



جينوم خميرة الخباز

د. محمد بن أحمد خيمي

تعرف خميرة الخباز (*Saccharomyces cerevisiae*) بأنها عبارة عن كائنات حية دقيقة وحيدة الخلية وحقيقية النواة، تتبع مملكة الفطريات وتوجد في كل البيئات الطبيعية، كما توجد على سطح الجلد والقنوات المعوية للإنسان والحيوان، يعتقد أنها عزلت أول مرة من سطح ثمر العنب الأحمر.

يتمثل دور خميرة الخباز في قيامها بتحويل السكريات إلى ثاني أكسيد الكربون والإيثانول. اكتسب هذا النوع من الخمائر أهمية اقتصادية كبيرة، حيث تنوعت استخداماتها في المجالات الغذائية والصناعية والطبية والعلمية وغيرها؛ مما دعا الباحثون إلى تصنيفها ضمن الكائنات النموذجية لعمل البحوث، ومن هنا برزت أهمية دراسة الخصائص الحيوية لهذا النوع من الخمائر والعمل على فك شفراتها الوراثية.

مشروع جينوم الخميرة

عكف العلماء على مشروع دراسة وفك شفرة جينوم خميرة الخباز في جهود دولية شارك فيها أكثر من ١٠٠ مختبر، وحوالي ٦٠٠ عالم من أوروبا وأمريكا وكندا واليابان، وقد ساهم احتواء الخميرة على عدد كبير من الصبغيات إضافة إلى صغر حجم المورث في إمكانية تقسيم مسؤوليات فك الشفرة بين مجموعات العمل الدولية المتعاونة في هذا المشروع. وقد أظهرت التحاليل أن خميرة الخباز تملك ستة عشر صبغياً تتراوح أحجامها ما بين ٢٠٠ ألف إلى ١,٥ مليون قاعدة تقريباً من حوالي ١,١٢ مليون قاعدة نيتروجينية تتشكل في ٦٠٠٠ مورث لها القدرة على تشفير البروتينات. كما لوحظ أن الرنا الريبوسومي (RNA)

يتم تشفيره بـ ١٤٠ مورث، بينما يتم تشفير الجزيئات الصغيرة للرنا بـ ٤٠ مورث، في حين يتم تشفير الرنا الريبوسومي الناقل بـ ٢٧٥ مورث. وقد مثلت أول خارطة المورثات المعبرة وراثياً (Open Reading Frame - ORF) لكل صبغي من الصبغيات المتتابعة على مقياس موحد يبلغ ٥,٠ ملم/ ألف قاعدة. حيث أشار العالم مويس وآخرون في عام ١٩٩٧م إلى أن تسمية المورث تتم وفقاً لموقعه بين المورثات باستخدام الحرف Y للدلالة على الخميرة (yeast)، متبوعاً بحرف آخر يشير للصبغي بحيث يكون A للصبغي الأول، وحرف B للصبغي الثاني وهكذا، كما تم استخدام حرفين هما R أو L للإشارة إلى طرفي الصبغي الأيمن والأيسر على الترتيب، وبذلك تكون الحروف المستخدمة في التسمية تنظم المورثات المعبرة وراثياً من المنطقة المركزية في الصبغي (Centromere) على شريطي الدنا المشفر (C و W)، مثال ذلك المورث (YMR056C) الذي يشير إلى قارئ شفرة العامل الميتوكوندوري المسؤول عن تحويل الإدينوسين ثنائي الفوسفات إلى أدينوسين ثلاثي الفوسفات (Encode mitochondrial ADP/ATP translocator)، والمورث (YPL129W) الذي يشير إلى قارئ شفرة عامل الوحدة الفرعية لعملية النسخ (Encodes transcription factor subunit). كما أظهرت دراسة المورثات في الخميرة تكرار المادة الوراثية في نهاية منطقتي الصبغيات، وقد أمكن تعريف ٥٣ منطقة تتطابق أو تتشابه بها المادة الوراثية، فمثلاً لا ينحصر تشابه ترتيب النيوكليوتيدات في طرفي الصبغي الثالث بل أيضاً يتشابه مع طرفي منطقة النهاية للصبغين الخامس والحادي عشر. كما لوحظ تطابق الطرفين الأيمن والأيسر للصبغي الأول وتشابهه مع الطرف الأيمن

للصبغي الثامن؛ مما يعني احتمالية وجود قطبية حقيقية داخلية للخميرة بغض النظر عن الإشارة إلى طرفي الصبغي الأيمن والأيسر، إضافة إلى أنه قد يكون لهذا التكرار في الخلية أهمية لمواجهة التحديات الفسيولوجية في البيئات الطبيعية. الجدير بالذكر أن الباحثين تمكنوا من التعرف على وظائف ٣٠٪ من المورثات، بينما بقي ٧٠٪ غير معروفة الوظائف، وذلك من خلال تقسيم المورث إلى أكثر من ٢٤٠٠٠ قطعة، تتكون كل قطعة من ٥٠٠ نيوكليوتيدة، ولها ستة أوجه لترجمة متتابعات البروتين (The six-frame translation)، وذلك لإتاحة عملية مقارنة متزامنة بين شريطي الدنا ومتتابعات الأحماض الأمينية. ولمعرفة الوظائف الحيوية لمورث الخميرة، تمت دراسة نتائج تسلسل النيوكليوتيدات للمورث بطريقتين، إحداهما: التحليل الحسابي (Computational analysis)، والأخرى: بطريقة المعلومات المستنتجة من تسلسل نيوكليوتيدات المورث ومقارنتها بمورث آخر؛ ونتيجة لذلك فقد تم تصنيف ٤٣,٣٪ من مورثات الخميرة وفق خصائصها ووظائفها، وذلك من خلال مقارنة بروتيناتها ببروتينات معروفة بوظائفها الحيوية، وقد استنتج أن مورث الخميرة يشفر ٥٨٠٠ بروتين تقريباً، منها ٤٢,٢٪ ذات خصائص وراثية وكيموحيوية معروفة، و٢٠٪ منها مختلفة، بينما اتضح أن البروتينات المتبقية ٣٨٪ إما مشابهة لبروتينات غير معروفة، أو لا تظهر تشابهاً لبروتينات موجودة. وقد تم تصنيف البروتينات طبقاً للوظيفية المتوقعة منها، حيث لوحظ أن الخلايا تخصص ١١٪ من البروتينات للعمليات الإيضية، و٣٪ لإنتاج وتخزين الطاقة، و٣٪ لمضاعفة وإصلاح وإكمال الدنا، و٧٪ للنسخ، و٦٪ للترجمة. كما أوضحت النتائج أن حوالي ٤٣٠ بروتيناً لها

استطاعوا . باستخدام قاعدة كبيرة من البيانات الرقمية تحديد نظير (DAPI) عند البشر، ثم قاموا بإجراء تعديلات على خلايا بشرية أخذت من النسيج الكلوي، لضمان منعها من إنتاج هذا البروتين على وجه التحديد. وأوضحت النتائج إلى أن وقف تصنيع النسخة البشرية لبروتين (DAPI) في الخلايا البشرية، أدى إلى فقدان تلك الخلايا لقدرتها على تصنيع الكولسترول الخاص بها والضروري لضمان بقائها، لينتهي الأمر بموتها كما في خلايا الخميرة.

ووفقاً للنتائج فمن المحتمل أن يشكل نظير بروتين (DAPI) منظماً عاماً لمجموعة إنزيمات سايتوكروم (P450) في خلايا الثدييات بصفة عامة، حيث تبين أن هذا البروتين ينظم - وبشكل مباشر - الإنزيم المسؤول عن أيض عدد كبير من العقاقير التي قد تتعرض لها الخلية البشرية، بالإضافة إلى دوره في تنظيم إنزيم تصنيع الكولسترول في نفس الخلايا.

وقد أوضح الباحثون، أن هذه الدراسة قدمت تفسيراً محتملاً لاختلاف طبيعة الأجسام عند البشر من جهة كفاءة الخلايا في أيض العقاقير والأدوية، حيث من المحتمل أن يتسبب اختلاف المورثات في الجزء المسؤول عن إنتاج بروتين (DAPI) في الخلية في حدوث هذا الاختلاف، كما يتوقع أن يستفاد من نتائج هذه الدراسة مستقبلاً في مجال البحوث الدوائية.

كذلك استخدمت الخميرة في بحوث علاج الشلل الرعاش (باركنسون) الذي يسببه بروتين يسمى «ألفا سينوكلين» فعندما يتكون هذا البروتين بكميات صغيرة يبدأ بالتأثير على أنواع أخرى من البروتينات المجاورة في الدماغ، مما يؤدي إلى تغير شكلها الطبيعي ووظيفتها، ومن ثم موت الخلايا. وقد قام مجموعة من الباحثين بخلط خلايا الخميرة بعد معالجتها مع كميات متعادلة من بروتين ألفا سينوكلين، مما أدى إلى تثبيط تأثير هذا البروتين، الأمر الذي يبشر باكتشاف علاج لهذا المرض باستخدام الخميرة. وما زالت هناك دراسات جارية لبحث إمكانية استخدام الخمائر ومنتجاتها في محاولات لاكتشاف علاج لمرضى السرطان والسكري وأمراض أخرى.

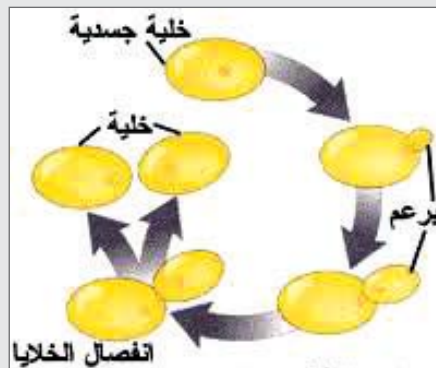
كما أن للخمائر دور مهم في إنتاج مستحضرات التجميل، حيث تم إنتاج مركب يسمى (biofactors) يتكون من مواد دهنية وأحماض أمينية وبروتينات وكربوهيدرات وأحماض نووية، وله القدرة على اختراق الطبقات السفلى لخلايا الجلد؛ وبالتالي تهوية الخلايا. كذلك يقوم بحث الخلايا على زيادة استهلاك الأكسجين؛ مما يؤدي إلى زيادة الخلايا وتكوين الكولجين الذي يساهم في نضارة البشرة.

خلوي معروف، وقد عرف النظام المستخدم في الدراسة بنظام الخميرة ذي الهجينين (Yeast two hybrid system)، وفيها يتم الاستفادة من بروتين فعال كدليل للمثور على بروتين آخر. وبذلك توصلوا إلى التعرف على وظائف ٩٥٧ بروتيناً من بين ١٠٠٤ من بروتينات خميرة الخباز بعد مقارنتها بكتائيات أخرى.

التطبيقات

وفرت قاعدة معلومات جينوم خميرة الخباز الناتجة من فك شفرة الجينوم معلومات حيوية استخدمت في المجالات المختلفة، أهمها في المجال الطبي، حيث ساعد فك شفرة جينوم الخميرة في إجراء بحوث طبية متقدمة واكتشاف مواد علاجية مميزة ومفيدة للعديد من الأمراض. وقد قام فريق بحثي من جامعة «جون هوبكنز» وجامعة «فانديربالت»، وجامعة «إنديانا» وشركة «إيلي ليلي» للصناعات الدوائية، بدراسة خلايا الخميرة بهدف رصد بعض العوامل التي تنظم مجموعة هامة من الإنزيمات الخلوية والتي تعرف بمجموعة إنزيمات سايتوكروم (P450) - أساسية للمحافظة على حياة الخلية عند البشر والحيوانات، وضرورية لعملية أيض العقاقير وتصنيع الكولسترول في تلك الخلايا - باعتبار أنها تملك نوعين فقط من إنزيمات سايتوكروم P450، وهما أساسيان لتصنيع الكولسترول فيها. ووفق الدراسة فقد أظهرت النتائج أن بروتين (DAPI) الموجود في خلايا الخميرة، ينظم نشاط هذين الإنزيمين، كما أظهرت الدراسة أن إجراء أي تعديل على تلك الخلايا لمنعها من إنتاج هذا البروتين (DAPI)، سيؤدي إلى وقف تصنيع الكولسترول فيها، ومن ثم موتها.

كذلك قام الباحثون بالانتقال إلى مرحلة أخرى من الدراسة تضمنت إجراء تجارب لتحديد نظير بروتين (DAPI) في الخلايا البشرية، وقد



■ دورة حياة فطر خميرة الخباز (دورة لاجنسية).

علاقة ببروتينات المرور في داخل الخلايا، وأن ٢٥٠ بروتيناً لها علاقة بنظام البناء، و٢٠٠ بروتيناً لها علاقة بعوامل النسخ، وهناك ٢٥٠ بروتيناً لها علاقة بالنقل المبدئي والثانوي في الخلية.

ومن الجدير ذكره أن نسب هذه البروتينات تؤكد وجود تجانس للنيوكلويدات في بعض المواقع على الصبغيات.

تم العمل على فك شفرة الجينوم وجمع المعلومات الخاصة من خلال نظامين، هما:

١- نظام (Factory): وقد استخدم فيه الطرق الآلية قدر المستطاع بواسطة علماء وفنيين متخصصين من العاملين في مراكز فك شفرات المورثات، ومن ثم وضعت المعلومات على الشبكة العنكبوتية لتكون متاحة للعلماء والمختصين، مع المتابعة الدورية من حيث الإضافة أو التصحيح إن وجد.

٢- نظام (Network): وقد اعتمد على تعاون العلماء والطلاب المهتمين في الجامعات، وتم العمل والتركيز على دراسة جوانب معينة في الجزيئات الحيوية للخميرة.

اكتمال المشروع

أعلن عن اكتمال فك شفرة مورث خميرة الخباز في الرابع والعشرين من إبريل لعام ١٩٩٦ م. حيث جمعت المعلومات النهائية من ٢٠٠,٠٠٠ شفرة مستقلة تقريباً بهامش خطأ بلغ ٠,٥ - ١٪؛ مما أدى إلى هامش خطأ في فك الشفرة النهائية بواقع ٠,٠٣ ٪. إن فك شفرة مورث خميرة الخباز وفر معلومات مهمة عند مقارنتها مع الخمائر والفطريات الأخرى، كما ساعد على توفير المعلومات اللازمة لمعرفة تاريخ تطور الكائنات من خلال استخدام البصمة الوراثية للخميرة، ودراسة التشابهات الداخلية بين مناطق معينة في المورث ومقارنتها مع بعضها.

أهمية المشروع

أسهمت دراسات فك شفرة مورثات خميرة الخباز، ودراسة البروتينات التابعة لها في فهم العلاقة التي تربط هذه البروتينات مع بروتينات الإنسان، حيث وجد أن نصف البروتينات العاطلة في الإنسان والتي تسبب أمراضاً وراثية تشابه مع تتابع الأحماض الأمينية في بروتينات الخميرة؛ لذلك تجرى حالياً العديد من البحوث للاستفادة من الخميرة في علاج أمراض السرطان، حيث تمكن علماء من معهد هيويز الطبي في جامعة واشنطن من الاستدلال على وظيفة البروتينات من خلال تأثيرها ببروتينات أخرى ذات دور