

قراءة كتاب الحياة

إن علم الحياة يشبه قاعة فخمة تتألق فيها الأنوار لكن لا يمكن الوصول إليها إلا عبر مطبخٍ طويلٍ قَبِيزٍ

كلود برنر

إن المادة الوراثية البشرية - المعروفة أيضاً بكتاب الحياة، أو الكتيب الذي يشرح عمل جسم الإنسان، أو شيفرة الشيفرات - تحتوي على ثروة من المعلومات لا تقدّر بثمن. لكنّ قراءة هذه المادة المكوّنة من ثلاثة بلايين حرف عمل مملٌ للغاية.

لو أن شيفرة المادة الوراثية تمّت كتابتها بأحرف بقياس أحرف هذا الكتاب فإن الصفحة الواحدة ستحوي 3000 رمز وراثي، وستأخذ المورثة الواحدة 5 صفحات وسطياً، وسيشغل الشريط الوراثي للصبغي الواحد 200 كتاب من هذا الحجم وسطياً، وستحتاج المادة الوراثية مجتمعة إلى 4000 نسخة. وبعبارة أخرى فإن الاستماع إلى قراءة كاملة لتتابع الرموز في المادة الوراثية البشرية سيستغرق عمر الإنسان بأكمله.

لو كتبت المادة الوراثية البشرية على شكل رواية فستكون رواية طويلة جداً لا معنى لها، فيها مئات الصفحات المكوّنة من تكرار نفس الكلمات، وحتى لو كان للكلمات معنى فإن القارئ سيترك مشوّشاً في نهاية الفصل. إن المؤلفين لهذه الرواية سيجدون أنفسهم مضطرين إلى التساؤل «هل يمكن لهذه

المجموعة من القراءات الغامضة أن تكون ذات قيمة إلا كمكتبة يستعير منها المصابون بالأرق؟».

يلتف الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين حول نفسه داخل كل خلية، ويتكثف آلاف المرات ضمن النواة. إن المسافة بين رمزين متجاورين في الشيفرة الوراثية هي 0,34 نانومتر (أي أقل من واحد إلى بليون من المتر) والحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين مضغوط داخل نواة يبلغ قطرها 0,005 مليمتر، ولو أنه مُدَّ بشكل كامل فإن طول الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين لخلية واحدة سوف يبلغ مترين أو ستة أقدام. إن المسافة إلى نهاية هذه الجملة تعادل 200 خلية أو 400 متر من الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين. إن المادة الوراثية الموجودة في 100 تريليون خلية تشكل جسم الإنسان تساوي لو مُدَّتْ عشرين ضعفاً المسافة بين الأرض والشمس. وربما يفيد التشبيه هنا، تصوّر لو أننا كبرنا الخلية البشرية 300 ألف مرّة سيكون حجمها بحجم غرفة جلوس، لنتخيّل أن سيارة فولسفاكن تقف في زاوية هذه الغرفة وتمثل نواة الخلية، في هذه الحال سيكون الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين الموجود في صبغي واحد بمثابة شريط من القطن يبلغ طوله عدّة أميال ملفوف ومضغوط على شكل حزمة من بين 46 حزمة تشغل صندوق السيارة الأمامي.

كل واحد منا لديه ثلاثة وعشرون زوجاً من الصبغيات، كل زوج جاء نصفه من أحد الأبوين، اثنان وعشرون زوجاً منها مرقّمة من 1 إلى 22 وتسمى الصبغيات الجسمية، أما الزوج الثالث والعشرون فيشكل الصبغيات الجنسية حيث أن الأنثى لديها صبغيان جنسيان يسمّى كل واحد منهما x والذكر لديه صبغيان جنسيان أحدهما يسمّى x والآخر y.

كل صبغي هو حزمة من الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين الملتف بشكل متماسك حول نواة من البروتين؛ ومعظم المادة الوراثية مكوّنة من

حمض نووي ريبسي لا وظيفة له - ربما يكون آثار إصابة المادة الوراثية بالفيروسات عبر ملايين السنين - ويوجد بين المورثة والأخرى حوالي 40000 أساس وسطيًا.

أفضل وصف للحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين هو أنه يشبه موسوعة ضخمة، هذه الموسوعة تحتوي على أربعة وعشرين كتاباً (صبغياً) اثنان وعشرون منها صبغيات جسمية، وصبغيان جنسيان هما Y و X. كل كتاب في هذه الموسوعة يحتوي وسطيًا على آلاف المصطلحات (المورثات)، ويختلف حجم تعريف هذه المصطلحات من مصطلح لآخر؛ وكل مصطلح مُعرّف بلغة غريبة حيث أن كل كلمة مكونة من ثلاثة أحرف (رمز وراثي) وأبجدية هذه الموسوعة مكونة من أربعة حروف فقط، ويفصل بين مواد هذه الموسوعة عدة مقاطع مكونة من كلمات لا معنى لها، وأحياناً تشغل هذه الكلمات عدة صفحات.

إن الأحرف الأربعة المكونة لأبجدية الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين عبارة عن عناصر كيميائية بسيطة أو أسس وهي: الأدينين والغوانين والسيتوزين والثايمين، ويُرمز لها بـ A و G و C و T وكل حرف يرتبط بحرفٍ مقابل له في الشريط الآخر من الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين بحيث أن السيتوزين يرتبط دائماً بالغوانين، والأدينين يرتبط بالثايمين، هذه الأزواج من الأسس تشكل درجات لولب الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين المشهور باللولب المزدوج؛ هذا التزاوج الاستثنائي كان العامل الحاسم في اكتشاف اللولب المزدوج وله أهمية حيوية بالغة.

قبل أن تنقسم الخلية، يجب أن تُنسخ معلوماتها الوراثية بحيث تُنقل نسخة كاملة من هذه المعلومات إلى الخلية البنت. وهكذا عندما يتفرق الشريطان المكونان للولب المزدوج، فإنَّ كلاً منهما يشكّل قالباً لإنتاج شريط آخر مكمل له يماثل تماماً الشريط المكمل الأصلي (ومع ذلك - كما سنرى - قد تقع الأخطاء أحياناً).

كل ثلاثة أحرف - الرّمز الوراثي - في الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين ترمز إلى حمض أميني من الحموض الأمينية العشرين، مثلاً CAG يرمز إلى الغلوتامين وTCG يرمز إلى السيستين وهكذا، هذه الحموض الأمينية ترتبط ببعضها - وفق ترتيب معين يحدده تتابع الأسس في المورثة - لتشكّل واحداً من آلاف البروتينات التي تعتبر اللبنات المكوّنة للجسم البشري. يلعب مركز الصبغي - ويسمّى القسم المركزي - دوراً مهماً في صفّ أزواج الصبغيات الثلاثة والعشرين قبل انقسام الخلية، ويوجد في نهاية الصبغيات بنى خاصة تسمّى القسمات الانتهائية، اكتشفت في الثلاثينيات من قبل هرمان مولر الحائز على جائزة نوبل والذي افترض أن القسم الانتهائي - يختم - نهاية الصبغي. تتكون القسمات الانتهائية من آلاف الرموز الوراثية المكررة المجموعة إلى بعضها، وفي كلّ الثدييات، ومن بينها الإنسان يتكون هذا التكرار من سنة أحرف وهي: TTAGGG وهي تعمل كالقطعة البلاستيكية الموجودة في آخر شريط الحذاء والتي تمنع تفرق خيطانه عن بعضها؛ وتساعد هذه القسمات الانتهائية آليات إصلاح الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين في الخلية على تمييز الصبغيات المكسورة من تلك السليمة، وعندما تنقسم الخلية يصغر حجم القسم الانتهائي مما يشكل آلية لتحديد عمر الخلية. إن إحدى الميزات الأساسية في السرطانات هو تفعيل أنزيم يسمّى تيلوميراز يمكن القسم الانتهائي من المحافظة على طوله الكامل.

لقد اكتشف العلماء في جيرون - شركة تكنولوجيا علم الأحياء في كاليفورنيا والتي تملك براءة اختراع اكتشاف القسم الانتهائي، وكذلك النعجة دُولي - أن تفعيل أنزيم التيلوميراز في الخلايا المستنبطة يبقّيها حيّة إلى ما لا نهاية.

يبدو القسم الانتهائي في نهاية الصبغي البشري بهذا الشكل:

GGGATTGGGATTGGGATTGGGATTGGGATT (5')

CCCTAACCCCTAACCCCTAACCCCTAA (3')

إن اللولب المزدوج للحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لا ينتهي بشكل بسيط، بل يحتوي على نهاية معقدة التركيب. إن الشريط الذي يحتوي على تكرار ل: TTAGGG يبرز متجاوزاً الشريط المكمل له، ولكن وفي اكتشاف حديث مذهل تبين أن رأس القسم الانتهائي ينثني عائداً ويدخل ضمن الصبغي مكوناً عروة تختتم نهاية الصبغي بشكل فيزيائي (يبدو من فحص تتابع الأسس المرسوم أعلاه أن أول حرف في كتاب الحياة هو G).

لقد كان اكتشاف البنية الأولية لجزيئات الحياة من الأهمية بمكان، بحيث حاز فرد سانجر الرائد في تحديد تتابع اللبنيات المكونة للبروتين والحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين على جائزة نوبل مرتين، وكان واحداً من أربعة علماء فقط حازوا على هذه الجائزة مرتين (الباقون هم: ماري كوري - لينوس بولينغ وعالم الفيزياء جون بارددين) وتواضع زائد عن الحد ظل سانجر محتفظاً بميدالياته في البنك، وبشهاداته في علية المنزل مقللاً من مكانته الرفيعة، ومصرراً بعناد على أنه حصل على منصبه في جامعة كامبردج فقط لأن والده كان من الأثرياء؛ وتكريماً له سمي سانجر سنتر المركز البريطاني الرئيسي لكسر شيفرة الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين والواقع في قرية هادثة في هينكستون على بعد عدة أميال فقط من كامبردج.

منذ سنة 1945 عكف سانجر ولمدة عشر سنوات في قبو قسم الكيمياء الحيوية في كامبردج، محاولاً - ما أسماه البعض بالمجازفة الحمقاء - تحديد تتابع اللبنيات المكونة لهرمون الأنسولين.

كان مادته الأولية عشر غرامات من بلورات الأنسولين، حصل عليها من شركة بوتس بيوردريغ، وكان يلاحظ بين الحين والآخر شخصين يمران بالقرب من قسمه يتناقشان بعمق ويهاجم كل منهما الآخر وكأنهما زوج من المجانين وقد اعتادا أن يزرعا المكان جيئةً وذهاباً يثرهما أمرٌ ما. وقد اعترف سانجر فيما بعد أنه لم يدرك سبب إثارتها عندما ذهب ليشاهد نموذجها عن اللولب

المزدوج كونه كان مهتماً بالبروتينات أكثر من الحموض النووية، لكنه لم يضطر إلى الاعتذار إذ إنه حصل على جائزة نوبل أول مرة سنة 1958 بعد ثلاث سنوات من تحديده للحموض الأمينية الواحدة والخمسين التي تشكل بنية سلسلتي الأنسولين.

أمضى سانجر معظم الستينيات وهو يطور طرقاً لتحديد تتابع الأسس في جزيئات قصيرة من الحمض النووي الريبى RNA متبعاً طريقة التقسيم والانتزاع التي نجحت في أبحاثه على البروتينات.

لكن التحدي الذي أوجده الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين DNA كان أكثر صعوبة، لأن جزيئات هذا الحمض مكوّنة من آلاف الرموز (مقارنة بعشرات الرموز في الحمض النووي الريبى RNA) ولأنه مكوّن من شريط مزدوج، بينما الحمض النووي الريبى مكوّن من شريط واحد.

حدث الاختراق العلمي حينما توصل سانجر حسب وصفه إلى «أفضل فكرة خطرت لي على الإطلاق كونها أصيلة وناجحة» سُمّيت فكرته (إنهاء السلسلة) أو (منزوع الأكسجين) وهي طريقة لتحديد تتابع الأسس في الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين؛ وقد ظلّت الأساس الذي تقوم عليه الطريقة الآلية الحديثة في تكنولوجيا تحديد تتابع الأسس.

لقد تضمّنت فكرة سانجر المبدعة تصنيع شريط جديد للحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين، بحيث يكمل شريطاً آخر بشكل قالب له، وتكون هوية الأساس الأخير في هذا الشريط معروفة. إن ترتيب الأسس في الشريط الجديد يحدد عن طريق القالب، فالغوانين دائماً يرتبط بالسيتوزين والأدينين بالتايمين.

بالإضافة إلى الأسس والأنزيمات التي وصفها سانجر لتصنيع الشريط الجديد فقد طوّر نوويداً معدلاً منزوع الأكسجين، هذا النوويد ينضم إلى شريط الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين بشكل طبيعي، لكنه لا يستطيع أن يشكل رابطة كيميائية مع الأساس التالي له، مما يؤدي إلى توقف الشريط عند

هذا الحد، تعاد نفس العملية باستخدام النويدات الأربعة مما سينتج خليطاً من أشربة الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين بأطوال مختلفة. هذه الأشربة يتم فصلها حسب حجمها باستخدام الجيلاتين، ثم يُقرأ التتابع بواسطة سلّم من الحزم الموسومة بعناصر مشعة.

في نفس الوقت تقريباً طوّر والتر جلبرت وآلان ماكسام طريقة بديلة لكسر شيفرة الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين وقد شارك جلبرت سانجر في جائزة نوبل لسنة 1980، لكن طريقة سانجر ظلّت الأشهر والأكثر شيوعاً.

في سنة 1977 أثبت سانجر وزملاؤه سهولة تحديد تتابع 5375 أساساً في فيروس يسمّى إكس 174؛ وكان أول تحديد للمادة الوراثية لفيروس يحتوي على الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، وأكبر عملية قراءة لتتابع الأسس تمّت حتى ذلك الوقت.

كانت نتيجة مذهلة ليس فقط لأنها سبقّ تقني، بل لأنها أثبتت أن الأسس المكوّنة للمورثات المختلفة لا يُشترط فيها أن تصطف إلى جانب بعضها بل يمكن أن تتداخل فيما بينها.

لقد قام عالم الفيزياء في برنستون فريمان، ديسون، بمقارنة هذا الاكتشاف باكتشاف موزارت الاستثنائي، عندما أُلّف الألبان الثنائية، حيث يقف عازفا الكمان أحدهما مقابل الآخر وتجمع بينهما نغمة منخفضة الصوت، ثم يبدأ أحدهما بالعزف من الأعلى إلى الأسفل بالطريقة المألوفة، في حين يعزف الآخر من الأسفل إلى الأعلى متبعاً نوتة موسيقية مختلفة (أحب أن أسمي فيروس سانجر بـفيروس موزارت) كتب ديسون (لقد أثبتت الطبيعة أنها قادرة على تكوين، المادة الوراثية بنفس الذكاء الذي كوّن فيه موزارت اللحن الثنائي).

أصبحت طريقة سانجر لتحديد تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين واحدة من أوثق الطرق المتبعة، وقد استقال وهو في الخامسة والستين من العمر، ولم يكن مفاجئاً حين طُلب إليه أن يكتب مذكراته - قبل عدة سنوات - أن يجعل عنوانها: «التتابع، التتابع، التتابع».

عندما كتب ستيفن هاوكينغ المسودة الأولى لكتاب: تاريخ مختصر للزمن حذرّه الناشر أنّ مؤلّفه يحتوي على الكثير من المعلومات التكنولوجية، وقال له: «إن كل معادلة سوف تنقص المبيعات إلى النصف» لذلك قام هاوكينغ مرغماً بحذف كل الرموز الرياضية ما عدا واحداً هو $E = mc^2$. إن الأمر نفسه ينطبق على تضمين أي مؤلف عن المادة الوراثية صنفواً طويلاً لتتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، مع أن هناك بعض الاستثناءات. (حديقة الديناصورات) الرواية التي حققت أكبر عدد من المبيعات والتي كتبها ميشيل كريشتون، روت قصة مفترضة عن إعادة خلق الديناصور من خلال تحديد تتابع الأسس في حمض النووي الريبي منزوع الأكسجين مستخرج من مادة العنبر؛ وقد قام ماك بوغوسكي عالم المعلوماتية الحيوية في المؤسسة الوطنية للصحة بالاطلاع على التتابع الذي أورده كريشتون، وأصيب بخيبة أمل حينما وجد أن الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الذي تحدث عنه في روايته لم يكن لأحد أقرباء الديناصور كالطيور أو الزواحف، وإنما لإحدى الجراثيم. يقول مارك مازحاً: «إن احترامي للدكتور (ويو) عالم حديقة الديناصورات قد تلاشى، إذ إنه لم يستطع في ثلاث Crays أن يحدد ما استطعتُ تحديده في دقيقتين باستخدام جهاز ماكينتوش» ومما أثار دهشة بوغوسكي أن كريشتون طلب إليه أن يُساهم في تحديد تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الذي سيورده في روايته (العالم المفقود). وفي الحال قدم له بوغوسكي تتابعاً مأخوذاً من المادة الوراثية للدجاج والضفادع، وضمّن هذا التتابع رسالة خفية ظهرت حينما ترجمت الرموز الوراثية إلى ما يوافقها من الحموض الأمينية، وكان محتوى الرسالة «من هنا مرّ مارك».

إذا استعرضنا أحد الفصول الموجودة في موسوعة الإنسان (المادة الوراثية البشرية) وأخذنا منها عينة على سبيل المثال، فستدهشنا كمية الرموز التي لا معنى لها، والتي تخفي آلاف التعريفات أو المورثات، إنّ 3٪ فقط من كل فصل

في هذه الموسوعة يعبر عن المورثات، ولا يستطيع تمييز هذه المورثات ممّا حولها من الرموز التي لا معنى لها إلاّ العين الخبيرة.

إحدى الصفحات المرقّمة بشكل واضح في الجزء الحادي عشر من موسوعة المادة الوراثية البشرية، يتمّ قراءة جزءٍ منها كما يلي:

...ACTAGCAACCTCAAACAGACACC**ATGGTG**
CACCTGACTCCTGTGGAGAAGTCTGCCGTT
ACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGAT
GAAGTTGGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTG
CTGGTGGTCTACCCTTGGACCAGAGGTTT
TTTGAGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCT
GATGCAGTTATGGGCAACCCTAAGGTGAAG
GCTCATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTT
AGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTC
AAGGGCACCTTTGCCACACTGAGTGAGCTG
CACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAG
AACTTCAGGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTC
TGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGAA
TTCACCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAG
AAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTG
GCCACAAGTATCACT**TAAG**CTCGCTTTCTT
GCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCTTTG
TTCCCTAAGTCCAACACTAAACTGGGGGA
TATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTC

هذا هو تتابع الأسس الذي يحدد إحدى السلاسل المكوّنة للخضاب في دمنا، ذلك البروتين الموجود في الكريات الحمر والذي ينقل الأكسجين في الجسم.

كل المورثات تستخدم رمز ATG (المكتوب بأحرف غامقة) كإشارة للبدء بصنع البروتين والرمز ATT كإشارة لإنهاء صنع البروتين.

ومرّة أخرى هذا هو السطر الأول لمورثة البتياغلوبين(*) وتظهر فيه الأساس على شكل ثلاثيات، كل ثلاثة منها تحدد حمضاً أمينياً معيناً سيكون لبنه في بناء البروتين.

ATG GTG CAC CTG ACT CCT **GAG** GAG AAG TCT

إن الثلاثية السادسة بعد رمز البدء وهي GAG ترمز إلى حمض الغلوتامين، إذا تغير الأساس الواقع في الوسط A (أدينين) إلى T (ثايمين) ينتج لدينا الثلاثية التالية GTG التي ترمز إلى حمض أميني مختلف هو الغالين. هذه الثلاثية الخاطئة ستؤدى إلى صنع خضاب غير سويّ هو الذي يسبب مرض الخلايا المنجلية، ذلك المرض الخطير الذي يصيب الملايين في أفريقيا الغربية والأمريكيين من أصل أفريقي.

تتوضع المورثات إلى جانب بعضها كحبات السبحة، لكن يجب أن لا يغيب عن بالنا أن الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين ليس شريطاً واحداً هو بل لولب مزدوج مكوّن من شريطين يكمل كل منهما الآخر. إن التتابع المكوّن للمورثة يمكن أن يوجد على أيّ من هذه الشريطين، كما لو أن الموسوعة الحاوية على مورثاتنا مكتوبة بلغتين في نفس الوقت، الإنكليزية من اليسار إلى اليمين، واليابانية من اليمين إلى اليسار. في حالات محدودة تتوضع مورثات صغيرة ضمن المورثات الكبيرة، بعض المورثات ترمز إلى عدة بروتينات ذات وظائف مختلفة وذلك اعتماداً على الأجزاء التي يتم استثنائها من المورثة قبل ترجمتها إلى بروتين، تماماً كالكلمات الموجودة في معجم والتي لها معان مختلفة. إن وظيفة الجزء الأكبر من المورثات الموجودة في المادة الوراثية البشرية هو تخزين المعلومات اللازمة لصنع آلاف البروتينات التي تكوّن

(*) أحد البروتينات المكوّنة لخضاب الدم. (المترجم).

أجسامنا وتحافظ على الحياة. إن ترجمة المعلومات الموجودة في المادة الوراثية إلى بروتينات يتم في الخلية بواسطة الحمض النووي الريبى RNA، وهو يشبه الحمض النووي الريبى منزوع الأكسجين مع بعض الاختلافات، منها: أنه شريط واحد وليس شريطاً مزدوجاً، وأنه أقل ثباتاً مما يتماشى مع وظيفته كناقل قصير العمر.

إن التخصص الدقيق الذي تتميز به عشرات الخلايا في أجسامنا يأتي من تنظيم دقيق للطريقة التي تعبر بها 100000 مورثة موجودة في نواة الخلية.

أولاً يجب تحرير المورثة من الألياف الملتفة حولها في النواة، ثانياً يقوم أنزيم يسمّى (بوليميراز الحمض النووي الريبى) بالالتصاق بالمورثة، وحينما ينشطر اللولب المزدوج يتقدم هذا الأنزيم على طول المورثة بانياً حمضاً ريبياً ناقلاً، يشكل نسخة مطابقة للمورثة؛ بعد ذلك يتخلّى الحمض النووي الريبى عن الأجزاء التي لا معنى لها ويغادر النواة إلى جسم الخلية حيث يتم التقاطه من قبل آلات ضخمة صانعة للبروتين تسمّى الريبوزومات تقوم بقراءة الحمض النووي الريبى تماماً كما يقوم شعاع الليزر بمسح شيفرة البضاعة، وهكذا تُقرأ كل ثلاثية، ويُجذب الحمض اللأمينى الموافق لها إلى الريبوزوم حيث يرتبط كيمائياً بالحمض اللأمينى السابق عليه، وبالتدريج يتشكل البروتين الجديد، وعندما يصل الريبوزوم إلى إشارة التوقف يفصل عن الحمض النووي الريبى، وتتحوّل سلسلة البروتين المفردة إلى مركّب معقّد ثلاثى الأبعاد، ويتم إرسالها إلى مكانها داخل أو خارج الخلية.

قد لا يكون مدهشاً اختلاف العلماء فيما بينهم حول عدد المورثات الموجودة في أزواج صبغياتنا الثلاثة والعشرين، ولكن المدهش هو مدى التباين فيما بينهم حول هذا الأمر.

في صيف سنة 2000 وقبل أن ينتهي كسر شيفرة المادة الوراثية البشرية، كان التوقع يتراوح، بين 30000 و120000 مورثة مما يوضح صعوبة التقدير

الدقيق لعدد المورثات بسبب وجود كمية هائلة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الذي لا وظيفة له .

وقد قام الخبير في علم الأحياء الكومبيوترى البريطانى إيوان بيرني بإجراء رهنٍ دولي مقداره 5 دولار لكل محاولة، وذلك لتخمين العدد النهائي لمورثات الإنسان والذي سيتراوح بين 50 و100 ألف مورثة .

على الرغم من التردد في تحديد عدد المورثات البشرية، إلا أن هذا العدد متساوٍ بين الناس . إن موقع كل مورثة ثابت على طول الصبغي . فمثلاً المورثة المسؤولة عن عامل التخثر والتي تعتبر إصابتها بالطفرة أشيع سبب لمرض الناغور تتوضع قرب نهاية الذراع الطويل للصبغي الجنسي X، كذلك تتوضع المورثة المسؤولة عن البروتين P53 أكثر المورثات المسببة للسرطان شيوعاً، على الذراع القصير للصبغي 17.

إن المفتاح لفهم التنوع الهائل بين البشر ليس في هوية أو توضع المورثات الخمسين أو المئة ألف، وإنما في التنوع الموجود ضمن هذه المورثات .

يحب إيريك لاندر مدير معهد وايت هيد لأبحاث المادة الوراثية البشرية إظهار صورة لرجلين يقفان إلى جانب بعضهما، ويرتديان ثوبين متماثلين من ثياب السهرة، وكلاهما يعتبر رمزاً من رموز الرياضة في الولايات المتحدة الأمريكية .

الرجل الذي على اليسار هو ويلي شوميكر البطل، الذي أحرز قصب السبق في حوالي 9000 سباق خيل؛ وإلى يمينه يقف ويلت شامبرلن بطل كرة السلة الأسطوري الذي يلعب في فريق لوس أنجلس والذي أحرز 100 نقطة في لعبة واحدة . سرعان ما سيلاحظ الناظر إلى هذه الصورة أن شوميكر الذي يبلغ طوله حوالي خمسة أقدام ووزنه حوالي 96 باوند، بالكاد يصل إلى مستوى سرعة شامبرلين الذي يبلغ طوله 7 أقدام ووزنه 300 باوند . إن الاختلاف بينهما في الصفات الجسدية واضح جداً لدرجة أن الناظر إليهما لا يكاد يلاحظ أن

شوميكر أبيض في حين أن شامبرلين أسود، هذان الرجلان مثال واضح على قراءتين متباينتين تماماً لكتاب الحياة.

لنتخيل أننا وضعنا الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لكل من شوماكر وشامبرلين إلى جانب الآخر تماماً كما في الصورة، سنجد أن الرموز الوراثية لجزء كبير من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لكل منهما متطابقة تماماً وفي الحقيقة فإننا سنجد رمزاً وراثياً واحداً مختلفاً بين مئات الرموز المتطابقة؛ وبين أي شخصين لا يمتان إلى بعضهما بصلة قرابة يوجد رمز واحد مختلف بين حوالي ألف رمز متطابق.

قد يبدو هذا الاختلاف بسيطاً، ولكن إذا أخذنا المادة الوراثية ككل فإن حوالي 3 ملايين رمز ستختلف بين أي شخصين، وسنجد في كل مورثة عدة رموز ذات وظائف مختلفة.

هذا الاختلاف قد يكون له تأثير كبير على وظيفة المورثة (كما هو الحال في فقر الدم المنجلي) وتأثير أكبر على فعالية المورثة.

إن مواقع الاختلاف الشائعة في المادة الوراثية بين البشر تسمى متعددات الشكل وحيدة النوييد (أو القصاصات) وسيكون لهذه المواقع أهمية كبيرة للطب البشري في المستقبل، إننا عندما نعلم أن هناك 3 ملايين اختلاف موزعة على المادة الوراثية البشرية ضمن 100 ألف مورثة نستطيع أن ندرك مصدر التنوع الرهيب في الصفات بين البشر.

تظهر أهمية متعددات الشكل وحيدة النوييد بشكل واضح في لون جلد الإنسان. عندما خرج الإنسان القديم من أفريقيا قبل 100 ألف سنة أصبح التأثير الواقي لصبغ الميلانين الغامق أقل أهمية من الحاجة إلى الاستفادة من الأشعة فوق البنفسجية في تصنيع فيتامين (د) والتي تقل كميتها في الشمال عنها في أفريقيا لذلك يتميز الأوروبيون بالجلد الفاتح وبالتالي تزداد قابليتهم للإصابة

بحروق الشمس وسرطان الجلد كما هو الحال في أستراليا حيث يصاب اثنان من كل ثلاثة بسرطان الجلد في مرحلة من مراحل العمر.

قبل عدة سنوات قامت مجموعة من جامعة نيوكاسل بنشر دراسة متميزة عن واحد من أهم البروتينات التي تدخل في صناعة الميلافين وهو مستقبل الميلانوكورتين. لقد درست هذه المجموعة تتابع الرموز الوراثية في مورثات العشرات من أصحاب الجلد الفاتح، والنمش والشعر الأحمر، ووجدوا نموذجاً واضحاً لمتعددات الشكل وحيدة النوويد. إن تغييراً في أحد رموز المورثة يمكن أن يضعف فعالية البروتين، وعلى الرغم من أن هناك عوامل أخرى تدخل في تصبغ الجلد إلا أن هذه الدراسة أثبتت أن تغييراً في مورثة واحدة يؤثر بشكل كبير على لون الجلد والشعر. تقول ماري كلير كينغ «إذا صحّت نتائج هذه الدراسة، فإن ذلك يعني أن تغييراً في موقع في مورثة يرمز إلى صفة مهمة ولكن سطحية يؤدي إلى معاناة هائلة».

ما عدا الصبغي الجنسي X عند الرجال يوجد لدينا زوج من كل صبغي، وهكذا فإن نموذجين من كل مورثة يعملان بنفس الفعالية في معظم الأحيان، لكن هناك بعض المورثات تعتمد فعاليتها بشكل كبير على أساس أن مصدرها من الأب أو الأم. بعض هذه المورثات يكون فعالاً عندما يأتي من الأب بينما تبقى المورثة الآتية من الأم صامتة، والعكس يحدث في بعض المورثات الأخرى. إن علماء الأحياء يعملون على كشف أسرار هذه الظاهرة.

ربما تُفعل المورثات الآتية من الأب نمو المضغفة لأن الذكر يهيمه إنجاب أكبر عدد من الذرية، في حين تحدّ المورثة الآتية من الأم نمو المضغفة لتمكن الأم من المحافظة على مصادرها.

إننا ندين بوجودنا للطفرات التي تحدث للحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين. تُحدث الطفرات تغييراً في تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، وهي الأساس الذي تقوم عليه عملية تطور الأحياء؛ بعض

الطفرات تبدل صبغياً كاملاً، والبعض الآخر يبدل رمزاً وراثياً واحداً، ويمكن أن يحدث تغيرٌ في عدد الصبغيات (معظم حالات المنغولية تنشأ من نسخة إضافية عن الصبغي 21) ويمكن أن يعاد ترتيب أجزاء كبيرة من ذراعي الصبغي مما يؤدي إلى تشوهات ولادية خطيرة. إن أجزاء من الصبغيات تتراوح بين آلاف إلى ملايين الرموز الوراثية يمكن أن تتضاعف أو تتغير أو تتبادل المواقع فيما بينها، أو أن تُحذف، مما يؤثر على عدد وتماسك ووظيفة المئات من المورثات. توجد بعض الطفرات الغريبة كأن يحدث تكرار هائل لثلاثية معينة في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين كالثلاثية CAG التي يؤدي تكرارها إلى مرض هنتنغتون، وعدد من الأمراض التنكسية العصبية الأخرى. في بعض الأحيان تحدث الطفرة بأن يقفز تتابع ما من الأسس من مكانه في المادة الوراثية وينغرس داخل المورثة، فيغير عملها؛ وأحياناً يؤدي تغيير في تتابع الأسس على مسافة عشرات الآلاف من الأسس بعيداً عن المورثة إلى تغيير وظيفة هذه المورثة وأخيراً يمكننا القول: إنه يوجد الكثير من الطرق التي يمكن أن يحدث فيها تبدلٌ في أساس واحد من الثلاثة بلايين أساس تغييراً في شيفرتنا الوراثية.

غالباً ما نجد أن الأثر الذي تحدثه التغيرات في المادة الوراثية لا علاقة له بحجم هذه التغيرات. فمثلاً يمكن أن يعيش المصاب بالمنغولية حياة سعيدة على الرغم من وجود مئات المورثات الإضافية لديه، في حين أن اختلاف مورثة واحدة قد يؤدي إلى مرض قاتل. وبفضل فيكتور مكوسيك مؤسس علم الوراثة الطبّي في جامعة جونز هوبكنز اكتشف الباحثون خمسة آلاف مرض وراثي، وحددوا في ألف حالة المورثات والطفرات المسؤولة عن هذه الأمراض.

إن عبارة طفرة تستخدم لوصف التغيرات التي تحدث في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، والتي تقل نسبتها عن 2٪؛ أما التغيرات التي تحدث بتواتر أكثر من 2٪ فتسمى تعدد الأشكال. إن هذا التقسيم ليس دقيقاً تماماً وعلى كل حال فإن بعض الطفرات النادرة في مورثات الشعب الأمريكي قد

تكون أكثر شيوعاً عند شعوب أخرى دون أن يكون لذلك عواقب سلبية. وبالمقابل فإن بعض التغيرات الشائعة في المادة الوراثية تحدث تأثيراً واضحاً. إن واحداً من كل خمسة وعشرين أوروبياً يحمل المورثة المسؤولة عن مرض التليف الكيسي، كما أن واحداً من كل عشرة أوريبيين يحمل المورثة المسؤولة عن مرض الصباغ الدموي، ذلك المرض الذي يؤدي إلى تحميل الجسم كمية زائدة من الحديد، وما زال يعالج بطريقة بذل الدم المستخدمة منذ العصور الوسطى. وبسبب طفرة ربما تكون حدثت مؤخراً في فترة عصر السيلت أو الفايكنغ(*) فإن مرض الصباغ الدموي يعتبر أشيع الأمراض الوراثية. بما أن 5٪ من المادة الوراثية البشرية تحتوي على مورثات، فإن معظم التغيرات العشوائية التي تطرأ على الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لا تؤدي إلى أمراض بسبب وقوعها في ذلك الجزء الذي لا وظيفة له، أو على الأقل لا نعلم ما هي وظيفته.

في هذا الكتاب، سوف أستخدم عبارة تغيرات حين الحديث عن تبدلات في المادة الوراثية لا تؤدي إلى أمراض، وعبارة طفرات للإشارة إلى التبدلات التي تؤدي إلى أمراض وراثية.

إن المهمة الشاقة المتمثلة بنسخ ثلاثة بلايين أساس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين كلما همت خلية بالانقسام، تحتاج إلى جيش من أنزيمات النسخ، وتستغرق حوالي سبع ساعات؛ لذا ليس من المفاجيء أن تحدث أحياناً أخطاء نادرة. إن الماكينة التي تصنع الأشرطة الجديدة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين تقوم بعمل رائع، إذ تجمع في الشريط الجديد أسساً مقابلة للشريط القديم بحيث أن الستيزوزين يقابل الغوانين، والأدينين يقابل الثايمين، وهكذا فإن احتمال إدخال أساس خاطيء حين نسخ

(*) قبائل سكنت أوروبا منذ آلاف السنين.

الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين هو واحد إلى عشرة آلاف، لكن أنزيمات النسخ ما إن تنتهي من عملها حتى تعود فتقرأ الشريط الجديد الذي نسخته، وتصالح الأخطاء التي حصلت، وبذلك تُنقص احتمال حدوث الخطأ إلى واحد في العشرة ملايين. وكلما زاد عدد المرات التي يُسُنحُ بها الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين كلما ازداد احتمال حدوث الخطأ. يبدو هذا واضحاً في الرابطة بين حدوث الطفرات وعمر الوالدين في كثير من الأمراض الوراثية.

أفضل مثال على ذلك هو مرض المنغولية الذي يحدث بسبب فشل الصبغيات في الانفصال عن بعضها أثناء انقسام بويضة الأم، فينتج نسخة إضافية من 21. وتبدو الظاهرة أكثر وضوحاً في الذكور لأن الخلايا المنوية تنقسم أكثر من البويضات؛ وقد ثبت وجود علاقة واضحة بين مرض الناعور وغيره من الأمراض الوراثية، وبين عمر الأب (ربما لهذا السبب عرضت خدمة التلقيح الصناعي على الإنترنت بيع بويضات لعارضات أزياء صغيرات، وليس لحائزين على جائزة نوبل متقدمين في السن).

إلى وقت قريب ظلّ الاعتقاد شائعاً أن الطفرات تحدث عند الذكور أكثر بعدة مرات من الإناث، لكن دراسات حديثة قام بها فريق ديفيد بيج في معهد وايت هيد دفعت إلى إعادة النظر في الموضوع. لقد قارن بيج بين قطع من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين للصبغيين الجنسيين X و Y لدى كل من الإنسان والشابنزي (أقرب الكائنات إلى الإنسان في سلم التطور) واختار قطعاً لا تحتوي على مورثات لكي لا يُعزى التغيير في نسبة الطفرات إلى مورثات معينة؛ وكانت النتيجة المفاجئة أنه توجد فعلاً زيادة في نسبة حدوث الطفرات في الصبغي الجنسي Y عن الصبغي X، لكن هذه النسبة لا تزيد عن اثنين إلى واحد. إن الافتراض بأن احتمال حدوث طفرات عند الرجل أكبر بكثير من المرأة يحتاج إلى إعادة نظر. ويوجد أسباب أخرى يمكن أن تُلحق الأذى بحمضنا النووي الريبي منزوع الأكسجين، إن اللولب المزدوج يتعرض بشكل

مستمر لوابل من الأشعة الكونية، وإشعاعات غاما، والأشعة فوق البنفسجية، وبقايا المواد المشعة، والتي إذا لم تسبب أذية مباشرة فإنها تترك خلفها مواد كيميائية خطيرة تسمى بالجدور الحرة، وهي تتفاعل مع أي مادة تصادفها بما في ذلك الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين. إن سلامة هذا الحمض يهددها كل يوم آلاف التغيرات التي يمكن أن تزيل بعض الأسس، أو أن تغير من طبيعتها الكيميائية، أو تربطها إلى بعضها بشكل خاطيء. ولأصلاح هذه الطفرات الخطيرة فإن الخلية تجتد جيشاً من أنزيمات المراقبة التي تدقق في اللولب المزدوج بشكل مستمر. إحدى آليات الإصلاح التي تستخدمها هذه الأنزيمات هي أن يجتمع ثلاثة منها لإخراج الأساس الخاطيء، ليحل مكانه الأساس الصحيح. وفي حال حدوث أخطاء أكبر فإن ثلاثين أساساً متتابعاً يمكن نزعها من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين واستبدالها بالأسس الصحيحة. آلية أخرى من آليات الإصلاح تسمى آلية إصلاح عدم التطابق، وهي تعمل منذ مئات الملايين من السنين وتميز التزاوج الخاص بين الأسس.

إذا أصيبت آليات الإصلاح هذه بالخلل فإن النتائج ستكون مدمرة، وأفضل مثال على ذلك مرض جفاف الجلد التصبغي، وهو في الحقيقة مجموعة من الأمراض المتشابهة والتي يجمع بينها أن سببها هو خلل في المورثات المسؤولة عن آليات الإصلاح. إن المرضى المصابون بهذا المرض لديهم حساسية فائقة ضد الأشعة فوق البنفسجية، مما يعرضهم أكثر من غيرهم إلى الإصابة بسرطان الجلد، ونادراً ما يعيشون أكثر من ثلاثين سنة. وبشكل مشابه، تحدث طفرات في المورثات المسؤولة عن آليات الإصلاح سرطان الكولون، ويحدث خلل في أنزيم يسمى هيليكاز الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين مرضاً يسمى متلازمة ويرنر، وهي شكل من أشكال الهرم المبكر، حيث يبدو المريض في شبابه وكأنه عجوز مسن.

هناك طرق عديدة يمكن أن يؤدي فيها الخطأ في تتابع الأسس في

الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين إلى الأمراض والسرطانات، ولكن غالباً ما يكونُ السبب خطأً في واحدٍ فقط من الثلاثة بلايين أساس، مما يؤدي إلى نتائج خطيرة.

في ملحمة الأوديسة، وصف هرمر كائنات عملاقة بعين واحدة تدعى السيكلوب تعيش على الشواطئ الرملية.

صحيحُ أن هذه الكائنات خيالية إلا أنها تشبه مرضاً يصيب 1/250 من الأجنة في مراحل تشكلها المبكرة، و1/16000 من الأطفال حيث يولد الطفل والمسافة بين عينيه صغيرة، وفي الحالات الشديدة يمكن أن يولد بعين واحدة يوجد فوقها ما يشبه الأنف أو الخرطوم.

هذا المرض يمكن أن يحدث بسبب عدّة طفرات وراثية، الأولى منها اكتشفها ماكسيميليان مونك، ولاب تشي تسوي قبل عدّة سنوات، لقد اكتشفا تغييراً في أساس واحد في مورثة تدعى القنفذ الصوتي، إحدى المورثات المسؤولة عن تطور الجنين في مرحله المبكرة؛ ويمكن أن يحدث هذا المرض أيضاً بسبب عوامل بيئية؛ فقد لوحظ حدوثه في الخراف التي تأكل نباتات تحوي على السيكلوبامين. هذه الملاحظة دفعت بعض العلماء إلى ترشيح هذه المادة كعلاج لسرطان الخلايا القاعدية الذي يحدث بسبب ازدياد في نشاط المورثة المسؤولة عن متلازمة العين الواحدة.

إن حوالي 2,5 مليون أمريكي مصابون بالصلع، وهو فقدان الشعر في فروة الرأس والذي يمكن أن يشمل كل الرأس في بعض الأحيان. قامت أنجيلا كريستيانو طبيبة الجلد في جامعة كولومبيا في نيويورك بدراسة متلازمة الصلع الكلي، وهو مرض وراثي صاغر يتميز بفقدان كلي لجريبات الشعر في الجسم وفروة الرأس. استطاع فريق كريستيانو تحديد مورثة على الزرع القصير للصبغي رقم 8 تشبه مورثة مقابلة لها عند الفئران تسمى مورثة الصلع. إن تغيير الأدينين إلى غوانين في هذه المورثة يؤدي إلى خلل في الحموض الأمينية المكوّنة

للبروتين الذي يلعب دوراً رئيسياً في تطور الشعر. وهكذا يوجد عدد هائل من الأمثلة على أن تغييراً في أساس واحد في المادة الوراثية يمكن أن يؤدي إلى أمراض خطيرة ليس أكثرها خطورة في الجنس، نتيجة لطفرة في المورثة المسؤولة عن تحديد الجنس عند الرجال.

بعض الطفرات تؤدي إلى نتائج إيجابية فقد بين العالم البريطاني ج. ب. إس هالدين سنة 1948 أن الأشخاص الذين يحملون نسخة واحدة من المورثة الطافرة الصاغرة يمكن أن يكونوا أقل عرضة للإصابة ببعض الأمراض، وأفضل مثال على ذلك فقر الدم المنجلي ومرض التالاسيميا. لقد قدّرت منظمة الصحة العالمية أن 7٪ من سكان العالم يحملون مورثات مسؤولة عن أمراض في الخضاب، البروتين الذي يحمل الأكسجين في كريات الدم الحمراء. من هذه الأمراض التالاسيميا والذي يعني اسمه (فقر دم البحار) وفقر الدم المنجلي الذي يحدث بسبب تغير حمض أميني واحد في البروتين المكوّن لخضاب الدم. إن الأشخاص الذين يحملون المورثة المسؤولة عن فقر الدم المنجلي لديهم مقاومة ضد البلاسموديوم، الطفيلي المسبب للملاريا ذلك أن الخضاب المصاب لديهم يشكّل أليافاً تؤدي إلى انكماش الكريات الحمراء، مما يعيق نمو البلاسموديوم داخلها.

وكما افترض هالدين فإن هذه الميزة أدت إلى الانتشار السريع لفقر الدم المنجلي بين الناس، وإلى معاناة ملايين الأطفال من الآلام الناجمة عن هذا المرض.

لقد اختار التطور أمراضاً وراثية أخرى تحمي من الإصابة بالملاريا كالنقص في إنزيم غلوكوز - 6 - فوسفات ديهيدروجيناز الذي يسبب داء الفوال(*) وفي نفس الوقت يحمي من الإصابة بالملاريا. كذلك فإن قاطني

(*) انحلال الدم بسبب أكل الفول وبعض الأدوية. (المترجم).

غرب أفريقيا الذين لا تحتوي كرياتهم الحمراء على بروتين (دوفي) وهو بروتين يسهل دخول البلاسميديوم يملكون مناعة ضد الملاريا.

يعتبر مرض التليف الكيسي أكثر الأمراض الوراثية شيوعاً في شمال أوروبا إذ يصيب 1/2500 طفل، ويمكن القول: إن 1/25 من قاطني شمال أوروبا يحملون المورثة المسؤولة عن هذا المرض، وقد ظلّ المصابون به إلى وقت قريب يعانون من العقم، ويموتون في سنٍّ مبكرة (أدت الأدوية الحديثة كالمضادات الحيوية ومميعات المخاط الذي يسدُّ الرئتين إلى إطالة عمر المريض في العقود الأخيرة).

ما سبب شيوع مرض التليف الكيسي إلى هذه الدرجة؟ يعتقد البعض أن السبب هو أنه يحمي من الكوليرا، ولكن الكوليرا لم تصل إلى أوروبا إلا في المئتي سنة الأخيرة، وهو ليس بالوقت الكافي لإحداث هذا التأثير. بالمقابل هناك تجارب تدلُّ على أنَّ الخلايا التي تحمل المورثة المسؤولة عن مرض التليف الكيسي والتي تصنع بروتيناً في غشاء الخلية ينقل شوارد الكلور، تملك مقاومة خاصة ضد جراثيم الحمى التيفية. إن أكثر الطفرات المسببة لمرض التليف الكيسي شيوعاً هي تلك الناجمة عن تغيير في حمض أميني واحد في بروتين يحوي 1500 حمضاً أمينياً، ولكن هذا التغيير يؤدي إلى عواقب وخيمة تتجلّى بعدم قدرة البروتين المصاب على اتخاذ الشكل ثلاثي الأبعاد الصحيح. إن الخلايا التي تحمل مورثة واحدة لمرض التليف الكيسي أقل عرضة للإصابة بجراثيم الحمى التيفية بنسبة 86%. إن المستقبل سيحمل اكتشاف المزيد من المورثات المتغايرة التي تؤدي إلى الحماية من الأمراض الإنسانية. لقد أدى التركيز الإعلامي على المعركة ضدَّ الطفرات الوراثية التي تسبب آلاف السرطانات، والأمراض الوراثية، إلى إغفال حقيقة أن بعض الطفرات التلقائية في المادة الوراثية قد تكون مفيدة للإنسان. لقد اعتاد الرياضيون منذ عدّة سنوات على حقن أنفسهم بشكل غير قانوني بمادة الإريثروبويتين (الإيبو) والتي

تزيد من قدرة أجسادهم على استهلاك الأكسجين، وذلك بزيادة عدد الكريات الحمر. لكن بطل التزلج الفنلندي إيدو مانيترتا الحائز على ذهبيتين في أولمبياد الألعاب الشتوية في إنسبرك سنة 1964 م لم يكن بحاجة إلى هذه المادة، إذ إنه يحمل طفرة في المورثة المسؤولة عن مستقبلات مادة الأثرثيروبيوتين، ونتيجة لذلك فإن مانيترتا لديه زيادة في عدد الكريات الحمراء تبلغ 25 إلى 50٪ أعلى من العدد الطبيعي، مما يزيد من كمية الأكسجين في جسمه، ويحسن أداءه كمتزلج. هذه الحالة تسببها مورثة جسمية قاهرة وتسمى ازدياد الكريات الحمراء السليم، وقد أخذها مانيترتا من أحد أجداده، وهي تصيب 30٪ من أفراد عائلته، وغير موجودة تقريباً لدى أي عائلة أخرى.

إن إحراز الميداليات الذهبية أمر رائع، ولكن الأروع من ذلك هو المناعة ضد مرض الإيدز. يوجد على سطح الكريات البيضاء مستقبل يدعى CCR5 هو الذي يملك فيروس الإيدز من دخول هذه الكريات وإصابتها. بعض الناس لديهم طفرة في المورثة المسؤولة عن صنع هذا المُسْتَقْبِل والمكوّنة من ثلاثة وعشرين أساساً مما يعني أن الكريات البيضاء لديهم لا تحمل هذا المستقبل وبالتالي لا يتمكن فيروس الإيدز من دخول هذه الكريات والتكاثر فيها، أي أن الأشخاص الذين لديهم هذه الطفرة، لا يُصابون بمرض الإيدز.

هناك سرٌّ تخفيه قرية إيطالية رائعة لم تشوّهها المدنية الحديثة اسمها ليمون سول كاردا. إن أربعين من سكانها تفوق أعمارهم المئة سنة؛ صحيح أن ذلك يمكن أن يُعزى إلى الحياة الريفية الخالية من ضغوط المدينة، وطعام البحر الأبيض المتوسط الصحي (المدعوم بكميات كبيرة من الكيانتني^(*)) إلا أنه إضافة إلى ذلك يحظى واحد إلى عشرين من سكانها بميزة الطفرة الوراثية. إن لديهم نوعاً من البروتينات الشحمية يُدعى A₁ ميلانو (نسبة إلى الجامعة التي اكتشف

(*) الكيانتني: ضربٌ من الخمر الإيطالية. (المترجم).

فيها) يقوم بكنس الكولسترول من الدم، ونقله إلى الكبد حيث يتم التخلص منه. إن هذا النوع من البروتينات الشحمية يحدث بسبب طفرة بسيطة في المورثة المسؤولة عن صنع البروتين A_1 حيث يُستبدل فيها السيسيين بالأرجنين، وربما تكون هذه الطفرة حدثت قبل 200 سنة، وظلت محصورة في سكان هذه القرية لحسن طالعهم. يأمل العلماء الأمريكيون أن يصنعوا مادة شبيهة بالبروتين الشحمي A_1 ميلانو لكي تخفض نسبة الكوليسترول وتقلل من الإصابة بانسداد الشرايين القلبية الذي يكلف الولايات المتحدة 600,000 عملية تصنيع للشرايين القلبية في السنة الواحدة.

هناك ميّزة أخرى اكتسبها معظم الناس منذ أن بدأ الإنسان بتربية المواشي قبل 10 آلاف سنة. فمنذ ذلك الوقت والكثير من الناس لديهم القدرة على شرب الحليب بسبب وجود أنزيم اللاكتاز في أمعائهم، والذي يقوم بتفكيك مادة اللاكتوز الموجودة في الحليب (هذا الأنزيم غير موجود عند بقية الثدييات) إلا أن البعض يفتقدون هذا الأنزيم مما يُسبب لهم أعراضاً في الجهاز الهضمي عندما يشربون الحليب. إن نسبة الذين يشربون الحليب تنخفض في أوروبا كلما اتجهنا جنوباً من 90% في البلاد الاسكندنافية إلى 50% في إيطاليا. ما يلفت النظر هنا أن هذه النسبة تماثل تماماً نسبة وجود بروتين شحمي يدعى 2 - AIV منشؤه في البلاد الاسكندنافية وهو غالباً ما يُساعد على استقلاب الحليب.

هناك نوع آخر من الطفرات الوراثية غير مفهوم تماماً في الوقت الحاضر وربما يُساعد الكسر الكامل للشيفرة الوراثية على فهمه. هذا النوع من الطفرات يسمّى الطفرات (الرُّجعية) أي تلك التي تؤدي إلى عودة بعض الصفات التي تمّ استبعادها خلال عملية التطور. كظهور ثلاث حليمات ثديية عند الإنسان، أو بعض الثنيات الجلدية خلف أصابعه، وربما أفضل مثال على هذا النوع من الطفرات هو المرض النادر المسمّى بالشعرانية المعمّمة الولادية.

في بلدة صغيرة في المكسيك اسمها زاكاديكاس توجد عائلة كبيرة لدى

أفرادها طبقة كثيفة من الشعر تغطي وجوههم والجزء العلوي من أجسادهم وبخاصة الرجال الذين يغطي الشعر كل مسام الجلد في وجوههم، مما يعطي منظراً شبيهاً بالذئب. يعمل رجلان من هذه العائلة في السيرك، أحدهما بدور رجل الغابة، والثاني بدور الرجل الكلب. رجل آخر من هذه العائلة يعمل حارساً ليلياً بحيث لا يشاهده أحد. قام فريق من العلماء الأمريكيين والمكسيكيين بقيادة لويس فيغيورا من جامعة غوادالاخارا وبرانيا باتل من كلية بايلور للطب باكتشاف موقع المورثة المسؤولة عن هذا المرض، وهو الصبغي X. وهذا ما يفسر أن شدة المرض أقل لدى النساء لأن الصبغي X الثاني لديهن يخفف من فعالية المورثة الموجودة على الصبغي الأول، وقد رفض هؤلاء النسوة حلق الشعر من على أجسادهن اعتقاداً منه أن سيعود إلى النمو بشكل أكثف.

إن الطفرات الرجعية يمكن أن تؤدي إلى ظهور أعضاء جديدة كظهور أصابع إضافية عند الأحصنة - كانت أحصنة يوليوس قيصر والاسكندر العظيم تتميز بوجود أصابع إضافية - أو وجود أطراف خفية لدى الحيتان. يمكن الافتراض أن المورثة المسؤولة عن الشعرانية توقفت عن العمل خلال تطور الإنسان، وظلت صامته منذ مئات الآلاف من السنين، ولسبب ما عادت إلى العمل عند تلك العائلة المكسيكية المسكينة. إن معرفة تفاصيل المورثة المسؤولة عن مرض الشعرانية المعممة قد يكون صعباً في الوقت الحاضر، لكنه سيصبح ممكناً عندما يكتمل كسر الشيفرة الوراثية للصبغي الجنسي X.

كم عدد الطفرات الموجودة في المادة الوراثية البشرية؟ إلى أن ينتهي كسر رموز الشيفرة الوراثية البشرية بالكامل يمكننا أن نأخذ بعين الاعتبار دراسة حديثة قارنت بين تسلسل الأسس لدى صبغيات الإنسان ونظيرتها عند الشمبانزي. لاحظ الباحثون اختلافاً في 143 أساس يمكن أن تغير من طبيعة البروتين، مع أن العدد المتوقع هو 231 أساس، مما يعني أن هناك اختلافاً مقداره 88 طفرة ربما تكون خطيرة لدرجة أنه تم استبعادها بالاصطفاء الطبيعي إذا افترضنا أن لدى

الإنسان حوالي ستين ألف مورثة، وأن الإنسان والشمبانزي كان لهما أصل واحد قبل خمسة ملايين سنة، فإن ذلك يعني أن هناك حوالي 4 طفرات تغير تركيب البروتين تحدث في كل جيل؛ اثنان أو ثلاثة من هذه الطفرات يمكن أن تكون لها نتائج خطيرة.

بعض علماء التطور الوراثي يعتبرون تراكم الطفرات أمراً مثيراً للقلق، حتى أن عالم الوراثة جيمس كرو يعتبر أن آلام الرأس والمعدة وضعف النظر يمكن أن تكون بسبب تراكم الطفرات.

يعتقد علماء الوراثة أن المادة الوراثية لكل واحد منا تحمل من 5 إلى 10 طفرات صاغرة، وفي معظم الحالات لا تكتشف هذه الطفرات إلا إذا كنا سييء الحظ لدرجة أننا إقترنا بمن يحمل طفرات مماثلة؛ وعندها ستظهر هذه الطفرات في أولادنا. خلال عقد أو عقدين من الزمن سيتمكن الأطباء من إعطائنا تشخيصاً فورياً للأمراض الوراثية الكامنة في مادتنا الوراثية. إن حدوث الطفرات أمر لا يمكن تجنبه، وكل واحد فينا معرض لحمل مورثات معتلة.

إن الاختلافات في المادة الوراثية هي المفتاح لفهم الأمراض وتطور الإنسان، لكن معظم هذه الاختلافات يحدث في مواضع في الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين لا ترمز لأي مورثة، وإنما هي مجرد تكرار لنفس الأسس. وكما تنبأ دافيد بوتستن عالم الوراثة في جامعة ستانفورد، فإن معرفة التغيرات في المادة الوراثية هو المفتاح لرسم خريطة كاملة للمادة الوراثية البشرية.

كان بوتستن ضيفاً على جامعة أوتا المبنية على مرتفعات واساتش حينما أخذ يستمع إلى طالب يشرح الصعوبات التي واجهته وهو يبحث عن موقع المورثة المسؤولة عن مرض الصباغ الدموي الذي يسبب تراكم الحديد في جسم الإنسان، وفجأة أدرك بوتستن أن هذه المشكلة يمكن حلها لو تمت مقارنة العلامات الموجودة على طول الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين

في كُلِّ صبغي من الصبغيات مع مثيلاتها في أفراد عائلة مصابة بمرض وراثي معين. إن اختلاف توضع هذه العلامات في الأفراد المصابين عن توضعها في الأفراد السليمين سيمكننا من تحديد موقع قطعة الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين المسؤولة عن المرض، وبالتالي رسم خريطة لموقع المورثة المسؤولة عن المرض في المادة الوراثية. لقد استخدم هذا المبدأ في التشخيص قبل الولادي لفقر الدم المنجلي، والذي طوّره واي دبليو كان، وأندرس دوزي في جامعة كاليفورنيا سنة 1978م، لكنّ بوتستن وثلاثة من زملائه بينوا في بحث نشره سنة 1980 أن بضع مئات من العلامات الموجودة على طول الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين يمكن أن تؤدي إلى رسم خريطة للمادة الوراثية البشرية. كان ذلك البحث نقطة تحوّل في أبحاث المادة الوراثية البشرية وبخاصة عندما اكتُشِفَت المورثة المسؤولة عن مرض هنتنغتون بعد ثلاث سنوات. ومع اكتشاف المزيد من العلامات عديدة الأشكال على طول الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، تمّ تحديد مواقع المورثات المسؤولة عن أمراض خطيرة كالتليف الكيسي والحثل العضلي. لكن البحث عن المورثات المسؤولة عن الأمراض العقلية كالفصام ومرض ازدواج المزاج كان أكثر صعوبة. وهكذا، وحتى نهاية الثمانينيات فشل كمّ هائل من الأبحاث عالية المستوى في تحديد المورثات المسؤولة عن هذه الأمراض؛ مما بيّن صعوبة تحديد المورثات المسؤولة عن الأمراض التي تتداخل فيها العوامل الوراثية والعوامل البيئية إلى حدّ يستحيل معه تقريباً معرفة أين ينتهي دور الوراثة، ويبدأ دور البيئة في إحداث هذه الأمراض.

إن الكثير من الباحثين لا يهتمهم دراسة الأمراض الوراثية بقدر ما يهتمهم تحديد المورثات بناءً على دورها الوظيفي. إنّ أبحاثاً كهذه يمكن أن تستغرق العديد من السنين وتكلّف ملايين الدولارات. إن الإحباط الذي أصيب به العلماء نتيجة للصعوبات التي واجهوها في تحديد المورثات سواءً لمعرفة دورها

في الأمراض الوراثية أو لمجرد معرفة وظائفها الحيوية، قد دفعهم إلى البحث عن حلول أكثر فعالية. أحد هذه الحلول كان مشروع كسر الشيفرة الوراثية البشرية، والحل الآخر كان يتردد في أذهان الباحثين في المعهد الوطني للصحة، الذين خدموا في حرب فيتنام وتعلموا هنالك أن الحياة رخيصة، والوقت قصير، والسرعة عامل مهم.