الفصل الخامس

العابر الجينى واستخداماته

obeikandl.com

العابر الجينى (Transgemic)

هو ذلك الكائن الحى الذى تغير ليحتوى على جين من كائن عضوى آخر يكون عادة (الجين) من أنواع أخرى. وهذا الاسم يطلق عادة على الحيوانات أما البكتيريا والخمائر فيطلق عليها لفظ "مهندسة وراثيًا" وفى النبات يستخدم اللفظان.

ويتم ذلك فى الحيوان بإدخال الـ د ن أ المرغوب إلى الخلايا الجرثومية (البويضة أو الحيوان المنوى أو الزيجوت) ويتم الإدخال بطرق كثيرة منها:

- **الحقن الدقيق**

وهى طريقة ناجحة ويحقن بسهولة الجين داخل البويضة باستخدام إبرة دقيقة جدًا ويتطلب الحقن مهارة فائقة وهذه الطريقة الوحيدة التى تستخدم فى الأبقار والأغنام والماعز والخنازير.

- **العدوى المنقولة (Transfectio)**

وهى عبارة عن معالجة كيميائية للبويضة مع الـ د ن أ.

- **الثقب الكهربى (Electroporation) – الدمع الكهربى.**

ولكنها غير ناجحة مع البويضة والخلايا الجسدية. وذلك بتعريضها إلى مجال كهربى مناسب عندما تكون فى محلول به د ن أ ويقوم المجال الكهربى بتعديل غشاء الخلية ويزاد معدل امتصاص غشاء الخلية حيث تأخذ الـ د ن أ إلى الداخل ويتم ذلك بجهاز يسمى جهاز الدمج الكهربى (Electroporator)

- **المتهجات الفيروسية الارتجاعية (الحامل الفيروسى (Retrovirl Vector**

هناك بعض الفيروسات وخاصة الارتجاعية التى تستطيع أن تحمل الـ د ن أ هناك بعض الفيروسات وخاصة الارتجاعية التى تستطيع أن تحمل الـ د ن أ المرغوب إلى الخلية ووصله للشريط الوراثى للخلية. وفيها يتم إدخال الجين محمولاً على الفيروس إلى الخلية الجينية

obeikandl.com

وتستخدم الحيوانات العابرة للجين فى تخليق منتجات تقنية حيوية كذلك فى النواحى الآتية:

١ – إنتاج حيوانات عابرة للجين كنظم تعديل لتصنيع البروتين وخاصًا فى إنتاج العقاقير الحيوية وسميت هذه التقنية (Pharming). وفيها يعدل إنتاج البروتين فى الغدة الثديية وإفرازه فى اللبن. (شكل ٢٢) ثم استخلاصه من اللبن وتنقيته كمستحضر دوائى.

٢ – إنتاج النماذج الحيوانية للأمراض: وهو عمل نموذج للأمراض ا لبشرية عندما يكون المرضى مصابين بمرض نادر، وعندما يكون من المستحيل اكتشافهم قبل أن يستفحل المرض. وأخلاقيًا عدم دراسة هذا المرض على البشر. لذلك فإن الحصول على نموذج حيوانى للمرض يعتبر ضروريًا وخاصة الفئران ومن أمثلة هذه النماذج:

الفئران المهندسة من أجل بحث أمراض الإدز وهى الفئران العابرة للجين الحقيقى مع الجين البشرى سى دى ٤ (CD4) حيث يمكن أن تصاب بفيروس الإيدز وكذلك الفأر الذى [HU-SCID] ليس له جهاز مناعى وظيفى لكن له خلايا بشرية مناعية يتم إدخالها إليه لعمل جهاز مناعى مشابه للجهاز البشرى ودراسة هذا الجهاز الذى يؤثر على الإيدز.

نماذج البول السكرى

وهى نماذج من الفئران التى بها خلايا البنكرياس (خلايا بيتا) وهى خلايا بها الجين المعيب. وتجرى التجارب لتعديل الجين على هذه الفئران.

نماذج لدراسة السرطان

فئران غير جينية تحتوى على أورام سرطانية مولجة داخلها بحيث تعمل على تطوير سرطان معين بمعدل عال بطريقة غير سوية. ويعتبر أول نموذج لأمراض العابر للجين (الورم الجينى أو myc-y-mouse) وقد تم تطويره فى جامعة هارفارد لكى يمثل صورة كيفية أن أحد الأورام الجينية myc gene يساعد على إحداث السرطان.

شكل (٢٢) استخدام الحيوان كمصنع للدواء انتاج بروتين ألفا لاكت ألبيومين فى لبن الضرع النعجة روزى

obeikandl.com

٣ – إنتاج حيوانات مقاومة للأمراض (تعزيز مقاومة المرض): أثارت التكنولوجيا عبر الجينية اهتماماً بالجينات المسئولة عن المقاومة ضد مرض معين. فهذه الجينات يمكن نسخها لإدخالها إلى سلالات حيوانات لحماية هذه السلالات ضد هذه الأمراض بحيث لا تكون مستهدفة للأمراض. وأحد أمثلة ذلك هو الجينات التى تتحكم فى فترة حضانة مرض الاسكرابيى فى الأغنام (Scrapic) وهو يجعل بعض سلالات الأغنام أقل استهدافًا للإصابة بهذا المرض القاتل فى الأغنام. وكذلك الجينات التى تضفى مقاومة طبيعية ضد طفيل التريبانوسوما التى تسبب أمراضًا لبعض سلالات الماشية. فإدخال جينات المقاومة للمرض تكون ذات نتائج هامة لوقاية الحيوان من المرض وزيادة إنتاجه.

إنتاج الحيوانات الزراعية بالتحوير الوراثى (حيوانات عبر جينية):

أمكن تربية السلالات الجيدة من حيوانات المزرعة عن طريق:

- يمكن لإناث التسويق العادية من حيوانات المزرعة كالأبقار والنعاج أن تستخدم كأمهات بديلة لتربية أجنة من مجموعات التربية المنسبة. وأولى الخطوات فى هذه العملية هى:

١ – إعطاء هرمونات للإناث ذات السلالة الجيدة لكى يحدث فيها تبويضًا متعددًا.

٢ – ثم تخصب البويضات (إما فى الأم نفسها أو فى أنبوبة الاختبار) بالسائل المنوى من ذكور جيدة السلالة.

٣ – تنقل الأجنة الناتجة عن ذلك إلى الأمهات البديلة.

وبتطبيق هذه التقنية على قطعان اللبن فإنه يمكن الأبقار ذات السلالات الجيدة من إنتاج ما يصل إلى عشرين ابنة فى كل حياتها بدلاً من ٣.٥ ابنة فى المتوسط. كما تستخدم نفس هذه التقنية لإنتاج أنواع أو خطوط معينة من الأغنام والماشية لإنتاج اللحم كمايمكن تجميد الأجنة لاختزانها ونقلها مما يجعل برامج التربية مرنة للحصول على أقصى إنتاج.

- نسخ حيوانات المزرعة المنسبة نسخًا حضاريًا وبذلك يمكن إنتاج اعداد كبيرة من هذه الحيوانات المتطابقة وراثيًا ولها قدرات فائقة على إنتاج اللبن أو اللحم وذلك عن طريق النسخ الخضرى للأجنة وتتم هذه التقنية بالطرق الآتية:

obeikandi.com

(أ) شق الجنين إلى جزئين (خلية الزيجوت المنقسمة إلى خليتين)

يتم بعد ذلك غرسهما فى الرحم ليواصلا تناميهما كما كانا سيفعلان وهما كل واحد على حدة. ويمكن بهذه التقنية إنتاج عجلين متطابقين أو أربعة.

(ب) النقل النووى

وهى تقنية تستلزم النقل النووى الذى يعيد تنظيم ساعة التنامى وباستخدام أدوات جراحية ميكروسكوبية يقوم المتخصص بفصل الخلايا من الجنين (فى مراحله الأولى) يتكون من ثمار أو ١٦ خلية لتصبح كل منها خلية متفردة وتنزع منها نواتها وتوضع بعدها كل نواة فى خلية وحيدة هى بويضة حديثة الإخصاب قد نزعت منها نواتها الخاصة بها، ثم تنقل الخلايا إلى أمها متبنية أو حاضنة. ويمكن بهذه التقنية إنتاج عدد كبير من الحيوانات المتطابقة وراثياً.

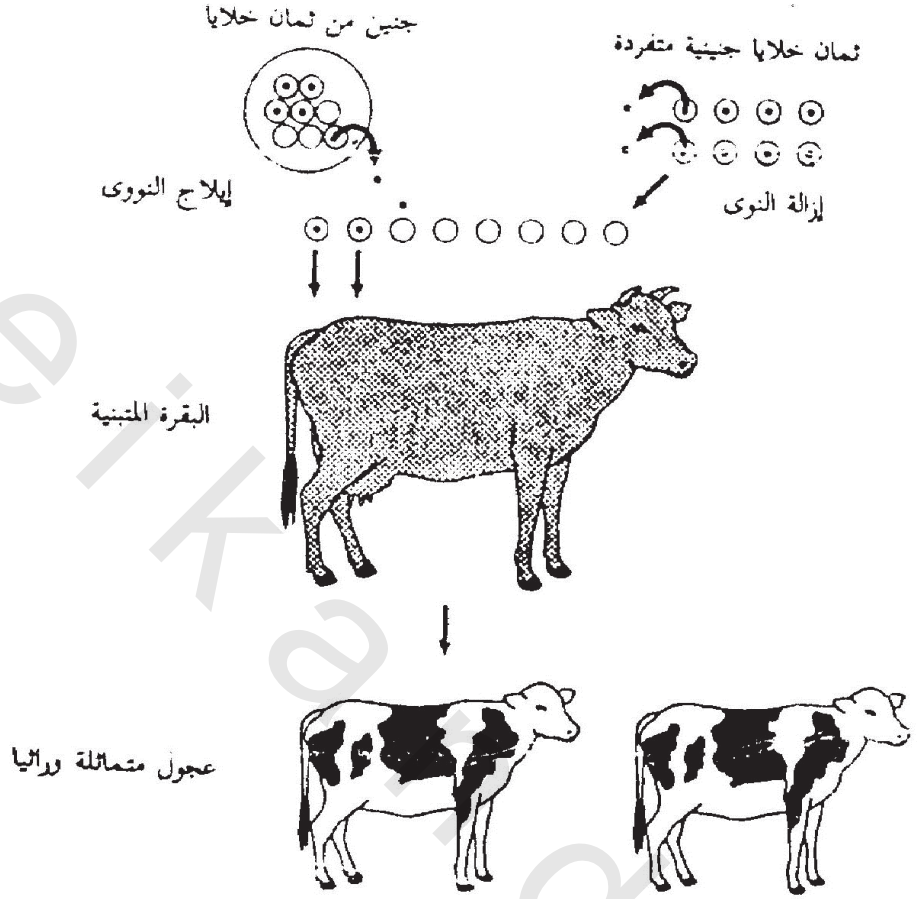
(جـ) تقنية الكتلة الداخلية للخلايا الأصل (شكل ٢٣) (خلايا الأساس الجينية:

حيث تؤخذ النوى من الكتلة الداخلية للخلايا الأصل فى أحد الأجنة المنسبة وحيث إن هذه الخلايا تحتفظ بقدرتها على الانقسام ولكنها لا تتمايز فتعتبر مصدرًا وفيرًا للنوى التى تستخدم فى النقل النووى وبذلك يتم إنتاج أعداد لا حصر لها من الحيوانات المتطابقة وراثيًا.

كما يمكن إنتاج الكيميرات التى تحوى خلايا من نوعين متمايزين من الحيوانات كالخراف والماعز التى تستخدم أساسًا لبحث نقل الجينات.

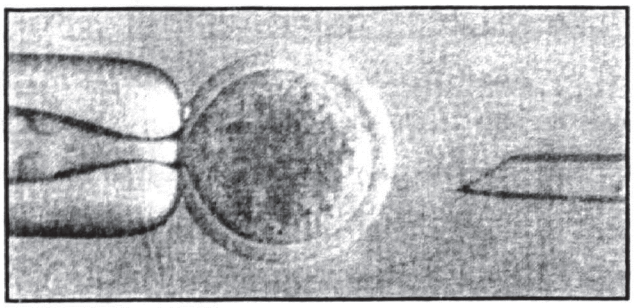
والكيميرات تختلف عن التحوير الوراثى فهى تحدث طبيعيًا فى الماشية كنتيجة لتوائم غير متطابقة تشارك فى نفس المشيمة.

وقد شرع الباحثون فى إنتاج كيميرات اصطناعية ما بين الخراف والماعز ولكن نقل الأجنة من أحد النوعين للآخر يحدث حملاً مبكرًا ولكن الأجنة لا تبقى حية لأكثر من أسبوع حمل واحد وذلك من احتمال حدوث الرفض المناعى.



شكل (٢٣ – أ) : (الاستنساخ الخضرى للعجول بنقل النوى)

كما نجح العلماء فى الحصول على حيوانات حية متطابقة فى الأغنام، الأبقار، الخنازير، الأرانب، الماعز، الفئران. عن طريق نقل أنوية الخلايا الجينية كل نوع. يأخذ نواة خلية من الجنين فى مرحلة التفلج ووضعها فى بويضة منزوعة النواة ثم إيلاجها فى رحم الأنثى تبعًا لكل نوع من الحيوانات وتعتمد هذه الطريقة على جهاز خاص يتم بواسطته شفط النواة من الخلية الجينية باستخدام ماصة دقيقة دون اختراق الغشاء الخلوى للخلية الجينية حيث يتم شفط النواة فقط (شكل ٢٣– ب) ويتم حقن هذه النواة فى بويضة منزوعة نواتها بنفس الطريقة السابقة.



(شكل ٢٣ – ب)
جهاز شفط التواة
من الخلية
الجنينية

وبذلك تعمل كأنها زيجوت. ولتنشيط الزيجوت يتم تعريضه على نبضة كهربية من تيار كهربى مباشر شدته ١.٢٥ كيلو فولت/ سم لمدة ٨٠ ميكرو ثانية وبذلك يتم إدماج النواة مع البويضة وذلك بتعريضهما إلى تيار متردد شدته ٣ فولت لمدة ٥ ثوان ثم يتبع ذلك ثلاث نبضات كهربية من تيار مباشر شدته ١.٢٥ كيلو فولت/سم لمدة ٨٠ ميكروثانية ولكن لم يتعد نجاح هذه التقنية أكثر من ١.٢%.

تقنية ويلموت

فى الكائنات الحية لا يمكن أن يتكون كائن حى بالكامل إلا من خلال بدايته من خلايا جنسية (فيما عدا بعض الكائنات غير الثديية) أى حيوان منوى وبويضة كل منهما يحمل نصف عدد الكرموسومات.. فيندمجان معًا لتكوين النطفة أو الزيجوت (الخلية الجيينية الأولى) التى تنقسم وتعطى خلايا جنينية غير متميزة ثم تتميز بعد ذلك أثناء فترة الحمل إ لى أجهزة وأعضاء وعظام وعضلات.. وغير ذلك من مكونات الجسن وفى فبراير ١٩٩٧ أعلن أنه تم الحصول على مولود ثديى كامل التكوين عن طريق استخدام نواة خلية جسدية (من الضرع لنعجة) لحيوان ثديى بالغ وبويضة منزوعة النواة وذلك لدمج النواة بالبويضة ثم تنشيط البويضة بالتيار الكهربى وتتلخص تجربة النعجة دوللى فى الخطوات الآتية (شكل ٢٤):

١ – إزالة نواة بويضة مستخرجة من نعجة حيث تستخدم هذه البويضة كخلية مستقبلة (Receipient)، وهذه البويضة تكون فى مرحلة معينة من الانقسام يطلق عليها الحالة Go لضمان إعادة برمجة المحتوى الجينى للنواة التى ستنقل إليها لتكون النواة قادرة على توجيه التكوين الجينى وكذلك تضاعف المحتوى الجينى لهذه النواة تحت تأثير عوامل الحث للنضوج

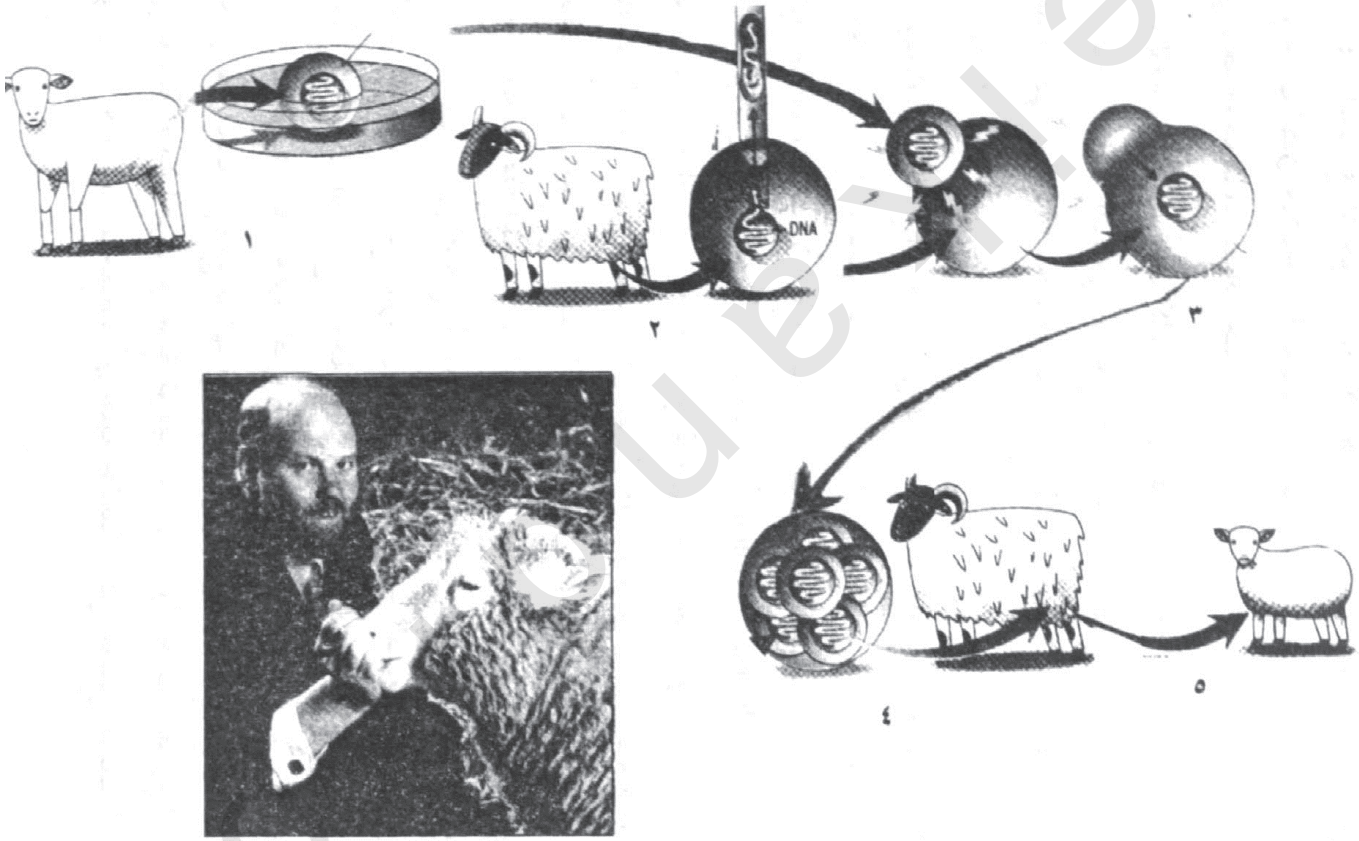
(Maturation Promoting Factors) المتواجدة داخل البويضة (وهى هامة جداً) وضمان خروج البويضة من المرحلة Go إلى المرحلة C_1.

٢ – استزراع خلايا الضرع من نعجة أخرى مأخوذ منها هذه الخلايا (وتسمى هذه الخلايا Donner cells) وذلك على وسط صناعى وتجويعها لمدة ٥ أيام (بتقليل نسبة تركيز المصل فى الوسط الغذائى، وهذا المصل مأخوذ من أجنة العجول، ويتم التجويع بتقليل نسبة تركيز المصل إلى ٠.٥%) حتى تصل هذه الخلايا إلى مرحلة تسمى مرحلة الكمون (Quiescence) حتى يسهل إعادة برمجة أنويتها لكى تنشط كل الجينات الموجودة فى مادتها الوراثية – حيث إن الخلية الجسدية الناضجة (خلية الضرع) توجد بها برمجة معينة تمنع هذه الخلية من التكاثر إلا فى اتجاه نوعها فقط كخلايا متخصصة – وبذلك عندما تنتقل نواة هذه الخلية إلى البويضة المنزوعة النواة فإنها تنقسم كخلية جنينية لتكوين الجنين فى مراحله المختلفة.

وهذه البرمجة التى توجد فى الخلايا الجسدية للكائنات الراقية لم يستطع العلماء فك طلاسمها حتى الآن أو فهم آلياتها.

٣ – إدخال النواة (نواة خلية الضرع بعد إعادة فك برمجتها) إلى البويضة منزوعة النواة وتعريضها لحث كهربى حتى تندمج النواة فى سيتوبلازم البويضة وتنشيط البويضة بنفس النبض الكهربى حتى تدخل فى طور الانقسام كما يفعل ذلك الحيوان المنوى عندما يخترق البويضة.

obeikandl.com



شكل (٢٤): تقنية ويلموت (النعجة دوللى)

٤ – استزراع الزيجوت الناتج فى هذه الحالة على وسط صناعى لمدة ستة أيام حيث تكون خلايا هذا الزيجوت قد انقسمت إلى ٦ خلايا ثم يوضع بعد ذلك فى رحم نعجة ثالثة مهيأة للحمل.

والنعجة دوللى هى أول كائن حيوانى ثديى تم توليده بالخلايا الجسدية وليس عن طريق التناسل الطبيعى. والنجاح قد حالف ويلموت وزملاءه فى حالة واحدة فقط "دوللى" من ٢٧٧ محاولة استخدموا فيها خلية ضرع نعجة بالغة لدمج نواتها مع البويضة.

ومحاولة استنساخ النعجة دوللى قد أتت بعد أن راودت ويلموت وزملاءه فكرة استخدام الحيوان كمصنع للدواء بمعهد روزالين باسكتلندا وذلك لتصنيع وإنتاج أنواع من البروتينات الآدمية الهامة (مثل هرمون النمو وعوامل تجلط الدم وغيرها) خاصة بروتين يسمى ألفا لاكت ألبيومين (Alpha-Lact-Albumin) الهام لعلاج مرض اوديما أو انتفاخ الرئة. وقد قام العالمان (ايان ويلموت وزميله كينت كامبل) بادخال الجين البشرى المسئول عن تصنيع هذا البروتين إلى بويضة مخصبة فى الأغنام (لإنتاج نعجة بها الجين البشرى أى تحوير الحيوان وراثيًا "Transgenic" وفعلاً نجحت هذه التجربة فى الحصول على نعجة تسمى روزى تفرز فى لبنها هذا البروتين الآدمى لعلاج المصابين بمرض انتفاخ الرئة. وحتى لا يفقدها هذا الجين المسئول عن إنتاج البروتين الآدمى أثناء التزاوج الطبيعى للنعجة روزى فقد لجأوا إلى محاولة استنساخ النعجة دوللى عن طريق الخلايا الجسدية (لأن هذا الجين موجود فى نواة خلية الضرع) بأخذ خلية من ضرع روزى لأن خلايا الضرع تحمل هذا الجين ثم دمج نواتها التى تحمل كل الصفات الوراثية لهذه النعجة فى بويضة نعجة أخرى ثم تفريغ نواتها على أن يحولا خلية الضرع المستخدمة نواتها إلى خلية غير متخصصة أى خلية جينية. لكى تعطى جينًا كاملاً كما سبق.

التكنولوجيا الحيوية والبيئية "Environmental biotechnology"

لقد اكشتف العلماء أن لبعض الكائنات الدقيقة دوراً خطيرًا فى تنظيف البيئة وتحسينها وهذه الكائنات توجه الطاقة والمادة فى النظام البيئى Ecosystem والدورات الحيوية الكيميائية باستخدام قدرات لديها تمكنها من التحويلات المختلفة للمواد العضوية وغير العضوية. ولكن هناك مواد عضوية كثيرة لا تستطيع هذه الكائنات هدمها وخاصة المواد العضوية الناتجة من البترول ومواد الليجنين (الناتجة من صناعات الأخشاب والورق) وتسمى مواد أو ملوثات مقاومة للتحلل (Recalcitrant) وكذلك المركبات المخلقة صناعيًا (Xenobiotics). وتعتبرهذه المواد

مواد غريبة للنظام البيئى ويكون لها تأثير سام. وقد تمكن العلماء من تحوير بعض هذه الكائنات الدقيقة وراثيًا وذلك بإدخال جينات خاصة تحت خلية الكائن الدقيق على إنتاج إنزيما خاصة تساعده فى هدم هذه المواد وتسمى هذه الكائنات المحورة "الكائنات المهندسة وراثية" Genetic Engeeneried Microorganisms.

بالإضافة إلى ذلك فهناك تطبيقات للتكنولوجيا الحيوية موجهة أساسًا إلى تحسين البيئة وعلاج أمراضها ومن أمثلة ذلك استخدامها لتدوير العناصر والطاقة فى مخلفات النشاط الاقتصادى حتى لا تتحول تلك المخلفات إلى ملوثات للبيئة وهى عنصر أصلى من عناصر التوازن البيئى. ويتم ذلك بتكثيف وتعظيم دور هذه الكائنات الدقيقة فى تحلل ملوثات البيئة فى التربة وفى المياه وفى مخلفات المصانع باستخدام الأساليب الخاصة التى تحافظ على صحة البيئة مثل استخدام ما يسمى بالمفاعلات الحيوية "Bioreactors" ويتم ذلك بتجميع هذه المخلفات فى أنظمة تُشيَّد بطريقة هندسية معنية ثم تستخدم هذه ا لكائنات الدقيقة لتنمو وتتكاثر وتحلل هذه المواد إلى مواد غير ضارة بالبيئة ويمكن استخدامها فى أغراض كالتسميد وتخصيب الأراضى الزراعية أو صناعات معينة كما تعالج مخلفات الصرف الصحى بالأكسدة.

معالجة المخلفات الصلبة – Landfill technologies

المخلفات الصلبة كالزجاج والبلاستيك وغيرها يمكن معاملتها بالطرق التكنولوجية وذلك بوضعها فى حفر خاصة لها أبعاد معينة أو بمعنى أدق دفنها تحت الأرض وتستغرق هذه العملية شهوراً أو سنوات بحيث تتحول هذه المواد إلى منتجات خاصة مثل إنتاج غاز الميثان واستخدامه تجاريًا والاستفادة به ولكن يجب أن تصمم بطريقة تمنع تسرب المواد الناتجة إلى الأرض أو إلى المياه الجوفية.

تكنولوجيا الكمر – Composing

وهى طريقة للتخلص من المخلفات الصلبة بطريقة هوائية بمساعدة الكائنات الدقيقة وفيهم يتم تحويل المواد الصلبة إلى مواد ثابتة غير ضارة مثل التراب الناعم وبذلك يتقلص حجم هذه المخلفات ولا تضر البيئة ويمكن استخدامها وعودتها إلى البيئة دون أى ضرر.

obeikandl.com