

## دائرة الحياة

«ثم شعرت بما يشعر به الناظر إلى السماء عندما يجد كوكباً جديداً يسبح أمام ناظريه أو كما شعر كورتز الشجاع عندما نظر بعيني النسر - في حين نظر رجاله إلى بعضهم والدهشة في عيونهم - إلى المحيط الباسيفي الصامت من على قمة دارن».

من «النظرة الأولى إلى الحمام الزاجل»

ل جون كياتس

بحلول سنة 1994 كان معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية يعمل بكامل طاقته . كتائب من التكنولوجيايين الذين يرتدون الثوب الأبيض معظمهم تخرّج لتوّه من الكلية ، يعملون على صفوف متتالية من آلات تحديد التتابع ، يعطون التعليمات لأجهزة الكمبيوتر الملحقة بكل آلة ، في حين يقوم آخرون بخلط قطع طازجة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين باستخدام ماصات يدوية . كان المشهد يشبه إلى حد ما مصانع القطن في بداية الثمانينيات لقد أصبح معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية نموذجاً للثورة الوراثية كمؤسسة أخذت على عاتقها اكتشاف الشيفرة الرقمية للحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين .

ويوماً بعد يوم أخذ معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية يحدد تتابع مئات الآلاف من الأسس يومياً ، وازداد عدد الآلات من ثلاثين إلى ثمانين ، وعلى سطح المعهد كان فترت يستقبل في مكتبه الفخم سيلاً متواصلاً من الصحفيين

ورجال الأعمال الذين كانوا يسترخون على أرائك جلدية فخمة، وينظرون بإعجاب إلى نموذج قديم لساحر موضوع خلف الزجاج، إضافة إلى عدد من أغلفة المجلات المأطرة والتي تبدو فيها صورة مُضيفهم.

بدأت رؤية فنتر باستخدام قطع التتابع المعكوس - تلك القطع المأخوذة من عشرات الأنسجة البشرية لزيادة احتمال تحديد المورثات إلى أكبر درجة ممكنة - تؤتي ثمارها.

مجموعات أخرى في اليابان وكولورادو كانت تبذل جهوداً حثيثة لكنها لا تجاري مصادر وكفاءة معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية الذي كانت تنظر إليه بحسد.

في نهاية 1994 كانت قطع التتابع المعكوس الموجودة لدى معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية قد وصلت إلى 150 ألف قطعة، تحتوي على حوالى 35 ألف مورثة مختلفة، أي حوالى ثلث أو نصف المورثات البشرية؛ وسرعان ما بدأت الأوساط الأكاديمية التي كانت صامتة في البداية تتوقع أن تصبح نتائج أبحاث المادة الوراثية البشرية متوفرة عن طريق الكمبيوتر. ومع رفض هارولد فارمس لطلب براءة اختراع من قبل المعهد الوطني للصحة لقطع التتابع المعكوس الأصلية التي طوّرها فنتر، فإن عدداً من الباحثين افترض أن قطع التتابع المعكوس التي سينتجها معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية ستكون في متناولهم إذا طلبوها. لكن آمالهم خابت حين علموا أن معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية قد وضع قيوداً على المعلومات بسبب روابط فنتر التجارية مع الشركة المصمّمة بقصد الربح، وهي شركة علوم المادة الوراثية البشرية والتي كان عليها أيضاً أن تحافظ على عقد كلفته 125 مليون دولار مع عملاق الصناعة الدوائية شركة سميث كلاين - بيتشام.

وفي الحقيقة فإن القيود الموضوعية كانت مشابهة لقواعد وضعتها المؤسسات التجارية، ومراكز البحث الأكاديمية الأخرى. الاختلاف الكبير هنا

هو أن الباحثين في معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية كان عليهم أن يعرضوا أبحاثهم قبل شهر من نشرها، على شركة علوم المادة الوراثية البشرية ليقوم هاسلتاين بتقييم هذه الأبحاث، وتحديد ما إذا كانت قطع التتابع المعكوس الجديدة المكتشفة تستحق المطالبة ببراءة اختراع. بعض المنظمات مثل معهد هوارد هنجز الطبي، لم يرَ غضاضة في الأمر، ووقع عقداً باسم مئتي مركز بحث طبي في الولايات المتحدة. لكن باحثين آخرين شعروا أن معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية وشركة علوم المادة الوراثية البشرية كانا يستغلان التحالف بينهما لاحتكار معلومات ثمينة؛ وأكثر من ذلك فإن الشركات المصممة بقصد الربح كانت تُمنع نهائياً من الحصول على معلومات عن قطع التتابع المعكوس.

بدأت قيمة المعلومات عن قطع التتابع المعكوس واضحة للعيان في سنة 1994 حينما حقق أحد الباحثين المرموقين في مجال السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية اكتشافاً مهماً باعتماده على المعلومات التي كان يوفرها معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية. في بداية التسعينات جمع بيرت فوغلستين الباحث في جامعة جونز هوبكنز سلسلة من المعلومات الوراثية التي تحوّل خلايا الكولون السليمة إلى خلايا سرطانية. معظم هذه المعلومات جُمع من دراسة عن أشكال وراثية من سرطان الكولون الذي يقتل سنوياً 45 ألف إنسان في الولايات المتحدة فقط.

في سنة 1987 وجد فوغلستين وإيرك فيرون، أن العينات المأخوذة من المرضى، كانت تبدي وبشكل متكرر نقصاً في الصبغي رقم 17 لديهم. وبيّنت دراسات أخرى وجود اضطرابات في الصبغيات 5 و11 و18 في مراحل مختلفة من المرض.

في سنة 1988 عرض فوغلستين نتائج أبحاثه في سرطان الكولون في مجلة نيو إنغلند للطب. وعلى الرغم من أن أياً من المورثات لم يتم إيجاده إلا أن هذه الأبحاث كانت مهمة، وتأكّدت بتحديد المورثات في السنوات القليلة التي

تلتها. المورثة المسؤولة عن السرطان والموجودة على الصبغي 17 هي P53 وسميت حارسة المادة الوراثية بسبب دورها في حماية الخلية أثناء انقسامها وإصابتها بالطفرة في نصف السرطانات البشرية. حددت مجموعة فوغلستين المورثة الطافرة على الصبغي 18. وفي سنة 1991 تعاون فوغلستين مع ري وايت (عالم الوراثة في جامعة أوتا، والذي ساعد بوكستين وسكولنيك في رسم خريطة للمورثات قبل عشرة سنوات) لإيجاد الطفرة المسؤولة عن نوع وراثي من سرطان الكولون يُدعى داء السليلات الغدومي. سميت المورثة المسؤولة عن هذا السرطان بـ APC. لقد أدت اكتشافات فوغلستين إلى إعادة كتابة أمهات الكتب في علم حياة الخلية، وكان غالباً ما يُرى بقميصه الرياضي يشرح التطور الوراثي لسرطان الكولون وهو يعزف مع مجموعة موسيقى الروك التي ينتسب إليها، والمسمّاة وايلدتايب. في الوقت الذي كان فيه فوغلستين يخطو خطوات عملاقة في اكتشاف الاضطرابات الوراثية التي تسبب أحد أنواع سرطان الكولون الوراثي، كان مشغولاً بالبحث عن نوع آخر، وهو سرطان الكولون الوراثي غير المترافق بالسليلات. لقد لفت انتباهه مجموعة من أربعين عائلة وجدها باحثون من فنلندا، لديها هذا النوع من السرطان الذي يختلف تماماً عن السرطان الذي يسببه داء السليلات الغدومي؛ إذ إن هؤلاء المرضى لا يصابون بالسليلات قبل إصابتهم بالسرطان. في سنة 1993 حدد فوغلستين وآلبرت دولا شابيل (عالم وراثة فنلندي) موضع المورثة المسؤولة عن سرطان الكولون غير المترافق بالسليلات على الصبغي رقم 2؛ وكانا قريبين من تحديد المورثة الطافرة. إن التقارير التي نُشرت في مجلة العلم والتي تحدد موقع هذه المورثة على الصبغي رقم 2 أعطت أدلة على هويتها.

كانت مجموعة هوبكنز تعتمد على علامات على الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين تُدعى بالمتقلات الدقيقة، وهي عبارة عن ثنائيات أو ثلاثيات من الأسس، تكون على شكل قطع قصيرة (CACACA, CTGCTG) يختلف

طولها من شخص إلى آخر. هذه القطع كانت معروفة لدى ريتشارد كولودنر، وهو عالم وراثية من معهد دانا فاربر للسرطان في بوسطن؛ فقد شاهدها عدة مرات في خمائر وجراثيم ينقصها مورثة تُدعى Muts. حينما قرأ تقرير فوغلستين الذي يحدّد فيه موقع المورثة المسؤولة عن سرطان الكولون غير المترافق بالسليلا على الصبغي رقم 2 أصبح متأكداً من الخلل الوراثي. إن البروتين الذي تصنعه مورثة Muts يقوم بمسح الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الجديد، وتصحيح الأخطاء فيه. فإذا فُقدت مورثة Muts حصل ازدياد كبير في الأخطاء، وبخاصة في قطع المتنقلات الدقيقة.

وعلى مدى ستة أشهر بدأ سباق محموم بين فريق كولودنر الصغير، وجيش فوغلستين المؤلف من حملة الدكتوراه الشغوفين بالعمل، والطلاب.

عزل كولودنر المورثة البشرية المطابقة لمورثة الـ Muts عند الخمائر والجراثيم، لكن لم يكن لديه عينات من العائلات المصابة بسرطان الكولون ليختبر وجود هذه المورثة عندها. أما فوغلستين فكان لديه عينات من العائلات لكثته لم يستطع الربط بين السرطان واختلال آلية إصلاح الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، إلى أن جاءه العون من بول مودريش، الباحث في جامعة ديوك. وسرعان ما افترض العلماء أن المورثة المسؤولة عن سرطان الكولون غير المترافق بالسليلا هي الشكل البشري من المورثة المسؤولة عن إصلاح الخلل في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين في الجراثيم. لم تضع مجموعة فوغلستين الوقت في تحديد تتابع الأسس في المورثة المسؤولة عن إصلاح الخلل في الخمائر، مما قادها إلى عزل المورثة البشرية المقابلة لها وسمّيت MSH<sub>2</sub> وهي متوضعة على الصبغي رقم 2، تماماً حيث يُفترض أن توجد المورثة الطافرة.

حينما اتصل فوغلستين بكولودنر في تشرين الثاني / نوفمبر ليُعرف إلى أين وصل منافسه فوجئ بأن كولودنر لم يعزل المورثة البشرية وحسب، بل حدد

الطفرات المفروضة في العائلات المصابة بسرطان الكولون أيضاً. والأسوأ من ذلك أن كولودنر كان قد أرسل نتائج أبحاثه لتُنشر في مجلة (الخلية) التي يقع مقرها على الضفة الأخرى من نهر تشارلز في كامبردج. أسرع فوغلستين بإرسال أبحاثه إلى نفس المجلة التي نشرتها بعد أسبوعين من نشر أبحاث كولودنر، مع أن كلا العالمين تناولت الصحافة أبحاثهما في الوقت نفسه تقريباً.

وضع عالم جامعة هوبكنز خيبة أمله جانباً، ورضي دعوةً من فرانسيس كولينز ليظهر مع كولودنر في واشنطن ويُعلن في مؤتمر صحفي عن الاختراق العلمي الذي حققاه.

لم يحظَ بحثٌ في علم الوراثة بمثل ما حظي به هذا البحث من تغطية إعلامية. حوالي 40٪ من العائلات المصابة بسرطان الكولون غير المترافق بالسليلا، لم يكن لديهم طفرات في الـ  $MSH_2$ ، وكان هناك مورثتان على الأقل مسؤولتان عن إصلاح الخلل في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين في الخمائر والجراثيم، لها على الغالب، ما يماثلها عند الإنسان تنتظر الاكتشاف. استطاع كولودنر ومعاونوه أن يعزلوا واحدة من هذه المورثات وهي المورثة البشرية التي تقابل مورثة Mults عند الجراثيم، وتدعى MLH1 وذلك بعزلها عند الفئران أولاً ثم عند الإنسان.

أدرك فريق فوغلستين أن هناك تشابهاً ضئيلاً في تتابع الأسس بين المورثة الموجودة في الجراثيم ومورثة الـ MLH1 عند الإنسان، مما يجعل من الصعب استخدام الأولى للعثور على الثانية مباشرة. لقد فعل فوغلستين كل ما بوسعه لإيجاد المورثة MLH1 عند الإنسان بأقصر طريق ممكن.

هتف كين كينزلر شريك فوغلستين لفتنر وسأله إذا كان قد وجد قطعاً من التتابع المعكوس تبدو شبيهة بالمورثة المسؤولة عن إصلاح الخلل في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، أجاب فتنر «لقد وجدنا ثلاثة من هذه القطع» العقبة الوحيدة كانت حقوق نشر المعلومات الوراثةيَّة العائدة إلى هاسلتاين

وشركة علوم الوراثة البشرية، لكن هاسلتاين كان لتوّه قد أدرك أهمية المورثة المفترض أنها مسؤولة عن إصلاح الخلل في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، ودعا كولودنر زميله السابق في جامعة هارفارد في أوائل كانون الثاني / ديسمبر لفحص قطع التتابع المعكوس لكن كولوندر الذي كانت لديه المورثات البشرية اعتذر عن الحضور.

وبدون تردد قام فوغلستين وكينزلر برحلة قصيرة من باليمور إلى غايثبرغ للبدء بتعاون بسيط مع فنتر وهاسلتاين. لقد اكتشف فوغلستين وكينزلر طفرة في المورثة المسؤولة عن إصلاح الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين تؤدي إلى الإصابة بسرطان الكولون؛ وفي آذار / مارس سنة 1994، وبعد ثلاثة أشهر من اكتشاف المورثة الأولى المسؤولة عن سرطان الكولون غير المترافق بالسليلاات أُعلن اكتشاف المورثة الثانية من قبل كولوندر وفوغلستاين اللذين نشرا ذلك في مجلتي الطبيعة والعلم في نفس الوقت. ومن بين المؤلفين للمقال الذي نشره فوغلستين كان فنتر وهاسلتاين. كان ذلك شاهداً قوياً على وحدة العمل في مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية.

استخدم فوغلستين وكينزلر سياسة (الاستنساخ عبر الهاتف) التي مكّنت علماء الوراثة من الحصول على معلومات عن قطع التتابع المعكوس خلال دقائق قد توفّر عليهم أشهراً أو سنوات من البحث الدؤوب، ورسم الخرائط الوراثةية وتجارب الاستنسال؛ وخلال أسابيع من إعلان اكتشاف المورثة المسؤولة عن سرطان الكولون أُعرق فنتر بالطلبات للبحث في مركز معلومات قطع التتابع المعكوس.

عندما اكتشفت المورثة المسؤولة عن مرض الكلية عديدة الكيسات - وهو مرض وراثي قاهر يؤدي إلى قصور كلوي عند البالغين - في وقت متأخر من تلك السنة، بعد جهود كبيرة في الاستنسال الموضوعي، كان الاحتفال بهذا الاكتشاف تشوبه بعض المرارة، إذ إن معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية كان

قد عزل قطعاً من التتابع المعكوس تطابق نفس المورثة، ولو تمّ تحديد موضعها على الشريط الوراثي لوفرت سنين من البحث. لكن بعد وقت قصير قفزت استراتيجية قطع التتابع المعكوس إلى واجهة الأخبار ثانية إذ تمّ بواسطتها اكتشاف مورثة ممرضة على مستوى عالٍ.

في سنة 1991 اكتشف الباحث البريطاني جون هاردي المثال الأول على طفرة مورثة في شكل عائلي من مرض ألزهايمر. وعلى كل حال كانت هذه المورثة وتدعى APP موجودة في نسبة ضئيلة من المصابين بمرض ألزهايمر العائلي. في حزيران / يونيو سنة 1995 قام فريق كندي يقوده بيتر سانت جورج هيسلوب بتحديد مورثة جديدة مسؤولة عن هذا المرض على الصبغي رقم 14 وسميت S182 وهي موجودة في نسبة أكبر من المصابين بمرض ألزهايمر العائلي. ولكن ظلت هناك نسبة من العائلات المصابة لم يتم تحديد أي من مورثة الـ APP أو الـ S182 لديها. الأمر المثير كان عائلة ألمانية من الفولغا - وهي مجموعة عائلات انتقلت من منطقة هس في ألمانيا إلى روسيا سنة 1760 ثم هاجرت بعد ذلك إلى الولايات المتحدة - حيث قام فريق في سياتل يقوده جيرى شلينبرغ بتحديد موقع المورثة الشاذة في هذه العائلات على الصبغي رقم 1.

كان تحديد تتابع الأسس في المورثة S182 مخيباً للآمال، لقد دلّ على أنّ هذا البروتين الجديد المتعلق بداء ألزهايمر يتوضع في غشاء الخلايا، لكنّه لم يعط أي دلائل على وظيفته. اثنان من المتعاونين مع سانت جورج هيسلوب وهما: رودى تانزى وويلما واسكو من مستشفى ماساتشوسيت العام قرّرا أن يلعبا لعبة تخمين جريئة: لقد تساءلا عما إذا كانت مورثة مرض ألزهايمر عند الفولغا الألمان لا علاقة لها بالمورثة S182. أجرى تانزى معاينة سريعة بين تتابع الأسس في المورثة S182 والمعلومات عن قطع التتابع المعكوس المتوفرة للعامّة، وقد وجد تطابقاً كبيراً مع قطعة تتابع معكوس اكتشفها جيم سيكيلا،



أحد الأبطال الأوائل الذين شاركوا فنتر في تطوير طريقة قطع التتابع المعكوس؛ وأكثر من ذلك فقد اكتشف تانزي أن هذه القطعة تتوضع على الصبغي رقم (1) تماماً حيث اعتقد أن الطفرة المسؤولة عن مرض آلزهايمر عند عائلات الفولغا الألمان تتوضع هناك. وبعد أقل من شهرين من اكتشاف الفريق الكندي نشر تانزي وتشيلبرغ اكتشاف خطأ واحد في تتابع الأسس في هذه المورثة عند المصابين بمرض آلزهايمر في شجرة عائلة الفولغا.

لقد كان التقدم المتسارع في هذا المجال مدهشاً، ومما أثار الإعجاب أن هذه الاكتشافات شكّلت اختراقاً مهماً في أبحاث مرض آلزهايمر؛ فقد تبين أن المورثة S182 مسؤولة عن بروتينات تدعى البريسينيلين، تساهم في صنع الصفيحات البروتينية في أدمغة المرضى المصابين بداء آلزهايمر.

بالنسبة لفنتر كانت الاكتشافات المتعلقة بسرطان الكولون ومرض آلزهايمر دليلاً حاسماً على أهمية ونجاح طريقة قطع التتابع المعكوس. ولكي يبرز وجهة نظره قارن بين طريقتين لاكتشاف مرضين عصبيين تنكسين خطيرين، المرض الأول هو هنتنغتون والذي استغرق البحث عن مورثته جهداً دولياً استمرّ لمدة عشر سنوات، وكلف 100 مليون دولار، وذلك باستخدام طريقة الاستنسال الموضوعي. وبالمقابل فإنّ بحثاً بسيطاً في مركز معلومات قطع التتابع المعكوس حدّد المورثة المسؤولة عن مرض آلزهايمر خلال أسابيع (مع أن العثور على المورثة الصحيحة حتى يبدأ البحث استغرق وقتاً أطول). وأكثر من ذلك فكلّما حدّد الباحثون قطعاً من التتابع المعكوس تابعة للصبغيات المختلفة فإن الاستنسال الموضوعي - تحديد موضع المورثات الممرضة - ثم البحث عن كل المورثات في المنطقة، سوف يتسارع بشكل كبير بفضل وجود قائمة المورثات المرشحة المحتملة، وقد سُمّي ذلك بطريقة «المرشّح الموضوعي».

على الرغم من نمو شعبية طريقة قطع التتابع المعكوس فإن عدداً من الباحثين ظلّوا متشكّكين، أو على أسوأ الأحوال معادين لفنتر وطريقته تلك.

ولمدة ثلاث سنوات صُوِّرَ فتر على أنه عالم متآمر يحجب المعلومات عن المورثات البشرية تحقيقاً لأغراضه الشنيعة. إضافة إلى امتعاض الباحثين من قرار المعهد الوطني للصحة تقديم طلب براءة اختراع لأول مجموعة من قطع التتابع المعكوس أنتجها فتر، فقد أصيبوا بالإحباط نتيجة لرفض مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية إعطائهم مدخلاً مفتوحاً للحصول على معلومات من مركز معلومات قطع التتابع المعكوس الخاص بها.

لكن اتفاق مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية، مع شركة علوم المادة الوراثية البشرية، أعطى شركة هاسلتاين مدة سنة لفحص تتابع التسلسل الجديد وتقرير إذا ما كان هذا التتابع يستحق المطالبة ببراءة اختراع. في نظر الباحثين فإن مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية بدت وكأنها فرانكشتاين «إنهم يلاحقوننا بالمصايح وشوكات نبش القش» يقول ليسلي بلات المسؤول عن المؤسسة سنة 1994. لقد نال الإجهاد أخيراً من فتر الذي اضطرَّ إلى السفر من أوروبا إلى بلاده نتيجة لإصابته بنوبة حادة من التهاب الرتوج، وقد استأصل الجراحون جزءاً من أمعائه.

في تشرين الأول/أكتوبر سنة 1994 وخلال مؤتمر في واشنطن، اجتمع ميشيل مورغان - مدير تنفيذي في مؤسسة ويلكام البريطانية - بشكل مغلق مع قادة مشروع الشيفرة الوراثية البشرية، لمناقشة ما إذا كان من المفيد استخدام طريقة قطع التتابع المعكوس التي تستخدمها مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية، كجزء من مشروع واسع لوضع خريطة للمورثات البشرية. عارض كولينز بشدة استخدام قطع التتابع المعكوس التي ينتجها فتر واعتمد على مبادرة أطلقتها شركة ميرك الدوائية التي مُنِعَتْ كغيرها من الشركات الدوائية العملاقة من الوصول بحرية إلى مركز معلومات مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية. طرح آلان ويليامسون - نائب رئيس شركة ميرك - فكرة تمويل مشروع منفصل لتحديد قطع التتابع المعكوس في أيار/مايو 1994. هذا المشروع وخلافاً

لمؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية، سيجعل نتائج أبحاثه في متناول الجميع، من دون أي تأخير أو قيود. قرّرت ميرك أن تمنح بوب واترستون وريتشارد ويلسون من جامعة واشنطن مبلغ 10 ملايين دولار لإنتاج مئات الآلاف من قطع التتابع المعكوس البشرية خلال عامين تقريباً؛ وسوف يتم تأمين سائل الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين المكمل من قبل بنتو سوارز - بروفسور في جامعة كولومبيا وأحد الأعضاء المؤسسين لمجموعة من الباحثين الأكاديميين أوجدوا طريقة التحليل الجزيئي المتكامل لعمل المورثات -.

لم يكن قرار ميرك لوجه الله، بل أرادت أن تنافس شركة سميث كلين - بيتشام التي أحكمت قبضتها على حقوق الحصول على قطع التتابع المعكوس بفضل عقدها الاستثنائي مع شركة هاسلتاين، والذي دفعت فيه 120 مليون دولار.

ومما يدعو إلى العجب أن فنتر رحّب بمبادرة شركة ميرك، وقال: «التقليد تعبير حقيقي عن الإعجاب» وكان يدرك أن مؤسسته ستستفيد من الحصول على تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي المكمل الذي ستشره ميرك كغيره من الباحثين. في نفس الوقت أحسّ فنتر أن الوقت قد حان لتحسين طريقة حصول الباحثين على معلومات من مركز المعلومات التابع لشركته، شركة أبحاث المادة الوراثية البشرية، ووضع شروطاً جديدة توفّر للباحثين الحصول المجاني على معظم المعلومات، وتُعطي شركة هاسلتاين ملاحظة قبل شهر إلى شهرين من نشر معلومات عن بعض قطع التتابع المعكوس، كما تعطى الحقوق التجارية لأي منتجات وراثية (تماماً كما فعل فوغلستين).

دافع فنتر عن هذه الشروط التي بدت متوافقة مع الشروط التي تضعها شركات التكنولوجيا الحيوية الأخرى للحصول على المعلومات الخاصة بها.

في سنة 1994 اتصل بي فنتر لترتيب غداء عمل في نادي الصحافة الوطني في واشنطن العاصمة، أراد أن يناقشني حول موضوع نشر أبحاث في مجلة

الطبيعة لم يُنشر مثلها من قبل. كان الوقت قد حان لنشر تفاصيل أكبر مجموعة من المورثات البشرية في التاريخ، واستغرقت مراجعة أبحاث فترة سنة كاملة قبل أن تصبح جاهزة للنشر.

لم يكن الجميع مسرورين بذلك، أحد علماء الوراثة البارزين في الولايات المتحدة أخبر جون مادوكس عبر الهاتف «إذا نشرت أبحاث فترة، أعدك أن أحداً من علماء الوراثة لن يرسل لك بحثاً لتشره بعد الآن». لكن مادوكس تجاهل هذا التهديد، ودافع عن قراره بنشر أبحاث فترة قائلاً: «إن عدم نشرها سيكون خسارة للوسط العلمي»، وأضاف: «سيكون من الإساءة إلى مؤلفي هذه الأبحاث أن لا تُنشر باسمهم في هذه المرحلة الهامة من تطور مشروع كسر الشيفرة الوراثة البشرية» وصرح نيكولاز شورت محرر علم الأحياء في مجلة الطبيعة مؤيداً لفكرة نشر الأبحاث: «بالنسبة للعلماء يُعتبر دليل المادة الوراثة البشرية نقطة تحوّل في فهمنا للمادة الوراثة ومحتوياتها، لكن ذلك بالنسبة لكل واحد منا ما هو إلاّ الكتاب الأول الذي يتضمّن خرائط عن أنفسنا».

في أيلول/سبتمبر سنة 1995، نشرت مجلة الطبيعة «دليل المادة الوراثة البشرية» وهو وثيقة مهمّة كُتبت من قبل فترة وفراسر وآدمز وهسلتاين وتسعين باحثاً من مؤسسة أبحاث المادة الوراثة البشرية، وشركة علوم المادة الوراثة البشرية، تصف مجموعة تكاثرت بسرعة من قطع التتابع المعكوس، وقد نُشر البحث في ملحق مستقل مؤلف من 379 صفحة مترافقاً بمساهمات عن خرائط الصبغيات من قبل مجموعات مختلفة تابعة لمشروع كسر الشيفرة الوراثة البشرية. كانت المعلومات الهائلة التي نُشرت في «دليل المادة الوراثة البشرية» سبقاً علمياً. لقد جمع فريق فترة مورثات موجودة في ثلاثة وسبعين نسيجاً بشرياً تضم: الدماغ والكبد والقلب والغشاء المساريقي والمري. حوالي 175000 تتابع في قطع التتابع المعكوس تمّ تحديدها بما في ذلك تلك القطع المقابلة لعائلة الـ ABC1 من البروتينات (البروتينات التي تتحكّم بمرور الشوارد والجزيئات

الصغيرة من وإلى الخلايا) وعائلة البروتينات ذات إصبع الزنك (التي تعتبر المفتاح الذي ينظم عمل المورثة) وقد اخترع قرص مدمج سُمِّي مُجمَع مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية يقارن كل تتابع بالمعلومات الموجودة في مركز المعلومات، لِيُخْرَجَ من قطع التتابع المعكوس المتداخلة بتتابع مبدئي وحيد للمورثات البشرية.

إن التحليل الذي قام به فنتر لم يقتصر على قطع التتابع المعكوس التي أنتجتها مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية، وشركة علوم المادة الوراثية البشرية. فمبادرة شركة ميرك أنتجت تقريباً 75000 قطعة تتابع معكوس، بينما أنتجت مجموعات أخرى حوالي 45000 قطعة؛ وبفضل هذه المعلومات المتوفرة مجاناً في مركز المعلومات التابع لمعهد الصحة الوطني، كان فنتر حراً في أن يضيف هذه الـ 118000 قطعة تتابع معكوس إلى مجموعته الخاصة، لينتج تحليلاً أكثر شمولية في دليله عن المادة الوراثية البشرية. قام فنتر بتجميع قطع التتابع المعكوس ليشكّل 29599 مورثة كاملة أو جزئية مع 58000 قطعة لم تحتسب ضمن المورثات. أعطت قطع التتابع المعكوس فكرة عن نماذج عمل المورثات في كل نسيج وعضو بشري، ومكنت فنتر من تحديد الخطوط العريضة لعمل المورثات المكتشفة. فعلى سبيل المثال 16٪ من المورثات تلعب دوراً في الاستقلاب، 12٪ تلعب دوراً في صنع بروتينات تنقل وتحدّد الإشارات بين الخلايا في حين أن 4٪ من المورثات تلعب دوراً في انقسام الخلية وتضاعف الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين.

إضافة إلى الوثيقة الأساسية التي نشرها، فإن فنتر جعل كل المعلومات المتعلقة بقطع التتابع المعكوس في متناول الجميع، وذلك من خلال مركز معلومات مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية الحاوي على أكثر من 345000 قطعة تتابع معكوس. كان الاستثناء الوحيد هو بعض المورثات التي حجبتها هاسلتاين عن النشر مما أثار سلباً إلى حدّ ما على إنجاز فنتر. وعلى كل حال في

خلال أقل من عامين كان لدى مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية أكبر مجموعة من المورثات المقروءة في العالم، بل إنها قد ضاعفت كمية الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الذي تمّ كسر شيفرته في بقية أنحاء العالم؛ وعلى أقل تقدير، فقد كان من المعقول الاعتقاد أن مؤسسة أبحاث المادة الوراثية البشرية قد حدّدت نصف المورثات البشرية تقريباً.

على كل حال ظلّ هناك سؤال محيّر وهو: ما مدى مساهمة فنتر بتحديد المحتوى الكامل للمادة الوراثية البشرية؟ إن الإجابة عن هذا السؤال تعتمد على معرفة العدد الكامل للمورثات البشرية، وهذا ما أمضى العلماء عشرات السنين يفكّرون في الإجابة عنه. معظم المراجع تذكر رقماً هو 100 ألف مورثة ليس لسبب معيّن سوى أنه رقم مدوّر ومريح. قبل اثني عشر شهراً من نشر «دليل المادة الوراثية البشرية» دعوت فنتر لمناقشة هذا السؤال بالتحديد، وبعد التفكير ملياً بالتقديرات المختلفة إلى حدّ كبير، والأخذ بعين الاعتبار آخر المعلومات التي حصل عليها فنتر من مجموعته من قطع التتابع المعكوس، وعمله في قراءة الصبغيات، قدّم فنتر وزملائه موضوعاً قصيراً في مجلة (علم وراثة الطبيعة) قدّروا فيه العدد النهائي للمورثات البشرية بين 60 إلى 70 ألفاً.

كان الموضوع الذي نشره فنتر مقنعاً جداً، مما دفع كثيراً من الكتاب إلى صرف النظر عن الـ 100 ألف مورثة المذكورة في المراجع؛ وشعر العلماء بارتياح إزاء التقدير الذي يتراوح بين 60 إلى 80 ألفاً على مدى عدة سنوات.

اعتاد العلماء بما لديهم من مجموعات مختلفة من المورثات التي حدّدها، أن يختلفوا بحدّة حول هذا الموضوع، فهاسلتاين كان يصر على أن الرقم الحقيقي لعدد المورثات البشرية يقارب 150 ألف مورثة. يتذكّر فنتر كيف أن المتبرّع والاس ستينبرغ استاء من تقديره المنخفض لعدد المورثات، واتصل برئيس شركة أبحاث المادة الوراثية البشرية قائلاً: «ماذا تظن نفسك فاعلاً بحق السماء، وبقولك: إنه لا يوجد إلاّ 60 ألف مورثة؟ لقد بعثُ لتويّ 100 ألف

مورثة لشركة سميث كلاين بيتشام». لم يعترض فتر على ذلك، وقد أهدى «دليل المادة الوراثية البشرية» إلى ذكرى ستينبرغ الذي توفي قبل أشهر من نشر الكتاب.

إن الخلاف حول عدد المورثات يعود إلى الخلاف حول تعريف المورثة (بعض المورثات تعبر عن نفسها بعدة طرق مختلفة) لقد أعاد العلماء مؤخراً السؤال حول عدد المورثات الموجودة عند الإنسان، وفي كولدسبرينغ هاربر أُقيم يانصيب يخمن فيه المشاركون عدد المورثات، كان رسم الاشتراك دولاراً واحداً وتراوحت التخمينات بين 40 ألفاً و120 ألف مورثة. إن الميل إلى الاعتقاد بوجود عدد كبير من المورثات يذهب إلى سبب أبعد من إرضاء حاملي الأسهم «إن الناس يحبون أن يكون لديهم عدد كبير من المورثات، ذلك يجعلهم يشعرون براحة أكبر» يقول سيدني برنر، ويضيف: «أن تكون عدد مورثاتك أكثر بثمانية مرّات فقط من عدد مورثات جرثومة الـ إي. كولاي يُعتبر إهانة!».

حتى حينما كان فتر ينتظر نشر دليل المورثات البشرية، فإن اهتمامه بإنتاج المزيد من الحمض النووي الريبي المكمل البشري بدأ يتناقص. كانت شركة علوم المادة الوراثية البشرية قد بدأت وبحماسة إنتاج قطع التتابع المعكوس الخاصة بها، والتركيز على اختيار أهداف محتملة لأبحاثها حول أمراض القلب والأوعية ونقص المناعة، وعدة أمراض أخرى؛ وفي الحقيقة فإن هاسلتاين كان يبني تجهيزات صناعية جديدة ستمكّن شركته من تصنيع هذه البروتينات. وكانت الخطوة التالية الحاسمة في خطته الطموحة هي إنشاء شركة دوائية حديثة. أثناء ذلك كان الباحثون في الجامعات يقومون بشكل منظم برسم خرائط تحدّد موقع قطع التتابع المعكوس على المادة الوراثية البشرية، وتشكّل دليلاً جاهزاً على موقع المورثات على كل صبغي. على الرغم من أن فتر أدرك أهمية ربط قطع التتابع المعكوس بمواقعها الصحيحة على الصبغيات في المادة الوراثية البشرية وبأسلوب منظم، وذلك للمساعدة على تحديد المورثات الممرضة، إلا أن هذه المهمة ستستغرق عدة سنين، وتحتاج إلى تعاون عدد من مراكز كسر الشيفرة الوراثية الكبيرة.

أحسَّ فنتر أن الوقت قد حان لتغيير أسلوب العمل «بما أنَّ لدينا معلومات عن تتابع الأسس في منظومة كاملة من المورثات» يشرح فنتر «لدينا الفرصة لاستخدام دراسة المواد الوراثية لنضع مقارنة وراثية شاملة لتطوُّر هذه المواد». لكن فنتر كان مدركاً أن قطع المورثات لا تحمل كثيراً من المعلومات المدفونة في المادة الوراثية، وكان الحل الوحيد على المدى الطويل هو الحصول على تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين للصبغيات البشرية ذاتها. كان فنتر يعلم أن معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية يستطيع أن يحقق الدرجة المطلوبة من الدقة في تحديد تتابع الأسس. وفي الحقيقة فإن المعهد قد أثبت فعلاً قدرته على تحديد تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين للصبغيات؛ وبعد عدة أشهر من نشر دليل المادة الوراثية البشرية خرج فنتر بإعلانٍ مدوٍّ آخر وهو: كسر الشيفرة الوراثية لأول كائن حيٍّ مستقل.

في أواخر سنة 1993 كان فنتر يحضر مؤتمراً لعلم الوراثة في بيلباو عندما اقترب منه عالم ناحل أبيض الشعر لم يستطع فنتر تمييزه. كان العالم هاملتون سميث، وهو عالم في الكيمياء الحيوية من جامعة جونز هوبكنز تقاسم جائزة نوبل سنة 1978 مع زميله من جامعة هوبكنز دانييل ناثن، وذلك لاكتشافه الذي أطلق حقبة الهندسة الوراثية.

كان سميث قد اكتشف أول إنزيم تحديد، وهو بروتين في الجرثومة يستطيع أن يميِّز ويشطر قطع معيَّنة في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين تعطي نفس القراءة في اتجاهين متعاكسين. مثال على ذلك GAATC (أدر اللولب المزدوج 180 درجة ستجد أن الشريط المقابل سيقرأ أيضاً GAATC، في أواخر الستينيات اكتشف سميث، وتلميذه المتخرِّج كنت ويلكوس، أن نقطة من المستخلصات الخلوية لجرثومة هييموفيليس أنفلونزا يمكن أن تشطر الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الفيروسي إلى قطع صغيرة دون أن تؤثر على الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الجرثومي. فيما بعد قام سميث بتنقية



الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين المشطور، وحدد ترتيب النيكلوتيدات في نهاية كل قطعة ليعطي أول تعريف جزيئي لعمل أنزيمات التحديد.

إن اكتشاف هذا المخزن من العناصر الشاطرة للحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين مكّن الباحثين من قطع وإدماج الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين البشري في الجراثيم حيث المكان الملائم لاستنساخ المورثات.

بما أن معظم أنزيمات التحديد تشطر الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين بشكل متقطع، تماماً كمقص الأطفال، فإن النهايات الملتصقة ببعضها تمكّن الباحثين من ربط قطعتين مختلفتين من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، شطرتا بنفس الأنزيم بواسطة إنزيمات ربط تقوم بربط النهايتين معاً. إن تقصّيات سميث الكيماوية الحيوية الذكيّة أدّت إلى ابتداء حقبة الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين المأشوب في بداية السبعينيات، ثم ثورة تحديد بصمات الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين في الثمانينيات، ثم رسم خريطة المورثات في التسعينيات. لكن عندما جاءت مكالمة هاتفية من ستوكهولم في تشرين الأول/أكتوبر سنة 1978 لم يفاجأ أحد كما فوجيء سميث وعائلته، فعندما سمعت أمّه الأخبار في المذيع قالت لزوجها: «لم أعلم أنّ هناك هاملتون سميث آخر في هوبكنز». وقد كتب سميث معتذراً إلى زملائه الذين ألهموه اكتشافه قائلاً: إنّه كان يجب أن يُشارك في جائزة نوبل.

بعد فوزه بجائزة نوبل، بذل سميث الذي كان يعيش منعزلاً إلى حدّ ما جهداً كبيراً لكي يتعايش مع نجاحه المفاجيء. كان يقضي وقته مع أطفاله الخمسة، وفي رعاية أخيه الأكبر الذي كان يعاني من الفصام، وفي الحفاظ على عمله المخبري. انهمك سميث في برمجة الكمبيوتر والتجارب غير المُعدّة بإتقان، وكان يحاول التغلّب على شعوره بالمدلّة نتيجة لرفض المعهد الوطني للصحة لطلباته بإعطائه منحةً لأبحاثه.

أثناء استرخائهما في حانة في بيلباو أصبح فنتر وسميث أكثر انسجاماً.

كان الرجلان متناقضين تماماً، لكن سميث الخجول أحب ثقة فنتر بنفسه، في حين أن فنتر كان معجباً بأفكار سميث وذكائه الهادئ. وقد وصف فنتر ذلك بقوله: «أعتقد أن كل واحدٍ منا يتمنى أن يُشبه الآخر قليلاً». خلال شهور قليلة دعا فنتر سميث إلى منصب في مجلس الاستشارات العلمية في معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية. في أواخر سنة 1993 طرح سميث فكرة خطيرة خلال اجتماع للمشرفين على المعهد، وهي أن تقنية تحديد تتابع الأسس لم تصل بعد إلى مرحلة يمكن معها لمعهد واحد كمعهد أبحاث المادة الوراثية البشرية أن يقوم لوحده بكسر كامل الشيفرة الوراثية البشرية، أو حتى كسر شيفرة صبغي واحد، لكن دروساً قيّمة يمكن أخذها من كسر الشيفرة الوراثية الكاملة لكائن أصغر. وهكذا اقترح سميث بقوة أن يقوم معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية بكسر الشيفرة الوراثية الكاملة لأحد الجراثيم.

كان المرشح المنطقي لمشروع كهذا جرثومة الإي كولاي، وهي جرثومة موجودة بالبلايين في أمعاء الإنسان، وأحياناً تسبب موجات خطيرة من التسمم الغذائي. إن عشرات السنوات من البحث جعلت هذه الجرثومة من أكثر الجراثيم المدروسة على المستوى الوراثي، وأكثر الكائنات التي دُرست وراثياً بعد الإنسان. لكن جرثومة الـ إي كولاي كانت محطّ الأبحاث، إذ أن مشروعاً بطيئاً لكسر شيفرتها الوراثية بدأ في منتصف الثمانينيات، وهو يشق طريقه ببطء ولن ينتهي قبل عدّة سنوات. وفوراً اقترح سميث جرثومة أخرى وهي (الجرثومة المدلّلة) التي استخدمها قبل عشرين عاماً لدراسة إنزيمات التحديد أي الـ إتش إنفلونزا، ومع أنه اختيار عاطفي إلا أن هذه الجرثومة لها أهمية طبية. إن نسبة كبيرة من الأطفال يحملون هذه الجرثومة في أنوفهم، وهي يمكن أن تنتقل إلى الدماغ أو الأذن أو الرئة لتسبب التهاب الدماغ. أو التهاب الأذن الوسطى، أو التهاب القصبات؛ وهناك دليل متزايد على أن الـ إتش إنفلونزا سبب مهم لالتهاب الرئة عند الأطفال في الدول النامية. ولكن الأهم

من ذلك أن هذه الجرثومة تعتبر مثالية للأبحاث، سواء بحجمها أو بما تحتويه من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين.

ومما يدعو للعجب أن فكرة سميث قوبلت ببرود من مجموعته الخاصة الصغيرة في جامعة جونز هوبكنز، على عكس القبول الذي حظيت به في اجتماع معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية. كان فريق سميث قد حدّد تتابع الأسس في جزء بسيط من المادة الوراثية لكـ إتش إنفلونزا، ولم يكن متعاطفاً مع فكرة تحديد تتابع الـ 108 مليون أساس المكوّنة للحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لكامل المادة الوراثية لكـ إتش إنفلونزا مع ما ستتطلبه هذه العملية من وقت وجهد. لكن سميث كان مصمّماً على أن لا يدع فكرته تموت، فقام بإجراء بعض المحاكاة بواسطة الكمبيوتر توحى بأن استراتيجية سريعة وبسيطة يمكن أن تنجز المهمة (وهو تحديد ترتيب القطع المتراكبة قبل تحديد تتابع الأسس فيها). لقد فضّل سميث اتباع طريقة أكثر بدائية، وهي تمزيق الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الجرثومي إلى آلاف القطع، ثم تحديد تتابع الأسس في كل قطعة، وأخيراً استخدام برنامج كمبيوتر لترتيب القطع المتراكبة لإنتاج قراءة كاملة للحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لكامل المادة الوراثية الجرثومية.

حاول فريق معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية جاهداً أن يتقبّل طريقة سميث الغريبة في تحديد تتابع الأسس، لكن فُتّر أعجب بها في الحال، ومباشرة حظي سميث بدعم كامل من معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية. تابع سميث شخصياً بدأبٍ وصبر عملية تقطيع الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين المنقّى إلى قطع صغيرة، ثم اختيار القطع التي يقل عدد الأسس فيها عن 2000 أساس، وهي التي يدمجها في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لجراثيم مختلفة، ثم ينمّيها وينقيها قبل إجراء تفاعلات تحديد الأسس. انهمك في هذا العمل فريق مؤلّف من ثمانية أشخاص من معهد

أبحاث المادة الوراثية البشرية استخدموا أربع عشرة آلة من نوع ABI373 لتحديد التتابع في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، وقضوا ثلاثة أشهر أجروا خلالها 28 ألف تفاعل لتحديد التتابع كل تفاعل يحدّد تتابعاً طوله 500 أساس، وكل أساس تمّت إعادة تحديده بمعدل ست مرّات .

كان السؤال الأكثر إلحاحاً: هل يستطيع البرنامج الكومبيوتر لمعهد أبحاث المادة الوراثية البشرية أن يجمع هذه القطع إلى بعضها؟ لقد قام هذا البرنامج بإنقاص عدد القطع من 28 ألف إلى 140 قطعة متجاوزة وببطء، لكن بكل تأكيد امتلأت الفراغات فيما بينها .

حينما أقلع مشروع فنتر وسميث في بداية سنة 1994، قرّرا طلب منحة من المعهد الوطني للصحة لدعم العمل . وإذا أخذنا بعين الاعتبار تجربتهما مع طلب من هذا النوع، فإن أحداً منهما لم يكن متفائلاً؛ لكنّ كلّ واحد منهما كان يتمنّى أن تكون شكوكه في غير موضعها . في آب/أغسطس 1944 جاء الردّ من المعهد الوطني للصحة برفض المنحة، لأن المشرفين هناك اعتبروا أن مشروعاً يتكفّل بتحديد مليوني أساس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين يُعتبر شبه مستحيل، عندما قرأ فنتر وسميث الرد ضحكا طويلاً: فقد أنجزا إلى الآن 90٪ من مشروع كسر الشيفرة الوراثية لجراثومة الـ إتش إنفلونزا (حصلا على المنحة أخيراً من قسم الطاقة).

استغرق الأمر شهوراً عديدة قبل أن توضع القطع الأخيرة من التتابع إلى جانب بعضها .

بعد ثلاثة عشر شهراً تحقّق الإنجاز التاريخي بكلفة ثمانية وأربعين سنناً للأساس الواحد . لم يكن ذلك أكبر تحديد لتتابع التسلسل - الذي يعود الفضل فيه إلى فريق من الأكاديميين الذين يحدّدون تتابع التسلسل في صبغيات الخمائل والديدان المدوّرة - وحسب، بل كان أكثرها أهمية . لقد ربح فنتر رهانه الكبير . وأصبحت المادة الوراثية الكاملة لأول كائن حيّ مستقل (عكس الفيروسات)

موجودة في الكتب، وعلى شبكة الإنترنت. لقد قام فنتر بكسر شيفرة دائرة الحياة. قَدَّم فنتر تتابع التسلسل للـ إتش إنفلونزا أوَّل مرَّة في أيار/ مايو سنة 1995، في مؤتمر للجمعية الأكاديمية لعلم الأحياء الدقيقة في واشنطن. كان التقدير سريعاً وكبيراً، واعتبر العلماء هذه النتيجة حجر أساس وإنجاز لا يصدَّق. حتى أن جيمس واتسون سمَّى إنجاز فنتر بأنه «لحظة عظيمة في تاريخ العلم». وفي تموز/ يوليو وقبل شهرين من نشر «دليل المادة الوراثية البشرية» نشر فريق فنتر تتابع التسلسل لأول مادة وراثية جرثومية في مجلة «العلم» لتصبح في متناول الجميع.

إن كنوز المادة الوراثية لجرثومة الـ إتش إنفلونزا وافقت توقعات الجميع. كانت تحتوي على 1,830,137 أساساً في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين. ومما يُحسب لمعهد أبحاث المادة الوراثية البشرية أنه لم يحاول إخفاء حوالي 100 موقع كان من الصعب تحديد نوع الأساس الموجود فيها بدقة «من الأفضل أن نسمِّي الرفش رفشاً بدل أن نحولَ عينونا حتى يبدو لنا على شكل جاروف» قال بعض المعلقين. كانت المادة الوراثية للجرثومة تحتوي على 1743 مورثة، أي حوالي مورثة واحدة لكل 1000 أساس؛ هذا يعني أنَّ كل أساس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين يرمز إلى شيءٍ مهم، ولا يوجد تتابع للأسس زائد أو لا وظيفة له. وأكثر من ألف مورثة كانت مماثلة أو مشابهة لمورثات معروفة لكائنات أخرى. هذه المورثات يمكن تصنيفها إلى عائلات تعطي فكرة مباشرة عن الطرق الحيوية الكيماوية، إن 17٪ من المورثات مسؤولة عن تحويل المعلومات في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين إلى بروتينات، 12٪ تُستخدم للنقل، 10٪ ضرورية لعلاج الطاقة، 8٪ تنتج الغلاف الخارجي للجرثومة. على كل حال فإنَّ 40٪ من المورثات لم يتم تمييزها إذ لا تُشبه أيّاً من المورثات المعروفة، لكنَّ نصفها تقريباً يشبه مورثات متوقَّعة.

بعض علماء وراثة الجراثيم، مثل ريتشارد موكسون، أحد الأوائل الذين

اقترحوا كسر الشيفرة الوراثية للـ إتش إنفلونزا يبينون في ما يعرضون من معلومات وافرة الآن إن كل المورثات في الـ إتش إنفلونزا كانت معروفة. لقد حدّدوا الاختلاف بين الفئات المُمَرّضة من الجرثومة في مجموعة مؤلفة من ثمانية مورثات وجدت فقط عند الفئة الممرضة من نوع ب.

هذه المورثات تصنع بروتينات تمكّن الجراثيم من الالتصاق بالخلايا التي تصيبها. لقد لاحظ العلماء أن المادة الوراثية للـ إتش إنفلونزا تحتوي على 1465 نسخة من قطعة قصيرة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين مؤلفة من تسعة وعشرين أساساً تُدعى - تتابع التقاط الإشارة - وتحتوي على نواة تُقرأ كما يلي: AAGTGOGGT. إن الجراثيم تميّز هذا التتابع في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الغريب عنها، وتقوم بالتقاطه. إن فهم الطرق الكيماوية الحيوية التي تستخدمها الجرثومة لإنتاج الطاقة والمحافظة على الحياة أصبح واضحاً من وجود أو غياب مورثات استقلابية أساسية؛ فقد اكتشفت دلائل جديدة على الكيفية التي تستطيع بها الجراثيم التلاؤم مع التغيرات التي تحيط بها، إذ تبين أن المورثات الممرضة الأساسية تحمل تكراراً من الأسس مؤلفاً من أربعة أسس تقوم عمداً بإنتاج قراءة خاطئة أثناء تضاعف الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، وهذا يؤدي إلى تغيير واسع في تركيب البروتينات يساعد الجرثومة على التلاؤم مع الوسط الخارجي.

وفق معايير الأبحاث الدوائية، فإن ما أنفقته شركة أبحاث المادة الوراثية على هذا المشروع يُعدّ ضئيلاً - حوالي مليون دولار تقريباً - مقابل ذلك حصلت الشركة على كنوز ثمينة من المعلومات وضعتها في متناول علم الوراثة الجرثومية. مئات من المورثات التي لم تكن معروفة الوظيفة يمكن ببساطة دراستها عن طريق إزاحتها، ثم مراقبة تأثير ذلك على الجرثومة. والأمر الآخر الأكثر طموحاً هو أن بعض الباحثين أخذوا ينقون، وبيبلورون البروتينات المقابلة للمورثات، ليعرفوا شيئاً عن وظيفتها من خلال شكلها ثلاثي الأبعاد. وأخيراً

فإن معرفة تركيب المادة الوراثية للـ إتش إنفلونزا ساعد بشكل كبير على تطوير لقاحات للأنواع الممرضة منها. حتى عندما كان فنتر ينعم بالإعجاب الذي حظي به نشر الكسر الكامل للشيفرة الوراثية لأول كائن حيٍ مستقل، كان فريقه يضع اللمسات الأخيرة على قبلة ثانية، ويبدأ التحضير للقبلة الثالثة. وفي حين أن الأثر الذي تركه كسر الشيفرة الوراثية للـ إتش إنفلونزا كان كبيراً فإن الشيفرتين الوراثيتين اللتين قام بكسرهما فيما بعد أحدثا هزةً في أسس دراسة علم التطور.

في كانون الثاني/يناير سنة 1995، وبالتعاون مع كلايد هتشيون عالم الأحياء الدقيقة في جامعة نورث كارولينا، بدأ فريق فنتر تحديد تتابع التسلسل في جرثومة مايكو بلاسما جينيتاليوم. وعلى عكس الـ إتش إنفلونزا، فإن اختيار هذه الجرثومة التي تقطن عادة الجهاز التناسلي البشري كان منطقياً تماماً؛ فهي في ثلث حجم الـ إتش إنفلونزا تحوي أصغر مادة وراثية معروفة، حوالي 580 ألف أساس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين. ومقارنةً بالـ إتش إنفلونزا فقد كان تحديد التتابع هنا بسيطاً، وكلف خمسة من الباحثين في مركز أبحاث المادة الوراثية البشرية استخدموا ثمانية أجهزة من الـ ABI واستغرقوا شهرين لجمع المعلومات المتعلقة بالأسس، وعدة شهور أخرى لضم هذه المعلومات إلى بعضها. وهكذا وبكلفة 200 ألف دولار حدّد فريق فنتر 517 مورثة 480 منها ترمز إلى البروتينات، والأخرى إلى جزيئات الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين.

وبما أن جرثومة الـ إم. جينيتاليوم تعيش في خلايا الحيوانات الثديية الغنية بالمواد المغذية، فإن عمل مادتها الوراثية موزّع بشكل يختلف تماماً عن الـ إتش إنفلونزا. فعلى سبيل المثال لديها مورثة واحدة مسؤولة عن صنع الحموض الأمينية، في حين أن الـ إتش إنفلونزا لديها سبعون مورثة مسؤولة عن ذلك. ومع ذلك فمما يدعو إلى العجب وجود حوالي مئة مورثة في الـ إم.

جينيتاليوم لا تمتُ بصلّةٍ لأيّ مورثة موجودة في الـ إتش إنفلونزا، أو أيّ كائن آخر، وقد حيرت الباحثين في معرفة وظيفتها.

لم يشأ فنتر وفراسر وسميث وزملاؤهم الوقوف عند هذا الحد، فإذا كانت الـ إم. جينيتاليوم تستطيع العيش بنثلث المورثات الموجودة لدى الـ إتش إنفلونزا وجراثيم أخرى كثيرة، فكم من المورثات يا ترى يمكن الاستغناء عنه؟ هل يمكن تحديد الحد الأدنى من المورثات الذي يلزم الكائن الحي ليبقى على قيد الحياة؟ بتحليل أصغر مادة وراثية معروفة يستطيع فنتر الآن الإجابة عن هذا السؤال. واتباع طريقة الحذف من أعلى إلى أسفل يستطيع فريق فنتر حذف أكبر عدد ممكن من المورثات، ومعرفة تأثير ذلك على حياة الجرثومة. كانت الحيلة إلى ذلك استخدام قطعة متنقلة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين تدعى (المُغَيَّر) هذه القطعة عندما تنحسر ضمن مورثة ما تؤثر على عملها، وهكذا إذا انحسرت في مورثة مهمّة أدّى ذلك إلى موت الجرثومة. نفس التجارب طُبِّقَتْ على جرثومة تدعى إم. نيومونيا، وهي تشبه الـ إم. جينيتاليوم ولكن مادتها الوراثية تزيد عنها بمئتي مورثة. لقد استغرق الأمر أكثر من سنة وحوالي ألفي عملية إدخال للـ (المُغَيَّر) ضمن مورثات الجرثومة، ولكن في النهاية خرج الباحثون بنموذج مذهل. إن إدخال (المغَيَّر) ضمن ثلاث وتسعين مورثة في الـ إم. جينيتاليوم لم يؤثر على صحة الجرثومة، وبالمقارنة مع الـ إم. جينيتاليوم فإن مجموعة من 129 مورثة مشابهة لتلك التي في الـ إم. جينيتاليوم كانت غير ضرورية لحياة الجرثومة. أي أنه بقي 350 مورثة في الـ إم. جينيتاليوم لم يتم التأثير عليها بواسطة (المغَيَّر) في الخلايا الحية، مما يشير إلى أن هذا العدد هو الحد الأعلى (للمادة الوراثية الأصغر) الضرورية للحياة. ومن جهة أخرى يمكن تحديد الحد الأدنى ببساطة من مقارنة أول جرثومتين قام معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية بدراستهما، واللتين أظهرتا أن 256 مورثة ضرورية للحياة. وهكذا قدر فنتر وفراسر أن عدداً يتراوح بين 250 و350 مورثة



يشكّل الهيكل الأساس الضروري للحياة، ومع ذلك يبقى حوالي مئة من هذه المورثات مجهولة الوظيفة.

على الرغم من أهمية نتائج هذه الأبحاث، كان هناك طريقة أكثر مباشرة لتحديد الحد الأدنى من المورثات الضروري للحياة، وقد شرحها فنتر بإيجاز «إن إحدى الطرق لتحديد أقل عدد يلزم من المورثات لتحقيق حياة قادرة على التكاثر الذاتي هو تكوين واختبار شريط اصطناعي من المورثات (وهي تجربة تنتظر البتّ فيها من الناحية الأخلاقية) أي أنّه بدلاً من إزالة مورثات لتحديد المادة الوراثية الأقل اللازمة للحياة كان فنتر يعرض طريقة جذرية تبدأ من أسفل إلى أعلى، وهي إن نجحت ستكون صنعاً للحياة في أنابيب الاختبار، لكن (الأمر المهم) تقول فراسر (إن الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين يجب أن تكون لديه القدرة على التكاثر الذاتي) لكنها اعترفت أن هناك عدداً من المشكلات التكنولوجية يجب التغلّب عليها. كتب عالم المستحاثات ريتشارد فورتى «إن شرارة الحياة التي حوّلت المادة إلى حياة حدثت مرّة واحدة فقط، وكل الأحياء اليوم نتجت بفضل ذلك الحدث». إن صنع صبغى بإضافة مورثة إلى آخرين وزرعه في غلاف جرثومي سيجعل فنتر يعيد شرارة الحياة مرّة أخرى.

عندما سُئل بيل هاسلتاين مرّة إذا كان يلعب دور الله أجاب بجدية: «لينا كنا نستطيع فعل ذلك». ويبدو أن فنتر شاركه هذا الإحساس الطائش. حينما عرض فنتر خطته على الرابطة الأمريكية لتقدّم العلم في اجتماعها السنوي في بداية سنة 1999 استحضر عَرَضاً صانع فرانكشتاين وقال مازحاً: «إن تشيلي سوف تحب هذا». لكن الفوائد العملية المحتملة من مشروع كهذا كأن تصنع جراثيم تنظف الفضلات السامة وبقع الزيت، أو تنتج أشكالاً جديدة من الطاقة كل هذه الفوائد ضاعت وسط الخلاف الأخلاقي الذي أثاره فنتر. جيريمي رفرن، عالم التكنولوجيا الحيوية البارز، أخبر الـ ب. ب. س «أن هذا التحول سوف يدخلنا عالماً جديداً شجاعاً يستطيع فيه العلماء والشركات أن يضعوا

المورثات الخاصة بهم، هل يملك أحدٌ من العلماء أصحاب العلاقة الحكمة الكافية ليحدّد أفضل طريقة لتطوّر الحياة في المستقبل على هذا الكوكب». بطريقة غير مباشرة دعا فنتر إلى مشروع أكثر حذراً. أخذ فنتر بعين الاعتبار العاصفة الأخلاقية التي ثارت بعد استنساخ النعجة دولي سنة 1997، والقلق من الخطر الذي يمكن أن ينشأ من صنع جراثيم يمكن أن تستخدم في الحروب لأغراض شريرة، لذلك دعا فنتر إلى إيقاف هذه التجارب، وموّل هيئة من المختصين في مجال الأخلاق وعلوم الحياة لدراسة المشروع الذي ينوي معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية من خلاله بناء المادة الوراثية الأقل التي تناسب مع الحياة، وذلك قبل المضيّ قدماً في هذا المشروع. توصلت الهيئة إلى أن مشروعاً كهذا لا علاقة له «بالأمور الغيبية المعقّدة التي لها علاقة بالإنسان» ولم تجد حرجاً في مشروع فنتر. وأضافت الهيئة «سرعان ما تحوّل الخوف من لعب دور الله إلى عائق بدل أن يكون مشجعاً على مناقشة النواحي الأخلاقية في تجارب تعديل الحياة». وعلى كل حال أضافت الهيئة: «إن وصف هذه التجارب بأنها شيطانية أمر لا يمكن مقاومته»، وبخاصة في غياب تعريف محدّد للحياة.

من الواضح أن بعض الجماعات سوف تدين خطط فنتر البروميثوسية<sup>(\*)</sup> وتعتبرها اعتداءً صارخاً على قدسية الحياة، ودليلاً على شناعة العلم الحديث. لكن الموقف العام للزعماء الدينيين هو أنه على الرغم من الاستياء من تجارب فنتر، فإنّ الحياة هي أمرٌ أكبر من مجرد مورثات تُجمع ضمن جرثومة مفرّغة، وأنّ هذا يجب أن لا يُعتبر خلقاً للحياة، أما مدى تحفّظ العامة عندما تطلق قطعة صغيرة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين شرارة الحياة فهذا أمر آخر. إن أول جرثومتين قام فنتر بكسر شيفرتيهما الوراثيتين أُنقح الوسط العلمي العالمي أن استراتيجية فنتر الخبيثة في كسر الشيفرة الوراثية هي الصحيحة على الأقل، فيما يتعلّق بالجراثيم. وأنفقت مؤسسة ويلكام ترست، والمعهد الوطني

(\*) نسبة إلى بروميثوس: سارق النار من السماء ومعلم الناس استعمالها في الأساطير اليونانية. (المترجم).

للصحة ملايين الدولارات على أبحاث تتعلق بكسر الشيفرة الوراثية للجراثيم . وفي الوقت الذي أصبحت فيه حيلة التكنولوجيا هي السائدة، فإن خوطته التالية تركت الوسط العلمي في حالة ذهول، وهو يتخيل النتيجة التي ستعيد فعلياً كتابة مراجع التطور، وتعيد رسم شجرة الحياة .

تعود هذه القصة إلى سنة 1982 حينما قام عالم بحار يُدعى آلفن، بالتنقيب في قاع المحيط الباسيفيكي مقابل شاطئ باجا في كاليفورنيا بحثاً عن أشكال جديدة للحياة . ركّز آلفن بحثه حول فتحة حرارية تدعى المدخن الأبيض، وهي انبثاق للمواد الحارة من باطن الأرض . كان الصيد الثمين الذي عثر عليه آلفن في أعماق الباسيفيكي تلك الأيام هو كائن مجهري منتج للميتان يعيش في حرارة تبلغ 85 مئوية، وتحت ضغط يعادل 200 ضعف الضغط الجوي، وبدون أكسجين . هذا الكائن المثير للفضول، والذي لم يُرَ من قبل، سُمي ميثانوكس جاناши تكريماً للميتان الذي يطرحه، ولقائد حملة الاستكشاف (هولغر جاناش).

إن الـ إم . جاناши وحش متميِّز غير واضح الهوية . فهو من الناحية الخلوية يبدو كجراثومة نموذجية حيث أن الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين الخاص به لا يحجزه جدار نواة - وهي الميزة الأساسية التي تفرّق القسمين الأساسيين من الأحياء، حقيقيات النواة (وتشمل الحيوان والنبات) وبدائيات النواة .

لكن من الناحية الوراثية فإن الـ إم . جاناши تمثل فئة مستقلة تدعى البدائيات (سابقاً كانت تدعى الجراثيم البدائية) وهي التي تستطيع العيش فقط تحت أصعب الظروف على كوكب الأرض . لذلك فإن هذه الجراثيم تُعتبر الكائنات المفضلة لدى أصحاب النظرية التي تقول: إن الحياة جاءت إلى الأرض عن طريق الفضاء .

إنَّ المكوّنات الوراثة الغريبة للبدائيات نشأت من الأعمال الرائدة التي قام بها كارل ووسي، وهو عالم فيزياء تحوّل إلى عالم تطور الأحياء في جامعة إلينوي.

بدأ ووسي في نهاية الستينيات بدراسة شاقة مسح فيها عشرات الأنواع المختلفة من الجراثيم بحثاً عن الاختلاف والتشابه الوراثة فيما بينها. كان الاستنتاج الذي توصل إليه بسيطاً، فخلال التطور حصلت الطفرات والتغيّرات بشكل حتمي في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين للكائنات المختلفة وبتصنيف هذه التغيّرات وتقدير الفترة التي حدثت هذه التغيّرات ضمنها يستطيع الباحثون أن يقدّروا العلاقة التطورية بين مختلف الكائنات. الكائنات التي تملك عدداً كبيراً من التغيرات في حمضها النووي الريبي منزوع الأكسجين في مورثة معينة يكون احتمال تحوّلها في وقت مبكر، أكثر من الكائنات التي تحوي على عدد صغير من التغيّرات فقط.

رَكَّز ووسي على جزيئات معينة من الحمض النووي الريبي، وهي التي تشكّل جزءاً أساسياً من الريبوزومات (الآلات التي تصنع بروتينات الخلية) هذا الحمض النووي الريبي الريبوزومي موجود في كل الكائنات، ويلعب دوراً مهماً في صناعة البروتينات الضرورية للحياة. في البداية (كان ذلك قبل عدة سنوات من تطوير سابخر وجلبرت لطرق تحديد تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين) كان على ووسي أن يعتمد على طريقة غير مباشرة لقياس التغير في تتابع الأسس إذ استخدم موادّ كيماوية لتقطيع الحمض النووي الريبي الريبوزومي، ثم قاس العناصر المشعة أثناء فصلها خلال الجيلتين.

في سنة 1976 بدأ ووسي بمقارنة تتابع الأسس في الحمض النووي الريبي الريبوزومي بين البدائيات والجراثيم، وتوصّل إلى اكتشاف مهم. إن الحمض النووي الريبي الريبوزومي للبدائيات كان متميّزاً إلى درجة أنه لا يمكن تصنيفها مع الجراثيم.

بالنسبة لووسي كان التابع مخطوطاً بيد الخالق، ويشكّل فئة مستقلة من الكائنات، فئة ثالثة غير بدائيات النواة وحقيقيات النواة. والمثير أيضاً أن ووسي اعتقد أن البدائيات قد تمثل بقايا من أول أشكال الحياة التي وجدت على الأرض. إنها الكائنات الوحيدة التي تستطيع أن تتحمّل الظروف القاسية التي كانت موجودة على سطح الأرض قبل ثلاثة بلايين سنة، والتي تذكّر بها الينابيع الحارّة في حديقة الحجر الأصفر - المثال الكبريتي للبحيم كما يقول فورتني - والتي يندر فيها الأكسجين، ويكثر النتروجين والهيدروجين وغاز ثاني أكسيد الكربون. لم يكن غريباً أنّ نظرية التطور كانت محطّ خلافٍ، لكنّ اكتشاف ووسي لفئة ثالثة من الكائنات، وأن فئتين منها تعود إلى كائنات مجهرية نسف هذه النظرية من أساسها. نُشرت النتائج التي توصل إليها ووسي سنة 1977 ولاقت رواجاً في وسائل الإعلام. ورأى الكتاب أنّ ووسي اكتشف مملكة ثالثة من الأحياء على سطح الأرض، وأنه اكتشف كائناً غريباً ليس بالحيوان ولا النبات (في الحقيقة أن الفئة الثالثة من الكائنات التي اكتشفها ووسي تمثل شكلاً متكاملًا من الجراثيم وحقيقيات النواة، وذلك يشمل كل الحيوانات والنباتات).

بالمقابل فإنّ ردّ فعل خبراء التطور الفعليين كان فاتراً. أحد المعلقين قال: «إن نظرية ووسي الافتراضية قوبلت بالغضب والاستهزاء وسوء الاستخدام» ويكفيه عيباً أن ووسي كان باحثاً دخيلاً على هذا المجال يستخدم تكنولوجيات غامضة يصعب على غيره فهمها. كان ووسي يعيب على الباحثين في مجال التطور أنهم أهملوا فرعاً ضخماً من شجرة الحياة. وعلى كل حال فخلال السنوات القليلة التالية بيّنت الدراسات الحديثة للبدائيات وكيمائها الحيوية وفيزيولوجيتها أنّ هذه الكائنات تختلف كثيراً عن الجراثيم، ومن المدهش أنها تشبه حقيقيات النوى أكثر من مثيلاتها وحيدة الخلية.

كان فنتر معجباً بالجدال الدائر حول هذا الموضوع من وجهتي النظر العلمية والشخصية. وقد استطاع أن يتعاطف مع وضع ووسي الحرج - ذلك

العالم الذي ملك من الشجاعة الحد الكافي ليعرّض نفسه للسخرية بسبب تحدّيه لنظرية التطوّر - وفي نفس الوقت أن يحافظ على احترام زملائه له . كان فنّتر يعلم أن معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية يستطيع أن يحسم النقاش الدائر حول هذه المسألة بمقارنة المادة الوراثية لأنواع الكائنات على مستوى النيكلوتيدات وليس المورثات، وهكذا اتفق مع ووسي على اختيار الـ: إم . جاناشي لتكون الكائن التالي الذي سيقوم معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية بكسر شيفرته الوراثية . لم يكن فنّتر ووسي أول من حاول كسر الشيفرة الوراثية للبدائيات . ففي سنة 1993 أسّس فريق من الباحثين مجموعة ضغط تطلب الدعم لمشروع كسر الشيفرة الوراثية للبدائيات، وسُمّوا أنفسهم (منظمة المادة الوراثية للبدائيات) ورمز لها بأرغو . لم يكن هؤلاء الباحثون على علم بما تعنيه كلمة أرغو في الأساطير اليونانية؛ فهي السفينة التي ركبها جاكسون وأرغو ناتس في رحلتها للبحث عن الصوف الذهبي؛ المهمة التي نجحت أخيراً بعد طريقٍ محفوفٍ بالخطر والمصاعب . وهكذا أثمرت جهود هذه المجموعة أخيراً . ولكن على الرغم من المنحة المكوّنة من 1,5 مليون دولار حصلوا عليها في بداية سنة 1995، فإن فنّتر ووسي سبقاهم في كسر الشيفرة الوراثية للبدائيات .

استخدم فنّتر ووسي الطريقة نفسها التي استُخدمت لكسر الشيفرة الوراثية للـ: إم . إنفلونزا التي تشبه مادتها الوراثية في حجمها حجم المادة الوراثية للـ: إم . جاناشي .

وبعد أن قسّما المادة الوراثية إلى آلاف القطع العشوائية من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين، وكل قطعة تحتوي من 2000 إلى 2500 أساس، قاما بإجراء حوالي 3600 عملية قراءة لتتابع الأسس . الفراغات الباقية مُلِئَتْ باستخدام نساءل أكبر للمساعدة على توجيه القطع المختلفة . استغرقت العملية حوالي عام كامل، لكن فنّتر وفريقه تمكّنوا في النهاية من تحديد كامل لتتابع الأسس في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لأول البدائيات .

وبعد مهلة ستة أشهر، قام خلالها هاسلتاين بمراجعة معلومات التتابع، ظهرت نتائج البحث في مجلة (العلم) في آب/أغسطس سنة 1996 بعد عشرين عاماً من وضع ووسي للبدائيات على خريطة التطور (كان الباحثون تواقين لمعرفة مدى تأثير كسر الشيفرة الوراثية للبدائيات على التزام معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية تجاه شركة علوم المادة الوراثية البشرية).

إن أهمية العمل الذي قام به فنتر ووسي كان أكثر من مجرد تحديد 1664976 أساساً في الصبغي الدائري، والعنصرين الصغيرين اللذين وجدا خارج الصبغي في ال: إم. جاناشي «إن ذلك يخبرنا عن الحياة على هذا الكوكب، وهو أمر كان يشبه الخيال العلمي حتى قبل عدة سنوات» يقول فنتر. الصبغي الرئيسي كان يحوي على الأرجح حوالي 1682 مورثة ولكن 11 فقط من هذه المورثات كان لها ما يماثلها من ال إتش إنفلونزا و50٪ لم يوجد مثل لها في مركز المعلومات؛ والسبب في عدم التماثل هو أن مورثات البدائيات تشبه مورثات النبات والحيوان أكثر مما تشبه مورثات الجراثيم البسيطة. إن المورثات التي تصنع الريبوزومات (مصانع البروتين) وبوليميراز الحمض النووي الريبي وعوامل أخرى لازمة لتفعيل المورثات كلها تشبه مورثات حقيقيات النواة، وليس مورثات الجراثيم. إن تركيب وتضاعف صبغي البدائيات يحمل أيضاً صفات صبغيات حقيقيات النواة.

وبالمقابل فإن المورثات المسؤولة عن الاستقلاب الأساسي كانت تشبه تلك الموجودة في الجراثيم أكثر من المورثات الموجودة في حقيقيات النواة.

إن كسر الشيفرة الوراثية لأوّل كائن بدائي دعم إصرار ووسي الطويل الأمد على أن البدائيات تكوّن الفرع الثالث من شجرة الحياة. ووفقاً لهذه النظرية فإن الحياة بدأت قبل 3,5 بليون سنة على شكل كائن سُمّي (الجُدّ المشترك الكلّي الأخير). هذا الكائن انقسم إلى خليتين بدون نواة، وهما الجراثيم والبدائيات. بعد ملايين السنين تطوّرت البدائيات إلى كائنات ذات نواة

(حقيقتات النواة). وبعمليّة تُسمّى (التكافل الداخلي) قامت هذه الخلايا بالتقاط بعض الجراثيم التي قامت بدور الميتوكوندريا (مصانع الطاقة) والكلوروبلاست (أماكن التصنيع الضوئي في النباتات) وهي مكُونات حيوية في تطوّر الحيوانات والنباتات. وقد وصف ريتشارد فورني الأمر بقوله: «إننا ننتمي إلى نفس القبيلة التي تنتمي إليها الجراثيم التي تعيش في الينابيع الحارة، والطفيليات هداية الأرجل، والخفاشات والقنبيط، كلنا يجمعنا جدٌ واحد».

ومع ذلك فإن ووسي اعترف أن شجرة الحياة ليست تماماً بهذه البساطة. إن فروع شجرة التطوّر أكثر تعقيداً مما نتصوّر. وكما لاحظنا فإن البدائيات تملك مورثات الجراثيم، وحقيقتات النواة تملك مورثات الجراثيم، والجراثيم تملك مورثات البدائيات.

تبيّن ذلك حينما قامت مجموعة فنتر بكسر الشيفرة الوراثية للـ: ثيرموتوغاماريتيما، وهي جرثومة عضوية اكتشفت أوّل مرّة في فلكانو في إيطاليا في عيّنة بحريّة درجة حرارتها 80°. بيّن كسر الشيفرة الوراثية لهذه الجرثومة أنها تشبه البدائيات حين تتماثل معها في حوالي ربع مادتها الوراثية. هذا المثال وغيره يوضح أنه بالإضافة إلى الانتقال العمودي للمورثات من جيل إلى جيل فإن عدداً كبيراً من المورثات ينتقل بشكل جانبي - الطريقة التي تنقل بها الجراثيم المورثات المسؤولة عن مقاومة الأضداد الحيوية - وأن هذا قد تمّ خلال عملية التطوّر. من الممكن أن تكون الحياة قد تطوّرت من مجموعة صغيرة من الخلايا البدائية التي انتقلت إليها بعض المورثات بهذه الطريقة. لم يرحّب البعض بهذه الفكرة واعتبرها مخلّة بنظرية التطوّر. يقول عالم الأحياء والتطوّر فورد دوليتل: «إن هذه الفكرة تعتبر فشلاً لنا في المهمة التي تركها لنا دارون، وهي رسم البنية المتميّزة لشجرة الحياة». وعلى كل حال فإن الأبحاث الوراثية التي قام بها فنتر عمّقت المعلومات عن أصل الحياة وتطوّر الجراثيم إلى درجة لم يكن أحد ليتصوّرها قبل أعوام قليلة.



بعد الد: إم. جوناشي تمّ كسر الشيفرة الوراثية لعدد من البدائيات في وقت قصير، وخلال عامين أصبح كسر الشيفرة الوراثية للكائنات المجهرية شائعاً إلى درجة أن الشيفرة الوراثية للكائن البدائي السادس التي قامت مجموعة يابانية بكسرها تمّ نشرها في مجلة مغمورة تسمى (أبحاث الحمض النووي الريبسي منزوع الأكسجين). وعلى كل حال فإن كسر الشيفرة الوراثية للد: آيرو بيرم بيرنكس كان حدثاً متميّزاً، لأنها كانت أول البدائيات الهوائية التي تم كسر شيفرتها الوراثية (كل البدائيات الأخرى التي كسرت شيفرتها الوراثية كانت تابعة لقسم آخر يسمى البدائيات الحقيقية). إن 1669695 أساس تحتويها المادة الوراثية للد: آيرو بيرم بيرنكس تحتوي على عدد أقل من المورثات التي تشابه مورثات حقيقيات النواة مما يعطي دليلاً آخر على أهمية الانتقال الجانبي للمورثات في المراحل المبكرة للتطور. كلما قام العلماء بكسر الشيفرة الوراثية للكائنات المختلفة على أغصان شجرة الحياة تتضح الصورة عن تطور الحياة على كوكب الأرض، ومكان الإنسان ضمن شجرة التطور.

منذ أن أطلق معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية ثورة كسر الشيفرة الوراثية للكائنات المجهرية سنة 1995 تمّ نشر ثلاثين بحثاً عن المادة الوراثية لكائنات مجهرية؛ ويوجد عدد مماثل في طوره إلى النشر. هذا العدد سوف يتضاعف في نهاية سنة 2000، مما سيؤدّي إلى زيادة عدد الجراثيم التي قرئت مادتها الوراثية وزيادة عدد الأحياء الدقيقة ذات الاستخدام التجاري. إن آلية تحديد التتابع السريعة التي استحدثها معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية أصبحت الآن نموذجاً يحتذى في كل العالم، إن سيل الأبحاث التي نشرها فنتر عن قراءة المادة الوراثية للجراثيم جعله أكثر الباحثين تميّزاً في السنوات الخمس الأخيرة (يشاركه في هذا الوصف مارك آدمز زميله في معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية).

قام معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية بكسر الشيفرة الوراثية لعددٍ من

الأحياء الدقيقة المهمة طبيًا بما فيها الـ: إتش بايلوري، الجرثومة التي تصيب نصف سكان العالم بشكل مزمن، وهي المسؤولة عن معظم حالات القرحة المعدية. كما كسر الشيفرة الوراثية للجراثيم التي تسبب الكوليرا أو التهاب السحايا والسل واللولبيات المسببة لداء الزهري ومرض لايم. كل واحدة من هذه الدراسات تعدُّ بإنجاز تقدُّم في مجال اللقاحات.

وقام معهد أبحاث المادة الوراثية أيضاً بدراسة مجموعة من الصبغيات في الملاريا ونبات الخردل وهو نموذج نباتي شائع.

إن أكثر الأحياء الدقيقة إثارة للاهتمام، قام معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية بدراستها، هي نوع من الجراثيم المقاومة للإشعاع تسمى دينوكوكس راديوديورانس والتي أخذت مكاناً في موسوعة جينيس للأرقام القياسية. هذه الجرثومة المتميزة تم اكتشافها سنة 1956 داخل علبه من اللحم المعلب تم تعريضها عمداً لأشعة غاما. إن الـ: دي. راديوديورانس (واسمها يعني الجرثومة الغريبة التي تشبه حبة التوت وتقاوم الإشعاع) تستطيع أن تتحمل 12 مليون راد من الإشعاع، وهي كمية تفوق بآلاف المرات الكمية اللازمة لقتل الإنسان. إن هذا الإشعاع يمزق الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين لهذه الجرثومة إلى عشرات القطع، ومع ذلك فإن هذه القطع تتجمع مرة ثانية وكأنها حبات من الزئبق (في معظم الكائنات، عدة انقسامات في الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين كافية لتحطيمه).

ومما أثار الفضول، أن تحليل المادة الوراثية للـ: دي. راديو ديورانس الموزعة على أربعة جزيئات دائرية من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين والمكوّنة من 3187 مورثة لم يعط مباشرة تفسيراً لآلية الإصلاح الموجودة عند تلك الجرثومة، وإن كان هناك بعض الأدلة. فالجرثومة مثلاً قادرة على إخراج القطع الصغيرة المخربة من الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين وبالتالي لا تدخل في تركيب الصبغي الجديد. ومن اللافت للانتباه أيضاً وجود أربع إلى

عشر نسخ من كامل المادة الوراثية، مما يدفع إلى الاعتقاد أن هذه النسخ الإضافية ربما تلعب دور الملقّات الاحتياطية في الكومبيوتر، وتمكّن القطع السليمة من المورثات أن تأخذ مكانها في الجزء المعطوب من الصبغي. ولكن لماذا تطوّرت تلك الآلية الفائقة على الإصلاح عند تلك الجرثومة؟ إحدى الاجتمالات أن هذه الآلية الفريدة تطوّرت ليس لمقاومة الكمية الهائلة من الإشعاع (والتي يستحيل مصادفتها على وجه الأرض) وإنما لمقاومة الجفاف الشديد.

إن تجفيف الجرثومة يصيب الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين بأذية تشبه تلك التي تصيبه عند التعرّض للإشعاع، وقد وُجِدَتْ الـ: دي. راديو ديورانس في مناطق في القطب الجنوبي لم تتعرّض للمطر منذ مئات السنين. لذلك من المحتمل أن تكون مقاومة هذه الجرثومة للإشعاع قد نتجت عرضاً عن تلاؤمها مع فترات طويلة من الجفاف - مما يدعم أصحاب نظرية (النظفة الكلية) التي تقول إنّ الحياة جاءت إلى الأرض من الفضاء - إنّ الشيفرة الوراثية للـ: دي. راديو ديورانس يجب أن تزوّد الباحثين بمعلومات عن إمكانية إصلاح الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين المعطوب. أنواع جديدة من هذه الجراثيم تُستخدم الآن لتنظيف البيئة من الفضلات الكيماوية السامة، ولا شك أنه ستتطوّر في المستقبل استخدامات صناعية جديدة لهذا النوع من الجراثيم. في آب/أغسطس سنة 2000 احتفلت فراسر وزملاؤها في معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية بكسر الشيفرة الوراثية للجرثومة العشرين، وكانت من نوع الـ: إل. تور من جرثومة الـ فيبريو كوليرا المسببة لمرض الكوليرا. إن هذه الجرثومة التي تشبه النظفة تسبّب فقداً كبيراً لسوائل الجسم يبلغ نصف سوائل الجسم يومياً، حتى أن الفرنسيين يسمونها «كلب الموت». إن الجائحة الأولى من مرض الكوليرا حدثت سنة 1817 عندما انتشر المرض من الهند إلى آسيا، ثم إلى أوروبا وأمريكا الشمالية. ممّا أدهش فراسر أنّ جرثومة الكوليرا تملك

صبيغين دائريين (يحويان حوالي 4 ملايين أساس) وضعف المورثات المتوقعة تقريباً (3885 مورثة). إن الصبغي الكبير يحوي المورثات الحافظة للحياة والضرورية لبقاء الجرثومة، في حين يحتوي الصبغي الأصغر على مورثات تتعلّق بالكائن المضيف، ويبدو أنها اكتسبت خلال تطوّر الجرثومة.

خلال أربع سنوات من العلاقة بينهما، كانت قصص الخلافات بين فنتر وهاسلتاين شائعة. ليس فقط لأن كلاً منهما كان شديد الثقة بنفسه، ولكن أيضاً لأنّ كلاً منهما كان له هدفه الخاص من وراء جمع ونشر المعلومات المتعلقة بقطع التتابع المعكوس. كان فنتر يريد أن يحسّن صورته في الوسط العلمي بالسماح للباحثين بالحصول على المعلومات من مركز معلومات معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية مجاناً، في حين أن هاسلتاين كان حريصاً على حماية الممتلكات الفكرية لشركته.

ومع ذلك فقد فوجيء الجميع بانفصال الشراكة بين فنتر وهاسلتاين. حينما تأسس معهد أبحاث المادة الوراثية البشرية، كان هناك عقد بينه وبين شركة علوم المادة الوراثية البشرية يقتضي بأن تدفع الأخيرة مبلغاً قدره سبعون مليون دولار لمعهد أبحاث المادة الوراثية البشرية على مدى 10 أعوام؛ ولكن وفي سنة 1997 صرف فنتر النظر عن الـ 27 مليون دولار المتبقية التي كان المعهد يدين بها لشركة علوم المادة الوراثية البشرية. على الرغم من الاختلافات الواضحة بين فنتر وهاسلتاين إلا أن هذا الانفصال بدا الثمن الذي كان على فنتر أن يدفعه ليضمن حرّيته.

لم ينتظر فنتر طويلاً للاحتفال. كان أول ما قام به هو نشر فيض من المعلومات التي لم تنشر من قبل حول الشيفرات الوراثية التي قام بكسرها مما لقي استحساناً عند العلماء في كل أنحاء العالم.

على كل حال فإن فنتر كان يستعد لمغامرته القادمة والتي هي أكثر خطورة

مما سبقها. لقد أدرك فنتر أن طريقة تحديد التتابع السريعة التي اكتشفها يمكن أن تطبق على كائنات ذات مادة وراثية أكبر.

في تموز/ يوليو 1995 أخبر فنتر راشيل نوك الكاتب في مجلة العلم، أن نشر أول تحليل كامل للمادة الوراثية للجراثيم «قد أطلق سباقاً دولياً لكسر الشيفرة الوراثية البشرية»، في ذلك الوقت ختم فنتر مقالته الملحمية عن كسر الشيفرة الوراثية الكاملة للجراثيم، والتي نشرها في مجلة (العلم) بجملة مُغرِية ستظل عالقة في أذهان العلماء وقتاً طويلاً. فبعد أن أشاد بالباحثين في مجال الشيفرة الوراثية الجرثومية ألقى فنتر جملته العابثة قائلاً: «وأخيراً فإن هذه الاستراتيجية السريعة يمكن أن تستخدم لكسر الشيفرة الوراثية البشرية».

قليلٌ من الناس أخذوا كلامه على محمل الجدّ في ذلك الوقت، لكن النجاح الرائع الذي حققه كسر الشيفرة الوراثية الجرثومية أوحى إلى فنتر أن حلمه يمكن أن يتحقّق إذا استخدمت التكنولوجيا المناسبة.

في ذلك الوقت أعلن هاملتون سميث الذي يثق بفنتر والذي لم يشك يوماً بما يجب فعله «تحديد التتابع، تحديد التتابع، تحديد التتابع، هذا هو المطلوب لتخطّي العتبة نحو القرن الواحد والعشرين».