

آفاق ثورة التقانات الحيوية وتأثيراتها على مستقبل حضارة الإنسان وعلى الصحة والزراعة والصناعة

أحمد عبد القادر آدم (*)

الملخص: أدى التقدم العلمي في مجال الكيمياء الحيوية والأحياء الجزيئية الى تطوير صناعة جديدة تعرف باسم التقنية الحيوية تعتمد على استخدام الكائنات الحية المحورة وراثياً لإنتاج مواد مفيدة. وتستخدم فيها تقنيات الهندسة الوراثية وتقنيات أخرى تبعاً لطبيعة المادة المطلوب إنتاجها. تنبني الخطوات الأساسية لتقنية الهندسة الوراثية على عزل الـ DNA المرغوب من خلية الكائن ثم تنقيته وقطعه إلى أطراف حيث يحتوي كل طرف على جين معين. وأخيراً نقل الجين المطلوب إلى الكائن المستقبل بواسطة ناقل مناسب لديه القدرة على التكاثُر لمضاعفته. تستخدم الكائنات الحية المحورة وراثياً لإنتاج مواد تعود بالنفع على البشريه، مثل المضادات الحيوية، والوقود، والمواد الكيمائية الصناعية، والطعام. وكذلك باستخدام هذه الطرق يمكن التخلص من النفايات والوقود المتسرب. بجانب الاستنساخ الجزيئي هنالك أيضاً الاستنساخ العلاجي والاستنساخ التكاثري. فالاستنساخ العلاجي يستهدف استنساخ كائنات حية لأخذ خلايا جذعية لها القدرة على ترميم أو تعويض الأعضاء والأنسجة التالفة. أما الاستنساخ التكاثري فيستهدف الحصول على صورة طبق الأصل لأحد الحيوانات للمحافظة على تراكيبه الوراثية المميزة. ان مجال التقنية الحيوية يتقدم بسرعة حتى أن تطبيقاته قد دخلت بأكثر من صورة في حياتنا اليومية. ونظراً للتقدم السريع في هذا المجال فقد بادرت كثير من الدول إلى وضع خطط استراتيجية لخوض غمار هذه التقنية وتحصيل أكبر قدر من فوائدها.

الكلمات المفتاحية: التقانة الحيوية، الهندسة الوراثية، الكائنات المحورة وراثياً، الاستنساخ، الصفات الوراثية

Biotechnology prospect and impact on the future of human food security, health and industry

Ahmed Abdel Gadir Adam

The scientific advance in biochemistry and microbiology has led to the emerging of newest fields in science known as biotechnology. Biotechnology began after the development of genetic engineering that allowed the manipulation of genetic material of living cells to produce genetically modified organisms (GMO). Genetic engineering technique is a multistage process includes isolation of the genes of interest, incorporation of these genes into a vector, transfer of the vector to the organism to be modified and selection of GMO. GMO make possible the production of new substances or functions such as antibiotics, biofuel, commercial chemicals, food and elimination of wastes. Besides the DNA cloning, biotechnology also involves reproductive and therapeutic cloning. Therapeutic cloning is the production of embryonic stem cells for replacing or repairing damaged tissues or organs. Reproductive cloning is the production of genetically identical individuals. Biotechnology is growing so fast that its applications have influenced every aspects of our life. This fascinating scientific development has motivated several countries to set strategic plans for getting the best out of biotechnology in ensuring food security, improving health and elimination of the hazardous wastes.

Keywords: Biotechnology, cloning, genetic engineering, genetically modified organism, genetic traits.

المقدمة

التقنية الحيوية أو البيوتكنولوجي Biotechnology هي الاستخدام الأمثل للكائنات الحية مثل النباتات والحيوانات والبكتيريا والفطريات لإنتاج مواد ذات فائده أو لتقديم بعض الخدمات للبشرية. والبيوتكنولوجي كلمة مكونة من مقطعين: الأول bio (حيوية) وهي مشتقة من الكلمة اللاتينية bios وتعني الحياة، والمقطع الثاني Technology (تقنية) وتعني طريقة عمل الأشياء. وبناء على ذلك يمكن تعريف التقنية الحيوية على أنها استخدام النظم الحيوية لإنتاج منتج ما، وهذا التعريف يعبر عن المفهوم التقليدي للتقنية الحيوية. حيث إن تطبيقات التقنية الحيوية معروفة منذ العصور القديمة عندما استخدمت لصناعة اللبن والجبنه والبيره والخبز وغيرها من الأشياء. فقد كان القدماء منذ آلاف السنوات يعرفون أن أغذية أو مشروبات معينة كانت تتغير خواصها إذا ما تركت لبعض الوقت. وعلى سبيل المثال فالعجائن ترتفع وتزداد في الحجم ويكون لها خواص طيبة إذا ما تركت لبعض الوقت. والتحويلات التي تتسبب في هذه التغيرات تعرف بالتخمير Fermentation والتخمير ينتج عن نمو وتكاثر الكائنات الدقيقة الموجودة بالأغذية. وهذه الكائنات الدقيقة تستخدم بعض المغذيات الموجودة في الأغذية ثم تنتج مواد أخرى ثانوية في خلال عملية التخمير. فالخميرة yeast تستخدم الجلوكوز الموجود في العجين وتنتج غاز ثاني أكسيد الكربون وكحول الإيثانول. وغاز ثاني أكسيد الكربون الناتج يجعل الخبز مرتفعاً ومملوئاً بالفراغات الهوائية Airy التي تشبه الفتحات الموجودة في شمع عسل النحل أما كحول الإيثانول فيتطاير خلال عملية التسخين ويترك نكهة Aroma مميزة في الخبز (باعشن والفيفى، 2005).

وبالفكرة نفسها الفكرة فإن اللبن يتخثر (عملية التجبن) ويصبح حمضياً بطعم الزبادي نتيجة لنمو البكتيريا وإنتاجها للأحماض في اللبن. ولذلك فإن المفهوم التقليدي للتقنية الحيوية يشمل صانع اللبن الزبادي الذي يحتفظ بسلالة بكتيرية مناسبة Bio ويضيفها إلى اللبن ويوفر الحرارة المناسبة وظروف التحضن Technology ليحصل في النهاية على المنتج المطلوب. وفي عصرنا الحالي، فإن مجال التقنية الحيوية يعتمد على استخدام الكائنات الحية المحورة وراثياً مثل المضافات الحيوية، والوقود، والمواد الكيمائية الصناعية، والطعام، Nair, 2008, Harry, (2006). وكذلك باستخدام هذه الطرق يمكن التخلص من الأوساخ والنفايات والوقود المتسرب إلى الجو أو البحر أو اليابسة (وجيه، 2004). كما تستخدم التخميرات الميكروبية لصناعة منتجات عديدة تعتمد على الاستفادة من القدرة الإنتاجية المتنوعة للكائنات الدقيقة منها الأحماض مثل حامض الخليك والأحماض الأمينية والمذيبات العضوية مثل الأسيتون والصبغات مثل صبغة الإنديجو والفيتامينات مثل فيتامين ج والمضافات الحيوية مثل البنسيلين الذي تم إنتاجه في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 1941 بكميات كبيرة وأنقذ حياة الآلاف من الجنود الجرحى في الحرب العالمية الثانية وحياة الملايين من المصابين بكائنات ممرضة لم يكن من الممكن علاجها (Florey, 1945).

الخطوات الأساسية للهندسة الوراثية

على امتداد العشرين سنة الماضية ظهر علم الهندسة الوراثية، وتنامى بسرعة حتى أصبح يستخدم في كثير من المعامل المنتشرة في العالم. ويعد الآن عملاً تقليدياً لاستخلاص جزء معين من جينوم أي كائن حي وتحديد متواليته قواعد ودراسة وظائفه. ويستطيع الآن العلماء استخلاص أي جين من أي كائن حي ثم برمجته وراثياً عن طريق استخدام تقنية الهندسة الوراثية وتغييره إلى الأحسن ثم إعادته ثانية إلى الكائن الأساسي أو كائن آخر، لإنتاج كائنات ذات صفات جديدة من نوعين من الكائنات ليس بينها أي صلة أو قرابة وراثياً. تركز الخطوات الأساسية لتقنية الهندسة الوراثية باستخدام الخلايا الحية على أربعة خطوات (Pamela, 1993; Harry, 2006).

1. تصميم قطعة مهجنة من DNA المراد نسخها و DNA من ناقل Vector لديه القدرة على التكاثر وذلك عن طريق استخدام الإنزيمات القاطعة Restriction enzymes.
2. نقل القطعة المهجنة والتي هي بداخل الناقل إلى خلية حية وفي العادة تستخدم البكتيريا خاصة النوع المعروف بالايكولي *E. coli* أو الخميرة Yeast.
3. اختيار المستعمرات البكتيرية التي تحتوي على الناقل والقطعة المهجنة والسماح لها بالتكاثر عن طريق أطباق الزراعة Culture Plates أو في محاليل سائلة.
4. استخلاص القطع المهجنة واستخراج DNA منها بكميات كبيرة.

أولاً: تصميم قطع مهجنة من DNA

كما هو معروف فإن البروتينات موجودة داخل الخلية على شكل قطع منفصلة عن بعضها البعض وهذا بالطبع سهل عملية فصلها عن بعضها بطرق فنية مناسبة. ولكن الجينات موجودة على الكروموسومات متصلة ببعضها وليست على شكل قطع منفصلة. وهذا التسلسل والترابط في الجينات جعل عملية فصل وعزل واستخلاص جين محدد من بقية الجينات مهمة صعبة ان لم تكن مستحيلة قبل عام 1970. ولكن اكتشاف الإنزيمات القاطعة Restriction Nucleases ساعد في عملية استخلاص الجينات وقطع DNA ونسخها. وتعتبر سنة 1970 هي الحجر الأساسي في تطوير الهندسة الوراثية عندما تم عزل إنزيم لصق الحمض النووي Weiss and DNA ligase (Richardson, 1967) وتلا ذلك عزل إنزيمات القطع Restriction enzymes (Boyer, 1971).

ولا شك أن كل كائن حي لديه طرق دفاع مختلفة تحميه من غارات الأعداء وهجوم المعتدين!. والبكتيريا هي إحدى هذه الكائنات ولها أعداء كثر ومن أهم أعدائها الفيروسات المختلفة. لذلك البكتيريا تنتج خمائر (إنزيمات) مهمتها تدمير الفيروسات. ومن هذه الإنزيمات القاطعة أو Restriction Nucleases. وتقوم هذه المقصات أو القواطع بقص الـ DNA للفيروس وبذلك يشل عمله ويبطل مفعوله. وبما أن هذه المقصاة قد تشكل خطراً على البكتيريا نفسها في قصها الـ DNA الخاص بها، فإن البكتيريا تقوم بتحويل أجزاء من الـ DNA الخاص بها عن طريق إضافة مجموعة الميثيل (Methyl) إلى بعض القواعد النيتروجينية من نوع الأدينين أو السيتوسين (Methylation at an A or a C residue) فلا يستطيع المقص أو القاطع من قص الحمض النووي الخاص بالبكتيريا. وعند اكتشاف هذه القواطع في السبعينيات الميلادية (Boyer, 1971) بدأ العلماء في استخدامها مقصات لقص الـ DNA. وفي سنة 1973 تم إنتاج أول جزيئات للحمض النووي التركيبي الـ DNA باستخدام خواص لإنزيمات القاطعة وقدرة إنزيم الربط على توصيل قطع DNA مع بعضها بواسطة العالمين ستانلي كوهين وهيربرت بوير (Cohen, et al. 1973). ويوجد حالياً أكثر من مائة نوع من هذه المقصات (الفصل 1999; عبد الرحيم أحمد وآخرون, 2001). وتقسم هذه المقصات إلى نوعين رئيسيين، النوع الأول يقص شريط DNA المزدوج بشكل رأسي مستقيم Blunt ends والنوع الثاني يقص بشكل متعرج Staggered cuts بالتالي يجعل طرفي الـ DNA المقطوع مادة قابلة "للزق" قطعة غريبة insert من DNA فيها. بلصق قطعة من الـ DNA في داخل الفراغ الناتج من القطع ينتج لنا قطعة مركبة من قطعتين مختلفتين من الـ DNA وهذه القطعة تسمى الـ DNA مهجن أو Recombinant DNA (Harisha, 2007; Nair, 2008) ولكن كيف يتعرف الإنزيم القاطع على المكان المفترض أن يحدث القطع فيه؟

كل إنزيم قاطع يعتبر عبارة عن مقص خاص لقطع الـ DNA في نقطة محددة. ويتعرف الإنزيم القاطع على مكان القطع حسب تسلسل الـ DNA للقطعة. فكل إنزيم قاطع يقطع في تسلسل محدد. فمثلاً الإنزيم القاطع المعروف بالهيبا واحد (Hpa I) يقطع عندما يجد 6 من الأحماض النووية في هذا التسلسل (GTTAAC) بينما الإنزيم القاطع إيكو آر واحد (Eco RI) يقطع عندما يجد 6 من

الأحماض النووية في هذا التسلسل (GAATTC). وللمعلومية فان هيبا واحد سمي بهذا الاسم لأنه يوجد في بكتيريا الهيموفلس بارا أنفلونزا *Hemophilus parainfluenzae* وهذا الإنزيم يعتبر من الإنزيمات التي تقطع بشكل رأسي مستقيم. بينما إنزيم الإيكو آر واحد فهو مأخوذ من بكتيريا الإيكو كولي *Escherichia coli*، ويعتبر من الإنزيمات التي تقطع بشكل متعرج James (Watson, 1991; Harisha, 2007).



شكل 1: آلية تطبيق هندسة الجينات لإنشاء الحامض النووي المهجن (Recombinant DNA)

ثانياً: نقل القطعة المهجنة والتي هي بداخل الناقل إلى خلية حية: يعتمد النسخ باستخدام الخلايا الحية على قدرة القطعة المراد نسخها على الانقسام أو التكاثر الذاتي عندما توضع داخل الخلية الحية. ولا شك أن قطع الـ DNA العادية ليس لديها القدرة على التكاثر الذاتي ولذلك فان العلماء قاموا بتجاوز هذا الأمر بأن ادخلوا القطعة التي يريدون نسخها في ناقل من النواقل المعروفة بقدرتها على التكاثر الذاتي (Pamela, 1993). والناقل أو "الفيكتور" هي في الغالب فيروسات أو قطع من الحمض النووي وهي موجودة في البكتيريا. كما أن هناك أنواع صناعية تم صنعها في المختبرات الطبية. ومن أشهر الناقلات البلازميد Plasmid،

والبلازميد عبارته عن قطعة من الحمض النووي وهو موجود في البكتيريا خاصة في الإيكولي و *E. Coli* وبعض أنواع الخميرة *Yeast* ولدية القدرة على التكاثر الذاتي وبمعزل من بقية الكروموسومات الموجودة في الخلية. وهي شبيهة بالفيروس الصغير ولكنها لا تحتوي على طبقة خارجية من البروتين. ويوجد على البلازميد جين خاص يكافح المضادات الحيوية كالبنسيلين والتترسيكلين. وهذه الجينات الحامية من المضادات الحيوية تساعد في التعرف وعزل البكتيريا التي تحتوي على البلازميد الذي فيه الجين الذي نوي استنساخه. وهناك ناقلات فيروسية *Viral Vectors* حورت لكي تستطيع حمل كمية أكبر من الـ *DNA*. ومن أشهر هذه الأنواع الفيروسات البكتيرية المعروفة بالفاج *Phage*, وهي عبارة عن قطعة من الـ *DNA* مغطاة بغلاف بروتيني. ومن أشهر أنواع الفيح ما يسمى بفيح لمد *lambda phage* وهو فيروس موجود في الإيكولي *E. coli*. وهذا النوع من الناقلات تستطيع أن تحمل قطعة من الـ *DNA* حتى غاية واحد كيلوبيز (bp) (1000). ولكن نظراً للحاجة إلى نقل أحجام أكبر من الـ *DNA* فقد قام بعض العلماء بتحويل بعض الناقلات الطبيعية لكي تقوم بهذه المهمة. ويوجد حالياً ناقلات على شكل كروموسوم ومن هذه الأنواع ما يعرف بـ ألياك أو كروموسوم الخميرة الصناعي (*Yeast Artificial Chromosomes / YAC*) والذي يستطيع نقل أكثر من 500 كيلوبيز (500 kb). وبغض النظر عن نوع الناقل فإن طريقة إدخال قطعة الـ *DNA* المراد نسخها إلى الناقل تقريباً واحدة. فبعد أن يتم تحديد القطعة المراد نسخها يضاف إليها إنزيم قاطع محدد وليكن مثلاً إنزيم (أ) فيقوم هذا الإنزيم بقطع *DNA* في مكان محدد حسب التسلسل النووي. يضاف الإنزيم نفس للناقل والذي يقوم بقطعة أيضاً في التسلسل النووي نفسه. ثم تضاف القطع المراد نسخها بعد قطعها بالإنزيم القاطع إلى الناقل المقطع. فتتداخل التسلسلات النووية بين الناقل وبين قطع الـ *DNA* المراد نسخها. وينشأ من ذلك قطعة مهجنة من الناقل وبداخلها القطعة المراد نسخها. ويضاف إنزيم يسمى اللاصق *Ligase* لكي يحول الترابط بين قطعة الـ *DNA* والناقل إلى رابطة قوية *Covalent Bond*.

ثالثاً: اختيار المستعمرات البكتيرية التي تحتوي على الناقل والقطعة المهجنة

في الغالب تستعمل البكتيريا خاصة النوع المعروف الاي كولي *E. Coli* في عملية الزراعة وذلك لسهولة إدخال الناقل إليها، وإلى سرعة انقسامها (تنقسم البكتيريا تقريباً كل 20 دقيقة)، إضافة إلى توفر طرق الاختيار خاصة التي تعتمد على مقاومة المضادات الحيوية. ويدخل البلازميد أو الفيح تلقائياً إلى داخل البكتيريا بينما الناقلات الأخرى تحتاج إلى مساعدة، وفي العادة تغيير تركيز الأملاح المحيطة بالبكتيريا أو تعريض الجدار المحيط بالبكتيريا إلى نبضة كهربائية يسمح بدخول الناقلات (Nair, 2008). ومع تكاثر الخلايا البكتيرية وتكاثر البلازميد التي بداخلها ينتج لدينا أعداد كثيرة من المستعمرات البكتيرية وبها البلازميد المهجن. ولكن قد يكون في داخل الطبق الذي زرع فيه البكتيريا بعض البكتيريا التي لا تحتوي على البلازميد المهجن ولكي يمكن التعرف على البكتيريا التي تحتوي على البلازميد المهجن فإنه في العادة يت القيام باستعمال ناقلات عليها جينات واقية من المضادات الحيوية، كالجين الواقي من المضاد الحيوي امبيسيلين أو التترسيكلين. والمضاد الحيوي سيمنع تكاثر أي خلية بكتيرية لا تحتوي على البلازميد المهجن والذي عليه الجين الواقي من المضاد الحيوي (Cohen, et al., 1973).

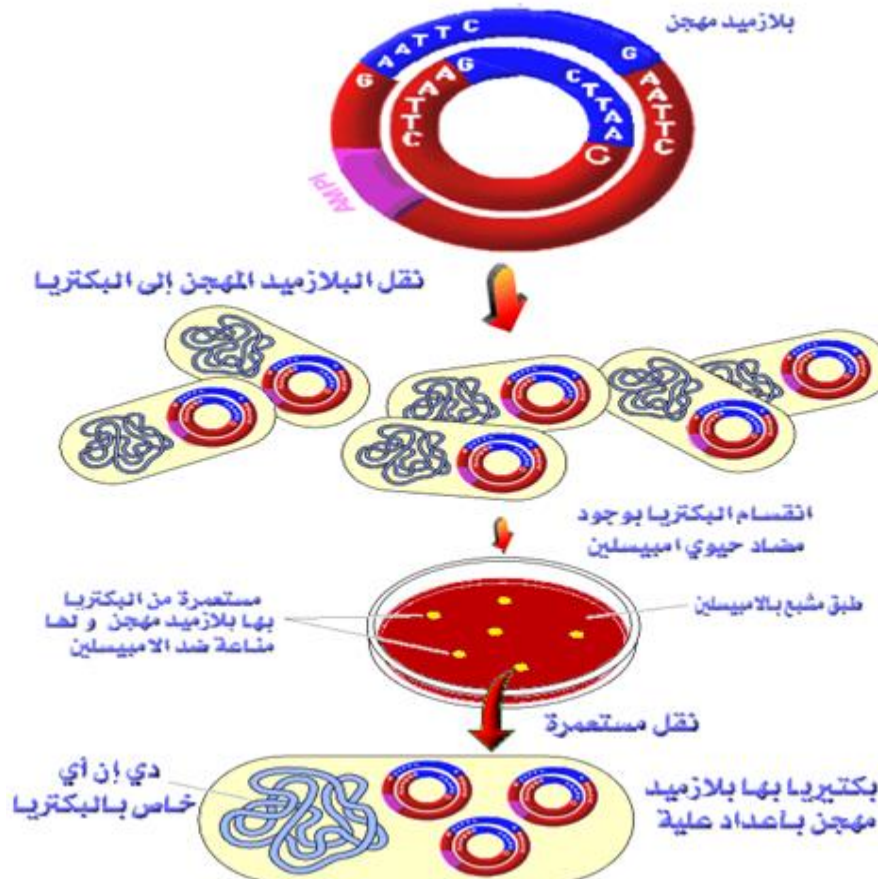
رابعاً: استخراج القطع المهجنة واستخراج *DNA* منها بكميات كبيرة.

بعد أن يُتعرف على المستعمرات التي تحتوي على البلازميد المهجن فإنه يمكن نقلها إلى طبق جديد ويحافظ عليها ويغذيها لكي تستمر بالتكاثر. وهذه البكتيريا تكون فيها أعداد كثيرة من البلازميد وبذلك تنتهي عملية النسخ ويستفاد من هذه القطع المنسوخة في القيام بالمزيد من البحوث أو التجارب عليها كإنتاج مكتبة من *DNA* أو محاولة استنتاج التسلسل النووي للقطعة. كما يمكن تحويل هذه العملية بحيث يحتوي البلازميد على قطعة من الـ (complementary DNA)

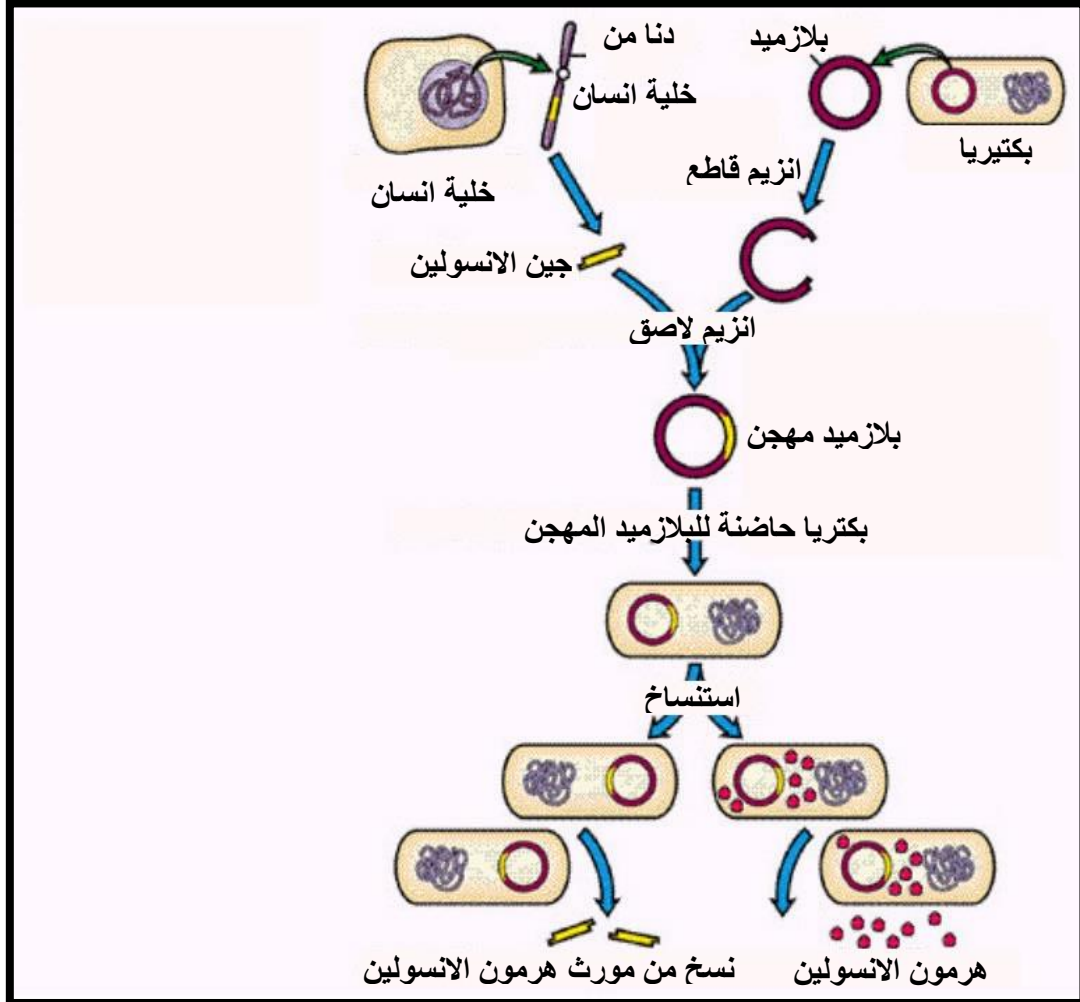
cDNA بدلاً من الـ DNA ومن ثم تحويل المراحل الأخيرة من الزراعة لإنتاج بروتين. وهذه الطريقة هي التي تستعمل في إنتاج بعض الهرمونات كهرمون النمو. والشكل 2 يوضح عزل جين مرغوب فيه من الخلية وإدخال (غرس) هذا الجين في البلازميد وتعرف هذه العملية بالاستنساخ الجيني gene cloning أو الجزئي. والجين المستنسخ يمكن نقله إلى خلايا بكتيريا أخرى لتصبح قادرة على معالجة المخلفات، أو يمكن نقله إلى خلايا نباتية لإنتاج نباتات تقاوم الآفات مثلاً. ويمكن بعد تنمية خلايا البكتيريا في مفاعلات حيوية Bioreactors للحصول على البروتين الناتج والذي قد يكون له أهمية طبية (مثل إذابة الجلطات من شرايين القلب) أو إنتاج جليد اصطناعي على درجة حرارة مرتفعة لممارسة رياضة التزلج في الصيف أو على خط الإستواء (وجيه، 2004; باعشن والفيفي، 2005).

أهم تطبيقات التقنية الحيوية في مجال الصناعات الدوائية:

في الأعوام العشرة الأخيرة من القرن العشرين تزايد الاهتمام بتطبيقات هندسة الجينات في الصناعات الدوائية، خاصة بعد أن عرفت مواقع جينات عدّة في كائنات حية مختلفة ومن ثم أصبح ممكناً عزلها وهندستها جينياً ونقلها إلى كائنات جديدة. إن التطور في هذا المجال له أبعاده الاقتصادية الكبيرة، من حيث تطوير أنواع جديدة من الأدوية والمستحضرات الطبية، اعتماداً على التكنولوجيا الحيوية وهندسة الجينات. فمثلاً أحدث إنتاج الأنسولين البشري عام 1982 (Tof, 1994) عن طريق الكائنات الدقيقة بعد إدخال جين الأنسولين إلى داخلها ثورة كبيرة في علاج مرض السكري. وباستخدام التكنولوجيا نفسها أمكن إنتاج علاجات لكثير من الأمراض المستعصية والخطيرة التي كان يصعب علاجها.



شكل 2: الاستنساخ الجيني gene cloning: يوضح نقل البلازميد المهجن إلى داخل البكتيريا ليتضاعف مع نمو وتكاثر البكتيريا



شكل 3. إنتاج الانسولين البشري بواسطة البكتيريا المحورة وراثياً

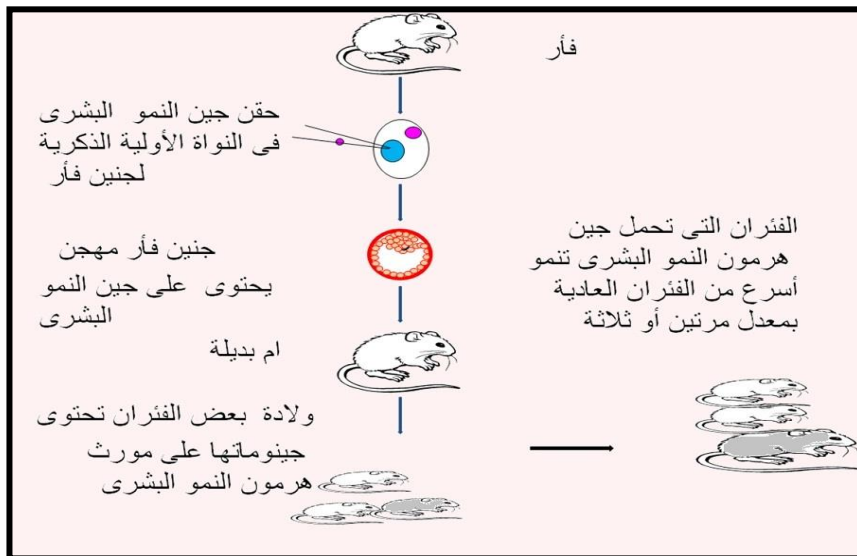
تطبيقات التقنية الحيوية في المجال البيئي:

تستخدم التقنيات الحيوية والكائنات الدقيقة المحورة وراثياً للمساهمة في تقليل التلوث البيئي عن طريق تحليل المواد السامة وغيرها من المواد الملوثة للتربة والمياه وفي مقدمتها البترول ومشتقاته. ومن أمثلة ذلك استخدام بكتيريا تتغذى على زيت البترول *oil-eating bacteria* ومن أهمها البكتيريا *Alcanivorax borkumensis* وهذه البكتيريا تستطيع أن تعيش على الهيدروكربونات في زيت البترول مصدراً وحيداً للكربون. ولقد تم في 2006 تحديد التابع النيوكليوتيدي لجينوم هذه البكتيريا (Schneiker et al., 2006).

ومن تطبيقات التقنية الحيوية لحماية البيئة إنتاج الوقود الحيوي Biofuel من تخمر السكريات بواسطة الخميرة *Yeast*. وتساهم هذه التقنية في توفير وقود صديق للبيئة *Eco-friendly fuel* ولكن استعمال المواد الغذائية كقصب السكر والذرة لإنتاج الوقود الحيوي سوف يرفع من سعر المواد الغذائية ولذلك لا يجب أن تنافس السيارات الإنسان على الغذاء. ويحاول العلماء الآن إنتاج الجيل الثاني من الإيثانول الحيوي من السليلوز المتوفر بكثرة في جدر النباتات والمخلفات الزراعية.

الحيوانات المتحورة (Transgenic) Animals

هي كائنات تم تعديل صفاتها الوراثية باستخدام تقنيات الهندسة الوراثية. وتسمح الهندسة الوراثية بنقل الجينات من صنف إلى آخر قد لا يمت إليه بقرابة وذلك بهدف تعديل أو إضافة صفة وراثية لم تكن لديه سابقاً. ويفضل في حالة إنتاج الحيوانات المتحورة وراثياً أن تحتوي كل خلايا الكائن على الجين المنقول، فوجود الجين في الخلايا الجنسية للكائن يمكن أن ينتقل إلى الأجيال اللاحقة خاصة عند استخدام الكائن فترة زمنية طويلة. ولهذا يتطلب إدخال الجينات في مرحلة مبكرة جداً من مراحل تطور الخلية مثل مرحلة تكوين الزيجوت. وإذا تأخر الإدخال يتكون ما يعرف بـ *mosaic embryo* الجنين التي يتكون فيها عدد قليل من الخلايا الحاملة للجين، وهناك عدة طرق معروفة لإدخال الجينات إلى الأجنة من ضمنها التحوير المباشر أو الإصابة الفيروسية للخلايا الإنشائية الجينية (stem cell) ونقلها في الجنين في طور البلاستوبلاست *blastocyst*، أو الإصابة الفيروسية المبكرة لأجنة، أو الحقن الدقيق المباشر للـ DNA في الزيجوت أو في الخلايا الجنينية المبكرة (Hammer, 1985). ولقد تم حتى الآن إحراز تقدم كبير عن طريق حقن الـ DNA في أحد الأنوية الأولية *bronuclei* في الخلية المخصبة قبيل تكوين الزيجوت الثنائي، وهذه الطريقة هي التي أنتج بها الفأر العملاق في بداية الثمانينات والذي يعد أحد المحطات المهمة لتطور تكنولوجيا الهندسة الوراثية فيما بعد (Gordon, et al. 1980). وشملت التجارب لإنتاج الفأر العملاق وضع نسخة من جين هرمون النمو البشري (السوماتوتروبين البشري) تحت سيطرة محفز جين الميتالوثيونين (*metallothioni, mMT*) للفأر المنزلي العادي. وتم حقن قطعة من بلازميد تركيبية تحمل هذا الجين في البويضات المخصبة من الأنثى، ثم زرعت البويضات المخصبة الناتجة عن هذه العملية في إناث مهيئه هورمونياً لاستقبال هذه البويضات (تعرف بالأم البديلة *Surrogate*). والفئران التي تحمل جين هرمون النمو البشري نمت أسرع من الفئران العادية بمعدل مرتين أو ثلاث ووصل حجمها أكبر من حجم الفئران العادية بمرتين. وتعتبر الدراسات المتعلقة بالتحوير من أهم حقول أبحاث الهندسة الوراثية التي نأمل أن تمدنا بالمعلومات القيمة، فمن خلال عملية زرع الجينات في الأجنة أمكن دراسة مظاهر التطور لظهور جين معين في نسيج محدد مثل استنساخ جينات ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* التي أنتجت عشائر متحورة تحويراً دائماً وبهذا أصبحت ذبابة الفاكهة التي كانت تمثل الشريك المهم في حقل دراسة الوراثة التقليدية وتستخدم الآن على المستوى الجزيئي باستعمال أرقى أنواع تكنولوجيا الجين (Fish et al., 2007).



شكل 4: طريقة إنتاج الحيوانات المحورة وراثياً (Transgenic) عن طريق حقن الجينات في الأجنة الأولية

يعتبر إنتاج الحيوانات المتحورة وراثياً هو أحد المظاهر المعقدة لتطبيقات الهندسة الوراثية ليس فقط لصعوبة التقنية ولكن أيضاً لوجود مشكلات اخلاقية مترتبة عليها. فرغم قبول عدد كبير من الناس بأهمية تحوير البكتيريا والفطريات والنباتات فإن تقبل كل ما يتعلق بتحويل الحيوانات خاصة الثدييات يبدو أنه أمر لازال يحتاج إلى حوارات هادئة وهادفة بين جموع العلماء وعامة الناس، لأنه سوف يمثل أحد أهم التحديات الكبرى في الأخلاق العلمية على مدى السنوات المقبلة.

والتجارب تجري حالياً على قدم وساق لتحويل حيوانات المزرعة إلى مصانع بيولوجية تنتج في ألبانها بروتينات صيدلانية مفيدة، والبدية كانت كالعادة مع الفئران حينما تم إدخال الجين الذي يشفر لهرمون النمو coding for hGH البشري في جينوم الفئران، وبالفعل تمكنت الغدد الثديية في الفئران من التعبير عنه وإفراز الهرمون البشري في ألبانها ((Takahashi et al., 1999)).

وتوالت التجارب منذ ذلك الحين على إدخال جينات موجهة Genes with site Directed promoters في حيوانات المزرعة لإنتاج ببتيدات وبروتينات صيدلانية في ألبانها، وحينما تتزاوج هذه الحيوانات فإنها تمرر جيناتها لأبنائها، فنتج الإناث ألباناً تحتوي على هذه المركبات. وفي منتصف الثمانينات من القرن الماضي ظهر أول تقرير (Hammer et al., 1985) يصف تكوين حيوانات عبر جينية من حيوانات المزرعة (أرانب، أغنام، خنازير). وتوالت التجارب في هذا المجال لتشمل الماشية (Mcpherron and Lee, 1997) والدجاج ((Harvey et al., 2002)) و35 نوعاً من الأسماك (Guillen et al., 1999). ويتوفر الآن عدد كبير من تطبيقات الهندسة الوراثية على دراسة تركيب وظهور الجين أو تعبيره في خلايا الحيوانات، وهذا المجال في حالة تطور وتزايد مستمرين مثلما يحدث في أبحاث السرطان التي تحظى باهتمام مكثف وتطبيقات واسعة لهذه التكنولوجيا، أما في حقل إنتاج البروتين فيتم الآن تصنيع البروتينات التركيبية recombinant المشتقة من الثدييات باستخدام زراعة الخلايا التي تمثل عوائل أو مصانع لظهور الجينات المنتجة لهذه البروتينات، وهو المجال الذي يعتبر الآن من أهم تطبيقات الهندسة الوراثية في الحيوانات. ولا يحظى استخدام كل من النباتات والحيوانات المتحولة وفحص الجينوم البشري والعلاج الجيني باهتمام العلماء فقط وإنما باهتمام عامة الناس، وما يبقى إلا أن نرى ما إذا كان باستطاعتنا تطويع هذه التكنولوجيا لصالح الإنسانية وتجنب الاستخدام السيئ الذي غالباً ما يصاحب كل الإبداعات العلمية الحديثة.

الاستنساخ: Cloning

الاستنساخ في البيولوجيا هو إنتاج مجموعة من الكائنات الحية لها نسخة طبق الأصل من المادة الوراثية وتحدث في الطبيعة عندما تقوم كائنات حية كالبكتيريا والحشرات أو النباتات بالتكاثر بدون تزاوج. أما في مجال التكنولوجيا الحيوية (البيوتكنولوجي) فهو العملية المستخدمة لنسخ أجزاء من الحمض النووي الريبي الـ DNA، أو نسخ خلايا، أو كائنات حية كاملة. فبجانب تقنية نسخ الحمض النووي، هناك نوعان آخران للاستنساخ هما الاستنساخ العلاجي therapeutic cloning والاستنساخ التكاثري reproductive cloning. فالاستنساخ العلاجي يقصد به استنساخ كائنات حية لأخذ خلايا جذعية Stem Cells لا يسمح لها للوصول إلى تخليق كائن حي كامل. وأهمية هذه الخلايا تنبع من قدرة هذه الخلايا على إنتاج أي خلايا أو أعضاء كالكلية والكبد والخلايا الدموية والتي يرجى استخدامها لعلاج الكثير من الأمراض التي لا يوجد لها علاج شاف (Glass et al., 2010). أما أكثر أنواع الاستنساخ شهرة فهو المعروف بالاستنساخ التكاثري أو بنقل الأنوية عن طريق زرع خلية عادية في بويضة أفرغت من الكروموزومات، أي من الإرث الجيني، ثم ملؤها بخلية أخرى. عدد الكروموزوماتها كاملة، من كائن مكتمل النمو، تحمل صفاته الوراثية وزرعها في رحم أنثى بالغة، لتأتي النتيجة جنيناً أو مولوداً مستنسخاً عن صاحب الخلية المزروعة. وأول من نجح في استخدام هذه التقنية هو الدكتور إيان ويلموت وفريقه البحثي بالتعاون مع شركة في

سكوتلندا، حيث أنه في شهر فبراير من عام 1997 أعلن فريق وليموت عن ولادة دوللي وهي نعجة لها التركيب الجيني نفسه الذي تحمله أمها (Wilmot et al., 1997). وكما هو معلوم فإنه لو تم إنتاج دوللي طبيعياً أي من أب وأم لكان نصف مادتها الجينية من الأب والنصف الآخر من الأم. وهذا هو السبب في عدم التشابه المطلق بين الآباء والأبناء، لأن الأبناء يحملون خليط من صفات الأب والأم. ولكن في حالة دوللي فالأمر يختلف، حيث أن مادتها الجينية جاءت من الأم فقط وليس لها أي مادة جينية من طرف آخر ولهذا السبب تعتبر دوللي نسخة مطابقة لأمها. وبهذا تعتبر دوللي بدون شك أشهر نعجة في التاريخ، وصورها احتلت أغلفة أشهر المجلات العلمية مثل التايم والنيوزويك. والذي يميز دوللي أنها كانت أول مخلوق حي يستنسخ من خلية متخصصة (خلية ثدى متخصصة). وقبل دوللي كان هناك شبه اقتناع بأن الخلية المتخصصة لا يمكن أن تصبح خلية مولدة من جديد (reprogrammed) وتنتج خلايا متخصصة جديدة. ولكن عندما تم الإعلان عن دوللي أصبحت هذه الفكرة حقيقة علمية.

النباتات المتحورة (Transgenic) Plants

يمكن تعريف المحاصيل المحورة (المعدلة) وراثياً بأنها تلك المحاصيل المطورة عن طريق إدخال جينات غريبة إليها لتحسين صفاتها الوراثية مثل مقاومتها للأمراض والحشرات وتحملها للظروف البيئية القاسية مثل قلة المياه وزيادة نسبة الملوحة في التربة (Vaecl et al., 1987)، إضافة إلى إنتاج هذه المحاصيل بكميات وفيرة وزيادة القيمة الغذائية لها (James, 1996). ويتم إنتاج النباتات المعدلة وراثياً في المعامل بواسطة تحويل البنية الوراثية، غالباً من خلال إضافة واحد أو أكثر من المورثات (الجينات)، من جينوم نبات آخر باستخدام أساليب وفنيات الهندسة الوراثية. وغالبية النباتات المعدلة وراثياً يتم إنتاجها بإحدى طريقتين: أما مباشرةً بواسطة إطلاق الجين gene gun، أو بطريقة الأجروباكتريم (Shrawat and Iorz, 2006).

والأجروباكتريا *Agrobacterium tumefaciens* طفيليات نباتية تقوم طبيعياً بنقل الجينات إلى النبات حيث يوجد داخل خلية الأجروباكتريوم (بالإضافة إلى الكروموسوم الدائري) بلازميد حلقي ثنائي الشريط، يعرف بإسم بلازميد إحداث الأورام Tumor-inducing or Ti-plasmid. وقد اتضح أن هذه الأورام تكون نتيجة غرس قطعة DNA من T-plasmid في كروموسوم النبات المصاب تعرف هذه القطعة باسم T-DNA. وهذه القطعة تشفر لتخليق الهرمونات النباتية الاكسين Auxin والسيبتوكينين Cytokinin وهي التي تجعل الخلية النباتية تنقسم بدون أي تحكم فتتضاعف بذلك الأورام السرطانية على النبات (وجبه، 2004). فعندما يُستخدم ال T-plasmid في الهندسة الوراثية، يتم إزالة أو محو جينات إحداث الورم من منطقة ال T-DNA من البلازميد النباتي ويحل محله المورث (الجين) الغريب المرغوب استخدامه هنا. وتعرف هذه العملية بنزع السلاح وبذلك لن يتكون الورم السرطاني على النبات. وبذلك يمكن إدخال الجين المرغوب إلى داخل كروموسوم النبات بدل من جينات إحداث الورم. وتعمل تلك الطريقة خاصةً بصورة جيدة مع النباتات ثنائية الفلقة منها البطاطس، الطماطم، والتبغ. إلا أن طريقة عدوى الأجروباكتريا تكون أقل نجاحاً في حالات المحاصيل ومنها القمح والذرة.

أما في طريقة إطلاق الجين biolistic method، يتم ربط الحمض النووي المطلوب نقله إلى النبات بجسيمات الذهب الصغيرة أو التنجستين والتي يتم "إطلاقها" أو "ضخها" بعد ذلك إلى داخل النسيج النباتي أو الخلايا النباتية الفردية، وذلك تحت ظروف ضغط عال (Qaim, 2010; Field areas, 2009). وتخترق الجسيمات المتسارعة كلاً من جدار وغشاء الخلية. ثم يفصل الحمض النووي عن المعدن ويندمج ضمن جينوم النبات داخل النواة. تم تطبيق تلك الطريقة بنجاح في العديد من المنتجات الزراعية، وبخاصةً تلك النباتات أحادية الفلقة كالقمح أو الذرة، والتي تُعد طريقة التحول الجيني باستخدام الأجروباكتريا أقل نجاحاً معها (Shrawat and Loiz, 2006). إلا أن

أكثر المساويء الظاهرة والرئيسية لتلك الطريقة تتمثل في الضرر الخطير الذي يمكن أن تُحدثه للنسيج الخلوي. وشهد العام 2006 زيادة هائلة في المساحات المزروعة بالمحاصيل المحورة وراثياً (http://www.pi.csiro.au/enewsletter). ومن أهم المحاصيل المنتجة بالتكنولوجيا الحيوية: فول الصويا حيث يزرع في العالم حالياً حوالي 58.6 مليون هكتار، والذرة حيث تبلغ المساحة المزروعة 25.2 مليون هكتار، ايضاً يزرع نحو 13.4 مليون هكتار بالقطن المحور وراثياً (http://www.fbae.org/Channels/Views/indian). بالإضافة الى ذلك هناك مساحات صغيرة تزرع فيها شتول البطاطا والبابايا التي أدخلت فيها جينات لتأخير النضج ومقاومة الفيروسات. وفي جنوب شرق اسيا هنالك إزدياد مضطرد في المساحات المزروعة بالأرز الذهبي. فالأرز العادي فقير في محتواه من فيتامين A وهو فيتامين مهم للإبصار ويكون هذا الفيتامين ناقصاً عند أطفال جنوب شرق اسيا الذين يعتمدون على الأرز كغذاء رئيس. أما الأرز الذهبي (Golden Rice) الذي تم إنتاجه عن طريق التقنية الحيوية فهو غني بفيتامين A وذلك بعد نقل الجين المسئول عن تخليق الكاروتين من نبات النرجس البري (Daffodil) ذي الأزهار الصفراء وفي جسم الإنسان يتحول الكاروتين إلى فيتامين A (Ye, et al., 2000).

الخاتمة

إن الثورة التي شهدتها التكنولوجيا الحيوية في السنوات الأخيرة تبشر بنقل الظروف المعيشية للإنسان إلى آفاق غاية في الاتساع وحافلة بالتطبيقات التي تعود بالفائدة على الإنسانية، فالدول مدعوة للاهتمام الشديد في هذه التطبيقات وإعطائها أولوية متقدمة في سياساتها التنموية وتوفير الموارد المالية والبشرية للاستثمار فيها بصورة جديّة. لذلك سعت وتسعى كثير من الدول المتقدمة والنامية إلى وضع خطط استراتيجية قريبة وبعيدة المدى لخوض غمار هذه التقنية وتحصيل أكبر قدر من فوائدها الاقتصادية، الصحية، الزراعية، والبيئية. ومن هذا المنطلق على جامعاتنا العربية وضع الخطط والبرامج لتضمين مادة التقنية الحيوية ضمن مناهج الكليات العلمية المعنية بإعداد طلاب مؤهلين لخوض غمار ثورة التقانة الحيوية والهندسة الوراثية، التي يعجز الخيال العلمي عن تصورها أو تصور تأثيرها على حضارة الإنسان، وعلى الصحة والزراعة والصناعة وكل وجوه الحياة على الأرض وذلك بعد أن نجح العلماء - ولأول مرة في التاريخ - في التحكم في مادة الحياة وهي الجينات، وبالتالي التحكم في الصفات الوراثية للكائنات الحية.

المراجع

- أحمد يوسف المتينى. مدخل الوراثة الجزيئية. (1994). منشأة المعارف. الأسكندرية. جمهورية مصر العربية.
- السيد السيد وجيه. التكنولوجيا الحيوية وتطبيقاتها الزراعية. (2004). دار الوفاء لندنيا الطباعة والنشر. الأسكندرية. جمهورية مصر العربية.
- باعشن، نبيه، أبوخطوة، أحمد نبيل (1406 هـ). مقدمة علم الحياة (التنظيم والتوجيه). دار البلاد، جدة، المملكة العربية السعودية.
- نبيه بن عبد الرحمن باعشن وزراق بن عيسى الفيقي. مقدمة علم الحياة. الجزء الأول (2005). مؤسسة عكاظ للصحافة والنشر المملكة العربية السعودية.
- عبد الحسين الفيصل. الهندسة الوراثية. (1999). دار الشروق للنشر والتوزيع. الأردن.
- عبد الرحيم أحمد ومحمود رفعت وصلاح جريش. الوراثة والهندسة الوراثية. (2001). جامعة قناة السويس. الإسماعيلية. جمهورية مصر العربية.

- Boyer H W (1971). "DNA restriction and modification mechanisms in bacteria". *Annu. Rev. Microbiol.* **25**: 153–76.
- Charlotte K O and Paul F L. (2004). *Genes and DNA*. Colombia University Press, USA.
- Cohen, S.; Chang, A.; Boyer, H.; Helling, R. (1973). "Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro". *Proc Nat Acad Sci* **70** (11): 3240–3244.
- Crick, F.H.C. (1958): On Protein Synthesis. *Symp. Soc. Exp. Biol.* XII, 139-163.
- Field areas (2009). Genetically modified plants: Global cultivation on 134 million hectares *GMO Compass*, March 29, 2010. Retrieved August 11, 2010.
- Fish, M P; Groth, A C; Calos, M P and Nusse R. (2007). Creating transgenic *Drosophila* by microinjecting the site-specific phiC31 integrase mRNA and a transgene-containing donor plasmid. *Nat. Protoc.*, 2(10): 2325 -31.
- Florey, H W. (1945). Use of Micro-organisms for therapeutic purposes. *Br Med J.* 2(4427): 635-642.
- Glass C E, Singal P K, Singla D K. (2010). Stem cells in the diabetic infarcted heart. *Heart Fail Rev*, 15(6): 581-588.
- Gordon J W, Scangos G A, Plotkin D J, Barbosa JA, Ruddle F H (1980). Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* 77: 7380-7384.
- Guillén I I, Berlanga J, Valenzuela CM, Morales A, Toledo J, Estrada M P, Puentes P, Hayes O, de la Fuente J. (1999). Safety evaluation of transgenic tilapia with accelerated growth. *Marine Biotech.*, 1:1-14.
- Harisha, S. (2007). *Biotechnology procedures and experiments handbook*. Infinity Science Press L L C, Hingham, M A, USA.
- Harry LeVine III. (2006). *Genetic engineering: A reference handbook*. ABC-CLIO Santa Barbara California, USA.
- Hartel D L and Jones, E W. (2006). *Essential genetic: A genomics perspective*. 4th edition. Jones and Bartlett Publishers, M A, USA.
- Harvey A J, Speksnijder G, Baugh L R, Morris J A, Ivarie R. (2002). Expression of exogenous protein in the egg white o transgenic chickens. *Nature Biotech.* 20 (April): 396-399. Abstract.
- http://www.pi.csiro.au/enewsletter/PDF/PI_info_Cowpeas.pdf
- http://www.fbae.org/Channels/Views/indian_bt_brinjal_in_public.htm
- James Clive (1996). *Global Review of the Field Testing and Commercialization of Transgenic Plants: 1986 to 1995*. The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications. accessed 17 July 2010.

- James Watson, Michael Gilman and Mark Zoller. (1991). Recombinant DNA. Cold Spring Harbor Laboratory, USA.
- Lo D, Pursel V, Linton P J, Sandgren E, Behringer R, Rexroad C, Palmiter R D, Brinster R L. (1991). Expression of mouse IgA by transgenic mice, pigs and sheep Euro. J. Immunology, 21: 1001-1006.
- Mcpherron, A C and Lee S J. (1997). Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457.
- Nair, A J. (2008). Introduction to biotechnology and genetic engineering. Infinity Science Press LLC, Hingham, MA, USA.
- Nirenberg M, Caskey T, Marshall R, Brimacombe R, Kellogg D, Doctor B, Hatfield D, Levin J, Rottman F, Pestka S, Wilcox M, Anderson F. (1966). The RNA code and protein synthesis. Cold Spring Harb Symb Quant Biol, 31:11-24
- Pamela Peters. (1993). Biotechnology: A guide to genetic engineering. Wn.C. Brown (WCB) Publishers.
- Qaim, Matin. (2010). The Benefits of Genetically Modified Crops—and the Costs of Inefficient Regulation Resources for the Future, April 2, Retrieved August 11, 2010.
- Robert Schleif. (1993). Genetics and molecular biology. The Johns Hopkins University Press Baltimore and London.
- Schneiker S, Martins dos Santos V A, Bartels D, Bekel T, Brecht M, Buhrmester J, Chernikova T N, Denaro R, Ferrer M, Gertler C, Goesmann A, Golyshina O V, Kaminski F, Khachane A N, Lang S, Linke B, McHardy A C, Meyer F, Nechitaylo T, Pühler A, Regenhardt D, Rupp O, Sabirova JS, Selbitschka W, Yakimov M M, Timmis KN, Vorhölter FJ, Weidner S, Kaiser O, Golyshin P N. (2006). Genome sequence of the ubiquitous hydrocarbon-degrading marine bacterium *Alcanivorax borkumensis*. Nat. Biotechnol., 24(8): 997-1004.
- Shrawat, A.; Lörz, H. (2006). "Agrobacterium-mediated transformation of cereals: a promising approach crossing barriers". Plant. Biotech. J., 4 (6): 575–603.
- Takahashi J, Furuhashi Y, Ikeda A, Takahashi M, Iwata H, Kazusaka A, Fujita S. (1999). Characterization of hepatic cytochrome P450 isozyme composition in the transgenic rat expressing low level human growth hormone. Xenobiotica, 29(12): 1203-1212.
- Tof I (1994). "Recombinant DNA technology in the synthesis of human insulin". Little Tree Publishing. <http://www.littletree.com.au/dna.htm>. Retrieved 2009-11-03.
- Vaeck, M.; Reynaerts, A.; Höfte, H.; Jansens, S.; De Beuckeleer, M.; Dean, C.; Zabeau, M.; Montagu, M. V. et al. (1987). "Transgenic plants protected from insect attack". Nature, 328: 33.

- Weiss, B.; Richardson, C C. (1967). "Enzymatic Breakage and Joining of Deoxyribonucleic Acid, I. Repair of Single-Strand Breaks in DNA by an Enzyme System from Escherichia coli Infected with T4 Bacteriophage". Proc. Natl. Acad. Sci., **57** (4): 1021–8.
- Wilmot I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH (1997). "Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells". Nature, 385.
- Ye, X; Al-Babili, S; Klöti, A; Zhang, J; Lucca, P; Beyer, P; Potrykus, I (2000). "Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm". Science, 287 (5451): 303–305.
