

### التحوير الوراثي والحيوانات

#### تربية الحيوان الآن

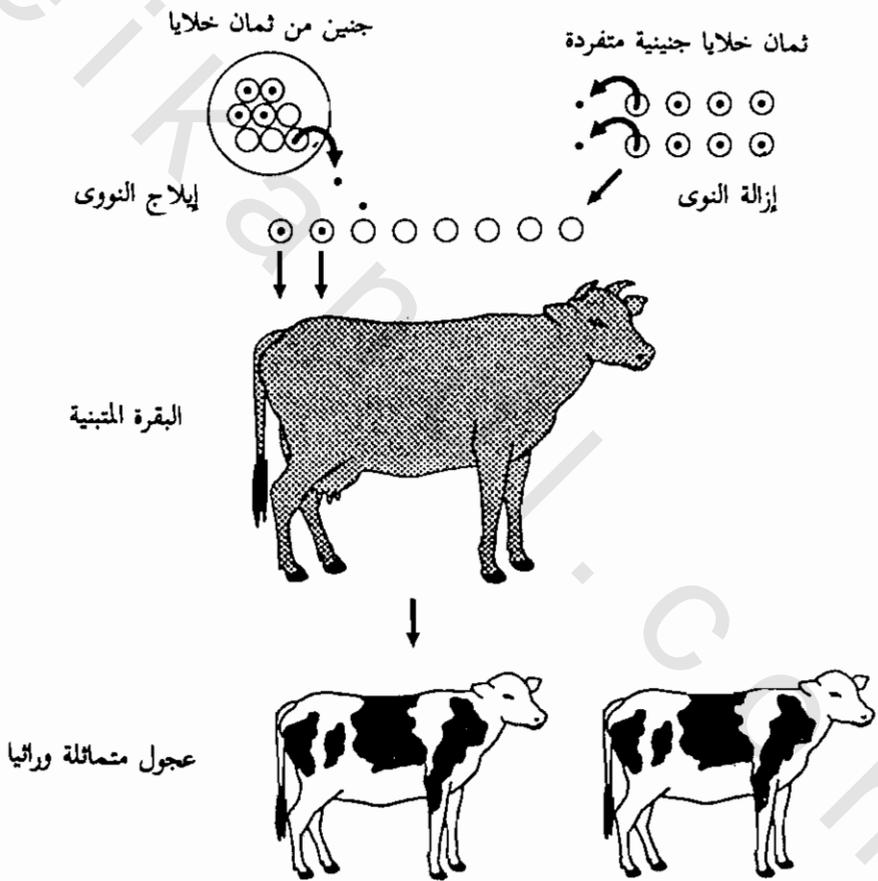
جلب العلم فى السنين الأخيرة ثلاثة أوجه تقدم رئيسية فى رعاية الحيوانات بما أدى إلى توسيع وتبسيط وتعجيل تربية الأصناف الراقية من حيوانات المزرعة. فأولاً، يمكن الآن لإناث التسويق العادية كالبقرة والنعجة أن تستخدم كأمهات بديلة لتربية أجنة من مجموعة التربية المنسبة. وأول خطوة فى هذه العملية هى إعطاء هرمونات للإناث الراقية الصنف، بما يحدث فيها تبويضاً متعددًا. ثم تُخصب البويضات (إما فى الأم نفسها أو فى أنبوبة إختبار) بمني من ذكور راقية الصنف. ثم تنقل الأجنة الناتجة عن ذلك إلى الأمهات البديلة. وتطبيق هذا التكنيك على قطيع اللبن فإنه يمكن البقرة الراقية الصنف من إنتاج ما يصل إلى عشرين (إبنة) فى كل حياتها بدلا من المتوسط الذى لا يتجاوز ٣,٥ إبنة. وتستخدم نفس طريقة التناول هذه لتربية خطوط معينة من الغنم والماشية لإنتاج اللحم إنتاجاً وافراً. وثانياً، يمكن تجميد الأجنة لإخترانها ونقلها، مما يجعل برامج التربية مرنة لأكثر جدا مما كانت عليه حتى وقتذاك. وفى أمريكا الشمالية وحدها، يحدث الآن سنويا أن يتلقى ما يزيد على ١٠٠,٠٠٠ بقرة، أجنة من بقرات أخرى، والكثير من هذه الأجنة أتت من أجنة مجمدة. وإستيراد الأجنة المجمدة هو أيضا وسيلة أفضل إقتصاديا لجعل السلالات

راقية الصنف متاحة للدول التي ليست لها القدرة مالياً على الحصول عليها بغير ذلك. وثالثاً، فإنه يمكن نسخ حيوانات المزرعة المنسبة نسخاً خضرياً، بما يعطى أعداداً كبيرة من حيوانات تتطابق وراثياً ولها قدرات فائقة على إنتاج اللبن أو اللحم. وهذا لا يعنى إنتاج نسخ من حيوان بالغ معين، وإنما هو نسخ خضرى للأجنة. وأحد تكتيكات ذلك هو شق الجنين إلى جزئين، يتم بعد ذلك غرسهما ليوصلتا تناميهما كما كانا سيفعلان وهما كل واحد. ويمكن بهذه الطريقة إنتاج عجلين متطابقين أو على الأكثر أربعة.

والطريقة الأخرى البديلة تتطلب النقل النووي الذى يعيد تنظيم ساعة التنامى. فباستخدام أدوات جراحية ميكروسكوبية يقوم أحد الفنيين بفصل الخلايا من جنين يتكون من ثمان - أو ست عشرة - خلية لتصبح كل منها خلية منفردة، وتنزع منها نواتها. وتوضع بعدها كل نواة فى خلية وحيدة هى بويضة حديثة الإخصاب قد نزعت منها نواتها الخاصة بها. ثم تنقل الخلايا إلى أمهات متبينة. وبهذه الطريقة يمكن إنتاج العديد من العجول والغنم المتطابقة وراثياً (انظر شكل ١ ، ٧)، وإن كانت قد لا تنامى كلها إلى أوان الولادة. وطبيعى أننا لا يمكننا أن نعرف مقدما الصفات الدقيقة لهذا النوع من الحيوانات الخضرية التناسخ. وبالتالي فإن الإستراتيجية التى تبرز الآن هى أن نغرس خلية أو خليتين من الخلايا المحورة فى أم متبينة وأن نقيم إنتاج اللبن أو اللحم فى الحيوان الناتج عندما ينمو إلى البلوغ. ويمكن بعدها بالنسبة لباقي الخلايا التى أبقيت مجمدة أثناء ذلك، أن تغرس لتستخدم فى دورات نسخ خضرى أخرى بلا حدود.

وفى تنوع لهذه الإستراتيجية الثانية يجرى الآن تطويره، تؤخذ النوى من الكتلة الداخلية للخلايا الأصل Stem cells فى أحد الأجنة، وحيث أن هذه الخلايا تحتفظ بقدرتها على الإنقسام ولكنها لا تتمايز، فإنها تمدنا بمصدر لا ينضب للنوى التى نستخدمها فى النقل النووي. ومن الناحية التطبيقية، فإن هذا يمكن أن يعنى عملياً أن ليس هناك حدود لعدد الحيوانات التى يمكن نسخها خضرياً من حيوان منسب.

وهذه أوجه تقدم جد مثيرة. بل إن الأكثر إثارة هو إنتاج الكيميرات التي تحوى خلايا من نوعين متميزين من الحيوانات كالخراف والماعز. على أن كل هذه التطورات قد تأسست على تحوير الخلايا وليس على نقل الجينات. وهى تنبع من مبحث يتركز على فكرة تعظيم استغلالنا لأنواع الحيوانات الموجودة وليس صنع حيوانات مستحدثة. على أننا نقف الآن على أعتاب عهد يمكن فيه للحيوانات عبر الجينية التي تحوى جينات من أنواع أخرى أن تُستخدم استخداماً واسعاً فى الزراعة والمجالات الأخرى.



شكل ( ١ ، ٧ ) الإستتماخ الغضرى للعجول بنقل النوى

## مزج الخلايا بدلا من مزج الجينات:

ينبغي ألا نخلط بين التحوير الوراثي في الحيوانات وإنتاج الكيميرات. والكيميرات تحدث طبيعياً في الماشية، كنتيجة لتوائم غير متطابقة تتشارك في نفس المشيمة. على أنه حدث منذ سنوات قليلة فيما كان يسمى وقتها بمعهد مركز البحوث الزراعية لفسيولوجيا الحيوان بكمبردج، أن شرع الباحثون في إنتاج كيميرات إصطناعية مابين الخراف والمعيز. وقد بينت بحوث سابقة أن نقل الأجنة من أحد النوعين للآخر يحدث حملاً مبكراً. ولكن الأجنة لا تبقى حية لأكثر من أسبوع حمل واحد، وذلك فيما يحتمل كنتيجة للرفض المناعي. هل يمكن التغلب على عدم التوافق هذا بإنتاج أجنة كيميرات لخراف - ماعز ونقلها من أحد الحيوانات للآخر؟

وأجرى فريق كمبردج ثلاث مجموعات مختلفة من التجارب. فأخذوا أولاً بلاستوميرات مفردة (خلايا تنتج أثناء الإنقسام) من أجنة معيز ذات أربعة خلايا. ثم ضموا مع بلاستوميرات من أجنة خراف هي إما من أربع خلايا أو ثمان خلايا. وفي كل حالة كان الخليط يغلف داخل الحزام الشفاف *Zona pellucida* - وهو الغشاء الخارجى الطبيعى للبيضة، وقد فرغ لهذا الغرض. وثانياً، فقد أخذوا خلايا بلاستوميرات من أجنة خراف ذات ثمان خلايا ولفوها حول جنين ماعز من ثمان خلايا قد أزالوا عنه الحزام الشفاف. وفعلاً أيضاً العكس، فأخذوا جنين خراف تمت تعريته بنفس الطريقة وأحاطوه ببلاستوميرات منزوعة من جنين معزة. ثم طمروا بالأجار تلك الأجنة المركبة التى من النوعين الأولين من التجارب ونمّوها لأيام عديدة داخل قناة المبيض فى الخراف. وفحصها الباحثون بعد ذلك، ونقلوا تلك التى أصبحت تبدو كبلاستوسيستات طبيعية إما إلى داخل نعاج أو داخل معيز فى اليوم السابع من الدورة النزوية.

وإستخدمت فى المجموعة الثالثة من التحويرات مواد أكبر سناً - وهى ما يسمى كتلة الخلايا الداخلية وأدمة التغذية القطبية *Polar trophoderm* وذلك من

بلاستوميستات معيز عمرها ثمانية أيام. وأدخل الباحثون هذه المواد في بلاستوميستات خراف من نفس السن، ونفذوا أيضا الخطة المعاكسة، ناقلين المنتجات داخل إما نعاج وإما معيز في اليوم الثامن من دورتهم. وبالحكم من نواتج عمليات الحمل هذه في أنواع التجارب الثلاث التي كان لها نهاية ناجحة، أصبحت هناك ثلاث أمور واضحة. فبلاستوميترات الخراف والمعيز يمكن أن تتحد لتشكل بلاستوميستات قابلة للحياة. وهي تحوى خلايا كلا النوعين، وقد تنشأ عنها حيوانات هي كيميترات أصلية للخراف - المعيز. ومن بين سبعة حيوانات وليدة كنتيجة للتجارب الأولى كان ثلاثة منها - كلها تبدو كالحملان - لها خطوط شعر تتباين مع الصوف الكثيف المجمع الموجود في باقى الفروة. وكان لإثنين منها توأم بصوف عادى، مولود لنفس الجنينين الأبوين. واستنتج الباحثون أن خطوط الشعر هي نسيج ماعز وأن هذه المخلوقات هي كيميترات. وبمثل ذلك، كان أحد المواليد فى المجموعة الثانية من التجارب يشبه جديا عاديا فيما عدا أن بعض شعر الماعز فيه قد حل محله صوف كثيف مجمع.

وقد نتجت كيميترات مشابهة بين المجموعة الثالثة من التحويرات. وكان ستة من تسعة مواليد يبدون فى كل شىء كالحملان. ولكن واحداً من الثلاثة الباقين كان يشبه الحملان الكيميرية فى التجربة الأولى. وبدا واحد آخر وهو يشبه كثيرا الجدى الكيميرى الناتج فى المجموعة الثانية، وذلك فيما عدا أن جلده كان فيه خطوط من الصوف على ظهره. وبدت الذرية الأخرى كالجديان العادية تماما - إلا أن أحدها، وكان مولوداً كتوأم لأحد الجديان، بدا كالحمل.

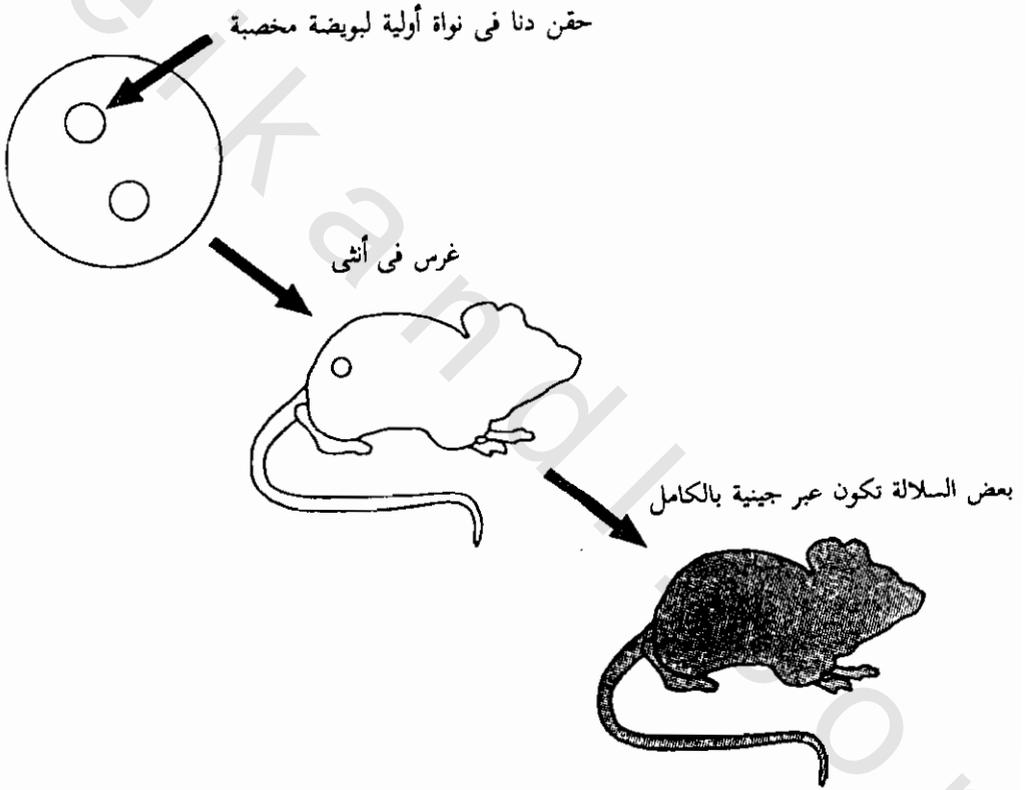
واستنتج فريق البحث أن السلسلة الثالثة من التجارب تدل على أن من الممكن فى الخراف والمعيز أن نحيد تماما من عدم التوافق ما بين الجنين والأنثى المتلقية له. وقد تم الوصول إلى ذلك ببناء الجنين الكيميرى بحيث تتألف أدمة التغذية من خلايا تنتمى إلى نفس نوع المتلقى، وبالتالي يتألف النسيج الطلائى المشيمى بالكامل من خلايا من نفس نوع المتلقى.

والتقدم الحقيقي الذى أنجزه هذا البحث ليس فى إنتاج الكيميرات من أجل ذاتها، وإنما هو فى معرفة كيفية حث أحد أجناس الحيوان على أن يحمل حتى أوان الولادة جنينا من جنس آخر. وهناك حيوانات كثيرة فى سائر أنحاء العالم قد فقدت مواطنها فى الأراضى البرية ولا يحتفظ بها حية إلا فى حدائق الحيوان، ومثال ذلك البيزون الأوروبى (\*). وهناك حيوانات أخرى أكثر، مواطن سكنها هى الآن مهددة. وإزالة المواع الطبيعية للتكاثر قد يكون فيها ميزة عظمى عند أنصار المحافظة على الأنواع وذلك بالنسبة لتربية الأنواع النادرة.

### الحيوانات عبر الجينية:

التحوير الوراثى فى الحيوانات كانت تالياً لتطبيقه فى الميكروبات والنباتات. ومن الممكن الآن إدخال جينات أجنبية والتعبير عنها فى الخلايا الحيوانية (وبالطبع يجب أن يكون إدخال الجينات مصحوباً بإدخال ما يلائمها من التتابعات المنظمة). وإذا أردنا أن يكون الجين موجوداً فى كل خلايا أحد الحيوانات بما فيها الخلايا الجرثومية، فإنه يجب إدخاله عند طور مبكر جداً من التنامى. ويمكن عمل ذلك بإعطاء هرمونات تشجع الأثنى على التبويض الفائق، فتزودنا بمدد وافر من البويضات، وتخصب البويضات بعدها، وتوقف حركة كل واحدة منها تحت الميكروسكوب لتحقن بمحلول من دنا المنسوخ خضرياً، ويكون الحقن مباشراً فى واحدة من النواتين الأوليتين Pronucleus اللتين تحويهما الخلية (واحدى هاتين النواتين الأوليتين مستقاة من خلية البويضة الأخرى من الحيوان المنوى المخصب). وكل من النواتين الأوليتين تحوى العدد الأحادى (أى مجموعة واحدة) من الكروموزومات. ويحدث فى نسبة من الحالات أن يندمج دنا المحقون مع واحد أو أكثر من الكروموزومات، ويكون ذلك عادة فى امتداد طويل رأسى - ذيلى يشمل نسخاً كثيرة من شظية دنا. ثم تنقل الأجنة المحورة إلى أم متبينة، ويمكن فرز الذرية بعدها بحثاً عن وجود الجين الأجنبى (انظر شكل ٢، ٧).

(\* نوع من الشيران الوحشية. (المترجم).



شكل (٢، ٧) إنتاج فئران عبر جينية

وتكنيك حقن النواة الأولية مازال أوسع التكنيكات استخداما للتحوير الوراثي في الحيوانات، ومع هذا فإن هناك طريقتين أخريتين للتناول يتزايد تحبيدهما لأنهما تمكنان من أن يوضع الجين الجديد على نحو أدق في موضعه الجديد. وأول تكنيك منهما هو نقل دنا لداخل خلايا الأصل الجنينية - أى خطوط الخلايا المستقاة من أجنة ما قبل الغرس، ويمكن تنميتها إلى ما لا نهاية في أنبوبة الإختبار. والخلايا التي تعبر عن دنا المدخل (أى الخلايا التي تنتج البروتين المتعلق بهذا الدنا) يمكن أن تنتخب في أنبوبة الإختبار، وأن تحقن في تجويف البلاستوسيل لجنين طبيعي، ثم ينقل الجنين بعدها إلى أم متبينة.

والنسل المباشر الذى ينتج عن هذا النوع من التحوير سيكون «موزايكى» فتكون بعض الخلايا فى الأعضاء المختلفة (بما فيها الغدد التناسلية) خلايا معدلة وراثياً. على أن الإنسال من هذا الجيل يؤدي إلى انفصال الجينات المدخلة، بحيث أن نسبة من الجيل التالى ستكون مكونة بالكامل من حيوانات عبر جينية. ووجود فرصة لمعالجة الخلايا وإنتخابها فى أنبوبة إختبار يعنى أنه إذا عرف التابع فإن الجين يمكن أن يوجه إلى موضع معين فى الكروموزوم.

والطريقة الأخرى هى بإستغلال الفيروسات الإرتجاعية كناقلات لتحرير جينات جديدة لداخل خلايا حيوانية. فيتم إحلال جينات الفيروس الإرتجاعى الخاصة به بنسخة من رنا لأحد الجينات المنسوخة خضرياً (ولا يترك فى الفيروس سوى مايسمى مكبرات النهايات الطويلة عند كل طرف)، وبهذا الإحلال نستطيع التأكد من أن نسخة دنا لهذا الرنا سوف تندمج فى كروموزومات الخلية الحيوانية. والطبيعى هو أن تندمج فى الخلية نسخة وحيدة فقط من الجين. وفوق ذلك، فإن الفيروس لا يستطيع أن ينسخ نفسه لأنه الآن تنقصه الجينات المطلوبة لذلك. والناقلات من الفيروسات الإرتجاعية (وهذه الفيروسات لا تستطيع أن تحمل إلا تتابعات قصيرة نسبياً) يمكن إدخالها فى أجنة ما قبل الغرس بطرائق شتى مختلفة. ومرة أخرى، فإن الذرية ستتكون من موزايك من خلايا طبيعية وخلايا عبر جينية.

## زراعة الأدوية:

أحد التطبيقات في حيوانات المزرعة عبر الجينية هو إمكان إنتاج بروتينات نادرة وغالية الثمن لإستخدامها في الطب البشرى. ويمكن الوصول إلى ذلك مثلا بأن يربط الجين الذى يشفر لبروتين معين مع معزز Promoter يؤكد لنا أن الجين لا يتم التعبير عنه إلا فى الغدة الثديية للنعاج. ويمكن بعدها استخلاص البروتين من لبن الحيوان. وقد استخدم بالفعل باحثون فى إدنبرة هذه الطريقة للتناول ليجعلوا النعاج تفرز فى لبنها بروتين يخلط الدم المعروف بالعامل التاسع (ويسبب نقصه أحد أنواع الهيموفيليا) وأولجوا الجين الجديد جنبا إلى جنب مع المنطقة المنظمة من جين اللاكتوجلوبولين، الذى يشفر لأحد البروتينات فى لبن النعاج، وكان الإيلاج عن طريق الحقن فى بويضات مخصبة.

واتخذت نفس الإستراتيجية لإنتاج ألفا أنتيتريسين، ونقصه ينتج عنه نفاخ الرئة. وهناك عقاقير أخرى قد صنعت بالفعل فى الحيوانات فى تجارب على نطاق صغير، ويتضمن ذلك إنتاج منشط البلازمينوجين النسيجي فى المعيز، والأنترليوكين - ٢ فى الأرانب، والهرمون البشرى للنمو فى الفئران.

ومحصول البروتينات الناتج من هذه التجارب كان فى أول الأمر أقل من المأمول، إلا أنه قد تم الآن تحسين ذلك، ويعتقد بعض الباحثين أن هناك عقاقير مختلفة كثيرة يمكن أن تُصنع فى الحيوانات عبر الجينية بسعر أرخص عما بالطرائق الأخرى. والبروتينات التى يجرى الحصول عليها بهذه الطريقة تتم تنقيتها بأن يدور اللبن فى ستترفيوج فتتفصل دهنيات اللبن طافية وترسب البروتينات، ليتم فصلها بالكروماتوجرافى. ويعطى هذا منتجات فى مثل نقاوة منتجات زرع الخلايا الميكروبية، كما يعطى منتجات أنقى مما يحدث مثلا عند الحصول على العامل التاسع بإستخلاصه من الدم. وأنصار هذه الطريقة للإنتاج يحاجون مثلا بأن سعر قطع من

٢٠٠٠ رأس من الخراف عبر الجينية المدرة اللبن، سيكون متواضعا عند مقارنته بسعر معدات التخمير التي تعطى نفس النتائج من بروتين معين. وهم أيضا يشيرون إلى أن هناك من الوجهة التطورية، ألفة بين البشر والثدييات المنتجة للعقاقير، هي ألفة أعظم عند مقارنتها بالألفة بمزارع البكتريا. والكثير من البروتينات البشرية تكون مُسكّرة - أى فيها جزيئات سكر مربوطة بها. أما البروتينات المصنوعة فى البكتريا فتتقصها هذه المواد السكرية، وهذا يمكن أن يعنى أنها بعد حقنها سيتخلص منها الجسم بسرعة أكبر.

### الحيوانات عبر الجينية كنماذج للأمراض:

ثمة بروتين آخر تم إنتاجه فى الحيوانات عبر الجينية (فى الفئران) وهو الهيموجلوبين البشرى. وفى هذه الحالة لم يكن الهدف هو صنع الهيموجلوبين لإستخدامه علاجيا. وإنما الهدف هو إنشاء نموذج حيوانى يمكن إستخدامه لدراسة الأمراض التى تتميز بتكوين أنواع غير سوية من الهيموجلوبين كحالات أنيميا الخلية المنجلية. وبالمثل، فإن الأبحاث عن السرطان تستفيد من إنشاء فئران سرطانية تتضمن مادتها الوراثية جينات تجعلها مستهدفة لتنمية السرطان. وأول ما قدم من هذه الحيوانات - وأول حيوان معدل وراثيا تم تسجيل براءة إختراع له - هو فأر يحمل الجين المسرطن (Ras) وهو جين شائع فى سرطانات بشرية شتى. وهو يحمل أيضا معزز لفيروس ورم الثدي فى الفأر، ووجود هذا المعزز يؤكد أن الجين المسرطن يتم تنشيطه فى أنسجة الثدي. وكنتيجة لذلك فإن الفئران تنمى سرطان ثدى بشرى خلال أشهر معدودة من ميلادها. وقد تم إنتاج هذا الفأر السرطانى بواسطة جامعة هارفارد بالإشتراك مع شركة كيماوية هى شركة دوبونت، وتم تسجيل براءة الإختراع فى الولايات المتحدة فى عام ١٩٨٨، وهذا الفأر السرطانى هو وفئران سرطانية أخرى تستخدم لإختبار مفعول الأدوية المضادة للسرطانات البشرية. وهى أيضا مفيدة للأبحاث التى تجرى على البيولوجيا الجزيئية للسرطان.

## تعزيز الإنتاجية الزراعية:

هناك طريقتا تناول مختلفتان تم تطويرهما لزيادة إنتاجية حيوانات المزرعة. وإحدى الطريقتين هي إستخدام البكتريا للنسخ الخضري لجين هرمون النمو - هرمون السوماتوتروبين البقرى. ويحقن الهرمون بعدها فى أبقار إنتاج اللبن لزيادة نتاجها من اللبن. وحقن السوماتوتروبين البقرى يمكن أيضا أن تعطى لإقلال كمية الدهن فى الخنازير وغيرها من حيوانات اللحم. والتناول الثانى هو إنتاج حيوانات مزرعة عبر جينية تحمل جين هرمون النمو البقرى أو البشرى. وقد بينت التجارب التى من هذا النوع إنخفاض كمية الدهون فى أماكن تخزينها وزيادة فى نمو الصوف. إلا أنها أدت أيضا إلى آثار جانبية شديدة مثل التهاب المفاصل، وقرح المعدة، والعقم فى الخنازير الحاملة لجين هرمون النمو البقرى.

## تعزيز مقاومة المرض:

آثار وفود التكنولوجيا عبر الجينية إهتماماً مجدداً بالجينات المسؤولة عن المقاومة ضد مرض معين. فهذه الجينات يمكن نسخها خضريا لإدخالها إلى سلالات حيوانات لحماية هذه السلالات ضد هذه الحالات بحيث لا تعود بعد مستهدفة. وأحد أمثلة ذلك هو الجينات التى تتحكم فى فترة حضانة مرض ذات الأعصاب Scrapie، وبالتالي فإنها تجعل بعض سلالات الضأن أقل إستهدفا إلى حد كبير للإصابة بهذا المرض المسبب للهزال والذى يسببه أحد البريونات. وهناك مثال آخر لذلك، وهو الجينات التى تضىف مقاومة طبيعية ضد العدوى بالترينانوسوما التى توجد فى سلالات معينة من الماشية. وإدخال جينات من هذا النوع فى سلالات تكون بالفعل مرغوبة لأسباب أخرى قد يكون له نتائج مهمة فى رعاية الحيوانات.

## تصحيح الأمراض الوراثية:

أدت الأبحاث الحديثة على الحيوانات عبر الجينية إلى أن تبين لنا الطريق نحو

تصحيح خلل وراثي معين. فقد كان هناك في إدينبره علماء يعملون على خلايا الأصل للفأر، وإختاروا خلايا فيها طفرة في جين إنتاج إنزيم يسمى هيبوكزانثين فوسفوريبوزايل ترانسفيريز (هفرت) وأدخلوا هذه الخلايا في أجنة فئران، ثم نقلت هذه إلى أمهات متبنية، وعندما فعلوا ذلك نتج أن بعض الذرية أصبحت ينقصها إنزيم هفرت نقصا كليا. ولكن هذا النقص أمكن تصحيحه بإدخال جين هفرت في خلايا الأصل. وكانت هذه أول مرة يحدث فيها قط إثبات لأن تعديلا وراثيا دقيقا يمكن إدخاله في خط خلايا جرثومية ثديية. وغياب إنزيم هفرت في أفراد البشر يؤدي إلى متلازمة شديدة الوطأة هي عادة قاتلة، وهي متلازمة ليش - نيهان. ورغم أن هذا البحث له علاقة بالمتلازمة البشرية، إلا أن أى أمل لعلاج هذه الحالة مازال بعيدا لعدة سنوات. ولن يكون من الممكن علاج المرضى هنا بالعلاج الجيني للخلايا الجسدية، أما التدخل الجيني في الخلايا الجرثومية البشرية فهو حاليا ليس مدرجا في جدول الأعمال وذلك لأسباب عملية وأخلاقية معا.

### من السمك إلى البعوض:

ثمة مثالان أخيران يوضحان مدى وتنوع الإمكانيات في التحوير الوراثي للحيوان. والمثل الأول، وهو التحوير الوراثي للسمك، قد شرع الآن في أن يصبح راسخا من الوجهة التجارية. أما المثل الآخر، وهو إنتاج بعوض عبر جيني، فمازال دربا واعدأ للبحث.

وبيض السمك هو بمعنى ما أسهل في تناوله من البويضات المناظرة في الثدييات، لأنه مليء وكبير ولا يحتاج لأن ينقل ثانية إلى الأم بعد الإخصاب. ولكن بيض بعد أنواع السمك محاط بأغشية خارجية متينة جدا. وقد طورت تكنولوجيات كيميائية وغيرها من التكنولوجيات لكسر هذا الحاجز للسماح بدخول دنا الأجنبي. والسمك له أيضا هرمون نمو، ويمكن من حيث المبدأ استخدامه لتحسين معدل نمو السمك وإنتاجيته. وقد وجد أن السلمون الأرقط من نوع قوس قزح عندما يحقن بالهرمون

فإنه ينمو في عامه الأول بسرعة تصل إلى الضعف. وقد صنع الهرمون بأخذ رنا الرسول الخاص بهرمون النمو من الغدد النخامية للسلمون الأرقط، ثم صنع تتالي دنا المقابل وأولج في البكتريا. وفيما هو أحدث، أصبح الجين الذى يشفر للهرمون هدفاً رئيسياً للتحوير الوراثى. فعندما يتم إدماج جين هرمون النمو السمكى أو البقرى فى سمك اللوتش (\*) أو السمك الذهبى، تنمو الأسماك بسرعة أكبر بأربعة أمثال السرعة الطبيعية.

وحشرات البعوض هدف للتحوير الوراثى لما فى ذلك من فوائد ممكنة فى معركتنا على اتساع العالم، ضد المرض الذى تولده هذه الحشرات. وأحد التكنيكات التى استخدمت فى الماضى لمهاجمة عشائر البعوض بنجاح محدود هو إطلاق أعداد مكثفة من الذكور العقيمة. وهذه ستنافس مع الذكور الخصبة السوية على رفقة الإناث، وبهذا يقل عدد الذرية. على أنه استخدم وقتها لإحداث التعقيم طرق فجة نسبياً سواء كانت كيماوية أو غير ذلك، وهى طرق يبدو أنها قد أدت أيضا إلى إفساد التنافس التكاثرى عند البعوض. وثمة آمال الآن فى إمكان صنع تغييرات جينية أكثر رهافة ينتج عنها ذكور عقيمة ولكنها عنيفة فى تعرضاتها الجنسية!

### الجينات فى العضلات والخلايا الأخرى:

سوف ننظر فى الفصل التالى فى أمر التقدم نحو العلاج الجينى للمرضى من البشر - أى تعديل الجينات البشرية لتخفيف المرض. والخطوات الأولى الأكثر احتمالا فى هذا الاتجاه ستطلب فيما يحتمل صنع تغييرات جينية فى خلايا غير سوية فى أنسجة معينة. وقد سجل علماء الولايات المتحدة فى عام ١٩٩٠ دراسات على الفئران تدل على أحد التناولات المحتملة. فقد حقنوا دنا يشفر لثلاثة إنزيمات مختلفة فى عضلات فئران حية، ووجدوا أن الجينات قد تم التعبير عنها بفعالية، تماما مثل ما يحدث عندما يضاف دنا للخلايا فى أنبوبة الاختبار. وفى حوالى نفس

(\*) نوع من السمك النهري. (المترجم).

الوقت أعلن فريق في جامعة ديوك بكاليفورنيا الشمالية، هو نفس الفريق الذى طور «المسدس الجينى» لدفع الدنا مباشرة داخل خلايا النبات، أعلن أنه قد حوّر هذا التكنيك لإيلاج الجينات فى مدى واسع من شتى الأعضاء فى الفئران الحية. وطعمت الجينات داخل بلازميدات ثم أطلقت للدخول من خلايا العضلات والكبد والطحال والأمعاء، وتم التعبير عنها فى هذه الأنسجة. ورغم أن البلازميدات لم تكن مصممة لتتسخ نفسها فى موضعها الجديد، إلا أن الجينات ظلت تعمل لثلاثة أسابيع فى خلايا الكبد. والجينات التى أولجت بهذه الطريقة هى جينات تشفر لهرمون النمو البشرى، ولإنزيم ليوسيفريز المسئول عن ضيائية<sup>(\*)</sup> ذبابة النار. وسجل الباحثون أن الحيوانات لم تعان من أى إصابة أو تهيج فى الجلد نتيجة هذه العملية.

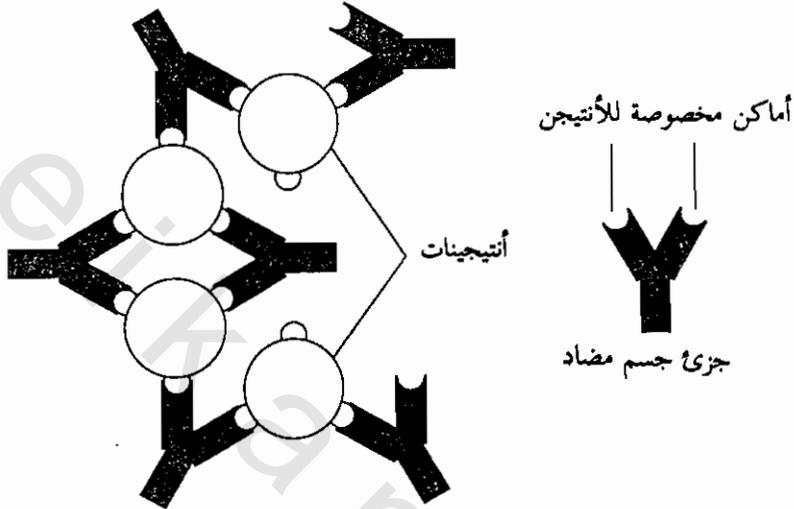
### صنع البروتينات حسب الطلب - أجسام مضادة نقية (monoclonal):

كما رأينا من قبل، فقد استخدم التحوير الوراثى لتعديل بنية البروتينات - أى لصنع إنزيمات هى مثلا أكثر مقاومة للحرارة. وفى موازاة لهذا النوع من التطبيق ثمة إبتكار مستحدث لإنتاج نوع آخر من البروتين - أجسام مضادة أحادية الأصل الخضرى أى نقية أقصى النقاء، وقد أدت هذه الأجسام المضادة النقية إلى تغيرات مثيرة فى الأبحاث البيولوجية وفى التشخيص الطبى. وفى هذه الحالة لا تبدأ العملية من مبحث دنا المؤلف وإنما تبدأ بإحداث المناعة فى الحيوانات. على أن البحث يتحرك الآن تجاه إمكان أن تصنع هذه الأجسام المضادة حسب الطلب من غير استخدام حيوانات على الإطلاق.

والجسم المضاد هو جزئ على شكل حرف وى «Y» يتكون من سلسلتين ثقيلتين من الأحماض الأمينية وسلسلتين خفيفتين. وعند أطراف الذراعين يوجد ما يسمى بالمناطق المتغيرة، وتتابعات الأحماض الأمينية لهذه المناطق تعرف على أنتجينات بعينها وتلاءم معها. وتتابعات فى باقى الجسم المضاد - أى فى الجذع -

(\*) الضيائية: هى ظاهرة إمتصاص إشعاع مع بث ضوء مميز. (المترجم).

هي نسيبا ثابتة ومشاركة عند كل الأجسام المضادة التي ينتجها حيوان معين. ومهمتها هي تشغيل ميكائزمات دفاعية مثل قيام الخلايا الفاجوسيتية (الأكالة) بالتهام الجراثيم الغازية التي تكشف أنتيجيناتها عن أجنبيتها (انظر شكل ٣ ، ٧).



شكل (٣ ، ٧) أجسام مضادة وأنتيجينات

والأجسام المضادة النقية يتم إنتاجها بواسطة الهيرودومات، التي تم تطويرها على يد عالم البيولوجيا الجزئية البريطاني - الأرجنتيني ميلشتين، وعالم البيولوجيا الجزئية الألماني الغربي كوهلر، وذلك عندما كانا يعملان معا في معامل مجلس البحوث الطبية في كامبردج. وقد حقنا فئراننا بأحد الأنتيجينات، بما حث خلايا بيضاء معينة على توليد ما يقابله من جسم مضاد. وأخذنا بعدها بعض هذه الخلايا ودمجناها مع خلايا ورم خبيث داخل أدوات زجاجية بالمعمل. ونتج عن ذلك هيريدومات تضم معا قدرة الخلايا البيضاء على إنتاج أجسام مضادة مع خلود الخلايا الخبيثة (فهذه بخلاف الخلايا الطبيعية تظل تنمو إلى ما لا نهاية عندما تزرع في المعمل). ويمكن

بعدها زرع خلية هيبريدوما منفردة لتنتج نسخا خضرية خلاياها متطابقة. وتنمية هذه بكميات مكثفة فإنها يمكنها أن تمدنا بمقادير لا حصر لها من أجسام مضادة خصوصية.

وتعتمد تطبيقات الأجسام المضادة النقية على نزوعها إلى التعرف على الأنتيجينات المقابلة والتسّمك بها - وهذه الأنتيجينات هي عادة بروتينات على سطح الخلايا. وتتراوح هذه التطبيقات في مدى يبدأ من تبويب فصائل الدم والتعرف على الجراثيم المسببة للعدوى (خاصة عندما توجد بكميات صغيرة جداً) ووصولاً إلى تنقية منتجات مثل الإنترفيرون بعد أن يتم صنعها بواسطة جراثيم محورة وراثياً. ولهذه الأجسام النقية القدرة على أن تستقر على أنتيجينات مخصوصة بما في ذلك الأنتيجينات التي تختص بها خلايا سرطانية معينة، وقدرتها هذه تطرح أنه قد يمكن أيضاً استغلال الأجسام المضادة النقية لتوجيه الأجسام السامة إلى أهداف بعينها في النسيج الخبيث.

وكتيجة لأبحاث حديثة أخرى قام بها جريج وينتر وزملاؤه في كمبردج نشأت إمكانية للإستغناء عن الحيوانات بالكامل في إنتاج الأجسام المضادة. وتدل هذه الأبحاث على أن الأجسام المضادة الفعالة يمكن صنعها في بكتريا قد برمجت بالجين المناسب. وباحثو كمبردج قد أولجوا بالفعل داخل بكتريوفاج جينا مخصصا لجسم مضاد يتعرف على بروتين يدعى ليسوزايم، وأثبتوا أنه عندما تعدى البكتريا بهذا الفاج فإنها تأخذ في إنتاج هذا الجسم المضاد. ويمكن بهذه الطريقة خلق مكتبات كبيرة من جينات الأجسام المضادة، بما يتيح صنع الأجسام المضادة داخل البكتريا حسب الطلب. ورغم أن هذه الجينات هي مما يلزم الحصول عليه أصلاً من خلايا حيوانية، إلا أنها بعد ذلك يمكن تحويرها واستغلالها في البكتريا.

ولما كانت الجينات التي تشفر للمناطق المختلفة التي في أحد الأجسام المضادة يمكن تقطيعها وتطعيمها معاً، فإنه يمكن هكذا إنتاج أجسام مضادة كيمييرية.

وكمثل، فإن المناطق المتغيرة لجسم مضاد بالفأر والموجهة ضد ميكروب معين يمكن أن تربط إلى المناطق الثابتة من الجسم المضاد البشرى. وعندما يعطى هذا الجسم المضاد الكيميرى للمريض البشرى ليقاوم العدوى بهذا الميكروب، فإن احتمال أن يثير هذا الجسم المضاد رفضا مناعيا فى الجسم البشرى يكون أقل مما لو أعطى للإنسان جسم مضاد كله من الفأر.

وقد استخدم جريج وينتر وزملاؤه هذه القاعدة لما هو أبعد من ذلك. فبدلا من أن يأخذوا كل المنطقة المتغيرة فإنهم أخذوا فقط من الجسم المضاد الذى ينتجه أحد الأنواع، موضع الربط وحده ووصلوه بالمناطق المتغيرة لجسم مضاد لنوع آخر. وأحد تطبيقات ذلك هو إعادة صياغة جسم مضاد يصنع بتحسين الجرذان بإستعمال نوع معين من خلايا الدم البشرية البيضاء، ليستخدم هذا الجسم المضاد فى علاج أنواع معينة من السرطان. وعندما أنسن باحثو كمبردج أجسام الجرذ المضادة بأن ثبتوا مواضع الربط فيها إلى المناطق الثابتة فى الأجسام المضادة البشرية، فإن الأجسام المضادة الناتجة أصبحت عند استخدامها فى علاج ورم الليمفوما البشرى أكثر فعالية مما لو استخدمت الأجسام المضادة الكاملة للجرذ. والأجسام المضادة التى من هذا النوع المؤنسن يكون احتمال رفضها بميكائزومات الدفاع المناعية أقل حتى من احتمال رفض الأجسام المضادة الكيميرية.

### أجسام مضادة ذات مناطق مفردة:

هناك تطوير آخر حديث جرى بمعمل وينتر وهو الكشف المدهش عن أن الكثير مما يعزل من المناطق المتغيرة من السلسلة الثقيلة يمكنها أن تربط الأنتيجينات فى غياب رفقتها من السلاسل الخفيفة، وهذه الأجسام المضادة المصغرة التى سميت بالأجسام المضادة ذات المناطق المفردة، يمكن إنتاجها فى خلية بكتريا إ. كولاى. فيحصن أحد الفئران ضد أنتيجين معين، ويستخلص دنا من الخلايا المنتجة للأجسام المضادة فى طحال الحيوان. ويستخدم بعدها تفاعل البوليميريز المتسلسل لتكثير شظايا

دنا، وتنقل هذه لداخل إ. كولاى حيث يتم التعبير عنها. وتُفرز مستعمرات البكتريا للعثور على تلك التى تنتج أجسام مضادة ذات مناطق مفردة. والعملية كلها سريعة سرعة هائلة. ويمكن توليد الأجسام المضادة خلال أيام، وذلك بالمقارنة بمدة الشهر أو ما يقرب عند استخدام الهيبرودومات لإنتاج أجسام مضادة نقية. وهناك ميزة أخرى هى الإقلال من عدد الحيوانات المطلوبة لإقلا له قدره.

ومن المتوقع أن الأجسام المضادة ذات المناطق المفردة ستكون منافسة للأجسام المضادة النقية الأحادية الأصل فى تطبيقات من مثل الإستخدام للتشخيص، وتنقية البروتينات، وتخليص الجسم من السموم، وتوجيه السموم لأنسجة معينة مثلما توجه رصاصات سحرية للهدف. ولما كانت هذه الأجسام المضادة المفردة تتكون من جزيئات أصغر كثيراً، فينبغى أيضاً أن تكون لها القدرة على إختراق الأنسجة المصابة بالعدوى والسرطان بسهولة أكبر، لتصل إلى «أعمق المواضع» فى الفيروسات.

وثمة أوجه تشابه قوية بين ارتباط جسم مضاد بعينه مع الأنتيجين المقابل الخاص به وبين ارتباط أحد الإنزيمات بمادة (أو مواد) التفاعل التى يوشك أن يُحوّل منها. وإدراك هذا التشابه قد أدى إلى إنتاج أجسام مضادة أحادية الأصل تشبه الإنزيمات فى أنها مثلها تحفز للتغيرات الكيميائية وهذه الأجزيمات (\*) Abzmes قد تبين أن لها القدرة على القيام بفعاليات مثل شق الغلاف البروتينى للفيروسات وإزالة سمية الكيماويات السامة.

(الترجم).

(\*) كلمة مستقاة من حروف كلمتى أجسام (مضاده) وإنزيمات.