخلايا العصبية. كما أنهم حققوا بعض النجاح في إدخال جينات معينة إلى خلايا الأساس لتوجه تمييزها 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
Nexell 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 سيعمل 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.

بيولوجيا الإيدز

في أوائل يناير ٢٠٠٠ كانت مشكلة «مرض الإيدز» على جدول أعمال مجلس الأمن - وكانت هذه هي المرة الأولى في تاريخ المجلس منذ إنشائه التي يتعرض فيها لمسألة صحية.

يعتبر صراع العلماء مع فيروس الإيدز من أبرز الموضوعات التي استولت على اهتمام الدراسات الطبية على مدى العقدين الأخيرين من القرن العشرين نظراً لأنه مرض قاتل يتعذر علاجه أو التحصن ضده، ونظراً لزيادة أعداد المصابين به بدرجة كبيرة وبصورة مضطرب، ولتأثيره المدمر على صحة المصابين به مما يؤدي إلى تدهور البنية الاقتصادية والاجتماعية والصحية في البلدان التي يشيع فيها المرض. وقد قدمت لنا مجلة تايم Time الأمريكية في عدد ١٣ ديسمبر ١٩٩٩ تحقيقاً بعنوان «يتامى الإيدز» Orphans of AIDS يستعرض الأحوال المعيشية الصعبة التي يعانيها الأطفال بعد وفاة والديهم بمرض الإيدز. ولنبدأ القصة من أولها . . .

في مايو عام ١٩٨١ سجلت مراكز مقاومة الأمراض (Centers for Disease Control (CDC في منطقة لوس انجليس Los Angeles في الولايات المتحدة الأمريكية - بقيادة ميخائيل جوتليب Michael Gottlieb - حالة مرضية لخمسة من الشبان - من ممارسي الشذوذ الجنسي - يعانون فيها من التهاب رئوى نتيجة الإصابة بنوع من الحيوانات الأولية الطفيلية اسمه Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)، وكذلك إصابتهم بنوع من السرطان يعرف باسم «سرطان كابوسي» Kaposi's sarcoma، بالإضافة إلى العديد من المشاكل الصحية الأخرى. وقد لاحظ الأخصائيون في هذه المراكز الطبية أن الشبان الخمسة يعانون جميعاً من نقص في المناعة الخلوية Cell - mediated immunity .

وسرعان ما توالت الدراسات العلمية حول هذه الحالة المرضية. وفي عام ١٩٨٣ استطاع «لوك مونتاجنية» Luc Montagnier وزملائه في معهد باستير في باريس فصل فيروس عزيت إليه هذه الحالة المرضية. وفي عام ١٩٨٤ تمكن «روبرت جالو» Robert Gallo وزملائه من معود السرطان القومي في مدينة Bethesda بولاية ميرلاند Maryland الأمريكية من فصل الفيروس. كنا قدموا دراسة ثانية في عام ١٩٨٥ نشرت في مجلة Annals of internal medicine. وقد قدم كل فريق في بحثه المنشور صورة للفيروس بالمجهر الإلكتروني وهو يتبرعم من سطح خلية لغية لشخص مصاب. ومن الباحثين الذين نجحوا في هذا الصدد أيضاً «جاي ليفي» Jay Levy وزملائه من جامعة كاليفورنيا، وكذلك «ديفيد هو» David Ho وزملائه في عام ١٩٨٤. وكان

«هو» يعمل عندئذ في مدرسة هارفارد الطبية في بوسطن. ويلاحظ في هذه السنوات الأولى أن بعض الباحثين الذين قاموا بدراسة الفيروس أعطوا له أسماء مختلفة.

وفي 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 في الجهاز المناعي للشخص المصاب. وقد سمي المرض باسم «عرض نقص المناعة المكتسب» Acquired Immunodeficiency Syndrome ، واختصارا عرف باسم «إيدز AIDS» .

إلا أن نزاعا نشأ بين كل من «مونتاجنيه» ومجموعته البحثية من ناحية، و«جالو» ومجموعته البحثية من ناحية أخرى حول حقوق نسبة اكتشاف فيروس الإيدز، وفي عام ١٩٨٧ تم تسوية الأمر بين فرنسا والولايات المتحدة على اقتسام هذه الحقوق بينهما.

وفي عام ١٩٨٦ اكتشف طراز آخر من هذا الفيروس، مما حدى بالعلماء إلى الاتفاق على تسمية الطراز الأصلي باسم (HIV - 1)، والطراز المكتشف في ذلك العام باسم (HIV - 2)، وهو أقل انتشارا وضررا من الطراز الأصلي، ومن الناحية الجينية فإن فيروس HIV - 1 يحوى جين يرمز له بالحروف vpx بدلا من الجين المقابل في الطراز HIV - 1 والذي يرمز له بالحروف vpu . (شكل ملون رقم ٧٧).

ومن الدهش 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 الجنى والإصابة بمرض الإيدز، أذكر منها الدراسة الشاملة التى قدمها ميخائيل لدرمان Michael Lederman من يونيفرستى هوسبيتال 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 التزلح «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. ففي 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 يبقى 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 (CDC) US. Centers for Disease Control 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 ٩ يوليو عام ٢٠٠٠ 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 إستيائها 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 المتحددة في يونيو ٢٠٠٠ منهم حوالي ٢٣ مليون في أفريقيا وحدها . ومن أكثر الدول الأفريقية التي تعاني من الإيدز كينيا، بوتسوانا، زيمبابوي، وتنزانيا وجمهورية أفريقيا الوسطى. وقد ذكر عدد ١٧ يوليو ٢٠٠٠ من مجلة تايم Time الأمريكية أن دولا مثل أوغنده والسنغال قد حققت مؤخرا نجاحات في خفض معدلات الإصابة بالمرض ، وذلك بفضل التوعية الإعلامية الصريحة في أوغنده، وإلغاء الضرائب على الواقي الذكري في السنغال.

وقد وصل عدد المصابين بالإيدز ٣٤,٣ مليون شخص طبقا لإحصائية صدرت عن الأمم المتحدة في يونيو ٢٠٠٠ منهم حوالي ٢٣ مليون في أفريقيا وحدها . ومن أكثر الدول الأفريقية التي تعاني من الإيدز كينيا، بوتسوانا، زيمبابوي، وتنزانيا وجمهورية أفريقيا الوسطى. وقد ذكر عدد ١٧ يوليو ٢٠٠٠ من مجلة تايم Time الأمريكية أن دولا مثل أوغنده والسنغال قد حققت مؤخرا نجاحات في خفض معدلات الإصابة بالمرض ، وذلك بفضل التوعية الإعلامية الصريحة في أوغنده، وإلغاء الضرائب على الواقي الذكري في 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 اختبار 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 Rhesus or Macaque والشimpanزى 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 ليظهر 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 في إحدى القبائل في شرق الكونغو الديمقراطية (زائير سابقا) أن طقوسهم في بعض المناسبات تقتضى طلاء منطقة العانة بدم القرودة، 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 القرودة 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 الافتراض 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 (ناهامياس) Nahmias عينة من دم أخذت فى عام ١٩٥٩ من رجل من ليوبولدفيل بالكونجو البلجيكى وقتئذ - وهى الآن (كنشاسا) عاصمة جمهورية الكونغو الديمقراطية - وقد احتفظ (ناهامياس) بعينة الدم طوال هذه العقود منتظراً أن تتحسن التقنيات العملية. وفى عام ١٩٩٧ أعطى (ناهامياس) 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 القرودة العليا إلى الإنسان وذلك فى الخمسينيات من القرن العشرين.

وفى إتجاه معاكس، يعتقد البعض أن فيروس الإيدز نشأ بعمل بشرى وذلك من خلال تجارب لتجهين 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 الممرضة. 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 الثدي 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 الفموية 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 شمدمت 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 الممرضة أن عشيقها فعل ذلك بهدف الانتقام منها عندما هددته بقطع علاقتها معه، واعتمد دفاع الممرضة على سندانين، 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 المؤتقة - بأن الطبيب ريتشارد شمדת 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 ، ويهدم أثناء ذلك العديد من الخلايا المناعية lymphocytes T₄ ، 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 المليتر 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 T₄ السليمة مع الخلايا اللمفية المصابة بالفيروس ، لتكون مدمج خلوى Syncytium وهو ما يوصف بأنه bystander

effect، كذلك فإن عملية تبرعم الفيروسات من الخلايا اللمفية T₄ تؤدي إلى انفجار هذه الخلايا وموتها.

وقد لقيت دراسة أعداد الفيروس في جسم المصاب وأعداد الخلايا المناعية وعلاقة بعض العقاقير بهذه المحددات اهتمام بعض الدراسات، أذكر منها بحثاً قام به اثنان من العلماء بقسم علم الحيوان بجامعة أكسفورد بالملكة المتحدة مع عدد من العلماء بأمريكا ونشر في مجلة Nature في ١٢ يناير ١٩٩٥، وكذلك بحثاً 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 T₄ lymphocytes، مما يضعف الجهاز المناعي ويجعل الجسم نهياً للكثير من الميكروبات والطفيليات، وعرضه لورم بالبخ 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 الطبيعية Natural Killer cells والخلايا الأكلة macrophages والخلايا اللمفية من الطراز T₈ وخلايا الميكروجليا والخلايا الطلائية وخلايا لانجرهانز.

وتتنوع الميكروبات والطفيليات التي تصيب الشخص الذي دمر فيروس مرض الإيدز جهازه المناعي، ومن هذه الطفيليات العديد من الحيوانات الأولية والديدان التي تسبب أضراراً بالجهاز التنفسي والجهاز العصبي، وبالفطريات التي تضر بالمرىء والجهاز العصبي وكذلك بالعديد من الفيروسات التي تسبب العديد من الأضرار بالجسم منها فيروس Cytomegalovirus الذي يسبب أضراراً شبكية العين والرئة والأمعاء والجهاز العصبي 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 T₄ lymphocytes التي يدمرها فيروس الإيدز.

فى الغدة التيموسية Thymus gland يتم تمييز 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 T₄ lymphocytes. وتقوم هذه الخلايا بالوظائف الآتية:

• عندما تهضم الخلايا الأكلة الميكروبات فإن جزءاً من البروتين المميز لهذه الميكروبات يظهر على أغشية هذه الخلايا الأكلة - ولذا تعرف هذه الخلايا باسم «الخلايا مقدمة الأنتجين»

Antigen – Presenting cells ، عندئذ تقوم الخلايا T₄ بالارتباط بالخلايا الأكلية. ويؤدي ذلك إلى تنشيط الخلايا T₄ فتقوم بإطلاق مادة «جاما انترفيرون Gamma Interferon» - وهي من الليمفوكينات - وتعمل هذه المادة على جذب المزيد من الخلايا الأكلية إلى المنطقة التي بها الميكروبات لتعمل على التهامها.

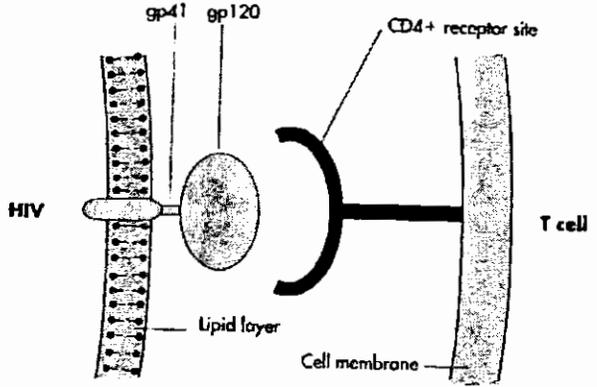
• يؤدي هذا الارتباط أيضا إلى أن تطلق الخلايا T₄ ليمفوكينات أخرى تعرف باسم «انترليوكنز من الطراز ٢، ٤، ٥» (IL2- IL4 – IL5) ، وهي تقوم بحث الخلايا اللمفية من الطراز (B – lymphocytes) على الانقسام والتكاثر - ومن المعروف أن هذه الخلايا هي المسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة antibodies ضد الميكروبات. وهكذا 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 الذي تتعرض له الخلايا اللمفية من الطراز B هي التي تتحكم في برمجة جيناتها لتفرز الأجسام المضادة المناسبة. كما يعمل Interleukin 2 على تمييز المزيد من خلايا CD₄ & CD₈ . وتجدد الإشارة إلى أن الخلايا CD₈ تنتج مواد كيميائية تعرف باسم «مثقيات» porforins تسبب تلفا وتمزقا بالغشاء الخلوي للخلية التي تحمل أنتجين غريب ولذا فإن تلامس الخلية CD₈ مع الخلية الهدف يسبب القضاء على الخلية المستهدفة فيما يعرف باسم «قبلة الموت» Kiss of Death.

ويساعد الإعلام في الغرب على جعل الشخصيات العلمية نجوما في المجتمع حتى لو كانوا لازلوا في مرحلة الشباب، ففي 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 الأصلي «تايوان» إلى أمريكا مع أسرته وكان عمره ١٢ عاما. وبعد سنوات من المتابعة والتعليم الجيد استطاع «هو» ببصيرته الفذة أن يكون مع أوائل العلماء الباحثين في مجال أبحاث الإيدز، فقد كان عام ١٩٨١ قرب الشبان الخمسة المصابين بالإيدز في لوس انجيليس - والذين أشير إليهم في بداية حديثنا - مما أعطاه فرصة تفحصهم واستطاع بحدسه أن يدرك أن فيروس ما يقف خلف هذه الحالة المرضية. وكان «هو» هو رابع من استطاع في 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 التي 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 لبقية ثانية من الطراز CD4+



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 المنوي، وكان هو من قال بأن القبلات لا تنقل الفيروس لعدم تواجده في اللعاب بصورة نشطة كافية. وعندما كان عمر «هو» ٣٧ عاما عمل مديرا لمركز بحثي لأبحاث الإيدز أنشأته في نيويورك سيدة محبة لعمل الخير تدعى إيرين «Irene» «Aaron» Diamond ، وكان «هو» هو نجم المؤتمر العالمي الحادي عشر للإيدز والذي عقد في عام ١٩٩٦ في مدينة Vancouver في جنوب غرب كندا.

والآن نأتي 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 gp120، بينما يتكون رأس النتوء من الجليكو بروتين gp120. وتعتبر الأرقام هنا عن وزن البروتين مقدراً بالألف دالتون. ويبطن غلاف الفيروس بطبقة من جزيئات البروتين تعرف باسم P17 ، وللفيروس لب Core يحاط بسياج Capsid مخروطي الشكل من مادة بروتينية تعرف باسم P.24 ، ويقع في داخل هذا السياج شريطين متماثلين من حمض RNA ، وعلى هذا فالمادة الوراثية للفيروس هي 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 في الفيروس الإنزيم المعروف باسم «انزيم النسخ العكسي» reverse transcriptase الذي يقوم بنسخ حمض RNA للفيروس إلى حمض DNA بمجرد دخول الفيروس في الخلية اللمفية، كذلك يحوى الفيروس إنزيمان آخران هما إنزيم الدمج Integrase ، وإنزيم شطر البروتين Protease.

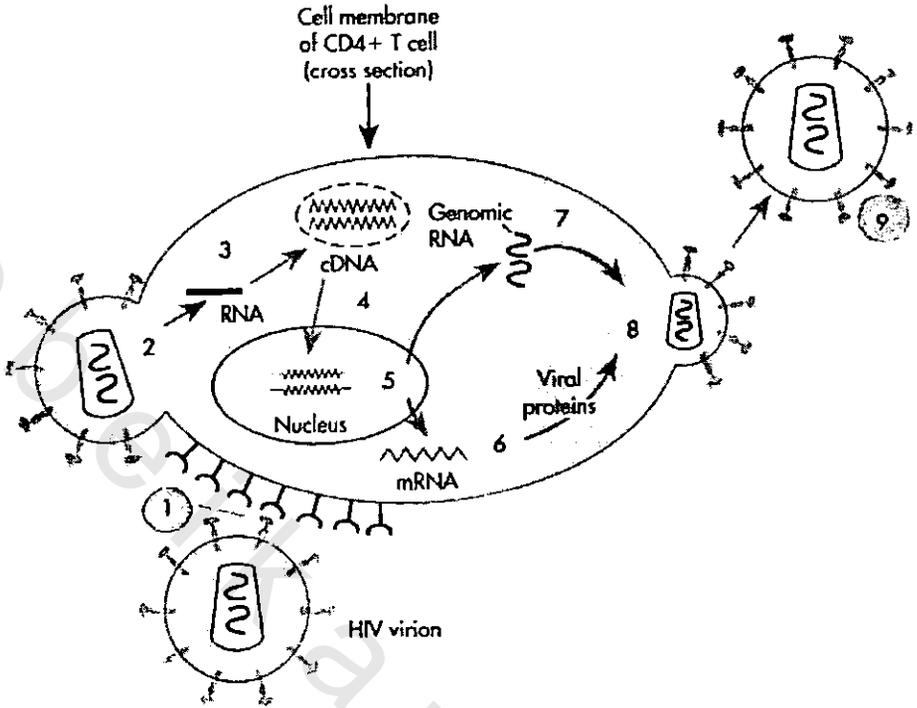
والآن كيف يصيب الفيروس الخلية اللمفية T₄؟ يمسك الفيروس بالخلية T₄ وذلك عن طريق ارتباط رؤوس النتوءات المكونة من الجليكو بروتين gp120 مع المستقبلات الغشائية CD₄ الخاصة بالخلية اللمفية. (شكلي ٧٨، ٧٩) ويتم إتحاد Fusion الفيروس مع الخلية T₄ ، ويقوم انزيم النسخ العكسي بتخليق حمض DNA ثنائي الشريط وفقا لحمض RNA الفيروسي، وذلك بعد زوال السياج capsid المحيط. ويقوم انزيم الدمج Integrase بربط حمض DNA الفيروسي مع حمض DNA الخاص بكروموسومات الخلية اللمفية. ويطلق على المادة الوراثية للفيروس عندئذ اسم المدعم الفيروسي Provirus. يقوم حمض DNA الفيروسي بتخليق حمض m RNA - الذى يترك نواة الخلية اللمفية إلى السيتوبلازم حيث يقوم بتخليق بروتينات الفيروس، كما يكون حمض DNA الفيروسي المادة الوراثية للفيروس وهى حمض RNA الذى يترك نواة الخلية إلى السيتوبلازم. يتم بناء فيروسات جديدة باستخدام جزيئات حمض RNA المخلفة، كما يقوم إنزيم Protease بشطر البروتينات الفيروسية المخلفة إلى أجزاء تساهم فى تخليق الفيروسات الجديدة، وفى النهاية تنفصل الفيروسات المخلفة وذلك عن طريق تبرعها budding من سطح الخلية اللمفية.

تشخيص الإصابة بفيروس الإيدز:

- يمكن الكشف عن الإصابة بتقنية تسمى Enzyme - Linked Immunosorbent Assay (ELISA) وهى تكشف عن وجود أجسام مضادة. وكما سبق القول فإن الأجسام المضادة لا تفرز إلا بعد فترة من الإصابة ، ولذا فإن هذا الكشف يستخدم بعد مرور فترة من الشك فى الإصابة بالفيروس.
- يمكن الكشف معمليا عن وجود بروتينات وجليكو بروتينات الفيروسات عن طريق تقنية تعرف باسم «الالتقاط الغربى» Western blot assay .
- يمكن الكشف عن وجود المادة الوراثية للفيروس وذلك بتطبيق تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase Chain Reaction . وميزة هذه التقنية أنه يمكن تطبيقها مبكراً عقب الإصابة المحتملة وذلك حتى قبل تكوين الأجسام المضادة.

علاج المرضى:

حتى الآن فإن مرض الإيدز يستعصى على الشفاء Cure ، ولكن قامت شركات الأدوية بإنتاج عدد من العقاقير التى حققت نجاحات معملية ولكنها فشلت على أرض الواقع. إلا أن بعض العقاقير ساعدت إلى حد ما. على تقليل معاناة المرضى وعدم التعجيل بوفاتهم، ومن هذه 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 عكسي لحمض RNA الخاص به إلى DNA. (٤) جزء DNA بشريطيه يدخل إلى نواة الخلية. (٥) يندمج DNA ذو الأصل الفيروسي مع DNA الخاص بالخلية ثم يعمل DNA الفيروسي على نسخ m-RNA الذي يحمل شفرات تكوين اللب البروتيني للفيروس. (٦) يقوم m-RNA الفيروسي بترجمة البروتينات التي تلزم لتكوين اللب البروتيني للفيروس. (٧) يتم نسخ جينوم RNA الفيروسي ويخرج إلى السيتوبلازم. (٨) يتحد RNA الفيروسي مع اللب البروتيني للفيروس ويتم تبرعم للفيروس عبر الغشاء الخلوي للخلية (٩) فيروس جديد نتج عن التبرعم من خلية CD_4+ المصابة.

• في 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 الفيروسي للمادة الوراثية DNA عقب غزو الفيروس للخلية اللمفية.

• عقار Integrase inhibitor وهو يثبط عملية دمج DNA الفيروسي مع DNA الخاص بالخلية المصابة.

• عقاقير مثبطة لإنزيمات Proteases التي تقوم بإعداد بروتينات الفيروسات الجديدة قبل انطلاقها من الخلية المصابة، وقد صرح في ديسمبر ١٩٩٥ باستخدام عقار Sequinavir (Invirase) الذي تنتجه شركة Hoffmann - La Roche، وفي 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 يطفّر 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، ودوجلاس رتشمان Douglas Richman من San Diego School of Medicine. وقد عرف هذا الأسلوب العلاجى باسم - Highly - active anti - retroviral therapy - HAART، إلا 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 CD4 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 وبالتالي يجعلها عرضة 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 قداما فيها للفيروس مادة بروتينية هى CD4. ليتعلق بها كقطع بدلا من تعلقه بالبروتين نفسه الموجود على سطح الخلايا اللمفية من طراز CD4، إلا 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 تخلص الجسم من الفيروس كلية، حيث أنه يظل مختزنا فى خلايا CD4 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

جانبيهة، 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 التي 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 يبقى 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 Nietzsche's dictum «ما لا يقتلنى يجعلنى أقوى» What does not kill me makes me stronger. إلا أن الأمر لا شك يختلف مع فيروس الإيدز، وصدق العالم الشهير رولاند ديسروسيرز 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؟!».

ولللخروج 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 النتوءات 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 ديسروسيرز 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.

(1) يكون فيروس الإيدز من شريطين من حمض RNA أحادي الشريطة وحمض الأيزونات وكلاهما مرتبط معاً

(1) الفيروس



(2) ينفذ الفيروس إلى الخلية ، يقوم إنزيم النسخ العكسي RT بتثبيت DNA فتشري الشريطة من RNA الفيروسي

(2) عند قيام الفيروس بخلية T cell ، يربط بروتينات غلاف الفيروس مع المستقبلات CD4 الموجودة على سطح الخلية النسيجية



(3) يتداخل الفيروس مع الخلية ، يقوم إنزيم النسخ العكسي RT بتثبيت DNA فتشري الشريطة من RNA الفيروسي

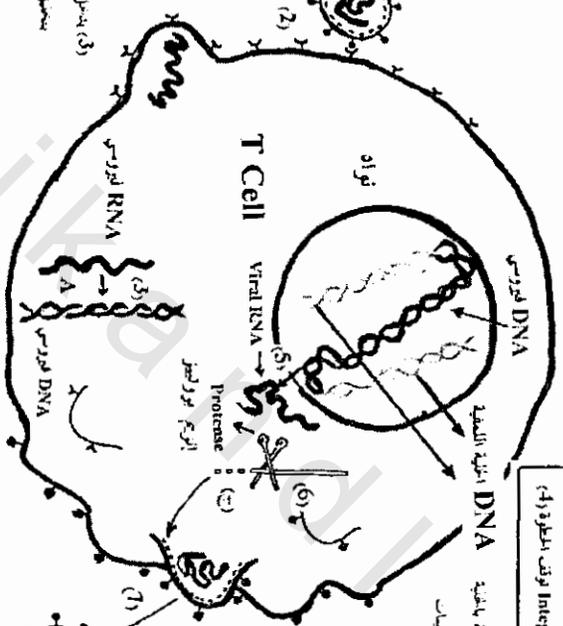
(3) عقاقير تثبيط إنزيم النسخ العكسي مثل AZT و 3TC يمكن أن توقف المراحل الأولى لتكاثر الفيروس

(3) يتخلل نضج الفيروس Integrase ووقف المخطوطة (4)

(5) يستنسخ DNA الفيروسي بواسطة إنزيم Integrase ودمجها مع DNA الخلية المضيفية من أجل تصنيع RNA فيروسي وبروتينات

(6) تعود إشارات Proteases لتثبيط التوربينات المشروسة المتكثرة إلى أسوأ ، فحملة يمكن سببها سوء مورثات جينية

(7) تقوم عقاقير تثبيط إنزيمات Proteases بوقف المخطوطة (5)



(7) تتعرض الفيروسات من الخلية النسيجية ولتأثير عقاقير تثبيط جينية

شكل (٨٠٠) : 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 تجنباً 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 السرطاني إلى انسداد فى بعض الممرات الحيوية لبعض لأعضاء الجسم مثل الأمعاء والكلى والرئات. وإذا ما أصاب الورم السرطاني اللسان أو البلعوم أو المريء 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 وعلما 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

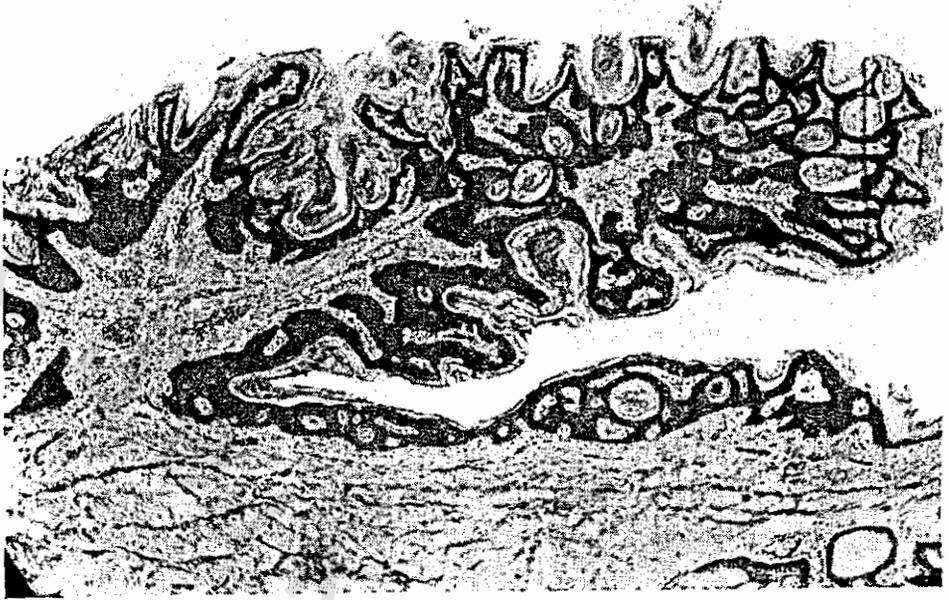
عزيت بعض السرطانات إلى الإصابة ببعض الطفيليات غير الفيروسية وإلى المواد الكيمائية المضافة للأغذية - بل أن بعض الأغذية عزى إليها أنها مسرطنة. ويتضح من ذلك أننا خلال حياتنا نسبح فى بحر من المسببات السرطانية، وأنه فقط بحسن الحظ - وليس بحسن التدبير - يمكن لبعضنا أن ينجح فى أن يفارق الحياة لأسباب أخرى غير السرطان!!
ومن المعروف أن هناك نوعين من الأورام هما:

أورام حميدة (غير انتشارية) Benign or innocent tumors (non- invasive)

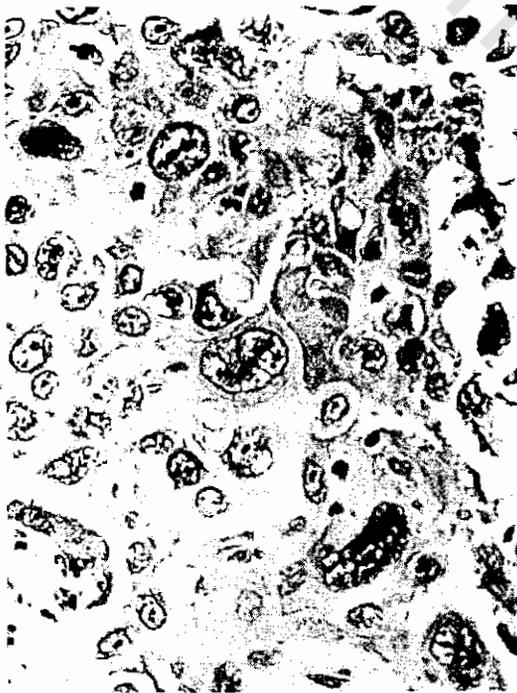
لا تودى الأورام الحميدة عادة بحياة المصاب إلا إذا سببت ضغطا على عضو مرتبط بالوظائف الحيوية بالجسم كالقصبه الهوائية أو المخ. وتتميز الأورام الحميدة بعدم انتشارها إلى مواقع أخرى بالجسم non - invasive ، وبأن خلايا الورم تشبه خلايا النسيج الذى نشأ منه الورم. وتشكل الأورام الحميدة داخل النسيج على هيئة جسم 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 haemangioma ، ورم الأوعية اللمفية الحميد lymphangioma . ويجمع النوعين معا تحت اسم ورم الجهاز الوعائى الحميد Angioma ، 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 والرئتين وقد انتقل إليهما سرطان من أعضاء أخرى بالجسم، كما نجد أن سرطانات الثدي والرئتين وغدة البروستاتا والكلى والغدة الدرقية وقد انتقلت إلى العظم، أو أن سرطانات الرئتين والثدى قد انتقلت إلى الغدد جار كلوية. وتوصف الأورام السرطانية لهذا السبب بأنها غازية Invasive.



(شكل ٨٢) ورم حلمي في الجلد skin papillome



(شكل ٨٣) ورم سرطاني من طراز
 . squamous-celled carcinoma
 لاحظ تفاوت أحجام الخلايا - وكبير غير عادي
 لحجم الأنوية . وكذلك وجود خلايا متعددة
 الأنوية.

ومن الجدير بالذكر أن خلايا الورم السرطاني لا تشبه خلايا النسيج الذي نشأ منه الورم. وهي تتميز بعدم تجانس أشكالها وأحجامها Pleomorphism (شكلي ٨٢، ٨٣)، كما تتميز هذه الخلايا بكبير أحجام أنويتها ودكنتها وكبير أحجام النويات بها. ويلاحظ عند فحص الورم السرطاني وجود الكثير من الخلايا في حالة انقسام mitotic activity. ويتميز نسيج الورم السرطاني بعدم انتظام خلاياه في بناء محدد له تكوين وظيفي مميز، بمعنى أن الخلايا تتجاوز عشوائيا.

وتوصف الخصائص الخلوية والنسجية للورم السرطاني السالفة الذكر بأنها «انعدام التميز الخلوي» Anaplasia، وذلك تشبيها لها بالخلايا الجنينية.

وكثيرا ما نجد اضطراب في أعداد الكروموسومات في الخلايا السرطانية. وفي 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 السرطاني 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 سرطاني نشأ من تشبيهه بحيوان السرطان crab الذي تبرز من بدنه العديد من الأرجل. ولا يفصل الورم السرطاني حدود واضحة عن النسيج المحيط non capsulated. ويتميز الورم السرطاني بصفة «الرجوع recurrence»، حيث أن علاج الورم بالإشعاع أو الجراحة لا يعني 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 السرطاني الناشئ من نسيج طلائي اسم كارسينوما Carcinoma - وهو يشكل حوالي ٩٠٪ من السرطانات التي تصيب الإنسان، كما يطلق لفظ «ساركوما» Sarcoma على الورم السرطاني الناشئ من نسيج ضام مثل العظام والغضاريف والأربطة وكذلك ذلك الحادث في العضلات - وهذا الطراز نادر الحدوث في الإنسان - أما لفظ «ليوكيميا» Leukemia فيقصد به السرطان الحادث في الخلايا المكونة لخلايا الدم - كما يعني لفظ «ليمفوما» Lymphoma سرطان خلايا الجهاز المناعي. والطرازين الأخيرين يمثلان حوالي ٨٪ من السرطانات التي تصيب الإنسان.

اختلاف احتمالات الإصابة بالمرض:

تناولت دراسة نشرت في نوفمبر ١٩٩٧ في مجلة Science إتجاها جديدا في التعامل مع الأمراض السرطانية، وذلك عن طريق الحماية من الإصابة لدى الفئات الأكثر تعرضا عن طريق العقاقير Chemoprevention.

وفي عام ١٩٩٧ نشر «فريدريكا بيريرا» 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 بالفواحي العرقية Ethnicity.

فمن المعروف الآن أن الأطفال أكثر عرضه للسرطان بسبب سهولة تأثرهم بالمؤثرات البيئية المسرطنة نظراً لعدم التوظيف الكامل لجهازهم المناعي، وعلو نسبة ما يدخل أجسامهم من ملوثات عن طريق الهواء أو الغذاء بالنسبة لأوزانهم، وأيضاً 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 المناعي والاضطرابات الهرمونية والخلوية التي 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 الثدي لدى الإناث، كما أن تعاطي الإناث صغيرات السن لحبوب منع الحمل يزيد من فرصة إصابتهم بسرطان الثدي.

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 لهمون 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 لعدد 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 فى 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 لاحظته العالم الإنجليزي «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 بالقاريين شفاهم أثناء قيامهم بإصلاح شبك الصيد وارتفاع إصابة هؤلاء الصيادين بأورام سرطانية فى شفاهم. وفى عام ١٩١٥ قام العالم اليابانى ياماجيوا Yamagiwa (بإحداث) سرطان لأول مرة فى التاريخ وذلك عن طريق طلاء آذان الأرناب بمادة القار يوميا لمدة ستة شهور. وفى عام ١٩٣٢ تمكن كيناواى وزميله كوك Kennaway and Cook من فصل مادة «بنزبيرين» benzpyrene من القار وأثبتنا أنه ذو نشاط سرطانى عال. وتستخدم الآن مادة تشبهها تسمى «دايبنزاتراسين» dibenzanthracene 6 : 5 : 2 : 1 لإحداث السرطان فى التجارب العملية.

وقد أثبتت الدراسات العلمية الطبيعية المسرطنة لكل من مركبات Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) الناتجة عن حرق الوقود الحفرى (الفحم والبتترول) وكذلك مركبات aromatic amines الموجودة بدخان السجائر.

ومن ناحية أخرى ينصح بعدم ملامسة اللحم للحم عند إجراء الشواء، حيث أن ذلك يؤدى إلى تواجد مادة benzopyrene فى اللحم - وهذه المادة تحولها انزيمات ary hydroxylases الموجودة بالكبد إلى مادة epoxide - 5, 6 المسرطنة.

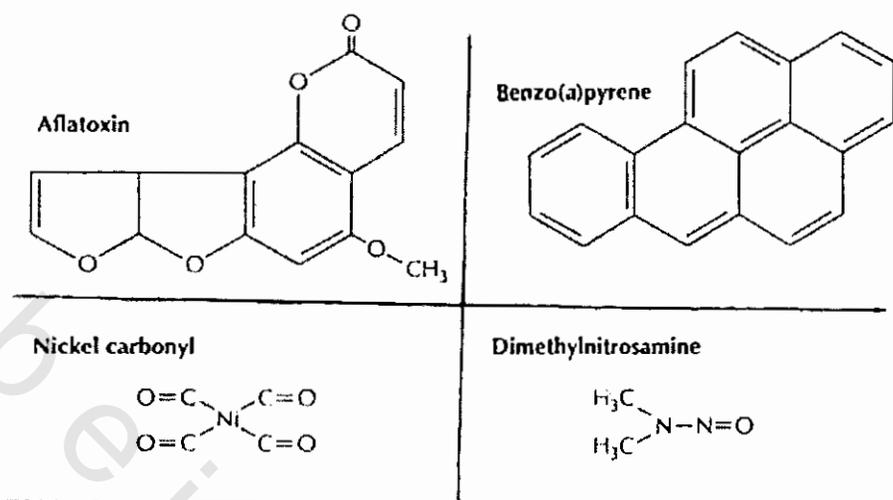
وتعرف الآن قوائم طويلة من الكيماويات المسرطنة. والتى يستخدم بعضها فى الكثير من الصناعات - ومنها أيضا بعض مبيدات الآفات التى تستخدم لحماية المحاصيل الزراعية -

ومنها كذلك المواد المضافة للأطعمة Food additives مثل المواد الحافظة ومكسبات اللون والطعم والرائحة. وكثيرا ما يلاحظ أن تغييرا طفيفا فى التركيب الكيميائى لمادة غير مسرطنة يمكن أن يحولها إلى مادة مسرطنة.

كما أن هناك عناصر أو مجاميع كيميائية - تنتج عن بعض التفاعلات الكيميائية العادية بالجسم - يطلق عليها اسم الشوارد الحرة Free Radicles وجد أنها تسبب السرطان، ويتميز كل منها باحتوائه على إلكترون واحد فى المدار الخارجى من مدارات الإلكترونات. ومن أمثلة ذلك (H⁺) ، (OH⁻) الناتجان عن تحلل الماء، وكذلك (O⁻²) الناتج عن اختزال الأوكسجين الجزيئى، ومجموعة (OH⁻) الناتجة عن تفاعل الحديدوز مع فوق أكسيد الهيدروجين، وقد يتعرض الجسم لمواد معينة فى البيئة فيحولها الجسم إلى أحد الشوارد الحرة، مثال ذلك تحول رابع كلوريد الكربون (CCL₄) إلى الشارد الحر (CCI₃).

ومن الجدير بالذكر أن العاملين فى مجال إنتاج القار والسناج Soot والبتترول معرضين لسرطان الجلد - ويسبب كل من غاز الخردل Mustard gas والكروم والنيكل سرطان الرئة 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 كلوريد الكربون سرطان الكبد، ويسبب الرصاص سرطان الكلى وتسبب مادة كلوريد الفينيل Vinyl chloride سرطان الكبد والرئة والمخ. كما أن العاملين فى مجال أصباغ الأنيلين معرضين لسرطان المثانة لاحتواء هذه الأصباغ على مادة Naphthylamine. ويلاحظ أن هذه المادة لا تسبب هذا الضرر فى الفئران mice أو الجرذان Rats. ويتضح من ذلك أن حيوانات التجارب ليست مماثلة للإنسان دائما فى الحكم على التجارب العملية فى مجال السرطان. وقد اكتشف «دانييل نيبيرت» Daniel Nebert وزملائه من المركز الطبى بجامعة سنسناتى University of Cincinnati الأمريكية 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. فضلا على ذلك فإن من يدخنون البايب يعرضون شفاهم وألسنتهم إلى حرارته المرتفعة مما يسبب السرطان لهذه الأعضاء أيضا. ومن الطريف أن ختان الذكور يقى من سرطان القضيب حيث أنه يعمل على تجنب تراكم مادة اللخن Smegma المسرطنة داخل القلفة التى تزال عند إجراء الختان.

ومن ناحية أخرى فإن مادة أفلاتوكسين ب_١ (Aflatoxin B_١) (شكل ٨٤) - وهى إفرازات فطر «أسبرجيلس فلافس» *Aspergillus flavus* - تسبب سرطان الكبد - وهذا الفطر ينمو على الحبوب النباتية مثل البقول إذا ما تم تخزينها فى مخازن رطبة مما يسبب أخطارا للذين يتغذون عليها. وكانت العليقة الملوثة بهذا الفطر هى السر وراء نفوق الآلاف من الطيور الداجنة فى بريطانيا فى عام ١٩٦٠.



(شكل ٨٤) التركيب الكيميائي لبعض المواد الكيميائية المسرطنة

وفي سبتمبر عام ١٩٨٣ نشر «بروس أميس» Bruce N. Ames من قسم الكيمياء الحيوية بجامعة كاليفورنيا بحثاً في مجلة Science عن الأطعمة المسببة للسرطان، وتلك التي تحمى من الإصابة بهذا المرض، ومن هذه المركبات الأخيرة فيتامين E، ومادة بيتا كاروتين - B Carotene، والسيلينيوم Selenium والجلوتاثيون glutathione وحمض الأسكوربيك Ascorbic Acid. وفي أبريل ١٩٨٧ نشر «بروس أميس» وزملائه مقالة مرجعية في مجلة Science عن العوامل المختلفة التي توجد بالبيئة المحيطة ويمكن أن تسبب السرطان ومنها الملوثات بالهواء والعقاقير والأطعمة وغير ذلك. وفي الغرب نجد الصحافة تقدم العلوم بصورة جذابة ودقيقة ليستفيد منها العامة. ففي عدد ٣٠ نوفمبر ١٩٩٨ من مجلة نيوزويك Newsweek كانت العلاقة بين السرطان والغذاء هي موضوع الغلاف. وذكرت المجلة بعض النباتات التي 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 السرطاني 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 السرطاني.

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 الأنتيجينات التى يكونها الجنين الموجود داخل بويضات الدودة التى 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 السرطاني 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 «البده» Intiation - وفى المرحلة

الثانية تسبب بعض المواد - التي يطلق عليها اسم «تعزير الورم» tumor promotion - تكاثر الخلايا، ومن هذه المواد بعض الهرمونات و «استرات القوربول» phorbol esters.

٤- التعرض للفيروسات:

كان لتجارب Ellermann and Bang (١٩٠٨) والعالم P. Rous (١٩١٠، ١٩١١) الفضل الأول في إيضاح دور (الفيروسات) في إحداث الأورام في الدجاج. وأوضح الأمر نفسه العالم Shope عام ١٩٣٢ في الأرانب - والعالم Lucke عام ١٩٣٤ في الضفادع.

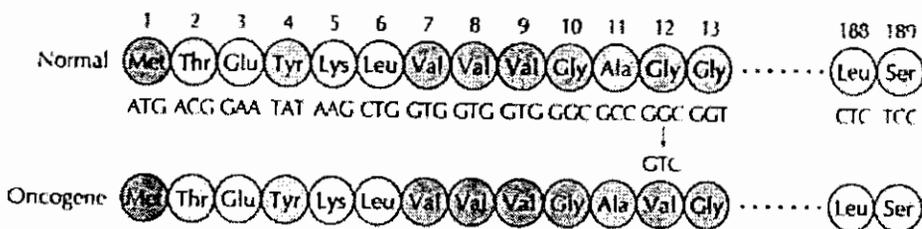
وفي عام ١٩٣٦ نشر العالم J. J. Bittner بحثا في مجلة Science أوضح فيه أن سرطان الثدي في الفئران يمكن أن ينشأ عن فيروسات تصل إلى الرضيع مع لبن الأم المصابة. إلا أن الورم السرطاني للثدي لن يحدث إلا عند البلوغ تحت تأثير الهرمونات الأنثوية. ومن ناحية أخرى فإن فيروس Psittacosis لا يسبب مظاهر الأورام في الحمام إلا عند نقص الثيامين thiamine في الغذاء.

وفي عام ١٩٦٠ نشر «فوجت ودولبيكو» Vogt and Dulbecco بحثا في مجلة Microbiology أعلنوا فيه لأول مرة تحويل خلايا ثدييه طبيعية مزروعة في أطباق زجاجية إلى خلايا سرطانية. ويمكن الآن تحويل خلايا بشرية في أطباق زجاجية إلى خلايا سرطانية باستخدام فيروس Polyoma وفيروس SV40. ويطلق على تحول الخلايا الطبيعية - المزروعة في أطباق زجاجية - إلى خلايا سرطانية اسم «تحول خلوي» Cell Transformation.

وقد ينشأ السرطان في الإنسان عن الإصابة بفيروسات مادتها الوراثية هي «DNA tumor Viruses»، ومن أمثلة هذه الفيروسات فيروس التهاب 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 لمنوما» Burkitt lymphoma - كما قد ينشأ السرطان عن فيروسات مادتها الوراثية هي «RNA tumor viruses» (RNA) 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

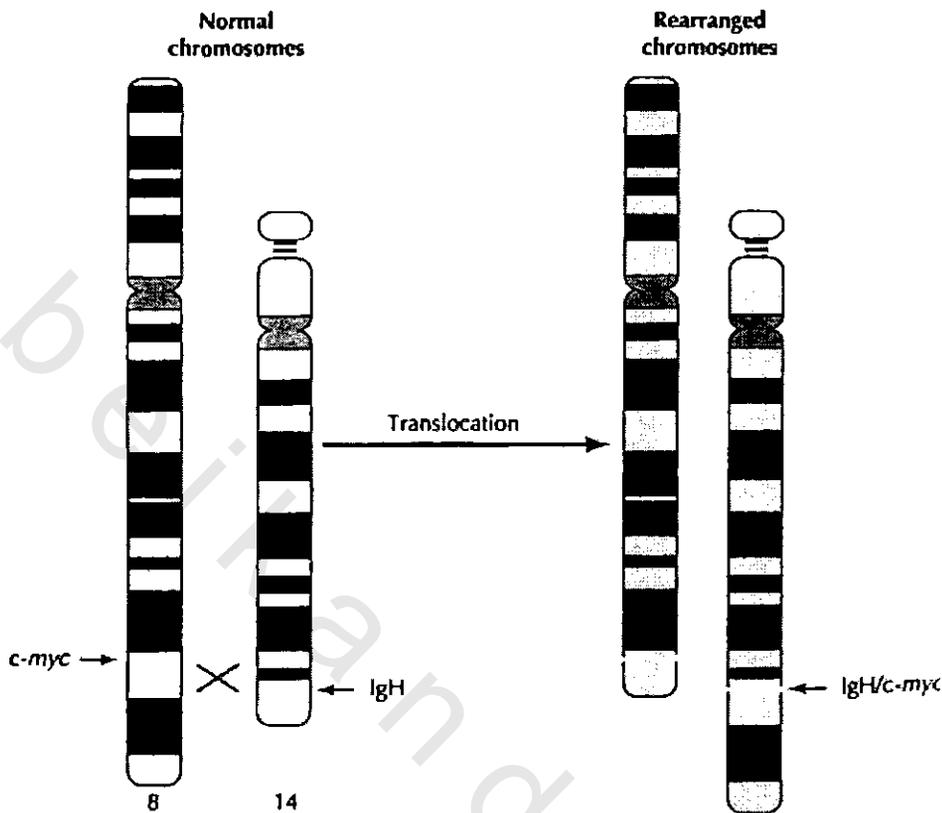
أوضحت الدراسات العلمية أن الفيروسات تحمل جينات سرطانية Viral Oncogenes، وكان أول جين فيروسى مسرطن اكتشف فى الفيروس المسمى «روس ساركوما» Rous sarcoma virus. وفى عام ١٩٧٦ نشر أربعة من العلماء من جامعة كاليفورنيا، منهم العالمان هارولد فارموس وميخائيل بيشوب Harold Varmus & Michael Bishop بحثا نالا عليه هذا 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 في الشفرة رقم (١٢) فتحول الشفرة (GGC) إلى (GTC) وبالتالي يوضع الفالين بدلا
 من الجليسين في هذا الموقع كما هو أسفل الشكل ويحدث ذلك في أحد طرز سرطان المثانة.

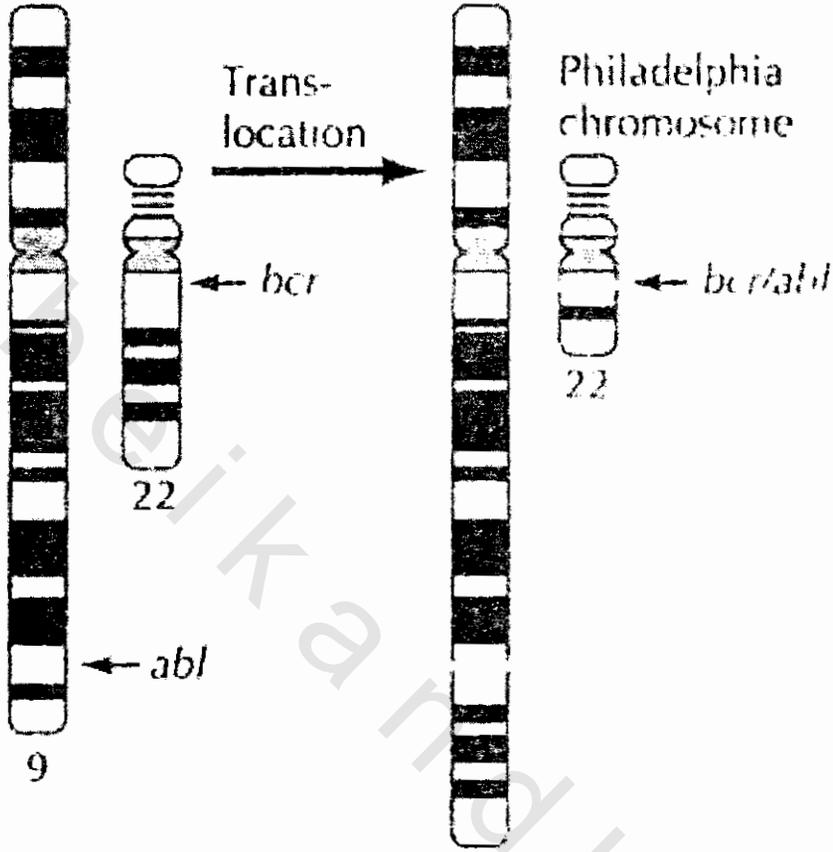
ضمن المادة الوراثية في الطيور السليمة. وكان هذا كشافا مثيرا كما كان أيضا كشافا أساسيا وجه
 الكثير من البحوث المتعلقة بالسرطان بعد ذلك سواء في الإنسان أو الحيوان. وقد ترتب على
 أهمية هذا الإكتشاف المثير أن خصصت مجلة عالمية للجينات المسرطنة عنوانها "Oncogene".
 ومن الجدير بالذكر أن العالم «فارموس» تولى إدارة معاهد الصحة القومية (NIH) في أمريكا
 عام ١٩٩٣ واستمر في هذا المنصب لمدة ٦ سنوات. وتصدر الإشارة أيضا إلى أنه وفي أول أكتوبر
 عام ٢٠٠٠ تصل ميزانية هذه المعاهد إلى ١٧,٩ بليون دولار في السنة. وفي حوار أجرى مع
 «فارموس» ذكر أنه يقطع المسافة بين منزله ومكتبه - وهي تبلغ ١٢ ميلا - راكبا دراجة في
 الذهاب والعودة! وقد قدم «فارموس» استقالته إلى الرئيس كليلنتون ليعمل مع بداية عام ٢٠٠٠
 رئيسا لمركز سرطان «سلون كترنج» التذكاري Memorial Sloan - Kettering Cancer Center في
 مدينة نيويورك.

وقد أدرك العلماء أن الجينات المسرطنة الأولية هي جينات منظمّة تقوم بتنظيم عمليات
 الانقسام الخلوي، ولكنها يمكن أن تطفر mutate لأسباب مختلفة لتتحول بذلك إلى جينات
 مسرطنة Oncogenes مما يؤدي إلى انقسامات خلوية شاذة تنتهي بتكوين الورم. وقد اكتشف
 «فوجلستاين» Bert Vogelstein من جامعة جون هوبكنز John Hopkins University الأمريكية
 أن طفرة تصيب جين معين على الكروموسوم رقم (٢) تؤدي إلى ظهور سرطان القولون. وتتنوع
 طرز الطفرات المنتجة للجينات المسرطنة - فعلى سبيل المثال نجد أن جين مسرطن أولي - Proto
 oncogene معين يتحول إلى جين مسرطن يعرف باسم ras oncogene نتيجة طفرة الشفرة
 رقم ١٢ من الشفرات التي تكون مادة الجين المسرطن الأولي وهي GGC التي تدل على الحمض
 الأميني جليسين glycine إلى GTC التي تدل على الحمض الأميني فالين Valine، لينتج لدينا
 الجين المسرطن oncogene (الشكل رقم ٨٥)، أي 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**

فبدلاً من أن تكون جوانين (G) أصبحت ثايمين (T) *Thymine*، 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 الكروموسوم رقمي ٩ ، ٢٢ الطبيعيان إلى اليسار وموقع الجين (*abl*) على الكروموسوم رقم ٩ ، وموقع الجين (*bcr*) على الكروموسوم رقم ٢٢. في الحالة المرضية يحدث انتقال الجزء الطرفي من الزراع الطويل للكروموسوم رقم (٩) والذي 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). وبالتالي يقصر الكروموسوم رقم (٢٢) كثيرا في الطول بينما يزداد الكروموسوم رقم (٩) طولاً مع مراعاة أن الجينان (*bcr/abl*) يقعا معا على الكروموسوم (٢٢) في هذه الحالة.

الكروموسومين رقم ٨ ، ١٤ لنقطع الواقعة عند نهاية الزراع الطويل لكل منهما بما يؤدي إلى نقل الجين *c-myc* بالكروموسوم رقم (٨) ليقع بجانب الجين *IgH* بالكروموسوم رقم (١٤). ويؤدي هذا إلى سرطان في الخلايا اللمفية طراز *B-lymphocytes* في الإنسان والذي يعرف باسم «بركت لمفوما» «بركت لمفوما» *Burkitt lymphoma*. وفي مثال آخر نجد أن سرطان الدم المعروف باسم *Myelogenous leukemia* يحدث نتيجة «انتقال» *translocation* بين الكروموسومين رقم (٩) ، رقم (٢٢) يترتب على تجاوز الجينان *bcr/abl* على الكروموسوم رقم (٢٢). (الشكل رقم ٨٧).

ولعل المعنى المثير وراء كشف العالمين «فارموس، بايشوب» هو أن السرطان موجوداً بصورة كامنة داخل خلايا كل منا ولا ينقصه للظهور سوى أحد الظروف المواتية والتي تحيط بنا من كل جانب. وقد ارتبط هذا الاكتشاف أيضاً ببياضح الآلية التي تقف خلف وراثة الاستعداد للإصابة بمرض السرطان عن طريق وراثة الجينات المسرطنة.

وكان الأمريكي واينبرج R. Weinberg وزملاؤه أوضحوا في عام ١٩٧٩ أن العوامل البيئية المسرطنة مثل الكيماويات إنما ترجع خطورتها إلى تنشيطها للجينات المسرطنة. وقد لقي الجين البشري المسرطن المعروف باسم (ras) دراسات عدة في هذا الصدد حيث أنه يقف خلف سرطانات القولون والثانة 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 جزءاً من بنيتها الوراثية، ويتطور الأمر بعد ذلك إلى حدوث السرطان. أما إذا كانت المادة الوراثية للفيروس هي RNA، فإنها تنسخ داخل الخلية عكسياً إلى حمض DNA - وكان العالم «تمن» «Howard Temin» أوضح هذه الآلية عام ١٩٦٤ في بحث نشره في مونوجراف المعهد القومي للسرطان بأمريكا - بمساعدة انزيم النسخ العكسي Reverse Transcriptase - وكان «تمن ومزيتاني» Temin & Mizutani وكذلك «بالتيمور» David Baltimore أوضحوا ذلك في عام ١٩٧٠ في العدد ٢٢٦ من مجلة Nature - ثم يندمج DNA الناتج مع المادة الوراثية للخلية ويعرف عندئذ باسم Virogene or Provirus. وقد افترض العلماء شيئاً مشيراً، وهو أن الجينات الفيروسيّة المسرطنة إنما هي في الأصل جينات مصدرها خلايا الإنسان والحيوانات، ومما دعم هذا الافتراض أن الجين الفيروسي المسرطن ليس ضرورياً لتكاثر الفيروس، وخلاصة هذا الافتراض هي أن بعض الفيروسات قد أخذت هذه الجينات المسرطنة الأولية من الخلايا التي تصيبها لتصبح جزءاً من بنيتها الوراثية لتتحول بذلك إلى فيروسات مسرطنة.

ويرتبط ظهور السرطان أيضاً بمجموعة أخرى من الجينات التي يطلق عليها اسم «الجينات المخدمة للأورام» Tumor Suppressor genes. وهي عادة ما تقوم بإحباط التكاثر الخلوي وبالتالي تحبط ظهور الأورام. وعلى ذلك فإن فعل هذه الجينات معاكس لفعل الجينات المسرطنة Oncogenes. وهناك بعض السرطانات التي تنشأ إذا ما فقدت هذه «الجينات المخدمة للأورام» أو أصبحت غير نشطة. وفي تجربة شهيرة عن الدمج الخلوي cell fusion قام العالم هنري هاريس Henry Harris بدمج خلية طبيعية مع خلية سرطانية فكانت الخلية الهجين الناتجة غير سرطانية. وتفسير ذلك أن الجينات المخدمة للأورام بالخلية الطبيعية - والتي تعوزها الخلية السرطانية - عمل تواجدتها بالخلية الهجين على تثبيط عمليات التكاثر الخلوي التي يؤدي إلى الورم. وقد تم التعرف على أول جين من هذه المجموعة في حالة مرض ورم الشبكية Retinoblastoma (Rb). وفي عام ١٩٨٩ عرف أن الجين المعروف بالرمز P53 ينتمي أيضاً 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 بأمرىكا 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 (a) pyrene - benzo - الذى يوجد بمعدل ٢٠ - ٤٠ بيكوجرام فى كل سيجارة - يتحول فى الجسم إلى مادة سرطانية تعرف باسم (a) benzo pyrene diol epoxide (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 فينيت B.A. Finette ونشرت فى العدد الرابع لعام ١٩٩٨ من مجلة Nature Medecine اتضح لأول مرة أن التدخين السلبي 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 الثدي 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 الثدي هو موضوع الغلاف فى عدم ٦ ديسمبر لمجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية. ويُرجع العلماء معظم حالات سرطان الثدي إلى طفرات تصيب الجين BRCA1 الذى يقع على الزراع الطويل للكروموسوم رقم ١٧ (17q21)، وكذا

الجين BRCA2 الذى يقع على الزراع الطويل للكروموسوم رقم (١٣) (q13-q12). ويعتبر هذين الجينين من الجينات المخمدة للأورام Tumor Suppressor genes والتي تؤدي الطفرات بها إلى حدوث الأورام. وقد تكون هذه الطفرات موروثية، أو قد تحدث أثناء حياة الفرد. ومن الجدير بالذكر أن الجين BRCA1 له علاقة أيضا بسرطان المبيض. وفى عدد ١٣ يوليو 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 بتحديد وفصل الجين BRCA1 ونشر بحثهم فى عدد ٧ أكتوبر ١٩٩٤ من مجلة Science. كما قام ٤١ عالم من المملكة المتحدة وكندا وفرنسا وهولنده وأمريكا بقيادة «ووستر» R. Wooster بتحديد وفصل الجين BRCA2 ونشر بحثهم فى ديسمبر عام ١٩٩٥ فى العدد ٣٧٨ من مجلة Nature. وكان هذا تنويجا للسباق المحموم بين العلماء لفصل هذين الجينين فيما يعرف باسم صيد الجينات gene hunting. ويصف الباحثون البحث عن جين معين وفصله بأنه مثل البحث فى كتاب ضخيم عن خطأ مطبعى فى حرف واحد! وقد توصلت الأبحاث العلمية إلى طرق للكشف عن جين سرطان الثدي، بهدف التنبؤ بإمكانية ظهور المرض. إلا أن ذلك كان هدفا لهجوم 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 الإصابة بسرطان الثدي فى السيدات إلى إجراء جراحة بتر الثدي mastectomy. ومن أشهر العقاقير التى حققت نجاحا فى علاج سرطان الثدي «عقار تاموكسيفين» Tamoxifen الذى كان موضوع مقالة فى عدد ٢٠ أبريل عام ١٩٩٨ لمجلة نيوزويك Newsweek الأمريكية.

ويعتبر العالم واينبرج Robert A - Weinberg من معهد أبحاث Whitehead Institute for Biomedical Research فى مدينة كمبروج بولاية ماساشوستس الأمريكية من أشهر المشتغلين بالعلاقة بين السرطان والجينات، وقد نجح فى عام ١٩٨٣ مع فريق معه فى تحويل خلايا جنين الفأر إلى خلايا سرطانية عن طريق تنشيط اثنين من الجينات. وقد حاول واينبرج تطبيق الطريقة نفسها مع الخلايا البشرية ولكنه فشل.

وقد نشأ التفكير بأن هناك علاقة بين وفرة إنزيم Telomerase وحدث السرطان، ذلك أن القطع الطرفية من الكروموسومات Telomeres وجد أنها تتناقص مع توالى الإنقسامات الخلوية حتى إذا ما بلغت حداً معيناً من القصر توقفت الخلايا عن الإنقسام، كما أن هذه القطع يلزمها إنزيم Telomerase حتى تتجدد. ومن هنا بدأ الارتباط بين وفرة هذا الإنزيم وتوالى الإنقسامات الخلوية فى النسيج السرطانى يسيطر على تفكير العلماء. وفى عدد ٣ أكتوبر ١٩٩٧ من مجلة Cell نشر سبعة باحثين من أمريكا وأسبانيا وكندا دراسة أجروها على الفئران أوضحوا فيها

إمكانية حدوث الأورام رغم إحياط تكون إنزيم Telomerase ورغم قصر القطع الطرفية فى الكروموسومات. وقالوا بأن هذا الإنزيم فى الفئران ضرورى فقط للحفاظ على طول القطع الطرفية. وفى عدد ٩ أبريل ١٩٩٨ من مجلة Nature نشر ستة بالحثين - معظمهم من المجموعة السابقة - دراسة أجروها على الفئران أيضا أوضحوا فيها أن إنزيم Telomerase يلعب دورا رئيسيا فى خلايا الأعضاء التى ينشط فيها الإنقسام الخلوى مثل الخصية ونخاع العظم والطحال. وفى ٢٩ يوليو 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 إنزيم 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 الإنزيم المذكور متوفر بكثرة فى خلاياه. وقد كان هذا البحث موضوع تحقيق صحفى قى 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، وبالتالي 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 أنجينات السرطنة الأولية والجينات المخدمة للأورام عن طريق استخدام طرق البيولوجيا الجزيئية منخلا مأمولا للتنبؤ المبكر باحتمالات الإصابة بالسرطان، وهذا يساعد على العمل على تجنب حدوث المرض وذلك بعدم التعرض للعوامل البيئية السرطنة 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 Medicine كتبها توملينسون 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 الشعبة المأخوذة من رأس أو عانة المرأة باستخدام أشعة إكس الانحرافية X - ray diffraction بجهاز السنكروترون Synchrotron تختلف في المرأة السليمة عن المرأة المصابة بسرطان الثدي، كما وجد أن هذه الصورة تختلف أيضاً في الفتاة الحاملة لجين سرطان الثدي 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 القومي بأمريكا عن حالة نادرة لرجل كان مصاباً بسرطان المعدة امتد إلى الكبد ثم شفى تلقائياً بعد ذلك فيما يعرف باسم «التراجع التلقائي للسرطان» Spontaneous regression of cancer، وقد عزي ذلك إلى قدرة ذاتية لدى جهاز المناعة. وهناك ما يشير إلى أن الخلايا اللمفية من الطرازات T - lymphocytes تلعب دوراً في مقاومة الأورام السرطانية ومن هنا فإن بعض الطرق العلاجية تتجه إلى استثارة الجهاز المناعي ضد الخلايا السرطانية فيما عرف باسم «العلاج المناعي Immunotherapy». وقد قصت لنا هذه المقالة عن نجاح علاج ممرضة من سرطان الجلد melanoma عن طريق المعاملة بمادة Interleukin - 2 منفرداً 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 يعاني منها المرضى بقدر مزعج. وفي مواجهة ذلك نشرت مجموعة من الباحثين في عدد ١٠ سبتمبر ١٩٩٩ لمجلة Science بحثاً عن استخدام عقار يعرف باسم α (PFT α) للحماية من الأعراض الجانبية المصاحبة للعلاج من السرطان (فى الفئران). ومن المأمول تجربة ذلك العقار في فترة لاحقة على الإنسان.

ومن المعروف أن عقار Taxol يستعمله المرضى بعد استئصال الورم للمساعدة على عدم انتشاره metastasis في حالات سرطان الثدي 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. وفى المؤتمر نصف السنوى للجمعية الأمريكية للكيمياء والذى عقد فى أبريل ٢٠٠٠ أعلنت الكيمائية الأمريكية (أنجيلا هوفمان) Angela Hoffman أنها اكتشفت بالصدفة مصدرًا آخر لهذا العقار يتمثل فى أوراق وثمار أشجار البندق hazelnut وكذلك فى 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 تاموكسيفين Tamoxifen لمنع سرطان الثدي 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 الثدي 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 وبالتالي 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 الستيرويدية المضادة للالتهابات Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) مثل الأسبرين Aspirin والاندوميثاسين Indomethacin والابيبروفين Ibuprofen فى كبح السرطان حيث أنه وجد أن هذه العقاقير تحد من تخليق أوعية دموية جديدة.

إلا أن هذه الآمال أحاطت بها الشكوك بسبب ما نشره ثلاثة باحثين هم هندركس ومانيويس وفولبرج M. Hendrix, A. Maniotis and R. Folberg بحثا فى عدد سبتمبر ١٩٩٩ لمجلة American J. Pathology عن استطاعة الورم السرطانى أن يكون - اعتماداً 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 واحداً، 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 أضراراً للإنسان حيث يتم تحميل جينات علاجية therapeutic genes عليها.

وقد حققت التجارب التمهيديّة التى أجريت فى العقد الأخير من القرن العشرين نجاحاً ملحوظاً 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 تأثراً وأكثر استجابة للعلاج بالإشعاع أو العقاقير.

لقد أدى تفهم العلماء لآلية حدوث الانقسامات الخلوية غير المنضبطة التي تنتهي بالورم السرطاني إلى إحداث ثورة في إنتاج العقاقير التي تعمل على إيقاف هذه الانقسامات الخلوية، وذلك بإحباط العوامل المحفزة والحاكمة لها. ولتبسيط وتوضيح ذلك نحدد الأحداث وفقاً لما يلي: (شكل ملون ٩٠).

(أ) أن هناك جينا سرطانيا يعمل على زيادة تكوين بروتين يسمى «العامل السطحي للنمو» Epidermal growth Factor، وهذا البروتين يعمل كمستقبل غشائي receptor لعامل النمو growth factor الذي تطلقه الخلية إلى الوسط المحيط. وينتهي الأمر بحدوث ارتباط بين عامل النمو والمستقبل الغشائي.

(ب) يحفز ذلك المستقبل الغشائي على تنشيط بروتين يتجه إلى بروتين معين ينتجه أحد الجينات السرطانية يسمى (RAS). وهذه الحروف مختصرة عن كلمتي Rat Sarcome نسبة إلى أن اكتشاف الباحث إدوارد سكولنك Edward Scolnick لهذا الجين عام ١٩٧٨ كان في الفئران.

(ج) يترتب على ذلك أن يطلق البروتين RAS رسائل كيميائية معينة إلى نواة الخلية.

(د) يؤدي ذلك إلى قيام بروتينات خاصة في نواة الخلية بدفع المادة الوراثية في النواة إلى التضاعف والقيام بالانقسام الخلوي.

وقد اتجهت جهود العلماء إلى العمل على إيقاف كل من هذه الخطوات منعا للانقسام الخلوي غير المنضبط وذلك باستخدام أجسام مضادة antibodies متوافقة مع البروتينات التي تلعب دوراً في 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 في هيوستون M.D. Anderson Cancer Center.

(ب) ابتكار عقاقير تمنع تحفيز المستقبلات الغشائية مثل مواد Tyrosine Kinase inhibitors مما يؤدي إلى عدم استثارة البروتين RAS. ويعمل إدوارد سكولنك في هذا الاتجاه.

(ج) 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 التي تدفع المادة الوراثية بالخلية إلى التضاعف وبذلك تحول دون أن تقوم هذه البروتينات بدورها.

وواقع الأمر أن الخلايا السرطانية تتخذ أنماطاً مختلفة من النشاط الجيني، وهذا يقتضي استخدام علاج جيني خاص بكل حالة، فيما يسمى «العلاج التفصيلي» Tailored therapy. وقد يقتضي ذلك استخدام عدداً من العقاقير معاً - يقوم كلا منهم بدور معين.

ومن أجل تفهم أكبر للأساس الجيني للسرطان يعكف العلماء الآن على كشف البرنامج الجيني المرتبط بالسرطان فيما يعرف باسم (C -- GAP). Cancer Genome Anatomy Project .
ولا شك أن البحوث العلمية المتصلة بعلاج السرطان باتجاهها نحو التعامل مع الجينات قد فتحت عصراً جديداً في الحرب ضد السرطان.
ورغم نجاح بعض التجارب العملية في القضاء على الخلايا السرطانية، إلا أن التوصل إلى الشفاء من مرض السرطان الذي 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 الزهايمر، التليف الحويصلى، جنون البقر، باركنسون، الربو، إيبولا، لايم.

مرض 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 ٩١ ب) 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، وقد بعض الاتصالات العصبية Synapses وإزدياد أعداد أحد طرز الخلايا الدعامية بالجهاز العصبى neuroglia والمسماة astrocytes وكبر أحجامها فيما يعرف باسم gliosis، فضلا على ذلك يتراكم بروتين فوسفورى غير سوى على هيئة لبيفات داخل الخلايا العصبية ليكون ما يعرف باسم (جديلة الليفات العصبية) Neurofibrillary tangle، فضلا على ترسيب مادة أميلويد سامة للخلايا العصبية تعرف باسم (أميلويد بيتا بيتيد) amyloid-B-peptide (AP) خارج الخلايا العصبية تنتج عن تكسر مركب أولى يعرف باسم B-amyloid precursor protein (APP).

وقد استهدفت الكثير من الدراسات العلمية التعرف على آلية تكسير هذا المركب الأولي والتي ينتج عنها هذا المركب الضار. وقد اتضح أن المركب الأولي ينكسر عند موقعين يرمز لهما B & Y. وفي عام ١٩٩٣ نشر (هاس وسلكو) Haass & Selkoe بحثا في مجلة Cell أوضحوا فيه دور إنزيم y-secretase في تكسير المركب الأولي عند الموقع Y. وظلت آلية ما يحدث عند الموقع B لغزا مستعصيا حتى نهاية عام ١٩٩٩ حين نشرت مجلة Science في العدد (٢٨٦) على صفحة (٧٣٥) دراسة قام بها ٢٤ باحث بقيادة العالم (فاسان) R. Vassar تناولت الإنزيم العامل عند هذا الموقع والمعروف باسم Asp-2 (BACE) or Site APP – Cleaving enzyme (BACE) – B. وقد أشار عدد أول نوفمبر عام ١٩٩٩ من مجلة نيوز ويك Newsweek إلى هذا الإنجاز الكبير. ومن المأمول أن يعمل تثبيط هذين الإنزيمين على الحد من إنتاج الخلايا لهذا المركب الضار المعروف باسم Amyloid – B – Peptide (AB).

ويعتقد بعض العلماء أن مرض الزهايمر يرجع إلى ظاهرة الموت الخلوي المبرمج Apoptosis للخلايا العصبية الواقعة في منطقة (المادة السوداء) Substantia nigra، وذلك تحت تأثير ثلاثة بروتينات هي: (أميلويد بيتا ببتيد) amyloid B – Peptide، (بريزينيلين ١) Preseniline 1، (بريزينيلين ٢) Preseniline 2.

وفي عام ١٩٩١ اكتشف علماء مستشفى سان ميرى St. Mary's hospital بجامعة لندن – وهي المستشفى الذي اكتشف فيه ألكسندر فلمنج دور البنسلين في القضاء على الميكروبات – أن الجين الطافر المسئول عن إنتاج البروتين APP يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وهو جين سائد. وسرعان ما كشف العلماء عن أن الجين السائد Preseniline-1 (PS₁) والجين السائد Preseniline-2 (PS₂) خلف الإصابة المبكرة بالمرض، وأن الجين الأول يقع على الكروموسوم رقم (١٤)، والجين الثاني يقع على الكروموسوم رقم (١).

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن الجين الخاص بنسبة كبيرة من حالات هذا المرض هو الجين Apolipoprotein E gene (APOE) الذي يقع على الكروموسوم رقم (١٩). وقد اكتشفه علماء البيولوجيا في (جامعة ديوك) Duke University بقيادة العالم (آلن روزس) Allen Roses. وفي عام ١٩٩٥ نجح ٣٤ عالما من جامعات أمريكية مختلفة في الحصول على فئران معدلة الجينات بحيث تصاب بمرض الزهايمر لتكون نموذجا حيوانيا Animal model تجرى عليه الأبحاث العلمية، وتجرب عليه العقاقير العلاجية أسوة بالنماذج الحيوانية التي أنتجها العلماء لحالات مرضية أخرى مثل أمراض القلب والسرطان والسكتة الدماغية.

وفي يوليو ١٩٩٩ نشر ٢٥ باحثا بقيادة العالم شينك D. Schenk بحثا عن علاج مرض الزهايمر لدى الفئران بمعاملتها بأنتيجن (AB) Amyloid – B – peptide، مما استحث الفئران

على تكوين أجسام مضادة antibodies تحول دون تكون المادة الأميلويدية خارج الخلايا العصبية والتي هي 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 الأنبيبات الدقيقة microtubules فى محاور الخلايا العصبية فيما يعرف باسم Tangle وأن ذلك يؤدي 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 والتي من المأمول أن تؤدي 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 ٢٤ يوليو ٢٠٠٠ من مجلة تايم Time الأمريكية . وكان قد عقد فى واشنطن فى النصف الثانى من يوليو ٢٠٠٠ 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 فى 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 يؤدي 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 ممن 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 وبالتالي معرفة سلسلة الأحماض الأمينية التي يقوم بتخليقها.

وأدرك العلماء أن هذه السلسلة تكون بروتينا منظماً regulator يقع على الغشاء الخلوي ويتحكم في مرور أيونات الكلور إلى خارج الخلية. وقد أوضحت الدراسات العلمية أن هذه السلسلة من الأحماض الأمينية تتعرض لحوالي ٢٠٠ نوعاً من الطفرات التي تؤدي إلى إفساد الدور الوظيفي لهذا البروتين الذي يتلخص في تمرير أيونات الكلور chloride channel إلى خارج الخلية وفق آلية معينة وذلك في الحالة السوية. أما في حالات اضطراب هذا البروتين، فإن احتجاز الكلور يؤدي إلى تكوين المخاط غليظ القوام. وقد كتبت فرنسيس كولنز Francis Collins من جامعة متشجان مقالة في العدد ٢٥٦ لعام ١٩٩٢ من مجلة Science حول هذا الموضوع.

وفي اتجاه حديث يسمى (رونالد كرسنال) Ronald Crystal من المعهد القومي للقلب والرئة في أمريكا إلى استخدام العلاج بالجينات، حيث يتم تحميل الجين السليم على فيروس Adenovirus أو في ليبوسومات Liposomes وتمطي للمريض عن طريق بخاخة للجهاز التنفسي Aerosol gene therapy وبذلك يصل الجين إلى الخلايا المريضة ويعمل على إنتاج البروتين الناقص. وقد نجحت هذه التجربة في الجرذان. وفي اتجاه علاجي آخر يمكن تخليق البروتين الناقص معملياً باستخدام الجين الخاص به. وفي اتجاه أكثر إثارة أمكن للعلماء توظيف بعض الحيوانات لتعمل كمصانع لإنتاج البروتين المطلوب في ألبانها وذلك عن طريق نقل الجين السليم الخاص بهذه الحالة إلى أجنة الشاة أو الماعز. فتقوم الأنثى عند بلوغها بإنتاج هذا البروتين في ألبانها ثم يتم استخلاص هذا البروتين وإعطائه للمرضى عن طريق بخاخة ليجد البروتين طريقه إلى الرئتين.

وننتقل الآن إلى مرض (جنون البقر) Mad - cow - disease واسمه العلمي (مرض الدماغ الأسفنجي البقري) Bovine spongiform encephalopathy، وهو يسبب تلف في أدمغة (أمخاخ) الأبقار حيث تظهر بها فجوات متعددة مما يعطي الدماغ (المسخ) شكلاً أسفنجياً وتقعد الأبقار إزالتها الحركي 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.

وفي نوفمبر ١٩٨٦ صدر أول تقرير رسمى عن إصابة الأبقار هناك بهذا المرض. وفى يوليو ١٩٨٨ تم حظر تقديم بقايا الذبائح ضمن العلائق التي 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 European 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 جانبي 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 إسترليني 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 بريطاني دراسة تجريبية على قرود 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 إخلؤها من العظم. وفى أغسطس ١٩٩٩ رفع

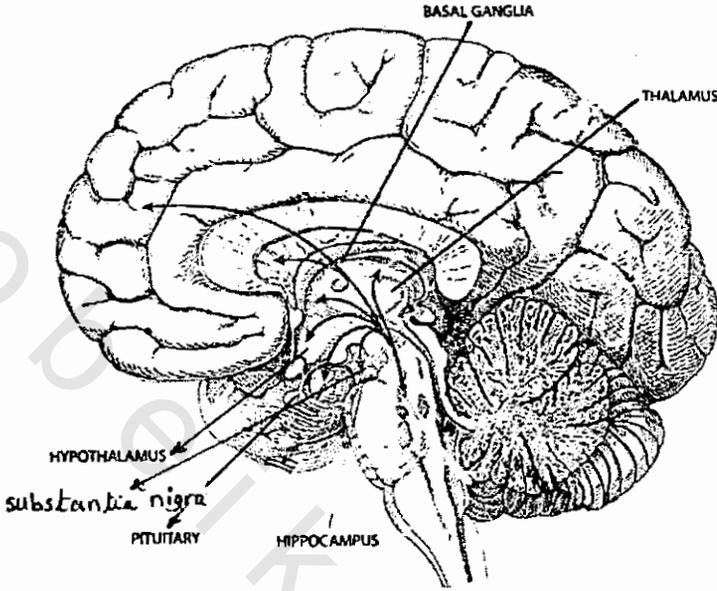
الاتحاد الأوروبي الحظر تماما، إلا أن الهيئات العلمية الفرنسية أصرت على أن خطر انتقال عدوى جنون البقر إلى الإنسان ما زال قائما مما أدى إلى أزمة بين فرنسا والاتحاد الأوروبي امتدت على مدى شهرى أكتوبر ونوفمبر ١٩٩٩.

ومن العجيب أن تطالعنا صحيفة (الديلي تلغراف) The Daily Telegraph يوم ١٧ مايو ١٩٩٩ بخبر يفيد بأن وزارة الزراعة البريطانية كافت اثنتين من العلماء بمبلغ ربع مليون جنيه استرليني - والعالمان هما: آلان إبرنجر Alan Ebringer أستاذ المناعة فى كنجز كولدج Kings College بجامعة لندن، جون برت John 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!!

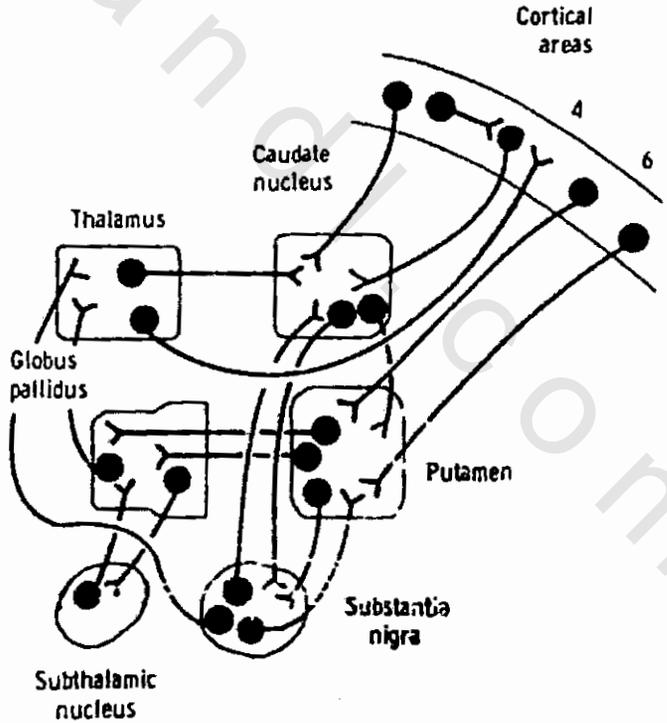
وإذا انتقلنا إلى مرض (باركنسون) Parkinson's disease ، واسترجعنا صورة (محمد على كلاى) (شكل ملون ٩٢) على شاشات التليفزيون وهو يوقد شعلة دورة أطلانطا الأولمبية الصيفية فى عام ١٩٩٦ وهو جامد الوجه متماثل الحركة لا نصدق أنه هو الحائز على بطولة العالم فى الملاكمة عام ١٩٦٠، وأنه البطل الأشهر فى عالم الملاكمة والذى كان يفاخر بأنه (يحموم كالفرشة ويلدغ كالنحلة) float like a butterfly, sting like a bee ولكنه مرض الشلل الرعاش أو مرض باركنسون، هذا المرض الذى تتسلل أعراضه ببطء يعد سن الستين عادة ثم تتفاقم أعراضه حتى تصل إلى حد الإعاقة على مدى سنوات قليلة. والمرضى يعانون منه حوالى نصف مليون شخص فى الولايات المتحدة. ومن أعراض الإصابة بهذا المرض ببطء 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 شواذ حرة free radicals 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 جانبي في مخ
 الإنسان يوضح موقع
 (المادة السوداء)
 substantia nigra
 التي لها علاقة بمرض
 باركنسون



(شكل ٩٤)
 رسم تخطيطي يوضح
 الاتصالات العصبية
 لمنطقة المادة السوداء
 substantia nigra
 مع المجموعات
 العصبية الأخرى بالمخ
 والقشرة الخية

وقد اقترحت عدة عقاقير علاجية لهذا المرض إلا أن أى منها لم يحد من تقدم الحالة المرضية، كما أنه كان لبعضها آثاراً 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 عالماً أمريكياً 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 بحثاً أجراه ١٣ عالماً من الولايات المتحدة الأمريكية بقيادة العالم زوادا W.M. Zawade اتخذ نمطاً جديداً لعلاج مرض باركنسون اعتماداً 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 أطياب.
- 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 يوماً تحتوى على خلايا عصبية منتجة لمادة الدوبامين Dopamine إلى أدمغة (أمخاخ) جرذان rats مصابة بمرض باركنسون بعد تثبيت 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 نموذجاً 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 بوقرة الخلايا بها مما يدفع المريض إلى السعال بشدة بصورة

متلاحقة في محاولة للتخلص من المخاط وسعياً 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 (إنترلوكين 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 بإفراز مركب سيتوكين آخر يعرف باسم (إنترلوكين ١٣) Interleukin-13 (IL-13) بكميات كبيرة، فضلا على إفرازها لمركب (IL-4) الذي 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 في ذلك استحثاثا لهذه الخلايا على إفراز المخاط الذى يؤدي 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. وفي 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 مستتارة وبالتالي لا ينتج مخاط بالرئة رغم إعطاء مادة (IL-13) لهذه الفئران، ويسمى المركب الذى يحول دون ارتباط (IL-13) بالمستقبلات الغشائية الطبيعية اسم (عائق إنترلوكين ١٣) "IL-13 blocker".

وفي جامعة (جونز هو كينز) 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 إنترلوكين ١٣) (IL-13 blocker) - الذى هو عبارة عن (مستقبل غشائي صناعي) - 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 في عام ١٩٧٦ أصاب بعض الأفراد في منطقة قرب (مدينة لايم) Lyme في ولاية كونكتكت الأمريكية وقد سمي هذا المرض باسم (مرض لايم) Lyme disease.

وتمر أعراض المرض بمراحل ثلاث ، في المرحلة الأولى تظهر أعراض مرضية بالجلد ، وبعد عدة أسابيع أو عدة شهور تبدأ المرحلة الثانية في بعض المرضى وفيها تظهر متاعب القلب والجهاز العصبي. وفي المرحلة الثالثة التي يمر بها بعض المرضى يحدث التهاب في المفاصل Arthritis خاصة في مفصل الركبة.

وفي عام ١٩٦٦ قدر أن ١٦٤٦١ أمريكيًا مصابين بهذا المرض. وقد أوضحت الدراسات العلمية أن المرض سببه نوع من البكتيريا اسمه *Borrelia burgdorferi* ينقله إلى البشر نوع من القراد يسمى *Ixodes scapularis* . وقد تم فصل البكتيريا من القراد عام ١٩٨٢ ، وتم نشر ذلك في مجلة Science ، كما تم في عام ١٩٨٣ فصل هذا النوع من البكتيريا من أفراد مصابين، وتم نشر ذلك في المجلة الأمريكية North England Journal of Medicine. ويعطى مدى انتشار هذه البكتيريا نقصا وزيادة صورة عن مدى ترابط العلاقات بين هذه الأحياء في البيئة. فمن الجدير بالذكر أن الغزال والفئران من نوع *Peromyscus leucopus* هي التي تنقل البكتيريا إلى يرقات القراد، وأن الفئران في هذه المنطقة تعمل على تنامي أشجار البلوط Oak باعتمادها على عذاري حشرة العتة gypsy moths واسمها العلمي *Lymantria dispar* والتي تسبب خسارة فادحة في هذه الأشجار، وعلى ذلك فإن كثرة هذه الأشجار تدعو إلى جذب الأشجار. وهذه بدورها تحمل القراد الذي تنتقل إليه البكتيريا التي يحملها القراد بدوره إلى الإنسان. وقد أجرى مجموعة من الباحثين بأمريكا دراسة تجريبية عن هذه العلاقة ونشروها في مجلة Nature في عدد ١٣ فبراير ١٩٩٨ كنموذج لارتباط الكائنات الحية في البيئة بعضها ببعض.

وفي ١٧ فبراير ٢٠٠٠ شر أربعة باحثين من السويد بحثا مفاده أن هذا الجنس من البكتيريا يصيب طائر السمان المسمى *Turdus iliacus* ، وأن هجرة الطائر ينجم عنها إجهاده وزيادة إفراز هرمونات معينة وضعف في الجهاز المناعي مما يسبب تنشيط الطفيل البكتيري. ومن ثم فإن اعتداء القراد على دم الطائر أثناء قيامه بالهجرة تنقل طفيلا نشطا إلى القراد الذي ينقل الطفيل إلى كائنات أخرى مما يعمل على إنتشار الطفيل.

ويعالج المرض باستخدام المضادات الحيوية مثل البنسلين حيث تقضى هذه المضادات على البكتيريا، إلا أنه لوحظ أن نسبة من المرضى لا يستجيبون لهذا العلاج ويتطور الأمر عندهم إلى

التهاب المفاصل رغم القضاء على البكتيريا. ويعتبر عالم علم المناعة الأمريكي (ستين) Allen C. Steere من قسم علم الأمراض الروماتزمية بالمركز الطبي فى نيو إنجلاند بمدينة بوسطن من أشهر من عملوا فى 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 أنتيجينات 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 الذى 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 (هوبس) 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-1)، 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 الجايون 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) - جليكوبروتين Glycoprotein (GP)، كما أنه يفرز مواد جليكوبروتينية (sGp) Secreted glycoproteins.

وقد عرف العلماء أن حيوان خنزير غينيا guinea pig سهل العدوى بهذا الفيروس، وتظهر عليه أعراضاً مرضية شبيهة بتلك التي تحدث للإنسان. ولذا فإن البعض يرى استخدامه كنموذج لإجراء التجارب عليه.

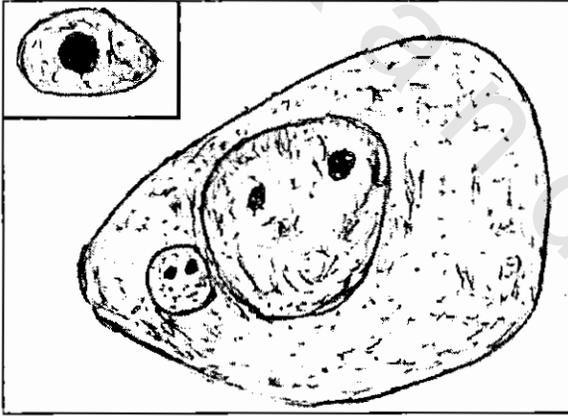
وفي يناير ١٩٩٨ نشرت مجلة Nature Medicine بحثاً للعالم (زو) Ling Zu وزملائه عن استخدام الهندسة الوراثية في ابتكار لقاحات من البروتينات الثلاثة سالفة الذكر (sGp) ، (GP) ، (NP) واستخدامها مع حيوان خنزير غينيا. وقد أوضحت التجارب فعالية لقاح NP لمدة شهرين فقط، بينما استمرت فعالية لقاحي (sGp) ، (GP) لمدة ٤ شهور. ويعتبر هذا البحث انتصاراً مؤقتاً في الصراع ضد هذا الفيروس. ومن المأمول أن تساعد هذه النتائج على تحقيق نجاحاً في صراع العلم مع هذا الفيروس القاتل.

ومن المأمول أن ينجح العلماء في القرن الجديد في القضاء على الكثير من الأمراض التي سببت الآلام لملايين البشر عبر قرون مضت. فهل يتحقق الرجاء؟

تجارب نقل النواة

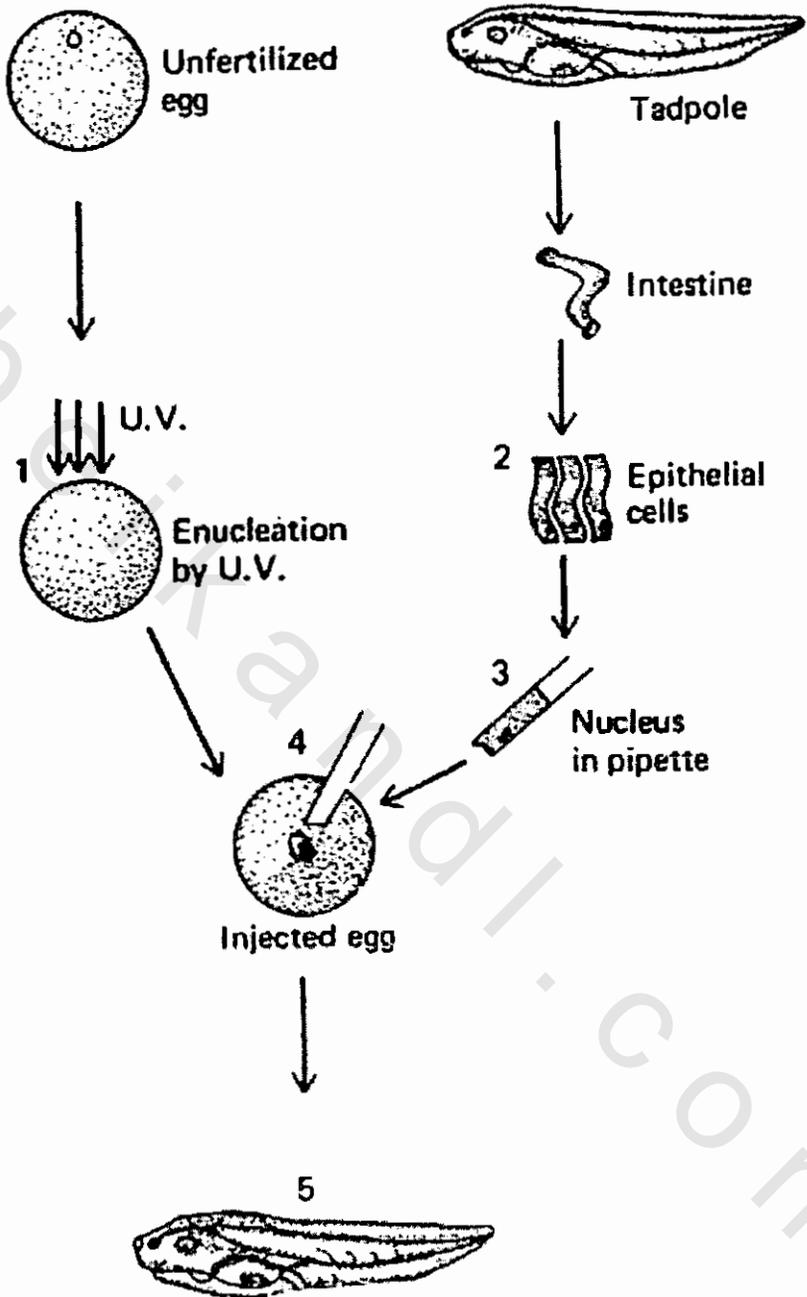
وأجنة بشرية من بويضات الأبقار

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 مستخدماً بويضات القنفاذ، وما قام به كوماندون وفونبرون Commandon and Fonbrune فى عام ١٩٣٩، وكذلك لورتش ودانيلى Lorch and Danielli فى عام ١٩٥٠ على الأميبا، والتجارب التى أجراها تارتار V. Tartar فى عام ١٩٥٣ على الحيوان الأولى ستنتور Stentor.

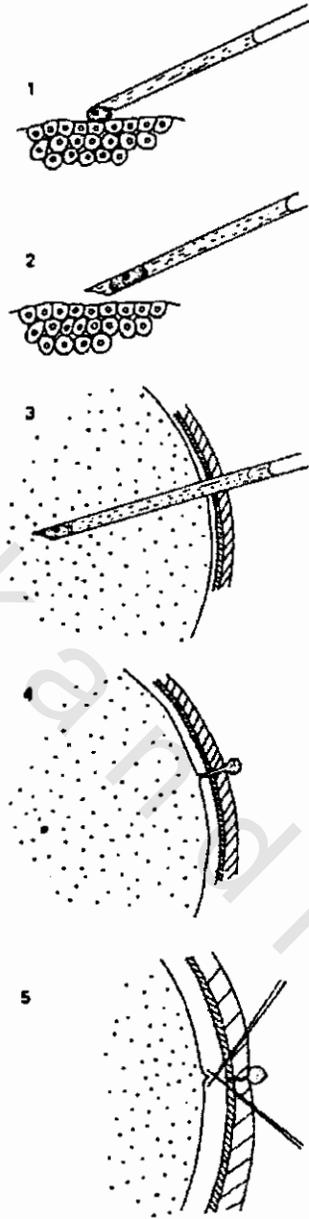


(شكل ٩٥) الرسم يوضح فى الركن العلوى الأيسر كرية دم حمراء لدجاجة. الخلية الكبيرة تمثل خلية هيلا البشرية وقد نقل إليها نواة كرة الدم الحمراء المشار إليها. لاحظ أن نواة كرة الدم الحمراء فقدت دكنتها وكبرت فى الحجم. تحت تأثير سيتوبلازم خلية هيلا

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 حجماً وغير كثيفة مما يدل على استعدادها للنشاط تحت تأثير مواد معينة تدفقت إليها من سيتوبلازم خلية هيلا البشرية. ويطلق على الخلية المهجين ذات النواتان اسم (ذات الأنوية المخالفة) Heterokaryon. وقد أوضحت هذه التجربة أن هناك تأثيراً من السيتوبلازم على النواة.



(شكل ٩٦) نقل نواة من خلايا أمعاء أبو ذنبيبة إلى يويضة أتلقت نواتها باستخدام الأشعة فوق البنفسجية. البويضة المحقونة بنواة خلية الأمعاء كونت جنينا أعطى طورًا يرقيا هو أبو ذنبيبة



(شكل ٩٧) خطوات أخذ خلية بنواتها وحقنها في بويضة - ونزع نواة البويضة

وتعتبر تجربة (برجز وكنج) Briggs and Kings - من فيلاديلفيا - في عام ١٩٥٣، هي أول محاولة لإجراء نقل النواة في الفقاريات، فقد قام هذان العالمان بأخذ نواة خلية من جنين يشبه

الضفدع هو الرانا *Rana pipiens* وقاما بحقتها في البويضة المزروعة النواة. بهدف معرفة ما إذا كانت البويضة بالنواة المنقولة إليها يمكنها أن تقوم بالخطوات العادية للتكوين الجنيني أم لا. والذي حدث أن هذه البويضات تفلجت وأعطت أطواراً جنينية وصلت حتى الطور اليرقي المسمى أبو ذنبية Tadpole، وهذا يعنى أنه من أنوية خلايا جنين تمكن (برجز وكنج) من استنساخ عدد من يرقات أبو ذنبية. 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 يؤدي 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 ابتكر تيه بنج لن The Ping Lin من جامعة كاليفورنيا طريقة لحقن بويضات الثدييات وقام بتجربتها مع الفأر مستخدماً 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 كرية دم بيضاء بشرية مع خلية كبدية سرطانة للفأر. والذي حدث أن نواتا الخليتين إندمجتا معا، فتكونت بذلك خلية يشار إليها باسم (مندمجة الأنوية) Synkaryon. وكما هو معروف فإن خلايا الكبد تقوم بتخليق بروتين الألبومين، بينما كريات الدم البيضاء لا تقوم بهذه الوظيفة، ولكن بعد نقل نواة كرية الدم البيضاء إلى داخل سيتوبلازم الخلية الكبدية وتحليل تركيب الألبومين الناتج عن هذه الخلية الهجين، وجد أن جزءاً 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 الألبومين. وقد أكدت هذه التجربة الاعتقاد القائل بأن الجينات المتحكمة فى كافة الأنشطة البيولوجية، موجودة فى كل

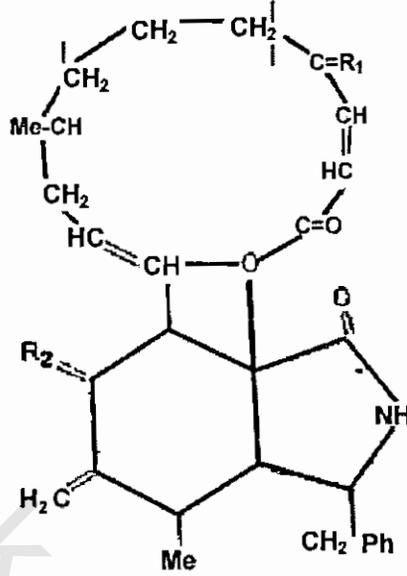
خلية من خلايا الجسم حتى المتخصص منها، ولكن بعضها يكون في حالة نشاط يناسب الوظيفة المطلوبة من هذه الخلية بذاتها، والبعض الآخر يكون في حالة كمون، ولكن يمكن إعادة تنشيطه.

وفي كثير من التجارب، كان الأمر يقتضى التخلص من النواة الأصلية للخلية. وفي تجارب الاستنساخ مثلا كان يتم التخلص من النواة الأصلية للبويضضة 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 للتردد 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 أوائها 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 فى إنجلترا العالم الأمريكى (ميرتن) 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 وكرايمر B.A. Wolfe and D.C. Kraemer من أمريكا بنشر بحث فى يناير ١٩٩٢ فى مجلة Theriogenology استعرضا فيه هذه الجوانب بالتفصيل.



التركيب الكيميائي لمادة سيتوكالاسين ب

وفي عدد سبتمبر ١٩٩٩ من مجلة Nature Medicine نشرت مقالة كتبها لانز وسبيلي 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 في مراحل مختلفة، وقد وصل عدد الخلايا الناتجة في الجنين الواحد إلى ٤٠٠ خلية كحد أقصى. وقد تم تنمية خلايا الجنين في أطباق زجاجية وتنتج 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 جداً من البقرة إلى الإنسان. وقد حدى ذلك المعنى الخطير بالرئيس الأمريكي بيل كلينتون إلى إرسال خطاب في نوفمبر ١٩٩٨ إلى هارولد شابيرو Harold Shapiro رئيس اللجنة القومية الاستشارية للأخلاقيات (NBAC) National Bioethics Advisory Commission يقول فيه: (إن خلق خلايا أساس جينية جزء منها بشرى وجزء آخر بقري يؤثر أخطر درجات الاهتمام سواء من النواحي الطبية أو التشريعية، إننى منزعج للغاية من هذه الأخبار حول تجارب الخلط بين البشر

والأنواع غير البشرية). وكان قد نُشر خبر هذه التجارب في جريدة نيويورك تايمز The New York Times في ١٢ نوفمبر ١٩٩٨.

ولعل عدم استكمال الأجنة في التجربة السابقة لإنقساماتها مرجعة إلى عدم تجانس incompatibility المادة الوراثية بالميوتوكوندرية البقرية مع المادة الوراثية البشرية في بنساء ميثوكوندرية جديدة وذلك لتباعد علاقات القرى بين الإنسان والأبقار. ومن المعروف أن بنساء الميثوكوندرية 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 فى 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 معروفاً قط أنه من الممكن تجريبيا دمج خليتان معا، وكانت الصدفة وقوة الملاحظة هى التى حققت هذا الإنجاز العلمى. فى 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 اندماج 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 اندماج خلية إنسان مع خلية فأر، حيث استخدمنا فيروس سنداى Sendai virus فى دمج خلايا (هيلا) HeLa cells البشرية مع خلايا من الفأر لورم إيرلش. وقد أحدث خبر اتحاد خلايا من أجناس مختلفة دوبا علميا كبيرا. والمعروف أن خلايا (هيلا) هى سلالة خلايا غير متميزة من سرطان رحم مريضة تسمى (هنرتا لاكس) Henrietta Lacks، وهذه السلالة الخلوية تنسى 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 حعض الريبونيوكلريك 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

البروتينى الدهنى 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 إيثيلين جليكول) Polyethylene glycol ومادة (ليزوليسيسين) Lysolecithin. ويطلق على الخلية المهجين 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 أثراً كبيراً على البيولوجية. فقد استخدم فى البداية لتفهم آلية العلاقة بين النواة وال سيتوبلازم، وكيف يؤثر كل منهما فى الآخر. ثم وظف العالمان ميلستين وكوهلر Cesar Milstein and George Kohler إمكانية الدمج الخلوى فى إنتاج الأجسام المضادة وحيدة المنشأ Monoclonal antibodies فأدى ذلك إلى ثورة فى علم المناعة أفادت الطب إلى حد بعيد، وقد أعطى ذلك مثلاً حياً على كيف أن بعض الإنجازات العلمية ذات الطابع الأكاديمى يمكن أن تتطور إلى جوانب تطبيقية ذات فوائد محققة. وقد كتب ميلستين عن هذا الإنجاز الفذ فى عام ١٩٨٠ فى المجلة الأمريكية العلمية Scientific American.

وفى عام ١٩٨١ ابتكر أورلش تزرمان Rrlich Zimmermann وآخرون من ألمانيا الغربية طريقة جديدة لإجراء الاندماج الخلوى، وقد اعتمدت هذه الطريقة على تعريض الخلايا لتيار كهربى وفقاً لنظام معين مما يؤدى إلى اندماجها. وقد جرب تزرمان وزملائه هذا الأسلوب على طرز متنوعة من الخلايا النباتية والحيوانية، وذلك فى سلسلة من التجارب نشرها فى عامى ١٩٨٢، ١٩٨١.

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 تشأ 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

الكيميرا Chimera فى الأسطورة اليونانية هو وحش له رأس أسد، وجسم شاه وذيل تنين. و(الكيميرا) فى البيولوجية تعنى تكوين جنين من خليط من خلايا عدة أجنة، وهذا الجنين (المجمع) ينمو حتى يصبح فردا كاملا. فى 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 (فرلن) J. Rossant & W.I. Frels معا فى عام ١٩٨٠ الحصول على (كيميرا) من حيوانين من الجنس نفسه ولكنهما يتبعان نوعين مختلفين من الفئران هما *Mus musculus*، *Mus caroli*. ويطلق على عملية الدمج هنا أنها (بين نوعية) Interspecific.

وفى عام ١٩٨٣ استطاع فيهللى، ولادسين، تكرر 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) Tillmann & Meinecke - Meinecke من ألمانيا الغربية (وقتنئذ) تحقيق النجاح فى الحصول على (كيميرا) 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!!



(مكمل ٩٩) دمج جنينين مما بعد إزالة النطاق الراتق حول كل جنين، ثم وضع الجنين الولف في رحم أمي، لتقوم بولادة فأر له أويرين وأمين بالإضافة إلى الأم التي 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 اعتر 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 القيم).

وفى ٢١ ديسمبر ١٩٩٩ حصلت على جائزة سوزان مبارك لأدب الطفل للمحترفين لعام ١٩٩٩ من السيدة الفاضلة حرم الرئيس - فى أمسية رمضانبة أقيمت فى دار الأوبرا لتكريم المؤلفين والناشرين - وذلك عن كتاب آخر كنت قد ألقته 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.

ولنبداً 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 سكوتلندا 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 روزلين الإبقاء على هذه التجربة سرا طوال مدة تزيد على السبعة أشهر. وقد كان لإذاعة خبر استنساخ النعجة (دوللى) صدى اتسع مدها 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 أتلقت 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 الجنينى - وقد تم بعد ذلك نقل هذه الأطوار الجنينية إلى أرحام نعاج يطلق عليها وصف المستقبيلات recipient 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 في حقيقة اختلاف البرنامج الجيني النشط في نواة الزيغوت الناشء عن اتحاد الحيوان المنوي مع البويضة عن نواة الخلية الجسمية. فنواة الزيغوت برنامجها الجيني كله نشط وفعال (ومفتوح) opened مما يمكنه من السيطرة على الفعاليات المطلوبة لتكوين جميع أجزاء جسم الجنين وإدارة وظائفها، أما نواة الخلية الجسمية فإن معظم البرنامج الجيني بها غير نشط وغير فعال ومغلق closed ذلك أنه لا يلزم الدور الوظيفي لهذه الخلية بعينها، ويقتصر الجزء النشط من البرنامج الجيني لأى خلية جسمية على طبيعتها وطبيعة الدور الوظيفي المحدد الذى تقوم به، فمثلا الجزء النشط من هذا البرنامج فى خلية مفرزة لإنزيمات الهضم فى جدار المعدة يختلف عن الجزء النشط 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 الجيني مغلق - إلى خلية ذات برنامج جيني 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 ببداية مراحل التكوين الجنينى. وقد استدعت هذه الحقيقة ضمان أن تكون الخلية الجسمية فى المرحلة (G₁). 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 (G₁) إلى حالة تعرف باسم (G₀) بما يعنى أن تصبح كل الخلايا مترامنة فى موقعها من الدورة الخلوية. كما عمل هذا التجويع للخلايا الجسمية على ضمان إعادة برمجة Reprogramming المحتوى الجيني للنواة المنقولة لتصبح قادرة على توجيه عمليات التكوين الجنينى منذ بدايتها لتكوين كافة أنسجة وأعضاء الجسم. وعند تنشيط هذه الخلايا الجسمية فإنها تعود إلى المرحلة (G₁)، وهذا يعنى أن تضاعف المحتوى الجيني 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 العامة 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

التي أخذت منها نواة الخلية التي تم إدماجها مع البويضة. وهذه الحالة الفريدة تختلف جذريا عما هو معروف، حيث أن صفات أى منا تأتي 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 إثنان 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 عام ١٩٩٥. ومن المثير للدهشة 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 قتل 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 أسوشيتيدبرس فى نهاية عام ١٩٩٧ عن أهم الأحداث العالمية لِذَلِكَ 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 الفايدي) فى حادث سيارة أثناء مرورها فى نفق (أنا) 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 (دوللى).

وفي مصر كان الإستنساخ موضوعاً لعدد من المقالات في الصحف والمجلات وأيضاً موضوعاً لأحاديث في الإذاعة والتلفزيون والندوات. وفي صحيفة التابلويد (أخبار الحوادث) الصادرة عن دار أخبار اليوم نجد الصفحة الأولى من عددها الصادر بتاريخ ٣ أبريل ١٩٩٧ تتصدرها صورة بالألوان لأحدى الحسنات وقد تم تكرار الصورة مرات متتالية في عرض رشيق جاءت أسفله عبارة (الإستنساخ.. جريمة آخر الزمان!).

ومن الجدير بالذكر أن العلماء يستخدمون لإجراء الدمج الخلوي معاملات معينة منها التيار الكهربائي 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 (زندن) 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 الباحثان بما لا يدع مجالاً 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 برذوالسكى Przewalski horse.
- تحقيق إكثار لحيوانات لا تتكاثر فى الأسر كما فى حدائق الحيوان أو بيوت الحيوان الملحقه 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 حالياً.

• 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 (أينشتاين) 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 والتي يحقق كل منها فائدة معينة فى مجال الدواء أو الغذاء أو الزراعة أو الصناعة.

وها نحن نرى الدكتور (برنادين هيلى Bernadine Healy) المدير السابق لمعهد 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 مكن الإثارة هنا يقع فى إمكانية تطبيق مثل هذه التجربة على الإنسان، وإمكانية الحصول على أعداد كبيرة من الأفراد المتشابهة مع تمام الشبه- إذا ما كررنا التجربة- والتي تشابه فى الوقت نفسه الفرد الذى أخذت منه أنوية الخلايا الجسمية. كما أن ذلك يعنى إمكان الحصول على نسل دون الحاجة إلى الزواج الجنىسى المعروف، ودون الحاجة إلى ذكر يقوم بعملية التلقيح، أى أنه بالاستنساخ لم تعد البويضة فى حاجة إلى حيوان منوى لتعطى فرداً جديداً.

ويأخذ البعض على تقنية الاستنساخ أن بها لم تعد الأنثى فى حاجة إلى ماء الذكر لكى تحمل فى جنين وتضع مولوداً!.

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 استغنيانا 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 ذنبية 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 يرقيى هو أبو ذنبية. 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 يؤدي 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 أُنْتَم احتوى على مادة Alfa-1- antitrypsin. وقد أطلق على أول نجعة تنتج هذه المادة فى لبنها عن طريق نقل الجينات اسم تريسى Tracy. وتستخدم هذه المادة لتثبيط الإنزيم Elastase الذى يدمر الرئتين 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 (PPL) Protein Pharmaceuticals Limited 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 عُدلت 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 وأيضاً 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 نسبياً، حيث أن البرنامج الجيني لهذه الخلية كله نشط وفعال وبالتالي يمكنه أن يعطي جميع أنسجة الجسم وأعضائه خلال عملية التكوين الجنيني. أما نواة الخلية في الشخص الياق (والتي توصف بأنها متميزة أو متخصصة) فإن معظم برنامجها الجيني غير نشط، والجزء النشط منه يختص بتوجيه الفعاليات البيولوجية المحدودة المتصلة بالوظيفة المحددة لهذه الخلية. وعلى هذا فإن خلايا الشخص الياق غير مؤهلة لتوجيه النمو الجنيني لكافة أنسجة الجسم. وهذا هو التحدى الذى واجه العلماء عندما عزموا على القيام بالاستنساخ باستخدام نواة خلية من فرد يافع. وبالجهد والمتابعة وعدم اليأس ومعاودة التجريب وإعمال العقل تمكن (إيان ويلموت) وزملاؤه فى أدنبرة من تحقيق المعجزة عندما استطاعوا استحثاث البرنامج الجيني فى نواة الخلية المأخوذة من حيوان يافع ليصبح كله نشطاً ويقوم بتوجيه عمليات التكوين الجنيني. 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 أيضاً.

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 (الزيرى) - كما يشيع فى الكلام الشعبى -، حيث أنها فى الطريق إلى الشيخوخة وبالتالي 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 الحبيطة هذه المرة خروفان ونعجة. وهكذا سقطت المقولة بأن الاستنساخ سيقربنا من 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 (كمبولينا Cumulina) (شكل ملون رقم ١٠١) وذلك بحقن إحدى الخلايا المحيطة بالبويضة- والتي تكون منطقة تسمى (كمبولس 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 حققه 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 والتي 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 أطلعنا 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 (كمبولينا) 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 (كمبولينا) 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 لاستنساخ 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 كاتوتو Yoko Katoto) 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 المر الجانبي بالقلب Coronary bypass.

ويقدم عدد ٣٠ يونيو عام ٢٠٠٠ من صحيفة «هيرالد تريبيون Herald Tribune» الأمريكية على صفحته الأولى والرابعة موجزا لبحث نشر فى اليوم السابق فى المجلة العلمية Nature عن نجاح علماء سكوتلند بقيادة ماكريث K.J. McCreath فى الحصول على شاه تنتج المقار alpha-1-antitrypsin فى ألبانها. وقد تم ذلك عن طريق نقل الجين ذو العلاقة إلى خلايا ليفية Fibroblasts جنينية مرياه 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 وبالتالي أنتجت المادة المطلوبة فى لينها.

ويظهر فى الأفق الآن صراع بين مجموعة من الباحثين فى جامعة هاواى الأمريكية وخلفها مؤسسة (بريبو 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 نقص 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 (الدبلى تلجراف The Daily Telegraph) فى عددها الصادر فى ٧ أكتوبر عام ١٩٩٩ نقلا عن مجلة "New Scientist" نجاح الصينيين 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 ثديي 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 الزواج 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 - سى جاليليو Galileo - من كرة دم بيضاء للفية Lymphocyte لثور بالغ - سى (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 بحثاً عن المزاجية 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 طالعنا الصحف بخبر نجاح استنساخ الخنازير، حيث استطاع علماء شركة العقاقير فى اسكوتلندا والمسماة PPL Therapeutic - التى شاركت فى استنساخ النعجة (دوللى) - الحصول على خمسة خنازير صغيرة Piglets عن طريق الاستنساخ، وقد أعطيت لها الأسماء ميللى Millie، كرسا Christa، ألكسيس Alexis، كاريل Carrel، دوتكوم Dotcom (شكل ملون رقم ١٠٢ ب). ومن المنتظر أن تنجح جهود العلماء فى تعديل جينات الخنزير بما يحقق نجاح استنساخ الخنازير فرصة الحصول على نسخ من الخنزير المعدل جينياً، وبذلك تتوفر فى المستقبل أعداداً كبيرة من الخنازير المعدلة لتنقل أعضائها إلى الإنسان عوضاً 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) Kyunghoo 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 التفلق حتى وصل إلى طور

الأربع خلايا. وأضاف الأطباء أنهم قاموا بتدمير هذا الجنين في هذه المرحلة دون أن يزرعوه في 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 تمننت إحداهن أن تؤدي 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، (رون) 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 طولاً 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 تفسيراً. وقال البعض هنا أيضا أن الحكم العملى

يستدعى الانتظار سنوات لنرى ما إذا كانت هذه الأبقار فعلا أكثر شبابا من الأبقار العادية وأن أعمارها ستكون أطول! والمعروف أن متوسط أعمار الأبقار يصل إلى (٢٠) عاما. والمثير للعجب فى 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 سيطرح نفسه هو: هل سيقاوم الإنسان هذا الإغراء؟

التاريخ التطوري لأشباه الإنسان

تداعت أمام عيناى صوراً أربع عندما شرعت فى الكتاب عن التاريخ التطورى لأشباه الإنسان! وهو موضوع طالما كان مثاراً للجدل الشديد.

الصورة الأولى تتمثل فيما حدث عقب ذبوع أفكار العالم الأشهر داروين (١٨٠٩ - ١٨٨٢) عن تطور الكائنات الحية بعضها عن بعض. وقد عقد فى مدينة أكسفورد بإنجلترا مؤتمراً للعلوم شارح فيه مناقشة حامية بين أسقف أكسفورد (صموئيل ولير فورس)، والمفكر «توماس هكسلى»، فقد سأل الأسقف متهمكاً للنيل من إنجازات «داروين»: وهل يسمح لنا السيد هاكسلى أن يخبرنا: هل كان القرد أحد أجداده لأمه أم لأبيه؟، وهنا تمتع هاكسلى بصوت سمعه المجاورون له «تكلتك أمك أيها الأسقف، والآن وقعت فى يدى!» وببراعة فائقة أمطر هاكسلى الأسقف بوابل من العبارات الهجومية اللاذعة، ثم ختم كلامه بجملة التى سجلها التاريخ قائلاً: «وعلى أية حال، فإننى أفضل أيها السيد أن يكون القرد جدًا من أجدادى عن أن يكون جدى أسقفًا مثلك!..» وقد كان لهذا الحدث صدق واسع فى جميع الأوساط وقتئذ، وقد حدث كل هذا الضجيج رغم أن كتاب داروين لم يتعرض لأصل الإنسان إلا 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 كتاباً 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 هجوماً قويا من رجال الدين بصفة خاصة، ذكر منهم فى العالم الإسلامى، «الشيخ جمال الدين الأفغانى»، فهم يرون أن الإنسان خلق إنساناً، 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 التشريحي يجب ألا يحمل بمعان مبالغ فيها، ثم إن الإنسان ينفرد بكيونونه 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 يعانىها العلماء فى وضع كائن ما فى موضع تصنيفى محدد وذلك وفق ما تمليه اعتبارات علمية معينة، فما بالك إذا كان

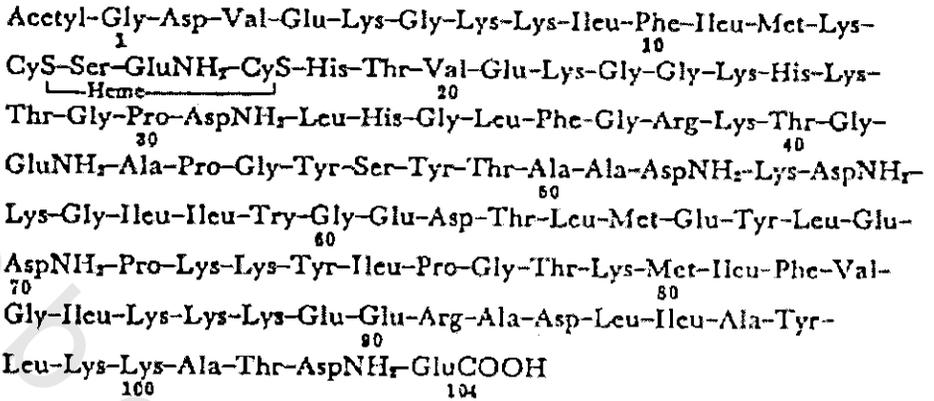
كل ما يملكه علماء أصل الإنسان هو بضع عظام حفزت كحفريات عبر مئات الآلاف من السنين!

فالصورة الثانية هي ما ورد في كلمة الأستاذ الدكتور عبد الحافظ حلمي محمد العميد الأسبق لعلوم عين شمس ورئيس جمعية علم الحيوان المصرية في الجلسة الافتتاحية لمؤتمرها السابع الذي عقد في ٢١ فبراير عام ١٩٩٩ حين قال: إن علم التصنيف علم وفلسفة وفن، وترويج وجماع لشتى البحوث البيولوجية المستحدثة يتعمق أصول الكائنات معتمداً على المداخل الكيميائية الحيوية والمصلية المناعية والجزيئية، فضلاً على التفاصيل المورفولوجية والبنائية حتى دقائقها الخلوية المجهرية وما وراء المجهرية».

أما الصورة الثالثة فهي ما ورد في 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 في التصنيف. وذلك في مقالة تحت عنوان (لقد آن الوقت لإحياء علم التصنيف) Time to revive Systematics.

أما الصورة الرابعة فهي ما كتبه عالمان من جامعة كاليفورنيا في عدد ٢٣ يناير ١٩٩٨ من مجلة Science تحت عنوان (مجئ عصر التصنيف الجزيئي) The Coming of age of Molecular Systematics. ويشير الكاتبان إلى الاتجاهات الحديثة في التصنيف التي تعتمد على المادة الوراثية التي تخلق نوعاً معيناً من حمض RNA الذي يدخل في تركيب الريبوسومات والمعروف باسم 18S ribosomal RNA، وما يفرضه هذا الاتجاه الجديد من تحديات تقابل المشتغلين حالياً بالتصنيف.

وكان تصنيف الحيوانات حتى منتصف القرن العشرين يعتمد بصفة أساسية على الصفات التشريحية وفسولوجيا الحيوان وسلوكه وبعض ملامح مسار التكوين الجنيني، ثم تطور الأمر في العقود الأخيرة وأصبح للدراسات الجزيئية دوراً في هذا الصدد. من ذلك مقارنة تتابع الأحماض الأمينية في جزيئات بعض المركبات البروتينية مثل الهيموجلوبين وسيتوكروم سي «Cytochrome c». وقد استحوذ تتابع الأحماض الأمينية في جزيء «سيتوكروم سي» على اهتمامات كثير من الدراسات نظراً لإرتباطه بعملية نقل الإلكترونات المصاحبة لإنطلاق الطاقة في عملية التنفس الخلوي، وبذلك فإن هذا البروتين يعتبر من ضرورات الحياة. وقد ناقش إثنان من العلماء علاقة هذا الجزيء بتطور الكائنات في العدد (٢٣) لعام ١٩٦٤ من مجلة Federation Proceedings. ويتكون جزيء «سيتوكروم سي» (Cytochrome c) من سلسلة من عدد من الأحماض الأمينية يصل عددها في بعض الكائنات الدنيا إلى ١١٣ حمضاً. وفي الفقاريات (شكل ١٠٣) يتكون هذا الجزيء من ١٠٤ حمض أميني ترتبط فيه مجموعة الحديد (أو الهيم heme) بروابط تساهمية مع جزيئين من الحمض الأميني Cysteine يفصل بينهما إثنان من الأحماض الأمينية.



(شكل ١٠٣) ترتيب الأحماض الأمينية في جزيء مادة Cytochrome c البشرية.

لاحظ موقع مجموعة heme.

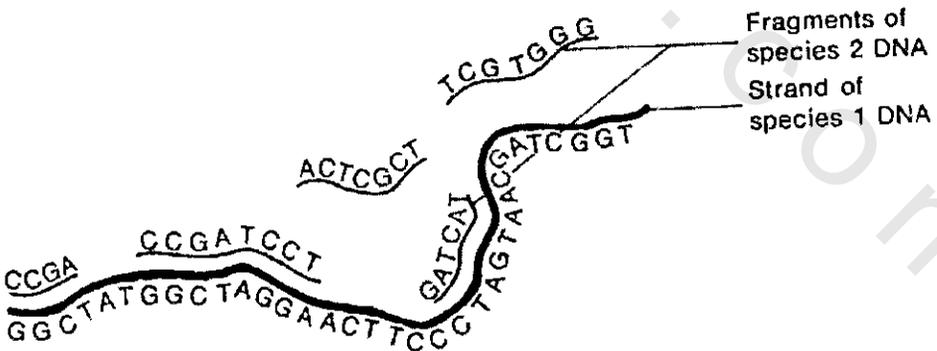
وعند مقارنة جزيء «سيتوكروم سي» في مجموعة من الحيوانات يمكننا أن ندرك مدى درجة القربى بينها في الوضع التصنيفى وفقا لعدد التماثل فى تتابع الأحماض الأمينية المكونة لهذا الجزيء فى كل منها ويتضح من شكل (١٠٤) مدى تقارب الإنسان للقرود العليا ومدى تباعدهم عن الفقاريات الأخرى.

وقد اعتمدت الدراسات بعد ذلك على تقنية توليف المادة الوراثية DNA hybridization لكشف مدى علاقة القربى بين الإنسان والأجناس الأخرى أشباه الإنسان. وفى هذه التقنية يجرى تقطيع للمادة الوراثية لشريط الحامض النووى DNA الخاص بأحد الجنسين بواسطة إنزيم معين بينما نستبقى لشريط 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 ارتباطا 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 القرود العليا توضح درجة تماثل

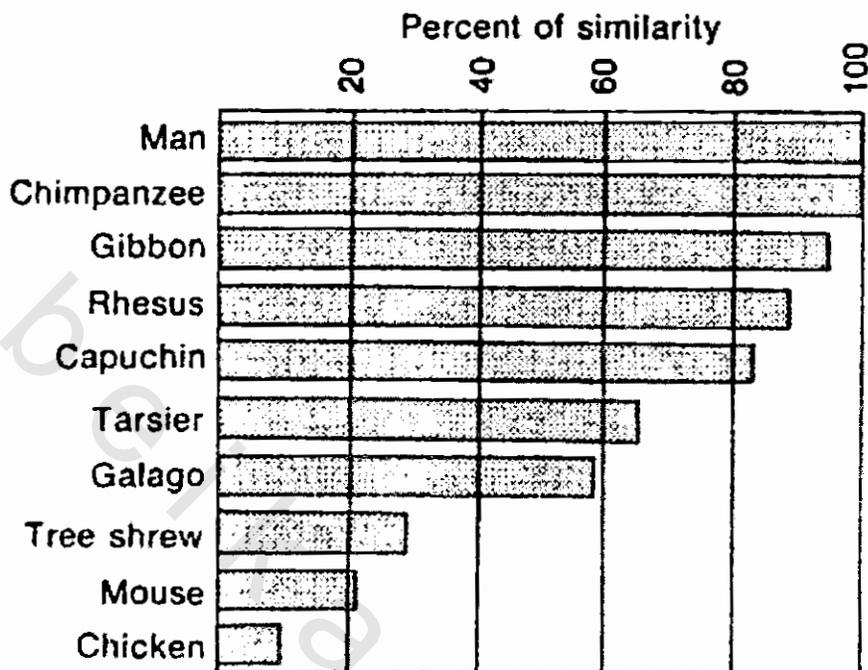
Bacteria	G	A	P	G	V	F	I	N	I	Y	V	L	L	W	A	E	I	M	V	P	L	O	I	A	V	L	I	F	L	Y	L	Q	L	L	G	L										
Yeast	E	G	F	I	L	S	L	I	L	E	L	E	I	E	R	G	S	E	Y	G	I	T	P	H	E	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L									
Mold	Y	F	S	L	A	S	I	I	L	N	U	I	E	R	L	G	S	E	Y	G	I	N	E	Q	W	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L										
Moth	Y	V	P	L	N	L	G	N	I	I	W	F	V	G	R	L	Q	S	E	V	G	L	T	H	V	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L									
Chicken	A	V	G	I	I	W	V	O	I	S	Q	S	E	V	G	I	Y	H	E	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L	L	G	L	L	G										
Whale	A	V	G	I	I	W	V	O	I	S	Q	S	E	V	G	I	Y	H	E	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L	L	G	L	L	G										
Horse	A	V	G	I	I	W	V	O	I	S	Q	S	E	V	G	I	Y	H	E	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L	L	G	L	L	G										
Pig, Sheep, Cow	A	V	G	I	I	W	V	O	I	S	Q	S	E	V	G	I	Y	H	E	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L	L	G	L	L	G										
Rhesus Monkey	A	V	G	I	I	W	V	O	I	S	Q	S	E	V	G	I	Y	H	E	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L	L	G	L	L	G										
Man, Chimpanzee	A	V	G	I	I	W	V	O	I	S	Q	S	E	V	G	I	Y	H	E	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L	L	G	L	L	G										
Wheat	U	S	F	S	G	L	P	P	N	P	A	L	L	I	W	E	L	L	Q	S	E	V	G	L	Y	L	H	I	Q	N	L	N	L	W	F	Y	H	S	L	Q	L	L	G	L	L	G

U L Q R W I L Y S O Y V O Y P W P M P F N L Y S A A G L O E U L I T Y U S O I I *
 O S D E A L N I N V U T A G N N M S G O U E N F I I O W P Y E I M W E Y Y U R I G I A N A W E O U I I L C G *
 O L O E A L L I O I N W E Y A G N E U F G O U G N F I I O W P Y E I M W E Y Y U R I G I A N A W E F M I G L E I *
 F S O S N L I I L N W E Y A A E U F G O U G N F I I O W P Y E I M W F L Y W I I S G V A U W L O U I L E N G *
 F S O E A L N I N Y W E Y Y G A E U M G O U G N F I I O W P Y E I M W F L Y W I I S G V A U W L O U I L E N G *
 F S O E A L N I N Y W E Y Y G G E U M G O U G N F I I O W P Y E I M W F L Y W I I Y G L A U W L O U I L E N G *
 F E Q E A L N I N Y W E Y I G G E U M G O U G N F I I O W P Y E I M W F L Y W I I E G R G N U W L O U I L E N G *
 F S O E A L N I N Y W E Y Y G G E U M G O U G N F I I O W P Y E I M W F L Y W I I Y G L A U W L O U I L E N G *
 O S D E L N I N Y W E Y Y G A E U M G O U G N F I I O W P Y E I M W F Y Y W I I G G L A U W L O U I L E N G *
 O S O E L L N I N Y W E Y Y G A E U M G O U G N F I I O W P Y E I M W E Y Y W I I G G L A U W L O U I L E N G *
 O S O S L L N I N I L Y G G G N E U O A O U N P Y Y O W P Y E I M V F P Y U I I P O A L A U W L O U I L E S *
 60 70 80 90 100 110

(شكل ١٠٤) تتابع الأحماض الأمينية في جزيء مادة Cytochrome c في عدد من الكائنات. النطاق المظلة توضح تماثل موقع حمض أميني في مجموعة من الكائنات



(شكل ١٠٥) تهجين حمض DNA من نوعين مختلفين من الكائنات. تم تجزئة الحمض في أحد النوعين. يلاحظ تجاح ارتباط ثلاث قطع



(شكل ١٠٦) شكل بياني اعتبرت فيه مادة DNA من الإنسان مرجعا لإختبار النسبة المئوية التي يتم بها تهجين DNA من عدد من الفقاريات معها

مادتها الوراثية للإنسان. وقد قام هوير وروبرتس Hoyer & Roberts بنشر هذه الدراسة في عام ١٩٦٧ في فصل من كتاب أصدرته دار النشر Academic press. ثم اتجهت الدراسات بعد ذلك إلى الاستعانة بتتابع جزيئات النيوكليوتيدات المكونة لأجزاء معينة من حمض RNA الريبوسومي الذي يدخل في تكوين الريبوسومات والمعروف باسم 18S rRNA وقد كان هذا موضوع مقالة كتبها عدد من العلماء في عدد ١٢ فبراير عام ١٩٨٨ في 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 في عام ١٩٦٧ في فصل من كتاب أصدرته دار النشر Academic Press.

ثم اتجهت الدراسات بعد ذلك إلى الاستعانة بتتابع جزيئات النيوكليوتيدات المكونة لأجزاء معينة من حمض RNA الريبوسومي الذي يدخل في تكوين الريبوسومات والمعروف باسم 18S rRNA. وقد كان هذا موضوع مقالة كتبها عدد من العلماء في عدد ١٢ فبراير عام ١٩٨٨ في مجلة Science.

وفى عام ١٩٨٠ استعان براون Wesley Brown بالمادة الوراثية فى الميتوكوندريا mtDNA فى إضاع درجة القرى 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 التى 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 لقي لطمه قاسية من خلال بحث نشر فى ٢٤ ديسمبر ١٩٩٩ وأجره 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 اعتماداً 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 Anthropeida 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 والغوريلا Gorilla والشمبانزى Pan.

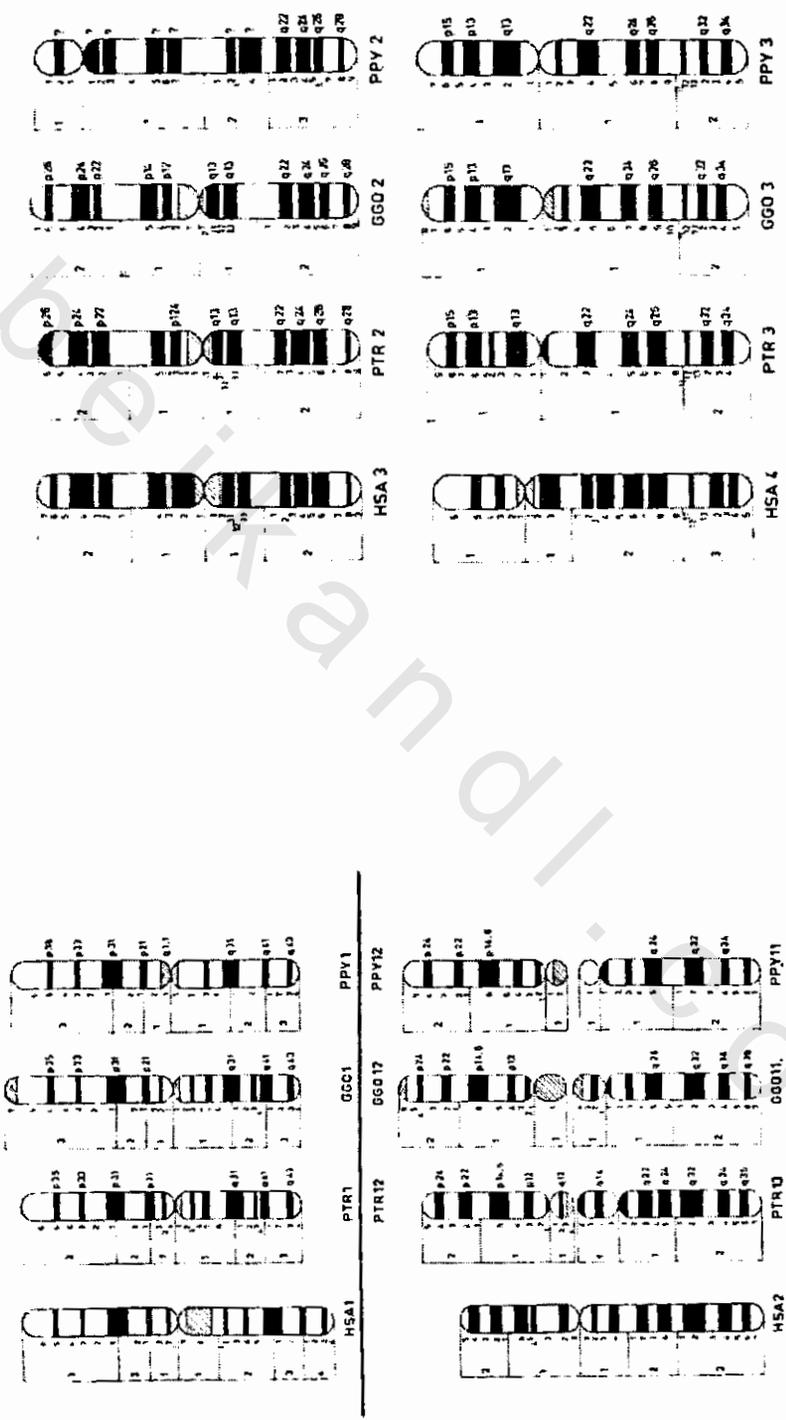
ويعتبر العلماء من خلال دراساتهم المتعددة أن الشمبانزى هو أقرب القرده إلى الإنسان. وقد نشر كنج وولسون Mary - Claire King & A.C. Wilson بحثا فى عدد ١١ أبريل ١٩٧٥ من مجلة Science عن الثابته الكبير فى الجزيئات الكبيرة لكل من الإنسان والشمبانزى، كما نشر يونس وأم براكاش J.J. Younis & Om Prakash بحثا فى عدد 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 كتبها «آن جيبونز» Ann Gibbons فى عدد ٤ سبتمبر ١٩٩٨ لمجلة Science تساءلت «أى من جيناتنا جعلنا بشراً؟ 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 بحثاً فى المجلة الأمريكية لعلوم الإنسان الطبيعية American Journal of Physical Anthropology أوضحوا فيه وجود اختلاف أساسى فى حمض الساليك Sialic acid الموجود فى أغشية خلايا الإنسان من ناحية والشمبانزى وبقاى الثدييات من ناحية أخرى. ففى الشمبانزى وبقاى 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 وبقاى 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 ضمننت التفرّد والتميز للإنسان؟

ومن ناحية أخرى فقد عقد فى عام ١٩٧١ مؤتمراً 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 بصبغة 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.



(شكل ١٠٧) الصبغة الشريطية Chromosome banding لعدد من كروموسومات الإنسان (HSA)، والشبانزي (PTR)، والنوربلا (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 الشمبانزي والغوريلا والأورانج أوتان.

فإذا تركنا الحديث عن المقارنات الكروموسومية وتحديثنا عن الذاكرة واللغة أذكر دراسة أجراها عالمان من جامعة كيوتو Kyoto University اليابانية ونشرت في يناير ٢٠٠٠ وقد أوضحت هذه الدراسة التي أجريت على أنثى شمبانزي سميت (Ai) أن الشمبانزي يستطيع تذكر الأرقام المكونة من خمسة أعداد! وأنه بالمقارنة فإن أقصى ما يستطيع تذكره الإنسان عادة هو

الأرقام التي 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 اهتماماً كبيراً، 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 ماري Mary (المولودة عام ١٩١٣) لأول مرة فى عام ١٩٣٣ فى إنجلترا - وتزوجا فى عام ١٩٣٦. وعملا معاً 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 ماري بمفردها. وكان «ريتشارد» قد تزوج من «ميف» Meave التى سارت على الطريق نفسه وحققت اكتشافات حفرية لأشبه الإنسان تنسب إليها. وفى عام ١٩٩٦ توفيت «ماري» فى نيروبي 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 لأشبه 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 التي تم العثور عليها، وسنتناول بعد ذلك الاكتشافات الأكثر حداثة والتي تمت في العقد الأخير من القرن العشرين: (شكلان ملونان ١٠٨، ١٠٩):

Australopithecus afarensis = عثر عليها في منطقة Laetuli في تانزانيا ويرجع عمرها إلى حوالي ٣,٦ مليون سنة. وأشهر طرز حفرياتها يعرف باسم لوسي Lucy التي عثر عليها في أثيوبيا ولها هيكل شبه كامل. ويمثل هذا النوع أقدم الحفريات التي عرفت حتى قبل عام ١٩٩٤.

A. africanus = عثر عليها في منطقة Tounge في جنوب أفريقيا، ويرجع عمرها إلى ٢,٣ - ٣ مليون سنة.

A. aethiopicus = عثر عليها في منطقة Omo basin في أثيوبيا. ويرجع عمرها إلى ٢,٣ - ٢,٨ مليون سنة. وقد عثر عليها فريق العالم ليكي Richard Leaky ويعتقد أنها أسلاف النوعين *A. robustus* ، *A. boisei*.

A. boisei = عثر عليها في منطقة Olduvai Gorge في تنزانيا. وقد عثر عليها أيضا فريق العالم ليكي 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 في منطقة Kromdraai في جنوب أفريقيا، ويرجع عمرها إلى ١,٥ - ١,٩ مليون سنة - واكتشفها الباحث «بروم» Robert Broom عام ١٩٣٨.

Homo rudolfensis = عثر عليها في منطقة Koobi Fora في كينيا، ويرجع عمرها إلى ١,٨ - ٢,٤ مليون سنة ويعتبر أقدم حفرية تنتمي إلى نفس جنس الإنسان الحالي.

H. habilis = عثر عليها في منطقة Olduvai Gorge في تنزانيا ويرجع عمرها إلى ١,٦ - ١,٩ مليون سنة، واكتشفها فريق أسرة العالم ليكي Leakey. وينسب إلى هذا النوع أنه صنع بعض الأدوات الحجرية ولذا أسموه الرجل صاحب اليد handy man.

H. ergaster = عثر عليها في منطقة Koobi Fora في كينيا - يرجع عمرها إلى ١,٥ - ١,٧ مليون سنة.

H. erectus = اكتشفت حفرياته عام ١٨٩١ في منطقة Trinil في أندونيسيا. 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 في منطقة Gran Dolina في أسبانيا - ويرجع عمره إلى ٨٠٠,٠٠٠ سنة.

H. neanderthalensis = أو إنسان نياندرتال، وقد اكتشف في وادي نياندرتال Neander valley في ألمانيا، ويرجع عمره إلى ٣٠,٠٠٠ - ٢٠٠,٠٠٠ سنة. وقد عاصر الإنسان الحالي. ويعتقد أن ما يسمى *H. heidelbergensis* هو سلف لإنسان نياندرتال. وفي دراسة أجريت على عظام إنسان نياندرتال عثر عليها في أحد الكهوف في فرنسا اتضح أن أفراد إنسان نياندرتال كان يأكل بعضها بعضاً، وأن هذا الإنسان كان لا يتورع أن يكسر عظام فرد من نوعه لكي يحصل على نخاع عظامه فضلاً على لحمه. وقد نشرت هذه الدراسة في عدد أول أكتوبر عام ١٩٩٩ لمجلة Science.

H. Sapiens = أو الإنسان العاقل، وهو الإنسان الحالي، وأقدم حفرة له عمرها ١٠٠,٠٠٠ سنة. وقد شهد العقد الأخير من القرن العشرين اكتشاف عدد من الحفريات لأجناس جديدة من أشباه الإنسان - وبذلك تم ملئ بعض الفراغات والنواقص في هذه المجموعة الهامة من المخلوقات.

فعلى مدى العامين ١٩٩٤، ١٩٩٥ اكتشف هوايت Tim White وزملاؤه من جامعة كاليفورنيا في بركلي عظام وأسنان لجنس جديد يرجع عمره إلى ٤,٤ مليون سنة، وأعطى الاسم العلمي *Ardipithecus ramidus* ، وبذلك أصبح هذا المخلوق هو الأقدم على الإطلاق في سلسلة أشباه الإنسان. وقدأ مكنهم العثور على عينات من ١٧ شخصاً في قرية Aramis في أثيوبيا. ولا يستطيع العلماء على وجه التحديد الجزم بأن هذا المخلوق كان يمشى منتصباً على الطرفين الخلفيين فقط.

وبعد ذلك بحوالي عام استطاعت «ميف ليكي» Meave Leakey - وهي زوجة عالم الحفريات ريتشارد ليكي - وكانت تعمل في المتحف القومي في كينيا مع العالم «ووكر» Alan Walker من بنسلفانيا العثور على نوع جديد من أشباه الإنسان وذلك في حفريات منطقة Kanapoi في كينيا وأسموه *Australopithecus anamensis* - ويرجع تاريخه إلى ٣,٩ - ٤,٢ مليون سنة. ودلت هذه العينات على أن هذا المخلوق كان يمشى منتصباً - وبذلك أصبح تاريخ إنتصاب جسم أشباه الإنسان يرجع بمقدار ٥٠٠,٠٠٠ سنة عما كان يعتقد من قبل.

وفي أبريل ١٩٩٩ أعلن مجموعة من العلماء من أثيوبيا واليابان وأمريكا بقيادة «أسفو» B. Asfaw اكتشافهم نوعاً جديداً من أشباه الإنسان في منطقة Bouri في أثيوبيا وأعطيت الحفيرة الجديدة الاسم العلمي *A-garhi*. وقد أوضحت الدراسة أن هذا المخلوق هو أول من صنع الأدوات البسيطة، أي أنه أول من أعمل عقله وتفكيره في التعامل بحرفيه في إعداد الأدوات التي يحتاج إليها بدلا من مجرد استخدام عصاه أو حجراً على حالته في البيئته.

وهكذا أضافت هذه الحفريات الثلاث - التي عثر عليها العلماء في العقد الأخير - معلومات جديدة إلى شجرة أشباه الإنسان. ويفترض البعض أن الجنس *Homo* الذي ننتسب إليه قد نشأ عن أحد أنواع الجنس *Australopithecus*.

ولكن ظلت المشكلة هي 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 أي منها.

وقد شغل إنسان «نياندرتال» - الذي سبقت الإشارة إليه - كثير من العلماء. لقد كان هذا الإنسان يدفن موته ولكنه لم يترك أي 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 ممثلاً بالرسوم أو صناعة التماثيل. وقد أجريت الكثير من الدراسات لكشف علاقته التطورية بالإنسان.

بل أن أنف إنسان نياترتال كان محل دراسة نشرها شوارتز وتاترسال J. Schwartz & I. Tattersall في عام ١٩٩٦ في مجلة Proceedings of the National Academy of Sciences. ومن أشهر حفريات إنسان نياترتال التي وجدت بحالة جيدة تلك التي عثر عليها «أرسوجا» Juan Luis Arsuaga من جامعة مدريد Universidad Complutense de Madrid في أحد الكهوف الطبيعية، حيث تم اكتشاف ٣٣ هيكلًا من جميع الأعمار لهذا المخلوق. وقد توصلت الدراسات حول إنسان نياترتال إلى حقيقة مثيرة مغادها أنه كان معاصرًا للإنسان الحالي، ويعتقد بعض الدارسين إلى أن العلاقة بينهما كانت علاقة سلام وليست علاقة تقاتل وعداء!! وفي ديسمبر ١٩٩٨ أعلن زلهو Joao Zilhao مدير المعهد البرتغالي للعصور السحيقة وإيريك ترنكوس Erik Trinkaus من جامعة واشنطن عن عثورهما على هيكل لطفل عمره أربع سنوات ويرجع عمره إلى ٢٤٥٠٠ عامًا، وأن صفاته تجمع بين صفات إنسان نياترتال والإنسان الحالي وادعيا أنه نتج عن ليلة حب بين رجل وامرأة من هذين النوعين المختلفين!! إلا أن هذا الإدعاء لم يصمد أمام هجوم بعض العلماء. ورغم ذلك فقد ظل إنسان نياترتال يسلب خيال العلماء - ذلك الإنسان الذي كان يخرج للصيد في جماعات ويقوم بدفن موته ولا يقل حجم مخه عن منا!!

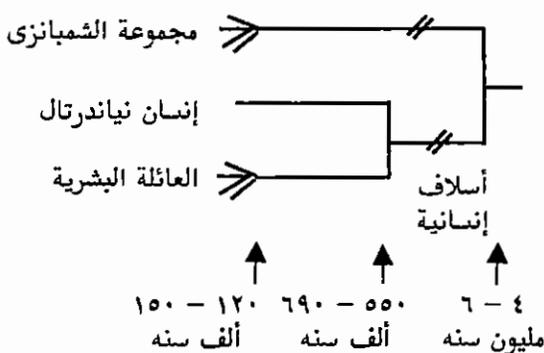
وفي عدد (١١) يوليو ١٩٩٧ من مجلة Cell تناول العالم كرنجز Krings ومساعدوه الجوانب المختلفة لاستخدام حمض DNA الخاص بالكائنات المنقرضة في اكتشاف علاقات القرى.

وأذكر ذلك الدراسة التي قام بها العالم الشهير «بابو» Svante Pääbo وزميل له من جامعة ميونخ وآخران من جامعة بنسلفانيا التي تناولت تحديد التوقع التطوري لإنسان نياترتال

بالنسبة للإنسان الذى يعيش الآن. وقد استخدمت فى الدراسة حفريّة لإنسان نياندرتال 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 حُفّت 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 نياندرتال 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 قائلاً: «لقد شعرت بأن شيئاً ما بدأ يزحف فى نخاعى نحو رأسى، وإنى لا أستطيع وصف مبلغ إثارة الموقف، وكان الشئ الحاسم حقاً هو أنه عند تكرار التحليل الوراثى بواسطة زميلينا فى بنسلفانيا حصلنا على النتائج نفسها، وعندئذ فقط قمنا بفتح زجاجات الشمبانزى».

وكانت دراسة العينات استغرقت عاماً 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 افتراق 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 نياندرتال من عينات من شمال القوقاز فى كهف يعرف باسم Mezmaiskaya. وهذه هى المرة الثانية التى تتم فيها دراسة حمض DNA من ميتوكوندريا إنسان نياندرتال، 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 سَوَّيْتُهُ وَنَفَخْتُ فِيهِ مِنْ رُوحِي فَقَعُوا لَهُ سَاجِدِينَ ﴾

[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 توجيهها لعملية التطور ذاتها.

obeikandi.com

نبذة عن المؤلف

الأستاذ الدكتور منير على عز الدين حلمى أحمد الجنزورى

- * أستاذ بيولوجيا الخلية بكلية العلوم جامعة عين شمس.
- * حصل على جائزة أحسن كتاب فى مصر فى مجال التطبيقات العلية 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 كولج» 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 العلى 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 عميداً 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 كتاباً للطلّاع فى مجال الثقافة العلمية.

- * كتب عدة مقالات فى أمور علمية وجامعة فى جريدة الأهرام وجريدة أخبار اليوم 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.