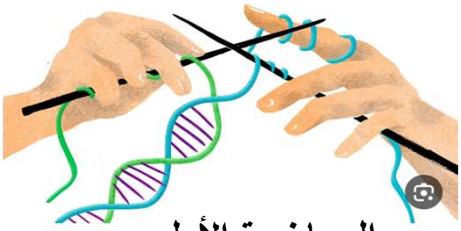
جامعة حماة
كلية الصيدلة
السنة الخامسة

التقانة الحيوية
Biotechnology



المحاضرة الأولى
الدكتورة ظلال محمد قطان

1
الدكتورة ظلال محمد قطان- الفصل الأول 2023-2024

التقانة الحيوية: هو العلم الذي يستخدم الأنظمة الحيوية، من كائنات حية أو مشتقاتها لخلق منتجات جديدة أو تعديلها والتي تعود في النهاية بفائدة للإنسان. علم التقانة الحيوية من العلوم التطبيقية الحديثة، يستفيد هذا العلم من مجمل المعارف التي توفرها العلوم الأخرى مثل الأحياء الدقيقة والكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية.

أولا- إنتاج المواد الدوائية باستعمال تقانة التخمير

التخمير fermentation مصطلح لغوي مشتق من الكلمة اللاتينية fevere والتي تشير إلى فعل الخمائر في عصير الفاكهة على سبيل المثال، لكن علميا: يقصد بالتخمير تصنيع المنتجات باستعمال مزارع ضخمة من الكائنات الدقيقة

2
الدكتورة ظلال محمد قطان- الفصل الأول 2023-2024

تطبيقات التخمير:

1. الحصول على الكتلة الحيوية:

مثال: بعض الكائنات الحية الدقيقة يكون لها أهمية اقتصادية كبيرة، لذلك يعمل الباحثون على إكثارها في مزارع ضخمة.

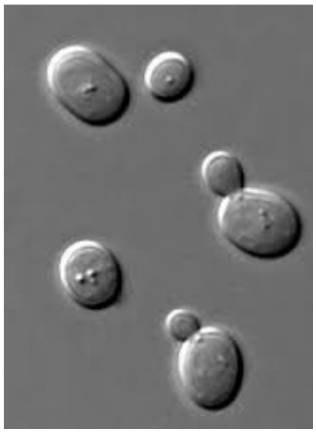
على سبيل المثال، خميرة الجعة والعصيات اللبنية وغيرها.....

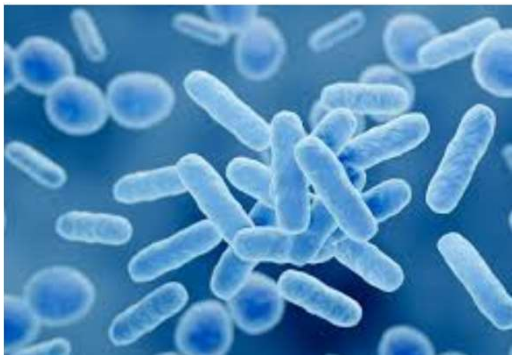
تدخل خميرة الجعة في صناعة المُعجنات والمشروبات الكحولية، كما أنها وهي غنية بالفيتامينات والمعادن لذلك تدخل في المستحضرات الدوائية، حيث تُستخدم في حالات الحميات ونقص الفيتامينات.

وأيضا:العُصيات اللبنية (*Lactobacillus*) تدخل أيضاً في الصناعة الدوائية إذ تُعطى بالمشاركة مع بعض الصادات الحيوية لتعويض

لتعويض ضرر الفلورا الطبيعية في الأنبوب الهضمي الناتج عن تأثير الصادات الحيوية، كما يُعتقد أنّ تلك الجراثيم تُشارك في تقوية عمل الجهاز المناعي.

B **A**





الشكل1: B- خميرة الجِعة، A- العُصيات اللبنية *Lactobacillus*

2. الحصول على أنزيمات الكائن الحي الدقيق:

تنتج الكائنات الدقيقة أنزيمات كثيرة، وتجارياً لهذه الأنزيمات تطبيقات متنوعة حيث تدخل في المجال الصناعي كالمنظفات وفي المجال الغذائي والتشخيص المخبري وطرق المعالجة السريرية.

3. الحصول على منتجات معدلة وراثيا:

مثال: الحصول على أغذية معدلة وراثياً والمنتجة من الكائنات الحية التي تم إدخال تغييرات على حمضها النووي DNA بإستخدام الهندسة الوراثية. و الهدف من ذلك لإضافة سمات جديدة أفضل من السابق.

و أيضاً بإستخدام تقنية التأشيب و التنسيل عن طريق أخذ مورثة من كائن حي من حقيقيات النوى وإدخالها في في كائن حي دقيق نحصل بالنهاية على كائن حي دقيق معدل وراثيا.

و له القدرة على إنتاج بروتينات مأشوبة تعود بأصلها لتلك الكائنات الراقية.

من أهم الجراثيم المستخدمة لإنتاج البروتينات المأشوبة *E.coli*، وتُستخدم أيضاً Yeasts وبعض أنواع الفطور ذات السياط.

4. الحصول على النواتج الاستقلابية للكائن الحي الدقيق:

تنتج الكائنات الحية الدقيقة نواتج استقلاب أولية وثانوية، نواتج الاستقلاب الأولية لها دور أساسي في حياة الكائن الدقيق مثل البروتينات والكربوهيدرات و المواد الدسمة والايتانول والبوتانول.....

أما نواتج الاستقلاب الثانوية، ليس لها دور رئيس في حياة الكائن الدقيق وتعبر بمثابة نواتج تحويل للمستقبلات الأولية لأهداف محددة مثل التخلص من نواتج الاستقلاب الأولية الضارة وغيرها....

5. تعديل بنية مركب ما بإضافته إلى مزرعة الكائن الحي الدقيق:

تُستخدم الكائنات الحية الدقيقة لتحويل مركب ما لمركب آخر مشابه من حيث الصيغة لكن أكثر أهمية اقتصادياً.

ثانيا- إنتاج بعض المركبات المهمة باستخدام تقانة التخمير:

1. إنتاج الحموض الأمينية:

الحموض الأمينية لها استخدامات واسعة، حيث تدخل في مستحضرات التجميل وتُستعمل في الصناعات الغذائية وأيضاً في الصناعات الدوائية وفي بعض المعالجات.

ينتج سنوياً أكثر من 500 ألف طن من الحموض الأمينية و يشكل حمض الغلوتاميك أكثر من نصف الكمية المنتجة.

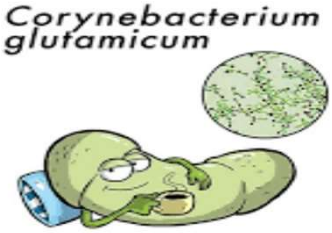
ينتج حمض الغلوتاميك L- glutamic acid تقليدياً من حلمهة البروتينات بإنزيمات البروتياز ومن خلال طرق الكروماتوغرافيا نحصل على الحمض الأميني المطلوب.

أما عن طريق تقانة التخميرتُستخدم مزارع جراثيم *Corynebacterium glutamicum* تُنتج هذه الجراثيم حمض الغلوتاميك بصورة طبيعية حيث تنمو على أوساط خالية من حمض الغلوتاميك.

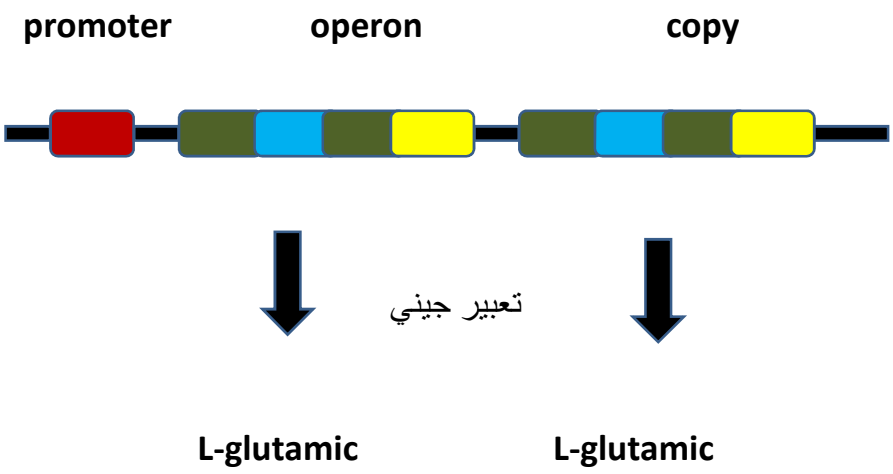
لكن باحثو التقانة الحيوية عدلوا من هذه الجراثيم وراثيا لزيادة مردودها من حمض الغلوتاميك.

التعديل الوراثي تم عن طريق نسخ الـ Operon (المشغل) المسؤول عن الاصطناع الحيوي لحمض الغلوتاميك و تكراره أكثر من مرة تحت إشراف الـ Promotor(المحرض).

و بذلك يزداد إنتاج الأنزيمات المسؤولة عن الاصطناع الحيوي وتزداد كمية حمض الغلوتاميك الذي تنتجه الجراثيم.

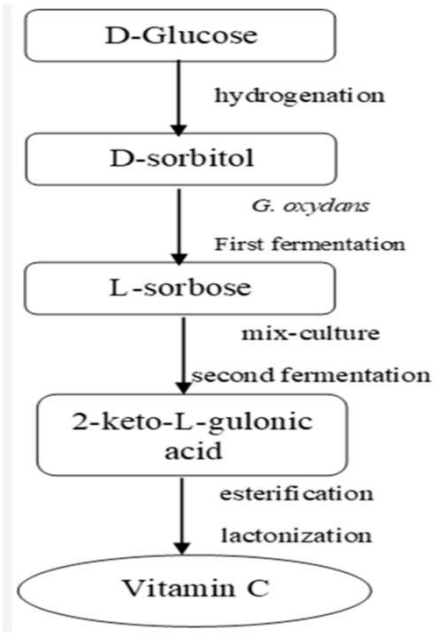


الشكل2: جراثيم
Corynebacterium glutamicum



الشكل 3: مبدأ التعديل الوراثي لجراثيم *Corynebacterium glutamicum*

2. إنتاج فيتامين C



3. إنتاج الصادات الحيوية:

اكتُشف البنسلين عام 1928م من قبل الكسندر فليمنغ، ومنذ ذلك الوقت حتى أيامنا هذه اكتشف أكثر من 6500 صاد حيوي، عزلت من فطور متنوعة وبكتريا إيجابية وسلبية الغرام لاصطناع أي نوع من أنواع الصادات الحيوية في الكائنات الحية الدقيقة يجب المرور عبر سلسلة من التفاعلات الأنزيمية، والجهد الأكبر هو كشف المورثات المسؤولة عن ترميز هذه الأنزيمات ليتم تعديلها.

يتم إنجاز ذلك:

إما عن بالطريقة المباشرة أو عن طريق فحص إتمام DNA

<u>الطريقة المباشرة:</u>

- **معرفة مسبقة لأحد الأنزيمات المشاركة بالاصطناع الحيوي**
- **عزل هذا الأنزيم**
- **تنقيته**
- **تحديد تسلسل أحماضه الأمينية**
- **تحديد تتالي النكليوتيدات المرمزة لهذه الحموض الأمينية**
- **تشكيل مسابر probes تتمم مناطق عدة من المورثة المرمزة لتحديد موقعها ضمن مجين الكائن الحي الدقيق.**

بما أن المورثات المسؤولة عن ترميز الاصطناع الحيوي تكون عادةً مرتبة ضمن مُشغل واحد (أي متجاورة على المجين) فيمكن بسهولة معرفة باقي المورثات المرمزة لطريق الاصطناع للصاد الحيوي المدروس.

مثال: تم باستعمال الطريقة المباشرة تحديد كامل المورثات المرمزة لاصطناع Isopenicillin N في فطر *Penicillium chrysogenum* انطلاقاً من معرفتنا المسبقة بمشاركة أنزيم Isopenicillin-N-synthetase في هذا الاصطناع.

يُعد Isopenicillin N مركباً وسطياً مهماً لاصطناع عدد كبير من البنسلينات و السفالوسبورينات.

2. فحص إتمام DNA complementation test DNA

تُستعمل هذه الطريقة حتى من دون وجود أي معلومات مسبقة بشكل عام يوجد من كل كائن حي ودقيق أنماط طافرة mutant type غير قادرة على اصطناع الصاد الحيوي الذي يصنعه النمط البري wild type من الكائن الدقيق.

و هناك دراسات حالية لإنتاج صادات حيوية جديدة عبر جمع مستوى اصطناع لصادين حيويين مختلفين معاً في نفس الكائن الدقيق شريطة أن يتقاطع هذان المساران بمنتج وسطي له بنية متشابهة في كلا المسارين.

علاقة التقانة الحيوية في مجالات الحياة

1. علاقة التقانة الحيوية بالمجالات الطبية:

- **من أبرز المساهمات هو إنتاج المضادات الحيوية من قبل الأحياء المجهرية لمعالجة الأمراض.**
- **إنتاج بعض الأدوية وإنتاج اللقاحات.**
- **إنتاج الأنسولين البشري وهرمونات النمو بواسطة الخلايا البكتيرية المؤشبة.**
- **إنتاج الانترفيرونات و هي بروتينات تنتج من قبل الخلايا الحيوانية المصابة بالفيروسات لاستعمالها في معالجة بعض الأورام السرطانية**

و قد أمكن إنتاج هذه البروتينات في بعض البكتريا والخمائر بعد نقل الجينات المسؤولة عنها.

- أمكن إنتاج بعض المواد المضادة لتجلط الدم من الشرايين بإنتاجها من مزارع خلايا سرطانية خاصة وتسوق على نطاق تجاري.

بعض خلايا الإنسان والحيوان تستطيع أن تنتج بعض المواد المفيدة ولكنها محكومة بقانون الشيخوخة.

في الفترة الأخيرة أُنتجت خلايا هجينة Hybridoma وهي ناتجة من اندماج بعض خلايا الطحال اللمفاوية التي تنتج بعض الأجسام المضادة مع خلايا سرطانية،

مما أدى إلى إنتاج خلايا لها صفة الخلايا السرطانية في الانقسام المستمر دون الخضوع للشيخوخة وبنفس الوقت تقوم بإنتاج الأجسام المضادة التي تنمو باستمرار، ويطلق عليها الأجسام المضادة الوحيدة المنشأ (النسيلة) Monoclonal Antibodies لأنها تنشأ من أصل واحد من الخلايا اللمفاوية، ولها تطبيقات واسعة حيث تستعمل في تشخيص وتنقية البروتينات وعلاج السرطانات وأيضا المساعدة في عمليات التشخيص العاجلة لتوافق الأنسجة عند زراعة الأعضاء.

2. علاقة التقانة الحيوية في مجال الصناعات الدوائية:

- **في وقتنا الحالي ازداد الاهتمام بتطبيقات هندسة الجينات في الصناعات الدوائية خاصة بعد عزل مواقع جينية عرفت أماكنها وهندستها جينياً ونقلها إلى كائنات جديدة.**
- **أصبح لهذا المجال أبعاد اقتصادية كبيرة، من حيث تطور أنواع جديدة من الأدوية والمستحضرات الطبية، اعتماداً على التقانة الحيوية وهندسة الجينات.**
- **مثال: أحدث إنتاج الأنسولين البشري عام 1982، عن طريق الكائنات الدقيقة بعد إدخال جين الأنسولين إلى داخلها ثورة كبيرة في علاج مرض السكري.**

- **أيضا عن طريق تكنولوجيا التقانة الحيوية أمكن إنتاج علاجات لكثير من الأمراض المستعصية والخطيرة التي كان يصعب علاجها.**
- **إنتاج البروتينات العلاجية بهندسة الجينات، أمثلة على هذه البروتينات والمعتمدة من إدارة الغذاء و الدواء الأمريكية:**

1- الأنسولين لعلاج مرض السكري.

2- هرمون النمو لعلاج قصور النمو عند الأطفال.

3- الانترفيرون لعلاج بعض أنواع السرطانات.

4- عوامل تجلط الدم لعلاج مرض نزف الدم.

5- إنتاج الأمصال المختلفة مثل الكبد الوبائي والأنفلونزا وغيرها...

3. علاقة التقانة الحيوية بالصناعات الغذائية:

- **مثل إجراء عمليات التخمر على المواد الغذائية لتغير تركيبها وإنتاج مواد نكهة جديدة.**
- **يمكن لعلم التقانة الحيوية المساهمة في في منع أو تأخير عمليات فساد الأغذية بواسطة إضافة المواد الحافظة أو تعطيل بعض الأنزيمات التي لها دور في إفساد المادة الغذائية.**
- **- يمكن لعلم التقانة الحيوية أن يساهم في تحسين نوعية الأغذية وتصنيعها من خلال التأثير على العوامل أو المواد السلبية الموجودة في الأغذية والتي يطلق عليها العوامل المضادة للتغذية.**
- **مثال: Phytic acid.**

و في مجال التداخل ما بين الغذاء و الصحة:

- **إمكانية التعديل الوراثي للحوم.**
- **إمكانية إنتاج بيض ذو محتوى منخفض من الكوليسترول.**
- **إمكانية إنتاج حليب يحوي نسبة عالية من الكالسيوم.**
- **إمكانية إنتاج محاصيل حقلية تحوي مركبات تمنع أو تقلل الأمراض.**
- **إمكانية إنتاج زيوت نباتية غنية بالأحماض الدهنية غير المشبعة**
- **إمكانية إنتاج أغذية ذات صفات جيدة للجهاز الهضمي.**

تتدخل التقانة الحيوية في عملية تغليف الأغذية والكشف عن التلف الحاصل فيها في وقت مبكر.

4, علاقة التقانة الحيوية بالمجال الزراعي:

- الحصول على محاصيل معدلة وراثيا لتحسين صفاتها الوراثية، تم إطلاق المحاصيل المعدلة وراثيا عام 1996 وشهد عام 2006 زيادة هائلة في المساحات المزروعة بتلك المحاصيل التي تتميز بـ:
  - 1. مقاومتها للأمراض والحشرات.
  - 2. تحملها للظروف البيئية القاسية.
  - 3. إنتاجها بكميات وفيرة وزيادة القيمة الغذائية.

أهم المحاصيل المحورة وراثياً والمنتجة عن طريق التقانة الحيوية:

1. فول الصويا حيث يزرع في العالم حوالي 58.6 مليون هكتار.
2. الذرة تبلغ المساحة المزروعة 25.2 هكتار.
3. القطن يبلغ المساحة المزروعة 13.4 مليون هكتار.
4. بالإضافة لذلك هناك مساحات صغيرة تزرع فيها أشتال البطاطا والبابايا التي أدخلت فيها جينات لتأخير النضج ومقاومة الفيروسات.

5. علاقة التقانة الحيوية بالبيئة:

- **الهدف منها الحفاظ على البيئة من التلوث، حيث يتم معاملة أنواع مختلفة من الفضلات وتحويلها إلى مواد مفيدة.**
- **استخدام الكائنات الدقيقة المحورة وراثيا للمساهمة في تقليل التلوث البيئي عن طريق تحليل المواد السامة و غيرها من المواد الملوثة للتربة والمياه وفي مقدمتها البترول ومشتقاته.**

6. علاقة التقانة الحيوية بالصناعات الكيماوية:

- **ساعدت التقانة الحيوية في استخلاص المعادن والنفط بتقديمها المستحلبات الحيوية وتوفير الأولويات لصناعة المواد البلاستيكية الحيوية مثل مادة β- hydroxybutyrate التي تمثل مخزون الدسم في الخلايا.**
- **إنتاج العديد من المواد الكيماوية تحول من التصنيع الكيماوي إلى التصنيع الحيوي مثل إنتاج الكحول والستيروئيدات والأحماض الأمينية وغيرها.....**