

الفصل الثالث عشر

الكيمياء التخليقية والجينات

الأمراض والاكتشافات الدوائية

إن الصناعات الدوائية وتقنياتها قد تقدمت تقدماً ملموساً في العلوم على مختلف أنواعها وأصبح البحث في الجزيئات الدقيقة أمراً سهلاً ولم يكن ممكناً سابقاً. فعلم الفارماكولوجي يستطيع الآن أن يبحث في موضوع المستقبلات التي تشكل الأهداف الحقيقية للأدوية والعلاجات للأمراض المستعصية. فالأساليب والتقنيات الجديدة والمتقدمة تساعد الكيميائيين على صنع وتخليق مواد جديدة حسب الرغبة بشكل لم يتصوره أى عقل من قبل وهناك ما يعرف باسم (Combinatorial chemistry) والكمبيوتر يلعب دوراً فعالاً الآن في الأبحاث الدوائية والكيميائية وإمكانية تخليق بعض الكيماويات والمستحضرات بسرعة مذهلة.

وكذلك الهندسة الوراثية التي مكنت العلماء من نقل المعلومات من الخلايا المتخصصة إلى الجراثيم البسيطة. وقد أحدثت تقنيات التكنولوجيا الحيوية ثورة في العلاج منها:

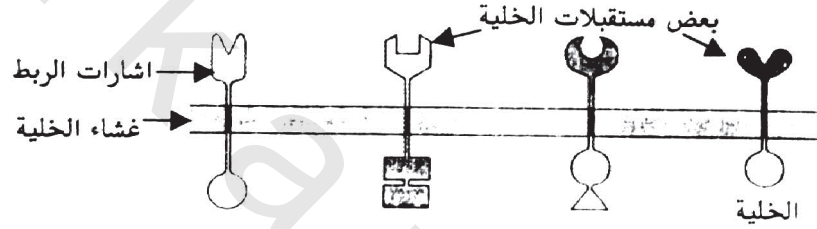
- استحداث طرق جديدة مبتكرة وفريدة لإعطاء الأدوية والمستحضرات الطبية.
- اختراقات دوائية لها بالغ الأثر في علاج الأمراض المستعصية.
- تطور وتشعب نظرية المستقبلات الخلوية للأدوية والعلاج.
- العلاج أو المداواة الذاتية.

ومن الطرق المبتكرة طريقة الكرات الدموية الحمراء الموجودة في دم الإنسان فتفصل هذه الكرات عن البلازما ويضاف إليها المادة الدوائية في أوعية خاصة ويتسرب إلى داخل الكرات ويستقر هناك مؤقتاً بعد أن يتم إدخال هذه الكرات الدموية للشخص نفسه. فتجوب بذلك جميع أنحاء جسم المريض في تناسب مع الدورة الدموية. وتتوزع المواد الفعالة فيها ببطء وسهولة مدة طويلة مما يؤدي إلى الإقلال من الجرعات الدوائية المستعملة حسب الطريقة المألوفة.

ومن أهم الاكتشافات الدوائية.. اكتشاف أدوية المستقبلات الخلوية (والمستقبلات (Receptores) عبارة عن جزيئات معقدة التركيب تتكون من البروتينات وهي على سطح الخلية

(شكل ٤٩) أو ربما داخلها ويعتمد عليها مفعول بعض المراسلات الدوائية كالهرمونات، وتعمل هذه المستقبلات على تنظيم ومراقبة عمل الخلية وتتحكم في صنع البروتينات فيها والبيبتيدات وغيرها من مشتقات الخلية ونواتجها كما أنها تساعد الخلية على إفراز منتجاتها المختلفة والتخلص منها كما أنها تقرر مدى نفاذية أغشية الخلية وشكل الخلية وحركتها ونموها.

واعتماداً على المعلومات والصفات الكيميائية للمستقبلات الكامنة على سطح الخلية أمكن للعلماء من تصميم أدوية ومركبات جديدة مطابقة للمستقبلات المراد إصابتها (Targeting). وكذلك إيقاف عمل الخلايا أو محاكاتها بالتصرفات المرغوب فيها أو غير المرغوب فيها حسب العلاج والظروف العلاجية.



وسطاء أو رسل النقل الاشارى
شكل (٤٩) مستقبلات سطح الخلية ورسول أو وسطاء النقل الاشارى

والخلايا تتعامل وتتصل ببعضها عن طريق مجموعات عديدة من البروتينات والمستقبلات التي تتواجد على أسطح الخلية. وهذه المستقبلات (Cellular Receptors) هي الأساس لطرق العلاج الحديثة الجزيئية وتعرف باسم (العلاجات الجزيئية Molecular intervention) وهذه المستقبلات تأخذ أشكالاً مختلفة على أسطح الخلايا وتستطيع أن تتمدد إلى داخل أو خارج الخلايا. كما أن بروتينها يستطيع أن يتفاعل مع البروتينات الأخرى الموجودة على أسطح الخلايا: وهذه البروتينات عبارة عن سلاسل طويلة وتعتبر محطات استقبال للإشارات الخارجية للخلية وهذه الإشارات يتم من خلالها والمستقبلات الانتقال أو المرور للخلية.

والإشارات (Signals) عبارة جزيئات دقيقة جداً أو رسائل جزيئات معنية لها القدرة على الارتباط بهذه المستقبلات الخاصة بها وتسمى هذه الجزيئات (ligands).

ولكى تجيب الخلية على هذه الرسالة الخارجية فإنها تحتاج إلى بروتين معين جديد يقوم بتنشيط وظيفة معينة أو جينات خاصة بالخلية.

والممر الذى عن طريقه تنتقل الإشارة الخارجية إلى داخل الخلية أو النواة بالخلية يسمى (ممر النقل الإشارى) Signal transduction pat hway وهذه الممرات لها عدة وسطاء يعملون كرسل (مرسال) وأهمها:

- cAMP
- Inositol phosphates
- G-Proteins
- Calcium ions

وعندما تتحد جزيئات الربط الإشارى (ligand) مع المستقبل الخاص على سطح الخلية ينتج لذلك سلسلة من التفاعلات بدءاً من سطح الخلية ثم تنتقل خطوة بخطوة حتى تصل إلى النواة. وبروتين الوسطاء (Mediators) عبارة عن بقايا الأحماض الأمينية السيرين، السيروتونين، الثيروزين أو فى بعض الأحيان عبارة عن انزيمات تحفز إضافة مجموعة الفوسفات (تسمى Kinases) وكان اكتشاف الجزيئات ذات الوزن الجزيئى المنخفض جداً والتي تتحكم فى هذه الآلية بين المستقبل والربط.. أساس صناعة جديدة يطلق عليها الصناعات الحيوية الصيدلانية (Biopharmaceutical industries).

وشركات البيولوجيا الحيوية قد استخدمت الهندسة الوراثية وتقنياتها بكل قوتها لتطوير وفهم الأمراض على المستوى الجزيئى وكذلك دراسة الخرائط الباثولوجية (Mapping) للأمراض على المستوى الجزيئى. والتحليل الوراثى الجزيئى أدى إلى التعرف على الجزيئات والخطوات والآلية التى تحدث داخل الخلية وكيفية حدوث المرض فى الخلية والأنسجة. وقد تطرقت الدراسات إلى بعض الجينات والعوامل المنظمة لها وكذلك منتجات الجين (وتشمل الانزيمات والبروتينات المنظمة وكذلك النظام الإشارى للخلية) والمستقبلات داخل وخارج الخلايا.

وقد أدت التقنيات المتطورة والحديثة إلى البدء فى الوصول إلى استراتيجيات علاجية خاصة ومبتكرة كما أن بعض الشركات المتخصصة فى البيولوجيا الحيوية بدأت دراستها لاكتشاف الجزيئات التى تتحكم فى تأثير المستقبلات على الخلية وتطبيقها العلمى والعلاجى. وقد أمكن تطبيق هذه التكنولوجيا واستحداث جزيئات للعلاج عن طرق بلوكات تمثل الأبعاد الثلاثية (Significant steric and electronic Complementarity) بين المستقبلات والبلوكات وبين الجزيئات المعالجة وقد أطلق على هذا الأسلوب التنوع أو التشعب الجزيئى

(Molecular diversity, MD). وقد تمكن العلماء من تصميم ما يعرف بالمكتبة الكيميائية
والتي يستعان بها لسرعة تكوين هذه الجزيئات المطلوبة (Chemically diverse molecule
.libraries)

أهم المراجع الأجنبية

- 1 - Bordignon, C., L. D. Notarangelo, N. Nobili, G. Ferrari, G. Casorati, P. Panina, E. Mazzolari, D. Maggioni, C. Rossi, P. Servida, A. G. Ugazio, and F. Mavilio. 1995. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science* 270: 470 – 475.
- 2 - Greenberg, D. S. 1995. Gene therapy: Caution and hope [news]. *Lancet* 346: 1617.
- 3 - Michael, S. I., and D. T. Curiel. 1994. Strategies to achieve targeted gene delivery via the receptor-mediated endocytosis pathway. *Gene Ther.* 1: 223 – 232.
- 4 - Miller, A. D. 1992. Human gene therapy comes of age. *Nature* 357: 455-460.
- 5 - Mulligan, R. C. 1993. The basic science of gene therapy. *Science* 260: 926-932.
- 6 - Michel, G., Nowok, K., Beetz, A., Ried, C., Kemeny, L., and Ruzicka, T. 1995. Novel steroid derivative modulates gene expression of cytokines and growth regulators. *Skin Pharmacology* 8: 215 – 220.
- 7 - Nabel, G.J., Nabel, E.G., Yang, Z. Y., Fox., B. A., Plautz, G. E., Gao, X., Huang, L., Shu S., Gordon, D., and Chang, A. E. 1993. Direct gene transfer with DNA-liposome complexes in melanoma: expression, biological activity, and lack of toxicity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 90: 11307 - 11311.
- 8 - Pochon, N. A.-M., B. Heyd, N. Déglon, J.-M. Joseph, A. D. Zurn, E. E. Baetge, J. P. Hamming, M. Goddard, M. Lysaght, F. Kaplan, A. C. Kato, M. Schlupe, L. Hirt, F. Regli, F. Porchet, and N. De Tribolet. 1996. Gene

therapy for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using a polymer encapsulated xenogenic cell line engineered to secrete hCNTF. *Hum. Gene Ther.* 7: 851-860.

9 - Putnam, D. A. 1996. Antisense strategies and therapeutic applications. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 53: 151-160.

10 - Paulus, W., Baur, I., Boyce, F. M., Breakefeld, X. O., and Reeves, S. A. 1996. Self-contained, tetracycline-regulated retroviral vector system for gene delivery to mammalian cells. *Journal of Virology* 70: 62-67.

11 - Perales, J. C., Ferkol, T., Molas, M., and Hanson, R. W. 1994. An evaluation of receptor-mediated gene transfer using synthetic DNA-ligand complexes. *European Journal of Biochemistry* 226: 255-266.

12 - Rios, C. D., Ooboshi, H., Piegors, D., Davidson, B. L., and Heistad, D. D. 1995. Adenovirus-mediated gene transfer to normal and atherosclerotic arteries: A novel approach. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 15: 2241-2245.

13 - Schadendorf, D., Czarnetzki, B. M., and Wittig, B. 1995. Interleukin-7, interleukin-12, and GM-CSF gene transfer in patients with metastatic melanoma. *Journal of Molecular Medicine* 73: 473-477.

14 - Santoro, S. W., and G. F. Joyce. 1997. A general purpose RNA-cleaving DNA enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 4262-4266.

15 - Schmidt-Wolf, G., and Schmidt-Wolf, I. G. 1994. Human cancer and gene therapy. *Annals of Hematology*. 69: 273-279.

16 - Wagner, R. W. 1994. Gene inhibition using antisense oligodeoxynucleotides. *Nature* 372: 333-335.

17 - Wolfe, J. H. 1994. Recent progress in gene therapy for inherited diseases. *Current Opinion in Pediatrics* 6: 213-218.

18 - Yamanaka, R., Tanaka, R., Yoshida, S., Saitoh, T., and Fujita, K. 1995. Growth inhibition of human glioma cells modulated by retrovirus gene transfection with antisense IL-8. *Journal of Neuro-Oncology* 25: 59-65.

19 - Yang, J., Tsukamoto, T., Popnikolov, N., Guzman, R. C., Chen, X., Yang, J. H., and Nandi, S. 1995. Adenoviral-mediated gene transfer into primary human and mouse mammary epithelial cells in vitro and in vivo. *Cancer Letters* 98: 9-17.

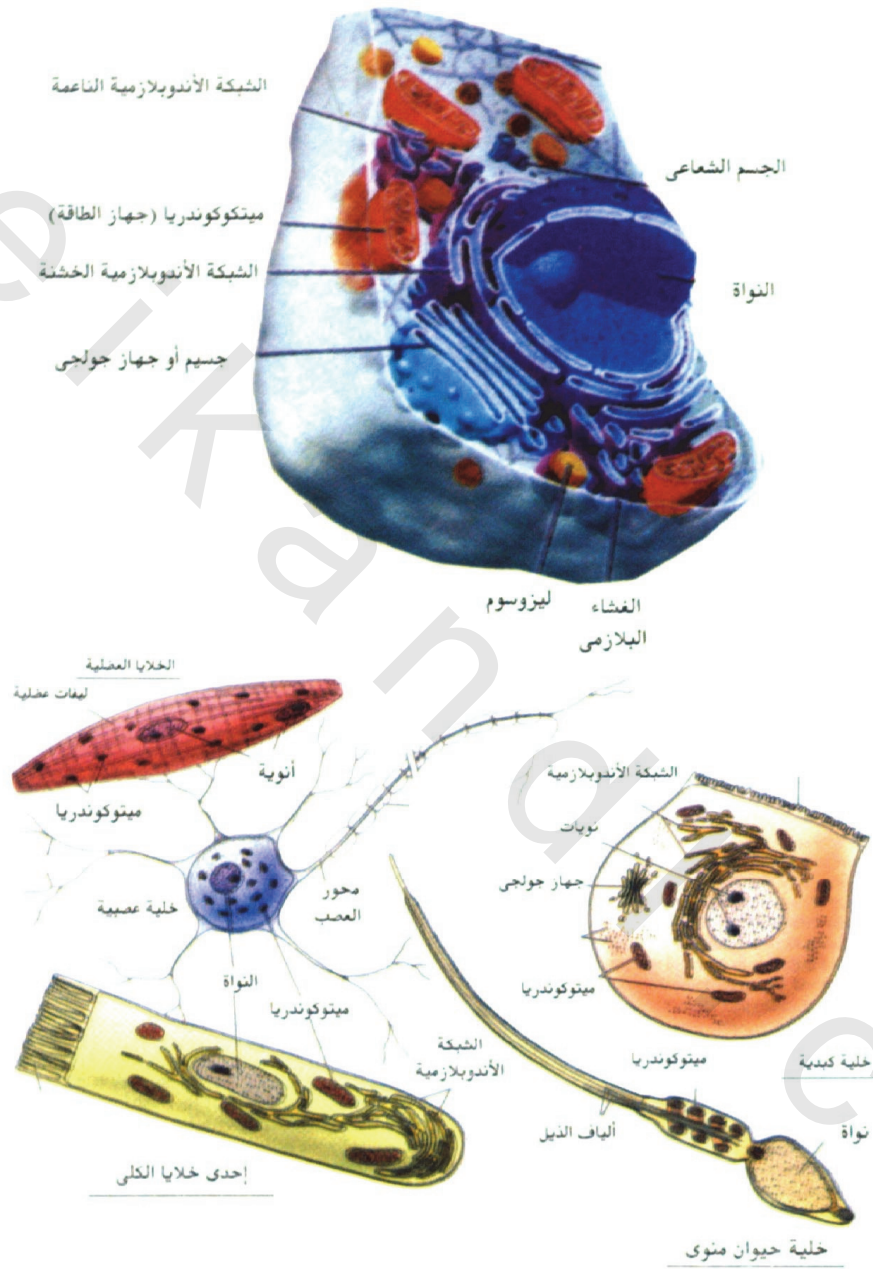
20 - Yoon, K., A. Cole-Strauss, and E. B. Kmiec. 1996. Targeted gene correction of episomal DNA in mammalian cells mediated by a chimeric RNA. DNA oligonucleotide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 2071-2076.

أهم المراجع العربية

د. يوسف القرضاوى - وجود الله - ١٩٩٠ عقائد الإسلام (١) - مكتبة وهبه - عابدين.

المحتويات

مقدمة	٤
الفصل الأول: الإنسان كذلك الكائن الفريد	٨
الفصل الثاني: جينات الإنسان	٢٥
الفصل الثالث: متى تبدأ الحياة..؟	٤٤
الفصل الرابع: ماهية الهندسة الوراثية والتكنولوجيا الحيوية؟	٥٤
الفصل الخامس: العابر الجيني واستخداماته	٦٣
الفصل السادس: الأمراض الوراثية والإنسان	٧٥
الفصل السابع: العلاج الجيني للأمراض أحادية الجين	٩٥
الفصل الثامن: الأمراض متعددة الجينات وعلاجها بالجينات	١٠٨
الفصل التاسع: السرطان: أسبابه - أنواعه - والعلاج الجيني	١١٤
الفصل العاشر: خريطة الجينات البشرية - مشروع الجينوم البشرى	١٣١
الفصل الحادى عشر: نتائج مشروع الجينوم البشرى	١٤٠
الفصل الثانى عشر: تصنيع الأعضاء البشرية	١٤٤
الفصل الثالث عشر: الكيمياء التخليقية الاتحادية والجينات	١٥٤

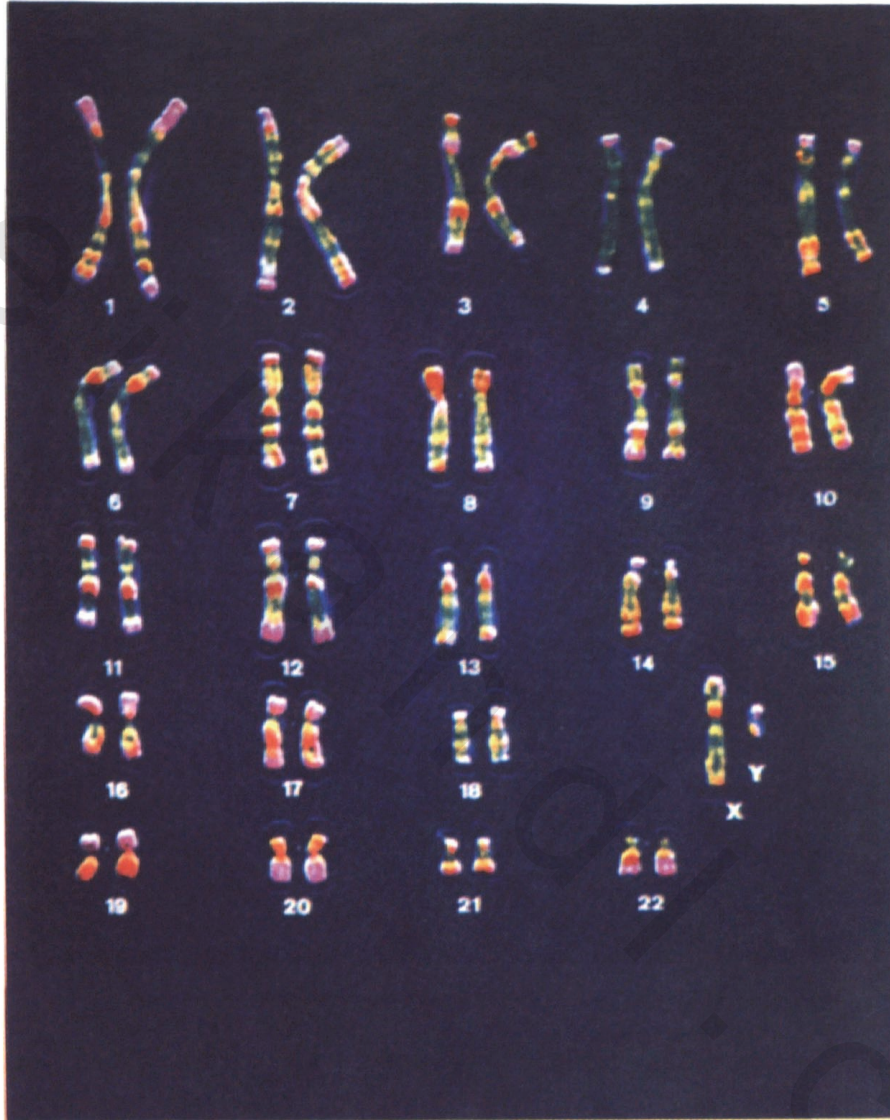


صورة رقم (١) تركيب الخلية وخلايا الإنسان

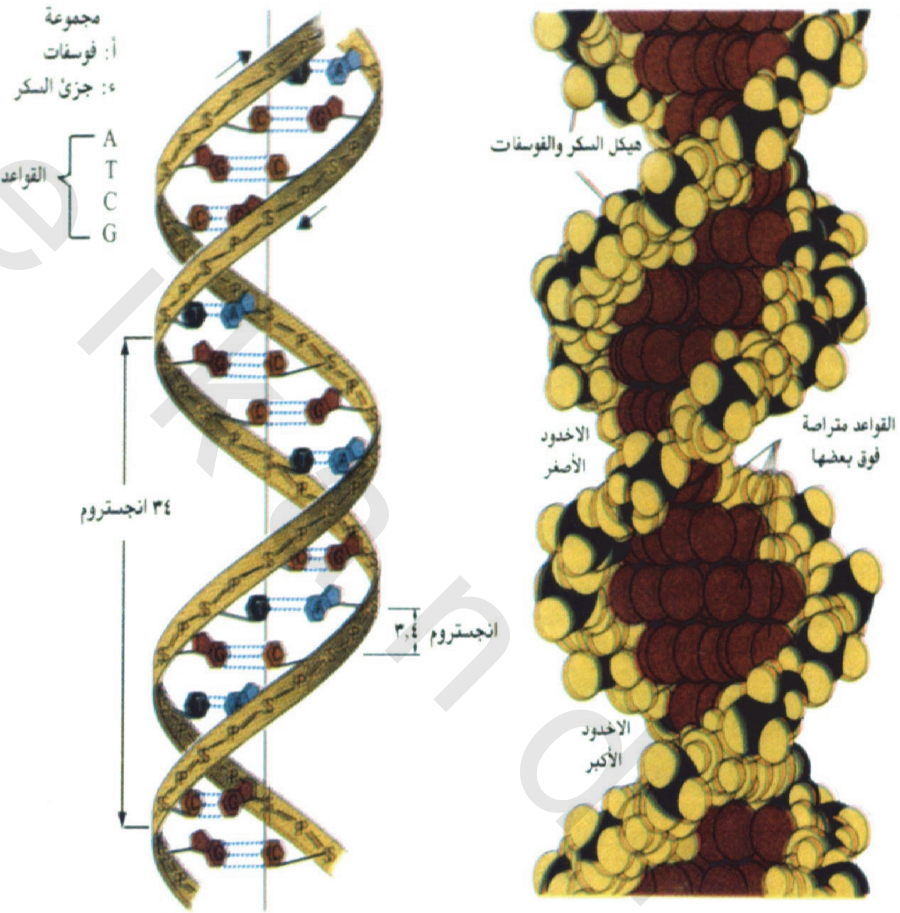
السنتروميير



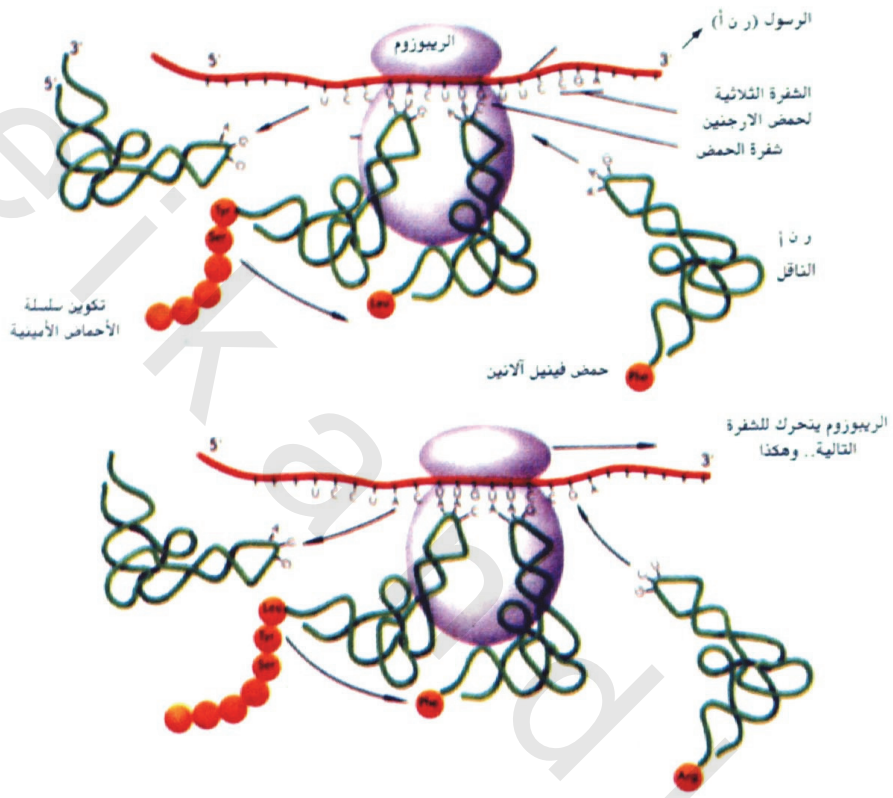
صورة رقم (٢) : الكروموسومات مكبرة



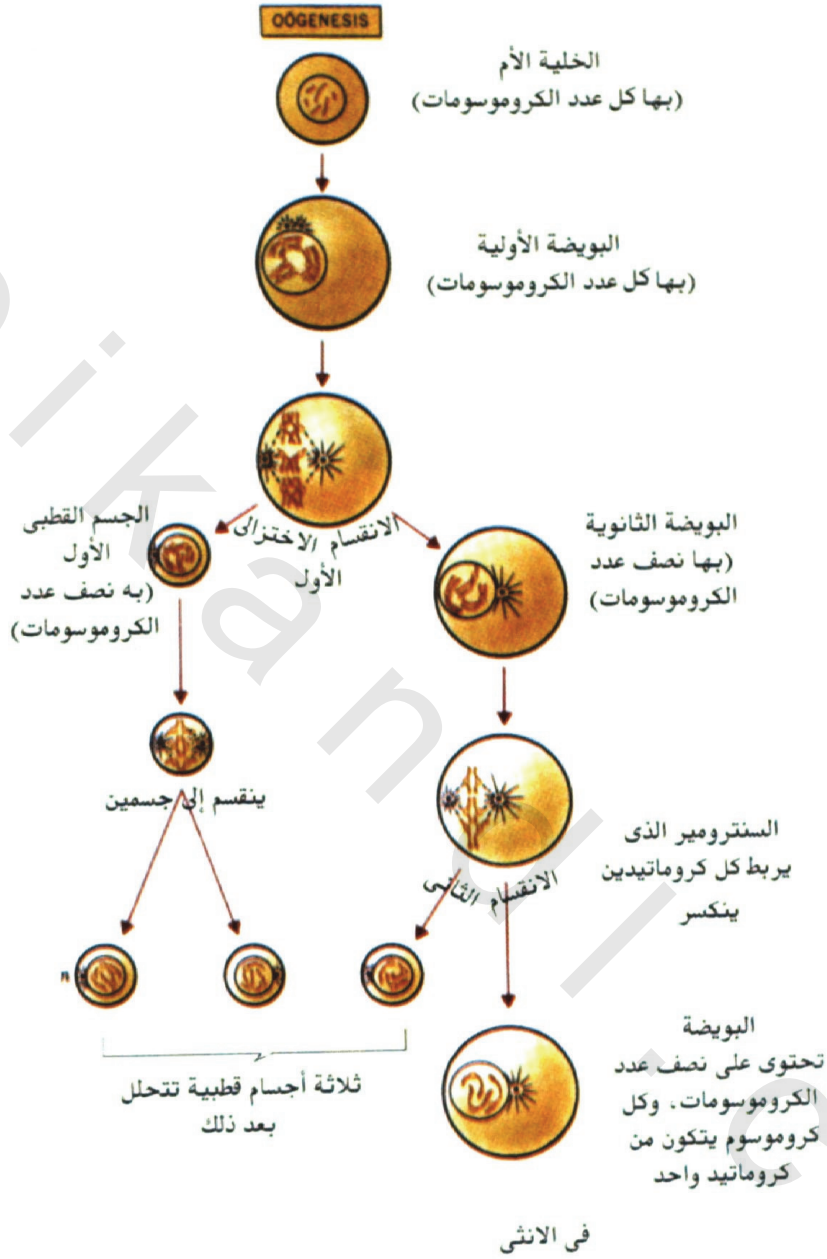
صورة رقم (٣) كروموسومات الإنسان مصبوغة بطريقة خاصة لتوضيح الحُدُم (bands) وعددها ٢٢ زوج جسدي + زوج جنسي (٢٣ زوجاً)



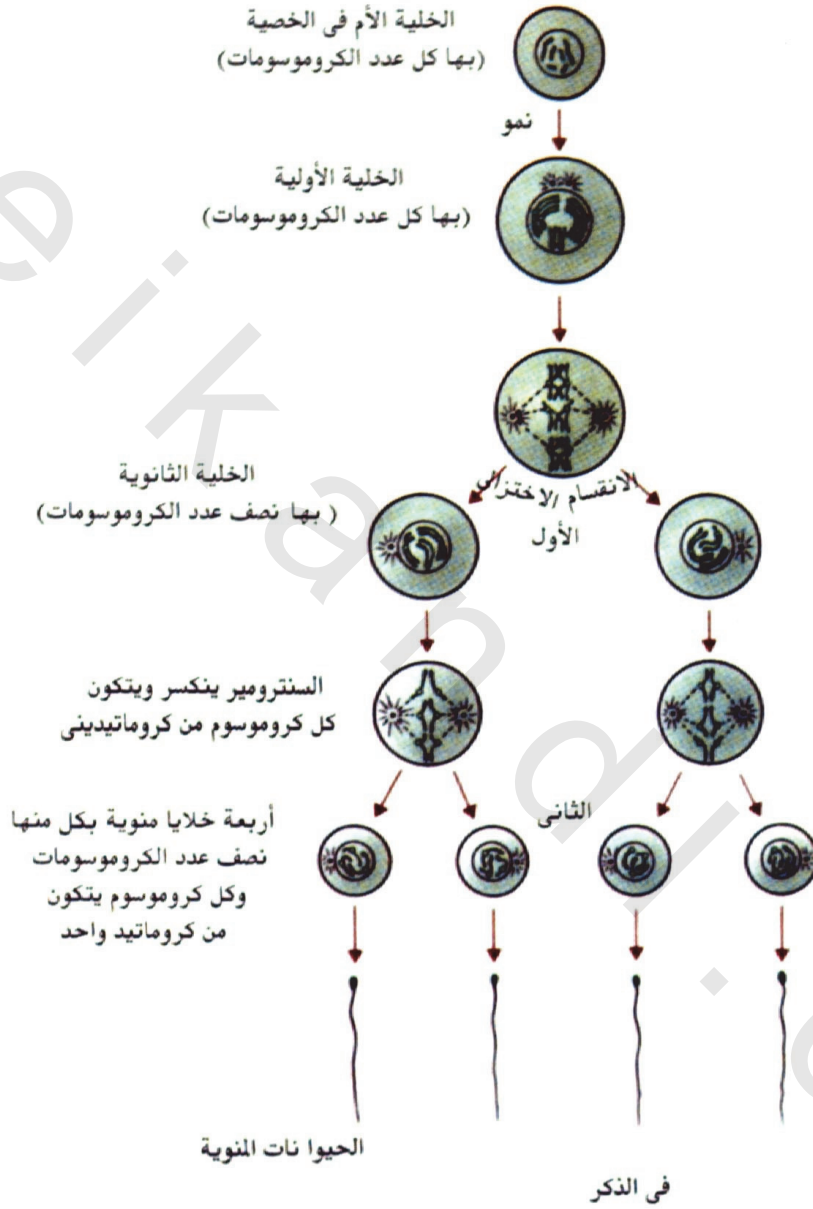
صورة (٤) البناء الجزيئي للحمض النووي د ن أ (DNA)
يتكون الجزيء (المادة الوراثية) من عدد كبير من وحدات بنائية.



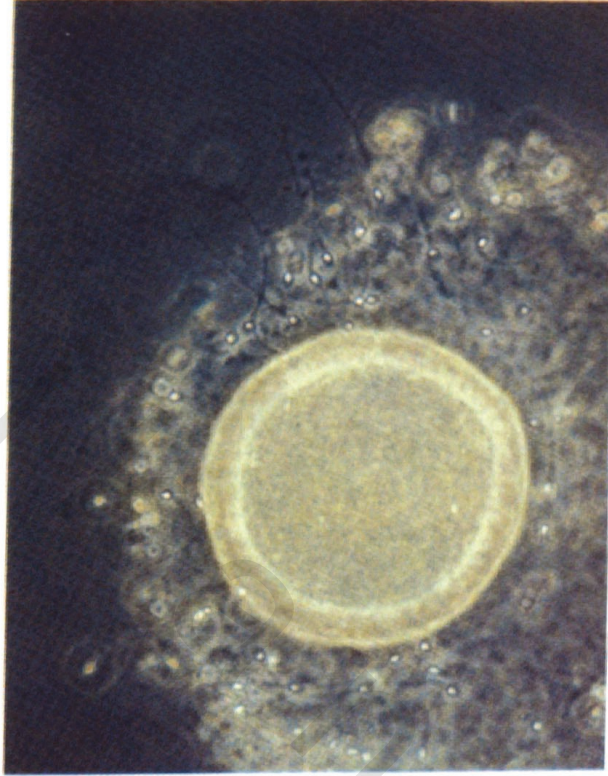
صورة رقم (٥) كيفية ترجمة شفرة الرسول ر ن أ (m-RNA) لتكوين البروتين



صورة (٦) تكون البويضة والحيوان المنوى



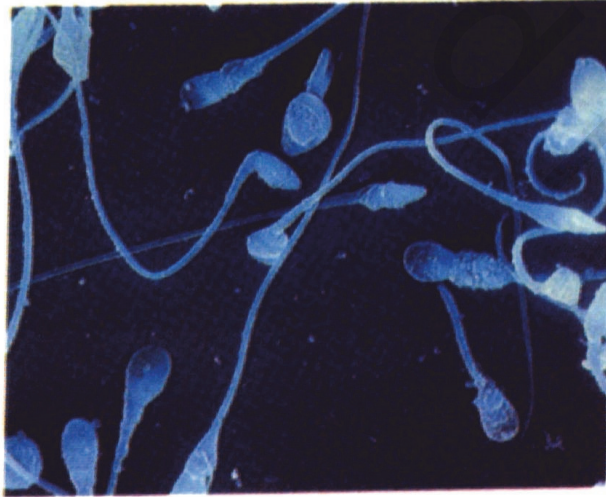
تابع صورة (٦) تكون البويضة والحيوان المنوي



الحيوانات المنوية

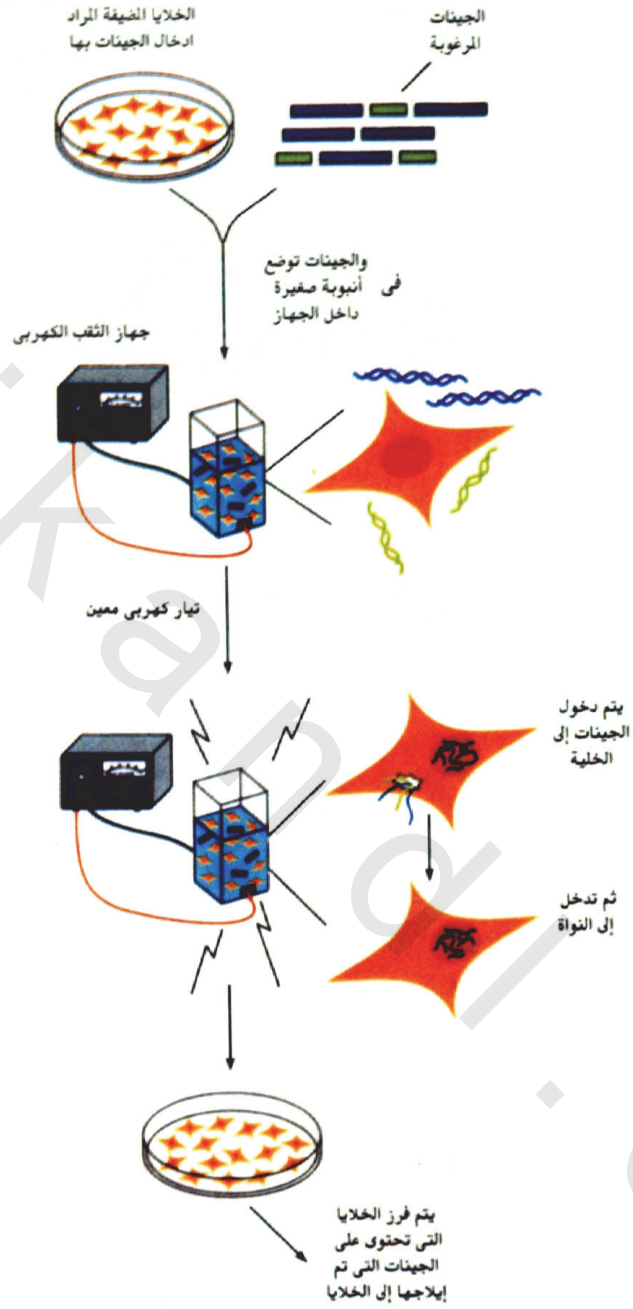
البويضة

إخصاب البويضة

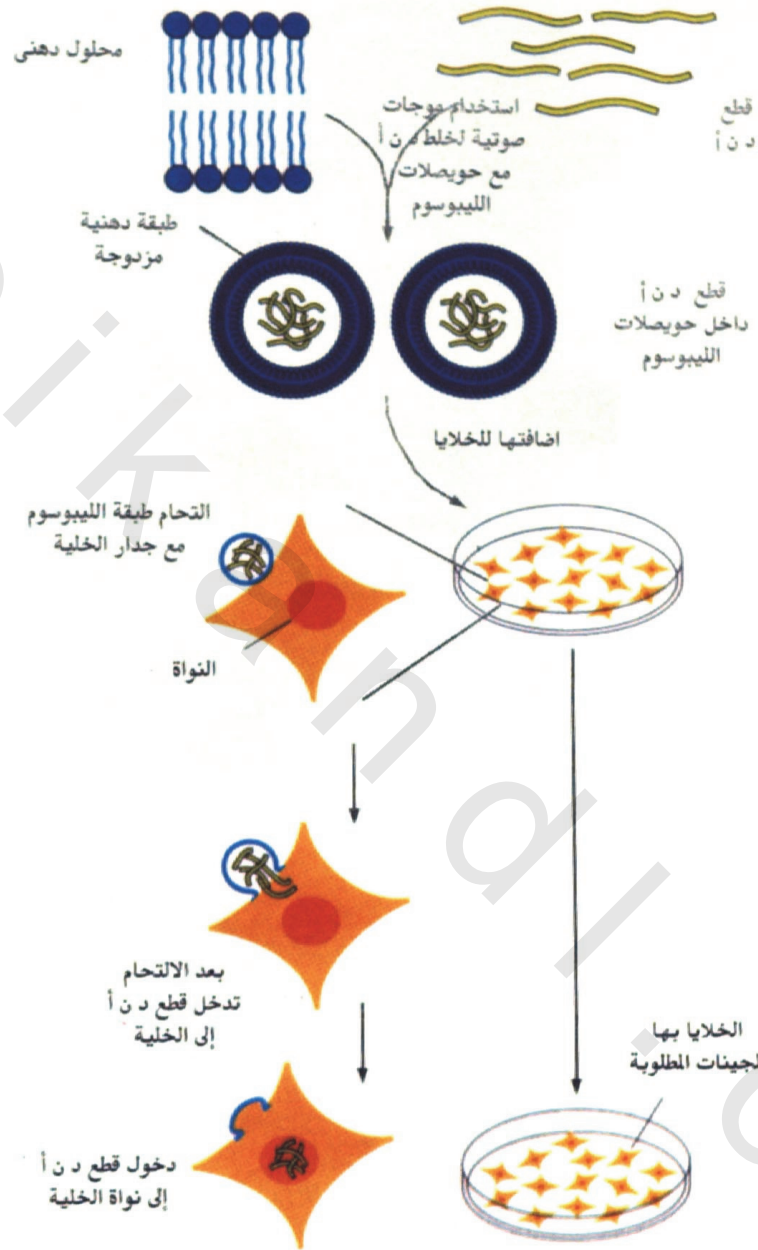


الحيوانات المنوية
مكبرة

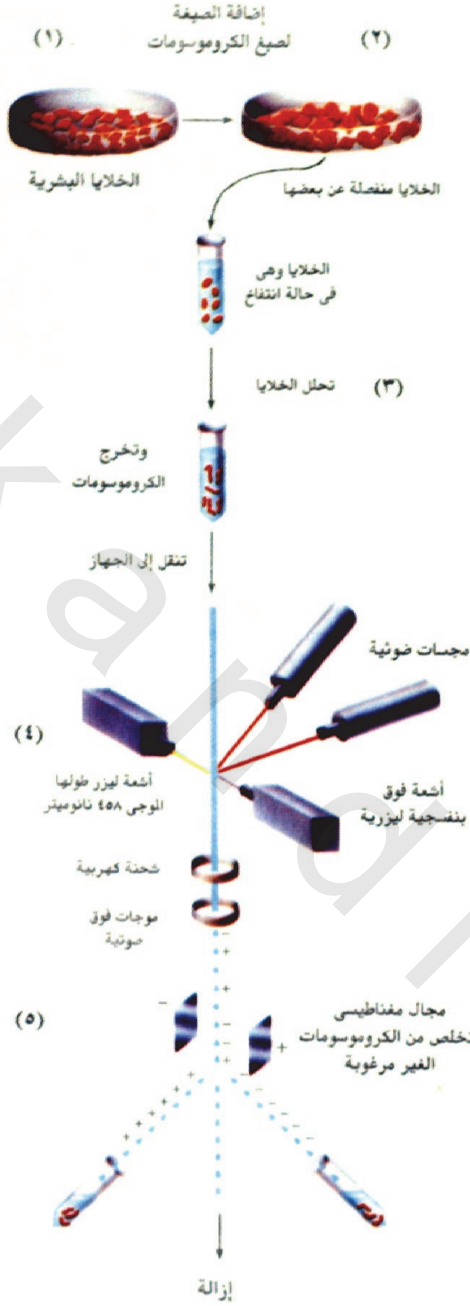
صورة (٧) الإخصاب



صورة رقم (٨) طريق إيلاج جينات مرغوبة إلى خلايا الأنسجة الحيوانية باستخدام جهاز الثقب الكهربى



صورة رقم (٩): ادخال الجينات المرغوبة إلى خلايا الإنسان باستخدام الليبوسومات (العلاج الجيني)



صورة رقم (١٠): الطريقة التي اتبعها العالم فنتر لكشف الشفرة الوراثية وخريطة الجينات باستخدام أشعة الليزر