

## الفصل

١٦

### الكروموزومات - أخطاء التجميع

فى أغسطس ١٩٥٥ وصل جوهين تيو، وهو أندونيسى شاب كان يعمل آنئذ فى زاراجوزا بأسبانيا، وصل الى نُصْ بالسويد فى إحدى زيارته الدورية للتعاون العلمى مع ألبيرت ليفان، وكان كلاهما فى الأصل يعملان فى سيتولوجيا النبات، إلا أن اهتمامهما قد تحول إلى كروموزومات خلايا الانسان، تحتوى نواة خلية الإنسان الطبيعية على كروموزومين لتحديد الجنس (س س فى الأنثى، س ص فى الذكر) - بجانب اثنين وعشرين زوجاً من الكروموزومات الأوتوزومية (أى التى لا علاقة لها بجنس الفرد) - المجموع إذن ستة وأربعون كروموزوماً. تأكد هذا العدد ببحث تيو وليفان خلال زيارة تيو عام ١٩٥٥ - كان السيتولوجيون قد بدأوا فى محاولة عدّ كروموزومات الانسان منذ تسعينات القرن الماضى.

أشارت أقدم الأبحاث إلى أن العدد يتراوح حول ٢٤، وكان هذا يتمشى مع ما هو معروف عن الثدييات الأخرى. كان الإشكال هو أن العينات التى يستخدمها السيتولوجيون تاتى من أنسجة مأخوذة من الجثث، وكانت هذه عادة جثث مجرمين نُفذَ فيهم حكم الإعدام. وما أن تموت خلايا الثدييات حتى تتكثل الكروموزومات سويًا بسرعة فتخدع الناظر إليها من خلال الميكروسكوب، ويحسب عددها أقل. عرف السيتولوجى البلجيكى هانس فون فينيفارتر بهذه المشكلة، ومن ثم فقد استخدم أنسجة طازجة أخذها أثناء العمليات الجراحية ليثبتها على الفور بمستحضر كيماموى. أذاع عام ١٩١٢ أن عدد الكروموزومات هو ٤٧ للرجل و ٤٨ للأنثى. فسر فون فينيفارتر هذا الاختلاف بين الجنسين بأن الأنثى تحمل كروموزومين للجنس (س س) بينما يحمل الذكر كروموزوماً واحداً (س).

رأى معظم السيتولوجيين - دون اثبات أو رفض - أن نتيجة فون فينيفارتر نتيجة شاذة، لكن، عند بداية العشرينات أثار استخدام الأنسجة الطازجة انتباه تيوفيلوس س. بينتر، السيتولوجى الوراثى بجامعة تكساس. حدث أن كان أحد طلبته القدامى يمارس الطب فى مصحة عقلية حكومية فى أوستن، وتمكن بينتر من أن يحصل على خُصَى ثلاثة مرضى - واحد أبيض وزنجين - كان قد تم خصيهم، كما يقول بينتر بسبب «إيذاء للنفس يصحبه بعض أطوار الجنون». فى خلال دقائق معدودة من تخليص هذه الخُصَى من مجرى الدم، شُقت العينات إلى قطاعات متعددة ووضعت فى محلول للتثبيت. وفى أواسط ١٩٢١ ذكر بينتر لأحد زملائه «أن أفضل عدد وجدته هو ٤٨ بالنسبة للزئوج والرجل الأبيض... و (أنا) أعتقد أن هذا الرقم صحيح». ربما كانت ثقته ترجع إلى أن هذا العدد يتفق مع ما وجدته فون فينيفارتر فى الإناث، والأهم أن العدد الكلى فى هؤلاء الذكور كان يتضمن - مثلما يحدث فى بقية الحيوانات - كروموزومى الجنس س و ص، كما أنه كان يتفق أيضا مع نتيجة فحص الخلايا المولدة للحيوانات المنوية، فهذه تنتج عن الانقسام الجنسى ولا بد أن تحوى نصف عدد كروموزومات الخلايا غير الجنسية، وقد وجد أنها تحوى بالفعل ٢٤ كروموزوما. بعد أن نشر بينتر تقريراً كاملاً عن عمله فى عام ١٩٢٣، أكد سيتولوجيون أخر هذا العدد. وعلى هذا - ولفترة الثلاثين سنة التالية - كان الجميع يعتقدون أن عدد كروموزومات الانسان هو ٤٨ فى كلا الجنسين.

يمكن بالنظر الآن لهذه الأحداث - من بُعد - أن نفهم السبب فى الخطأ المتكرر للعدد. تقع الكروموزومات - طبيعياً فى منطقة من نواة الخلية تتخذ لونا داكنا عند الصبح. لا يمكن فى الخلايا الساكنة أن نميز الكروموزومات بصرياً من المنطقة التى توجد بها وإنما يمكن رؤيتها - وعدها - فقط أثناء عملية الانقسام الخلوى، حيث تظهر ككيانات عسوية منفصلة ملونة. لكى نعد الكروموزومات علينا إذن أن نقتصر الخلايا البشرية وأن نثبتها فى لحظة الانقسام. وكلما ازداد عدد الخلايا التى تنقسم بالنسيج كلما ازداد احتمال ملاحظة الكروموزومات. وعلى هذا فإن أفضل الأنسجة هى الأنسجة ذات الخلايا السريعة الانقسام، كالأجنة والخُصَى، فهذه مواقع دائمة للانقسام الخلوى.

والحصول على مثل هذه الأنسجة المأخوذة طازجة من الأجسام الحية كان بالطبع أمراً صعباً. والواقع أن معظم ما أُجرى من عد للكروموزومات كان يتم على الخصى لا المبايض، لسبب بسيط هو أن الحصول على نسيج المبيض يتطلب عملية جراحية كبرى. كان على

السيتولوجى الوراثى عادة أن ينتظر خارج حجرة العمليات على أهبة الاستعداد لتثبيت عيناته، أو - كما حدث مع الفريق الذى أكد ما وجده بينتر - أن ينتظر بالفعل على قاعدة المشنقة. فإذا ما حصل على العينة وثبتها، قطعها إلى شرائح رقيقة بشفرة حادة - شفرة تقطع خلال نواة خلية معينة كما تقطع السكين بيضة داخل رغيف. ومثلما تحوى القطاعات المتتالية للرغيف شرائح متتابعة من البيضة، فإن القطاعات المتتالية للخلية - اثنين ربما أو ثلاثة - ستحمل شرائح متتابعة من النواة كلها. ولما كانت الكروموزومات منتشرة خلال النواة، فقد ينتهى أحدها إلى قطاع وينتهى الآخر إلى التالى له. يضيف السيتولوجى العدد الموجود بالقطاعات جميعا ليحدد العدد الكلى بالخلية. وبسبب عدم دقة الموقع الذى تقطع فيه الشفرة، فقد تظهر شظية من كروموزوم فى قطاع مثلا - ويتم عدّها - لتظهر شظية أخرى منه فى القطاع التالى، وتعدّ ثانية. ثم أن نواة خلية الانسان - مقارنة بنواة خلية ذبابة الفاكهة مثلا، التى تحمل أربعة أزواج من الكروموزومات - نواة صغيرة تحمل عددا كبيرا من الكروموزومات. وحتى بعد ما تُفصل الكروموزومات البشرية وتُثبت أثناء انقسام الخلية، فإنها تحتشد سويا. كانت الكروموزومات تظهر للسيتولوجيين فى عصر بينتر كمثل قطع من المكرونة معلقة فى حساء - بعضها معلق فوق الآخر، بحيث يصعب عدّها بدقة. كان من الصعب أن نحدد ما إذا كانت قطعة المكرونة الشبيهة بالحرف ل تحت الميكروسكوب، كروموزوما مثنياً أو كروموزومين مستقيمين.

كتب السيتولوجى تاو - شيوه هسو، الذى فحص مرة شريحة لأحد قطاعات الخصية البشرية التى حضرها بينتر، كتب يقول: «عجرت عن تفهم أى شىء من هذه الكروموزومات الملتوية المحتشدة المعبأة. من المذهل حقا أن يتمكن (بينتر) من أن يدنو منها». إن كل عدّ كروموزومات الإنسان يتطلب تقديرا شخصيا، ومثل هذا التقدير يفسح الطريق لاتباع المؤلف التقليدى. كان عدّ كروموزومات الانسان يقترح أحيانا رقما يختلف عن الثمانية والأربعين، لكن معظم السيتولوجيين كانوا يتوقعون أن يجدوا العدد ثمانية وأربعين، وعادة ما يجدونه. والحق أن الفكرة المسبقة (للعدد 48) كانت من القوة حتى لتعمل على هسو نفسه عندما بدأ عام 1952 سلسلة أبحاثه التى قادته إلى العدد 46.

وصل حسو من جامعة شيكيانج بالصين عام 1948 للحصول على الدكتوراه من جامعة تكساس. وبعد حصوله على الدكتوراه، حصل على منحة للعمل فى سيتولوجيا الانسان فى

فرع الجامعة الطبى بجالفيستون. كان يفحص نوايا الخلايا في تحضيرات أنسجة الطحال المأخوذة من الأجنة. يتذكر أنه رأى بأحد التحضيرات في وضوح لا يصدق «بعض الكروموزومات مبعثرة في جمال»، ثم وجد صوراً أخرى جميلة مشابهة في شرائح أخرى، لكنه عندما فحص تحضيرات إضافية وجد أن الكروموزومات «قد اتخذت ثانية مظهرها التعيس العادى». ضمن هسو بأن التحضيرات الأولى لا بد أن تميزت في شيء ما، وحاول جاهدا لبضعة أشهر أن يعرف هذا الشيء. لم يكن في حاجة إلى أن يحوم خارج باب غرفة العمليات ليحصل على خلايا طحال طازجة، فقد كان لديه الكثير، لأن العينة الأصلية كانت قد وضعت تحت نظام زراعة الأنسجة. وهذه تقنية تُستبقى فيها الخلايا حية تتكاثر خارج الجسم تحت التغذية الملائمة. بدأ استخدام زراعة الأنسجة بمعامل السيتولوجيا بعد الحرب العالمية الثانية، وكانت توفر زادا مستمرا من الخلايا المنقسمة. حور هسو من طريقة التحضير بشكل نظامى في عينة وراء أخرى من خلايا الطحال الجنينية الوفيرة. لم يتوصل إلى أية نتائج حتى ابريل ١٩٥٢، عندما أضاف ماء مقطرا إلى المحلول الملحي المتزن الذى يستخدم عادة في غسل عينات الأنسجة قبل تثبيتها.

حرر هذا المحلول (ناقص التوتر، كما يسمى) الكروموزومات من مغزل الخلية. وهذا شبكة من الألياف تتشكل أثناء انقسام الخلية لتوجه الكروموزومات في رحلتها. كما أنه ضخم حجم الخلية مما سمح للكروموزومات بمكان أرحب للانفصال. ضمن هسو أن التحضيرات لتي بانث فيها الكروموزومات واضحة للغاية، لا بد أن كانت قد غسلت بالصدفة بالمحلول ناقص التوتر قبل أن تُثبت. استفاد من الصدفة ومضى يفحص بعناية كروموزومات الانسان. ايس لتحديد عددها وإنما لمعرفة تركيبها. يتذكر بشيء من السخرية أنه قد لاقى «صعوبة كبيرة في أن يجعل العدد ٤٨» في الكثير من الخلايا. على أن بصيرته اتجهت إلى الفكرة السائدة فتوصل إلى العدد الذى قدره بينتر.

لم يكن هسو يعرف في ذلك الوقت أنه يصارع الطبيعة ليحدد عدد الكروموزومات الصحيح في خلية الانسان. ومثله كان أيضا - بعد ثلاث سنوات - تيو وليفان عندما توصلا إلى العدد الصحيح: كان هدفهما هو التفحص الدقيق لمورفولوجيا كروموزومات الإنسان في نسيج الرئة المأخوذ من أجنة أجهضت قانونيا. كان الفارق بين عملهما وعمل كل محلى كروموزومات الإنسان قبلهما هو اعتمادهما ليس فقط على زراعة الأنسجة والمعالجة بالمحلول ناقص التوتر،

وإنما أيضا على تقنيتين جديدتين بدأ استخدامهما في سيتولوجيا الإنسان. أولى هاتين التقنيتين هي المعاملة المسبقة للخلايا بالكولشيسين، وهذا قلواني يستخلص من بذور عشب يشبه الكركم. يوقف الكولشيسين انقسام الخلية في منتصف العملية، ومن ثم يوفر عدداً أكبر من الخلايا التي يمكن ملاحظتها في عملية الانشطار. وهو يفعل ذلك بطريقة تحرر أيضا الكروموزومات، فتنشبت خلال الخلية، ثم أنه يسبب انكماش حجم الكروموزوم، وبذلك تقل احتمالات التداخلات المشوشة. أما التقنية الثانية فهي «تقنية الدهك»، وقد أطلق عليها هذا الاسم إذ تدهك فيها الخلايا المطلوب فحصها بالإبهام بعد أن توضع تحت غطاء زجاجي رقيق - بدلا من تقطيعها إلى شرائح مجهرية. وبعد أن تبسط الخلية هكذا إلى ما يشبه الفطيرة، توزع الكروموزومات فوق سطح مستو للفحص. وما أن طبق تيوو ليفان كل هذه التقنيات الأربع سويا علي خلايا رئة الجنين، حتى وجدا أمامهما علي الفور، وفي غاية الوضوح: ٤٦ كروموزوما. أجريا تجارب أخرى للتأكيد في خريف وشتاء ١٩٥٥، أعطت نفس العدد بشكل صريح، وفي عام ١٩٥٦ نشرا نتائجهما، إن يكن بتخوف من تحدى عدد بينتر.

\* \* \*

بعد أيام قليلة من نشر بحث تيوو ليفان، قرأه في انجلترا تشارلس ا. فورد، السيتولوجي الوراثي بوحدة بحوث البيولوجيا الاشعاعية التابعة لمجلس البحوث الطبية، والموجودة بالمؤسسة البريطانية لبحوث الطاقة الذرية في هارويل، قرب أكسفورد. عمل فورد في دراسته عن سرطان الدم على الوراثة السيتولوجية للفأر، ثم للإنسان. كان قد غدا بالفعل ماهرا في استخدام التقنيات الأساسية للموضوع، ولقد ساعد بالفعل لينبه تيوو ليفان إلى أهمية معالجة العينات بالكولشيسين والمطول ناقص التوتر. عرض أحد الجراحين باكسفورد - بعد أن أثرت فيه بوضوح التحضيرات السيتولوجية لفورد - عرض أن يرسل إليه مادة من خصية الانسان للتحليل الكروموزومي، لكنه رفض العرض. ندم على هذا الرفض عندما قرأ بحث تيوو ليفان. ثم بمساعدة جون هامرتون، زميله في هارويل، أكدا بسرعة أن العدد هو ٤٦، مستخدمين نسيجا طازجا زودهما به جراح أكسفورد. أصبح فورد بسبب هذا العمل موضع عناية وراثي الإنسان في لندن حيث كان الاهتمام بالوراثة السيتولوجية في الإنسان يتزايد بسرعة.

كان من بين المهتمين بهذا الموضوع طبيب ايطالي اسمه باول أ. بولاني يعمل بمستشفى جاي على الشاطئ الجنوبي لنهر التيمز على مرأى من كاتدرائية سانت بول. بدأ بولاني

العمل في علم الوراثة أثناء دراسته للبيكالوريوس في إيطاليا قبل الحرب العالمية الثانية مباشرة. وفي الفترة ما بين ١٩٤٨ و ١٩٥٠ عمل بمنحة زمالة وقضى بعض الوقت في معمل جالتون مع بنروز. وفي عام ١٩٥٤ وأثناء بحثه عن أسباب أمراض القلب الخلقية التقى بالصدفة بثلاث نساء يعانين من عيب بالأورطي لا يوجد عادة إلا بين الذكور، وكانت هؤلاء النسوة يعانين أيضا من تناذر تيرنر، وهذه حالة تكاد لا توجد إلى في النساء. تأمل بولاني في خصائص تناذر تيرنر - الرقبة السمكية ذات الوترات، قصر القامة، التطور البدائي للمبيضين والثديين - وشك في أن تكون مريضات تيرنر يشبهن الذكور وراثيا. في ذلك الوقت كان قد أصبح من الممكن تمييز الجنس الوراثي للإنسان باستخدام اكتشاف تم عام ١٩٤٩ علي يدى موراي ل. بار، السييتولوجى بجامعة ويسترن أونتاريو: وهذا روتين يبين بقعة صغيرة (أطلق عليها فيما بعد اسم «جسم بار») قرب النوية في خلايا الانسان، ولا توجد عادة في خلايا الذكور. كانت الاناث إذن «موجبة الكروماتين» والذكور «سالبة الكروماتين». اختبر بولاني اناث تيرنر ووجد أن ثلاثهن سالبات الكروماتين.

دفعت هذه النتيجة بولاني ليمضى قدما للبحث في الأفراد «بيئية» الجنس - الأفراد من جنس الذين يظهرون خصائص الجنس الآخر - فجمع بيانات عن خمس وعشرين امرأة أخرى، نحو نصفهن من نساء تيرنر، والباقي لهن مبايض لم تتطور على الاطلاق. وجد أن عشرين من هؤلاء سالبات الكروماتين. كان ثمة شك علمي في أن تؤخذ سلبية الكروماتين كدليل حاسم على الذكورة الوراثية، لاسيما بين الشواذ من البشر. فكر بولاني في طريقة يمكن بها تحديد الجنس الوراثي لهؤلاء النسوة، فوقع على فكرة عبقرية هي أن يفحصهن لصفة مرتبطة بالجنس. وبعد مناقشة الموضوع مع بنروز، قرر أن يختبرهن لصفة عمى الألوان، وهي صفة ذكورية غالبية. وقد اكتشف أن أربع من الخمس وعشرين امرأة يحملن هذه الصفة، وهذه نسبة أعلى معنويا من المتوقع في مثل هذه المجموعة من الإناث، وراثيا، ولكنها تتمشى مع التوقع في عينة بهذا الحجم من الذكور. في تقرير عن هذه النتائج نشره بولاني في عدد يوليو ١٩٥٦ من مجلة «لانسييت»، اقترح أن يكون التركيب الكروموزومى لنساء تيرنر هو (س ٥)، أى أنهن يحملن كروموزوم س واحدا، بدلا من اثنتين.

وسَّع بولاني عمله علي عمى الألوان في الأفراد بينية الجنس، فضمَّ ذكورا يحملون تناذر كلاينفلتر - وهذه حالة من أعراضها الطول وضعف تطور الغدد الثديية وكثيرا مايصحبها

ضمور الخصيتين وصورة خفيفة من القصور الذهني. كان بار وزميل له قد وجدوا أن ذكور كلاينفلتر يحملون كروماتينا موجبا - نعى أنهم يتصفون بالتلون النووي الخاص بالإناث الطبيعية. أعلن بولاني في اكتوبر ١٩٥٨ أن تكرار عمى الألوان بين ذكور كلاينفلتر هو التكرار المميز للإناث، واقترح أن هؤلاء الذكور لابد يحملون - كإناث - كروموزومين من كروموزومات س. وأصبح السؤال الآن هو: هل يحملون أيضا كروموزوم ص؟ لم يكن ثمة طريق لمعرفة الجواب نون فحص الطاقم الوراثي، أى الهيئة الكروموزومية.

حاول بولاني عام ١٩٥٥ أن يحدد الجنس الوراثي لبعض مرضى تيرنر بفحص طاقمهم الوراثي بمساعدة جورديون توماس، عالم التشريح بمستشفى جاى والذي يتقن زراعة الأنسجة. كان كلاهما غير مدرب علي العمل مع كروموزومات الانسان، وتمكنا من الحصول على عدد محدود فقط من عينات الخلايا من ثلاث من نساء تيرنر وسبعة أشخاص طبيعيين للمقارنة، لكن لم تكن أى من هذه العينات بحالة طيبة تسمح بالتعرف على كروموزومات الجنس بها. (تمكنا من عد ٤٥ كروموزوما في احدى العينات، ولكنهما لم يصدقا النتيجة، لأن العدد ببساطة لا يمتشى مع الاعتقاد السائد بأن العدد الطبيعي هو ٤٨، حتى لو كانت الخلية ينقصها كروموزوم). وفى فبراير ١٩٥٦ حاول بولاني أن يحث أحد المتخصصين فى الوراثة السيتولوجية علي مساعدته، فرفض لأنه لم يكن مقتنعا بحجج بولاني علي أن نساء تيرنر قد يكنُّ س ٥. لكن فى خريف ١٩٥٨، بعد ما أصبح بولاني مهتلفا علي فحص الطاقم الوراثي لذكور كلاينفلتر، لجأ إلي تشارلس فورد الذى قبل القيام بالمهمة - وكان بولاني قد التقى به قبل عام فى مؤتمر عن الجنس ونواة الخلية عقد بمستشفى كلية الملك بلندن.

كان فورد قد تمكن مؤخرا من طريقة لمعالجة نخاع العظام - وهذا مصدر آخر للخلايا السريعة الانقسام - طريقة تُدفع فيها أعداد كبيرة من الخلايا إلى الانقسام خلال ساعات. ولقد قضت هذه الطريقة تقريبا علي الخطر المفترض أننذ من زراعة الخلايا الطويلة المدى: وهو أنها قد تؤدي إلى تغيرات مضللة فى الكروموزومات لأنها لاتحدث فى الجسم وإنما خلال عملية انقسام الخلايا بالمزرعة نفسها. استخدم فورد تقنية نخاع العظام هذه فى أوائل عام ١٩٥٨ لتفحص الطاقم الوراثي لشخص كلاينفلتر، وساعده فى العمل لازلوج. لاثيا، أحد علماء الدم بمستشفى تشرشل باكسفورد، وباتريشيا ا. جاكوبس، وهي شابة من إدنبره تعمل بالوراثة السيتولوجية وكانت قد وصلت هارويل لتقضى بضعة أشهر تتعلم فيها تقنيات تحضير نخاع

العظام. ولقد وجدوا ٤٦ كروموزما، منها كروموزمان س، وهذه نتيجة تتماشى مع قراءة الكروماتين الموجب المميز للنساء. ولم يجدوا كروموزوم ص. وبالرغم من أن الشخص الكلاينفلتر كان ذكرا واضحا، إلا أن النتيجة لم تكن مفاجأة في ذلك الوقت، ذلك أن ذبابت الفاكهة التي تحمل كروموزوم س واحدا (س ٥) كانت ذكورا، بينما كانت الأفراد س س ص إناثا. كان الاستقراء السائد لهذه البيانات يقول إن كروموزوم الجنس ص ليس له دور في تحديد الذكورة، ولاحتى فى الانسان. على أن فحص طاقم وراثى واحد لكلاينفلتر لم يكن ليحسم الموضوع. وفي أواخر عام ١٩٥٨ أرسل بولانى إلى فورد فى هارويل عينة من نخاع عظام كلاينفلتر.

لم يكن فورد يعلم أن باتريشيا جاكوبس وجون ا. سترونج كانا يتفحصان كروموزومات ذكر من الكلاينفلتر منذ أوائل الصيف فى إدينبره. كانت جاكوبس قد عادت إلى وحدة مجلس البحوث الطبية التى تعمل بها والمتخصصة فى الوراثة الاشعاعية، حيث كانت تفحص الأطقم الوراثية لقلّة من الأشخاص المصابين بسرطان الدم الناجم عن الاشعاع. ولما لم تتمكن من العثور على أكثر من بضعة أفراد قررت أن تستخدم تقنيات نخاع العظام، التى أتقنتها مؤخرا، فى موالاة العمل على الكلاينفلتر والذى بدأته مع فورد. وبالرغم من أنها فى بادىء الأمر لم تصدق ما أفصح عنه الجهاز الوراثى للكلاينفلتر، إلا أنها دُفعت إلى التوصل إلى نفس الاستنتاج الذى توصل إليه فورد بهارويل - بون أن يعلم ببحتها - عندما فحص العينة التى وصلتته من بولانى: وهو أن الطاقم الوراثى لذكور كلاينفلتر لا يحمل اثنين بل ثلاثة من كروموزومات الجنس - ٢ من كروموزومات س وكروموزوم ص واحد. نشرت جاكوبس وسترونج نتائجهما فى يناير ١٩٥٩. كتب بنروز فيما بعد إلى هالدين، وكان قد هاجر إلى الهند، أن اكتشاف الكروموزوم س الزائد فى كلاينفلتر قد «أدهش الجميع». كانت الدهشة ناجمة عن المعرفة الجديدة بأن الانسان يختلف عن ذبابة الفاكهة فى النور الذى تقوم به كروموزومات الجنس: الكروموزوم ص يحدد الذكورة فى الانسان، حتى وإن كان لايفعل ذلك فى الدروسوفيليا.

دفعت نتائج الكلاينفلتر بنروز إلى التفكير. فى أوائل العشرينات اقترح الطبيب الهولندى ب. ج. فاردنبورج و أدريان بليير طبيب الأطفال بسانت لويس - كل على حدة - أن تناذر داون قد يكون نتيجة شذوذ كروموزومى. وقد اعتنق بنروز هذه الفكرة على نهاية العقد. وفى عام

١٩٦٢ وتحت الحاح منه تفحصت أوسلا ميتفوخ - من هيئة جالتون - الطاقم الوراثي للخلية الجنسية في رجل من الداون. وبالرغم من أن ميتفوخ لم تكن خبيرة في علم الخلية إلا أنها تمكنت من عد ٢٤ كروموزوما، نفس العدد الذي كانت تتوقّعه آنئذ من الانقسام الاختزالي للخلية الطبيعية - وهذا يعنى أن تناذر داون لاينتج عن شنوذ كروموزومى. لكن نتائج كلاينفلتر كانت قد فتحت القضية ثانية عند بنروز. كان بنروز يعرف بوجود شخص كلاينفلتر وداون في نفس الوقت، بمستشفى هاربر بيرى، كُشف أثناء بحث بدأه هناك فى خريف ١٩٥٨ عن الذكور الموجبة الكروماتين والانات السالبة الكروماتين. في خطابه إلى هالدين بعد أشهر كتب يقول: «طبيعي أننى رأيت فوراً أن أجرب حظى مع المغولى الكلاينفلتر».

كان تشارلس فورده مستعداً ومتهففاً على إجراء التحليل الكروموزومى، لكن الأمر تطلب بعض الوقت حتى أمكن الحصول على موافقة الأقارب بالحصول على خلايا نخاع العظام منه تحت التخدير. ثم حدث أن شُغلت إمكانات المستشفى بالكامل لمدة ثلاثة أسابيع، بدءاً من أواخر فبراير ١٩٥٩ بسبب انتشار وباء الانفلونزا الآسيوية الخبيث. وفى هذا الوقت تسللت إلى انجلترا أنباء بأن جيروم لوجين - الفرنسى الشاب العالم فى وراثة الانسان - قد توصل إلى شيء ذى قيمة عن الطاقم الوراثي لتناذر داون.

\*\*\*

بدأ لوجين عمله فى الوراثة عام ١٩٥٢ عقب تخرجه بوقت قصير بعد أداء الخدمة العسكرية ، ليعمل مع رايموند تيربين بمستشفى سانت لويس بباريس. كان تيربين هو أستاذ طب الأطفال بجامعة باريس، وكان أحد القلائل فى فرنسا آنذاك المهتمين بوراثة الانسان. كانت المستشفى تحمل عدداً من مرضى تناذر داون، وحمل لوجين مسئولية الاشراف عليهم. لم يكن تيربين أو لوجين يصدق ما افترضه جون لانجون داون أصلاً، بأن ضحايا هذا المرض هم ردة الى «سلالة» مغولية. شاهد لوجين خلال عمله الاكلينيكي طفلاً من أطفال داون من الهند الصينية ولاحظ أن شكله يختلف بوضوح عن أقرانه الطبيعيين من تلك المنطقة. التناذر يظهر بوضوح بين الشرقيين كما بين القوقازيين. شك لوجين فى أن لتناذر داون علاقة بالآليات الوراثية. ومثل العديد غيره من الأطباء عندما يواجهون بمثل هذه الأفكار الغامضة، شرع فى دراسة متقدمة للحصول على الدكتوراه فى العلوم مع التركيز على الكيمياء الحيوية والوراثة.

لكن التقشف في فرنسا مابعد الحرب قد جعل من مهمة البحث أمرا صعبا: لم يكن للوجين معمل، أو ميكروسكوب، وإنما حجرة ليس بها ماء جار. ففكر، أى بحث تجريبي يمكنه أن يجريه تحت هذه الظروف؟ وقرر أن يركز على بصمة كف مرضى داون.

في عام ١٩٥٣ فحص لوين هيئة خطوط الكف لثلاثة وتسعين من مرضى داون، ولثلاثين وستة وأربعين من أقاربهم، ولجموعتين كبيرتين من سكان باريس، أخذتا - للمقارنة - عشوائيا، سوى أن احدهما كانت مقسمة بالتساوي بين الجنسين. قيّم لوجين أشكال الخطوط كميّا، وتوصل إلى دليل رقمي عن درجة وجودها سويا في الكف، فوجد أن لمرضى داون تكرارا لتصاحب خطوط الكف الشاذة أعلي بوضوح من كل من مجموعتي المقارنة. كان هذا يعني عند لوجين أن تناذر داون لا بد أن يتضمن نوعا من التغير الوراثي العميق. كان من بين خطوط الكف التي وجدها في هؤلاء الأشخاص خط يسمى «الغضن القردى». لم يكن لوجين يعرف الكثير عن علم الرئيسات، لكنّ خطر له أنه قد يصل إلى مفتاح هذا التغير العميق إذا فحص صورة خطوط الكف في النسانيس والقردة - لاسيما أدها رتبة.

مضى لوجين إلى متحف التاريخ الطبيعى بباريس ليقيس أشكال خطوط الكف بالقردة والنسانيس المحفوظة هناك. اتضح له أن خطوط الكف في الانسان الطبيعى لاتشبه على الاطلاق مايوجد بالقردة الدنيا، أو حتى الشبيهة بالانسان - الأورانج تان، الغوريلا، الشمبانزى. لكنه لاحظ تشابهات غير عادية بين كف داون وكف القردة الدنيا - مثل قرد مانجابى والمكأك. افترض لوجين أن الفروق بين خطوط الكف في القردة الشبيهة بالانسان والقردة الدنيا لا بد وأن قد نتجت عن تجمع لتغيرات وراثية عديدة في جينات مفردة على المدى الزمنى الطويل للتطور. تصور أيضا أن خطوط كف داون لا بد وأن قد نتجت عن فرق بوليجينى بين مرضى داون وبين الانسان الطبيعى - حدّث لافى زمن تطورى وإنما في جيل واحد، من الأب إلى ابنه أو ابنته. رأى لوجين أن التغير اللازم لا بد أن يتضمن الجزء من المادة الوراثية المعروف آنئذ بالحجم الكبير الذى يسمح بحمل رسالة بوليجينية - الكروموزوم.

هنا تحول ذهن لوجين إلى الصورة الفردانية ذات الأربعة لذباية الفاكهة. (يعرف السيتوراثيون الصورة «الفردانية» بأنها تلك الخلايا التى تحمل فقط نصف العدد الطبيعى من الكروموزومات. مثل جاميطات الثدييات، أما اسم الصورة الفردانية ذات الأربعة فيرجع

إلى حقيقة أن الحشرات من هذه الصورة تحمل كروموزوما واحدا من كل من الأزواج الأربعة من كروموزومات الحشرة الطبيعية). وذبابة الفاكهة ذات الأربعة لها خصائص شاذة متعددة، مثل الشعر الرقيق والجسم القصير، وطول فترة اليرقة. والخصيصة الواحدة من هذه لاتعلن عن ذات الأربعة، إنما هي جميعا تشكل التناذر، تصور لوجين أن ذات الأربعة هي شكل من «الذبابة المغولية». فكما أن «الذبابة المغولية» ينقصها كروموزوم، فكذا رأى لوجين عام ١٩٥٤ أن مرضى تناذر داون لا بد أن ينقصهم أيضا كروموزوم.

في هذا الوقت كان لوجين قد انتقل مع مجموعة تيربين الى مستشفى تروسوه. أراد أن يفحص كروموزومات مرضى داون، لكنه لم يكن يعرف التقنيات السيتوراثية، ولم يتمكن من العثور في باريس علي واحد يعرفها. ثم أنه لم يكن ثمة تمويل لإجراء البحث، وكانت التسهيلات العملية بالمستشفى محدودة. وعلى ذلك فقد تحول إلى مواضيع أخرى مختلفة - وأساسا إلى موضوع الوراثة الاشعاعية التي كان من السهل على تيربين في أواسط الخمسينات أن يمولها. وطيلة هذا الوقت كانت فكرته الكروموزومية تدور في ذهنه، وكان يأمل أن يتمكن من اختبارها، لاسيما بعد أن نشر عمل تيو وليفان.

أتاحت له الفرصة عام ١٩٥٧ عندما وصلت مارتى جوتيه إلى عيادة تيربين، وكانت هذه متخصصة في أمراض القلب، وقد دربت حديثا على زراعة الأنسجة. خولها تيربين أن تستخدم التقنية بالتعاون مع لوجين. وفي وقت ما حول ربيع ١٩٥٨ زرعت جوتيه أنسجة مأخوذة من الصفاق الفخدى (النسيج الضام الأملس الذي يغطى العضلة) لثلاثة من مرضى داون بمستشفى تروسوه. استعمل لوجين التقنيات السيتوراثية الجديدة في تحضير الأطقم الوراثية، وفحصها بميكروسكوب كان معمل البكتريولوجيا بالمستشفى قد كهنه. كان الميكروسكوب قديما حتى تطلب منه ضبط تروسه أن يحشر بينها قطعة من الورق الفضى الذي تغلف به الحلوى، قام بتصوير الأطقم الوراثية بجهاز استعاره من قسم الباثولوجيا، وتوقع أن يلحظ غياب كروموزوم - مثل «الذبابة المغولية» - لكنه رأى أن لمرضى داون سبعة وأربعين كروموزوما، لاسيما وأربعين!

تسأل لوجين عما إذا كان هذا الكروموزوم الزائد مميذا حقا لمرض داون، أم أنه من صنع زراعة الأنسجة. فالمعروف أن مزارع الأنسجة إذا شاخت ظهر بها شنود كروموزومى. لكن

عمر هذه المزرعة عندما أخذ عيناته لم يكن قد تعدى الشهر - وهذا وقت، في رأيه، أقصر من أن تظهر خلاله ظاهرة الشيخوخة. أثار قلقه بحث نشره ماسيو كودانى، السيتوراثى الأمريكى الذى كان يعمل عندئذ بوكالة كارثة القنبلة الذرية باليابان، ادعى فيه أن عدد الكروموزومات في بعض الأشخاص الطبيعيين قد يكون ٤٧. إذا كان كودانى صحيحا فإن الكروموزوم «الزائد» الذى وجدته فى مرضاه قد لا يكون زائدا على الاطلاق، وقد لا يكون متعلقا بتناذر داون. فى محاضرة ألقاها لوجين فى جامعة ماكجيل فى سبتمبر ١٩٥٨، مباشرة بعد المؤتمر الدولى العاشر للوراثة الذى عقد بمونتريال، تراجع عن شكوكه، وعرض صور الأطقم الوراثية الثلاثة لمرضى داون، وقدم اقتراحه بأن سبب التناذر هو كروموزوم زائد. وبدا أن معظم مستمعيه لم يصدقوه.

بعد أن عاد إلى باريس قام بتحضير أطقم وراثية من خلايا ٨ من المرضى العاديين بمستشفى تروسوه - ووجد أن كلا منها يحمل ٤٦ كروموزوما. كان لا يزال متلهفا على نشر نتائج داون، وأخيرا نشرها فى يناير ١٩٥٩ بمجلة أكاديمية العلوم الفرنسية. ثم وبعد منتصف مارس نشر نتائج فحص تسعة أطقم وراثية لمرضى داون، وجادل بثقة أكبر بأن سبب التناذر هو كروموزوم زائد.

\*\*\*

فى هذا الوقت تمكن التجمع بمستشفى هابربيرى بانجلترا من الحصول على عينة من نخاع عظام المغولى الكلاينفلتر (حدد أورلانو ج. ميلر، الطبيب الشاب الذى كان آنئذ بمعمل جالتون فى منحة من مجلس السكان، حدد وقت اتمام ذلك فى الفترة ما بين ١٩ مارس و ٢٣ مارس ١٩٥٩). أرسل نصف العينة إلى فورد فى هارويل الذى يتذكر أنه عثر على كروموزوم داون الزائد (بالإضافة - بالطبع - إلى كروموزوم س الزائد لكلاينفلتر) بعد يومين بالضبط من معرفته بنتائج لوجين. وفى جالتون كشف ميلر وأورسولا ميتفوخ نفس الشذوذ الكروموزومى فى نصف عينة النخاع التى وصلتها. ثم أضيفت بيانات أخرى مؤكدة من إدنبره حيث كانت جاكوبس وزملاؤها - دون أن يعرفوا أيضا بأبحاث لوجين - قد بدأت فى فحص كروموزومات مرضى داون بسبب قابليتهم للإصابة بسرطان الدم. حركت الأخبار عن نتائج داون رئيس كلية الجامعة بلندن فى شهر مايو فأرسل مذكرة إلى بنروز يقول فيها «إن هذا بلا شك حدثٌ من

أهم الأحداث التي تمت في الدراسات الوراثية منذ زمن طويل». ولقد كان هكذا فعلا. أشار بنروز بعد أشهر قليلة أن الوقائع التي تمت في العام الماضي ترقى إلى مرتبة «تقدم هائل في علم وراثة الإنسان» مضيفا أنه وجد في «صورة الخلية المأخوذة من الرجل وبها كروموزومان زائدان يمكن عن طريقهما التنبؤ بمستوى الذكاء وبالصفات السلوكية والجنسية، وجد فيها من الإثارة قدر ما في صورة لظهر القمر».

على أن الشك كان لا يزال قائما بالنسبة لطبيعة كروموزوم داون الزائد. رأى بنروز أنه واحد من ثلاثي كروموزومي - نقصد وجود ثلاثة (لا اثنين) من أحد الكروموزومات الأوتوزومية الاثنى والعشرين. لم يكن لوجين متاكدا - لاهو ولا غيره من البعث الآخرين - من أن الأمر هو بالفعل هكذا، أو أنه مجرد قطعة كروموزوميه زائدة من مصدر مجهول، لكن، في خلال عام ثبت أن الشذوذ يأتي فعلا عن وجود ثلاثية من الكروموزوم رقم ٢١ (وكان قد تم الاتفاق في مؤتمر للوراثة عقد في دنفر كلورادو في أبريل ١٩٦٠ على ترقيم الكروموزومات تبعا لتدرج أحجامها بحيث يعطى الرقم ١ للكروموزوم الأكبر).

ثم أثبت الباحثون عام ١٩٦٠ بالسويد، ومعهم بولاني وفورد، وبنروز وآخرين في إنجلترا، أن شكلا معينا من هذا الثلاثي يفسر عددا محدودا من الحالات المتكررة من تناذر داون في بعض العائلات. تنتج هذه في بعض الناس بسبب ما يسمى الانتقال الكروموزومي - وهو في هذه الحالة التصاق أحد كروموزومي ٢١ بالكروموزوم ١٤. فإذا ما انتقلت إلى الجنين جاميطة تحمل مجموعة ١٤ - ٢١ بجانب كروموزوم ٢١ الآخر، فسيحمل الجنين الكروموزومين ٢١ العاديين بجانب كروموزوم ٢١ الملتصق بالكروموزوم ١٤. أما إذا نقلت الجاميطة إلى الجنين فقط وحدة الكروموزومين ٢١ - ١٤ فسيكون الطفل طبيعيا. ولكن لما كان هذان الكروموزومان ملتصقين فسيكون هذا الطفل الطبيعي حاملا ومن الممكن أن يكون نسله من ثلاثي الكروموزوم. كان اكتشاف أن «المغولية» تنشأ عن مثل هذه الحوادث الخلوية سببا في القضاء على فكرة ارتباطها بالارتداد إلى أصل متخلف. حث لوجين وبنروز وغيرهما علنا على أن يلغى الاسم القديم (المغولية) الذي يحمل مسحة من العنصرية وأن يستبدل به اسم «تناذر داون»، أو اسم «الثلاثي - ٢١».

نشأ هذا التحول الحاد في الوراثة السيتولوجية البشرية عن معالجتين مختلفتين: المذهب

العقلانى الديكارتى للوجين على أحد شاطئى القنال والمذهب التجريبي البريطانى على الشاطئى المواجه، ولكنهما اشتركا سويا فى إضاعة منطقة هائلة غير مطروقة على الخريطة السيتوراثية البشرية. حلل تشارلس فورد عينة من نخاع عظام تيرنر أرسلها له بولانى، وأذاع عام ١٩٥٩ أن نساء تيرنر - كما توقع بولانى - ينقصهن كروموزوم س ثان، كما أذاع فى عام ١٩٦٠ أن عيوباً أخرى تظهر عند الولادة تنتج عن شنوذ كروموزومى. واتضح أنه من الممكن أن تستزرع الكرات الليمفاوية بالدم لتستخدم فى تحليل الطاقم الكروموزومى - وهذا تقدم تقنى جعل الدراسات الكروموزومية للانسان فى متناول كل من يود من العلماء والأطباء. وعن الآلية الوراثية أعلن بنروز فيما بعد أن «الأخطاء فى التعليمات إذا ما كانت ناتجة عن جينات مفردة فستكون أصغر من أن ترى. إنها تشبه الأخطاء المطبعية، أما الشنوذ الكروموزومى فيشبه أخطاء تجميع الكتاب وتجليده». وعلى بداية الستينات كان وراثيو الانسان وقد سلّحوا بالتقنيات السيتوراثية اللازمة لاكتشاف أخطاء التجميع والتجليد.

\* \* \*

اندفعت قُدماً، ويقوة، حركة الاستكشاف فى المجالات الجديدة، ليس فقط فى الوراثة السيتولوجية للانسان وإنما أيضاً فى الوراثة البيوكيماوية، لتجذب الكثيرين وبأعداد متزايدة، فيتعاضم ماكان الآن مجتمعاً نولياً مزدهراً بهذا الفرع من العلوم، ليضم علماء من معظم دول غرب أوروبا، بجانب اليابان وأمريكا اللاتينية. لاحظ فيكتور ماكوزيك ضاحكاً أن أطباء القلب يختصون بعضو هو القلب، وأطباء الأمراض العصبية بعضو هو الجهاز العصبى، وأطباء الكلى بعضو هو الكلى، أما أطباء الوراثة فبالكروموزوم «عُضُوناً»، بعد اكتشاف «الثلاثى - ٢١». على أن مجال وراثة الانسان كان يمتلىء أيضاً بجيش من المتخصصين، العلماء فى فروع متباينة أصبحت ضرورية للبحث فى الموضوع.

انتُخب ج. ب. س. هالدين رئيساً للمؤتمر الدولى الثالث لوراثة الانسان الذى سيعقد بشيكاغو عام ١٩٦٦. لكنه مات بالسرطان قبل انعقاد المؤتمر فالت الرئاسة إلى بنروز الذى انتهز الفرصة ليزجى تقديره وثناؤه لصديقه القديم، ويسجل التغير الذى حدث بالحقل الذى حرثاه سوياً: «قبل أن أعمل بكلية الجامعة، كنت أعتقد أن معمل دراسة وراثة الانسان لا بد أن يضم خبراء فى القياس الانثروبولوجى، وفى الاحصاء، وفى الباثولوجيا الاكلينيكية،

والسيتولوجيا، والكيمياء الحيوية، وعلم الأمصال. أما الآن فإن المركز المثالي لابد أن يضم فرقا من كل هذه الأفرع العلمية، كما لابد أن يضم أيضا البيوفيزيائيين، وعلماء الإنزيمات، وعلماء الأجنة، وعلماء الميكروسكوب الالكتروني. لقد نما علم وراثته الانسان من مجرد هواية هادئة، مجرد تجميع للأنساب ومعدلات الأمراض والتشوهات، ليصبح واحدا من أكثر مجالات العلوم تعقيدا وبراعة. عندما سألت باحث جديد من ثلاثين عاما عما إذا كنت أنصح بالدراسة في الموضوع أصلا، أجبت بأنه بالرغم من أن الأمور علي ما يبدو تتطور ببطء، فإنني أتوقع انفجارا سريعا. وهاقد حدث الانفجار!.