



سر الميتوكوندريا

تنتج الطاقة فحسب، بل تؤثر أيضًا على مجموعة واسعة من العمليات الخلوية، من موت الخلايا إلى الاستجابة المناعية، وأن الاختلافات في عضبة الميتوكوندريا شديدة الأهمية. وترتبط المتغيرات في الحمض النووي الخاص بالميتوكوندريا الآن بالعديد من الحالات البشرية المألوفة، التي تتضمن الأمراض العصبية التنكسية، والسرطان، والشيخوخة.

قد تنشأ تأثيرات هذه المتغيرات عبر مشاركة عضبة الميتوكوندريا - التي تطورت على المدى الطويل - مع جينوم النواة الذي يفوقها حجمًا بكثير. وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على عدد قليل من الكائنات الحية، أنه مثلما حدث في فئران السلالتين H، وN، من الممكن أن تؤدي مبادلة الميتوكوندريا السليمة بين سلالات وثيقة التقارب إلى حدوث عدم تطابق بين الجينومات، وقد

تغيّر صفات مهمة. وحسب رأي داوولنج وسواه، يجب أن تثير هذه الأدلة تساؤلات حول سلامة هذا الإجراء الذي سيُجرى عمّا قريب على البشر.

وافقت الحكومة البريطانية في فبراير الماضي على العلاج باستبدال الميتوكوندريا، وهي تقنية تتيح للمرأة المصابة باضطراب الميتوكوندريا أن تنجب أطفالًا أصحاء، عن طريق مزاجعة الحمض النووي الخاص بها مع ميتوكوندريا سليمة من بويضة مانحة. وجاءت الموافقة بعد جهود استمرت ثلاثة أعوام ونصف العام لمراجعة فكرة تخليق أفراد باستعمال حمض نووي من ثلاثة أشخاص (أو ما يسميه البعض أطفال الثلاثة آباء)، وذلك بالنظر من زاوية السلامة، ومن الزاوية الأخلاقية. ورغم أن علماء كثيرين أشادوا بالقرار، إلا أن بعضهم قلق من كونه سابق لأوانه. «إنهم لا ينظرون إلى الصورة الأكبر»،

ربما تكون لدى «مراكز توليد الطاقة» في الخلية أدوار أكثر من المتوقع. فهل يمكن لهذا أن يسبب مشكلات بالنسبة إلى علاجات استبدال الميتوكوندريا؟

جاري هاملتون

في تسعينات القرن الماضي، أراد العلماء الفرنسيون معرفة ما الذي يحدث لدماغ الفأر عند العبث في الميتوكوندريا الخاصة به، وهي اليّتي المولّدة للطاقة داخل الخلايا الأكثر تعقيدًا. درّس الفريق سلالتيّ فئران، تُدعى H، وN، وتحملان اختلافًا ضئيلاً في تسلسل الحمض النووي الخاص بالميتوكوندريا.

كان من الواضح أن فئران السلالة H قد تعلّمت التنقل في المتاهات أسرع من أبناء عمومتهما في السلالة N، ولكن عندما قام الفريق بمبادلة الميتوكوندريا - جاعلين الفئران تحمل ميتوكوندريا السلالة N، والعكس صحيح للفئران N - تغيّر أداء السلالتين. ويدا أن ميتوكوندريا السلالة N تبطئ عملية التعلم لدى فئران السلالة H، بينما بدا أن الفئران N قد تحسنت قليلاً مع ميتوكوندريا السلالة H.

كما وجد الفريق الذي يقوده عالم الوراثة بيير روبرتو في «المعهد الوطني الفرنسي للصحة والبحوث الطبية في مرسيليا» INSERM تغييرات أخرى في السلوك، وتشريح الدماغ أيضًا.

كانت النتائج مفاجأة، لأن اختلافات كهذه بين جينومات الميتوكوندريا كان يُنظر إليها باعتبارها اختلافات محايدة، بلا تأثير حيوي معين. «كان الرأي السائد منذ فترة طويلة هو أن الاختلاف الجيني الذي نجده ضمن جينوم الميتوكوندريا بلا تأثير وظيفي»، حسب قول داميان داوولنج، عالم الأحياء التطورية في جامعة موناش، الموجودة في مدينة ملبورن بأستراليا.

لقد تغيّرت هذه النظرة.. فهناك مجموعة متزايدة من الأدلة تشير إلى أن الميتوكوندريا لا

إلى دمج نواة من سلالة لفتران المختبر، مع ميتوكوندريا من فأر معروف باحتوائه على جينومين مختلفين، ولكنهما طبيعياً في الميتوكوندريا. ووجدت مجموعته أن الفتران المعدلة كانت لديها إيقاعات يومية مغايرة (التذبذبات الطبيعية التي تتبع دورة كاملة خلال 24 ساعة تقريباً)، وكان أداؤها أسوأ في المتاهات، ووجدت أكثر ضيقاً في ظروف تجريبية معينة، مقارنة بالحيوانات غير المعدلة⁴.

أما في البشر، فلا يوجد سوى أدلة غير مباشرة على أن الاختلاف المشترك الذي وُجد في جينومات الميتوكوندريا الخاصة بالأفراد الأصحاء قد تكون له تأثيرات حيوية. وقد تم ربط بعض أنماط الميتوكوندريا الفردية باضطرابات معينة، مثل النوع الثاني من مرض السكري، ومرض باركنسون، والسرطان. كما يُعتقد أن الاختلاف الطبيعي في الميتوكوندريا يؤثر على الصفات البدنية العامة، مثل طول العمر، واللياقة البدنية المتفردة⁵. ويقول جوران أرنكفست، عالم الأحياء التطورية في جامعة أوبسالا في السويد إن «الارتباطات هي الارتباطات فحسب، ولكننا نملك منها الآن ما يكفي ليكون دليلاً دامغاً على حدوث أمر ما في الحمض النووي للميتوكوندريا».

مزاجية مراكز توليد الطاقة

والسؤال الدقيق الآن هو كيف تتمكن هذه الاختلافات من التأثير على مجموعة واسعة كهذه من الوظائف الحيوية؟ ويكمن جزء من الإجابة في علاقة هذه الاختلافات بالجينوم النووي، حيث يشارك ما يقرب من 1,500 من الجينات النووية في وظائف الميتوكوندريا، التي تتضمن نحو 76 جيناً تقوم بتشغيل البروتينات الرابطة للبيبتيدات المشتقة من الميتوكوندريا.

ويمكن للمتغيرات الشائعة أن تغير الطريقة التي تتفاعل بها هذه البروتينات. فإذا كان البروتين المشتق من الميتوكوندريا يحتاج إلى أن يتطابق بارتياح مع نظيره النووي، فيمكن حتى للتغيرات الطفيفة في أحد الشريكين أن تعطل ذلك الارتباط، وهو احتمال قائم، كما توضح النماذج ثلاثية الأبعاد⁶.

قارنت دراسة نُشرت في عام 2009 بين ميتوكوندريا سلالتين أوروبيتين بشريتين شائعتين، تسميان المجموعات الفردية (J)، و (H)، في خلايا تحتوي على الحمض النووي نفسه⁸. وأظهرت الدراسة أن الخلايا ذات الميتوكوندريا من نوع المجموعة الفردية J احتوت على أكثر من ضعف عدد نسخ الحمض النووي الميتوكوندري، مقارنة بالمجموعة الفردية H، وهو الفارق الذي من المتوقع أن يكون كبير التأثير على إنتاج بروتينات الميتوكوندريا. وتستطيع تأثيرات كهذه أن تعيّر معدل إمدادات الميتوكوندريا بالطاقة، مع نتائج مترتبة مؤثرة على العديد من الأنشطة الخلوية، ولكن الأدلة الناشئة تشير إلى طرق أخرى يمكن للميتوكوندريا فيها أن تكون ذات تأثيرات حيوية واسعة.

قد يكون للجزيئات المختلفة التي تشكل أثناء عملية إنتاج الطاقة، كالجذور الحرة، تأثير مباشر على العمليات المشاركة في الشيخوخة، والالتهاب، وبعض الوظائف الخلوية الأساسية. وفي مايو الماضي، قام فريق من الباحثين - قاده جيرالد شيدل في جامعة ييل في نيو هيفن، بولاية كونيتيكت - بتوضيح أن الحمض النووي للميتوكوندريا في الفئران يمكنه ذاتياً استهداف استجابة مناعية فطرية ضد حالات العدوى الفيروسية⁹. «إنها ليست مجرد معامل للطاقة»، حسب قول راند، «بل تُعتبر - بشكل ما - مركزاً للأعصاب، ومنظماً لحرارة الخلية وحالتها».

وقد وجد الباحثون أيضاً دليلاً على وجود صنف جديد من البيبتيدات المشتقة من الميتوكوندريا، التي يمكن تشفيرها بواسطة تسلسلات من جينات ميتوكوندريا أخرى. واحد منها هو «هيومنين» humanin، وهو ببتيد صغير اكتشفه باحثون يابانيون في سنة 2001، وهو يزيد من الحساسية للإنسولين في الجرذان والفئران المعرضة للإصابة بالسكري¹⁰. ويعتقد أن الجين الذي يشفره يقبع في جين الميتوكوندريا للحمض النووي الريبسي الريبوسومي 16S rRNA.

وفي مارس الماضي، وجد الباحثون في الولايات المتحدة مثلاً ممكناً آخر، وهو MOTS-c، الذي يشفر بواسطة امتداد صغير من الحمض النووي المحشور بعيداً في جين آخر. يعمل MOTS-c كهرمون، وعند حقنه في الفئران؛ يساعد على تعزيز الحساسية للإنسولين، ويحمي من السمّة¹¹.

يشك بعض الباحثين الآن في أن الحمض النووي الميتوكوندري يولد منظومة واسعة من الجزيئات النشطة حيويًا - البيبتيدات الصغيرة الأخرى، بالإضافة إلى امتدادات قصيرة من الحمض النووي الريبسي - التي تشكل جزءاً من شبكة الاتصالات المتقاطعة بين

حسب قول تيد مور، عالم الأحياء التطورية في جامعة ساسكس، الموجودة في مدينة برايتون بالمملكة المتحدة، الذي يطالب بإجراءات أكثر صرامة لاختبار السلامة، إذ يقول: «إن معايير اختبار الشامبو تبدو أشد قسوة».

الأمر المألوف الذي يصب في صالح العلاج هو أن الإسهام الوراثي من الميتوكوندريا ضئيل جداً. وفي مقابل وجود 3 مليارات زوج قاعدي من الحمض النووي، و20 ألف جين في النواة البشرية، يبدو جينوم الميتوكوندريا ضئيلاً جداً (انظر: «علاقة معقدة»). ونظراً إلى كونها توّرت عن طريق بويضة الأم فحسب، فهي تتألف من أقل من 17 ألف زوج قاعدي، و37 جيناً فحسب، ولكن يمكن لخلية واحدة أن تحتوي على الآلاف من نسخ جينوم الميتوكوندريا، مقابل اثنين فقط من الجينومات النووية، أحدها من الأم، والآخر من الأب.

كما أن الحمض النووي الخاص بالميتوكوندريا يقوم بعمل تراكم للطفرات بسرعة لا تُصدّق، تعادل نحو عشرة أضعاف معدل الحمض النووي للنواة، ويستخدم علماء الوراثة الاختلاف الناتج كنوع من الساعة الجزيئية، حيث ساعدتهم الساعة في وضع شجرة العائلة البشرية التي تُظهر العديد من جينومات الميتوكوندريا المترابطة بشكل عام، المعروفة باسم المجموعات الفردية (هابلوجروب)، التي نشأت في مكان ما من أفريقيا قبل حوالي 150 ألف عام، وتشمل اثنتين أدتاً إلى ظهور الآلاف من المجموعات الفردية الأصغر، الموجودة الآن في جميع أنحاء العالم.

كان الرأي السائد هو أن الاختلافات الجينية بين الميتوكوندريا في هذه المجموعات كانت أكثر قليلاً من انعكاس الهجرات الماضية، ولكن خلال الثمانينات من القرن الماضي، بدأ الباحثون في تحدّي هذا الافتراض. وفي هذا الصدد، يقول ديفيد راند، عالم الأحياء التطورية في جامعة براون في بروفيانس، رود أيلاند: «تتحكم الميتوكوندريا في مكون مركزي لعملية التمثيل الغذائي؛ وبالتالي هذا الاختلاف يُوقع أن يكون مثيراً للاهتمام بشدة».

إحدى طرق اختبار ما إذا كانت الميتوكوندريا في إحدى المجموعات البشرية تعمل بطريقة مختلفة عن تلك الموجودة لدى مجموعة أخرى، هي مبادلتها بين المجموعتين، ولكن تجارب كهذه ستكون غير أخلاقية عند إجرائها على البشر، وغير عملية عند إجرائها على عدد من الحيوانات الأخرى. لذا.. تحوّل راند نحو ذباب الفاكهة، حيث عمد إلى تهجين سلالتي ذباب مختلفتي الميتوكوندريا، ثم أعاد إجراء التزاوج التبادلي مراراً؛ إلى أن اكتملت المزاجية التامة بين ميتوكوندريا إحدى السلالتين، ونواة السلالة الأخرى.

بعد ذلك.. وضع ذباب الفاكهة ذا الجينومات النووية المتماثلة، ولكن مختلفة الميتوكوندريا معاً في

قفص واحد؛ فوجد أن الذباب ذا جينومات ميتوكوندريا محددة سرعان ما يسيطر على المجموعة²، حيث إن شيئاً ما في الميتوكوندريا كان يمنحها ميزة إضافية في البقاء على قيد الحياة. كما أظهر العمل اللاحق الذي قام به راند، وداولنج، وغيرهما، أنه لم يكن جينوم الميتوكوندريا فحسب، بل إن تفاعل مع الجينوم النووي هو الذي يؤثر على مجموعة من الصفات، التي تشمل طول العمر، والنجاح التناسلي، ودرجة التطور، والشيخوخة، والنمو، والحركة، والشكل، والسلوك.

تجاوزت النتائج حدود حيوانات المختبر داخلية التهجين، مثل ذبابة الفاكهة والفئران. فعلى مدى العقدين الماضيين، وجد رون بيرتون - وهو الباحث في معهد سكريبس لعلوم المحيطات في لاجولا بولاية كاليفورنيا - أن تهجين مجموعات الأقارب من القشريات الدقيقة، المعروفة باسم «المجدافيات»، من برك المدّ والجَزْر على ساحل المحيط الهادئ، غالباً ما يؤدي إلى انهيار لياقة الحيوانات بشدة³، حيث يوجد دليلاً على ذلك قاما بتوجيه بيرتون إلى الشك في أن السبب كان عدم توافق الحمض النووي بين النواة والميتوكوندريا. أولهما، أن جينومات الميتوكوندريا في المجموعة كانت مختلفة للغاية. وثانيهما، أن القصور في إنتاج الطاقة كان المشكلة الأساسية في الكائنات المريضة.

جاءت النقطة الفاصلة عندما اختار بيرتون الإناث من الحيوانات المريضة، وزاوجها مع ذكور من المجموعة نفسها كمهاث الإناث. وكان النسل الناتج - الذي كان لديه مرة أخرى مزيج طبيعي من جينومات الميتوكوندريا والجينومات النووية - بصحة ممتازة. يقول بيرتون: «هذا أمر صاعق. وقد تمكنا من إجرائه بأنماط مختلفة ومتعددة».

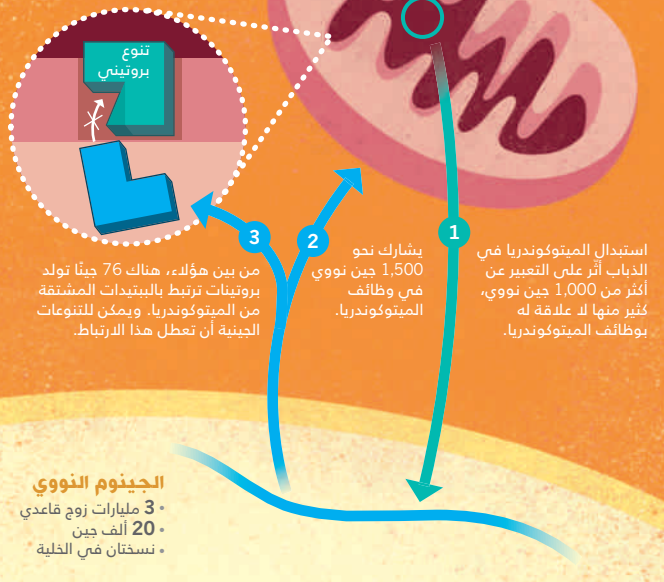
كان من الصعب توسيع هذه النتائج على الثدييات.. فقد استغرق تطوير خطوط روبرتو لفتران غير متطابقة الميتوكوندريا أكثر من 20 جيلاً و12 عاماً، ولكن هناك عدد قليل من الدراسات قد توصلت إلى نتائج مشابهة. فقد عمد دوجلاس والاس، الذي يرأس مركز طب الميتوكوندريا وعلم الوراثة غير الجيني في مستشفى الأطفال في فيلادلفيا،

علاقة معقدة

تطور جينوم الميتوكوندريا بالتساق مع النواة في الخلايا المعقدة على مدى مئات الملايين من السنين. وتشير الأدلة إلى أن أي اضطرابات طفيفة في هذه العلاقة قد تسبب تأثيرات غير متوقعة.

جينوم الميتوكوندريا

- 17 ألف زوج قاعدي
- 37 جينًا
- آلاف النسخ في الخلية



دعوة للحدز

حدّد راينهارت، وداولنج، ومورو مخاوفهم في بحث¹² نُشر في عام 2013 في دورية «ساينس»، ودعوا إلى إجراء دراسات تهدف إلى بحث كيفية أداء الثدييات التي ولدت بعد استبدال الميتوكوندريا في مرحلة البلوغ، وقالوا إن العلماء يجب أن يبحثوا على الأقل في مطابقة النمط الفردي، بغرض التأكد من أن الميتوكوندريا من المتبرع والمتلقي تأتي من المجموعة الفردية السابقة للزرع نفسها. وعندئذ، فإن المضي قدمًا في هذه المرحلة، «سيضع مخاطرة تجريبية على الأُسُر»، حسب رأيهم.

وهناك باحثون آخرون لا يوافقون على ذلك، منهم - على سبيل المثال - علماء في جامعة نيوكاسل بالمملكة المتحدة، وفي جامعة أوريغون للصحة والعلوم (OHSU) في بيفرتون، وهما المؤسستان الرائدتان في العلاج باستبدال الميتوكوندريا، حيث لفتوا الأنظار إلى قفود الماكاك وافرة الصحة، التي ولدت في جامعة أوريغون للصحة والعلوم في عام 2009 بعد القيام بهذا الإجراء¹³.

كما أشاروا أيضًا إلى أن معظم الأدلة عن المخاطر تأتي من الدراسات التي تستخدم سلالات الذباب والفئران مفرطة التهجين الداخلي، وهي عملية من شأنها أن تزيد الاختلافات الوراثية بين السلالات، وتنتج بالتالي درجة أكبر من «عدم التطابق» عند استبدال الميتوكوندريا. وكان رأيهم أن دراسات كهذه لها أهمية لا تُذكر على المجموعات البشرية التي تتعرض للتهجين طوال الوقت. فقد كتبوا أن «عدم وجود أي دليل موثوق يبين التفاعل الميتوكوندري النووي كمسبب للمرض في مجموعات البشر المهجّنين خارجيًا يوفر الطمأنينة اللازمة للمضي قدمًا»، ويقول دوج تيرنبول أيضًا، الذي يرأس مجموعة نيوكاسل، إن الارتباطات بين مختلف الأنماط الفردية للميتوكوندريا البشرية والأمراض الشائعة ليست نهائية: «إذا كنا نكافح للعثور على إشارة، فهل يكون ذلك أمرًا قد يسبب صعوبات كبيرة حقًا؟».

تم اعتماد الموافقة الحكومية في النهاية على تقرير عام 2014، الذي وضعت لجنة المراجعة العلمية، التي عيّنتها هيئة الخصوبة البشرية وعلم الأجنة (HEFA)، وهي الهيئة التي تنظم شؤون علاجات تسهيل الإنجاب في المملكة المتحدة. وامتنع رئيس الفريق - آدي جرينفيلد من مجلس البحوث الطبية - عن التعليق على هذه القصة، ولكن الهيئة قدمت ردًا كتابيًا على الأسئلة. وذكرت أن المداولات كانت «مضيعة للوقت، ومعقدة مثل البيانات نفسها»، مضيفة أن معظم المستجيبين الذين قدّموا أدلة إلى المجلس نظروا إلى هذه المشكلات باعتبارها «ضئيلة في أسوأ الأحوال، أو غير موجودة». وأوصت اللجنة في تقريرها النهائي بضرورة مطابقة المجموعات الفردية «كخطوة احترازية»، ولكنها ذكرت أيضًا أن الفوائد المترتبة على ذلك ستكون «على الأرجح في الحدود الدنيا».

بعض الانتقادات الموجهة إلى القرار تضمن أن استبدال الميتوكوندريا قد يستحق المخاطرة بالنسبة للنساء اللاتي يردن تفايدي تمرير اضطرابات نادرة وفتاكة لأطفالهن. ولكن يعتقد كثيرون أن هناك حاجة إلى مزيد من الوقت لتقييم المخاطر. وهناك أيضًا قلق من أن مناصري العلاج سيقبلون من أهمية دور الميتوكوندريا، وخاصة مع تشبههم لاستبدال الميتوكوندريا بتغيير البطاريات في كاميرا. ويرى النقاد أن الفشل في تقدير جميع العمليات الأخرى، التي تشارك فيها عضية الميتوكوندريا، ربما يفضي إلى ضوابط غير كافية، وتطبيق أوسع لاستبدال الميتوكوندريا في عيادات الخصوبة. يقول ديفيد كيف، عالم التناسل الحيوي في مركز لانجون الطبي التابع لجامعة نيويورك: «قد تعرف بضعة آلاف من الأشخاص الذين يعانون من أمراض الميتوكوندريا. وهناك عشرات الملايين من النساء المصابات بالعقم، اللاتي قد يرين هذا كوسيلة لشحن البطاريات في بويضاتهن».

هناك عيادة واحدة على الأقل في الولايات المتحدة استخدمت السيتوبلازم من

بويضات المانحة؛ من أجل «تطبيع» بويضات النساء اللاتي يعالجن من العقم، وهذا اعتبارًا من أواخر تسعينات القرن الماضي (انظر: *Nature* 509, 414-417; 2014). وأدّت هذه العمليات - التي ربما نقلت الميتوكوندريا أيضًا - إلى حدوث 17 ولادة، قبل أن تطلب هيئة الأغذية والعقاقير الأمريكية إجراء دراسات السلامة على هذه العمليات، ثم توقفت العيادة عن هذه العمليات في عام 2001. ولا يُعرف الكثير عن صحة الأطفال المولودين نتيجة لهذه العمليات.

يرفض تيرنبول جدل المنحدر الزلق، حيث يقول: «التشريعات واضحة جدًا في المملكة المتحدة، وتشير إلى أن التبرع بالميتوكوندريا يمكن أن يُستخدم من أجل الوقاية من مرض خطير في الميتوكوندريا فحسب، وأنا لا أعتقد أن هناك دليلًا قويًا على وجود أي فائدة أخرى له».

وعلى الرغم من أن أحدًا لا يعرف ما هو الأمر التالي الذي ستكشف عنه أبحاث الميتوكوندريا سريعة التنامي، إلا أن الطرفين يتفقان على عدم وجود وسيلة للجزم بما سيحدث عند قيام الأطباء باستبدال الميتوكوندريا بين البشر، اختصارًا للإجراء الفعلي. وبالنسبة إلى داوونج، فهو يَعتبر الأمر نقاشًا علميًا، يفصّل عدم الفوز به، حيث يقول: «أود أن أرى الأمر ينجح؛ لكي تتمكن النساء اللاتي يعانين من مرض في الميتوكوندريا من إنجاب أطفال غير متأثرين بهذه الأمراض. ولذا.. أأمل أن نكون على خطأ».

جاري هاملتون كاتب علمي، مقره في سياتل، واشنطن.

1. Roubertoux, P. L. et al. *Nature Genet.* 35, 65-69 (2003).
2. Hutter, C. M. & Rand, D. M. *Genetics* 140, 537-548 (1995).
3. Ellison, C. K. & Burton, R. S. *Evolution* 62, 631-638 (2008).
4. Sharpley, M. S. et al. *Cell* 151, 333-343 (2012).
5. Hudson, G., Gomez-Duran, A., Wilson, I. J. & Chinnery, P. F. *PLoS Genet.* 10, e1004369 (2014).
6. Osada, N. & Akashi, H. *Mol. Biol. Evol.* 29, 337-346 (2012).
7. da Fonseca, R. R., Johnson, W. E., O'Brien, S. J., Ramos, M. J. & Antunes, A. *BMC Genomics* 9, 119 (2008).
8. Suissa, S. et al. *PLoS Genet.* 5, e1000474 (2009).
9. West, A. P. et al. *Nature* 520, 553-557 (2015).
10. Muzumdar, R. H. et al. *PLoS ONE* 4, e6334 (2009).
11. Lee, C. et al. *Cell Metab.* 21, 443-454 (2015).
12. Reinhardt, K., Dowling, D. K. & Morrow, E. H. *Science* 341, 1345-1346 (2013).
13. Chinnery, P. F. et al. *PLoS Genet.* 10, e1004315 (2014).