ذبابة الفاكهة

د. سحر أحمد الخواص

دأب العلماء في مختلف أنحاء العالم - منذ قرابة قرن - على استخدام - بشكل مكثف - مخلوق صغير في دراسة وتطوير معرفتهم بعلم الوراثة، وهذا الكائن هو حشرة ذبابة الفاكهة، ومع أنها من الحشرات الطائرة، إلا أنها أحد النماذج المهمة للتحقق من العديد من العمليات التنموية والخلوية المشتركة في العديد من حقيقيات النواة، بما في ذلك البشر. ولقد درست ذبابة الفاكهة، التي يعتبرها العديد من المزارعين حشرة مضيفة، في مئات المختبرات وهي الآن تساعد في أبحاث عن أمراض متنوعة منها: السرطان، والزهايمر، وغيرها من الأمراض.

يتناول هذا المقال الأهمية البحثية لذبابة الفاكهة كنموذج تجريبي، من حيث: دورة حياتها، وصبغياتها، ومورثاتها، وجينومها، ومقارنة ذلك مع الكائنات الأخرى وخاصة الإنسان، والاستفادة الطبية في مجال الأبحاث البشرية، في عصر التطبيقات البروتينية الجديدة، والطموحات والأبحاث المستقبلية.

تاريخ الاستخدام في التحليل الوراثي

تعد ذبابة الفاكهة من أول الكائنات الحية المستخدمة في التحليل الوراثي، وهي اليوم تعد أفضل النماذج وأكثرها استخداماً، وخاصة بين الكائنات حقيقية النواة. وبما أن جميع الكائنات تستخدم نظم وراثية شائعة، فإن فهم بعض العمليات الحيوية مثل النسخ والتضاعف في ذبابة الفاكهة يساعد في فهم هذه العمليات في حقيقيات النواة الأخرى، بما في ذلك الإنسان.

يعد العالم **تشارلز وودورث** في القرن التاسع عشر أول من قام بتربية هذه الحشرة وحاول استخدامها كنموذج للدراسات البيولوجية الأحيائية، وله الفضل في كونه أول من اقترح استخدامها في البحوث الوراثية خلال الفترة التي قضاها في جامعة **هارفارد**. وقد شجعه وساعده في ذلك أعدادها الكبيرة، وسهولة تزاوجها، وقصر دورة حياتها، ومحدودية عدد صبغياتها، وسهولة صبغها بالمواد الكيميائية، وإنتاجها لأعداد كثيرة من البيض، وسهولة التلاعب بها (Manipulation) والتعامل معها، وقلة تكلفة الدراسات عليها، ولكن لم يتم ذلك إلا في عام ١٩١٠م، حين بدأ العالم **توماس مورجان** استخدامها في الدراسات التجريبية للوراثة في جامعة كولومبيا.

بدأت تجارب **مورجان** باستخدام زجاجات الحليب لمؤخرة الحشرة وعدسات يدوية لرصد سماتها. واستبدلت تلك العدسات في وقت لاحق بالمجاهر (الميكروسكوبات) مما عزز ملاحظاتهم، وكان لغرفة مورجان وتلاميذه الفضل في إجراء الكثير من البحوث المهمة وتوضيح العديد من المبادئ الأساسية في علم الوراثة، بما في ذلك الصفات المرتبطة بالجنس، تعدد الأليليات (الصور المختلفة للمورثات الواحد والمسؤولة عن صفات وراثية)، ورسم خرائط المورثات.

عزز **مورجان** وتلاميذه دراساتهم بتوسيع المجال الذي قام به العالم **جريجور مندل** حيث درسوا ووصفوا الدراسات المرتبطة بالجنس، وبينوا أن المورثات الموجودة على نفس الصبغي لاتوزع (لاتنفصل) مستقلة أثناء الانقسام الميوزي، مما ساعد في رسم أول خريطة وراثية لتحديد مواقع المورثات على الصبغيات. بعدها استخدمت ذبابة الفاكهة - ومازالت تستخدم- في الدراسات المتعلقة بعلم الوراثة، وعلم وظائف الأعضاء، والدراسات المرضية الميكروبية، وتاريخ التطور للكائنات الحية، وغيرها من المجالات.

أهمية الصبغيات الوراثية للذبابة

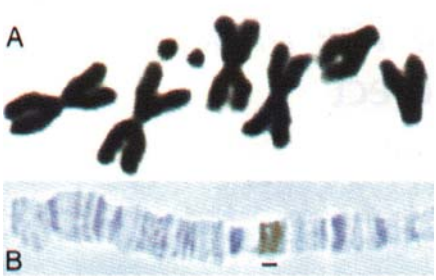
تتمتع صبغيات ذبابة الفاكهة بصفات وراثية جعلتها كائناً نموذجياً في الدراسات المتعلقة بعلم الوراثة، ومن أهمها مايلي:

- محدودية عدد الصبغيات (أربعة أزواج: أي ٨ صبغيات، منها ٦ جسدية، ٢ جنسية).
- سهلة الاستجابة للصبغ بالمواد الكيميائية، وبالتالي يسهل التلاعب بها.
- لايوجد لها عبور وراثي (إعادة التركيب الوراثي من تبادل أجزاء الصبغيات) في الذكور أثناء الانقسام الميوزي (الاختزالي)؛ مما يسهل الدراسات الوراثية.
- وجود الصبغيات العملاقة (Giant chromosomes)، ومنها (Polytene chromosomes) التي تشير لمناطق النسخ والنشاط الوراثي في الغدد اللعابية لليرقات الناضجة.
- تحمل مورثاتها المتنحية دلائل وعلامات وراثية مميزة، وبالتالي يسهل التعرف عليها في التراكيب الوراثية المختلطة (Heterozygous).

الصفات النموذجية للذبابة

تتمتع ذبابة الفاكهة بصفات نموذجية؛ ولذلك استخدمها العلماء منذ أكثر من قرن كنموذج بحثي مفيد في أبحاث الوراثة، ومن تلك الصفات مايلي:

- صغيرة الحجم، بحيث يمكن حفظ الآلاف منها في أنبوب واحد يوضع الغذاء فيه وتغلق فوهته بقطعة قطن.
- سهولة تنميتها وتشكلها في المختبر.



■ صبغيات حشرة ذبابة الفاكهة (A) والصبغي العملاق (B).

- سهولة تخديرها (بالإيثر وثاني أكسيد الكربون).
- سرعة تكاثرها، حيث لاتتعدى دورة حياتها ١٠ أيام عند درجة الغرفة العادية؛ وبالتالي يسهل دراسة عدة أجيال في أسابيع قليلة.
- إناثها ذات خصوبة عالية، حيث تضع في المرة الواحدة قرابة ١٠٠ بيضة و قرابة ٢٠٠٠ بيضة خلال دورة الحياة الكاملة.
- سهولة تمييز الذكر عن الأنثى، والعذارى عن الحشرات الكاملة؛ وبالتالي إجراء التهجينات الوراثية دون عقبات.
- عدد صبغياتها محدود؛ مما يسهل التلاعب بها.
- لايوجد عبور وراثي؛ مما يسهل الدراسات الوراثية.
- سهولة الفحص والتلاعب بالصبغيات العملاقة.
- سهولة التعرف علي المورثات المتنحية في التركيب الوراثية المختلطة.
- سهولة استخدامها في تقنيات التحول الوراثي ونقل المورثات منذ عام ١٩٨٧م وحتى الآن.
- توفر دراسات وأبحاث عن جينومها منذ عام ٢٠٠٠م؛ مما سهل استخدامها في تطبيقات أوسع.

أهمية الحشرة في الدراسات الوراثية

تعد حشرة الدروسوفيلا من أفضل الكائنات التي اعتمد عليها علم الوراثة لدراسة قوانينه المعروفة، حيث مازالت الدراسات والاكتشافات مستمرة عليها؛ مما ساعد في تطور علم الوراثة، ومن هذه الدراسات مايلي:

- أثر المطفرات (Mutagens) على التطور في الحشرات.
- المقاومة للمبيدات الحشرية.
- التوزيع الأليلي للعشائر المختلفة باستخدام مشابهات الإنزيمات.
- تتبع حركة العوامل المتنقلة داخل جينوم الحشرات.
- أثر الضغوط البيئية على التركيب الوراثي.
- التحكم الوراثي في هرمون الانسلاخ في الحشرات.
- الأثر الوراثي والخلوي للملوثات البيئية على الحشرات.
- الساعة الإحيائية ووراثة السلوك في الحشرات.
- الوراثة التكوينية لمورثات السرطان في الحشرات.
- وراثة المورثات الكابحة للسرطان.

يتضح مما سبق الأهمية الكبرى لذبابة الفاكهة في الدراسات الوراثية، حيث لازال آلاف العلماء يعملون في أبحاث متعددة التخصصات ذات علاقة بالحشرة، لما لها من أهمية لصحة الإنسان، و أبحاث الجينوم والتطور البيولوجي. وفي هذا الخصوص فقد وجه ثلاثة علماء هم: الأمريكيان **لويس** و **ويشوس** والألماني **فولهارد** الاهتمام إلى أهمية هذه الحشرة لصحة الإنسان، حيث حصلوا على جائزة نوبل في الطب عام ١٩٩٥م عن أبحاثهم التي تشير للأهمية المذكورة.

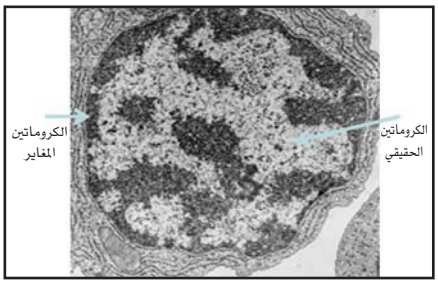
دراسة جينوم ذبابة الفاكهة

نظراً لأهمية الحشرة التاريخية، ونظامها الإحيائي المعروف والمفيد في دراسة العديد من الظواهر في كائنات حية أخرى، واعتقاد العلماء بأن التعمق في دراستها سيفيد في شتى المجالات الإحيائية، والكيموحيوية، والتقنية المتعلقة بفهم عمليات مماثلة في الكائنات الأخرى وعلى رأسها الإنسان، لذلك تم اختيار الحشرة كأحد النماذج الخمسة التي اقترحت كبداية لدراسة الجينوم البشري في منتصف ثمانينات القرن الماضي (العشرين). اعتمدت الدراسة في البداية على الباحثين المتخصصين في المجال الحشري، وتبع ذلك انضمام علماء الوراثة، وتم دعم المشروع من قبل المشروع الحكومي العالمي لدراسة الجينوم البشري، وقسم العمل على علماء يعملون في كل من أمريكا، وأوروبا، وكندا. وقد بدأ تنفيذ المشروع من قبل اتحاد مشروع ذبابة الفاكهة بين كل من شركة "سيليرا للجينوم" (Celera Genomics) و"مشروع بيركلي لجينوم الدروسوفيلا" (Berkeley Drosophila Genome Project)، وقد أنجز مشروع "بيركلي" قرابة ٢٩ مليون قاعدة من حجم الجينوم الكامل للحشرة.

تم استخدام تقنية البندقية (shotgun) مع الصبغيات الصناعية البكتيرية (Bacterial artificial chromosome) كنوع من التأكيد والاعتماد على النتائج المتحصل عليها من الحشرة لرسم تصور عن العمليات المماثلة في الكائنات الأخرى.

يحتوي جينوم ذبابة الفاكهة - مثل غيرها من الكائنات حقيقية النواة (Eukaryotes)،- على تتابعات تكرارية مترادفة قد تؤثر في عملية الربط المتعلقة بتحليل نتائج قراءة التتابع لكتابة الجينوم الكامل للكائن. وقد اقترحت معادلات وفروض إحصائية من قبل العديد من الباحثين ومنهم **ويبر** و **مايرس** عام ١٩٩٧م، لدراسة أثر التتابعات التكرارية في الجينومات الكبيرة في حقيقيات النواة، واقتراح طرق للتغلب عليها وتقليل أثرها، والتي تعتمد في معظمها على التركيز والاهتمام بقراءة التتابعات إلى نهاية كل جزء محمل على ناقل وراثي؛ مما يقلل الخطأ ويزيد فرصة الربط والتوافق.

نشر الجينوم الكامل لذبابة الفاكهة بمجلة العلوم (Science) (العدد: ٢٨٧- مارس عام ٢٠٠٠م). بعد ذلك البدء في دراسة وتحليل وتفسير النتائج، وقد أظهرت النتائج أن حجمه يقدر بـ ١٢٠ مليار نيوكليوتيدة، بينما بلغ عدد المورثات الأولية ١٣٦٠٠ مورث موزعة على أربعة أزواج من الصبغيات، وهي زوج جنسي ويرقم (X/Y)، وثلاثة أزواج جسمية، وترقم (٢، ٣،٤)، أما الصبغ الرابع فهو صغير جداً وغالباً ما يتم تجاهله، كما أظهرت النتائج أن الكروماتين الحقيقي (Euchromatin) يمثل قرابة الثلثين أي ١٢٠ مليون قاعدة، بينما يمثل الكروماتين



■ مناطق انتشار الكروماتين الحقيقي والمغاير في نواة الخلية.

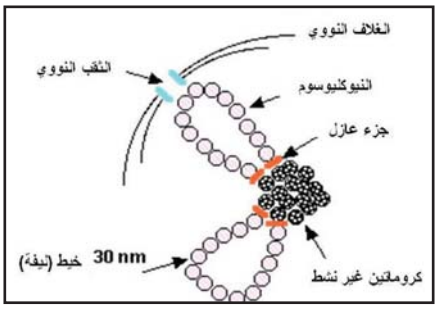
المغاير * (Heterochromatin) الثلث المتبقي من الجينوم. وقد تم التعرف على قرابة ٥٠ مجموعة من العناصر المتنقلة في ذبابة الفاكهة، كما تم التعرف على تتابعات تكرارية أخرى – غير العناصر المتنقلة – وعددها قرابة ١١٠ مجموعة منتشرة في أماكن الكروماتين الحقيقي. وتوجد القواعد الممثلة للكروماتين الحقيقي على صبغين جسميين كبيرين والصبغ الجنسي (X)، أما الصبغ الجسمي الرابع فيحتوي على قرابة مليون قاعدة ممثلة للكروماتين الحقيقي.

كما توجد أجزاء من الكروماتين الحقيقي مغموسة داخل الكروماتين المغاير، ومنها مورثات بروتين الكينيز (Kinase) الموجودة على الصبغ الثاني، ومحاطة من الجانبين بقرابة ٣ ملايين قاعدة من البروتين المغاير.

تمت دراسة مناطق التقاء الكروماتينين الحقيقي مع المغاير على الصبغ الجنسي (X) والصبغ الجسمي رقم (٢)، حيث ثبت أن العديد منها متشابهة مع مورثات في الإنسان والفئران – رغم أن هذه المورثات لم تكن معروفة من قبل، ومنها مورث (Human cyclin K)، و (Mouse Krox-4)، كما أثبتت الدراسة أن الجنس في حشرة الدروسوفيلا يتحدد بنسبة الصبغي الجنسي (Y) إلى الصبغيات الجسمية، وليس بسبب وجود الصبغ (Y) كما هو الحال في تحديد الجنس البشري.

وعلى الرغم من أن الصبغي (Y) يتكون من كروماتين مغاير تماما، إلا أنه يحتوي على مالا يقل عن ١٦ مورثاً، وكثير منها يعتقد أن لها وظائف ذات صلة بالعمليات المتعلقة بالذكور.

* الكروماتين المغاير: مركز في منطقة السنترومير التي تمثل مكان اتصال كروماتيدتي الصبغ، وهو عبارة عن تتابعات قصيرة وبسيطة مكررة ملايين المرات ويتخللها مورثات العناصر المتنقلة أو القافزة ومورثات الرنا الريبوسومي "rRNA" المركز في منطقة السنترومير.



■ تركيز الكروماتين المغاير في منطقة السنترومير والكروماتين الحقيقي على امتداد الكروماتيد بالصبغي.

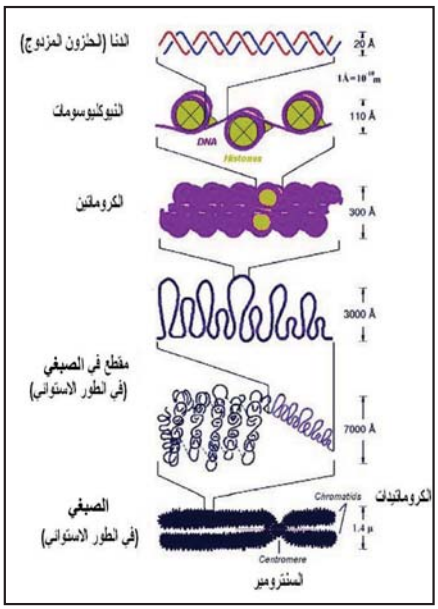
بعد التعرف على الجينوم الكامل بدأ العلماء مهام أخرى تتعلق بوظيفة كل مورث، ونوع البروتين أو الإنزيم الذي يشفر له هذا المورث باستخدام برامج الكمبيوتر وقواعد المعلومات التي وضعت في مواقع يسهل إدخال التتابعات الوراثية فيها، والحصول على تسلسل الرنا المنسوخ منها، والبروتين الناتج بعملية الترجمة، وبالعكس. وقد ثبت من ذلك أن بعض المورثات تكون عائلات وراثية (مورث مكرر أكثر من مرة في مناطق مختلفة على امتداد الجينوم)، قد تكون بسيطة (مورثات لها التسلسل نفسه و الطول نفسه و المنشأ نفسه)، أو مركبة "معقدة" (مورثات لها المنشأ نفسه والطول نفسه ولكن التسلسل مختلف)، وغيرها من المتعلقات الوراثية الأخرى.

العلاقة بالجينومات الأخرى

رغم أن عدد مورثات ذبابة الفاكهة أقل من الموجود في دودة الرباء الرشيقة التي تملك أصغر جينوم، إلا أن هذا العدد القليل من المورثات يمثل تنوعاً وظيفياً فريداً على عكس الجينومات المشابهة في الكائنات الأخرى، فقد وجد أن التتابعات التكرارية في منطقة الكروماتين المغاير في حشرة ذبابة الفاكهة تكون أقل ثباتاً في الصبغيات الصناعية البكتيرية والأنظمة المشابهة المستخدمة في استنساخ القطع الصبغية الطويلة. ومن ذلك تُمكن العلماء من وضع تعريف وظيفي جديد للكروماتين الحقيقي في ذبابة الفاكهة بأنه جزء من جينوم يمكن استنساخه بسهولة في الصبغيات الصناعية البكتيرية. وقد بدأت الأبحاث تركز على الكروماتين الحقيقي بغرض الاستفادة منه في تفسير نتائج مشروع الجينوم البشري، بالإضافة لتوفير تسلسل كامل وبجودة عالية وتمكن الباحثين الذين يستخدمون هذه الحشرة كنموذج من تطوير أدواتهم وتطبيقاتهم البحثية.

وجد الباحثون أن ٦٠٪ من مورثات ٢٨٩ مرضاً من الأمراض البشرية المعروفة لها ما يكافؤها في الحشرة، وأن ٧ الآف (أي قرابة ٥٠٪) من كامل بروتينات ذبابة الفاكهة تُظهر تشابها مع بروتينات معروفة لدى الثديات. وقد أثبت الباحثون أن أحد مورثات الحشرة له نظير في الإنسان هو المورث (p53)، المعروف بالمورث الكابت للأورام والذي إذا ما طفر يسمح للخلية بأن تصبح سرطانية، حيث يشكل هذا المورث جزءاً من المسار الجزيئي الذي يجبر الخلية – التي عانت من خلل وراثي يتعذر إصلاحه – على قتل نفسها.

الجدير بالذكر أن فريقاً من العلماء من شركة "إكسيليكسيس" من "ساوث سان فرنسيسكو" عرّف نسخة المورث المذكور للحشرة، ووجد أن خلايا الحشرة التي عُطل فيها البروتين المنتج بهذا المورث تفقد – كما هي الحال تماما في الإنسان – المقدرة على التدمير الذاتي إثر إصابتها بخلل وراثي، وتنمو نموا يتعذر ضبطه. ويذكر الباحث **روبين** – أحد قادة مشروع ذبابة الفاكهة من معهد هاورد هيوز الطبي في جامعة كاليفورنيا ببركلي– أن تشابهاً من هذا النمط يجعل من ذبابة الفاكهة نموذجاً ملائماً لدراسة الأحداث الجزيئية، التي



■ حلزنة الدنا والتفافه حول البروتينات الهستونية داخل الصبغي.

تشكل أساس السرطان البشري. ويتابع "روبين" قائلاً بوسعك إجراء تلاعب وراثي شديد التعقيد في الذبابة لا يمكنك إجراؤها في الفأر بسبب ثمنه الباهظ وضخامة حجمه.

فوائد جينوم حشرة ذبابة الفاكهة

ساعدت عملية التعرف على جينوم حشرة ذبابة الفاكهة على دراسة وفهم العديد من العمليات الحيوية التي تتم داخل الخلايا، حيث أمكن فهم العديد من الأمراض البشرية ودور المورثات المتحكمة في عمليات تضاعف الدنا، التعبير الوراثي، وإصلاح أعطاب الدنا، وأيض العقاقير والسموم، وغيرها. وقد وجد أن قرابة ٧٥٪ من المورثات المسببة للأمراض في البشر متطابقة في شفرتها الوراثية مع ذبابة الفاكهة، وأن قرابة ٥٠ ٪ من تسلسلات بروتينات ذبابة الفاكهة متناظرة مع الثدييات. وهناك قاعدة بيانات على الشبكة العنكبوتية (الإنترنت) تسمى (Homophila) متاحة للبحث عن المورثات البشرية المرضية المتماثلة مع المورثات المرضية في ذبابة الفاكهة والعكس بالعكس، ويتم الآن استخدام ذبابة الفاكهة كنموذج وراثي للعديد من الأمراض البشرية، مثل أمراض الاضطرابات العصبية (باركنسون)، و(هنتنجتون)، و(الزهايمر)، كما يتم استخدام ذبابة الفاكهة لدراسة الآليات الكامنة وراء الشيخوخة والأكسدة، والمناعة، والسكري، والسرطان، وغيرها.

خريطة جديدة لبروتينات الحياة

نجح علماء الأحياء في وضع خريطة جديدة مفصلة لتفاعلات البروتين في ذبابة الفاكهة التي تعد من أكثر الكائنات الحية تعقيداً، وتعد البروتينات التي تقوم المورثات بإنتاجها عنصراً رئيسياً في بناء الأنسجة، كما أنها أساسية لعملية تفاعل الجزيئات التي تمنح الكائن الحي القدرة على الحياة. ومن المتوقع أن تلقي خريطة تفاعل البروتينات شعاعاً جديداً من الضوء على الجهاز الأيضي المعقد والذي يتشابه مع البشر إلى حد بعيد.

ويشير العديد من العلماء إلى أن الدراسات على ذبابة الفاكهة قد تعطي أملاً جديداً في علاج مرضى الكبد والسكري. وتوصل العلماء بحسب دراسة أصدرها المعهد القومي للبحوث الطبية في بريطانيا لاكتشاف الخلايا المسؤولة عن تكسير جزيئات الدهون في ذبابة الفاكهة، كما توصلوا إلى أن عملية استخلاص الطاقة من جزيئات الدهون لدى الحشرة تشبه إلى حد مذهل تلك التي يقوم بها الجسم البشري؛ مما يعطي الأمل في التوصل لأساليب علاجية وأدوية جديدة، إذا ما تمت دراسة عمليات الاستقلاب لدى الحشرة بتعمق.

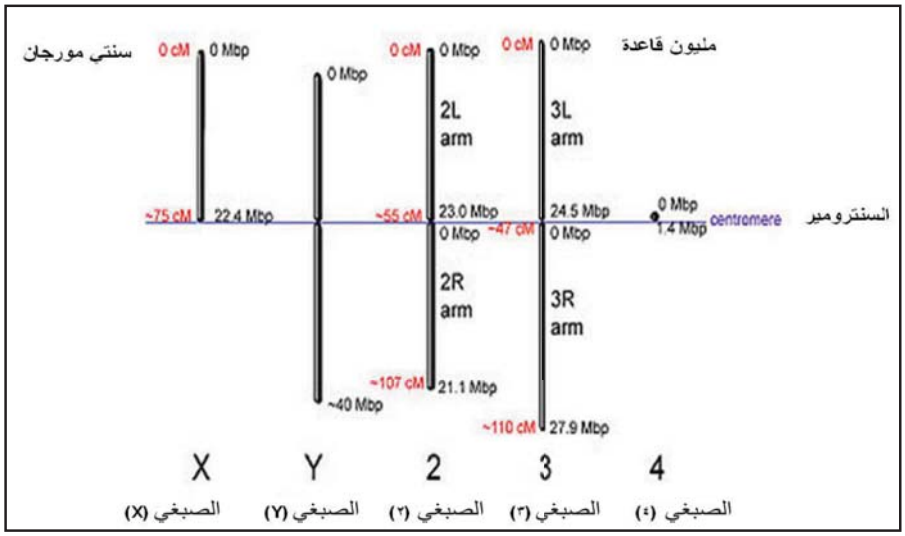
تقوم ذبابة الفاكهة والكائنات الأعلى بتنظيم احتياجاتها عن طريق عمليات الأيض (التمثيل الغذائي) للسكريات والدهون، وعمل التوازن بينهما. وأوضحت الأبحاث الجديدة الصورة أكثر عن أن هذه الحشرة تمتلك نظاماً متكاملاً ومتوازناً بين جميع الأعضاء الحيوية بجسمها على أسس فسيولوجية متميزة للتوازن من أجل الحصول على الطاقة.

كذلك وجد العلماء أن بعض المورثات البشرية المتعلقة بمرض الزهايمر وداء باركنسون موجودة أيضاً في حشرة ذبابة الفاكهة، إلا أن هذه الذبابة لا تعاني من المرض. ويأمل العلماء أنهم إذا استطاعوا فهم سبب ذلك، قد يتمكنوا من مساعدة الأشخاص الذين يعانون من الأمراض المستعصية.

ورغم الاختلافات التركيبية بين البشر وذبابة الفاكهة إلا أن فهم بعض الآليات التي تتم في ذبابة الفاكهة قد تساعد الباحثين في التعرف على سبب انتقال بعض الاظطرابات المتعلقة بأمراض الدم، فعلى سبيل المثال ليس لذبابة الفاكهة رئتان ولكنها تستعيض عنهما بامتصاص الأكسجين عبر ثقوب في جسمها. وقد طورت الذبابة الصغيرة نوعاً خاصاً من الهيموجلوبين غير معرض للإصابة بالعديد من الأمراض التي تصيب البشر. ويأمل العلماء أنهم بتحديد سبب تمتع هيموجلوبين ذبابة الفاكهة بهذه المرونة والقدرة على التكيف، قد يتوصلون إلى اكتشاف سبب انتقال اضطرابات الدم بالوراثة إلى بعض الأشخاص.

دراسات مستقبلية

يركز العلماء حالياً على استخدام نتائج جينوم ذبابة الفاكهة لدراسة وفهم العديد من العمليات الحيوية التي تحدث في معظم الكائنات الحية، وخاصة الآليات الجزيئية المتعلقة بالتطور، والسلوك، والشيخوخة، وغيرها. ويقول **جودوين**: "رغم الاختلاف الكبير بين البشر والذباب، إلا أن الأبحاث أثبتت وجود تشابه وراثي بين الإنسان والكائنات البسيطة، ونحن ندرس ذباب الفاكهة أملاً في أن نفهم سلوكه الجنسي والمورثات المسؤولة عن جذب الجنسين إلى بعضهما، وربما نستطيع أن نقدر هذه النتائج استقرائياً لنسحب بعض جوانبها على الكائنات الأكثر تطوراً وحتى البشر".



■ صبغيات حشرة ذبابة الفاكهة توضح حجم الجينوم بالمليون قاعدة (عموديا) وموضع السنترومير (الذي يقسم الصبغ إلى جزئين) معبرا عنه بوحدة القياس "سنتي مورجان" (عرضيا).