الفصل الثامن

الفحص الفرزي الوراثي والعلاج الجيني للبشر

توقى الأمراض الوراثية البشرية

هناك آلاف من الأمراض البشرية التى ترجع إلى خلل فى الجينات. والكثير من هذه الحالات تعد شديدة وخطرة. والكثير منها لا يمكن الشفاء منه أو حتى معالجته علاجاً مباشراً ـ أى بمثل ما تعالج العدوى البكتيرية بمهاجمتها بمضاد حيوى. وأقصى ما يمكن هو التخفيف من بعض أعراض المرض. وكمثل فإن تراكم المخاط الذى يصاحب التليف الحوصلى يمكن تحسينه وإن كان ذلك فحسب عن طريق علاج طبيعى مؤلم ومتكرر. وأحد الأهداف الرئيسية للبحوث الحالية هو أن هذه الحالات يمكن تناولها بالعلاج «بالجينات» ـ أى بإحلال أو إصلاح الجين المختل وظيفيا. وهذا أمر يمكن التوصل إليه، ليس بالتدخل فى دنا الموجود فى خلايا البويضات أو الحيوانات المنوية (العلاج الجينى للخط الجرثومى) كما يحدث فى إنتاج الحيوانات عبر الجينية، وإنما يكون التوصل إليه بتعديل الجينات فى أنسجة معينة فى الجسم (العلاج الجينى للخلايا الجسدية).

والعلاج الجينى للخط الجرثومى لا يعد من الأهداف الشرعية للطب البشرى، على الأقل فى المستقبل المنظور. فالعلاج الذى من هذا النوع وإن كان يمكن أن يطرح أملا فى تخليص عائلة من أحد الأمراض الوراثية الخطيرة، إلا أنه يثير قضايا

أخلاقية خطيرة. وفوق ذلك فإنه ليس ضرورياً حيث أن تشخيص ما قبل الغرس هو وإنتخاب الأجنة يصلان بنا إلى نفس الهدف وبطريقة أكثر بساطة وأمنا. أما العلاج الجينى للخلية الجسدية فهدفه من حيث المبدأ هو التغلب على الأمراض الخلْقية الناتجة عن خلل فى جينات وظيفتها الطبيعية هى أن تنتج إنزيمات معينة أو بروتينات أخرى. وأحد أمثلة ذلك هو أنيميا الثاليسيميا التى تحدث عندما تفشل خلايا نخاع العظم المقدر لها أن تصبح خلايا حمراء فى إنتاج القدر الكافى من الهيموجلوبين. ويحدث هذا بسبب خلل فى واحد من جينات الجلوبين الرئيسية. وفى هذه الحالة، كما فى حالات خلل الجينات فى الأنسجة الأخرى، يكون الهدف هو إعادة القدرة على إنتاج البروتين الناقص بتصحيح أو تعويض الخلل الجينى المسبب للحالة.

والعلاج الجينى للخلية الجسدية يساعد فقط الفرد الذى يجرى علاجه. ومن الناحية الأخرى فإن العلاج الجينى للخط الجرثومى سيصحح الخلل الجينى فى الخلايا الجرثومية، وبالتالى فإنه سيمنع المرض فى أجيال المستقبل. وسيتم إدخال جين يقوم بوظيفته بالكامل للداخل من خلية البويضة المخصبة أو داخل جنين مبكر جداً بما يؤكد أن هذا الجين سوف ينسخ عندما تنقسم الخلايا، وسيكون بهذا موجودا عمليا فى كل خلايا الفرد الكامل النمو. وأى خطأ فى العلاج الجينى للخط الوراثى قد يؤدى إلى ما يقابله من شذوذ يظهر فى كل خلايا البالغ فى السياق المناسب.

وقد شهد عام ١٩٩٠ إعلان أول خطوات متماسكة فى العلاج الجينى للخلايا الجسدية. وقد انبثقت أوجه التقدم هذه عن برنامج بحث أوسع بشأن عمل خريطة للعيوب الوراثية وطرائق فرزها. وبالتالى، فإن من المناسب قبل مناقشة العلاج الجينى الذى أثار اهتماماً عظيماً، أن ننظر أحد أوجه التناول التى أدت بالفعل إلى تخفيف عبء المعاناة التى تسببها أمراض التليف الحوصلى، وأنيميا الثاليسيميا، وحثل ديوكين العضلى، وغير ذلك من الأمراض الوراثية.

وأول جزء من طريقة التناول هذه التى تنقسم إلى جزئين، هو تحديد موقع الجينات المسئولة عن هذه الحالات، أو على الأقل تحديد موقع جينات واسمة تكون وثيقة الإرتباط بالجين المعنى. والجزء الثانى هو الفحص الفرزى للخلايا الجينية فى وقت مبكر من الحمل بحثا عن هذه الواسمات أو الراقمات (الفحص الفرزى ما قبل الولادة). وبضم هذين التكنيكين، فإنها معا يجعلان من الممكن التعرف على الأجنة المصابة، وبالتالى منع المرض بأن يجهض الحمل إذا اختار ذلك الزوجان المعنيان. وسوف نبدأ بالفحص الفرزى ما قبل الولادة لأن وسائله أكثر إكتمالا عن قدرتنا على تحديد موقع الجينات المسببة للمرض، ولأن هذه الوسائل تمدنا بمعلومات مفيدة حتى قبل التحديد الدقيق لتتابعات دنا الخاصة المسئولة عن أمراض معينة.

الفحص الفرزى ما قبل الولادة:

فى الحالات التى يكون لها تاريخ عائلى لخلل مندلى، أو شذوذ كروموزومى متوارث، أو عندما يكون الزوجان قد أنجبا من قبل طفلا معيبا، أو عندما تكون الأم فى سن فوق الخامسة والثلاثين (وبالتالى فهى أكثر تعرضا لأن تنجب طفلا مصابا بمتلازمة داون)، فى هذه الحالات يتم عادة عرض وسائل التشخيص قبل الولادى. وهذه الوسائل يمكن أن تمدنا بنتائج تؤدى إما إلى طمأنة الوالدين، أو إلى إعطائهما معلومات يستطيعان بناء عليها أن يتخذا قرارهما بإجهاض أو عدم إجهاض الحمل.

و «البذل الأمنيوسى» وسيلة راسخة لتشخيص ما قبل الولادة، ويتم إجراؤه عند الأسابيع ١٥ ـ ١٦ من الحمل. وفيه يستعمل المسح بالأشعة فوق الصوتية لتحديد موقع المشيمة، ثم يسحب من التجويف الأمنيوسى كمية صغيرة من السائل الأمنيوسى وذلك من خلال إحدى الإبر. وبالإضافة إلى إجراء تحليل كيماوى للسائل بحثا عن المواد التى تدل على حالات مثل شق العمود الفقرى، فإنه يمكن أيضا تزريع الخلايا الأمنيوسية (التى يطرحها جلد الجنين) ثم تفحص كروموزوماتها لإثبات أو نفى متلازمة داون. والسائل الأمنيوسى يمدنا أيضا بدنا الذى يمكن فحصه

للكشف عما تم التعرف عليه الآن من أغلاط الأيض الموروثة وغير ذلك من الحالات ذات الأساس الوراثى، وكلها حالات تتزايد عددا.

أما «أخذ عينة من الخمل المشيمية» فهذه وسيلة قد أدخلت فى وقت أحدث، وتؤدى نفس وظيفة البذل الأمنيوسى. على أن لها ميزة مهمة تفوق ما للبذل الأمنيوسى، وهى أن هذه الطريقة يمكن إجراؤها فى وقت أكثر تبكيراً بما له أهميته، أى فى الشهور الثلاثة الأولى من الحمل، بكل ما لذلك من المزايا الإكلنكية والنفسية فيما لو وجب إتخاذ قرار بالإجهاض. والخمل المشيمية هى جزء من المشيمة المتنامية، ويمكن أخذ عينة منها بإستخدام إبرة بذل، إما من خلال المهبل، أو من خلال البطن، وذلك فى وقت مبكر إبتداء من ٨ أسابيع حتى ١١ أو ١٢ أسبوعا. ولما كانت الخلايا المخملية المشيمية مستقاة من البويضة المخصبة، فإنها تستطيع أن تعطينا إرشادا موثوقا به بالنسبة للتكوين الوراثى للجنين: على أن إحدى مضار هذه الطريقة هى أنها مصحوبة بمعدل للإجهاض التلقائى أعلى مما يصاحب البذل الأمنيوسى. فالبذل الأمنيوسى يزيد من نسبة خطر الإجهاض بما يقرب من ١ بالمائة بينما أخذ عينة الخمل المشيمية يزيد بما يقرب من ٤ فى المائة.

ويمكن أيضا تحديد جنس الجنين بتحليل الخلايا التى نحصل عليها بإستخدام أى من التكنيكين. ورغم أنه يمكن للوالدين إستغلال النتائج فى إختيار جنس وليدهما لأغراض غير طبية، إلا أن الهدف الرئيسى هو مساعدتهما فى إتخاذ قرار بشأن الإجهاض فيما إذا كان يحتمل أن تنجب الأم طفلا مصابا بحالة من الحالات التى تتقرر حسب أحد كروموزومى الجنس. وكمثل، فإن هناك أمراض معينة مصحوبة بجين شاذ محمول على كروموزوم إكس، وفى هذه الحالات قد تكون معرفة جنس الجنين مفيدة حين لا يتاح اختبار آخر أكثر خصوصية (من نوع الاختبارات التى سنذكرها فى الفقرة التالية).

المجسات، والواسمات، والطرائق الكاشفة الأخرى:

ثمة طريقة تحليل بالإرتباط تعتمد على مدى توارث جينات معينة معاً، وتتيح هذه

الطريقة تحديد مواقع الجينات الطافرة فوق الكروموزومات البشرية والتى تكون مسئولة عن أمراض وراثية معينة. ويتطلب هذا التكنيك وجود أجيال عديدة وأعداد كبيرة من الأفراد، وبالتالى فهو تكنيك أصعب كثيرا عند تطبيقه على أفراد البشر بدلا من ذباب الدروزوفيليا أو نبات البسلة. ومع ذلك فقد تم تحديد موقع جينات كثيرة بهذه الطريقة ثم نسخت خضريا وتم تحديد تتابعات دنا الخاصة بها. وهذا يجعل من الممكن إنتاج مجسات دنا المقابلة لها، بما يسهل التعرف عليها على نحو حاسم.

وهناك أمراض كثيرة أخرى لم يتم بعد تحديد جيناتها، وإنما رسمت خريطة تقريبية لمواقعها على الكروموزومات. وهذه الجينات يمكن أيضا التعرف عليها بإستخدام واسمات من دنا مرتبطة بها، وإن كان هذا على نحو أقل تأكدا. ومما نهدف إليه أن نعرف بحلول نهاية القرن مواضع كل الجينات البشرية، وأن يتم تحديد التتابع فى كل الجينات المهمة إكلنكيا، وذلك من خلال مشروع الطاقم الوراثى البشرى.

الفحص الفرزى لأمراض الهيموجلوبين:

تتنبأ منظمة الصحة العالمية أنه بحلول عام ٢٠٠٠ سيكون ٧ فى المائة تقريبا من سكان العالم حاملين لأهم أنواع أمراض الهيموجلوبين غير السوى. وهذه حالات خطيرة تنجم عن فشل الهيموجلوبين الموجود فى الخلايا الحمراء فى أن يحمل الأوكسجين إلى الأنسجة بالطريقة الطبيعية. وهذه الأمراض هى أكثر الأمراض الوراثية شيوعا بين البشر. ولما كانت وسائل العلاج هنا أبعد من أن يكون مرضية، فإن التناول الحالى هو محاولة تجنب ولادة أطفال مصابين. وبالتالى فإن الوسائل الرئيسية لمكافحة هذه الأمراض فى المستقبل المنظور ستظل من خلال تشخيص ماقبل الولادة الذى يعقبه إجهاض الحمل، وكذلك بالكشف عن حاملى المرض.

وفى بعض الأمراض مثل أنيميا الخلية المنجلية، تقع مسئولية المرض على وجود شذوذ فى بنية جزىء الهيموجلوبين. ومن الناحية الأخرى فإن حالات الثاليسيميا

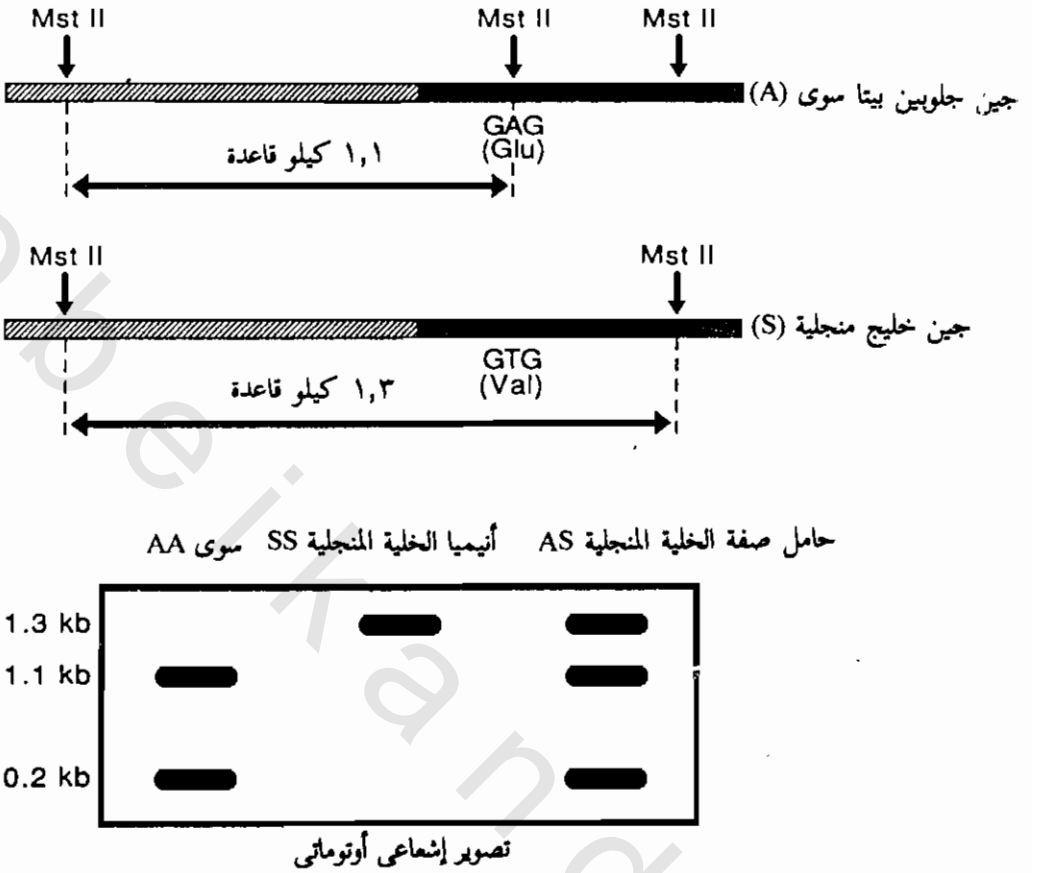
تظهر عندما يحدث فى سلسلة أو أكثر من السلاسل الأربع الجلوبينية التى تكوّن جزئ الهيموجلوبين (وهى إثنان من نوع ألفا وإثنان من نوع بيتا) أن يتم تكوينها بمعدل أبطأ، مما يؤدى إلى عدم توازن فى السلاسل. ففى ثاليسيميا ألفا نجد أن إنتاج سلاسل جلوبين ألفا إما غير موجود (ألفا صفر) أو هو منخفض (ألفا +). والأفراد الذين لديهم صفة ثاليسميا ألفا صفر ينقصهم كلا جينى جلوبين ألفا فوق واحد من الكروموزومات (وتكون الجينات الأربعة ناقصة فى حالة أصالة اللاقحة). وفى حالة صفة ثاليسيميا ألفا + يتوقف نشاط جين واحد لجلوبين ألفا (إما بالنقص أو الطفر)، ويظل الآخر سليما. وقد وجدنا أكثر من ٩٠ طفرة مختلفة تسبب ثاليسيميا بيتا. وهى إما أن تمنع تكوين سلاسل جلوبين بيتا (بيتا صفر) أو تقلله (بيتا +). ولنلاحظ أنه بينما تختلف هذه الطفرات إحداها عن الأخرى (بما ينتج عنه تراكيب وراثية مختلفة) فإن النتيجة النهائية (الصفة الظاهرة) يمكن أن تكون متماثلة بالضبط.

وقد تم فى السنوات الحديثة إحراز أوجه تقدم لها قدرها فى وسائل تشخيص ماقبل الولادة لأمراض الهيموجلوبين غير السوى، والكثير من هذه الأبحاث كان رائدها هو سير دافيد ويذرول وزملاؤه فى مستشفى جون رادكليف بأوكسفورد. وأوجه التقدم هذه فى التشخيص الوراثى قد بنيت على التكنيكات الأقدم التى تتعرف على الأشكال غير السوية للهيموجلوبين فى خلايا الدم الحمراء، وهى خلايا يتم الحصول عليها بتمرير إبرة داخل المشيمة أو الحبل السرى لسحب الدم. وقد كان لهذه الوسائل فعاليتها (فقد نتج عنها مثلا، هبوط واضح فى معدل ولادة حالات ثاليسيميا بيتا ذات اللاقحة الأصلية فى قبرص)، ورغم هذا فإن لهذه الوسائل أحد المساوئ الكبيرة، وذلك أنها لا يمكن إستخدامها إلا فى وقت متأخر فى فترة الأشهر الثلاثة الثانية من الحمل. أما عندما نركز على الجينات بدلا من التركيز على ما تنتجه من هيموجلوبينات، فإننا نستطيع إتخاذ طرائق التناول الأحدث وذلك حتى قبل أن تكون الخلايا الحمراء متاحة كعينات تؤخذ. وأول أوجه التقدم هذه هو ما تم فى أواخر السبعينيات بإستخدام خلايا السائل الأمنيوسى التى يجرى الحصول عليها

مبكرا فى فترة الأشهر الثلاثة الثانية. كما تم أثناء أوائل الثمانينيات أول تشخيصات ناجحة على دنا الخمل المشيمية التى يتم أخذ عيناتها فى فترة الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

وعندما يتاح لنا أحد المجسمات الجينية ذات الخصوصية، يكون تشخيص ما قبل الولادة بسيطا نسبيا. وتتضح لنا هذه القاعدة فى حالات أنيميا الخلية المنجلية، التى يسببها أن أحد الأحماض الأمينية، وهو حمض الجلوتاميك، يحل مكان حمض الفالين عند موقع معين فى سلسلة جلوبين بيتا. ويمكن تشخيص هذا المرض بالكشف عن الطفرة المختصة به فى خلايا الخمل المشيمية. فيقوم أحد فنى المعمل بإستخلاص دنا من الخلايا ويضيف إنزيم الأندونيوكلييز التحديدى الذى يقطع الجين عند كودون حمض الجلوتاميك. ثم يوضع «مهضوم» دنا فوق جيل لفصل الشظايا ذات الأحجام المختلفة، وتعامل هذه بمجس مرقوم يسبر وجود جين الجلوبين. ثم يكشف لنا فيلم أشعة عن النتيجة. فإذا كان الهيموجلوبين سويا فإن إنريم الأندونيوكلييز سيقسمه إلى قطعتين، كل منهما تتهجن مع المجس. وينتج عن ذلك شريطان قاتمان. أما إذا كان الهيموجلوبين من نوع الخلية المنجلية فإنه لن ينقسم، وبالتالى لن يكون هناك سوى شريط واحد قاتم (انظر شكل ١ ، ٨).

وفى حالة ثاليسيميا ألفا، يمكن استخدام الفشل فى التهجين مع مجسات جين ألفا جلوبين لإثبات نقص الجين فى حالة أصالة اللاقحة. على أن التشخيص فى معظم حالات أمراض الهيموجلوبين غير السوى يعتمد على التعرف على تباينات طول شظايا التحديد أو (الرفلبات) Restriction Fragment Length Polymor-physm (RFLP). أما حالات ثاليسيميا بيتا فإن تشخيصها أصعب بسبب العدد الكبير للطفرات التى تسبب المرض. وإذا كان علينا أن نستخدم تحليل دنا لتشخيص ما قبل الولادة، فإنه يجب دراسة كل عائلة بمفردها لتحديد طبيعة الطفرة ـ وإن كانت توجد مجسات معينة مخصوصة تفيد فى العشائر التى تشيع فيها طفرات معينة.



شكل (١ ، ٨) تشخيص ما قبل الولادة لأنيميا الخلية المنجلية

بإستخدام إنزيم تحديد Msr II

وفى سردينيا مثلا حيث معظم حالات ثاليسيميا بيتا ناجمة عن طفرة فى منطقة اللغو عند موقع معين على جين سلسلة بيتا، سجل فريق للبحث أنه قد استخدم مجسا جينيا معينا للتعرف على ٩٤ زوجا لديهم هذه الطفرة وذلك من بين ١٩٣ حالة حمل معرضة لخطر حمل جنين أصيل اللاقحة بالنسبة لثاليسيميا بيتا صفر. وفى بلد مثل المملكة المتحدة حيث السكان من المهاجرين المعرضين لخطر أمراض الهيموجلوبين، تنتمى أصولهم لمنطقة البحر المتوسط وشبه القارة الهندية والشرق

الأوسط وأماكن أخرى، وحيث يتضمن هؤلاء أفراداً فيهم مدى واسع من طفرات الثاليسيميا المختلفة، فى بلد كهذا تكون مهمة إجراء التشخيص والفرز ما قبل الولادة مهمة أصعب كثيرا.

تشخيص ما قبل الولادة بإستخدام الرفلبات:

عندما يكون من المتاح وجود مجس جينى خصوصى كما فى حالة مرض الخلية المنجلية، يصبح تشخيص ما قبل الولادة مسألة سهلة نسبيا. أما فى حالة مرض هنتنجتون فإنه يلزم تكنيك مختلف تماما للفحص الفرزى. وهذا المرض بلاء يصيب الجهاز العصبى المركزى إصابة تظل تطرد تقدما، ويتميز بحركات لا إرادية، وفقدان السيطرة على الجهاز الحركى، مع عته ذهنى، وتظهر الأعراض عادة فى العقد الرابع أو الخامس من العمر. وما من علاج للمرض. وكل ما يمكن عمله هو مداواة لتخفيف الأعراض، وتظل الأعراض تتقدم حتى يموت المريض بعد ١٥ ـ ١٧ سنة ومرض هنتنجتون يتم توارثه كصفة وراثية سائدة، مما يعنى أن كل ابن وابنة للشخص المصاب لديه احتمال من ٥٠ فى المائة لأن تظهر الحالة عليه.

وتشخيص ما قبل الولادة لمرض هنتنجتون يعتمد على تكنيك تم إبتكاره فى أواخر السبعينيات، وهو تكنيك زاد كثيرا من تعجيل قدرتنا على رسم خريطة للجينات البشرية. وهذا التكنيك يستغل على نحو بارع ما يوجد من أوجه الإختلاف (تعدد الأشكال) فى تتابعات دنا غير المشفرة والتى توجد مبعثرة خلال كل الكروموزومات البشرية. وبعض أوجه الإختلاف هذه التى تعرف بأنها تباينات طول شظايا التحديد، تقع فى الأماكن التى تقصّها إنزيمات التحديد.

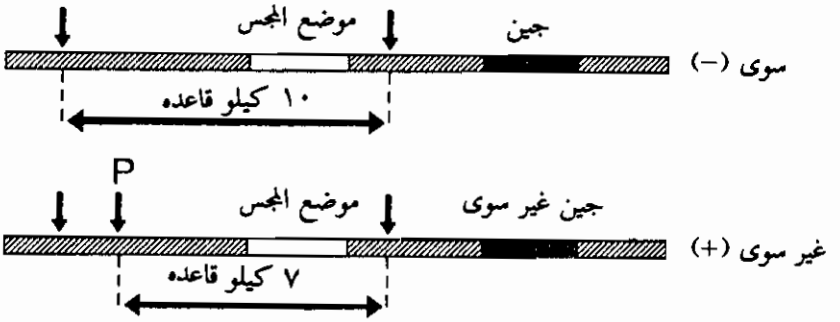
وعندما تتكسر قطعة معينة من دنا بواسطة الإنزيمات، فإنها ينتج عنها مجموعة متميزة من الشظايا. ويمكن فصل هذه الشظايا (بالتفريد الكهربى) لينتج عن ذلك نمطا مماثلا لشفرة من الشرائط. وبالتالى فإنه يمكن مقارنة دنا المأخوذ من جنين مبكر أو من طفل أو من فرد بالغ مع دنا المأخوذ من أعضاء العائلة السويين وأعضاء

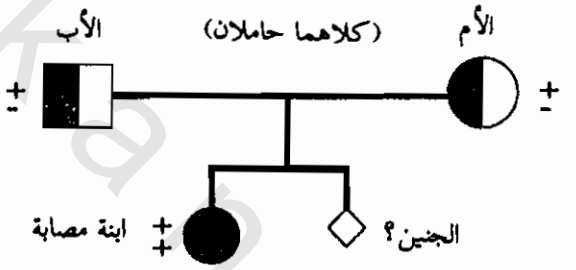
العائلة المصابين، وذلك لتحديد أى أماكن القص هى التى تكون مصحوبة بجينات طافرة وأيها تكون مصحوبة بجينات سوية. وإذا كان دنا موضع البحث ينتج عنه نفس النمط مثل أعضاء العائلة المصابين، تكون هناك إذن نسبة إحتمالات أعلى لوجود الجين الشاذ فى الخلايا التى أتى منها هذا الدنا (انظر شكل ٢ ، ٨). (شفرة أشرطة الرفلبات لا يمكن تعميمها كأساس لاختبار عام لأنه وإن كانت أماكن القص متماثلة بين أفراد العائلة الواحدة، إلا أنها تختلف من إحدى العائلات للأخرى).

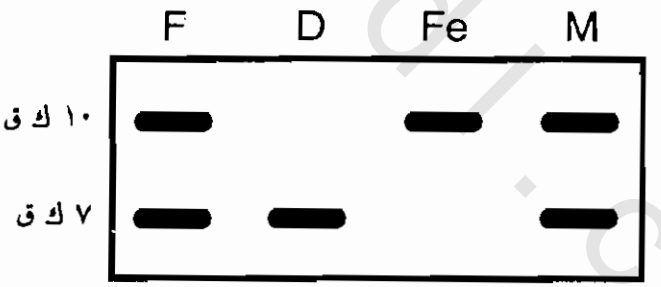
ومنذ بضع سنوات، وجد الباحثون أن أحد الرفلبات على الكروموزوم رقم ٤ مرتبط بموقع مرض هنتجتون. وبالتالى فإنه يمكن للقائمين بالإستقصاء تحديد نمط الرفلب الذى يتم فصله مع المرض بتحليل عينات من دنا تؤخذ معا من أفراد العائلة المصابين ومن أفرادها المسنين غير المصابين. والأشخاص المستهدفون للخطر يمكن أن يختبروا بعدها لتحديد ما إذا كان لديهم هذا الرفلب. وحيث أن الواسمة هنا بعيدة بعض الشيء عن الجين، فإن درجة دقة الاختبار هى فحسب حوالى ٩٥ فى المائة. والاختبار يعرض عادة على الأزواج قبل الحمل بهدف تزويد أفراد العائلة بالمعلومات اللازمة لمساعدتهم على إتخاذ القرارات بشأن خيارات المستقبل وخيارات الإنجاب.

جين التليف الحوصلى ـ مشكلة فى الفحص الفرزى:

فى عام ١٩٨٩ أعلن الباحثون فى مستشفى الأطفال المرضى بتورنتو وفى جامعات تورنتو وميتشيجان أنهم قد حددوا موقع الجين الطافر المسئول عن التليف الحوصلى. وكان هذا انتصارا للعاملين لاب ـ تشى تسوى وفرانسيس كولنز هما وزملائهما فيما يتعلق بإستخدامهم لتكنيكات الوراثيات العكسية Reverse genetics، وهى تكنيكات بارعة وإن كانت مجهدة. وفى أول الأمر درس الباحثون أفراد العائلات المصابة بالمرض، واستخدموا التحليل بالإرتباط لتحديد موضع الجين على الكروموزوم. ثم بحثوا بعدها أمر واسمات جينية أخرى على كل جانب من جانبى الجين المستهدف، وهى واسمات تورّث مع جين التليف الحوصلى فى العائلات







تصوير إشعاعى أتوماتى

شكل (٢ ، ٨) تشخيص ما قبل الولادة لمرض متنحى بإستخدام التحليل بالإرتباط بتباين طول شظايا التحديد (رفلب)

ملحوظة: P تدل على موقع إنزيم تحديد تباينى. ويبين التصوير الإشعاعى الأوتوماتى أن الجنين طبيعى

المصابة. وقد حددوا موقع واسمين من هذه الواسمات وإن كانا متباعدين بما له اعتباره، وقاموا بعدها بفحص ٢٥٠ واسما آخر من هذا النوع ووجدوا اثنين هما فيما يعتقدون موجودان للداخل من الواسمين الأولين، وبالتالى فهما أقرب لجين التليف الحوصلى.

وعند هذه النقطة، إتخذ باحثو تورنتو تكنيكا يُعرف بإسم المشى على الكروموزوم ـ أى النسخ الخضرى لكل التتابعات التى بين واسمات الأجناب وذلك فى محاولة للوقوع على الهدف. وهذه العملية يجب أن ينتج عنها نسخ خضرى للجين المطلوب. وقد استخدموا أيضا طريقة أسرع تسمى الوثب على الكروموزوم، وذلك للقفز عبر التتابعات التى لا تقبل النسخ خضريا والتى يمكن أن تعترض المشى على الكروموزوم. على أنه قد خاب أملهم: ذلك أن جين التليف الحوصلى لم يظهر فى المنطقة ما بين الواسمين. وهكذا أخذ تسوى وكولنز وزملاؤهما فى المشى والوثب ثانية، متحركين للخارج فى كلا الإتجاهين من أحد الواسمين. والتقوا بجين كان فريق بحث آخر يقوده روبرت ويليامسون فى مستشفى سانت مارى بلندن قد وجد من قبل أنه مرتبط وثيقا بجين التليف الحوصلى، وعندما حدث ذلك عرفوا أنهم يتقدمون فى الإتجاه الصحيح. وواتاهم النجاح النهائى عندما عثروا على جين له تتابع يتوافق مع تتابع دنا المنسوخ عن شظية من رنا الرسول الذى تم عزله من خلايا الغدد العرقية ـ وهى أحد أنواع الخلايا التى يتم فيها التعبير عن جين التليف الحوصلى. وسرعان ما أدى كشف تورنتو إلى إنشاء مجس من دنا هو مجس مخصوص لطفرة التليف الحوصلى. وكما أنه يستخدم فى العائلات المصابة، فقد كان مما يبدو أيضا أن من المحتمل أنه سيمكن إستخدامه سريعا كأساس لبرامج الفحص الفرزى الرئيسية فى عشائر بأكملها. على أن هذه الآمال قد خبت عندما تبين أن هذا الجين الطافر الذى تم التعرف عليه حديثا لا يوجد إلا فى حوالى ٧٥ فى المائة فقط من مرضى التليف الحوصلى. ويبدو أن هناك طفرات أخرى مسئولة عن باقى الحالات (ومن الممكن أن هناك عدد له قدره من الطفرات المختلفة). وقد أمكن منذ عام ١٩٨٩

التعرف على بعض هذه الطفرات الأخرى المسئولة عن الاستهداف للتليف الحوصلى، ويمكن الآن الكشف عن ٨٤ فى المائة من حاملى المرض. وهذه النسبة من الكشف عن حاملى الجين قد تجعل من الفحص الفرزى العام للعشيرة أمراً أكثر معقولية.

الأورام العصبية الليفية ـ إنتصار آخر للنسخ الخضرى:

أُستخدمت تكنيكات لرسم الخرائط وللنسخ الخضرى مشابهة لما استخدم ضد جين التليف الحوصلى، وقد أمدت هذه التكنيكات بنجاح جديد فى عام ١٩٩٠ حينما أعلن علماء الولايات المتحدة اكتشاف الجين الذى يسبب الأورام العصبية الليفية. ويتميز هذه المرض بظهور العديد من الأورام الحميدة، وتعوّق القدرات التعليمية، وغير ذلك من الأعراض العصبية. وقد شاع على وجه الخطأ أن صاحب هذا المرض لقب أطلقه جوزيف ميريك وهو «الرجل الفيل». وقد ثبت أن الجين هنا ضخم، فطوله يتراوح بين نصف المليون قاعدة والمليونين. وهو يحوى على الأقل ثلاثة جينات أخرى مطمورة فيه ـ وهو فقط ثانى «جين ضخم» يعثر عليه وقد عششت من داخله تتابعات جينية أخرى. وفى هذه الحالة من غير المحتمل أن يؤدى التعرف على الجين إلى ظهور اختبار فرز يمكن استخدامه على نطاق واسع، ذلك أن الباحثين يجدون تقريبا طفرة مختلفة فى كل عائلة مصابة يتم التعرف فيها على الخلل الجينى نفسه بدلا من التعرف على واسم جينى مرتبط. وفوق ذلك فإن نصف حالات الأورام العصبية الليفية تنشأ لا عن جين طافر متوارث، وإنما تنشأ عن طفرة تلقائية تحدث لأول مرة فى الفرد المصاب.

الفحص الفرزى لأجنة الإلخصاب فى الأنابيب:

حدث فى عام ١٩٨٩ تقدم رئيسى فى الفحص الفرزى للعيوب الوراثية فى الخلايا المستقاة من أجنة ما قبل الغرس التى نتجت من الإخصاب فى الأنابيب (أى الإخصاب بإضافة الحيوانات المنوية إلى خلايا بويضات فى أدوات معملية زجاجية).

ويستخدم هذا التكنيك من أجل الزوجين اللذين يتعرضان بنسبة عالية إلى خطر إنتاج وليد يعانى من مرض وراثى خطير، ويتيح التكنيك إنتخاب الأجنة غير المصابة لغرسها فى رحم المرأة، وبالتالى فإنها تكون واثقة من أن حملها سيكون خاليا من أى نسبة لخطر التعرض لهذا المرض الوراثى المعين.

وقد سجل روبرت وينستون وزملاؤه فى لندن أنهم قد استطاعوا فصل خلايا مفردة من أجنة بشرية جد مبكرة فى عمرها (٦ ـ ١٠ خلايا) ثم حددوا جنسها بإستخدام تفاعل البوليميريز المتسلسل لتعظيم مقدار تتابع متكرر خاص بكروموزوم واى. وإجراء فصل خلية واحدة من أحد الأجنة لا يتلف سائر الجنين ولا يعوق نموه بعدها. وفى السنة التالية استخدموا هذا التكنيك ليستفيد منه أزواج عديدة ممن لديهم تاريخ لحالات مرتبطة بكروموزوم إكس، مما مكن من إنتخاب أجنة من الإناث فحسب، وبالتالى فهى غير مصابة. أما الأجنة الذكور فلا يجرى غرسها لما تتعرض له من خطر احتمال إصابتها. وهذا التكنيك يمكن له أيضا أن يمنع إجهاضا لا ضرورة له، ذلك أنه فى بعض الحالات المعينة المرتبطة بكروموزوم إكس عندما يجرى تشخيص الجنس بالبذل الأمنيوسى أو أخذ عينة من الخمل المشيمية بغرض إجهاض الحمل الذكرى، قد ينتج عن أخذ العينات هكذا إجهاض لجنين غير مصاب، الأمر الذى يحدث فى نصف هذه الحالات. وهناك فائدة أخرى للتكنيك هى أن نتائج الإختبارات تكون متاحة خلال ساعات معدودة، مما يسمح بغرس الأجنة غير المصابة دون تجميدها.

وتفاعل البوليميريز المتسلسل قد استخدمه أيضا وينستون هو رورروبرت ويليامسون وزملاء آخرين للكشف عن جينات التليف الحوصلى وحالات حثل ديوكين العضلى. وكان هدفهم هو الوصول إلى إمتداد من دنا قريب من الطفرة المسئولة عن التليف الحوصلى، والوصول إلى جزء من التتابع الذى يشفر لمادة الديستروفين، والذى ينتج عن طفرِه حثل ديوكين العضلى. وقد قاموا بإجراء دراستهم على

بويضات غير مخصبة: والتكنيك لم يمتد بعد ليصل إلى خلايا مفردة فصلت عن الأجنة، وبهذا فإنه لا يمكن تطبيقه إكلنكيا. واستخدام تفاعل البوليميريز المتسلسل لإختبارات فرز أمراض مخصوصة له مزايا عديدة تفوق اختبارات فرز الجنس وحده: فالأمراض التى لا تكون مرتبطة بكروموزوم إكس، مثل التليف الحوصلى يمكن تضمينها فى إختبار الفرز للمرضى، وبالنسبة للأمراض المرتبطة بكروموزوم إكس مثل حثل ديوكين العضلى، سيمكن اكتشاف الأجنة الذكرية غير المصابة ليتم غرسها، أما فيما سبق فربما يتم التخلص منها بلا ضرورة.

وقد ثبت عند تطوير هذه الطرائق أن النماذج الحيوانية لها فائدة عظمى. فقد إستخدمت ماريلين مونك وزملاؤها فى لندن وسائل الكشف بيوكيمائيا عن أوجه الخلل الإنزيمية، كما استخدموا معها تفاعل البوليميريز المتسلسل، وذلك من أجل الكشف عن أوجه الخلل فى دنا، وأمكنهم بالتالى إجراء فحص موثوق به لفرز أجنة ما قبل الغرس من سلالات فئران تحمل جينات مكافئة لتلك المسئولة عن مرضين بشريين وراثيين، وهما مرض ليشنيهان وثاليسيميا بيتا. وقد تمت التشخيصات فى أنابيب الاختبار على خلايا منزوعة عند طور جنين من ثمانى خلايا، وتم تقييمها بأن أتيح للأجنة المختبرة أن تتنامى فى أم متبنية. وواصلت مونك هى وهو لدنج طريقهما بأن أظهرا بالعمل على مواد بشرية أن مرض الخلية المنجلية يمكن تشخيصه بتعظيم مقدار فائض دنا الذى طرحته البويضة غير المخصبة فى الجسم القطبى الأول. وطريقة التناول هذه فيما ما يعد بالكثير من الوجهة الإكلنكية، ذلك أنها لا تتطلب تداولا للجنين.

مبادئ العلاج الجينى:

سواء كنا ننظر فى أمر العلاج الجينى للخلايا الجسدية أو العلاج الجينى للخط الجرثومى، فإن هناك ثلاثة أنواع من طرائق التناول يمكن استخدامها للتغلب على الخلل الوظيفى على المستوى الجينى. وأوضح صورة للعلاج الجينى هى بإحلال

الجين ـ أى أن تحل جينات سوية مكان الطافرة التى تفشل فى أن تقوم بوظيفتها على الوجه السليم. وبالتالى فإن الحالات التى يجرى علاجها هكذا يجب أن تكون تلك التى تنتج عن جين وحيد معيوب. ويجب أن يكون الجين مما قد تم التعرف عليه ونسخه خضريا، وسوف يتطلب الأمر تكنيكات لطرد الجين الشاذ وتطعيم الجين السوى فى الداخل. وثمة بديل ثانى لذلك وهو تصحيح الجين ـ أى تعديل الجين المختل وظيفيا بإستخدام تكنيك مثل الإطفار الموجه إلى موقع محدد وذلك لتصحيح رسالته الشفرية الخطأ. ورغم أن هذا يبدو على الأقل فى مثل صعوبة إحلال الجين الخطأ، إلا أنه قد تم تعديل التتابعات الجينية فى العديد من الأنواع المختلفة من خلايا الثدييات. على أن أكثر تناول واعد حاليا هو إزادة الجين angmentation. وهذا يعنى إيلاج جين يقوم بوظيفته بالكامل لداخل الخلية دون أن نزيل أو نغير أولا من الجين الطافر الذى يقبع فى الخلية ولا يقوم بوظيفته.

وأياً كان التكنيك المستخدم فى العلاج الجينى للخلايا الجسدية، فإنه يستوجب إيلاج الجين (أو تعديله) داخل الخلايا التى فى النسيج المصاب. ومن الواضح أن هذا الهدف المأمول يكون بالنسبة لأنسجة مثل الدم أو نخاع العظم أبسط مما بالنسبة لأنسجة مثل الكبد أو المخ، ذلك أن الدم والنخاع أنسجة يمكن فصلها لتعالج فى المعمل، ثم يعاد حقنها. وحيث أن كل طرائق التناول هذه مازالت أساسا طرائق تجريبية، فإن الحالات التى يحتمل أنه سوف يجرى تناولها بالتحوير الوراثى هى تلك الحالات الخطيرة جداً التى ليس لها أى علاج بديل فعال.

ومن أوائل الأهداف النظرية للعلاج الجينى حالات أنيميا الخلية المنجلية وغيرها من أمراض الهيموجلوبين. على أن العمل على الحيوانات قد أظهر أن الحالات التى من هذا النوع هى أبعد من أن تكون سهلة التصحيح، وذلك فى معظمه يرجع إلى صعوبة جعل الجينات المنقولة محكومة على النحو الصحيح.

العلاج الجينى للخلايا الجسدية ـ الخطوات الأولى:

اتخذت أول خطوات متماسكة نحو العلاج الجينى للخلايا الجسدية. فى السنتين

أو السنوات الثلاث الأخيرة، وقد تركزت حول أربع حالات مختلفة جد الإختلاف. وأولها هى حالة الخلايا التى تحمل الجين الطافر المسئول عن معظم حالات التليف الحوصلى، وقد تم تصحيح هذه الخلايا بإيلاج الجين السوى. ورغم أن هذا قد تم إنجازه فى أدوات المعمل الزجاجية وليس فى المرضى، إلا أن هذا الإنجاز يؤكد أن هناك إمكانا عمليا للتغلب على أجه الخلل الجينية بالتحوير الوراثى.

وقد أعلنت مجموعتان التوصل إلى هذا الإنجاز فى سبتمبر عام ١٩٩٠. واستخدم أحد الفريقين فيروس إرتجاعى لتمرير الجين السوى لداخل خلية بنكرياس سرطانية أخذت من مريض بحالة تليف حوصلى. وأخذ الجين يعمل، منتجا البروتين الذى يسبب غيابه الأعراض المميزة للتليف الحوصلى. أما الفريق الآخر فتوصل إلى نفس الهدف باستخدام الفيروس المحوّر للجدرى البقرى لإيلاج الجين لداخل خلايا مأخوذة من تلك التى تبطن مسالك الهواء البشرية. ومازال هناك طريق طويل لنقطعه ـ حتى نتعلم على الأقل طريقة تمرير الجين داخل خلايا المسالك الهوائية فى الإنسان المريض ـ أما قبل ذلك فلا يمكننا أن نأمل فى أن تساعد هذه الإكتشافات على شفاء مرض التليف الحوصلى. وأحد الإمكانات هى إيلاج الجين باستخدام فيروس ناقل هو الفيروس الغددى adenovirus، وهو نوع من الفيروسات موجود طبيعيا فى الجهاز التنفسى.

أما وجه التقدم الثانى فمشابه لمبحث التليف الحوصلى، وفيه أولج الباحثون جينا سويا داخل خلايا ليمفاوية من مريض يعانى من مرض وراثى نادر يعرف بنقص تلصق الخلايا البيضاء، وهو مرض يجعل ضحاياه عرضة للإصابة المتعاودة بصنوف من العدوى تهدد حياته. وباستخدام فيروس إرتجاعى كناقل، أولج الباحثون جين سى دى ١٨ CD 18 من النوع السوى ليعوض عن جين سى دى من النوع الشاذ وهو المسئول عن الحالة. وتم التعبير عن الجين بما جعل الخلايا تسلك مسلكا سويا. وهناك أمل الآن فى نقل الجين داخل الخلايا الأصل. وهذا يمكن أن يؤدى إلى تكوين عشيرة جديدة من الخلايا الليمفاوية السوية فى المرضى من البشر.

أما التقدم الثالث، فقد حدث فى ١٩٨٩ ـ ١٩٩٠، وسجله ستيفن روزنبرج هو و و. فرنش أندرسون وآخرون فى معهد السرطان القومى والمعهد القومى للقلب والرئة والدم فى بيثسدا بالولايات المتحدة. وكان هدفهم على المدى الطويل هو زيادة فعالية علاج أمراض خبيثة معينة بأن يأخذوا من المرضى أنفسهم الخلايا الليمفاوية (نوع من خلايا الدم البيضاء) التى تتخلل ورمهم لتستخدم هى والأنترولیوكين ـ ٢ معا. وهذا الأخير هو مادة طبيعية تحفز نمو الخلايا الليمفاوية التى تهاجم ما تتعرف على أنه نسيج أجنبى. وأخذ الباحثون أثناء أبحاثهم الأولية ليمفاويات من مرضى يعانون من حالات ميلانوما (*) متقدمة واستخدموا أحد الفيروسات ليولجوا داخل نوى الخلايا جينا يكسب مقاومة لمضاد حيوى معين. وقد مكنهم ذلك من متابعة بقاء الخلايا وسلوكها عندما يعاد حقنها فى المرضى. ولو تحرينا الدقة فى كلامنا فإن هذه العملية هى إذن نوع من التطبيق للوسم الجينى أكثر من أن تكون علاجا جينيا (وقد كانت العملية ناجحة وبدون أى تأثيرات جانبية). على أنه قد تم فى وقت أحدث اتخاذ نفس طريقة التناول هذه لتعزيز قدرة الليمفاويات على تدمير الورم، وذلك بإعطائها جينات للإنتاج الوافر لبروتين قوى المفعول يسمى عامل نخر الورم.

والتقدم الرابع الذى أصبح أول مثل حقيقى للعلاج الجينى البشرى، موجه ضد مرض النقص المناعى المشترك الشديد (SCID). وهذا المرض نادر ويصيب ما يقرب من أربعين طفل كل سنة فى العالم كله. وقد وجد فيما يقرب من نصف الحالات التى تمت دراستها أن هناك نقص لجين إنزيم أدينوزين دى أمينيز. والنتيجة النهائية لهذا النقص هى حدوث تلف شديد فى الجهاز المناعى للمصاب بالنسبة لقدرته على الدفاع عن الجسم ضد الميكروبات الغازية. وقد ابتكر فرنش أندرسون وزملاؤه محاولات لعلاج هذا المرض باستخدام العلاج الجينى، ويتطلب ذلك أخذ

(*) سرطان سريع الإنتشار يبدأ من خلايا الجلد الملونة. (المترجم).

ليمفاويات من مرضى SCID، وإيلاج جين سوى يشفر للإنزيم، ثم حقن الخلايا البيضاء ثانية فى دم المريض. وقد أجريت أول هذه المحاولات على طفلة فى الرابعة من عمرها فى سبتمبر عام ١٩٩٠ . وفى خلال شهور معدودة فحسب أظهر الجهاز المناعى للطفلة علامات فعاليته، وفى أقل من عام أصبحت دماؤها الجارية تحوى كميات طبيعية من خلايا الدم البيضاء التى تحارب العدوى.

السرطان والعلاج الجينى:

حيث أن معظم السرطانات البشرية مصحوبة فيما يحتمل بتعبير شاذ عن الجينات، فإن السرطان يمكن أن يعد مرضا وراثيا. ويطرح بعض الباحثين أنه يمكن استخدام النقل الجينى لمكافحة حالات خبيثة مثل بلاستوما الشبكية التى يبدو أنها تعقب حالة إيقاف نشاط جين كابح للسرطان. وتتضمن طرق البحث الأخرى إيقاف نشاط الجينات المسرطنة المسئولة عن حالات سرطان كثيرة، وإيلاج جينات داخل خلايا السرطان تجعل الخلايا حساسة على نحو متفرد لأدوية معينة.

مشروع الطاقم الوراثى البشرى:

عندما نصل إلى التفسير النهائى للرسائل الوراثية المشفَرة داخل جزيئات دنا الخاصة بنا فإن هذا سيمدنا بالإجابات النهائية عن الأسس الكيميائية للوجود البشرى. وهى سوف تساعدنا لا فحسب على فهم طريقة قيامنا بوظائفنا ككائنات بشرية، وإنما سوف تفسر لنا أيضا على المستوى الكيميائى، دور العوامل الوراثية فى العديد من الأمراض، مثل السرطان، ومرض الزهايمر، والشيزوفرينيا، وكلها أمراض تهدم فى أناس كثيرين حياتهم الفردية.

هكذا كتب جيمس واطسون الذى شارك فى إكتشاف اللولب المزدوج لدنا، وقد كتب ذلك فى مقال حديث فى مجلة «سيانس» ـ العلم ـ (واطسون ١٩٩٠ : ٤٤). وواطسون الذى يعمل الآن مديرا للمركز القومى بالولايات المتحدة لبحوث

الطاقم الوراثى البشرى كان بقوله هذا يعلق على إنطلاق مشروع رُحب به على أنه بالنسبة لعلم البيولوجيا يكافئ مشروع أبوللو فى الستينيات لوضع رواد الفضاء فوق القمر. والهدف النهائى لهذا البرنامج الدولى الهائل هو عمل خريطة لمواقع كل الجينات التى على الكروموزومات البشرية والتى بلغ عددها مائة ألف جين أو مايقرب ـ وربما أمكن فى النهاية تحديد كل تتابعات أزواج القواعد فى دنا البشرى وهى قواعد يبلغ عددها ما يقرب من ثلاثة بليون زوج. وتُقدر تكلفة الحصول على التتابعات كلها بثلاثة بليون دولار. أما للوصول إلى الهدف الأكثر مباشرة، أى هدف ابتداء العمل فى رسم الخريطة، فهذا قد خصصت له حكومة الولايات المتحدة ما يزيد عن ١٥٠ مليون دولار لسنة ١٩٩١، بينما قدر ما تنفقه البلاد الأوروبية والمجموعة الأوروبية بما يقرب من ٢٠ مليون دولار.

وحيث أن الجينات البشرية التى تم تحديد موقعها للآن هى فحسب ٤ فى المائة من الجينات، وحيث أن هناك أربعة آلاف أو مايقرب من الأمراض الوراثية التى تم التعرف عليها ولم يتم بعد التوصل إلى الجينات المختلة التى تسببها، إلا فيما يتعلق بحفنة معدودة منها، فإن الفائدة المحتملة للطب من مشروع الطاقم الوراثى البشرى قد تكون فائدة هائلة. وللبحث ثلاثة أهداف عريضة. وقد أمكن بالفعل إنجاز أجزاء صغيرة من كل منها قبل البدء فى هذا المشروع الضخم المشترك، وتم إنجاز ذلك بأبحاث من النوع السابق توصيفه فى هذا الفصل والفصول السابقة. وأول هدف، هو إنشاء خريطة جينية. ويتم ذلك بتسجيل التواترات التى يتم بها التوارث المشترك لخصائص معينة، وفى هذا ما يدل على أن الجينات المقابلة لهذه الخصائص توجد متقاربة على الكروموزومات. والخريطة الجينية تدل على المواقع العامة للجينات وليس على مواقع ثابتة.

ومن الناحية الأخرى فإن هناك خريطة فيزيقية تبين المسافات ما بين معالم معينة بلغة من الطول الفعلى لدنا. وتشكيل خريطة كهذه هو مسعى جديد نسبيا، يتأسس

على فكرة تكسير الطاقم الوراثى إلى قطع طيّعة للتناول، بحيث يتم التعرف على الشظايا، تم يحدد بعدها طريقة علاقة كل منها بالأخرى. وثمة آمال بأن مشروع الطاقم الوراثى البشرى سوف يسهل إنتاج هذه الخريطة التى تبين المعالم الرئيسية، خلال خمس سنوات.

وتحديد التتابع يتأسس على طرائق سبق تجربتها واختبارها وإن كان هناك تحسين متواصل فى سرعتها وكفاءتها بمثل ما يتم تحسين طرائق تناول ما يتولد من كم هائل من المعطيات. وبعض علماء البيولوجيا، فى الولايات المتحدة بالذات، يرون أن تجميع تتابع كامل للطاقم الوراثى البشرى هو بمثابة الحصول على الكأس المقدس. بينما يرى أغلبية البيولوجيين أن مجهوداً كهذا لا يستحق ما سينفق عليه من الموارد. وفى المركز من هذه المحاجة، هناك الأحجية التى تقول أن مقدار دنا المخصص للجينات هو فحسب ٣ فى المائة من الطاقم الوراثى البشرى (وهو قدر يماثل ما فى الحيوانات العليا الأخرى). وباقى دنا، وهو ما يوصف غالبا بأنه كناسة Junk، قد تكون له أهميته عبر العصور التطورية كمصدر للجينات الجديدة، ولكنه قليل الأهمية بالنسبة للأغراض الطبية أو غير ذلك من الأغراض العملية.

وأكبر شظية من دنا يمكن تحديد تتابعاتها تتكون من ٣٠٠ ـ ٥٠٠ زوج من القواعد. وبالتالى فإنه حتى الجين المتوسط، الذى يزيد طوله عن ٢ ـ ٣ أمثال ذلك، ينبغى أن يتم تكسيره إلى قطع أصغر. ويتطلب الأمر استخدام العديد من إنزيمات التحديد المختلفة لتعمل على أى إمتداد واحد من دنا، حتى تنتج تتابعات متداخلة من أزواج القواعد يمكن توفيقها لتعطى لنا التتابع بأكمله. وعندما يتم تكسير طاقم وراثى إلى قطع قابلة للتناول، يتم تخزين هذه القطع «كمكتبة». وتولج كل شظية فى أحد الميكروبات وبالتالى تستنسخ خضريا. ويصنع هذا عادة بإستخدام إما إ. كولاى حيث تعرف الشظايا المولجة فيه، والتى تحوى ما يقرب من ٤٠,٠٠٠ زوج من القواعد، باسم الكوزميدات Cosmids) وإما باستخدام الخميرة (حيث يمكن

للقطع المولجة أن تكون من ٢٥٠,٠٠٠ إلى مليون زوج من القواعد، وتسمى بالكروموزومات الإصطناعية للخميرة).

ويحاج سيدنى برينر بأنه مع تقدم مشروع الطاقم الوراثى البشرى أماما، فإنه لا يلزم تحديد التتابع إلا بالنسبة لمئات معدودة من القواعد عند نهاية كل جين. وبالإضافة إلى أن هذا سيدل على ما إذا كان الجين قد سبق تحديد تتابعه، فإنه أيضا سيمدنا بالمعلومات الكافية التى تدل على نوع البروتين الذى يشفر له الجين. ويمكن للباحثين بعدها أن يقرروا إذا كان هذا الجين مما يحتمل أن تكون له أى أهمية.

تجميع أطقم وراثية أخرى:

أول تتابعات كاملة لدنا تم إثباتها هى تتابعات دنا بعض الفيروسات الدقيقة التى تحوى ما يقرب من ٥,٠٠٠ زوج من القواعد. وأكبر قطعة واحدة من دنا تم تحديد تتابعاتها حتى الآن هى الطاقم الوراثى لفيروس تضخم الخلايا Cytomegalo virus الذى فيه حوالى ٢٥٠,٠٠٠ زوج من القواعد. وتوجد معامل عديدة فى سائر أنحاء العالم تعالج الآن أمر بكتريا إ. كولاى بما لها من أزواج قواعد تقرب من خمسة ملايين زوج. وبناء على برنامج بدأ به فى يناير ١٩٨٩ كجزء من برنامج المجموعة الأوروبية لفاعلية البيوتكنولوجيا، انطلق خمسة وعشرون معملا فى عشر دول أوروبية لتحديد تتابع ٣٧٠,٠٠٠ زوج من القواعد لكروموزوم خميرة بأكمله، وهم الآن ينتقلون إلى تحديد تتابعات ثلاثة أخرى من كروموزومات الخميرة التى تتألف مجموعتها الكروموزومية الكاملة من ستة عشر كروموزوم. وأحد النتائج التى ينبغى الحصول عليها من هذا البحث هى إكتشاف جينات غير معروفة من قبل، وبالتالى تحديد وظائفها فى الخلية.

وهناك مجهود دولى آخر مركزه فى كمبردج، وهدفه تحديد تتابع ١٠٠ مليون من أزواج القواعد فى الطاقم الوراثى لدودة سينورابديتس إليجانس. وهذا البحث له أصله فى مشروع أنشأه سيدنى برينر فى أوائل الستينيات لتجميع توصيف كامل

للوراثيات والبيولوجيا الجزيئية والبيولوجيا الإنمائية الخاصة بهذا الكائن الدقيق، الذى يقل طوله عن ملليمتر واحد ويتكون من ٩٥٩ خلية لاغير. ورغم أنه مازال أمام البحث بعض المسافة ليقطعها، إلا أن دودة س. إليجانس هى بالفعل أكمل ما فهمناه من بين كل الكائنات الحية متعددة الخلايا.

وقد بدأ إنطلاق الإهتمام ببحث وراثيات الفأر أثناء الخمسينيات عندما تزايد مالوحظ من أوجه شبه بين جينات الفئران وجينات البشر. بل حدث فى بعض الحالات أنه لم يتم تحديد موقع جينات لأمراض بشرية على الكروموزومات البشرية إلا بعد أن رسمت خريطة الجينات المقابلة لها فى الفأر. وتم تدريجيا جمع خريطة أكثر تفصيلا للطاقم الوراثى للفأر، وقد تم الآن تحديد مواقع ما يزيد عن ٢,٦٠٠ جين.

وقد أخذ الباحثون الأوروبيون فى ستة عشر مركزا مختلفا فى العمل أيضا على رسم خريطة للطاقم الوراثى للخنزير، مبتدئين بالبحث عن واسمات يمكن متابعة توارثها المشترك مع جينات معينة. ومن المحتمل أن تكون ثمة إهتمامات متبادلة بين هذا البحث وبين مشروع الطاقم الوراثى البشرى، ذلك أن هناك كما يبدو أوجه شبه كثيرة بين الحيوانين. وكمثل فإن الجينات التى تشغل مواقع متجاورة فى الطاقم الوراثى البشرى هى فيما يحتمل تفعل نفس الشئ فى الخنزير أيضا.