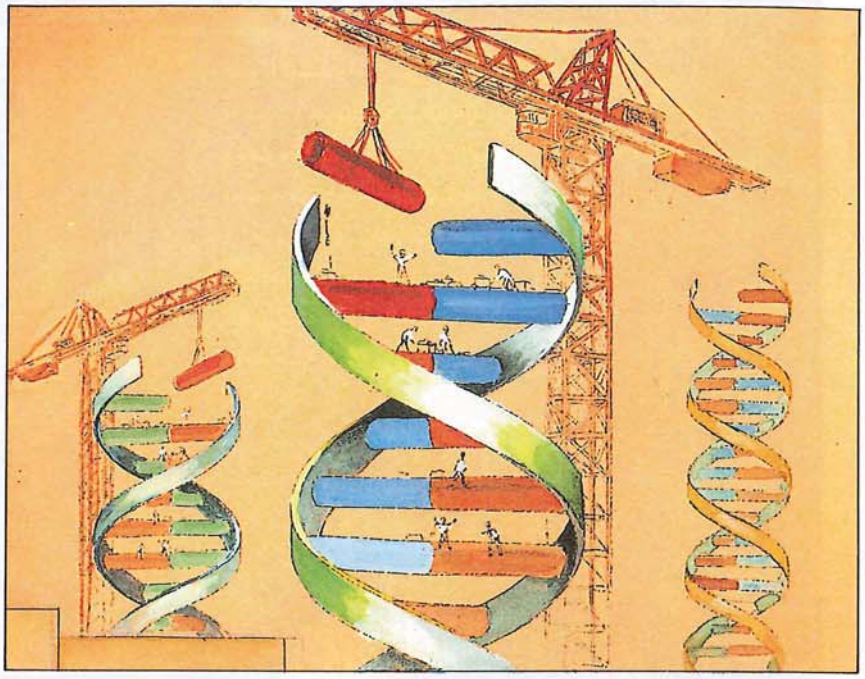


هندسة المورثات وإنتاج المواد الصيدلية

د. محمود محمد العليمي

عكف الإنسان على دراسة قوانين الوراثة ومكونات الخلية المسؤولة عن العوامل الوراثية في خلايا الكائنات المختلفة بدءاً من البكتيريا والمخلوقات الأخرى ذات الخلية الواحدة إلى المخلوقات الأكثر تعقيدا وانتهاءً بالإنسان .

ولقد عرف الإنسان أن المادة الوراثية تكمن فيما يعرف بالكروموسومات .. وأن كل كروموسوم يتكون من العديد من المورثات .. (genes) وكل من هذه المورثات مسؤول عن تصنيع بروتين محدد سواء كان البروتين أحد بروتينات الخلية أو الدم أو أحد الإنزيمات أو أحد الهرمونات مثل الأنسيولين أو أحد البروتينات المسؤولة عن المناعة مثل بروتينات جاما ـ جلوبيولين (Y-globulins) وغير ذلك .

وكما هو معلوم أن كل مورث يتكون من مجموعة من نواتيدات (Nucleotides) الأحماض النووية مرتبة ترتيبا معينا يختص به ذلك المورث ...وعندما يتم تنشيط ذلك المورث فأنه يرتبط به إنزيم يسمى ر.ن.أ. بوليمراز (RNA-Polymerase) الذي يقوم بتكوين جزيء حامض ر.ن.أ. الراسل (Messenger RNA (m-RNA) الخاص بذلك المورث النواتيدات المناسبة .. وتسمى هذه المرحلة « الانتساخ » (Transcription). ثم تلى ذلك مرحلة تصنيع البروتين وهي المرحلة التي يطلق عليها مرحلة الترجمة (Translation) ويتم فيها ترجمة ر.ن.أ. الراسل ، إلى البروتين الخاص به حيث يرتبط جزيء ر.ن.أ. الراسل فيها بالريبوسوم (Ribosome) ويتم فيها ترتيب جزئيات حامض ر.ن.أ. الناقل (transfer RNA (t-RNA) للأحماض الأمنية حسب توافق الرامزة الوراثية (Codon) الموجودة على ر.ن.أ. الراسل ، بذلك يتم تصنيع البروتين المطلوب طبقا للشفرات الوراثية التي تحملها المورثات .

يتضح مما سبق أن كل مورث مسؤول عن تصنيع بروتين نوعي خاص به وسواء أكان هذا البروتين مركب نهائي مطلوب للجسم مثل بروتينات الدم وبروتينات جاما ـ جلوبيولين والهرمونات البروتينية أم كان مركب وسيط في تكوين المركب النهائي مثل الإنزيمات المختلفة .

إنتاج الأدوية

أمكن باستخدام الهندسة الوراثية والتي يطلق عليها أيضا تقنية المورثات تصنيع الكثير من المواد البروتينية الإنسانية الدوائية باستخدام بعض أنواع البكتيريا مثل بكتيريا القولون (E.Coli) أو الخميرة (yeast) كمصانع إحيائية لإنتاج مواد دوائية مثل هرمون الأنسيولين وغيره من الهرمونات البروتينية ، ومثل مواد الأندروفينات (Endorphins) المسكنة للآلام ، ومثل مادة الأنتروفيرون (Interferon) التي تزيد مناعة الجسم ضد الكثير من الفيروسات والأمراض السرطانية ، ومثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (Monoclonal antibody) التي تستخدم في زيادة مناعة الجسم ضد الكثير من الفيروسات والأمراض السرطانية ، ومثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تستخدم في زيادة مناعة الجسم ضد العدوى بأحد البكتيريا أو الفيروسات وفي علاج العدوى بتلك الأحياء الدقيقة ، ويشترط في الأحياء الدقيقة التي تستخدم في أغراض الهندسة الوراثية أن لا تكون من الأنواع المسببة للأمراض .. حتى لاتزداد شراستها بتقنية المورثات المستخدمة في أغراض الهندسة الوراثية .

تتلخص الخطوات الرئيسة لإنتاج أي

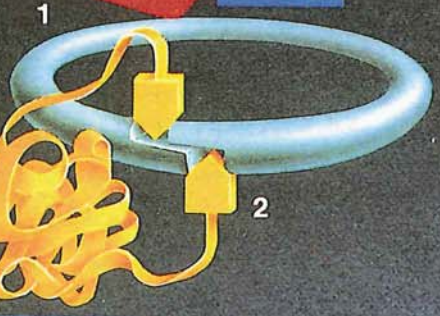
● كيفية تكوين البروتين من المورث .

تقنية المورثات .

يحتوي جزيء د.ن.أ. على التعليمات الوراثية فإذا أمكن إدخال مورث غريب داخل خلية معينة بحيث يمكن فهمه وقبوله من قبل الخلية ، فإن تلك الخلية تبدأ في تحضير البروتين المطلوب الخاص بذلك المورث . وتلعب البلازميدات دوراً أساساً في طريقة إدخال تلك المورثات للخلايا المستقبلة .

البكتيريا

البلازميد

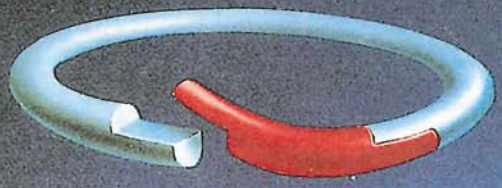


1

2

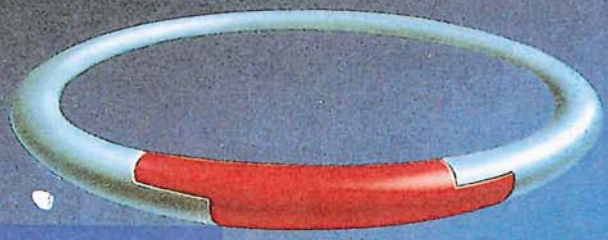
إنزيم أندروستركتيز

ث المراد إدخاله



3

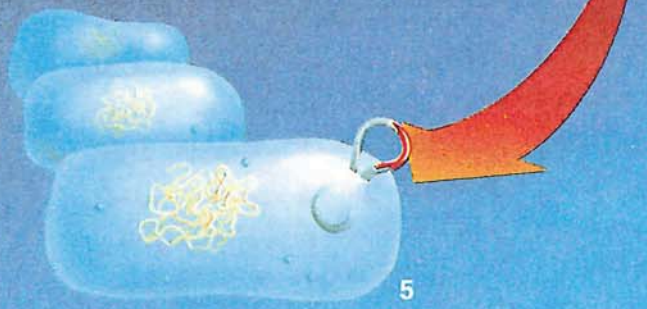
زراعة المورث



جزيء د. ن. أ. المأشوب

4

وهذه البلازميدات هي جزيئات د. ن. أ. دائرية توجد في بعض البكتيريا ويمكن فصلها وتنقيتها ، ويقوم الباحثون باستخدام إنزيم خاص لفتح جزيء البلازميد ثم يتم إدخال المورث ليتكون بلازميد مأشوب يحتوي على ذلك المورث .. ويتم إدخال البلازميد المأشوب للخلية المستقبلة أو المضيفة التي عادة ما تكون بكتيريا أو خميرة .. فإذا قبلت الخلية البلازميد فإنها تبدأ في إكتاره بحيث يشمل المورث الجديد شريطة أن تكون تعليماته الوراثية مفهومة للخلية .



5

دخول البلازميد للخلية المستقبلة (أو المبرمجة)

6

وحيث أن كل بلازميد يحتوي على نسخة من التعليمات الوراثية لعمل البروتين المطلوب تحضيره مثل الأنسولين .. فإن الخلية تطلق اليات تحضير البروتين بها لإنتاج البروتين المطلوب ، ويمكن إكثار هذه الخلايا في مفاعلات حيوية (مخمرات) عالية السعة لإنتاج البروتين المطلوب على مستوى تجاري .

إنتاج البروتين بالخلية المبرمجة

من البروتينات عن طريق الهندسة الوراثية أساسا في عدة مراحل منها : -

١ـ معرفة التركيب الكيميائي للبروتين أي معرفة مكوناته من الأحماض الأمينية ونظام ترتيبها فيه .. وهذا يتم عمله الآن على أي بروتين بعد فصله بطريقة نقية بوساطة جهاز مسلسل الأحماض (Amino-acid sequencer) الأمينية مرتبط بأجهزة حاسبات آلية عالية الكفاءة .

٢ـ تحديد تركيب جزيء حامض ر.ن.أ. الراسل (m-RNA) الخاص بالبروتين المطلوب تصنيعه بوساطة أجهزة دقيقة تعمل بالحاسب الآلي ، ويتكون حامض ر.ن.أ. الراسل من نواتيدات بترتيب يتوافق مع ترتيب الأحماض الأمينية في البروتين المذكور ، وهذه المرحلة عكس عملية الترجمة التي تم تناولها مسبقا .

٣ـ تحديد التركيب الكيميائي بجزيء حامض د.ن.أ. التتميمي (Complimentary DNA C-DNA) وذلك حسب تركيب جزيء حامض ر.ن.أ. الراسل الخاص بالبروتين المذكور ، ويتمثل هذا في تركيب المورث الخاص بالبروتين المطلوب .. ويتم ذلك بعد تحضير حامض د.ن.أ. التتميمي من الأحماض النووية المناسبة بوساطة أجهزة غاية في الدقة والتعقيد تعمل بالحاسب الآلي وترتب ربط النواتيدات ببعضها للحصول على المورث المختص بحامض ر.ن.أ. الراسل وبالتالي بالبروتين المطلوب .. وهذه المرحلة عكس عملية الانتساخ (Transcription) التي ذكرت من قبل .

وحيث أن الحكمة الإلهية اقتضت أن يكون لكل مورث منطقة محفزة (Promotor region) خاصة به ، فإن على الباحثين أن يتعرفوا على تركيب هذه المنطقة التي تتكون من بعض النواتيدات المرتبة بترتيب محدد .. يتم تحضير المورثات بحيث يشمل تلك المنطقة متصلة بالنواتيدات المكونة له .. وعند عملية الانتساخ عند المنطقة المختصرة يرتبط إنزيم ر.ن.أ. بوليمراز ليبدأ المورث عمله في إنتاج ر.ن.أ. الراسل .

٤ـ بعد تصنيع حامض ر.ن.أ.التتميمي (C-DNA) أي المورث المطلوب مع المنطقة المحفزة الخاصة به .. تأتي مرحلة إدخاله أو زراعته في البكتيريا أو الخميرة المستخدمة .. ولابد من وجود ناقل حيوي (Vector) لنقل هذا المورث إلى أي من هذه الأحياء الدقيقة .. وعادة ما يكون هذا الناقل الحيوي بلازميد (مركب د.ن.أ. دائري) يمكن انتقاله من بكتيريا لأخري عند تلامس خلاياها معه ، كذلك يمكن نقل البلازميد إلى خلية ما بطرق عدة منها :-

(أ) تنقية البلازميد ثم إضافته إلى البكتيريا أو الخميرة وحضنه معها لفترة مناسبة في وسط مناسب .

(ب) حقن البلازميد تحت المجهر في نواة الخلية المستقبلة له .

(جـ) تعريض خلايا البكتريا أو الخميرة لجسيمات سريعة مغطاة بالبلازميد يمكن بموجبها وصول البلازميد إلى النواة بعد نفاذه داخل الخلية .

يلي عملية نقل البلازميد عملية إنتخاب (selection) دقيقة لاختيار الخلايا التي تم نقل ودمج البلازميد في مورثات الخلية المستقبلية له .. ويتم ذلك باختبار قدرة الخلايا على انتاج البروتين المطلوب .

إدخال المورث

يتبادر إلى الذهن السؤال عن الكيفية التي يتم بها إدخال المورث المطلوب إلى البلازميد ليكون جزءاً في هذا الناقل الحيوي (البلازميد) ؟ إن الإجابة على هذا السؤال هي المرحلة التي يمكن أن يطلق عليها بحق اسم « الهندسة الوراثية » أو « تقنية المورثات » .

تعتمد معظم الطرق المستخدمة في الهندسة الوراثية على البلازميد المحرض للأورام (Ti-plasmid) الذي يتم الحصول عليه من إحدى بكتيريا التربة « اجروبكتريوم تيوموفيشنز » (*Agrobacterium tumofaciens*) التي تسبب الأورام في العديد من النباتات .. ويتميز البلازميد أنه ينقل جزءاً محدداً من مورثات الخلية المستقبلة له ويحتوي الجزء عادة علي المورث المحرض له بالإضافة إلى مورثات أخرى .

يقوم الباحثون بعد نقل البلازميد على صورة نقية بمعاملته بأنزيم « إندوستركتيز» (Endostrictase) الذي يقوم بفتح جزيء البلازميد الدائري أماكن معينة ليصبح جزيء د.ن.أ. (Linear DNA)، ثم تتم إضافة شاملا المنطقة المحضرة له بعد بنهايات لزجة (sticky ends) إلى د.ن.أ. الخطي الناتج عن فتح البلازميد ويحضن الخليط وينتج عن بلازميدات أو جزيئات د.ن.أ. ما (Recombinant-DNA) .. ويتم فصل البلازميدات بعضها عن بعض للحصول على الجزيء الذي يحتوي على المورث المطلوب في المكان المحدد من البلازميد يتم نقله بعد ذلك ليدمج في مورثات المستقبلة له حيث يتم نقله إليها بالطرق التي ذكرت سالفا .

تتجلى حكمة الله وقدرته بوضوح في عملية صنع المورثات للبروتينات والتحكم بها .. والتي استوعبها العلماء وأدركوها واستخدموها في عمليات الهندسة الوراثية لإنتاج البروتينات الهامة التي ستساعد في علاج بعض الأمراض أو في مساعدة الإنسان على مقاومة الأمراض الخطيرة والسرطانية أو في وقايته من الأمراض المختلفة .. إن العلماء العاملين في الهندسة الوراثية وكذلك جميع العلماء ولتطبيقاتها يزدادون إيمانا بالله وبعلمه الأزلي مصداقا لقوله جل شأنه ﴿ **سنريهم آياتنا في الآفاق وفي أنفسهم حتى يتبين لهم أنه الحق أولم يكف بربك أنه على كل شيء شهيد** ﴾ . (سورة فصلت الآية ٥٣)