الفصل العاشر

خريطة الجينات البشرية
أو مشروع الجينوم البشرى

obeikandi.com

الجهاز الوراثى للإنسان

الجينو البشرى (الجهاز الوراثى للإنسان) توجد منه نسختان بنواة كل خلية بالجسم وكما أسلفنا سابقًا إن عدد الخلايا بجسم الإنسان حوالى ١٠٠ مليون خلية (١٠٠ تريليون) والنسختان الموجودتان بنواة كل خلية واحدة من الأب والأخرى من الأم إلا فى حالة الذكور فإنهم يحملون واحدة من الأب وهى كرموسوم Y والأخرى من الأم وهى كرموسوم X. وأطول هذه الكرموسومات، الكرموسوم رقم (١) وبه ٢٦٣ مليون زوج من القواعد، أما أصغر كرموسوم فهو الكرموسوم رقم (٢١) وبه ٣٣.٥ مليون قاعدة.

الكروموسوم ٢٢

ويبلغ طوله ٣٣.٥ مليون قاعدة وبه ٦٧٩ جينا منهم ٥٤٥ جينًا عاملاً وتم معرفة جين مسئول عن الشيزوفرانيا ولكن موقعه لم يحدد بدقة كما تم معرفة الجين المسئول عن ضغط الدم المرتفع وسرطان الدم.

الكرموسوم ٢١

ويضم ٢٢٥ جينًا عاملاً وبه الجين المسئول عن المرض الوراثى المعروف باسم متلازمة داون أو الطفل المنغولى.

وهذا الكرموسوم يحمل ٢١ جينًا مرضيًا وأهمها الصرع – عتامة عدسة العين – الزاهيمر – الصم – البول الهوموسيستينى.

ويبلغ عدد القواعد فى كل كرموسومات الإنسان مجتمعة حوالى ٣.١٨ مليار قاعدة مزدوجة. وهى تشكل فقط حوالى ٣% فقط من طول الشريط الوراثى (د ن أ). وقد انتهى مشروع الجينوم البشرى فى فبراير من عام ٢٠٠١ بنسبة خطأ واحد فى الألف (بدقة ٩٩.٩%) وقد تم تحديد الجينات المسببة للأمراض مثل الصم والتشوهات الوراثية والصرع وغيرها الكثير.

ولكى نتفهم هذه الجينات تمامًا سوف يتطلب ذلك عشرات من الأعوام حتى يكون لهادور فعال لمعالجة كافة الأمراض وهى تتطلب الآلاف من البحوث فى هذه المجالات وقد استعان هذا

المشروع بأفراد من المتطوعين ومن كل السلالات والأجناس وذلك لاستخلاص الشريط الوراثى من خلاياهم فتم أخذ الحيوانات المنوية من الذكور وعينات من دم الإناث. وتم عمل مكتبات من الجينوم بالتقنيات الحديثة للهندسة الوراثية وهى موضع الدراسة حتى الآن.

وبعد انتهاء هذا المشروع ستبدأ مرحلة جديدة وهامة وهى الكشف عن وظيفة كل جين ومعرفة مكانه وتتابعه والكشف عن البروتين المنوط بإعطاء الأوامر لتكوينه وكذلك تشكيله. ثم تطبيق هذه الاكتشافات لفائدة الجنس البشرى فى هذه المجالات:

- تفادى أو علاج الأمراض الوراثية.
- علاج الأمراض الأخرى التى تنشأ من الكيماويات أو الإشعاع أو الأمراض الفيروسية أو السموم البيئية وخاصة أمراض السرطان.
- دراسة ومعرفة الطفرات فى الجينات بمنتهى الدقة وكيفية تحاشيها ومعالجتها أو تصحيح آليات الأخطاء التى تحدث فى الجينات.
- توفير العلاج لأهم الأمراض الخطيرة والأمراض المكتسبة وإمكانية تعديل أو إحدى الجينات الطبيعية مكانها أو تحوير الجهاز المناعى للدفاع عن الجسم ضد هذه الأمراض وخاصة السرطانات المختلفة.
- تطبيق ما يعرف بالطب التنبؤى والعلاج بالجينات.

(مشروع الجينوم الآدمى) Human Genome Project – البداية

عندما بدأ هذا المشروع كان هدفه الأساسى هو عمل خريطة الجينات الوراثية للإنسان وتضمن هذه الخريطة كل الأمراض الوراثية للإنسان ومستقبله الصحى كما تحدده جيناته التى تتحكم فى تركيبه منذ اللحظة التى تتكون فيها أول خلية فى جسمه وسوف تلازمه هذه الخريطة طوال حياته وذلك عن طريق كشف الاستعداد الوراثى للإصابة بكثير من الأمراض (ضغط الدم، السرطان، السكر ، الأمراض النفسية، أمراض القلب والدورة الدموية) حتى قبل ظهور الأعراض.

وقد بدأ هذا المشروع فى أكتوبر ١٩٩٠ وحدد له ١٥ عامًا للانتهاء منه ولكنه انتهى عام ٢٠٠١. وتقوم فكرة وهدف هذا المشروع على استكمال الخريطة الجينية لمعرفة حقيقة كل ما يمس صحة الإنسان من ناحية النمو والتطور والتشخيص فى المستقبل والعلاج على مستوى العامل الوراثى لكى يكون الشعار الطبى "توقع وامنع" أى قبل الإصابة بمرض معين تكون هناك توقعات الحدوثه ثم محاولة منع هذا المرض قبل الإصابة به.

والهدف النهائى لهذا المشروع الدولى الهائل هو عمل خريطة لمواقع كل الجينات التى على الكروموسومات البشرية والتى بلغ عددها ٣٨-٤٠ ألف جين بعد معرفة النتائج وكان العدد المتعارف عليه من قبل هو مائة ألف جين. كذلك ربما أمكن فى النهاية تحديد كل تتابعات أزواج القواعد فى الجينوم البشرى ويبلغ عددها حوالى ثلاثة بلايين زوج (زوج ٣.١٨) وتقدر تكلفة الحصول على التتابعات كلها بثلاثة بلايين دولار.

وحيث إن الجينات البشرية التى تم تحديد موقعها هى ٤% من الجينات وحيث إن هناك ٧٠٠٠ أو ما يقرب من الأمراض الوراثية التى تم التعرف عليها ولم يتم التوصل إلى الجينات المخلة التى تسببها إلا فيما يتعلق بعدد محدود منها، فإن النتائج المحتملة من مشروع الطاقم الوراثى البشرى قد تكون هائلة.

والهدف الأول هو إنشاء خريطة جينية ويتم ذلك بتسجيل التوترات التى يتم بها التوارث المشترك لخصائص معينة وفى هذا ما يدل على أن الجينات المقابلة لهذه الخصائص توجد متقاربة على الكرموسومات والخريطة الجينية تدل على المواقع الامة للجينات وليس على مواقع ثابتة.

كما أن تشكيل خريطة فيزيقية تبين المسافات بين معالم معينة بلغة من الطول الفعلى لـ د ن أ ويعتمد على تجزئة الطاقم الوراثى إلى قطع يسهل التعرف عليها وتحديد علاقتها ببعضها وهذا المشروع تموله الولايات المتحدة الأمريكية وقد رصدت له ٣ بلايين دولار مع دول أخرى ويعمل فيه حاليًا ما يزيد عن مائة معمل فى مختلف دول العالم المشاركة فى هذا المشروع فى كندا والصين والدانمارك والبرازيل وفرنسا وإسرائيل والمانيا وإيطاليا والبرازيل والمكسيك واليابان وهولندا وروسيا وإنجلترا والسويد.

أهداف المشروع قبل إعلان نتائجه

الطب التنبؤى

وحيث إن كثيراً من الأمراض وخاصة متعددة الجينات لا تحدث نتيجة لوجود عوامل وراثية فقط وإنما نتيجة التفاعل بينهما وبين العوامل البيئية ولذلك فعند تحليل الجينات يعطى مقدرة الجينات على التنبؤ بالمستقبل. خريطة لمستقبله ومستقبل نسله حيث يتيح الفرصة لتجنب الظروف والعوامل البيئية والمركبات والأدوية التى تعمل على ظهور هذه الأمراض – وكذلك إنشاء نظام شامل للتنبؤ والوقاية من الأمراض عن طريق تحليل التركيب الوراثى الخاص بكل

فرد. ويعتمد العمل فى هذا المشروع على خريطة الجينات الوراثية. وهى كتاب مفتوح يقرأ فيه كل الصفات الوراثية. وهذا الكتاب مكون من ٤٦ كرموسومًا وكل جزء من كل كروموسوم يتكون من عدة آلاف من الصفات وكل صفة عبارة عن تركيب جينى.. فكل إنسان يولد ومعه هذا الكتاب الذى يحدد صفاته الوراثية بالإضافة إلى التغييرات البيئية ومحدداتها التى تتفاعل مع هذه الصفات.

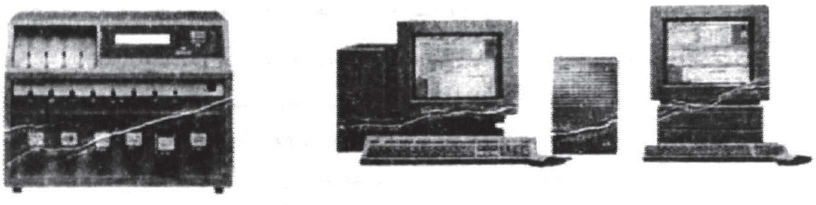
ومحصلة نتائج هذا المشروع سوف يقوم ما يسمى بالطب التنبؤى ويعتمد على أساس إجراء تحليل للجينات التى يحملها الإنسان داخل خلاياه منذ وجوده فى رحم الأم وهذه الجينات تحمل الصفات الوراثية للإنسان بما فى ذلك استعداده للإصابة بالأمراض.. ويكون.. السهل التنبؤ بهذه الأمراض التى قد تصيب الإنسان فى المستقبل حتى قبل ظهور أى من الأعراض الأولية لهذا المرض.

وبالرغم من هذه الثورة العلمية المبهرة لهذا الاكتشاف إلا أنه سوف يثير الكثير من المشاكل العديدة والمعقدة والمفاجآت. وكان يرأس الفريق الحكومى العالم فرانسيس كولينز.

وفى نفس الوقت كان هناك فريق آخ (قطع خاص) يرأسه العالم كريج فنتر الذى أسس هو ومجموعة من رجال الأعمال الأثرياء شركة سيليرا. وكانت هناك منافسه قوية بين الفريقين لأن نتائج؟ هذا المشروع كما كان متوقعًا سوف تجعل من يمتلكها يتحكم فى التكنولوجيا المتقدمة جدًا فى العالم كله. وقد استخدم فنتر أشعة الليزر وذلك لقطع الشريط الوراثى إلى مائة جزء مع فك شفرة كل قطعة باستخدام الماكينات الجينية وأشعة الليزر لقراءة الشفرة بكل دقة.

الماكينات الجينية (شكل٤٣):

تستخدم ماكينات جينية لصنع تتابعات د ن أ التى تستخدم كمجسات للجين وهذه الماكينات هى مخلقات أتوماتية توصل معًا تتابعات من القواعد لتصنع جديلة واحدة من د ن أ. وماكينة الجين عبارة عن طاقم كيميائى محكوم بالكمبيوتر يعمل على ضم القواعد معًا، إذ يجمع سلسلة متنامية من د ن أ فى غرفة تفاعل ويمكن برمجة الماكينات لإنتاج أى جين طبيعى يكون تتابعه معروفًا ثم برمجتها لصنع أى جين. كما يمكن استنباطه من خلال الشفرة الجينية لتتابع الأحماض الأمينية فى البروتين المناظر له.



جهاز تحليل تتابعات الجينات — جهاز تصنيع تتابعات الـ د ن أ

شكل (٤٣) : الماكينات الجينيه

obeikandl.com

كذلك يتم وضع الشريط الوراثى الدقيق للجينات وترتيبها باستخدام تقنيات كثيرة ومن أهمها تقنية المشى على الكرموسوم "Chromosomal Walking" (شكل٤٤) أى النسخ لكل التتابعات التى بين الواسمات أو الدلالات وذلك فى محاولة للوقوع الهدف، ويمكن استخدام الارتباط الوراثى بين الطفرات المختلفة لرسم خريطة للكرموسوم التى تغطى المواقع النسبية للجينات. وعندما تتم كلونة جين معروف مكانه على الخريطة الكرموسومية فإن الكلونات فى مكتبة الجينوم (*) التى تخص الجينات المجاورة، يمكن التعرف عليها وتمييزها باستخدام هذه التقنية وفيها تُستخدم مكتبتان جينوميتان للـ د ن أ ثم تحضير كل منهما بتقطيع نفس الـ د ن أ بإنزيمات التحديد المختلفة (تقطع الـ د ن أ عند أماكن معينة حسب نوع الإنزيم). كما يمكن استخدام كلون فى إحدى المكتبتين كمنقب لتمييز كلون متداخل فى المكتبة الأخرى ويستخدم هذا الكلون فى التعرف عليه بالتالى فى تحضير منقب د ن أ الذى سوف يستخدم بدوره فى التعرف على كلون آخر متداخل فى المكتبة الأولى وهكذا. وبهذه الطريقة يمكن المشى على الكروموسوم بمعدل كلون فى كل مرة فى خطوات بطول ال يقل عن ٣٠.٠٠٠زوج من القواعد أو أكثر. كما يتم التعرف على الأساس الجزيئى لبعض الأمراض الوراثية بهذه الطريقة.

تفاعل البوليميريز المتسلسل شكل (٤٥) (PCR) Polymerase Chain Reaction

وهى طريقة بى. سى آر لنسخ د ن أ كيميائياً فى أنبوبة اختبار خلال ساعات معدودة ولا تستخدم خلايا حية وهى لها القدرة على تنمية د ن أ بمضاعفة هندسية تتم فى خطوات متعاقبة كل منها تضاعف مقدار الـ د ن أ.

---

* مكتبة الجينوم (Genome Library):

هى تقنية تقطيع الجينوم أو د ن أ الكرموسوم، إلى أجزاء تم تحميل هذه الأجزاء على فيروس أو كرموسوم اصطناعى للخميرة أو بلازميد بكتيريا وعند الاحتياج لجزء من الجينوم فإنه يتم كلونة أو إكثار الفيروس أو البكتيريا أو الخميرة للحصلو على كميات أكثر من هذه القطع عند القيام بالأبحاث أو الدراسة ويتم القطع بإنزيمات القصر الخاصة إلى الأجزاء المراد الحصول عليها.

obeikandl.com

وفى هذه الطريقة يجب معرفة تتابعات لامتدادات قصيرة من د ن أ على كل جانب من جانبى الجين الذى سيتم نسخه. وتستخدم ماكينة جينية فى صنع بادئين (Primers) اثنين (جدائل مفردة من د ن أ) إحداهما مكملة للتتابعات التى فى أحد الطرفين والأخرى مكملة لتتابعات الجناح الآخر. ثم يفـك التفاف لولب د ن أ المزدوج الذى يحوى الجين وتُفصل الجديلتان. وعند إضافة إنزيم بوليمييز د ن أ حيث يقوم بتحديد البائدات وكذلك يحدد أيضًا الجين المستهدف. وهذه السلسلة من الخطوات الثلاث التى تتطلب كل منها حرارة مختلفة، تؤلف دورة واحدة من تفاعل بي.س.آر وباستخدام تعاقب مناسب من تغيرات الحرارة فإن دورات قليلة العدد ربما يصل إلى العشرين دورة يمكنها أن تولد ما يقرب من مليون مثل من مقدار التتابع الأصلى المستهدف.

طرق تعيب الجينات المعيبة للأمراض متعددة الجينات (مثل داء السكرى) السمنة المفرطة، الشيزوفرانيا..):

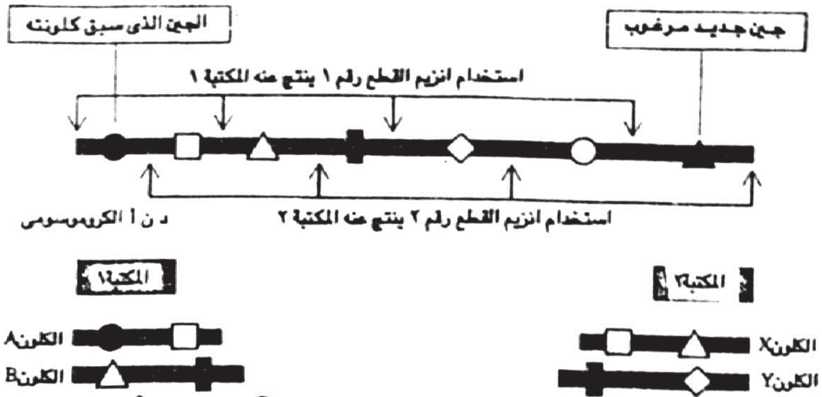
وأهم هذه التقنيات هى:

- **مقارنة جهازين وراثيين مختلفين – Genomic mismat ch scaning**

وفى هذه التقنية يتم مقارنة جينومين أحدهما طبيعى والآخر مرضى أو من نفس العائلة (كل العائلة) وذلك للتعرف على المناطق المشتركة فى الأفراد المصابة. ويجرى هدم أو تقطيع لكل من الجينومين بواسطة إنزيمات القطع أو التحديد ثم تجرى المقارنة بينهما.

- **تحليل الفرق – Representational difference analysis**

حيث إن الفرق بين الجينومين موضع المقارنة يتم التعرف عليه بعد المعاملة بإنزيمات القطع ويستخدم بى. سى. آر لتعظيم هذه القطع أو الشظايا ثم محاولة تهجين الجينومين لمعرفة الاختلافات بينهما لتحديد الآلية الجزيئية للجين.

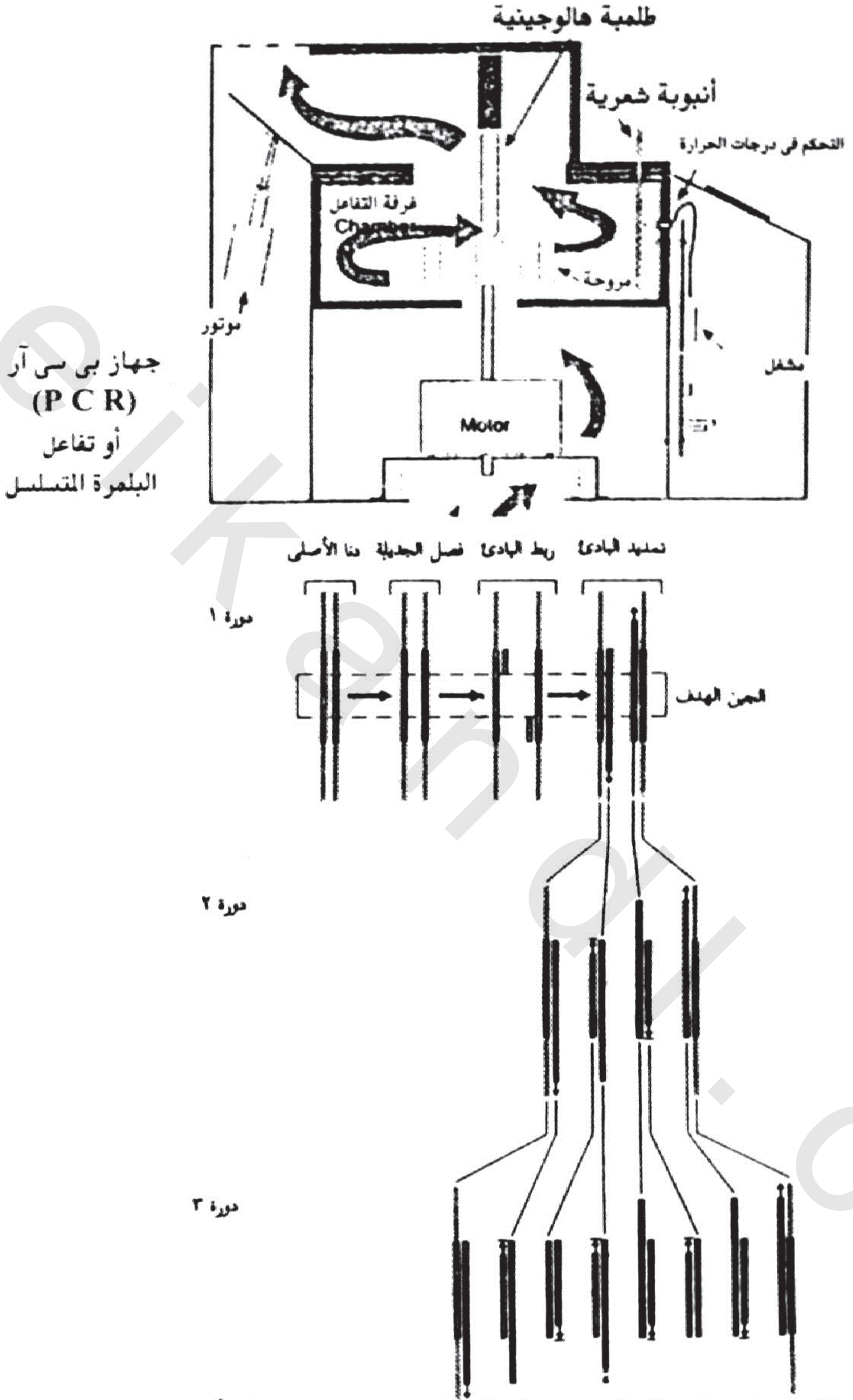


obeikandl.com

تقنيـة المشـى علـى الكروموسوم باسـتخدام كلونـات د ن أ المتداخلـة للتعـرف علـى جـين جديـد. ولإسراع عمليـة المشـى تستخدم أعداد كبيـرة من كلونـات د ن أ الجينوميـة. للتنقيـب عن الكلون التالى فى عملية المشى يستخدم شظية د ن أ قصيرة معلمة بالإشعاع من إحدى نهايتى الكلون الذى تم تعريفه فى الخطوة السابقة. إذا استخدمت نهاية يمنى فإن المشى سيكون فى الاتجاه إلى اليمين كما يبدو فى هذا المثال. وميزة استخدام شظية قصيرة من د ن أ كمنقب هو تقليل فرصة وجود تتابعات متكررة فى المنقب القصير مما يسهل عملية المشى.

- **التحليـل المستلسـل لتعبيـر الجـين Serial analysis of gene expression**

وفـى هـذه الطريقـة يـتم فصـل الرسـول (أو مرسـال ر ن أ) (m-RNA) فـى الأنسـجة السليمة والأنسجة المريضة ويصاغ منها الـ د ن أ المكمل (cDNA) لكل منهما. ثم يعلم هذا الـ د ن أ المكمل ثم يهدم بالإنزيمات فى مناطق معينة وتستخدم إنزيمات أخرى لقطع الشظايا مرة أخرى إلى تتابعات كل منها ٩ أزواج من القواعد النيكلوتيدية المعينة لمعرفة الجينات المسئولة عن الأمراض.



شكل (٤٥) تفاعل البوليميريز المتسلسل لصنع نسخ متضاعفة لأحد الجينات

obeikandl.com