

الفصل الخامس

تحويل الكائنات الدقيقة

الميكروبات كحمير مسخرة للعمل

حسب التعريف لا يمكن رؤية الميكروبات إلا تحت الميكوسكوب. على أنها موجودة في كل مكان، كما أنها أيضا ضرورية للحياة كما نعرفها. ونحن من المهد إلى اللحد محاطون بأعداد فلكية من الميكروبات. وهناك ما يقرب من ١٠٠,٠٠٠ ميكروب فوق كل سنتيمتر مربع من الجلد، بينما نجد أن ملاً ملعقة شاي من التربة يحوى بليونين على الأقل من الميكروبات. وعالم الميكروبات يشمل أيضا أعداداً هائلة من أنواع وسلالات مختلفة. ورغم أن بعض الميكروبات هى عوامل مسببة للمرض، إلا أن غالبيتها مفيدة، فهى تحلل الأنسجة الميتة، وتعيد دورة العناصر، وتساعد النباتات على تمثيل النيتروجين من الهواء. ولما كانت الميكروبات لها القدرة على التكاثـر بسرعة أكبر كثيراً من الكائنات الحية الأرقى، فإن لها أيضا مايقابل ذلك من معدل سريع فى التطور، مفرخة أنواع متباينة لتستثمر التغيرات البيئية الملائمة لبقائها. وهناك ميكائزومات عديدة مختلفة مسؤولة عن المنوال الشرى لسريان الجينات أفقيا من خلال عالم الميكروبات.

ونحن عندما صنعنا الجبن والخبز والمشروبات الكحولية كنا بذلك نستثمر هذه الميكروبات منذ زمن سحيق. وقد بدأ العلماء فيما سبق من هذا القرن فى اتخاذ

طرائق مدروسة بروية أكثر لتسخير الميكروبات لصنع مواد معينة. ففي أثناء الحرب العالمية الأولى كان الكيماوى الألمانى حاييم وايزمان مهاجرا وقتها فى مانشستر، حيث أنشأ طريقة لإنتاج الأستيون بواسطة بكتريا كلوستريديوم أسيتو بيوتيليكم، والأستيون مذيب مطلوب فى صنع المفرعات^(*). أما أثناء الحرب العالمية الثانية فكان الكيماوى الألمان المهاجر أيضا إرنست تشين، هو وعالم الباثولوجيا الأسترالى هوارد فلورى يعملان فى أكسفورد حيث أطلقا ثورة المضادات الحيوية بأن استخلصا البنسلين نقيا من فطر «بنسيليوم نوتاتم».

وكانت هذه العمليات تتأسس فى أول الأمر على تنمية الميكروبات الموجودة طبيعيا. على أن الباحثين أدخلوا تدريجيا تحسينات على الطبيعة. وتعلموا فى أول الأمر أن يغيروا من الظروف (كأن يقوموا مثلا بإضافة عناصر غذائية معينة) بحيث تقوم الميكروبات بتخليق المزيد من المنتجات المطلوبة. وثانيا، فقد إبتكروا الوسائل لفرز أعداد كبيرة من السلالات فرزا سريعا جدا لتعيين الميكروبات ذات الإنتاج الأكبر. وثالثا، فقد سلطوا الإشعاع على الميكروبات لزيادة معدل الطفر وبالتالى لزيادة إحتتمالات العثور على السلالات الفعالة بالذات.

البنسلين أول مضاد حيوى:

رغم أن ظهور البنسلين حدث فى وقت يسبق بزمن طويل تمكنا من تحويل الجينات، إلا أنه كان أحد التطورات الرائعة فى استخدام الميكروبات لإنتاج أدوية تنقذ الحياة. وقد حدث أن كان الكسندر فلمنج يعمل فى ١٩٢٨ بمستشفى سانت مارى فى لندن، حيث لاحظ أن عفنا قد لوث مزرعة لمكورات عنقودية (بكتريا تسبب عدوى بالجلد وأنواع أخرى من العدوى). وقد أمكن فيما بعد تحديد هذا الفطر بأنه بنسيليوم نوتاتم، وبدا أن هذا الفطر ينتج شيئا يهاجم هذه البكتريا. وأطلق

(*) وايزمان هذا هو أول رئيس لجمهورية إسرائيل، ويقال أن اختراعه هذا قدمه لنا لوعده بلقور المشعوم.
(الترجم).

فلمنج على هذه المادة غير المحددة اسم البنسلين، على أن الكيميائيين الذين اتصل بهم عجزوا عن استخلاص المادة النقية. وكان فلمنج يعتقد أنها يمكن استخدامها كمجرد وسيلة معملية لكبح نمو البكتريا الحساسة لها عند زرع سلالات أخرى غير حساسة.

أما فكرة تعاطي البنسلين لمعالجة العدوى فقد كان من تبنائها بقوة هو هوارد فلورى، وأرنست تشين وغيرهما من العاملين فى مدرسة سير ويليام دن للباثولوجيا بأكسفورد، وكان ذلك بعد مرور ما يقرب من عقد واحد من السنين. وكان أحد دوافع هذا العمل هو الحاجة الشديدة لعلاج الأعداد الكبيرة من حالات جروح الحرب الملوثة. وقاد فلورى مشروع بحث نجح فيه تشين ومعه نورمان هيتلى فى استخلاص وتنقية البنسلين. وتبين أن البنسلين له فعالية هائلة فى شفاء حالات معينة من العدوى بالبكتريا، وتبين ذلك أولا فى الحيوانات المعملية، ثم فى البشر، وسرعان ما تم الترحيب بالبنسلين كدواء مبهر. وأصبح البنسلين هو العضو الأول لجيل المضادات الحيوية الجديد الذى أدى إلى حدوث تحول فى ممارسة الطب، وما لبث أن أدى الأمر بعد عقد آخر إلى ظهور ما يسمى بالبنسلينات الجديدة التى صنعت بتحويل جزئ البنسلين كيميائيا ليصبح أكثر فعالية بطرائق شتى.

وكان الطلب على البنسلين فى عام ١٩٤١ يفوق كثيرا ما ينتجه معمل أوكسفورد، ولهذا السبب وكذلك أيضا بسبب غارات الأعداء التى كانت تعوق الصناعة، قام فلورى وهيتلى بزيارة الولايات المتحدة حيث حصلوا على العون لتنظيم إنتاج مكثف من هذا المضاد الحيوى. وقبل أن يغادرا بريطانيا، مسحا ببطانة معطفيهما ببذيرات «البنسيليوم» بحيث يمكن استعادتها فيما بعد لو أن المزارع التى فى أوكسفورد ضاعت عقب وقوع غزو المانى.

صنع العقاقير بالتحويل الوراثى:

تحويل دنا هو آخر الإبتكارات لصنع سلالات من الجراثيم تختص بصناعة العقاقير.

وحتى الآن فإن أكبر عدد من تطبيقات التحوير الوراثي هو ما تم في مجالات الرعاية الصحية للإنسان والحيوان. وكمثل، فإن هرمون الإنسولين المستخدم لعلاج مرضى السكري ظل طيلة عقود يستخرج من بنكرياس البقر والخنازير بما يتطلب جهداً بالغا. وقد تم الآن إنتاجه بتنمية مزارع هائلة من بكتريا قد أولج فيها جين أنسولين بشري. ومرض السكري الذي يصيب ٦ في المائة من الأفراد يتخذ شكلين. فالسكري الذي يبدأ في سن الطفولة يكون سببه تدمير الخلايا التي تنتج الهرمون. أما حالات السكري التي تبدأ في سن البالغين فهي مصاحبة للسمنة ولتقص نسبي في الإنسولين. والإنسولين المؤلف قد أصبح الآن العلاج المختار لسكري الطفولة.

وهناك أيضا هرمون النمو البشري الذي تنتجه بكتريا تحمل الجين المتعلق به، ويستخدم هذا الهرمون لعلاج الأطفال المصابين بالتقزم النخامي، وهؤلاء الأطفال بدون هذا العلاج يصبحون بالغين ذوي بنية قصيرة قصراً شاداً. وهذه الطريقة لإنتاج الهرمون لها ميزة رئيسية هي خلوه من التلوث بالفيروسات، وذلك عند المقارنة بطريقة استخلاصه من الأنسجة الحيوانية. وتوضح مخاطر ذلك التلوث من حادثة وقعت في أواخر الثمانينيات. فقد كان هناك ثلاثة أفراد تعاطوا في الستينيات والسبعينيات هرمون نمو بشري تم استخلاصه من الغدد النخامية لجثث بشرية، وقد مات الثلاثة من جراء مرض كريتز فلدت - جاكوب الذي سببه تلوث المستحضر الهرموني. وقد أدى هذا إلى سحب الهرمون المحضّر بهذه الطريقة، وعجل من إنشاء هرمون يتم إنتاجه وراثياً ويصنع في بكتريا إ. كولاى.

ثم هناك الإنترفيرون الذى بولغ فى الدعاية له فيما مضى على أنه الشفاء المزعوم لكل أنواع السرطان، ومن المعروف عنه الآن أنه يتكون من العديد من الأنواع المختلفة. وقد تم إنتاج العديد منها بطرائق دنا المؤلف وبرزت كعلاج واعد ضد بعض أنواع السرطان وبعض أمراض العدوى بالفيروس. وقد ثبت على وجه أكيد أن انترفيرون ألفا هو علاج فعال لليوكيميا الخلية الشعرية، كما تستجيب له أيضا

إستجابة طبية حالات التآليل الجنسية والأورام الحميدة الأخرى المصاحبة لعدوى فيروس الحلقات البشرية. وقد ثبت أيضاً أن الإنترفيرونات المنتجة وراثيا لها تأثيرها ضد الإلتهاب الكبدي ب و سى لو أعطيت فى الوقت المناسب.

وباستخدام الجراثيم المعدلة وراثيا تم أيضا صنع العوامل الحاتة لتكاثر الخلايا، وهى تعزز إنتاج خلايا الدم البيضاء وتلعب أدواراً رئيسية فى الإستجابة المناعية ضد العدوى. وأحد هذه العوامل هو عامل حث تكاثر الخلايا البيضاء المحببة، وهو مفيد كوسيلة للتغلب على أحد أخطار التأثيرات الجانبية لكثير من الأدوية المضادة للسرطان، وهذا الخطر هو نزعة هذه الأدوية لعرقلة إنتاج خلايا الدم البيضاء، بما يجعل المريض مستهدفا للعدوى. ومرضى الإيدز يعطى لهم عامل حث تكاثر الخلايا المحببة - الملتهمه، وذلك لتعزيز إنتاج الخلايا البيضاء. أما انترليوكين - ٢، فهو ينظم نمو وتمايز الخلايا البيضاء، وهو أيضا قد أخذ يُظهر أنه علاج واعد ضد السرطان، مثله فى ذلك مثل عامل نخر الورم.

والإريثروبويتين هو عامل نمو تنتجه الكليتان، ويستحث إنتاج خلايا الدم الحمراء فى نخاع العظام. ورغم أنه يمكن صنعه بواسطة بكتريا تحمل نسخا من الجين البشرى المناسب، إلا أن الحمار الذى يفضل تسخيره للعمل هنا هو خط من الخلايا المستقاة من الهمستر^(*) الصينى. وسبب ذلك أن خلايا الهمستر يتم فيها تحوير منتج الجين بعد الترجمة تحويراً أبعد بما يجعل المنتج النهائى أقرب للصورة البشرية من المنتج المصنوع فى البكتريا. والإريثروبويتين قد ثبت بالفعل أن له فائدته فى مقاومة الأنيميا التى يعانى منها المصابون بالفشل الكلوى المزمن ممن يعالجون بالغسيل الكلوى، وهم بدون هذا الدواء يحتاجون إلى عمليات نقل دم متكررة. والإريثروبويتين يستخدم أيضاً استخداماً غير مشروع بواسطة الرياضيين حيث يحاولون زيادة مخزونهم من خلايا الدم الحمراء وبهذا يحسنون من أدائهم الرياضى.

(*) نوع من القوارض الصغيرة. (المترجم).

ومن أحدث الإبتكارات فى التحوير الوراثى إنتاج الهرمون اللبوتينى (العامل الذى يؤدى إلى التبويض) وذلك بواسطة خلايا من الثدييات تحمل نسخا من الجينات البشرية المناسبة. ويمثل ذلك تقدماً رئيسياً عن الطرائق التقليدية لإستخلاص الهرمون من البول البشرى لإستخدامه فى علاج العقم ولبرامج التلقيح فى الأنابيب. فإن إنتاج الهرمون هكذا، بالإضافة إلى أنه يتأتى من مصدر يمكن الإعتماد عليه إعتماداً أكبر، فإنه أيضاً يسهل من معايرته بحيث يمكن إعطاء الجرعة الصحيحة.

وهناك ابتكار آخر هو استخدام المنشط النسيجى للبلازمينوجين عند الإصابة بالجلطة التاجية. وهذا المنشط موجود طبيعياً بكميات صغيرة جداً فى مجرى الدم، حيث يمنع تكون الجلطات غير المرغوبة. وهو عندما يحقن سريعاً بصورته المحورة وراثياً فى ضحايا النوبة القلبية يكون له تأثيره الفعال فى إذابة جلطات الدم التى تسد الأوعية الدموية. والبكتريا المحورة وراثياً يمكن أيضاً أن تقوم بصنع بروتينات تجلط الدم التى تكون ناقصة فى مرضى الهيموفيليا^(*).

وبعض أنواع نفاخ الرئة وما يرتبط بها من أمراض، يصاحبها وجود عدم كفاية فى مستويات بروتينات معينة فى مجرى الدم. وهذه البروتينات تحمى طبيعياً أنسجة الرئة من هجوم إنزيمات هاضمة قوية تنطلق عرضاً من خلايا الدم البيضاء من النوع الكاسح. والبروتين الواقى الرئيسى، وهو ألفا - ١ أنتى تريسين، يتم الآن إنتاجه بواسطة بكتريا تحمل دنا المؤلف. وثمة آمال كبيرة بأنه سوف يثبت فائدته فى علاج النفاخ عند المسرفين فى التدخين وفى الأمراض الأخرى مثل متلازمة الكرب التنفسى فى الأطفال.

أما الأتريوبيتين فهو هرمون يتم إنتاجه لا فى غدة وإنما داخل القلب. والحقيقة أنه قد تم الآن تمييز عدة أنواع من الأتريوببتينات، وظهر أنها تلعب أدواراً مختلفة فى

(*) -الة من زيادة فى سيولة الدم وتأخر تجلطه عند النزف. (المترجم).

التحكم فى ضغط الدم. وقد تم إنتاجها بالتحويل الوراثى، ومن المتوقع أن تثبت أن لها فائدها طبيياً.

وأحد التطبيقات البارزة فى البيولوجيا الجزيئية هو إستخدام المضادات الحيوية المهجنة. وهذه يتم صنعها بتعديل الجينات المسؤولة عن إنتاج المضادات الحيوية فى الفطريات والبكتريا، بحيث يتم صنع مضادات حيوية ذات جزيئات معدلة بما يقابل ذلك. وهذه المضادات الحيوية المهجنة يمكن أن تساعد فى التغلب على المشاكل التى تفرضها البكتريا المقاومة للمضادات الحيوية التقليدية. ومما يستخدم أيضاً، الإطفار الموجه لموقع محدد، وذلك لتعديل بنية الهرمونات، الأمر الذى يطرح توقعات لهرمونات مهجنة تكون لها فعاليات أكثر خصوصية مما لنظيراتها الطبيعية.

جيل جديد من الفاكسينات (الطعوم) :

يتأسس الكثير من الفاكسينات المستخدمة فى التحصين على مبادئ لم تتغير إلا قليلا على مر القرن الماضى. فبعضها مثل فاكسين سولك لشلل الأطفال يتكون من ميكروبات مقتولة ولكنها تحتفظ بقدرتها على إحداث المناعة. والبعض الآخر، بما فيه فاكسين سايبين لشلل الأطفال، يتكون من فيروس حى قد تم إضعافه لمنع من أن يسبب المرض (فيروس مستضعف) ويمكن أن ينتقل هذا الفيروس من الشخص المطعم به إلى الأفراد الآخرين فى المجتمع، وبالتالي فإنه يجعلهم هم أيضاً محصنين ضد شلل الأطفال. وفى كلا النوعين، تتطلب هذه الفاكسينات التقليدية تزييع كميات كبيرة من الميكروب. وفى بعض الحالات (كما فى الجدام مثلاً) يكون ذلك صعباً جداً.

والتحويل الوراثى يطرح لنا إمكانيتين. الأولى، أن صانعى الفاكسينات يمكنكم تنمية بكتريا غير ضارة قد أولجت فيها جينات تشفر لبروتينات (أنتيجينات) تستثير إنتاج الأجسام المضادة الواقية من الميكروبات المسببة للمرض. ويمكن بعدها تنقية هذه البروتينات بإستخدام أجسام مضادة نقية (أحادية خضريا). وقد صنعت بهذه الطريقة

فاكسينات ضد الإلتهاب الكبدى (ب)، والتيتانوس، والدفتريا، ومرض القدم والفم فى الماشية. وطريقة تناول الثانية هى بتصنيع فاكسينات حية. وهذا يمكن عمله بإيلاج جينات داخل ميكروب هو نفسه غير ضار ولكنه يعمل كحامل للجينات المختصة وبهذا فإنه ينتج أنتيجينات تستثير إنتاج الأجسام المضادة. وحيث أن هذا يتطلب إطلاق متعمد لجرثومة معدلة وراثيا، فإننا سوف ننظر الآن فى هذا المجال نظرة أشد اقترابا.

من الإحتواء إلى الإطلاق:

الميكروبات المستخدمة فى صنع العقاقير تظل محبوسة داخل أوعية الزرع، وتقتل بمجرد أن تنهى مهمتها. وفوق ذلك، حتى لو حدث أنها هربت صدفة فإن البكتريا التى حورت لنتج بكثافة بروتينات مثل الأنسولين يعتقد أنها بكتريا غير مهيئة بالمرّة لأن يرسخ وجودها فى العالم الخارجى. على أن هناك الآن خططا لأن يطلق فى البيئة عن عمد ميكروبات محورة وراثيا، وذلك من أجل الحصول على فوائد عملية فى الطب والزراعة وغير ذلك من مجالات. وثمة إمكانات لتطبيقات كثيرة من هذا النوع سننظر فحسب فى أمر أربعة منها.

فاكسينات كثيرة فى جرعة واحدة:

سالمونىلا تيفيموريوم هى نوع من البكتريا تكون عادة مسؤولة عن التسمم الغذائى، وهى الآن تستخدم كأساس لنوع مستحدث من الفاكسين. فيقوم علماء الوراثة بإزالة الجينات التى تشفر لإنزيمات معينة، وبهذا فإنهم يجعلون البكتريا معوقة ويتأكدون من أنها سوف تعيش فحسب زمنا يكفى لإثارة المناعة ولكنها لن تغزو الجسم أو تسبب المرض. ورغم أن الجرثومة تصل إلى موطنها المعتاد فى الأمعاء، إلا أنها تموت بعد أيام معدودة. على أنه يمكن أيضا أن تضاف للبكتريا جينات تعطىها القدرة على صنع أنتيجينات تستثير إنتاج الأجسام المضادة لأمراض معدية كثيرة أخرى بما فى ذلك التيتانوس والإنفلونزا، بل والملاريا. ويمكن إيلاج أكثر من جين

أجنى في نفس خلية البكتريا، وتستطيع جرعة واحدة منها أن تُكسب مناعة ضد أمراض عديدة مختلفة.

وهناك جرثومة أخرى يمكن لها أن تعمل كحامل للأنتيجينات الأخرى، وهي فيروس الجدري البقري الذي كان يستخدم للتحصين ضد الجدري البشري حتى تم إستئصال المرض في عام ١٩٧٨. وقد نقلت داخل فيروس الجدري البقري جينات مأخوذة من فيروسات الانفلونزا، والإلتهاب الكبدى ب، وداء الكلب، وطاعون الماشية وفيروسات أخرى. والفيروس المحور لجدري البقر الذى يحمل جينات من فيروس داء الكلب قد تم اختباره فى البرية فى أوروبا فى السنوات الأخيرة، ووجد أنه فعال فى إحداث مناعة للثعالب ضد داء الكلب.

ويحث بعض الباحثين على توخى الحذر عند استخدام فيروس الجدري البقري للبشر. وهم يوضحون أن ما يحدثه أحيانا من آثار جانبية كان مما يمكن تحمله حينما استخدم فيروس الجدري البقري ضد مرض الجدري البشرى القاتل، ولكنها غير مقبولة عندما يكون الهدف مرضا أقل تهديداً بكثير. ويحذر نقاد آخرون من أنه يمكن أن تحدث مضاعفات لو استخدمت فاكسينات فيروس الجدري البقري فى قارة مثل أفريقيا حيث يصاب أفراد كثيرون بعدوى فيروس نقص المناعة البشرى، الذى يفسد إستجابة الجسم المناعية ضد العدوى.

الفيروسات ضد آفات الغابة:

هناك نوع ثانى من التحوير الوراثى يتركز على الفيروسات الباكيلوية التى توجد بالطبيعة وتهاجم حشرات معينة ولكنها لا تعدى النباتات أو الحيوانات الأخرى. ورغم أن هناك بعض فيروسات باكيلوية غير محورة ومتاحة بالفعل تجاريا كمبيدات حشرية حية، إلا أنها تنزع إلى أن تكون جد بطيئة فى مفعولها، بما يتيح للآفات أن تستمر فى إتلاف النباتات التى تعولها طيلة أيام بل وأسابيع. وكنتيجة لخصوصية مفعول الفيروسات الباكيلوية وكنتيجة أيضا لمضار مخلفات المبيدات الكيماوية، فإن هذا قد

شجع العلماء في معهد الفيروسولوجيا والميكروبيولوجيا البيئية بأكسفورد على أن يشرعوا في العمل على جعل الفيروسات الباكيلوية المحورة أكثر فعالية عن نظائرها الطبيعية.

وأحدى الإمكانيات هي أن يدمج فيها جينات بكتيرية تشفر لسموم، وهكذا تخلق فيروسات ذات قوة قتل مضاعفة. وقد بينت الأحداث الأولية أن الفيروس الباكيلوي عند إطلاقه يمكن متابعته باستخدام تتابع قواعد يوضع كواسم في منطقة غير شفرية من طاقمه الوراثي. وقد أجريت أيضا دراسات حقلية باستخدام فيروس قد أُقعد وراثيا بحذف الجين الذي يشفر لغطائه البروتيني. ودلت النتائج على أن هذا الفيروس «العارى» لم يقتصر أمره على الإحتفاظ بقدرته على تسبب المرض ولكنه أيضا لم يتمكن من الحفاظ على بقائه في البيئة - وبهذا أمكن تقييد قدرته على الإنتشار أو التفاعل مع فيروسات باكيلوية أخرى. وأحد الأهداف المقصودة لهذا البحث هو فراشة الصنوبر الجميلة، وهذه آفة مسؤولة عن إتلاف ما له قدره من أشجار الصنوبر في اسكتلندا.

بكتريا تمنع أضرار الصقيع:

ابتكر علماء جامعة كاليفورنيا بيركلي وعلماء مركز العلوم الوراثية المتقدمة في أوكوود بكاليفورنيا، إستراتيجية مستحدثة لمقاومة إتلاف الصقيع للمحاصيل، الأمر الذي يسبب في الولايات المتحدة خسائر تزيد عن بليون دولار سنويا. وقد بدأوا بإستقصاء السبب في أن أنسجة النبات ليست كلها تتجمد دائما، حتى لو بردت لدرجة حرارة أقل كثيراً من الدرجة التي يتوقع أن تتجمد عندها. أما عندما تتجمد فإن تفسير ذلك يعتمد على وجود بكتريا تعمل «كمراكز تنوية» nucleation cen- tres تقوم بصنع بلورات ثلج على سطح الأوراق، وبالتالي فإنها تسبب التلف بالصقيع. وفي غياب هذه البكتريا، تستطيع النباتات أن تظل حية رغم التعرض لدرجات حرارة منخفضة هي لولا غياب البكتريا كانت ستسبب لها التلف. وقرر الباحثون تحديد ما في البكتريا من جينات مسؤولة عن تنوية الثلج، وأن يحذفوها، ثم

يرشون البكتريا المعدلة على النباتات. وهم يأملون أن الجرثومة المعدلة سوف تتنافس مع الأنواع الطبيعية وتحل محلها، أو تمنعها أصلاً من إستعمار النباتات. وقد أمكن لفريق كاليفورنيا التوصل إلى ذلك بإستخدام سلالة من سيودوموناس سيرنجي. وفي تجارب أجريت داخل صوبة زجاجية أدت بكتريا «ناقص الثلج» إلى خفض إضرار الصقيع بالفراولة بنسبة ٢٠ - ٩٠ فى المائة (وذلك بالمقارنة بالنباتات غير المعالجة). وعندما اختبرت هذه البكتريا فى الهواء الطلق، أدت عملياً إلى قدر مفيد من الوقاية من الصقيع، ولم يصل الأمر بها إلى الانتشار انتشاراً واسعاً أو تسبب أى مخاطر.

بكتريا لتوصيل مبيدات الآفات:

ثمة مرشح رابع للإطلاق المحكوم للكائنات، وهو نوع مستحدث من مبيدات الآفات طورته شركة مونوساتو للمنتجات الزراعية. ونقطة البداية هى باسيلوس ثورينجينسيس، وهو نوع من البكتريا يتطفل على يرقات الفراشة الغجرية، وهى يرقات طاحنة للأوراق، وكذلك على اليرقات الأخرى التى تهاجم محاصيل زراعية هامة. وقد استخدم المزارعون مستحضرات تجارية لهذه الجرثومة طيلة ربع قرن لحماية نباتات مثل الكرنب والقطن والفاصوليا والبطاطس. على أنه للتأكد من استمرار الوقاية يجب رش المحاصيل مرات متكررة وليس مرة واحدة. وقرر علماء مونوساتو التغلب على هذه المشكلة بأن يزرعوا خضريا الجين المسئول عن سمية ب. ثورينجينسيس وأن ينقلوه إلى سيودومانوس فلورسنس، وهذه بكتريا غير ضارة تستعمر جذور النباتات. وبوضع الجرثومة التى تمت هندستها على البذور أو فى التربة وقت الزرع، يمكن لها بهذا أن تضى وقاية لأمد طويل ضد الآفات التى تكون التربة مصدرها.

أدوية من الفيروسات:

رغم أن كل ما تتكون منه الفيروسات لايزيد إلا قليلا عن أن يكون حمض نووى ملفوف بغطاء بروتينى، ورغم أنها لا تستطيع أن تتكاثر إلا بغزوها لخلايا حية، إلا أنها يمكن أن تستخدم فى المستقبل لصنع منتجات دوائية. والفيروسات المرشحة لأن

تكون واعدة على وجه الخصوص هي الفيروسات الباكيلوية التي توجد في الطبيعة كطفيليات على دودة القطن، وفراشة الصنوبر الجميلة؛ وغير ذلك من الآفات. وعندما تأكل اليرقة قطعة من ورقة ملوثة بالفيروس الباكيلولي يأخذ الفيروس في أن يهاجم عمليا كل خلية في جسد اليرقة، أما هذه الخلايا أن تصنع بروتين فيروسي يسمى البوليهدرين، ثم يقتل الحشرة في أيام معدودة. وعلماء الوراثة قد تعلموا الآن أن يحذفوا الجين الذي يشفر للبوليهدرين ويضعوا مكانه أى جين أجنبى يتم اختياره من بين عدد كبير من الجينات الأجنبية. وهناك جينات لأكثر من ثلاثين بروتين بشرى قد تم بالفعل إدماجها فى الفيروسات الباكيلوية التى يمكن هكذا استخدامها لصنع فاكسين للإلتهاب الكبدى ب وغير ذلك من العقاقير. وأنصار هذا المنهج يحاجون بأنه قد يكون فيما يحتمل أرخص كثيرا عن تنمية البكتريا المحورة وراثيا فى مزارع ضخمة. ويمكن لدار حشرات تحوى آلافا معدودة من اليرقات أن تنتج العديد من الجرارات من البروتين البشرى. وهذا يمكن أن يعنى إنتاج بروتينات الفاكسين بتكلفة تبلغ عشر التكلفة الحالية.

مواد غذائية محورة وراثيا:

فى عام ١٩٩٠ أصبحت الولايات المتحدة أول دولة تصدق على إنتاج منتج غذائى يحوى جراثيم حية محورة وراثيا. وأعطى إذن باستخدام سلالة من خميرة للخبز هى ساكارو ميسيس سيرفيسيا، وهذه السلالة قد أنشأتها الشركة الهولندية جست بروكادز. وتم إنتاج الجرثومة بأن يدخل تتابع مستحدث من دنا داخل طاقتها الوراثى. ويتكون هذا التتابع من جينين من جينات الخميرة نفسها، يشفران لإنزيمى المالتيز وبيرميز المالتوز (سكر المولت) ^(*)، كما يصحبها أيضا جينات جديدة معززة Promoters مأخوذة من سلالة أخرى لنفس النوع من الخميرة. والهدف هو إنتاج خميرة تلتقط المالتوز وتهضمه بكفاءة أكثر، وبالتالي تنتج ثانى أكسيد الكربون الذى يجعل العيش ينتفخ متخمرا بسرعة أكبر من ذى قبل.

(*) شعير يَبْت بالنقع فى الماء ويستخدم فى صنع الجعة (البيرة). (الترجم).

هل تطعيم الجينات عملية آمنة بطبيعتها؟

أثناء المناقشات الأولى حول تطعيم الجينات، نادى بعض الباحثين بإصدار قرار بوقف أى أبحاث جديدة لأنهم يشكون فى أن عمليات النقل الاصطناعى للجينات هكذا تختلف اختلافا مطلقا عن عمليات النقل التى تحدث فى الطبيعة. أما اليوم فإن معظم العلماء يرون أن من المستحيل عمليا رسم خط فاصل مانع هكذا. ذلك أن تدفق حركة الجينات طبيعيا قد ثبت فى النهاية أنه أغنى بكثير وأكثر تنوعا مما كان يظن قبلها.

وسنجد على الأقل أن بعض تحويرات دنا المؤلف ينتج عنها جراثيم لا يمكن تمييزها عن الجراثيم التى اكتسبت جينات جديدة فى الطبيعة. وكمثل فإن من الممكن إيلاج جين مقاوم للبندسلين فى خلية بكتريا حساسة للبندسلين . ولكن هذا الأمر قد ظل يحدث لسنوات كثيرة فى ميدان الطبيعة. فكتيجة للتعرض للأدوية المضادة للميكروبات التى تستخدم استخداما واسعا فى الطب البشرى والبيطرى، تكاثرت البكتريا التى تحوى بلازميدات فيها جينات للمقاومة، وذلك على حساب البكتريا الأخرى التى تعوزها هذه الجينات. كذلك فإن البلازميدات التى تحمل المقاومة يتم نقلها من إحدى الخلايا البكتيرية للأخرى. وجينات المقاومة عندما يجرى التطعيم بها اصطناعيا يتم إيلاجها على نحو مختلف، ورغم هذا فإن من المستحيل أن نميز هذه الجرثومة من خلال سلوكها عن تلك التى اكتسبت طبيعيا مقاومتها للدواء.

وإذا كان العلماء قد اكتشفوا حديثا القدرة على إيلاج جينات مختارة بدقة شديدة، فإن هذه القدرة قد جعلت من الممكن لنا أيضا أن نحدد بدقة أكبر كيف سيسلك فيما بعد هذا الكائن الدقيق المتلقى. ومن الواضح أن بعض الإيلاجات الممكنة قد يكون فيها ما هو طائش - كأن ندخل مثلا جين سرطان فى خلية بكتريا قادرة على استعمار الأمعاء البشرية. والانتقالات التى من هذا النوع لايمكن أن

تحدث صدفة كما أنها لا يتم تنفيذها عن عمد إلا في أبحاث الحرب البيولوجية، وهذا أمر بحكم طبيعته السرية يتجاوز نطاق هذا الكتاب.

الآمان والإطلاق المتعمد :

الميكروبات التي يُطلب أن تُطلق في البيئة ليست فحسب غير مرئية للعين المجردة، ولكنها أيضا حية، وسوف تتعرض لمخاوقات حية أخرى، وللعناصر الطبيعية أيضا. وبهذا، لو وقع أى خطأ لن يمكن، حجبها ثانية بكل جمعها. كيف إذن يمكننا تقييم الأخطار الممكنة من إطلاق ميكروبات في البيئة ؟

أولا ، يمكننا إلى حد كبير التنبؤ بسلوك أحد الميكروبات عن طريق دراسة بيولوجيته. وكمثل، فإن نوع البكتريا الذى يعتمد على عنصر غذائى معين، سيموت بالتأكيد فى البيئة التى تنقصها هذه المادة. ومعرفتنا بالإحتياجات الغذائية لأحد الميكروبات وبدرجات الحرارة التى ينمو فيها ستسمح لنا بالتنبؤ بتلك المواطن التى سيزدهر فيها.

ومن الأمور التى نحتاجها على وجه الخصوص التأكد من أن الميكروب الذى يطلق لا تهيؤه خصائصه البيولوجية، لأن يسلك كجرثومة إنتهازية مرضية - أى كجرثومة لا تسبب المرض فى الأحوال الطبيعية ولكنها يمكنها ذلك فى أحوال معينة. وهناك مثل جيد للجرثومة المرضية الإنتهازية هو ليجيونلا نيوموفيليا، وإن كان من المؤكد أنها لم يتم إطلاقها عن عمد. وهذه البكتريا شائعة الوجود فى الكثير من منظومات الحياة الطبيعية، وبدون أى ضرر ظاهر للإنسان. ولكن لو حدث أن تكاثرت داخل أبراج للتبريد ثم إنتشرت بعدها فى ضباب رهيف، فإن نفس هذه الجرثومة يمكن أن تسبب مرض «الليجيونيرز» وهو مرض من الممكن أن يكون قاتلا.

وثمة طريقة أخرى لتوقى الأخطار المحتملة التى تنشأ عن إطلاق ميكروب محور وراثيا، وذلك بأن نجعله غير قادر على الحفاظ على حياته زمنا طويلا. وهذه هى

الإستراتيجية التى فى الخلف من فاكسينات السالمونيلا الجديدة الجارى إنتاجها الآن. وبالطبع فإن هذا التناول سيكون مما لا يصلح بالمرّة مع ميكروب من نوع فيروس الفاكسين، من مثل فاكسين سابين لشلل الأطفال حيث كل مبرر وجود هذا الفاكسين هو أنه ينتشر إنتشاراً أوسع فى المجتمع.

والحقيقة أن فاكسينات شلل الأطفال الحالية توضح نقطة خطيرة بشأن إطلاق جرثومة حية فى البيئة. ففاكسين سابين يتكون من فيروس مستضعف وإن كان حياً، وهو يؤخذ عن طريق الفم (غالباً على قطعة سكر). وإحدى مزايا هذا النوع من التحصين هو أن الفيروس يتم إخراجة فى براز الأطفال المطعمين. وبالتالي فإنه يمكن تمريره إلى الآخرين، الذين تصيبهم عدواه فيصبحون إذن محصنين حتى وإن كانوا لم يطعموا هم أنفسهم. والضئز المقابل لذلك هو ما يحدث من تغيرات نادرة أقصى الندرة فى فيروس سابين، بما يجعله قادراً على إحداث مرض شلل الأطفال. وهذا الإنعكاس لا يمكن أن يحدث مع فاكسين سولك لشلل الأطفال، فهو يتكون من فيروس غير حى. وهذا يجب تعاطيه بالحقن، وبالطبع فإنه لا يستثير المناعة فى الأفراد الذين لم يتلقوا الفاكسين.

وثمة حيرة عند الإختيار ما بين الفاكسين الحى والميت، وهى حيرة ستكون حتى أكثر حدة بالنسبة للفاكسينات المنتجة وراثياً، وتتضح هذه الحيرة من الخبرة التى مرت بها هولندا. فعندما أصبحت فاكسينات شلل الأطفال متاحة لأول مرة، قررت الحكومة الهولندية على غير المعتاد بين الدول الأوروبية الأخرى، أن تختار لبرنامجها للتحصين الروتينى فاكسين سولك بدلا من فاكسين سابين. ومنذ ذلك الوقت، تم عمليا استئصال شلل الأطفال كما فى الدول الأخرى التى مارست التحصين الجموعى، إلا أنه رغم ذلك تحدث نوبات من تفشى لمرض الشلل هذا بين أفراد مذهب بروتستنتى متطرف يرفضون التطعيم عن عقيدة. على أن الأطفال الذين تأثروا بهذه النوبات كان يمكن أن ينجوا من المرض لو أن هولندا إختارت

فيروس سابين، الذي كان سينتشر في المجتمع ويحدث المناعة حتى بين الأفراد غير المطعمين.

الدروس المستفادة من الخبرة السابقة:

إن في إمكاننا أيضا أن نتعلم من الماضي. فقد ظل البشر لسنين كثيرة يطلقون في البيئة عشائر فلكية العدد من الميكروبات (غير المحورة وراثيا). فمُنشآت معالجة الصرف الصحي ليست بأى حال معزولة تماما عن البيئة، وثمة كميات لها اعتبارها من رواسب الصرف الصحي تُقلب من فوق الأراضي الزراعية في دول كثيرة. وما يحدث هكذا من تفرغ لشحنه هائلة من الكائنات الدقيقة في بيئتنا يبدو أنه يقع دون أى ضرر، وذلك فيما عدا تلك المناسبات التي تنهار فيها مؤسسات معالجة الصرف الصحي هذه، أو فيما عدا ما يحدث في أماكن لم يستكمل فيها إتخاذ الإجراءات التكنولوجية اللازمة. وبالمثل، فإن لدينا خبرة هائلة بشأن كل من الفاكسينات البشرية والبيطرية التي تم تعديلها وراثيا (وإن كان ذلك لم يتم باستخدام تكتيكات دنا المولف إلا حديثا جدا).

والإنسان منذ زمن طويل يدخل أنواعا أجنبية إلى بيئات جديدة. وهناك تحكم فعال فيما يزيد عن مائة آفة مختلفة؛ وذلك بإدخال وترسيخ أنواع هي عدو طبيعي للأنواع الضارة. وعلى وجه الخصوص فقد تمت تربية ميكروبات مثل ب. ثورينجينسيس وإطلاقها عن عمد، دون أى خطر معروف، وذلك لمكافحة أشكال أخرى من الحياة ضارة بالمحاصيل. ورغم أن هذا النوع من البكتريا يحوز آليات لنقل جينه السام، إلا أنه لم ترصد أى آثار بيئية ضارة خلال ما يزيد عن عشرين سنة من استخدامه على نطاق عالمي.

ولدينا خبرة خاصة فيما يتعلق بإطلاق الريزوبيوم: وهذا نوع من البكتريا يشكل عقدا على جذور النباتات البقولية مثل البسلة والبرسيم والألفا ألفا. وفي هذا التواصل المتعايش، تقوم بكتريا الريزوبيات بمد النبات بالنيتروجين الذي قد تم «تثبيته» من

الجور إلى شكل قابل للتمثيل. وقد تبين علماء الكائنات الدقيقة في حوالى بداية هذا القرن أنهم يمكنهم تشجيع التعقيد، وبالتالي تعزيز إمداد النبات بالنيتروجين، وذلك بأن تطعم البذور بهذه الجراثيم الموجودة طبيعيا. ومنذ ذلك الوقت ظهرت للوجود صناعة لإمداد المزارعين بهذه المستحضرات. وتعالج الآن سنويا ملايين الهكتارات من الأرض بالريزوبيات، وذلك بدون أى ردود فعل ضارة بالصحة أو بالبيئة.

منظور إيكولوجى (*) :

أحد الدروس المستفادة من استخدام الريزوبيات هو أن الجرثومة التى تدخل إلى بيئة جديدة لا تظل باقية إلا إذا وجدت لنفسها موقعا فى بيئة ملائمة - أى مجموعة من الظروف البيئية المواتية التى تتكيف هى لها على وجه الخصوص تكيفا ملائما. وهذا يشير إلى مصدر آخر للتبصير - أى الأيكولوجيا - وذلك من حيث التنبؤ بالمواقف المحتملة عندما تفد جرثومة معدلة وراثيا إلى بيئة جديدة. فإجراء تحليل إيكولوجى يعنى إتخاذ أوسع منظور ممكن لكيفية تفاعل الميكروب الجديد أو النبات الجديد، لا فحسب مع الكائن الحى الذى يتخذه هدفا (كالنبات الذى يطعم ببيكتريا مبيدة للآفات) وإنما أيضا مع الأشياء الحية الأخرى. والأيكولوجيا، التى تركز على مجتمعات بأسرها من النباتات والحيوانات والميكروبات، وتفاعلاتها المركبة، يمكن أن تمدنا بأكثر وسائل الإرشاد شمولاً فيما يتعلق بالتغيرات المحتملة التى تعقب إدخال نوع جديد.

متابعة الميكروبات بعد إطلاقها:

من المهم، على الأقل بالنسبة للمستقبل المنظور، أن نحدد طريقة سلوك الجراثيم بعد نشرها فى البيئة. هل يحدث عند إدخال نوع من البيكتريا فى حقل قمح أنها تختفى سريعا، لأنها غير قادرة على منافسة الفلورا (***) الطبيعية؟ أو أنها سوف

(*) نسبة للأيكولوجيا وهى فرع علم الأحياء الذى يدرس العلاقات بين الكائنات الحية وبيئتها. (المترجم).

(**) الفلورا أصلا الحياة النباتية فى إقليم أو عصر معين، وهى هنا تستخدم بمعنى الكائنات الدقيقة بدلا من النباتات. (المترجم).

تكاثر وترسخ في المنطقة التي أطلقت فيها؟ وإلى أى مسافة ستنتقل الجرثومة بعيداً عن مكانها الأول، إن حدث انتقال أصلاً؟ وللإجابات عن أسئلة كهذه مهمة لبناء قاعدة معرفية يمكن أن نقيّم إزاءها سلوك الجراثيم الأخرى مستقبلاً.

وقد أُرسيت بالفعل على نحو وطيد طرائق تُستخدم لتعداد ما في البيئة من ميكروبات. وهي طرائق دقيقة وموثوق بها، إلا أنها لها حدها الأدنى للكشف عن الجراثيم - وهو حوالي عشر جراثيم لكل جرام في حالة التربة. وهي أيضاً تمدنا بأعداد كلية، أو أعداد لمجموعات معينة مثل البكتريا النابغة من أصل معوى، والتي يتخذ عددها كدليل على سلامة مصادر المياه. وثمة أوجه تناول أخرى أكثر تمييزاً تستخدم للكشف عن أنواع معينة، خاصة عندما تكون موجودة بأعداد بالغة الصغر. فيأخذ الباحث عينات من مادة بحثه (كالأغذية، أو التربة، أو مسحة من حلق المريض) ويلقح بها مستنبت مغذى يكون موافقاً بصورة خاص لنمو الجرثومة موضع البحث ثم / أو يضعها في مستنبت إنتخابي يحبط نمو الجراثيم الأخرى.

بل إن ثمة وسيلة أشد خصوصية من ذلك، وهي استخدام الميكروسكوب الفلوري^(*) للكشف عن سلالة مفردة من البكتريا أو الفيروس. ويعتمد هذا على تفاعل يسمى تفاعل القفل والمفتاح، ويحدث بين أحد الأجسام المضادة والأنتيجن المقابل (الذى تصاحبه صبغة فلورية) فيكشف هذا الأنتيجن من خلال الصبغة عن وجود الميكروب الحامل له. أما أكثر الوسائل تمييزاً فهي مجسات دنا المرقومة التي تستخدم للتعرف على تتابعات بعينها من دنا. ومجسات دنا تحدد تحديداً دقيقاً جينات مخصوصة، وذلك في تباين مع تكتيكات الزرع التي تدل فحسب على وجود جراثيم معينة وأعدادها.

وهناك إحدى المشاكل وهي ما تطرحه البكتريا التي تكون حية ولكنها لا تظهر

(*) ميكروسكوب لرؤية مواد بصبغة فلورية أى بصبغة ذات إشعاع ضوئى مميز مثل إشعاع مادة الفلور.
(المترجم).

من خلال تكتيكات الفرز التقليدية. وكمثل، فإن الدراسات التي أجريت على فيروس الكوليرا (الجرثومة المسببة للكوليرا) وعلى ليجيونيليا نيوموفيليا، تدل على أن نسبة من الخلايا قد تكون حية ولكنها غير قادرة على النمو عند محاولة فرزها باستخدام مستنبت مغذى. ويلزم للكشف عن البكتريا في هذه الحالة استخدام الميكروسكوب الفلورى أو مجسات الجين.

متابعة الجينات المدخلة:

يمكننا استخدام جينات «واسمة»، مثل تلك التي تدمج في الفيروسات الباكيفية، وذلك لمتابعة كل من الجراثيم والجينات. وقد أخذ علماء مونساتو جينات من إي. كولاى وأدخلوها كواسمات داخل ب. أوريو فاسينس الذى يأملون فى إستغلاله فى توصيل مبيدات الآفات إلى جذور النبات كما فعلوا مع ب. فلوريسنس. وتضفى الجينات على هذه البكتريا القدرة على استخدام اللاكتوز، ويمكن إستغلال ذلك للإستدلال على وجود الجرثومة عندما نلقح بها طبق تزرع. وهذا النسق من المتابعة قد أثبت فعاليته فى الكشف حتى عن خلية واحدة من خلال خلفية من ألف مليون خلية أخرى من البكتريا.

ومن المهم أيضا تقييم ما إذا كان البلازميد الحامل لجين مطعم يحتمل أن ينتقل لأبعد فيدخل فى ميكروبات أخرى لا علاقة لها بالأمر. وثمة برنامج لتقييم المخاطر تقوم به المجموعة الأوروبية، قام فيه علماء بريطانيون وألمان وفرنسيون بإطلاق بكتريا ريزوبيوم تحوى جينا واسما يشفر لمقاومة مضادات حيوية معينة، وذلك كعلامة ترقيم لتحديد المدى الذى تنتقل فيه الجينات إلى ريزوبيات أخرى موجودة من قبل فى التربة. وثمة طرائق للتعرف على البلازميدات قد استخدمت لسنين عديدة لأهداف مثل متابعة انتشار مقاومة الأدوية فى سائر العالم، وهذه الطرائق ستكون لها فائدتها فى تقييم التواتر الذى يحدث به تبادل البلازميدات بين الميكروبات التى أطلقت والفلورا الموجودة أصلا.

والمراقبة على هذا النحو لا يؤمل أن تكون شاملة، بمعنى أن تمتد بآلة قادرة على الكشف عن حركة كل جين مفرد. فالتدفق الأفقى فى عالم الميكروبات هو من الشراء بحيث أن هدفا كهذا سيكون هدفا غير واقعى. على أن الإختبارات الحالية بإستخدام الجينات الواسمة سوف تبين إحتمالية انتقال البلازميدات، وما تحمله من جينات، إلى أى مكان آخر - وكذلك العواقب المحتملة لذلك. وإحدى الإستراتيجيات البديلة لتناول هذه المشكلة هى بالطبع أن يتم تعديل الجراثيم بحيث لا يكون هناك إلا احتمال جد ضئيل لأن ينتقل الجين المدخل لما يتجاوز حامله الأصىلى.