



# منهج النظري لمقرر مبادئ التقنية الحيوية

إعداد: د. فاتن ضاوي المحناء

دكتوراه في فلسفة علم الكيمياء الحيوية والاحياء الجزيئية  
قسم التقنية الحيوية

النسخة الرابعة 2018

## **أهداف المقرر**

- التعريف بمفهوم وأسس التقنية الحيوية.
- الإلمام بتطبيقات التقنية الحيوية والتعريف بالتقنيات المتعلقة بها.
- التدريب على بعض الوسائل المعملية الأساسية المستخدمة في زراعة الخلايا والأنسجة وتطويع الحمض النووي والتحوير الوراثي.
- تربية القدرة على مناقشة الجوانب الاقتصادية والبيئية والاجتماعية والمستقبلية للتقنية الحيوية.

## **هدف الشخصي**

التعلم من المنهج المهارات الأساسية للتعلم والبحث العلمي وإعداد طلابي المتميزات في الدراسة والحياة العملية كما يسعدني دائمًا مناقشة مدى صحة بعض المعلومات التي قد تصادفكم عبر وسائل التواصل الإجتماعية وتحفيز الطالبات على البحث عن صحة المعلومة والثبات منها قبل تصديقها أو نشرها.

## قوانين عامة للطلاب

- الهدف من المادة تعليم اسس مادة التقنية الحيوية وتحفيز التعلم واستخدام وسائل التكنولوجيا في التعلم ونشر المعرفة والبحث عنها.
- في حالة وجود تساؤل عن المادة العلمية او مجال مقارب لها فهو محل ترحيب وتقدير وسوف ابذل جهدي لإيجاد الإجابة المناسبة وكلنا في رحلة تعلم وموجدين حتى نستفيد ونتعلم.
- يمكنكم مشاركة الأفكار العلمية او النقاشات فيما يتعلق بالمادة.

### حتى تعم الفائدة يرجى إتباع مايلي:

- الإلتزام بالحضور عند وقت المحاضرة او قبل بدءها ، التأخير من علامات عدم احترام الآخرين وسوف يتم وضع قائمة تكتب فيها أسماء المتأخرات .
- عند تكرار التأخير بواقع مرتين أو أكثر خلال الفصل دون أسباب منطقية يتم الحسم **درجة** من درجات مشاركة الطالبة .
- كل طالبة تخصص حساب في موقع التواصل في توיתر للمشاركة في وسم (هشتاق) الفصل للمادة.
- في كل شعبة تكون الطالبات مجموعات بحيث تتكون كل مجموعة من 6-10 طالبات ومن ضمن المجموعات يتم ترشيح قائدة.
- كل قائدة ترسل بيانات مجموعتها عبر الايميل في جدول يتكون من الاسم-الرقم الاكاديمي-الايميل وتحديد القائدة من ضمن المجموعة ورقم الشعبة.
- التواصل متاح للطالبات عبر الحساب في تويترا او الايميل لتسليم الواجبات او مباشرة بالمرور على المكتب رقم 2155 . email:dr.faten.dhawi@gmail.com / Twitter: @dr\_FD\_Almutiri

المواضيع	المحاضرة
مفهوم التقنية الحيوية وبعض تطبيقاتها	1
الجينوم و تناسخ المادة الوراثية، البروتينات	2
العوامل المطفرة والتفاعل مع البيئة وبيولوجيا السرطان	3
تركيب الجينات والتغيير الجيني وأهمية الميكروستاليت في الفحص الجنائي	4
الزراعة النسيجية ، الطرق والغرض منها	5
الخلايا الجذعية وانواعها وتطبيقاتها	6
الهندسة الوراثية وتطبيقاتها	7
الكميراز وطرق التعديل الجيني	8
الهندسة الأيضية وتطبيقات الهندسة التقنية الحديثة	9
المفاعلات الحيوية	10
اسبوع اختبار قصير	11
<b>اسبوع العروض التقديمية- مدة العرض دقيقة لكل طالبة</b>	12
<b>اسبوع العروض التقديمية- مدة العرض دقيقة لكل طالبة</b>	13

مواضيع العروض التقديمية	
الهندسة الوراثية في النبات	1
الهندسة الوراثية في الحيوان أو الإنسان	2
استخدام التحرير الجيني في التعديل الوراثي	3
الزراعة النسيجية	4
الخلايا الجذعية	5
المفاعلات الحيوية	6
تطبيقات التقنية الحيوية الحديثة-امثلة والطريقة المستخدمة فيها	7
<b>اشاعة انتشرت عبر وسائل التواصل و الرد عليها علميا</b>	<b>موضوع إضافي الزامي</b>

العرض يشمل	
صفحة عنوان - اسماء المشاركات-استاذة المادة- رقم الشعبة	1
المفهوم العام	2
مقدمة تاريخية	3
الموضوع -الطرق المستخدمة او التطور في الموضوع	4
امثلة	5
مناقشة الأمثلة وأهمية الموضوع	6
خاتمة الموضوع والمراجع المستخدمة	7

# توزيع درجات المقرر



A+: 95-100

A: 94-90

B+: 85-89

B : 84-80

C+: 79-75

C: 74-70

D+: 65-69

D: 64-60

F: ☹

80% على الاختبارات على النحو التالي:

- اختبار فصلي 1 %30

- اختبار فصلي 2 %30

%20 اختبار نهائي

10% على واجب العمل الجماعي (واجب واحد خلال الفصل)

10% على العرض التقديمي (عمل جماعي)

المشاركة الفصلية واللامنهجية قد تضيف 3-5% تحسين للدرجات

القراءة المستمرة للمحاضرات والتدوين أثناء المحاضرة من أسباب التميز والامتياز +A

# المحاضرة الأولى

## التقنية الحيوية او التكنولوجيا الحيوية Biotechnology

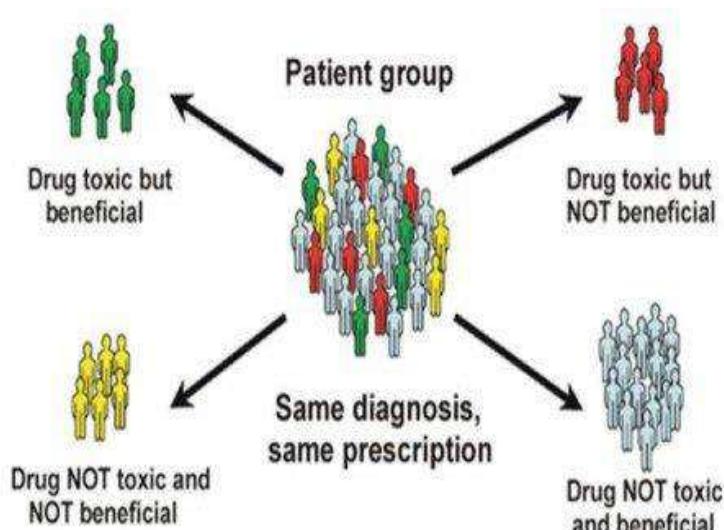
هي ترجمة مصطلح Biotechnology وتعني استخدام تطبيقات التقنية الحديثة في معالجة الكائنات الحية. وتعريفها هو: التعامل مع الكائنات الحية على المستوى الخلوي وتحت الخلوي من أجل تحقيق أقصى استفادة منها صناعياً وزراعياً وبالتالي اقتصادياً وذلك عن طريق تحسين خواصها وصفاتها.

و هو العلم الذي يستخدم الكائنات الحية مع التقنية بغرض تحقيق أقصى استفادة منها على المستوى الصناعي والزراعي والصحي والاقتصادي. ويشمل الآن العلوم الحديثة الهندسة الوراثية او التعديل الجيني والفحص الوراثي واختبارات تشخيص الأمراض والعلاجات الدوائية وغيرها مما يحقق رفاهية الإنسان وسعادته والمحافظة على صحته.

# بعض تطبيقات التقنية الحيوية

## بالنسبة للمجال الطبي استخدام Gene therapy العلاج الجيني

- معالجة الأمراض الوراثية في البشر باستخدام التكنولوجيا الحيوية في نقل و تعديل الجينات.
- إمكانية زرع أعضاء جديدة باستخدام المحتوى الوراثي لخلية المريض بدلاً من أن ينقل له عضو من متبرع أو من ميت.
- التعامل في قضايا اثبات النسب و في الحوادث و الجرائم بالطب الشرعي بوحدات DNA و كذلك فحوصات ما قبل الزواج لمعرفة احتمالية الإصابة بالأمراض في الأجيال القادمة.
- بعد دراسة الفرد على المستوى الوراثي يتم تحديد العلاج الأنسب مع أقل قدر من المضاعفات حسب مجموعة الاستجابة.



تصنيف الاشخاص الذين يحملون نفس تشخيص المرض باختلاف الاستجابة	
Drug not toxic and beneficial	الدواء غير سام و مفيد
Drug toxic and not beneficial	الدواء سام وغير مفيد
Drug toxic but beneficial	الدواء سام ولكن مفيد
Drug not toxic but not beneficial	الدواء غير سام وغير مفيد

# بعض تطبيقات التقنية الحيوية

## استخدام الكائنات الدقيقة

تستخدم الكائنات الدقيقة ( البكتيريا و الفيروسات والخميرة والفطريات) على نطاق واسع فى مشروعات تكنولوجية حيوية مثال:

- استخدام الكائن الدقيق كناقل vector لبعض الجينات المرغوبة.

- إنتاج الانسولين البشرى human insulin .

- استخدام البكتيريا كأسمدة حيوية bio fertilizers بدلًاً للأسمدة الكيماوية.

- استخدامها في تنقية المياه أو التخلص من المخلفات العضوية (التدوير).

- تصنيع الزيادي والاجبان المختلفة ومنتجات الالبان.

- تصنيع المركبات الكيميائية كالمضادات الحيوية المستخدمة في العقاقير.

- تصنيع البيرة والمشروبات.

- صنع الخميرة وصنع الخبز ومشتقاته.



# بعض تطبيقات التقنية الحيوية

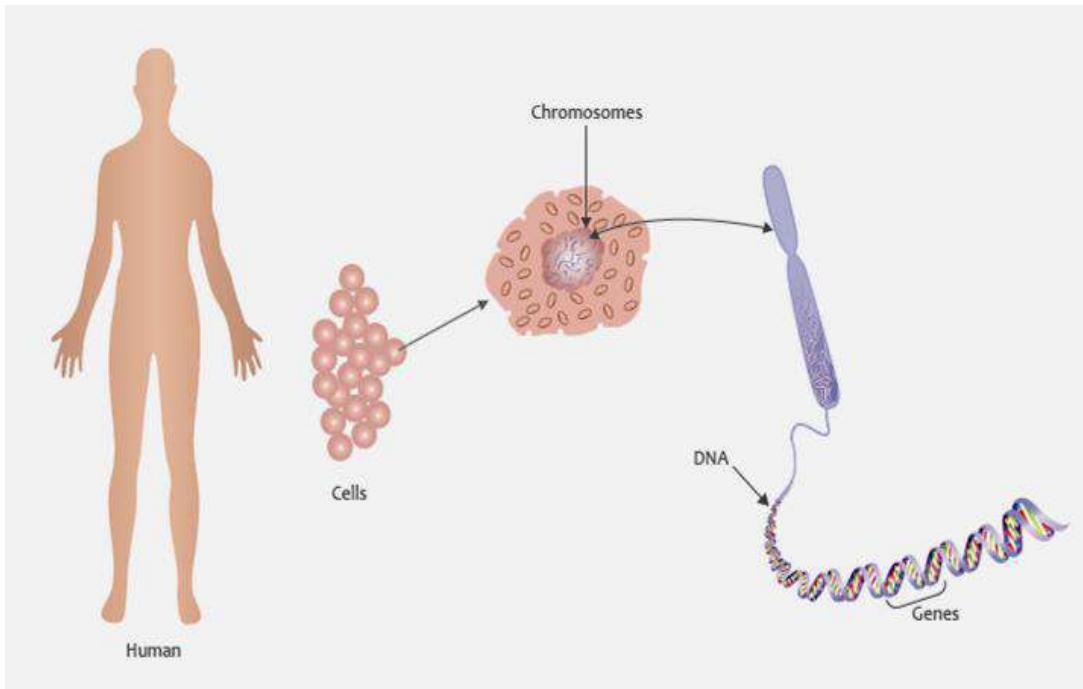
## بالنسبة للنباتات

- إمكانية نقل جينات بعض الصفات المرغوبة (مثل تحمل درجة الحرارة و نقص المياه من نباتات صحراوية) إلى نباتات أخرى.
- التحكم في أحجام و أشكال الثمار و النباتات بشكل عام (زيادة الحجم و تغيير اللون و الشكل حسب الرغبة).
- إمكانية رفع القيمة الغذائية لمحصول ما بالإضافة بعد الصفات الوراثية من محاصيل أخرى .
- مضاعفة كميات المحاصيل الناتجة و إختزال الوقت اللازم للنمو وبالتالي المساعدة على القضاء على المجاعات و ارتفاع أسعار الغذاء.
- إنتاج الوقود الحيوي bio fuel مثل استخدام قش الأرز وبقايا الحصاد في المزارع والتي يتم حرقها أحيانا لإنتاج الوقود بدلا من حرقها.



# ما هي الخلية وما هي مكوناتها؟

## الخلية Cell



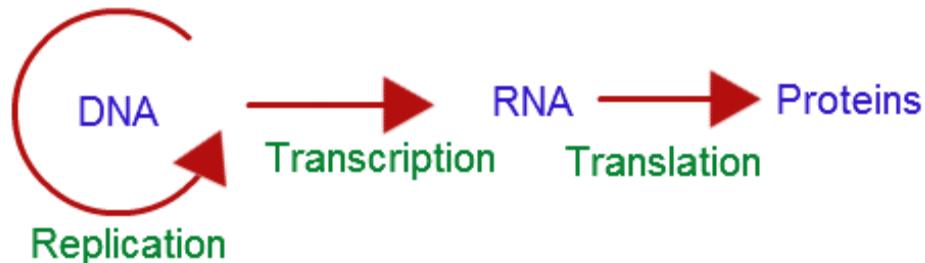
الوحدة الأساسية للمخلوقات الحية جميعها  
وتحتوي الخلية على النواة Nucleus

وتحتوي النواة معظم الحمض النووي DNA الذي يخزن المعلومات في الخلية التي تستخدم في بناء البروتينات اللازمة لنموها، ووظيفتها وتكاثرها.

تحاط النواة بغشاء مزدوج يسمى الغلاف النووي، وهو مشابه للغشاء الخلوي إلا أن الغلاف النووي ثقيراً تسمح للمواد الأكبر حجماً بدخول النواة والخروج منها.

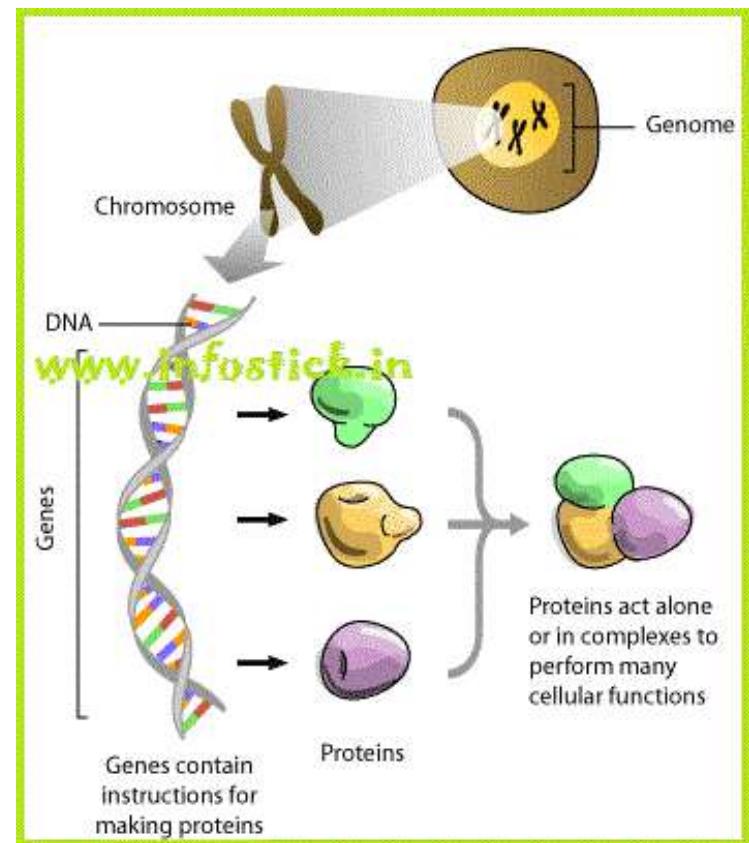
# المبدأ الأساسي للأحياء الجزيئية

## The central dogma of molecular biology



المبدأ الأساسي للأحياء الجزيئية هو أن الحمض النووي DNA ينسخ إلى RNA الحمض النووي الريبوزي

ومن ثم يترجم إلى البروتين Protein والذي بدوره يعطي الصفات للكائن الحي.



# من الذي اكتشف التركيب الجزيئي للحمض النووي؟

Crick, Watson, and Wilkins were awarded the Nobel Prize for Franklin's work.

## A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical

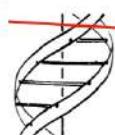


Rosalind Franklin

Francis Crick

James Watson

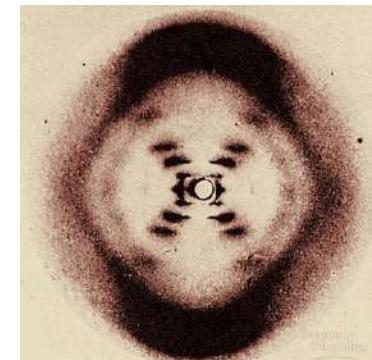
Maurice Wilkins



THEREFORE

<http://thebenshi.com/wp-content/uploads/2014/07/watson-and-crick.png>

May 1, 1952  
Picture serial number 51

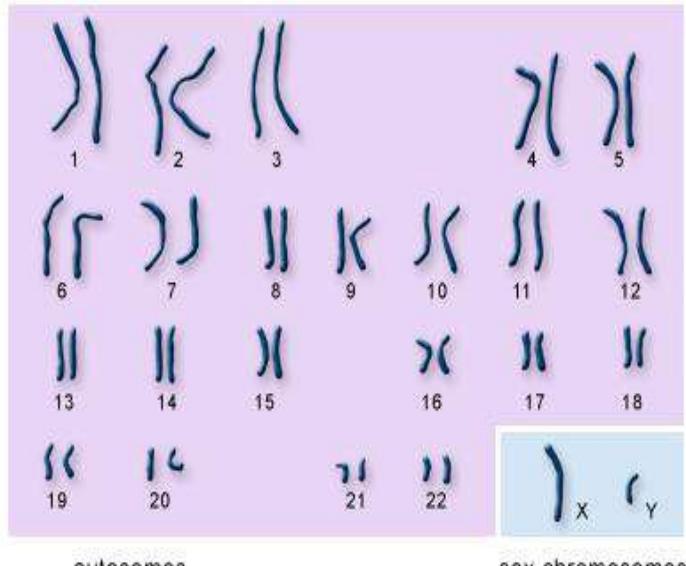
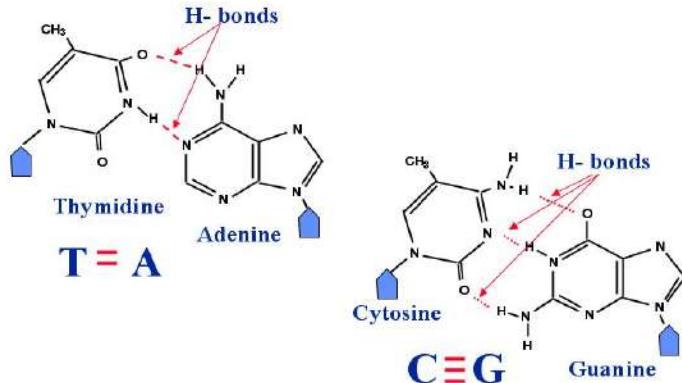


<http://alchetron.com/Rosalind-Franklin-813356-W>

# الجينوم او المادة الوراثية – Genome

<http://www.ucl.ac.uk/~sjgsc/NucleotidePairing.jpg>

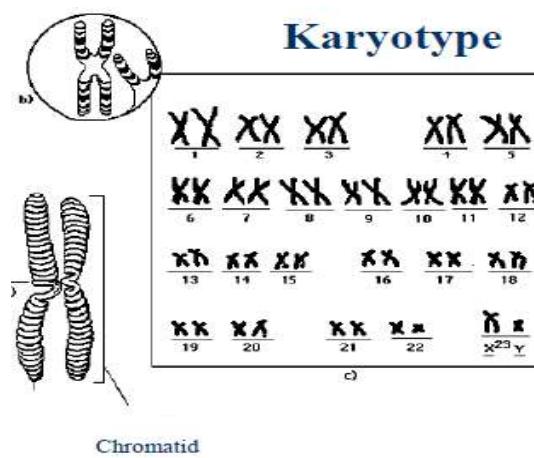
## Nucleotide Pairing



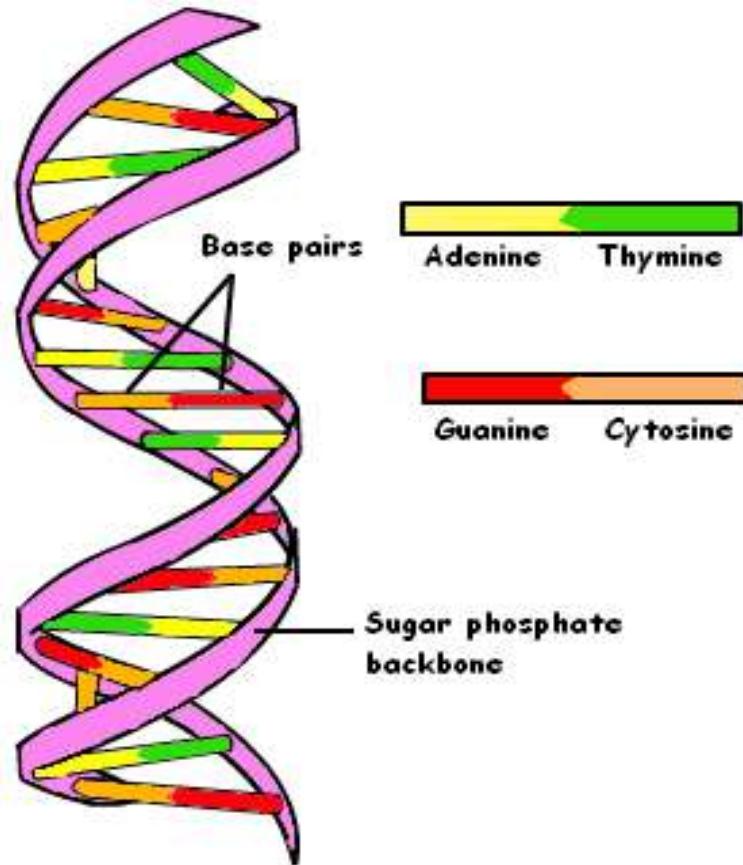
U.S. National Library of Medicine

الحمض النووي DNA ببساطة عبارة عن:  
قاعدة + سكر خماسي + فوسفات = **النيكولوتيدة**  
Base + Sugar + Phosphate = **Nucleotide**  
**قاعدة الاقتران للقواعد النيتروجينية في الحمض النووي**

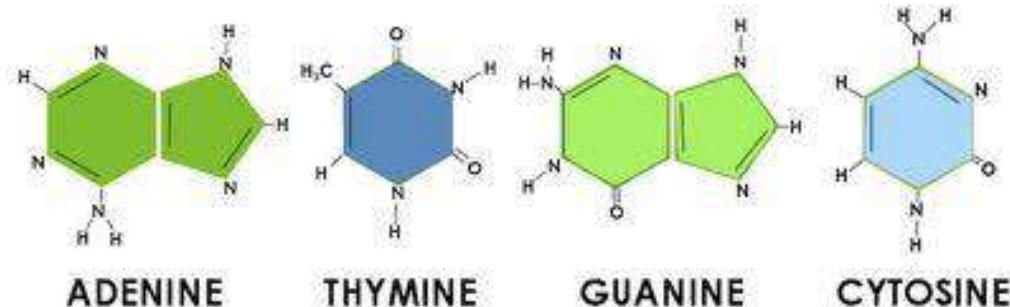
يتكون الجينوم الكامل للإنسان من 23 زوج من الكروموسومات منها 22 تحمل الصفات وتسمى جسدية **autosomes** وكروموسوم واحد جنسي يحدد إذا كان الشخص ذكر أو أنثى **sex chromosomes** ويسمى



# DNA تركيب الحمض النووي الـ



<http://chemistry.tutorvista.com/biochemistry/nucleotides.html>



يتكون الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين من سلسلتين متوازيتين تنتظمان على هيئة سلم ملتف لولبيا .Double Helix

• الوحدة الأساسية لبناء جزئية DNA بالنيوكليوتيدة nucleotide، والتي تتكون من ثلاثة أجزاء وهي سكر خماسي ريبوز منقوص الأكسجين، مجموعة فوسفات، وقاعدة نيتروجينية.

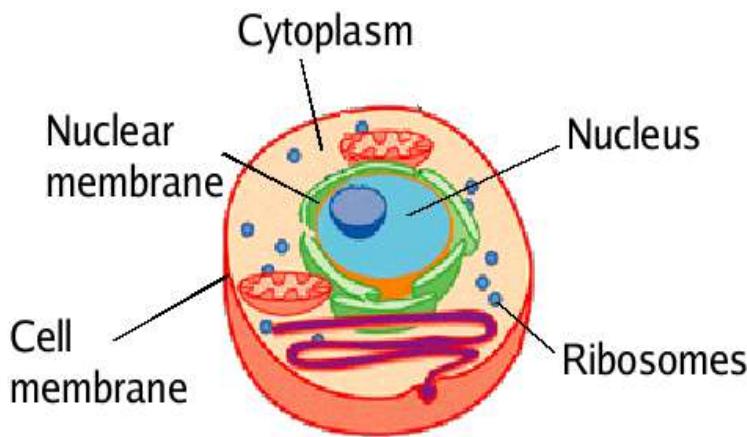
• والقواعد النيتروجينية، إثنان من البيورينات Purines وهما أدينين Adenine وغوانين Guanine وتحتضر A.

• وإثنان من البايريميدينات Pyrimidines وهما الثايمين Cytosine وتحتضر T والسيتوسين Thymine وتحتضر C.

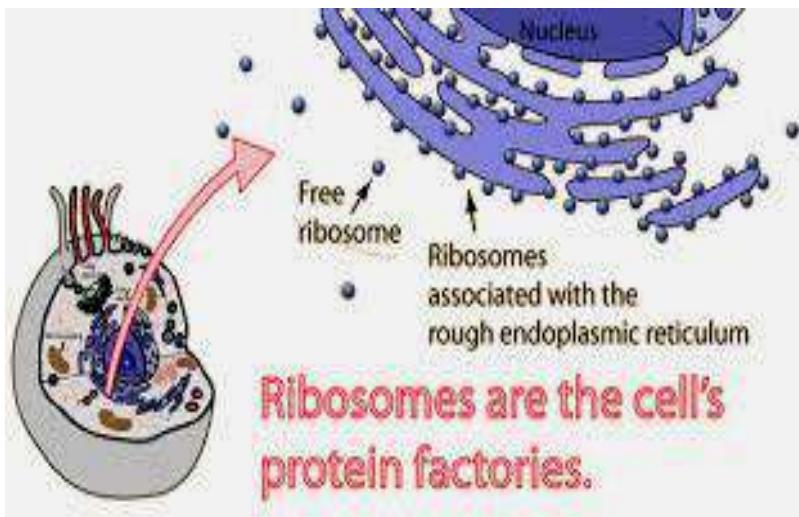
• وترتبط جزيئات السكر مع مجموعة الفوسفات في الدن برابطة فوسفاتية ثنائية الستر، بينما ترتبط القواعد ببعضها برابطة هيدروجينية Hydrogen Bond .

قاعدة الاقتران

$$T = A \quad C \equiv G$$



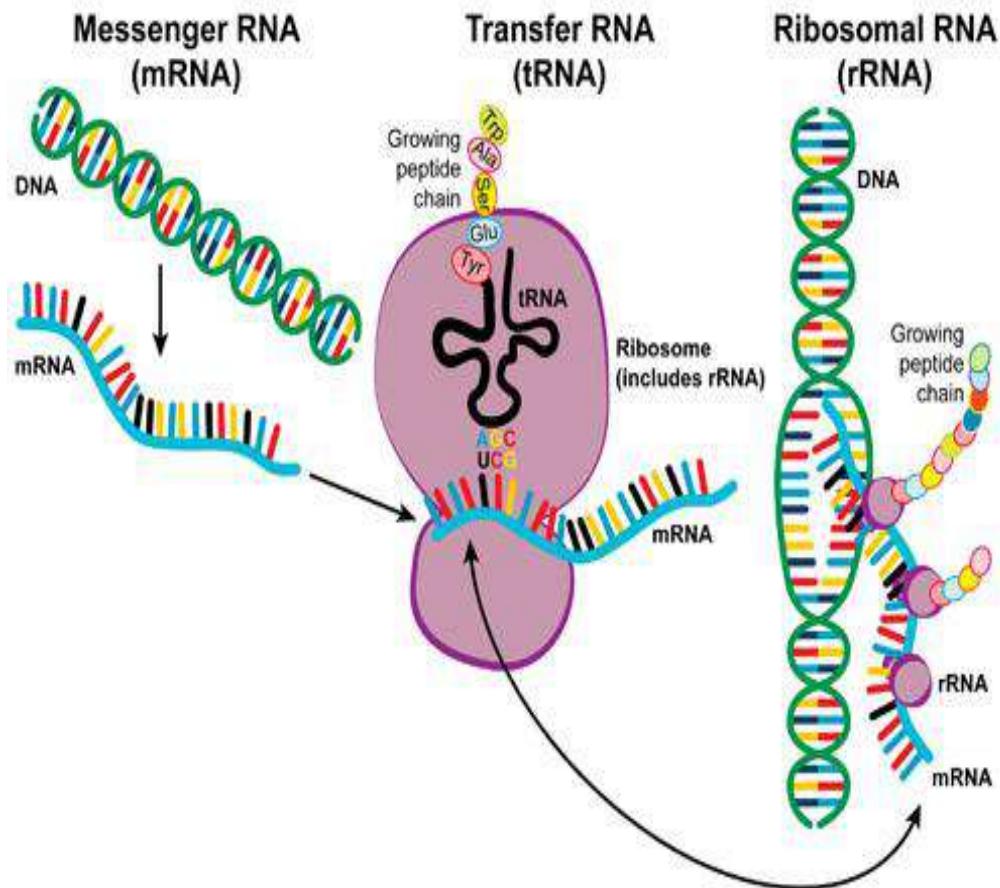
**الرايبيوسومات ribosomes** العضيات التي تساعد الخلية على صنع البروتين، وتتكون من الحمض النووي والبروتين. ويتم إنتاج الرايبيوسومات في النوية داخل النواة. وتوجد بعضها حرفة في السيتوبلازم، في حين يرتبط بعضها الآخر مع عضيات أخرى تسمى الشبكة الاندوبلازمية الخشنة



والشبكة الاندوبلازمية الخشنة **rough endoplasmic reticulum (RER)** توجد بها بروزات. وهذه البروزات هي الرايبيوسومات التي تنتج البروتين تمهدًا لنقله إلى الخلايا الأخرى. وتوجد مناطق على الشبكة لا ترتبط بها رايبيوسومات، تسمى الشبكة الاندوبلازمية الملساء أو الناعمة **endoplasmic reticulum (SER)**. وعلى الرغم من عدم وجود رايبيوسومات فيها إلا أنها تقوم بوظائف مهمة في الخلية، منها بناء النشويات والدهون. كما تعمل الشبكة الاندوبلازمية الملساء في الكبد على إزالة السموم الضارة من الجسم.

# توجد ثلاثة أنواع من الحمض النووي الـ RNA

## ١ RNA داخل الخلايا



<http://www.alyvea.com/biologystudyguides/transcription-translation.php>

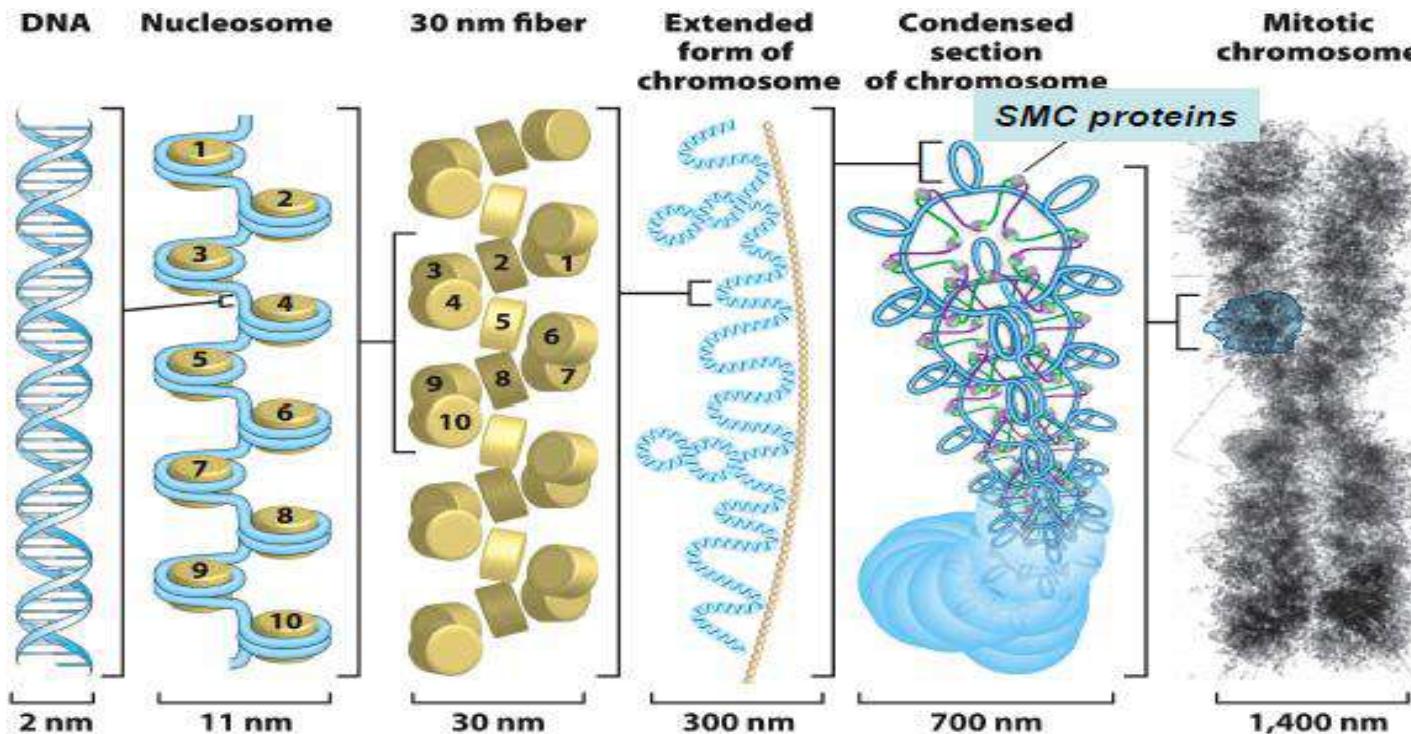
(1) **mRNA أو RNA الراسل ،** ويقوم بنقل الشفرة الوراثية من المورثات في النواة إلى الرايبيوسومات، ليتم تصنيع البروتينات المختلفة داخل السيتوبلازم.

(2) **tRNA أو RNA الناقل ،** ويقوم بنقل الأحماض الأمينية في السيتوبلازم إلى الرايبيوسومات لاستخدامها في عملية بناء البروتينات.

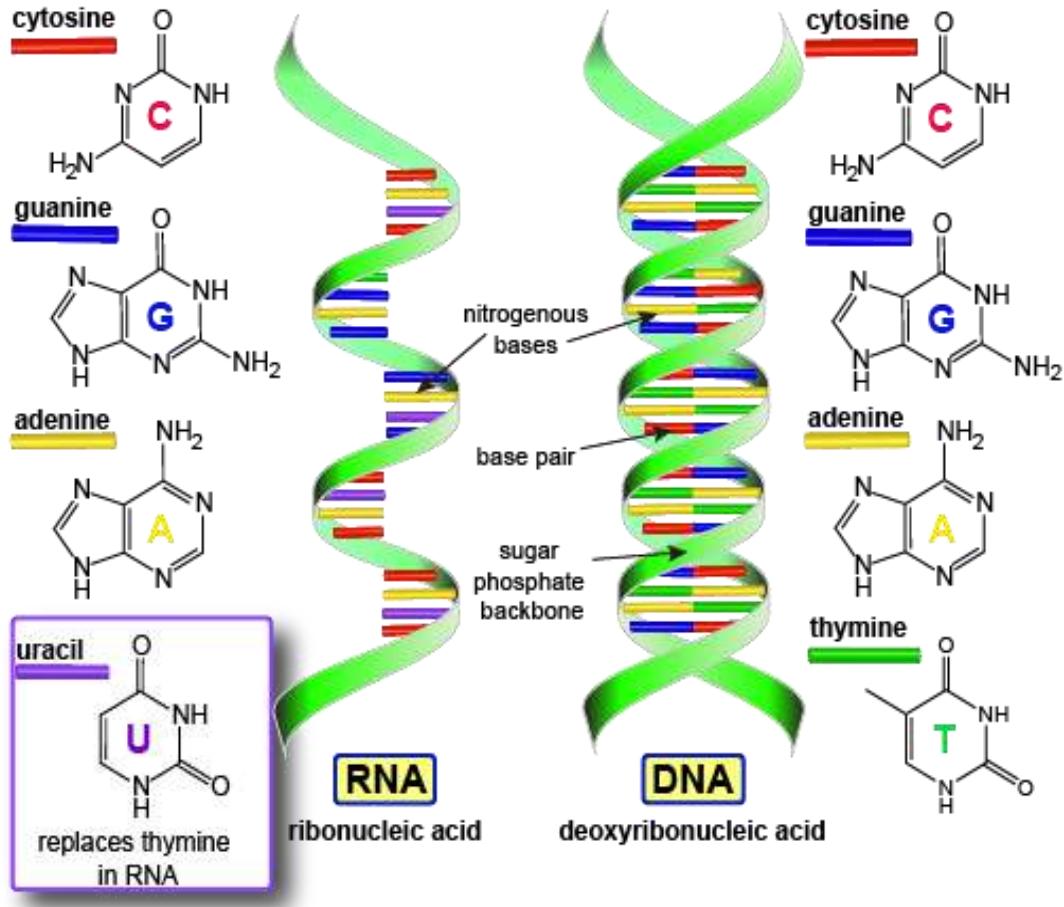
(3) **rRNA أو الرايبيوسومي ،** يستخدم في إنتاج الرايبيوسومات في النوية داخل نواة الخلية.

# كيف يمكن لشريط الحمض النووي الذي يحمل ملابس المعلومات أن يتواجد في حيز صغير كالنواه؟

يقوم شريط الـ DNA بالاتفاق حول بروتينات الـ histone بـ **nucleosome**، مؤدياً إلى تكثيف المادة الوراثية مما يساعد على تخزينها في حيز صغير داخل أنوية الخلايا. وبالتالي تكون المادة الوراثية عند تخزينها من 60% بروتين الـ histone، 35% حمض نووي ريبوزي منقوص الأكسجين .ribonucleic acid RNA و 5% حمض نووي ريبوزي deoxyribonucleic acid



# الفرق بين RNA و DNA

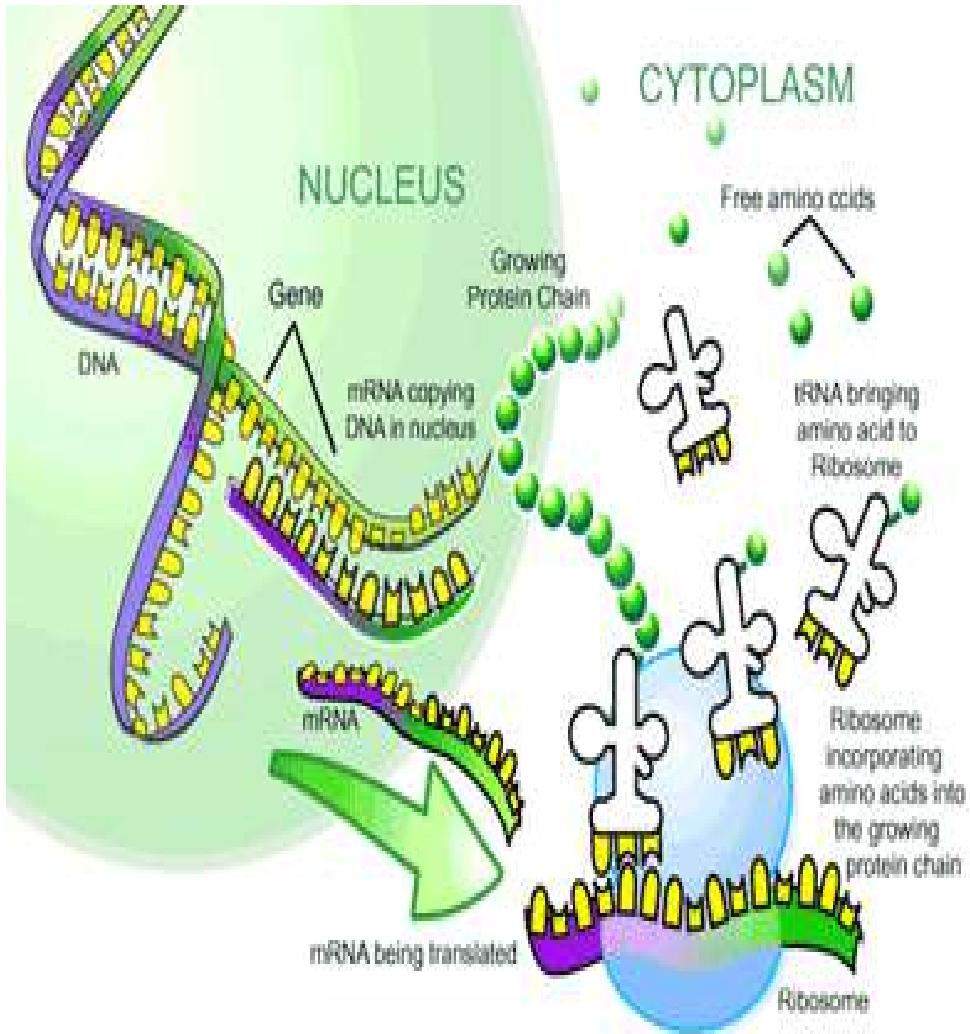


DNA السكر الموجود في هيكل منزوع الاكسجين يتكون من سلسلتين مزدوجتين من القواعد النيتروجينية وله اربع قواعد نيتروجينية T ,G,C,A

RNA سكر ريبوزي ، سلسلة واحدة تصطف عليها اربعة قواعد مشابهة لـ DNA ولكن يتم استبدال الثiamin باليلوراسييل U,G,C,A

ما هو الأسهل في الاستخلاص المعملي RNA أم DNA ولماذا؟ وما هو نوع الشحنة لكل منها

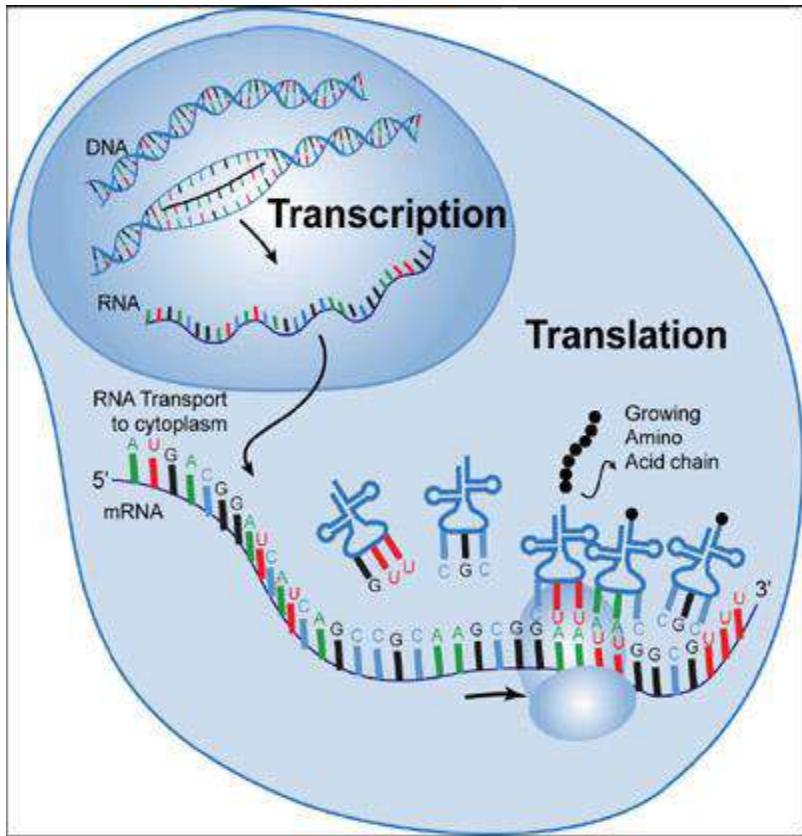
# ما هي علاقة المادة الوراثية بالصفات والوظائف في الكائن الحي؟



تببدأ عملية التعبير الجيني بنسخ الحمض النووي DNA- بوجود إنزيمات عديدة أهمها البوليميريز polymerase ينسخ المراسل mRNA المادة الوراثية كقالب والتي تنتهي عند الوصول إلى نهاية الجين في DNA وتحتوي نهاية كل الجين على شفرة توقف

ثم ينتقل mRNA إلى سيتوبلازم الخلية حيث يتم ترجمته إلى البروتين المطلوب بمساعدة الريبوسومات الموجودة على الشبكة الأندوبلازمية الخشنة RER وكذلك الناقل tRNA

# ما هي علاقة المادة الوراثية بالصفات والوظائف في الكائن الحي؟



[http://www.tokresource.org/tok\\_classes/biobiobio/biomenu/transcription\\_translation/](http://www.tokresource.org/tok_classes/biobiobio/biomenu/transcription_translation/)

الشيفرة الوراثية عبارة عن نظام من التعليمات الموجودة داخل الحمض النووي حيث يقوم الكود بإخبار الخلية كيف تُنتج البروتينات التي تحكم بوظائفها الخلوية، ثم تقوم الريبوسومات في السيتوبلازم بنقل هذه التعليمات من mRNA لإنتاج البروتين المطلوب.

mRNA وبالتعاون مع الريبوسومات و tRNA الناقل للأحماض الأمينية بترجمة المعلومات الوراثية إلى أكواذ الأحماض الأمينية المختلفة.. كل ثلاثة نيوكلوتيدات (قواعد نيتروجينية) تعطي كود للحمض اميني.

تحتوي الشيفرة الوراثية على 61 الكودونات Codons وبما انه يوجد 20 حمض اميني في الخلية فإن هناك أحماض أمينية تشفّر بأكثر من كودون واحد.

إن تسلسل هذه الكلمات داخل الشيفرة الوراثية هو الذي يحدد تسلسل الأحماض الأمينية داخل البروتين الناتج وبالتالي نوع البروتين المطلوب.

كل مرحلة من المراحل السابقة توجد بها إنزيمات وبروتينات مساعدة وطاقة لكي تكتمل العملية.

نسخ الحمض النووي 3D – DNA replication

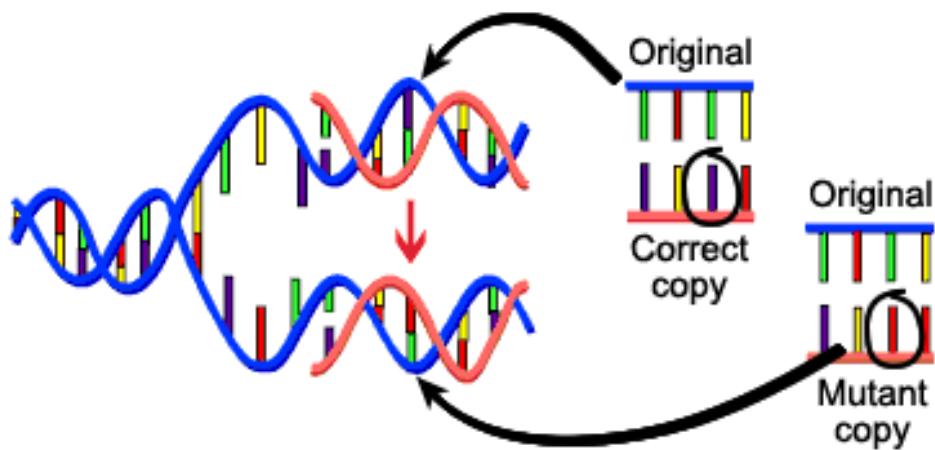
<https://youtu.be/TNKWgcFPHqw>

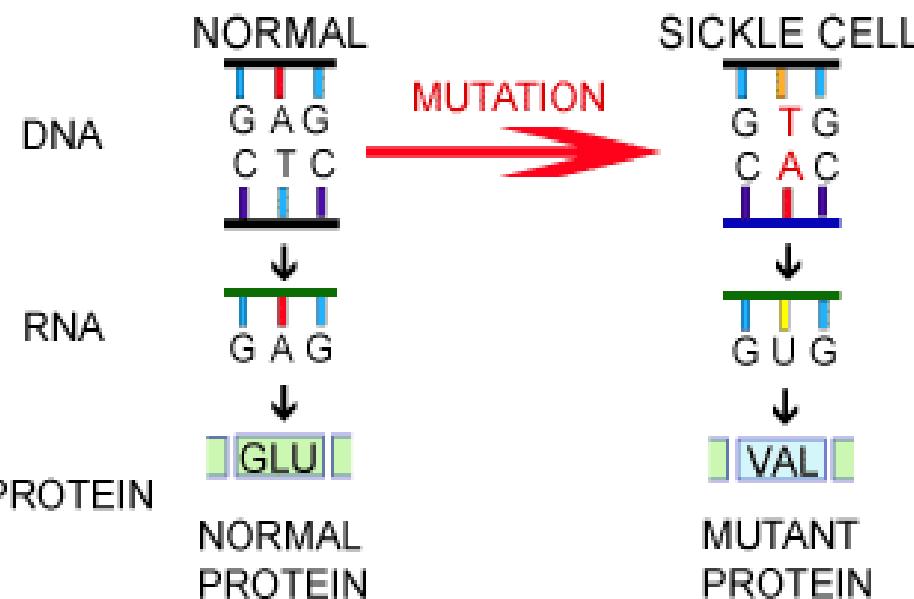
من الحمض النووي إلى البروتين 3D – From DNA to protein

<https://youtu.be/gG7uCskUOrA>

# ما هي علاقة المادة الوراثية بالصفات والوظائف في الكائن الحي؟

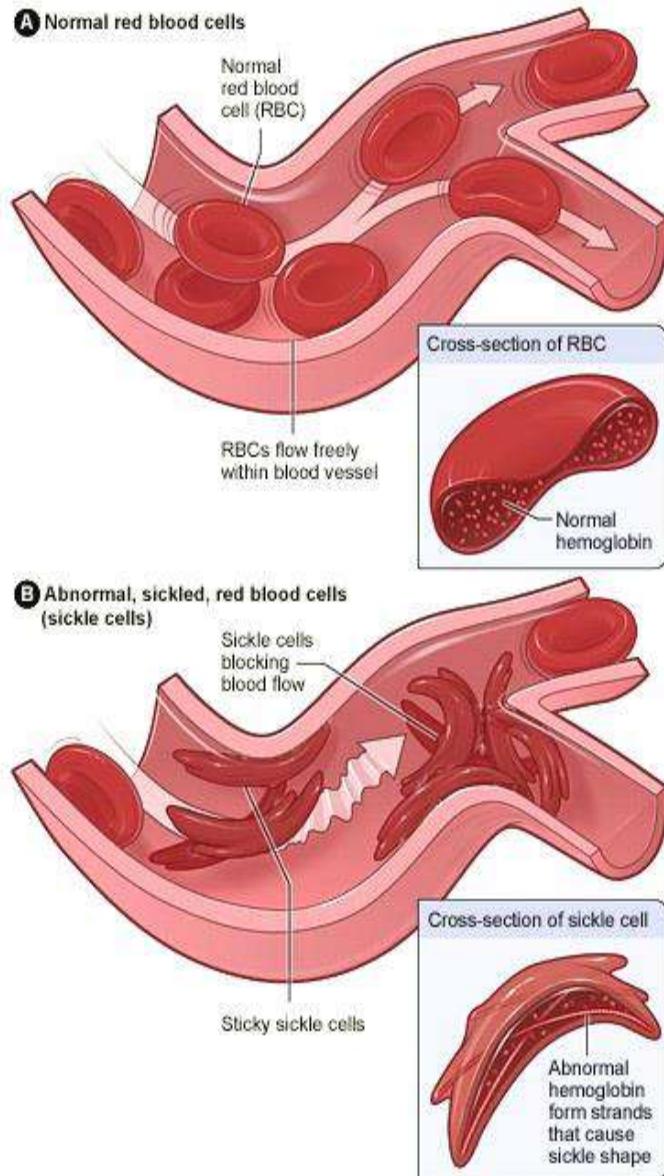
- تتابع القواعد النيتروجينية في DNA يتم ترجمتها بواسطة RNA ومن ثم يتم تخلق الأحماض الأمينية والتي ترتبط مع بعضها بروابط ببتيدية لتعطي بروتينات مختلفة مسؤولة عن التعبير الجيني مثل لون الشعر والعيون او الوظائف مثل الهرمونات الخاصة بالنمو او هضم الغذاء وانتاج الطاقة.
- أي خلل في احد القواعد النيتروجينية يسبب طفرة mutation قد ينتج عنه إذ لم يتم اصلاحه احماض امينية مختلفة التسلسل وبالتالي بروتين مختلف مما يؤثر على التعبير الجيني! وقد يكون هذا التغير ممرض أو مميت للخلية وللકائن الحي بشكل عام.
- مثل مرض فقر الدم المنجلی Sickle cell anemia الذي ينتج عن تغيير لنيوكلوتيد واحد مما يغير أحد الأحماض الأمينية وبالتالي يغير البروتين فيتغير دوره فتشكل كرات دم غير قادرة على نقل الأوكسجين بشكل طبيعي فينتج عنه مرض فقر الدم المنجلی.





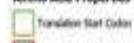
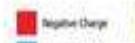
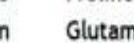
[http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/mutations\\_06](http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/mutations_06)

شكل يوضح تغير في نيوكلوتيد واحدة مما يؤدي إلى تغيير الحمض الاميني من الجلوتاميك إلى الفالين لبروتين الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء فينتتج عنه مرض فقر الدم المنجلي الذي يتغير فيه شكل كرات الدم وتصبح غير قادرة على نقل الأوكسجين وتمنع تدفق الدم بشكل طبيعي

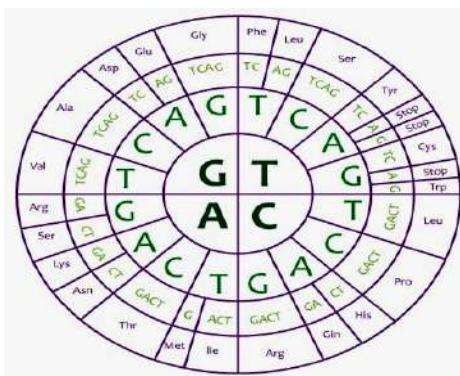


<http://vector.childrenshospital.org/2012/08/there-is-a-cure-for-sickle-cell-disease-for-some/>

# علاقة القواعد النيتروجينية بالشفرات الوراثية وتكوين اكواط الاحماض الامينية المسؤولة عن البروتينات

The Genetic Codon Chart®				
	U	C	A	
U	UUU → Phe F UUC → Phe F UUA → Leu L UUG → Leu L	UCU → Ser S UCC → Ser S UCA → Ser S UCG → Ser S	UAU → Tyr Y UAC → Tyr Y UAA → Stop UAG → Stop	UGU → Cys C UGC → Cys C UGA → Stop UGG → Trp W
	CUU → Leu L CUC → Leu L CUA → Leu L CUG → Leu L	CCU → Pro P CCC → Pro P CCA → Pro P CCG → Pro P	CAU → His H CAC → His H CAA → Gln Q CAG → Gln Q	CGU → Arg R CGC → Arg R CGA → Arg R CGG → Arg R
	AUU → Ile I AUC → Ile I AUA → Ile I AUG → Met M	ACU → Thr T ACC → Thr T ACA → Thr T ACG → Thr T	AAU → Asn N AAC → Asn N AAA → Lys K AAG → Lys K	AGU → Ser S AGC → Ser S AGA → Arg R AGG → Arg R
	GUU → Val V GUC → Val V GUA → Val V GUG → Val V	GCU → Ala A GCC → Ala A GCA → Ala A GCG → Ala A	GAU → Asp D GAC → Asp D GAA → Glu E GAG → Glu E	GGU → Gly G GCC → Gly G GGA → Gly G GGG → Gly G
Amino Acid Properties				
 Translation Start Codon  Hydrophobic / Non-polar  Translation Stop Codon  Hydrophilic / Polar  Positive Charge  Negative Charge  Cysteine				
   				

<http://www.3dmoleculardesigns.com/Education-Products/Genetic-Codon-Poster.htm>



1-letter code	3-letter code	Amino acid	Possible codons
A	Ala	Alanine	GCA, GCC, GCG, GCT
B	Asx	Asparagine or Aspartic acid	AAC, AAT, GAC, GAT
C	Cys	Cysteine	TGC, TGT
D	Asp	Aspartic acid	GAC, GAT
E	Glu	Glutamic acid	GAA, GAG
F	Phe	Phenylalanine	TTC, TTT
G	Gly	Glycine	GGA, GGC, GGG, GGT
H	His	Histidine	CAC, CAT
I	Ile	Isoleucine	ATA, ATC, ATT
K	Lys	Lysine	AAA, AAG
L	Leu	Leucine	CTA, CTC, CTG, CTT, TTA, TTG
M	Met	Methionine	ATG
N	Asn	Asparagine	AAC, AAT
P	Pro	Proline	CCA, CCC, CCG, CCT
Q	Gln	Glutamine	CAA, CAG
R	Arg	Arginine	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGT
S	Ser	Serine	AGC, AGT, TCA, TCC, TCG, TCT
T	Thr	Threonine	ACA, ACC, ACG, ACT
V	Val	Valine	GTA, GTC, GTG, GTT
W	Trp	Tryptophan	TGG
X	X	Stop codon	TAA, TAG, TGA
Y	Tyr	Tyrosine	TAC, TAT
Z	Glx	Glutamine or Glutamic acid	CAA, CAG, GAA, GAG

Example: DNA:

T A C G G C T A G

DNA complementary:

ATGCCGATC

mRNA:

A U G C C G A U C

Codons:

AUG CCG AUC

Amino Acids:

Methionine Proline Isoleucine

Three letters code:

Met Pro Ile

One letter code :

M P I

1-letter code	3-letter code	Amino acid	Possible codons
A	Ala	Alanine	GCA, GCC, GCG, GCT
B	Asx	Asparagine or Aspartic acid	AAC, AAT, GAC, GAT
C	Cys	Cysteine	TGC, TGT
D	Asp	Aspartic acid	GAC, GAT
E	Glu	Glutamic acid	GAA, GAG
F	Phe	Phenylalanine	TTC, TTT
G	Gly	Glycine	GGA, GGC, GGG, GGT
H	His	Histidine	CAC, CAT
I	Ile	Isoleucine	ATA, ATC, ATT
K	Lys	Lysine	AAA, AAG
L	Leu	Leucine	CTA, CTC, CTG, CTT, TTA, TTG
M	Met	Methionine	ATG
N	Asn	Asparagine	AAC, AAT
P	Pro	Proline	CCA, CCC, CCG, CCT
Q	Gln	Glutamine	CAA, CAG
R	Arg	Arginine	AGA, AGG, CGA, CGC, CGG, CGT
S	Ser	Serine	AGC, AGT, TCA, TCC, TCG, TCT
T	Thr	Threonine	ACA, ACC, ACG, ACT
V	Val	Valine	GTA, GTC, GTG, GTT
W	Trp	Tryptophan	TGG
X	X	Stop codon	TAA, TAG, TGA
Y	Tyr	Tyrosine	TAC, TAT
Z	Glx	Glutamine or Glutamic acid	CAA, CAG, GAA, GAG

The Standard Genetic Code			
U	C	A	G
UUU → Phe F UUC → Phe F UUA → Leu L UUG → Leu L	UCU → Ser S UCC → Ser S UCA → Ser S UCG → Ser S	UAU → Tyr Y UAC → Tyr Y UAA → Stop UAG → Stop	UGU → Cys C UGC → Cys C UGA → Stop UGG → Trp W
CUU → Leu L CUC → Leu L CUA → Leu L CUG → Leu L	CCU → Pro P CCC → Pro P CCA → Pro P CCG → Pro P	CAU → His H CAC → His H CAA → Gln Q CAG → Gln Q	CGU → Arg R CCG → Arg R CGA → Arg R CGG → Arg R
AUU → Ile I AUC → Ile I AUU → Ile I AUG → Met M	ACU → Thr T ACC → Thr T ACA → Thr T ACG → Thr T	AAU → Asn N AAC → Asn N AAA → Lys K AAG → Lys K	AGU → Ser S AGC → Ser S AGA → Arg R AGG → Arg R
GUU → Val V GUC → Val V GUA → Val V GUG → Val V	GCU → Ala A GCC → Ala A GCA → Ala A GCG → Ala A	GAU → Asp D GAC → Asp D GAA → Glu E GAG → Glu E	GGU → Gly G GGC → Gly G GGA → Gly G GGG → Gly G

translation start codon
hydrophobic amino acids
negatively charged amino acids
cysteine

translation stop codon
hydrophobic non-charged amino acids
positively charged amino acids

في احد المعامل البحثية تم فقدان الملصق الذي يدل على نوع العينة المأخوذة من المريض، وبعد دراسة التسلسل للقواعد النيوكليوتيدية تم الحصول على تتابع DNA التالي.. المطلوب مساعدة الباحث في معرفة المرض المصاحب للعينة؟

هذه الفقرة نموذج للتدريب تم حلها

TGTGGCACAG ATGCTCGTGC CACCTCATT A CTTCCCTGAAA  
CCACCAGCTT ATCGCCCCAACACAGACCGAA TGAATGTAGA  
AAAGGGCTGAA CTCTGTAATA AAAGCAAAACA  
GCCTGGCTTAGCAAAAAAACC AACAGAGCAG TCTGGATGAA  
AGTAAGGAAA TATGTAGTGC TGGAAAGACCCTGGGTGCC  
ATGAGCTGAA TGCCCATCAT CCATGCGAGA GGAAAGAACT  
AGAGGATGAGCCACAGCACC CTGAGAGCCC CAGAGGTAAT  
CCTCAGAACT GCCAGTCTGG AACCAAAC TG

# National Center for Biotechnology Information NCBI

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

https://www.ncbi.nlm.nih.gov

**Welcome to NCBI**

The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information.

[About the NCBI](#) | [Mission](#) | [Organization](#) | [NCBI News](#) | [Blog](#)

**Submit**  
Deposit data or manuscripts into NCBI databases  


**Download**  
Transfer NCBI data to your computer  


**Learn**  
Find help documents, attend a class or watch a tutorial  


**Develop**  
Use NCBI APIs and code libraries to build applications  


**Analyze**  
Identify an NCBI tool for your data analysis task  


**Research**  
Explore NCBI research and collaborative projects  


**Popular Resources**

PubMed  
Bookshelf  
PubMed Central  
PubMed Health  
**BLAST**   
Nucleotide  
Genome  
SNP  
Gene  
Protein  
PubChem

**NCBI Announcements**

October 5th webinar: NCBI at ASHG 2016  
30 Sep 2016  
Next Wednesday, October 5th, NCBI staff will give a brief overview of our activities at this year's ASHG meeting related to ClinVar, dbGaP, GRCh38 and other topics, and how these will benefit ASHG attendees.

Sequence Viewer 3.16 is now available  
29 Sep 2016  
Sequence Viewer 3.16 brings several new features, improvements and bug fixes to the graphical viewer including  
GenBank release 215.0 is now available via FTP

## BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

## Basic Local Alignment Search Tool

<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

The screenshot shows the NCBI homepage with the URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> in the address bar. On the right side, under the heading "Popular Resources", the "BLAST" link is highlighted with a red box. Below it, other links include Nucleotide, Genome, SNP, Gene, Protein, and PubChem. The page also features sections for "Welcome to NCBI", "Submit", "Download", "Learn", "Develop", "Analyze", and "Research".

1- الدخول على الموقع  
الإلكتروني :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

وستكون هذه واجهة  
الموقع ←

2- الضغط على كلمة  
**BLAST**

سننتقل إلى هذه الصفحة  
بعد ذلك

- الضغط على 3

## Nucleotide BLAST

The screenshot shows the NCBI BLAST homepage. At the top, there's a banner for 'BLAST+ 2.5.0 released'. Below it, there's a section for 'Web BLAST' featuring three main options: 'Nucleotide BLAST' (represented by a DNA helix icon), 'blastx' (translated nucleotide > protein), and 'tblastn' (protein > translated nucleotide). To the right of these is a 'Protein BLAST' section (represented by a protein structure icon). At the bottom, there's a 'BLAST Genomes' section.

https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi

Standard Nucleotide BLAST

Enter Query Sequence

Enter accession number(s), gi(s), or FASTA sequence(s)

Query subrange

Job Title

Enter a descriptive title for your BLAST search

Align two or more sequences

Choose Search Set

Database  Human genomic + transcript  Mouse genomic + transcript  Others (nr etc.)   
  Human genomic plus transcript (Human G+T)  Models (XM/XP)  Uncultured/environmental sample sequences  Sequences from type material [Create custom database](#)

Exclude Optional Limit to Optional Entrez Query Optional

Program Selection

Optimize for  Highly similar sequences (megablast)  More dissimilar sequences (discontiguous megablast)  Somewhat similar sequences (blastn)

Choose a BLAST algorithm

**BLAST**

Show results in a new window

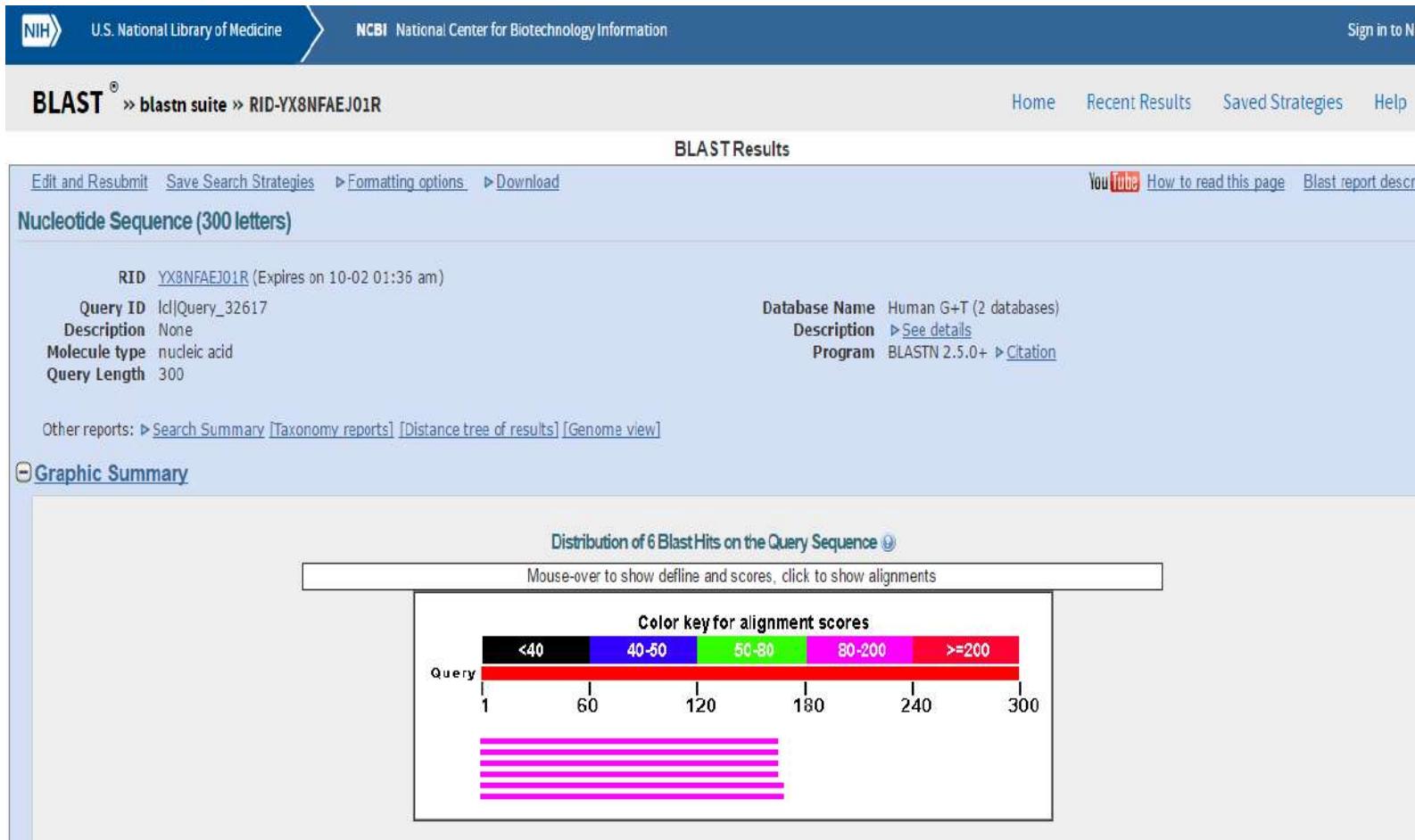
Algorithm parameters Note: Parameter values that differ from the default are highlighted in yellow and marked with \* sign

سننتقل إلى هذه الصفحة  
بعد ذلك

- 4- نكتب سلسلة القواعد النيوكليوتيدية
- 5- بما أننا نبحث عن مرض شخص بشرى

6- لإظهار النتائج في نافذة جديدة  
**BLAST** **الضغط على كلمة**

<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>



اللون الموجود يمثل طول المنطقة المشابهة للقاعدة البيانات في الموقع والتي تمت دراستها مسبقا.. الاتجاه لليسار يوضح ان المنطقة التي تم فحصها موجودة في أول الجين.

**الحل:** عينة المريض عبارة عن الجين المكتوب باللون الأزرق ويتم ترجمتها ووضع الحل...

Mouse-over to show define and scores, click to show alignments

Color key for alignment scores

<40	40-50	50-80	80-200	>=200		
Query	1	60	120	180	240	300
	[Red horizontal bars]					

Descriptions

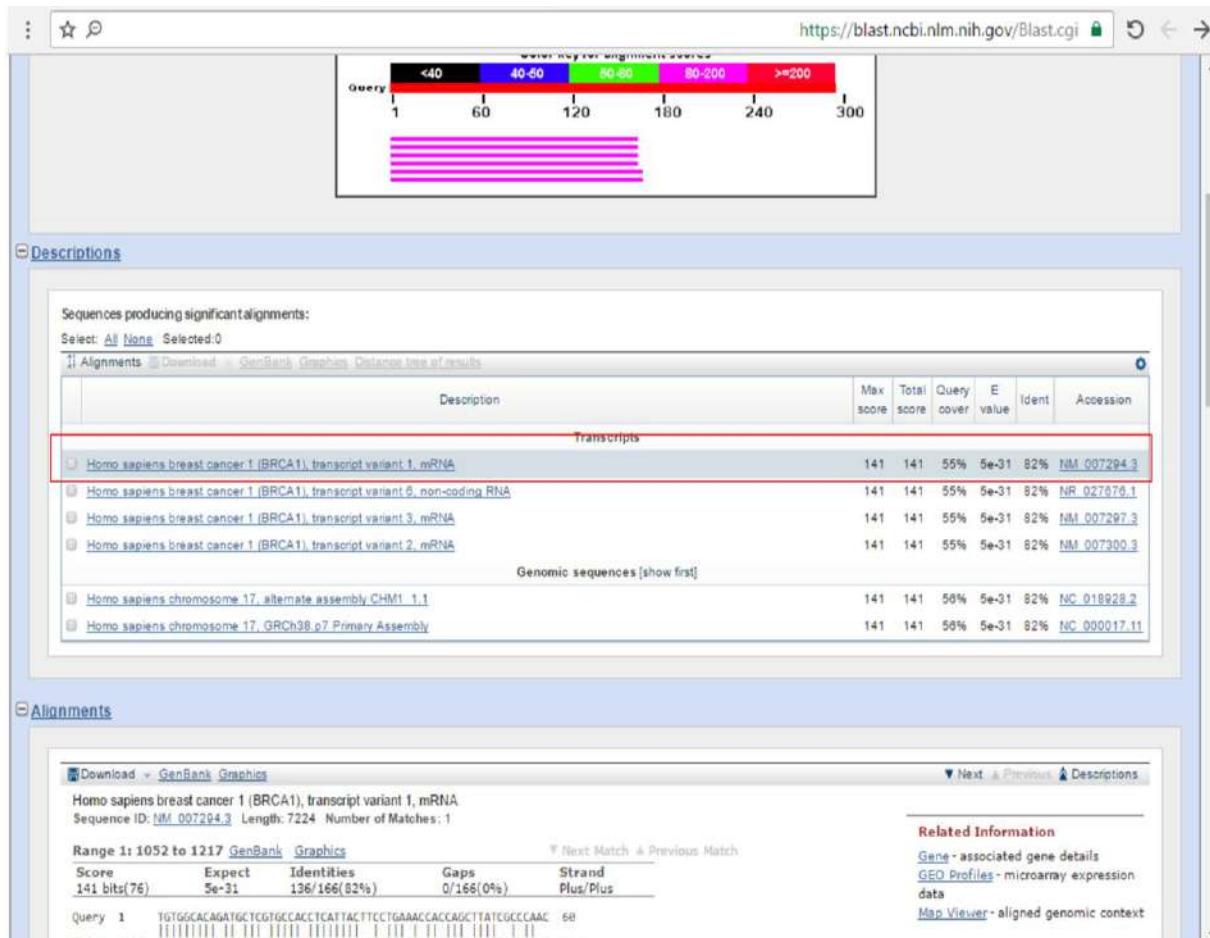
Accession هو رقم ايادع الجين في قاعدة البيانات  
E-value هو نسبة الخطأ كلما صغر الرقم كان اقرب للدقة  
Query cover نسبة تغطية الجين المستفسر عنه في قاعدة البيانات

Select: All None Selected:0

All Alignments Download GenBank Graphics Distance tree of results

	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
<input type="checkbox"/>	<u>transcript variant 1, mRNA</u>	141	141	55%	5e-31	82%	<u>NM_007294.3</u>
<input type="checkbox"/>	<u>transcript variant 6, non-coding RNA</u>	141	141	55%	5e-31	82%	<u>NR_027676.1</u>
<input type="checkbox"/>	<u>transcript variant 3, mRNA</u>	141	141	55%	5e-31	82%	<u>NM_007297.3</u>
<input type="checkbox"/>	<u>transcript variant 2, mRNA</u>	141	141	55%	5e-31	82%	<u>NM_007300.3</u>
Transcripts							
Genomic sequences [show first]							
<input type="checkbox"/>	<u>e assembly CHM1_1.1</u>	141	141	56%	5e-31	82%	<u>NC_018928.2</u>
<input type="checkbox"/>	<u>3.p7 Primary Assembly</u>	141	141	56%	5e-31	82%	<u>NC_000017.11</u>

Red arrows pointing to the Accession, E-value, and Query cover columns.



سيظهر لي الجين المسؤول عن العينة التي ابحث عنها

فالتالي سيكون

عينة المريض عبارة عن  
الجين المسؤول عن  
**(سرطان الثدي)**

في أحد المعامل البحثية تم فقدان الملصق الذي يدل على نوع العينة المأخوذة من المريض، وبعد دراسة التسلسل للقواعد النيوكليريكية تم الحصول على تتابع DNA التالي.. المطلوب مساعدة الباحث في معرفة المرض المصاحب للعينة؟

الفقرة التالية انسخي القطعة وابحثي كما تم شرحه.. يرسل الحل عبر الأيميل مع تصوير الشاشة في كل فقرة كما في المثال السابق

TTTAAATCATACCAATTGAACCGAGCCTGTAGAAACACTATCACCTACGCATACCTCTGCTTCTTTCA  
TTAACCTGCTATCCTCTTACAAATGGGATTCTCACCCACTCCCTCTTAGATTAGCAATGCCCTGT  
TAAGTAAACGAACACGAAATTCAAAGGGAAACAGGAGCAATCATCATTACCAGCTGCCGTGTTAAGCATT  
GCGAAAACGCTCACGATTACAGAAAAATCCATGCTGTTGAAGGCATTCAAGCCTTAATAGCTAGC  
TGGATGAATGTTAACTCTAGGCCAGGCACTACTCTGTCCTAACAAATAAGCCCTGTACATTGGGAAAGG  
TGCGAGACATGAACCTTGGTCTCTGCAATCCATCTGGAGCATTCACTGACAACATCGACTTGAAG  
TTGCACTGACCTGGCCAGCCCTGCCACTTACCAAGGTTGGCTCTGTATGGCTAAGCGTTCTCCTAAAAT  
CCCTGAAAACGTGAGAAGACCATAAGAAGATCATATCTTAATTCTATTCACAAGTCACACAATATT  
CCAATCAAATACAGATGGTTGAGAAAAGTCATCCATCTTCCCTCCCCACCCCTCCACAGCCCTCAACCA  
CTGCCCTGAAACTTATGCTGTTATCCGAGCTCCATCTGGAGCATCACAGCTACTGTCACCCCTGACG  
CTCTTCTGAAAAAAACACCGGATGGACATCAGAACTATTCTTAAGGATGTTACTGAGCCACACAGGAA  
AACTTGCCTTATGATTTGAATGCACGGATCTGATTGACTAAACATGATAACTAGAGAATACCCAATC  
TACTCCCATTTCAACTCTAAATCATCAGAGTGTCTCAAATCCAAAGCACACACAGACCAGCCTGCCAA  
CACGGTGAAACTCCACCCCTACTAAAAGTATAAAAATTATCCAGGTGTGGCGGGCCCTGTAATCCA  
AGCTACTTGGGAGTCTGGAGGCAGGAGAATCCCTGAAACCTGGGAGATGGAGGTTGCAGTGAGCAGAGAT  
CACACCACCGCACTCTAGCCTGGCCACAAATCAACAACAACAACAAAAACAAAGCGCACACA  
GAGACTGAGGTCTTGGCATTGAGAAGATGGCTATGCAAGTCCAACTAGCAAGTGCAAACCTCCA  
GCTTCACCTCTGCCAGTGTCCCTCACCCCTCTCAACCCACTGGGAGGCAGGAGGTTGCTTGACAATA  
ACAGCCTTGGCATCACTCTGCCAGGGTGTAAAGGAACCTGTTACAATTCTGAGATTCTGTGTAAGCACTG  
GCCCTCTGCCCTAGAATGCCTCTCCTCTTTAACTGCATGCCCTATTATCTTCAAAGCCGG  
AAAAAAATAACACTGCACACGGAAATGCTCCCTCCTACTGCAGTCATTAGATGACTCTATGCCATTCC  
ATTCAATTCTCTTCCCTACCACAGAAGTGTGAGATTGGAGTCAGACTGCTGAACTTGTAATCCTG  
GCCCTCTCATCAGAGACTTGAACCTATTAGGCAAGTTATAACCAATTACCTCAGTTCTTACCA  
TAAAATGGGCTAAATGAGAGTACCTACCACACAGAAATTGATGAAAACACTGAATGAGATGAAGGCTTTA  
AGGCAGTGGTCCCCAACCCCTGGGGACACAGACAGGTACCAATTGTGGCCTGTTAGGAACCTGGGCCACAC  
AGCAGGAGGTGAGCAGTGGGTGAGTGAGATCAGCGTTATTACAGCTGCTCCCCATTGCTCACCTACTG  
CCTGAGCTCCACCTCCTGTAGATCAGCAGTGGCATTAAATTCTCATAGCAGCACAAACCCGTGTCATGAA

## المطلوب حل السؤال السابق ومساعدة الباحثين في تحديد المرض المصاحب لعينة DNA

- كل قائد مجموعة سوف تستلم عبر الايميل الأسئلة وتناقش الحل مع مجموعتها.
- يتم تسليم الحل عبر الايميل من قائد كل مجموعة في ملف ورد أو بوربوينت عبر القائد وتقييم زميلاتها وتبلغ في حالة لم تشارك احد الطالبات في الحل في أو في فهم الخطوات
- ارجو من كل قائد مجموعة أن تضع رقم الشعبة في عنوان الايميل المرسل وتكتب الحل داخل الايميل مع اسماء الطالبات المشاركات في الحل والرقم الاكاديمي للجميع.

[dr.faten.dhawi@gmail.com](mailto:dr.faten.dhawi@gmail.com)

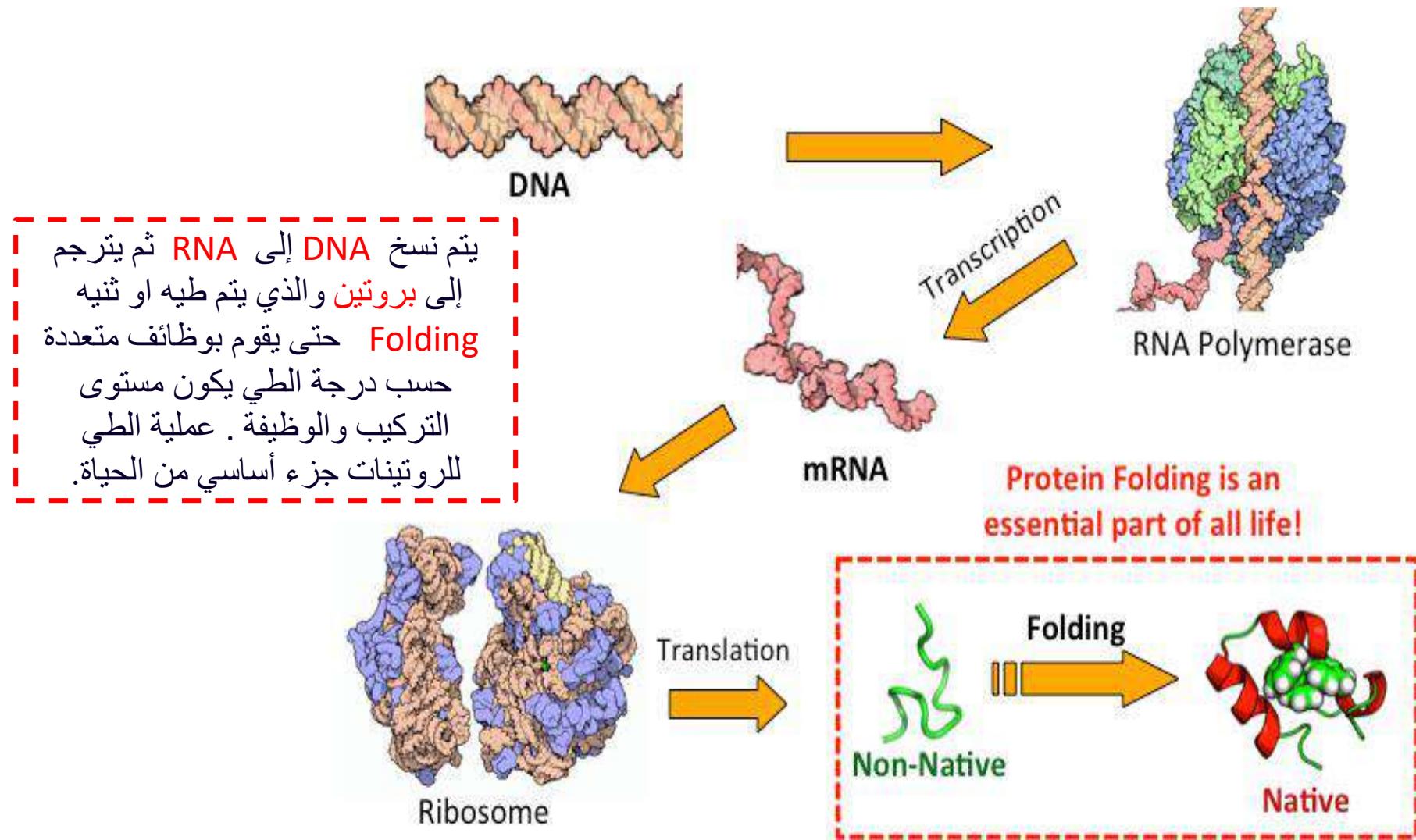
السؤال يعادل 5 درجات إذا استوفى جميع البنود (كما في المثال السابق حل نموذجي)

1. اسم الجين
2. مسؤول عن اي مرض او له علاقة بأي مرض؟
3. ترجمة اسم الجين من الانجليزية إلى العربية
4. ارسال الخطوات مصورة

# منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية

## المحاضرة الثانية

انزيم اران ايه بوليميريز يساعد  
في النسخ Transcription



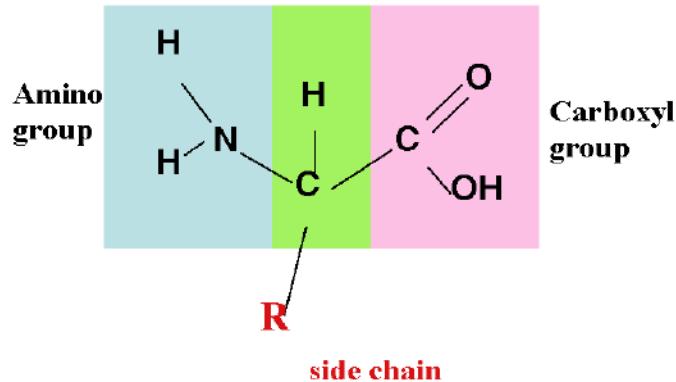
# البروتينات Proteins

- البروتينات هي اداة التشغيل في كل اجزاء الجسم وتدخل في المهام التالية:
  - الدعم البنائي لاعضاء الجسم. structural support.
  - التخزين. Storage.
  - نقل المواد الأخرى. transport of other substances.
  - التخاطب بين الخلايا وارسال الاشارات. intercellular signaling.
  - الحركة للخلايا. Movement.
  - الدفاع عن الجسم ضد الاجسام الغريبة defense against foreign substances
- البروتينات هي المكون الأساسي للأنزيمات والتي تقوم بتنظيم الأيض وتنشيط التفاعلات الكيميائية المطلوبة في الوقت المطلوب.
- لدى جسم الانسان عشرات الآلاف من البروتينات لكل منها تركيب ووظيفة.

# البروتينات Proteins

- البروتينات هي اكثراً مركبات الجسم تعقيداً ولكل بروتين تركيب ثلاثي الأبعاد.
- يتراكب كل بروتين من بوليمير (مركب عديد) وحدات بنائه الأساسية هي الإحماض الأمينية amino acids وعدها 20 حمض أميني.
- ترتبط الإحماض الأمينية ببعضها بواسطة الروابط البيتيدية لتعطي البيتيدات العديدة ومن ثم تعطي البيتيدات العديدة polypeptide البولимерات ومن ثم البروتينات المختلفة.
- ويترکب البوليمير polymer من بولي بيتيد polypeptide .
- وتترکب البروتينات من بولي بيتيدات عديدة تم طيها وتشكيلاً لها لتقوم بوظائف عديدة.

# البروتينات Proteins



الحمض الأميني يتكون من اربعة اجزاء اساسية:

1. كربون مركزي هو كربون الفا alpha carbon
2. مجموعة امين amino group
3. مجموعة كربوكسيل carboxyl group
4. كما يحتوي مجموعة R :

وهي المجموعة التي بتغيرها تعطي 20 الأحماض الأمينية المختلفة.

وقد تكون مجموعة R ذرة هيدروجين لتعطي ابسط الأحماض الأمينية **Glycine**.

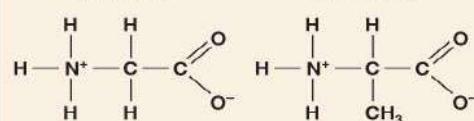
ويعطي نوع مجموعة R التركيب الفيزيائي والخصائص الكيميائية للحمض الاميني ومن ثم البروتين والذي بدوره يعطي البروتين وظائفه المختلفة.

تنشأ الروابط الბبتيدية بشكل رابطة تساهمية بين مجموعة الامين ومجموعة الكربوكسيل.

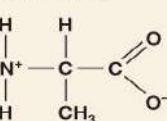
# الاحماس الامينية العشرين 20 amino acids

## neutral-nonpolar amino acids

glycine  
(Gly, G)

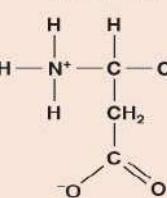


alanine  
(Ala, A)

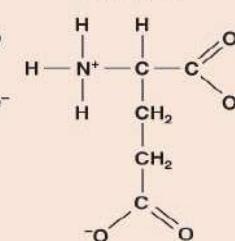


## acidic amino acids

aspartic acid  
(Asp, D)

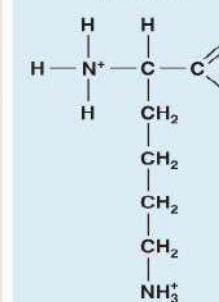


glutamic acid  
(Glu, E)

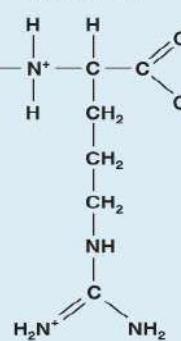


## basic amino acids

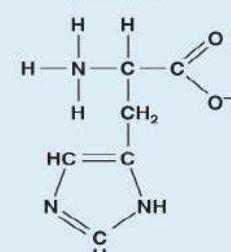
lysine  
(Lys, K)



arginine  
(Arg, R)

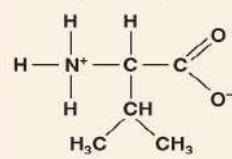


histidine  
(His, H)

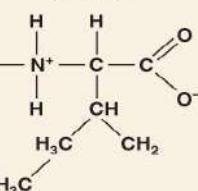


## neutral-polar amino acids

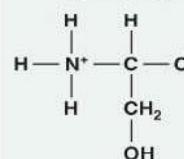
valine  
(Val, V)



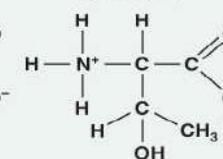
isoleucine  
(Ile, I)



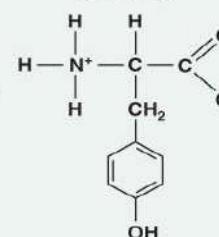
serine  
(Ser, S)



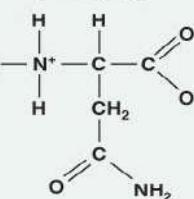
threonine  
(Thr, T)



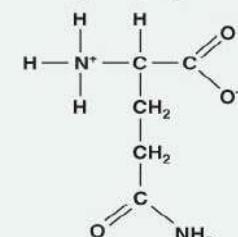
tyrosine  
(Tyr, Y)



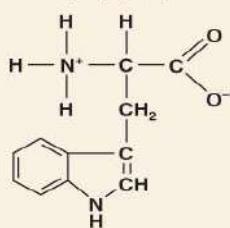
asparagine  
(Asn, N)



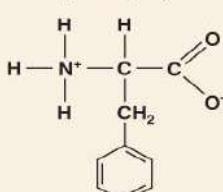
glutamine  
(Gln, Q)



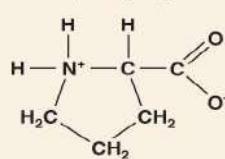
tryptophan  
(Trp, W)



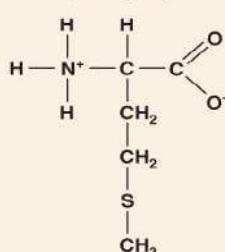
phenylalanine  
(Phe, F)



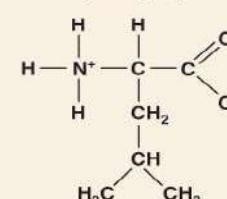
proline  
(Pro, P)



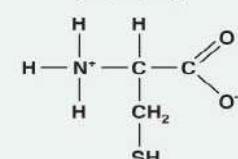
methionine  
(Met, M)



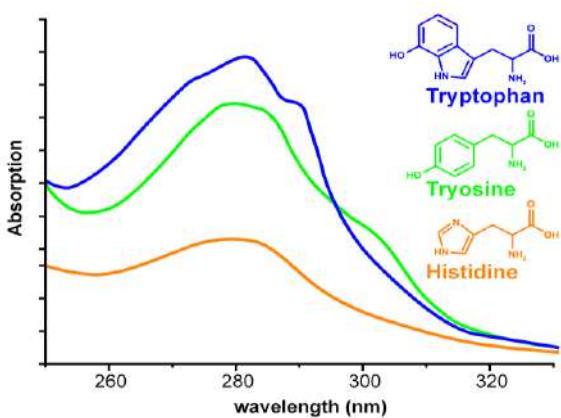
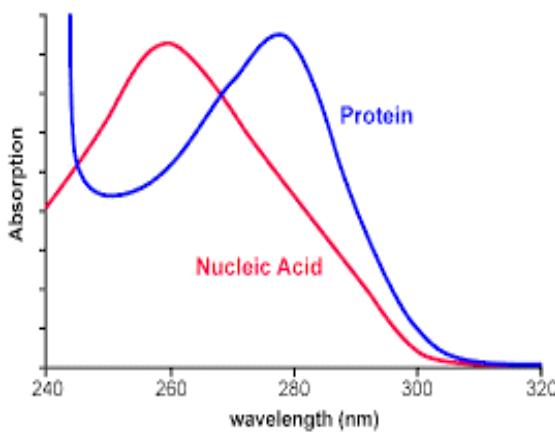
leucine  
(Leu, L)



cysteine  
(Cys, C)



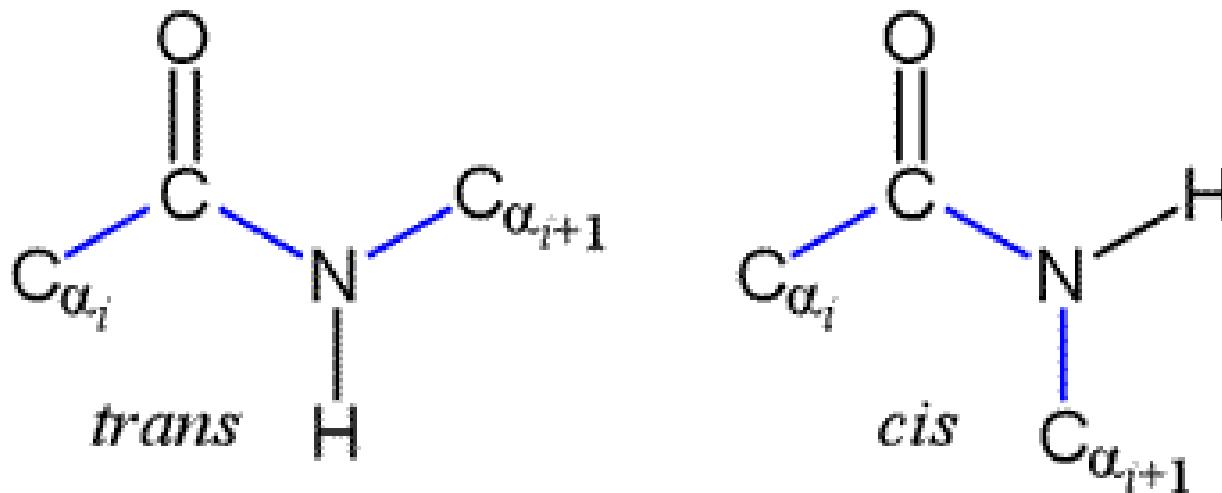
# الطول الموجي لامتصاص البروتينات Proteins wavelength absorption



- يتم استخدام جهاز سبكتروفوتوميتر لقياس نسبة الحمض النووي او البروتينات
- يقاس الحمض النووي DNA دائمًا عند 260
- البروتينات التي تحتوي احماض امينية ذات الحلقة العطرية Aromatic amino acids مثل التيروزين Tyrosine والتربيوفان Tryptophan وكذلك الهستيدين histidine يتم امتصاصها عند 280 نانوميتر
- ماعدا الفينيل الانين Phenylalanine يتم امتصاصه عند 260 نانوميتر وهذا يشابه الطول الموجي للحمض النووي DNA
- مالفرق بين الحمض النووي والبروتينات عند الامتصاص لطول الموجي؟

## الاشكال الفراغية للبروتينات

- الشكل الفراغي سيس Cis حيث توجد ذرتى الكربون في الوضع الفا  $\alpha$ -carbon في نفس الاتجاه للروابط الببتيدية
- الشكل الفراغي ترانس Trans حيث توجد ذرتى الكربون في الوضع الفا  $\alpha$ -carbon في اتجاهين متعاكسين من الروابط الببتيدية ( معظم البروتينات تدرج تحت الروابط الببتيدية من النوع ترانس).

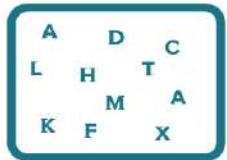


## مستويات البروتينات Proteins levels

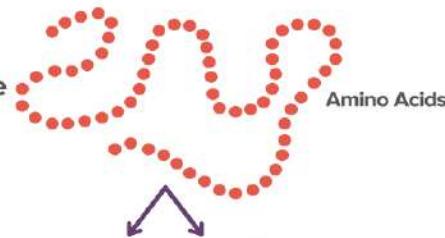
- يتم طي البروتينات وتشكيلها حتى اربع مستويات:  
اولي، ثانوي، ثلاثي و رباعي

### التركيب الأولي Primary Structure

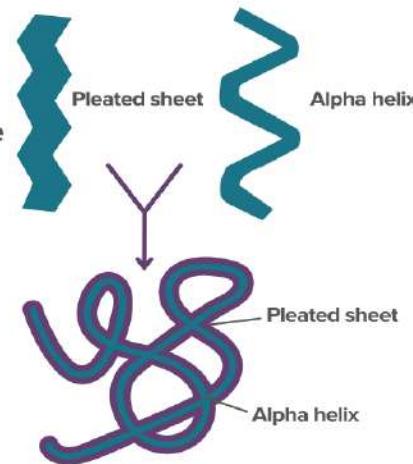
- ترتبط الاحماض الامينية مع بعضها بروابط ببتيدية لتشكل الببتيدات العديدة polypeptide
- يتم تشكيل الببتيدات العديدة او البروتينات من الامينات على مجموعة الكربوكسيل
- ويتم تشكيل البروتينات على صورتين سيس Cis وترانس Trans



Alphabets  $\longleftrightarrow$  Primary structure



Words  $\longleftrightarrow$  Secondary structure



Sentences  $\longleftrightarrow$  Tertiary structure



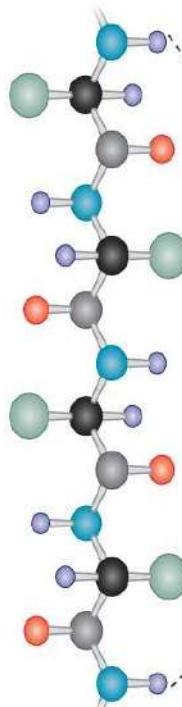
"morning walk is a  
very good exercises.  
It refreshes the mind and body."

Paragraph  $\longleftrightarrow$  Quaternary structure

# مستويات الطي في البروتينات

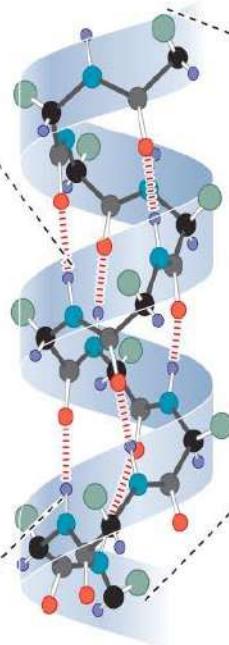
الأولى

primary



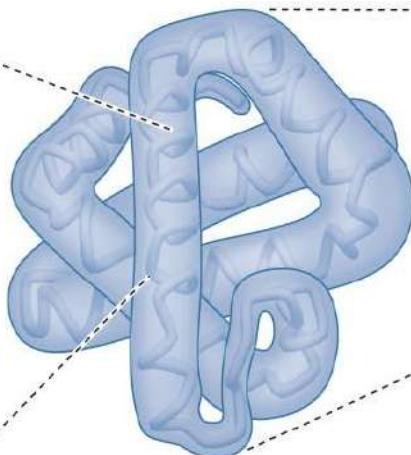
الثانوي

secondary



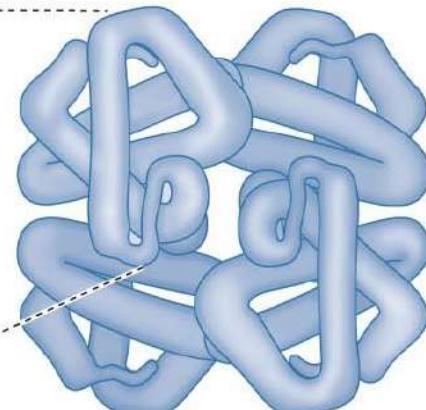
الثلاثي

tertiary



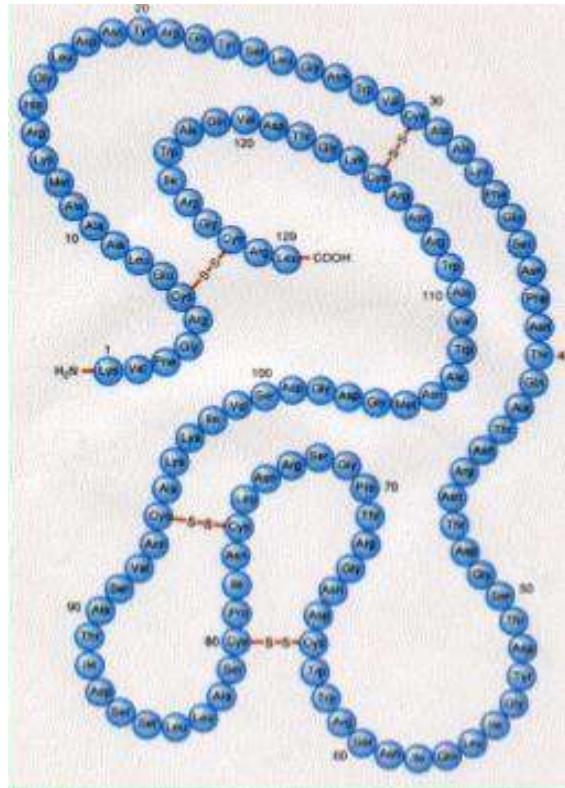
الرابع

quaternary



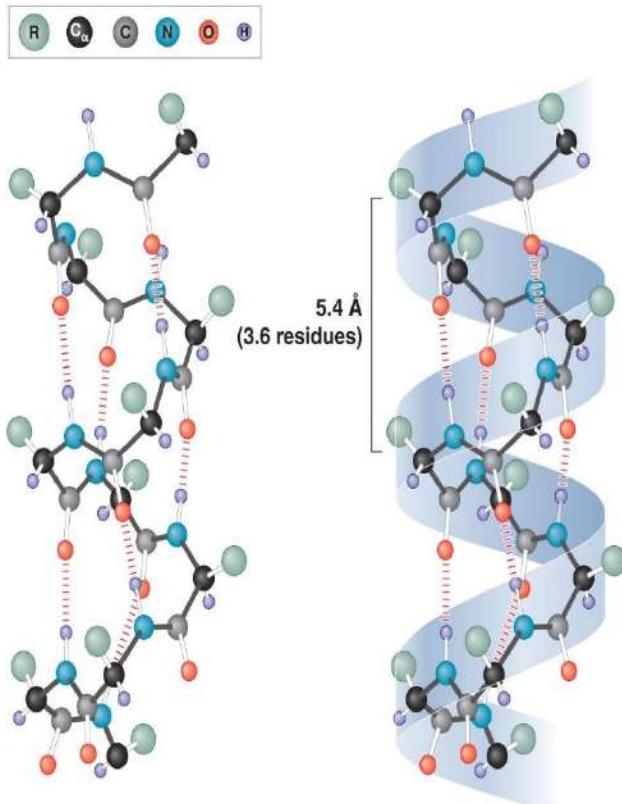
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

# البروتين الأولى



- تتابع الاحماض الامينية مرتبط مباشرة بمتابع القواعد النيوكلوتيديية
- تغير اي حمض اميني في التتابع يغير البروتين الاولى بالكامل
- السلسل العديدة قد تكون من 50 إلى 1000 حمض اميني
- المجاميع الفعالة R تساعد في تشكيل البروتين من امثلة البروتينيات الاولية: انزيم الهضم ليزوزايم Lysosome
- والذي يتكون من 129 حمض اميني مرتبة بترتيب خاص

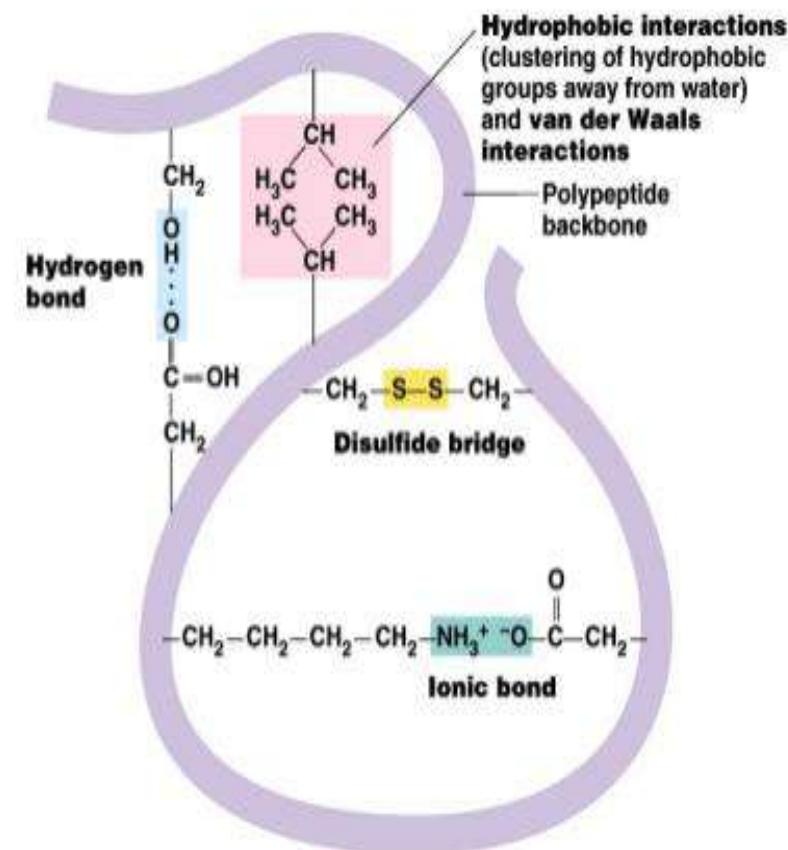
## البروتين الثانوي



- يتكون من نوعين صفائح الفا وصفائح بيتا ... تتشتت لتعطي شكل البروتين وبين الصفائح مسافة تفاعل قصيرة.
- بعض البروتينات قد تحمل النوعين من الصفائح الفا (α) وبيتا (β)
- المجاميع الفعالة R تساعد في تشكيل البروتين من خلال الروابط الهيدروجينية
- تكون الروابط الهيدروجينية بين مجاميع الكروبوكسيل N-H والامين C=O
- وتقوم لروابط الهيدروجينية بتثبيت واستقرار الصفائح البروتينية

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

## البروتين الثلاثي



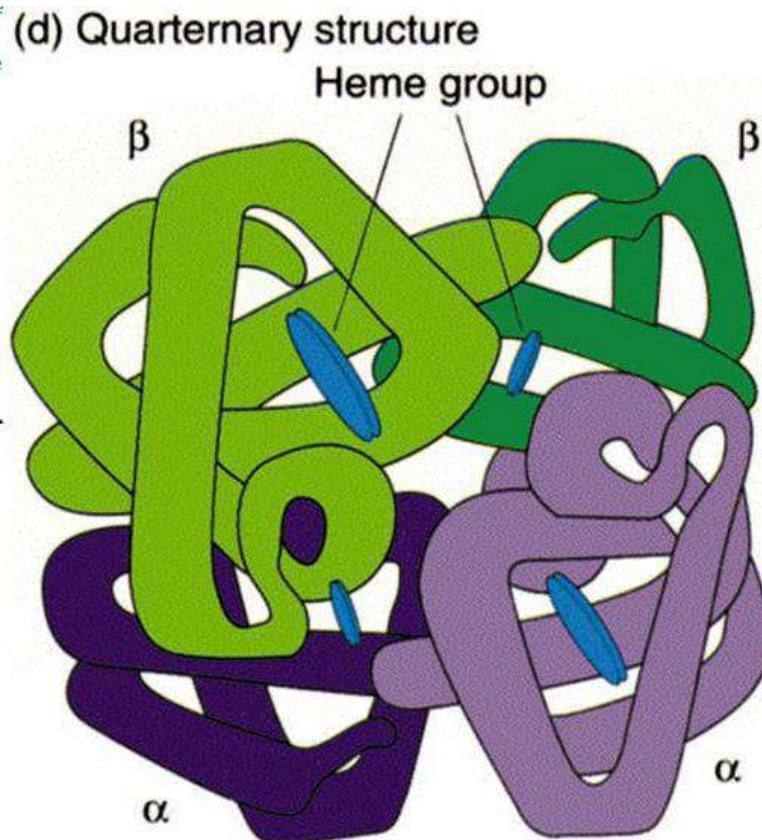
يحتوي على اربعة انواع من الروابط

- روابط هيدروجينية
- روابط ايونية
- تفاعل كاره للماء بين البروتينات الداخلية البعيدة عن السطح
- روابط تساهمية
- جسر من ثنائي الكبريت بين مجاميع السلفهيدريل cysteine SH في الحمض الاميني سيستين

as Benjamin Cummings

Fig. 5.22

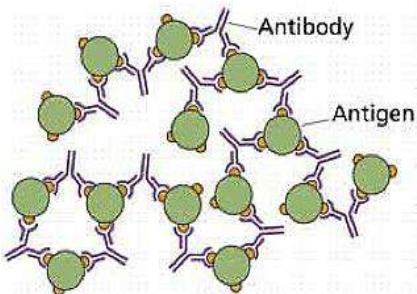
## البروتين الرباعي



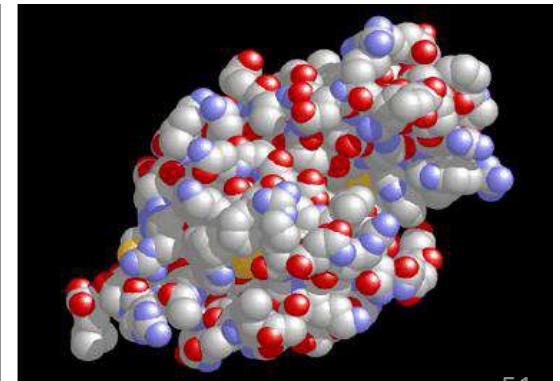
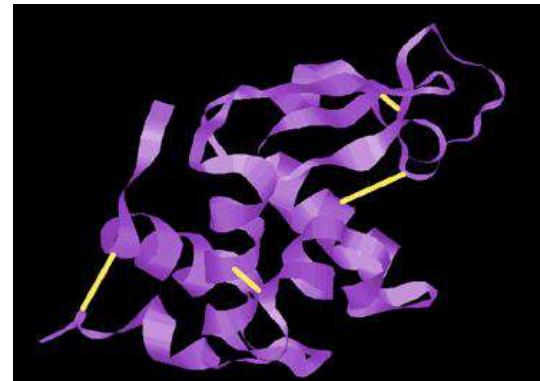
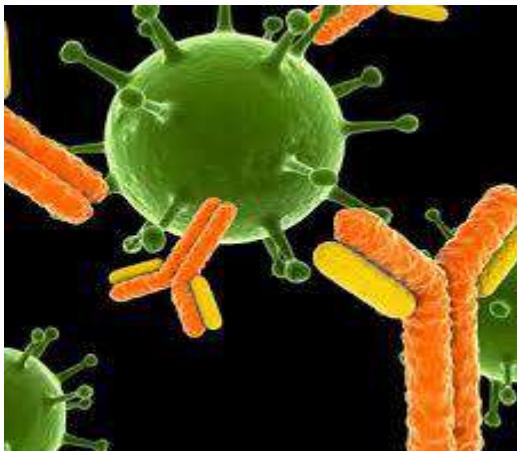
- حينما ترتبط اكثراً من سلسلة من البروتينات العديدة مع بعضها لتكون وحدات عديدة من النوع نفسه او مختلفة بشكل ثلاثي الابعاد
- قد يتكون البروتين الرباعي من بروتين واحد واحد او عدة سلاسل من البروتينات العديدة

## وظائف البروتينات و أهميتها

- البروتينات تقوم بوظيفتها نتيجة طيها وثنيها بحيث تترتب الاحماض الامينية بطريقة فريدة من نوعها.
- هذى الطريقة الفريدة في الطي تمكن بعض المركبات بالتعرف على بعض البروتينات والارتباط بها.
- على سبيل المثال ترتبط الاجسام المضادة antibodies بالاجسام الغريبة التي تطابق موقع الارتباط بها.

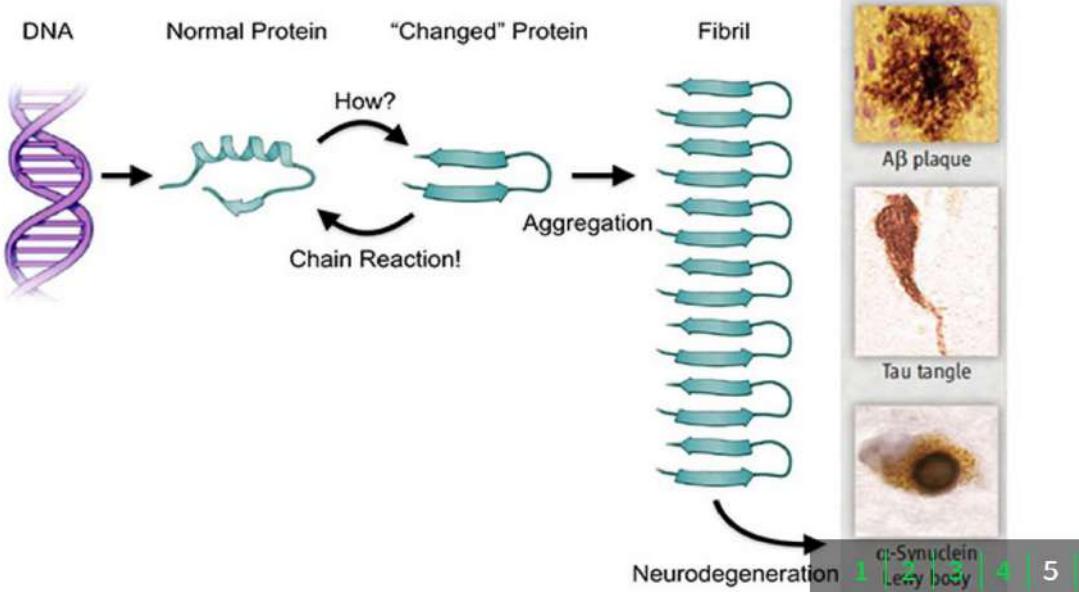


- الانزيمات تتعرف وترتبط ببعض المواد وتسرع تفاعلهما الكيميائي.
- الناقلات العصبية Neurotransmitters تنقل الإشارات للخلايا التي ترتبط بها في موقع مطابقة.

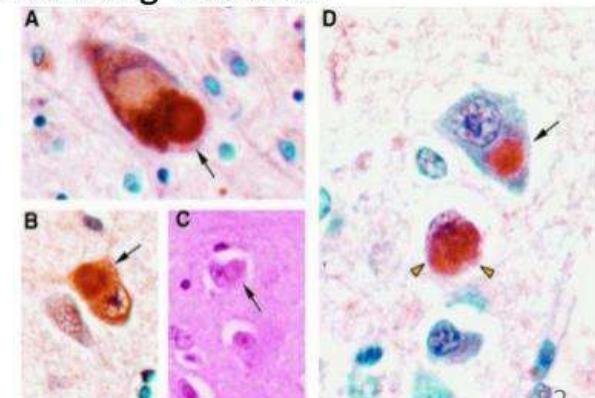


# وظائف البروتينات و أهميتها

احد النظريات التي تفسر سبب مرض باركنسون Parkinson او الشلل الرعاش، هو تغير شكل البروتينات في المخ مثل بروتين (aSyn)alpha-Synuclein ويسمى البروتين المتراكم اجسام ليوبي Lewy bodies ليصبح على هيئة خيطية او ابرية ويتلاصق مع بعضه ثم يشكل الياف تتراكم في المخ مما يسبب ظهور المرض. وتخلو المناطق المتضررة في المخ عادة من هرمون الدوبامين وهو بروتين ضروري لسلامة وصحة المخ وتفاعلاته الطبيعية.

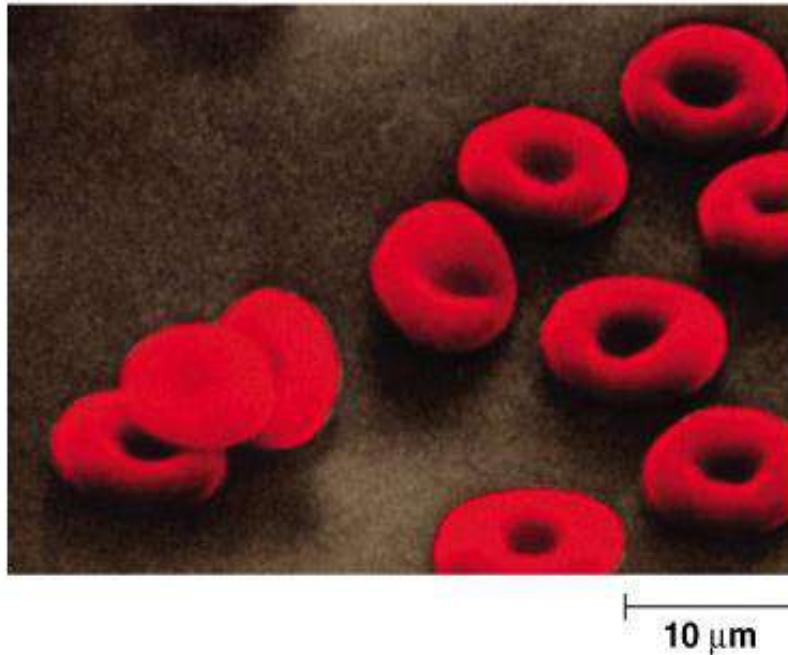


In most cases of Parkinson disease, protein deposits called Lewy bodies appear in dead or dying dopamine-producing neurons.

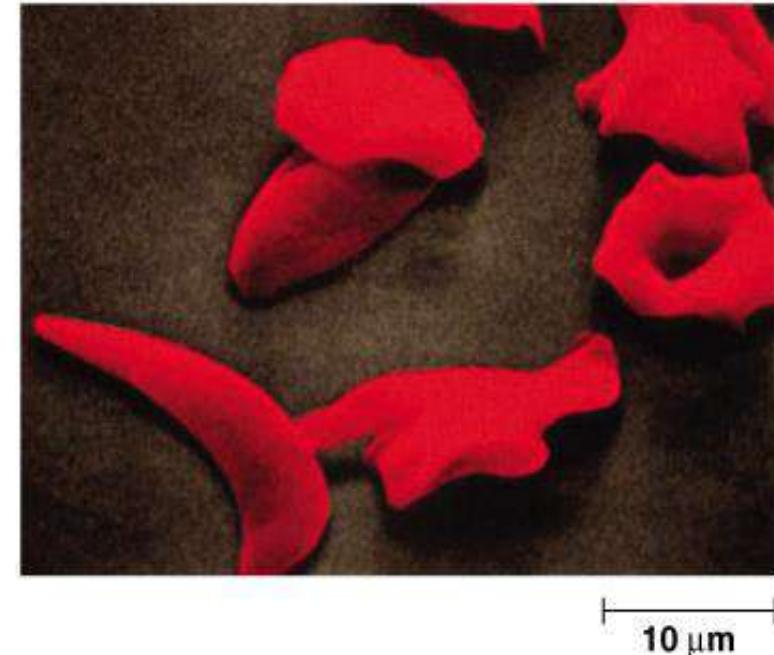


## وظائف البروتينات و أهميتها

- يتغير شكل كريات الدم الحمراء نتيجة تغيير حمض اميني واحد في التركيب الأولي لبروتين الدم هيموجلوبين!



(a) Normal red blood cells and the primary structure of normal hemoglobin



(b) Sickled red blood cells and the primary structure of sickle-cell hemoglobin

## وظائف البروتينات و أهميتها

- صفائح بيتا البروتينية المكونة لخيوط العنكبوت تجعلها قوية جدا. نظراً لوجود العديد من الروابط الهيدروجينية والتي تجعل كل ليفه من خيوط العنكبوت أقوى من سلك الفولاذ.



•

## متى يتلف او يتفكك البروتين ? denature

•

•

•

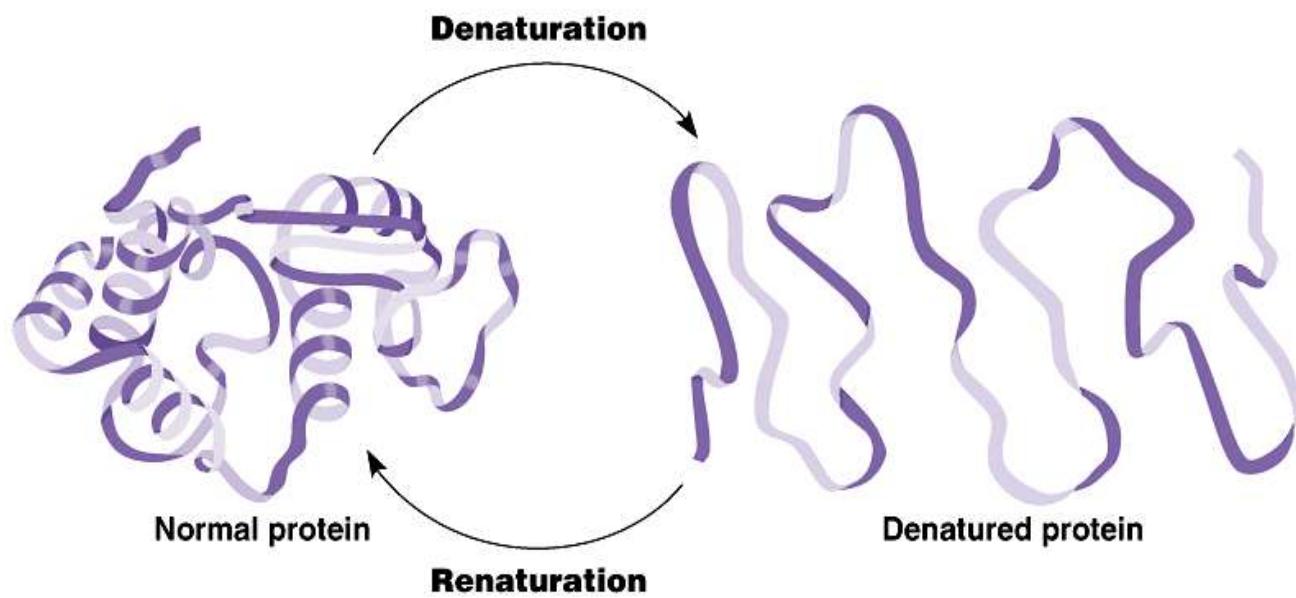
•

•

•

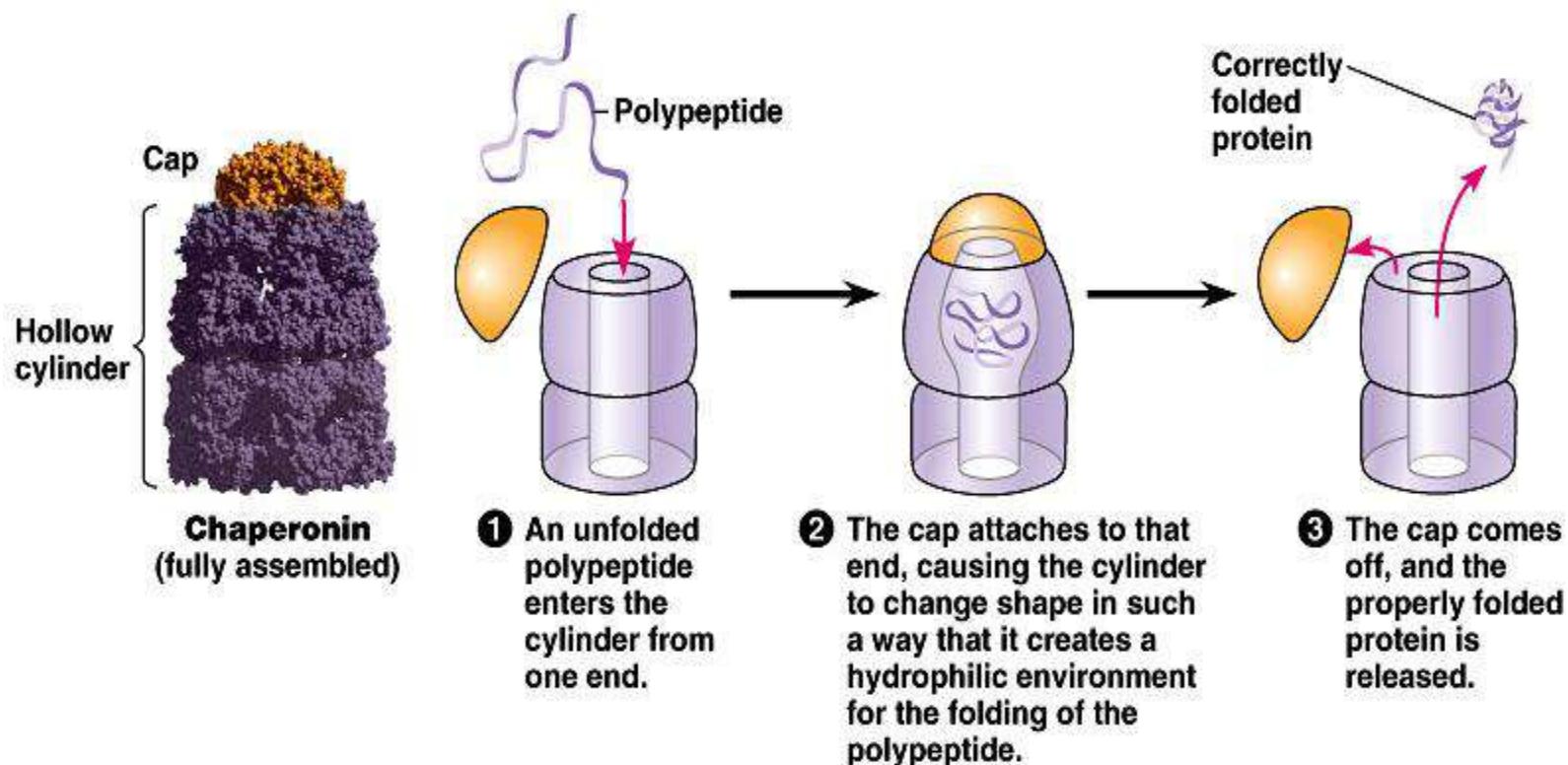
## لماذا لابد من تخفيض درجة حرارة الجسم عند الحمى؟

•

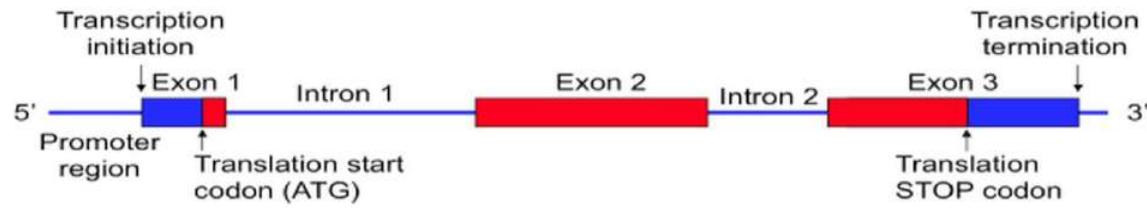


## كيف يتم الحفاظ على ثي البروتينات وتشكيلها؟

- بواسطة بروتينات الشابيرونين chaperonin والتي تعمل على ثي البتيدات العديدة وتكون من جسم اسطواني وغطاء يتشكل بقوة ضاغطة عند دخول البتيدات العديدة لخرج منه بالشكل المناسب حسب وظيفتها.



## **منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية المحاضرة الثالثة**



## تركيب الجين Gene structure

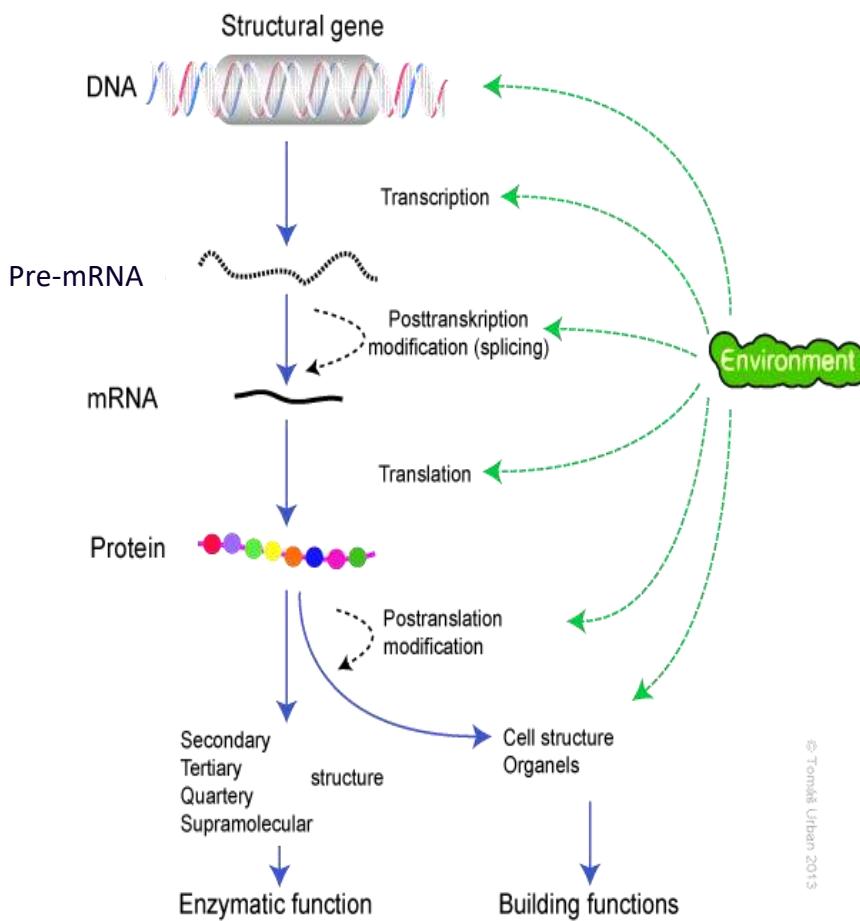
بروموتير promoter

اكسون exon

انترون intron

شفرة بداية للنسخ start codon

شفرة نهاية للنسخ stop codon



## التعبير الجيني Gene expression

## Gene structure ترکیب الجین

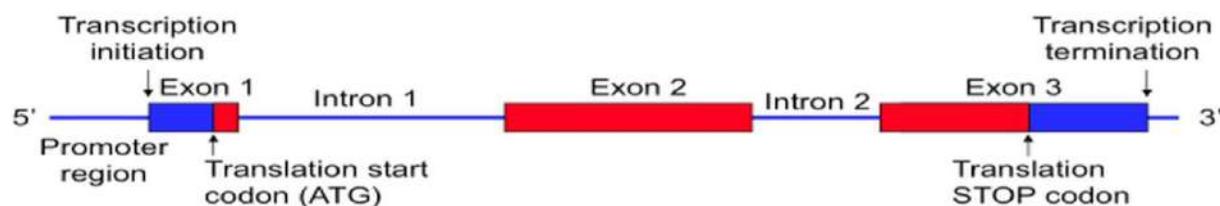
Promoter يوجد في بداية كل جين ويرتبط بالأنزيمات ليعمل كبادئة للجين.

Exon وهي منطقة قابلة للترجمة وتحمل معلومات الجين.

Intron وهي منطقة يتم إزالتها عند عملية النسخ لأنها لا تحمل معلومات الجين.

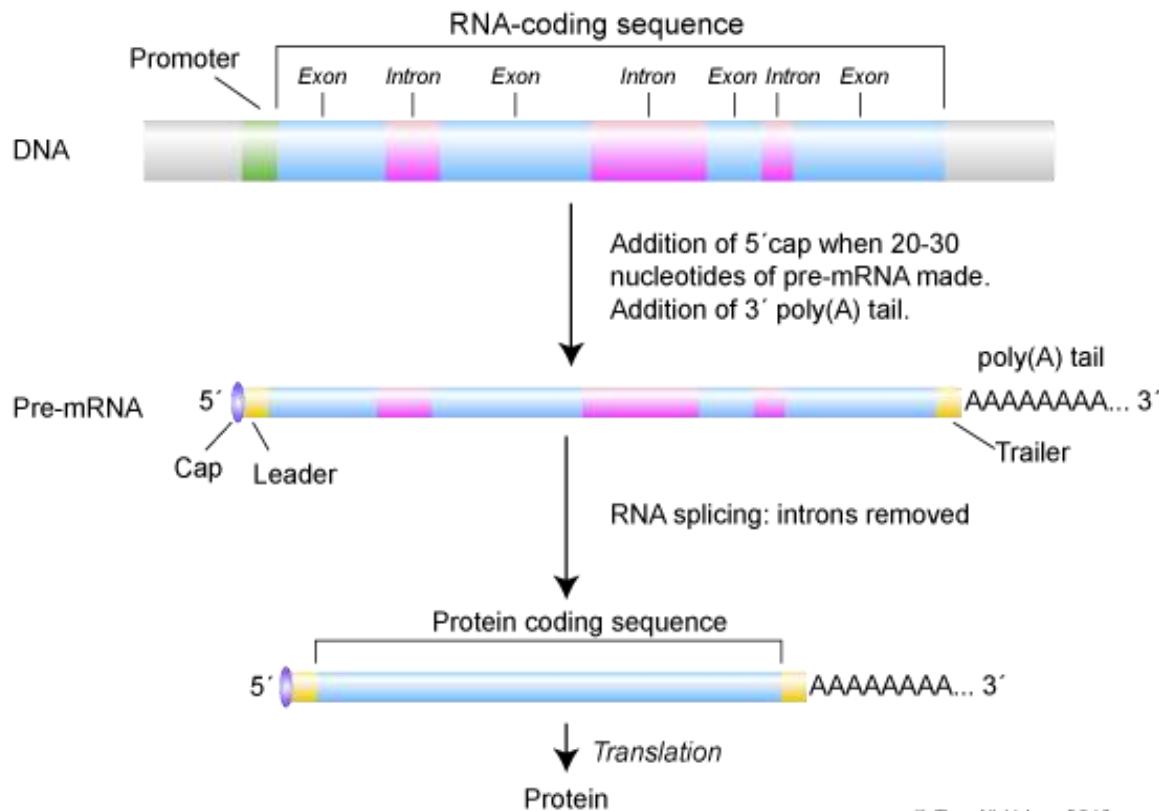
Start codon يوجد بداية الجين ويعطي شفرة البداية أو حيث تبدأ عملية نسخ الجين.

Stop codon يوجد في نهاية الجين ويعطي شفرة التوقف كإشارة نهاية التعبير الجين.

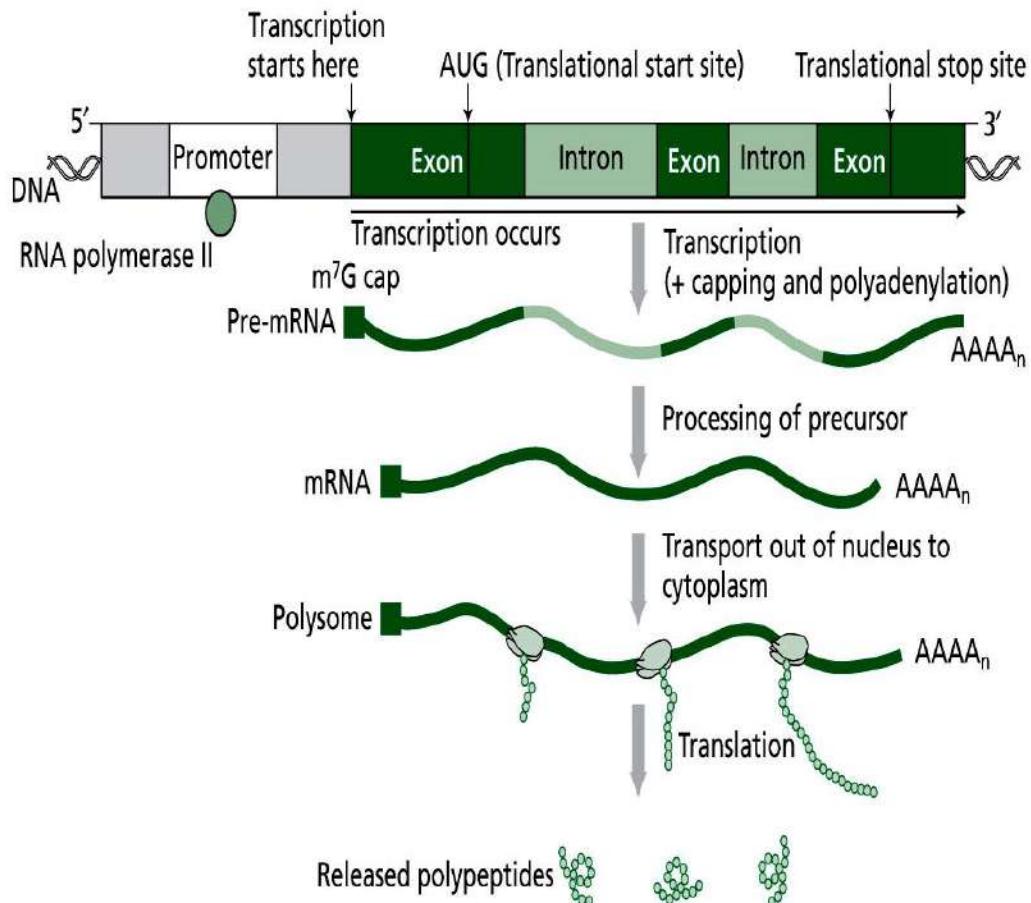


# نسخ الحمض الجين من الحمض النووي إلى الحمض الريبوزي

## Transcription by RNA polymerase II

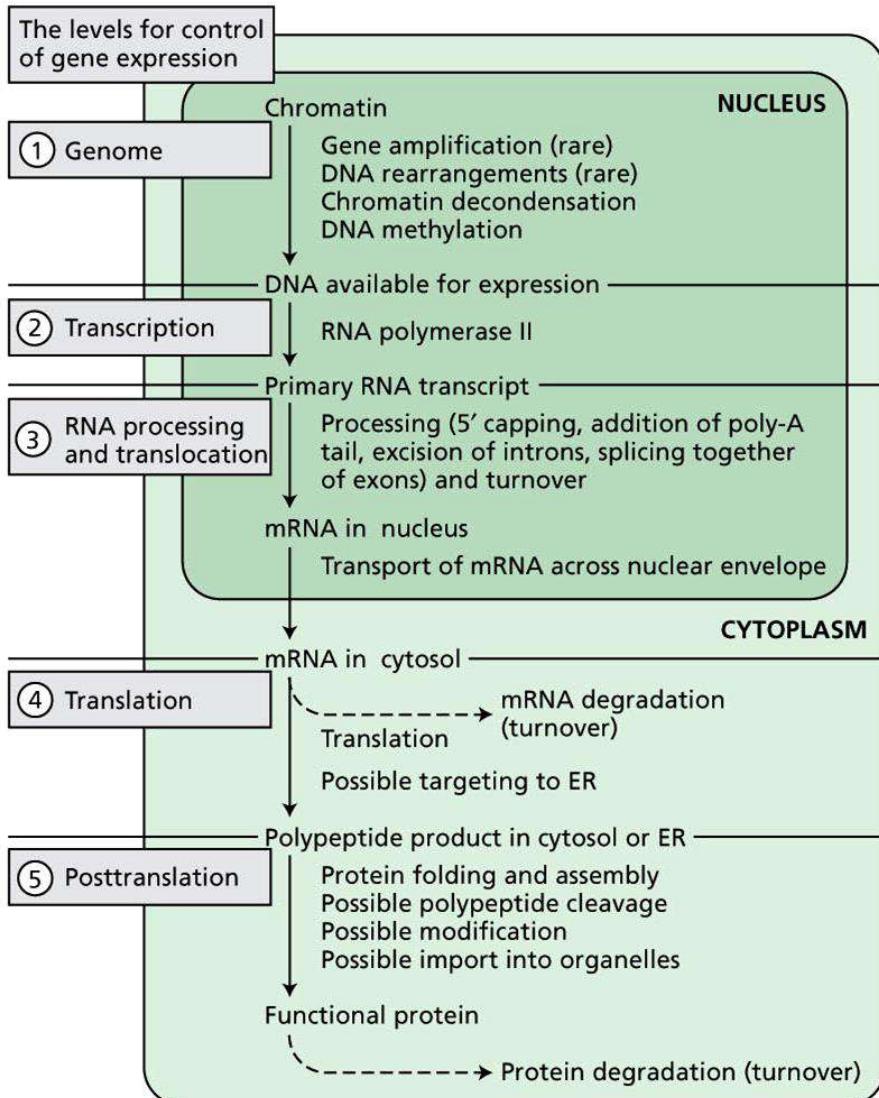


# Gene expression in eukaryotes



اثاء مرحلة النسخ من الحمض النووي يتم تكوين mRNA باستبعاد منطقة Intron الانترنون من الحمض النووي والتي لاتحمل جينات تعبيرية واحد منطقة exon فقط والمسئولة عن التعبير الجيني تسمى هذه العلمية Splicing Pre-mRNA قبل التخلص من الانترنونات ثم يصبح mRNA التام بعد نقل منطقة exon الاكسونات

# تنظيم التعبير الجيني في حقيقة النواة يتم في عدة مستويات



- التعبير الجيني يتم عبر عدة مستويات في الخلية تبدأ من النواة عبر إضافة مجموعة ميثيل Ch3 أو عدمه في DNA مما يربط من التعبير الجيني في حالة إضافتها أو ينشط في حالة إزالتها.

- تليها مرحلة النسخ عبر mRNA وعملية القطع التبادلي والذي يحدد شكل الجين واضافة ذيل عديد الادنين او عدم اضافته والذي يحدد استقرار الحمض الريبوزي.

- وفي السيتوبلازم تحدث عملية الترجمة على الشبكة الاندوبلازمية الخشنة والتغيرات التي تحدث للبروتينات بعد عملية تمثيلها اما ان تتشتت وتتطوى بطريقة صحيحة فيتتم التعبير الجيني او لا يتم طيها فيفقد التعبير الجيني.

# طرق تنظيم التعبير الجيني في حقيقة النواة Gene expression in eukaryotes

يتم تنظيم التعبير الجيني عبر عدة طرق:

- Promoters البدائة

يرتبط بمنطقة بداية الجين ومنه يبدأ إنزيم RNA polymerase النسخ

- Enhancers المنشط

يقوم بتنشيط النسخ للحمض النووي المرتبط بالجينات

- Silencers المثبط

يقوم بتثبيط النسخ للحمض النووي المرتبط بالجينات

اين توجد المناطق السابقة؟ في الاكسون ام الانترون؟

# Translational and Post-translational Regulation

## تنظيم التعبير الجيني في مرحلة الترجمة وما بعد الترجمة

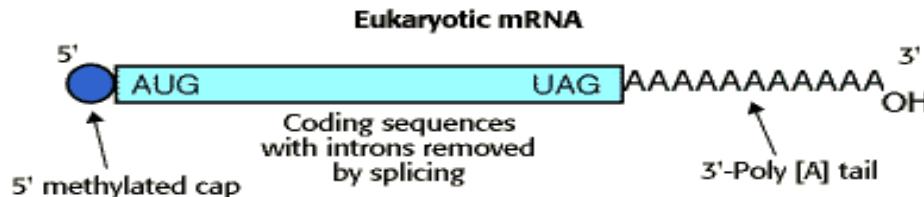
### mRNA stability • استقرار الحمض النووي الريبوزي

تحلل الحمض النووي الريبوزي

وتعتمد حياة وثبات الحمض النووي الريبوزي على:

1. طول الذيل المرتبط في الحمض النووي الريبوزي بعد عملية النسخ

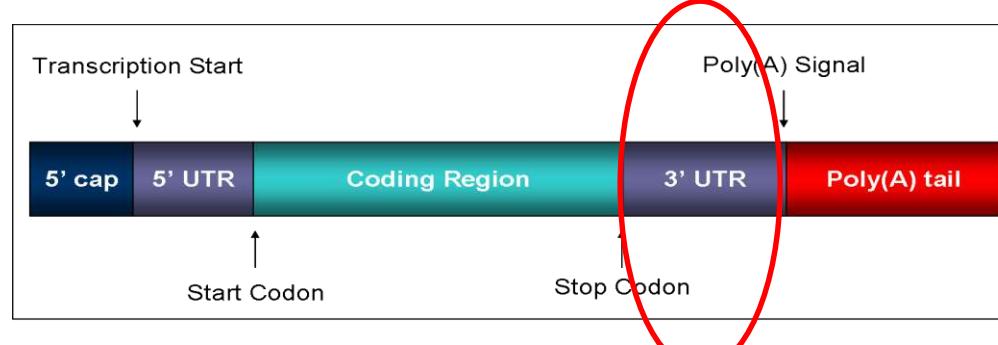
Length of poly(A) tail



[http://www.biology.arizona.edu/molecular\\_bio/problem\\_sets/mol\\_genetics\\_of\\_eukaryotes/01t.html](http://www.biology.arizona.edu/molecular_bio/problem_sets/mol_genetics_of_eukaryotes/01t.html)

2. التابع الخاص بالمنطقة غير القابلة للنسخ في الطرف 3

Sequence of 3'-UTR



[https://en.wikipedia.org/wiki/File:Mature\\_mRNA.png](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Mature_mRNA.png)

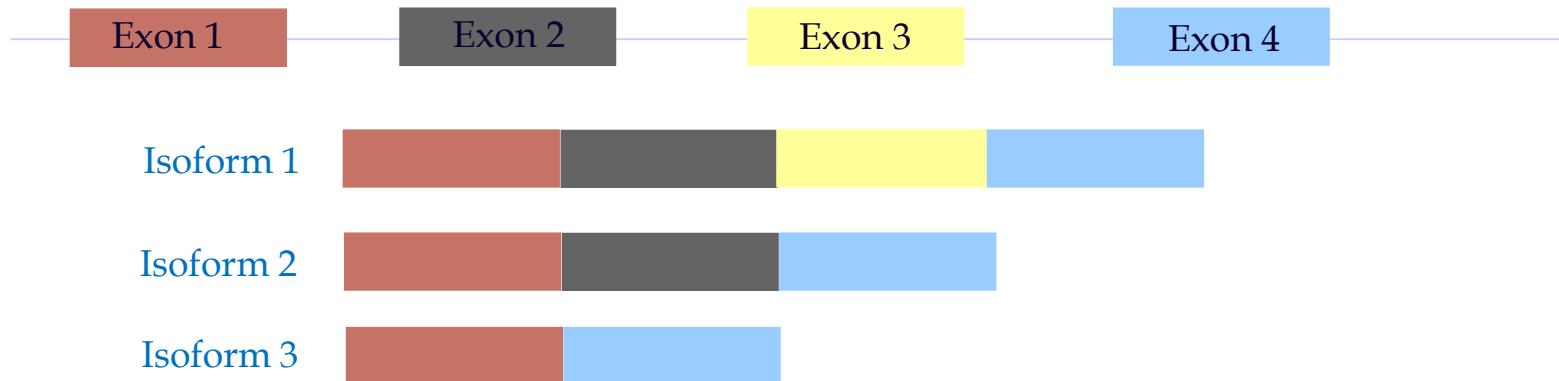
# تنظيم التعبير الجيني في مرحلة تكوين mRNA

## القطع التبادلي Alternative splicing

mRNA القطع التبادلي للانtronات introns والاكسونات exons قد يعطي اشكال متعددة isoforms من عند نسخ الحمض النووي DNA مما يؤثر على التعبير الجيني.

### استقرار الحمض الريبوزي RNA stability

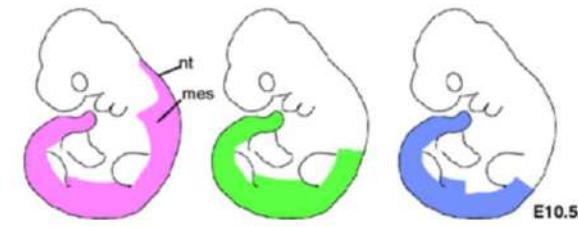
تحكم الخلية في مدى ثبات واستقرار RNA بعد عملية النسخ من الحمض النووي DNA مما يؤثر وبالتالي على الجينات المنسوبة والمترجمة لبروتين تؤثر على المظاهر الجيني



Alternatively spliced mRNA showing 3 isoforms

# Spatial and Temporal Regulation of Genes

## تنظيم التعبير الجيني المكاني والزمني



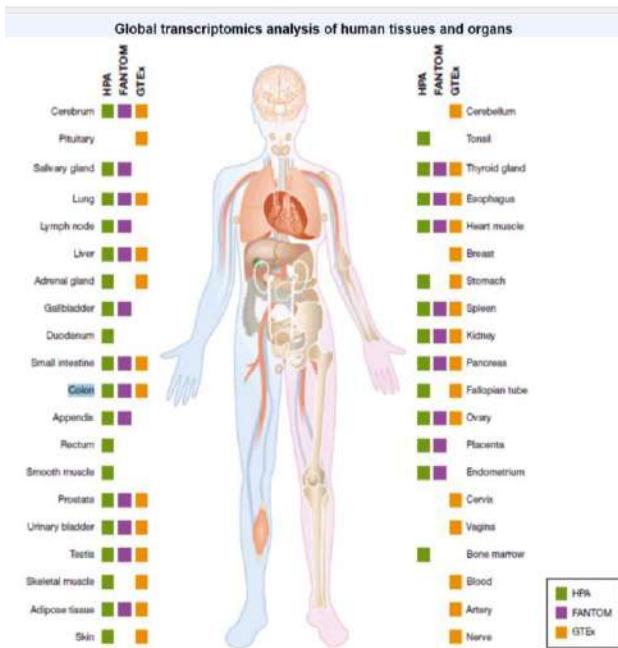
أنواع مختلفة من الجينات يتم التعبير عنها في مراحل مختلفة من عمر الإنسان ومن أمثلة ذلك الجينات الخاصة بالجلوبين الفا وبيتا حيث تنشط في مراحل مختلفة من عمر الإنسان.

ذلك يختلف تعبيـرـ الجـينـات حـسـب مـوـقـع التـعـبـيرـ فيـ الجـسـم بـمـعـنـى آخر يـتـماـيزـ التـعـبـيرـ الجـينـي فيـ الـأـنـسـجـةـ الـمـخـلـفـةـ حـسـبـ الـوـظـيفـةـ.

تأملـيـ التـغـيـراتـ الـتـيـ تـطـرـأـ عـلـىـ الـبـشـرـ مـنـ مـرـاحـلـ الـجـينـينـ وـهـنـىـ الـبـلـوـءـ؟ـ كـلـ مـرـاحـلـ تـمـلـكـ نـفـسـ الـحـمـضـ الـنـوـيـ D~NAـ وـلـكـنـ الـتـعـبـيرـ الجـينـيـ يـخـتـالـ حـسـبـ الـعـمـرـ؟ـ

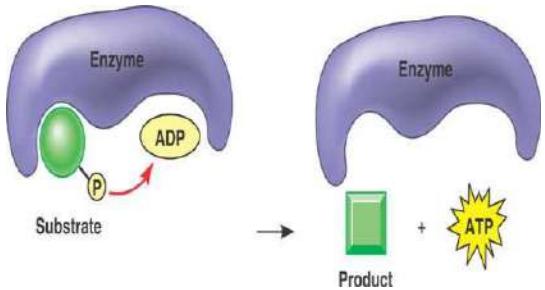
كـلـ أـعـضـاءـ الـجـسـمـ تـحـلـ نـفـسـ الـحـمـضـ الـنـوـيـ كـذـكـ وـلـكـنـ كـلـ عـضـوـ يـمـلـكـ شـكـلـ وـنـسـيـجـ مـخـلـفـ وـكـذـكـ وـظـيـفـةـ مـخـلـفـةـ!

سـبـحـانـ اللـهـ



# Translational and Post-translational Regulation

## تنظيم التعبير الجيني في مرحلة الترجمة وما بعد الترجمة

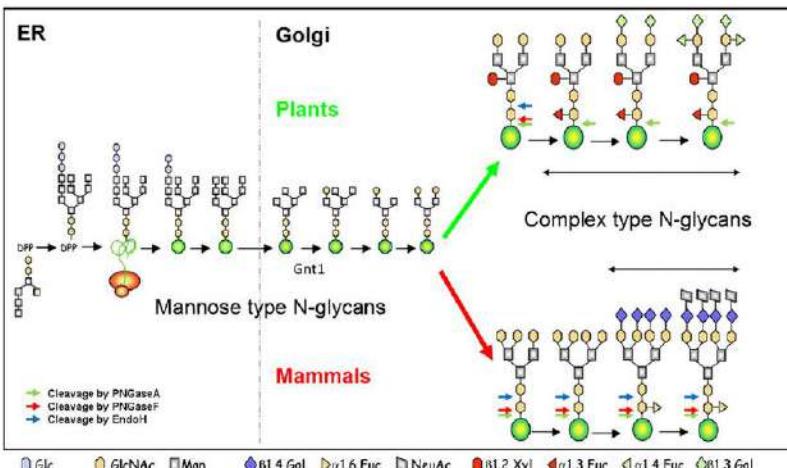


<http://bio1151.nicerweb.com/Locked/media/ch09/phosphorylation.html>

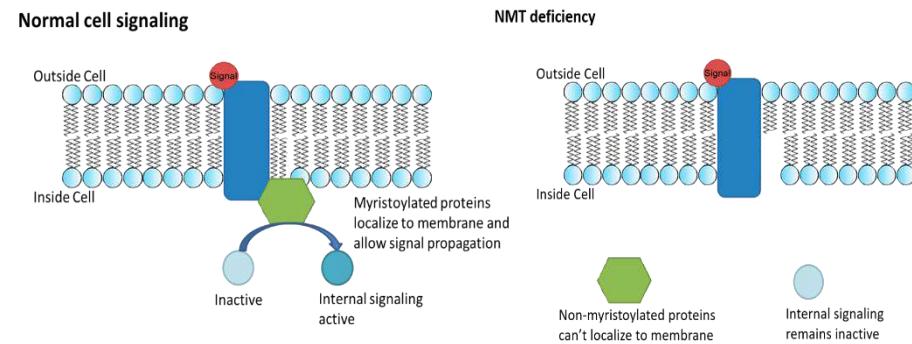
- التغيرات التي تحدث بعد عملية الترجمة

1. تضاف مجموعة فسفور للبروتينات
2. تضاف مجموعة سكر للبروتينات
3. تضاف مجموعة دهون للبروتينات

كل إضافة تعطي البروتين وظيفة مختلفة حسب الغرض منه



<http://clemonslab.caltech.edu/n-linked-glycosylation.html>



<http://www.pacylex.com/about/>

لماذا تكون اناث قطط الكاليكو ملونة بينما الذكور لون واحد فقط؟ ما هو التغيير الذي يحدث وعلى أي مستوى؟



في قطط الكاليكو الالوان فقط في الاناث كظاهرة مميزة



## Activation and Inactivation of Whole Chromosomes by Dosage Compensation

### تشييط او تثبيط كامل الكروموسوم للتعويض عن اختلاف جرعة الجين بين الجنسين

الكائنات الحية التي يتحدد فيها الجنس باختلاف الكروموسومات مثل الانسان وبعض الحيوانات  $XY/XX$  أو في الديدان  $XX/X0$

تكون فيها بعض الجينات مرتبطه بクロموسوم  $X$  في كلا الجنسين (الذكر والأنثى)  
الخيار الذي قد يكون فيه الكروموسوم  $X$  غير نشط هو نتيجة عشوائية

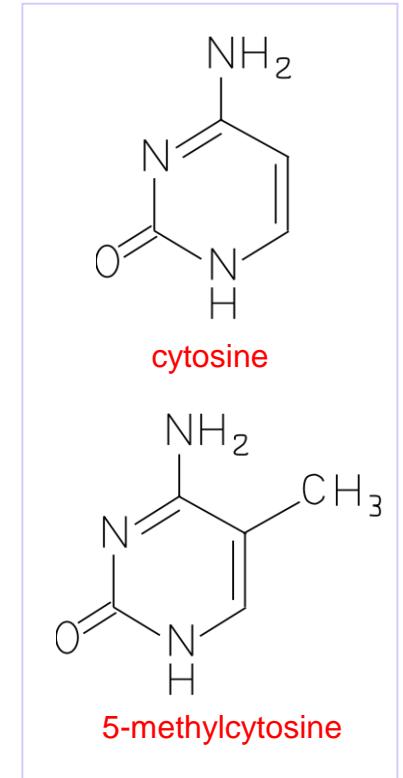
في قطط الكاليكو Calico cats لون الفراء المبرقش mosaic باللونين البرتقالي والأسود هو نتيجة لعشوائية نشاط منطقة في الكروموسومات  $X$  تدعى (XIC) والمسئولة عن الجين  $XIST$  (X inactive specific transcript) والذي يقوم بتطويق عوامل اخرى تقوم بثبيط الحمض النووي باضافة مجموعة ميثيل methylation او تغيير كثافة الكروماتين condense chromatin



# تغير التعبير الجيني على المستوى الجزيئي مع تغير البيئة

## epigenetic factors

- الارتباط بمجموعة ميثيل Methylation  
ارتباط مجموعة الميثيل ( $\text{CH}_3$ ) بقاعدة السيتوزين يسبب تثبيط التعبير الجيني
  - الطباعة على منطقة الجين Imprinting  
ويحدث فيها نوع خاص من الارتباط مع مجموعة الميثيل عند تكوين الجاميات gametogenesis.  
او تثبيط لبعض الجينات.
- فقد تكون الجينات المثبتة والمرتبطة بالميثيل مصدرها البويضة الأم فيظهر التعبير الجيني من ناحية الأب أقوى.  
وقد تكون الجينات المثبتة والمرتبطة بالميثيل في النسخة الموجودة على الحيوان المنوي فيظهر التعبير الجيني من الأم أقوى!



## امثلة تثبيط الجينات عبر الارتباط بمجموعة الميثيل Gene Silencing by DNA Methylation

### الطباعة Imprinting

يوجد منطقة تسمى H19 على كromosome 11 (chr 11) مسؤولة عن انتاج (insulin growth factor) IGF2 و كذلك مسؤولة عن انتاج منطقة غير قابلة للترجمة untranslated RNA في الانسان

ويتم التعبير الجيني له في حالة الام والاب عند وجود نسختين في الخلية العاديه قبل الاخصاب.. عند تكوين الخلية المخصبة النسخة الناتجه تعتمد في التعبير على التثبيط لإحدى النسخ الموروثة من الاب او الام حيث قد يحدث ارتباط بمجموعة الميثيل لمنطقة H19 في نسخة الام ويعنها من التعبير مما يعطي فرصة لتعبير IGF2 في الاب او العكس قد يحدث ارتباط بالميثيل لمنطقة H19 في نسخة الاب وينتج التعبير فقط من الام

اللايجرز نتاج زواج ذكر الاسد مع انثى النمر ligers (male lion X female tiger)  
التايجونز نتاج زواج ذكر النمر مع انثى الأسد tigons (male tiger X female lion)  
اللايجرز دائمًا أكبر حجمًا من التايجونز؟ لماذا؟ حسب قاعدة الطباعة Imprinting عند تكوين الجاميات فإن ذكر الأسد ينتج كمية مضاعفة من IGF2 بينما لا تستطيع أنثى الأسد ذلك

Male lions produce lots of IGF2 whereas females do not.



# Ligers and Tigons

- In the zoos lions sometimes are breed with tigers and it's called a liger or tigon.

Liger



Tigon

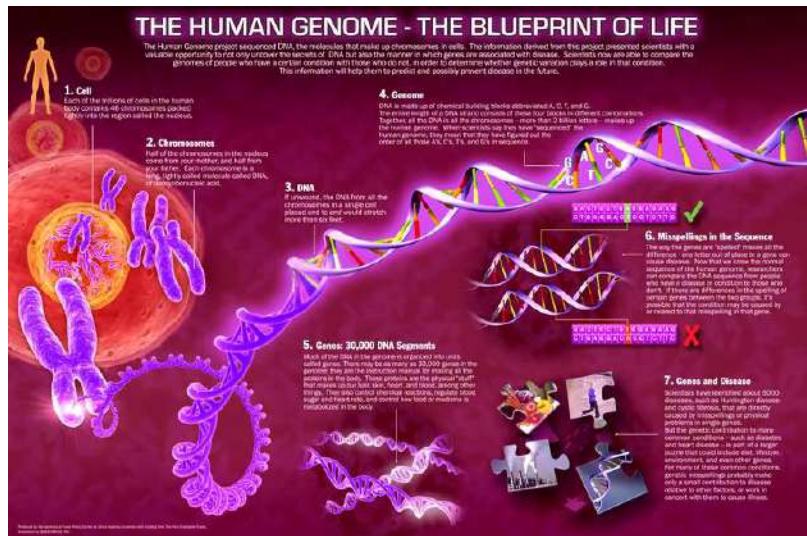


The difference of a liger and a tigon

**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**  
**المحاضرة الرابعة**

# حقائق عن الجينوم البشري

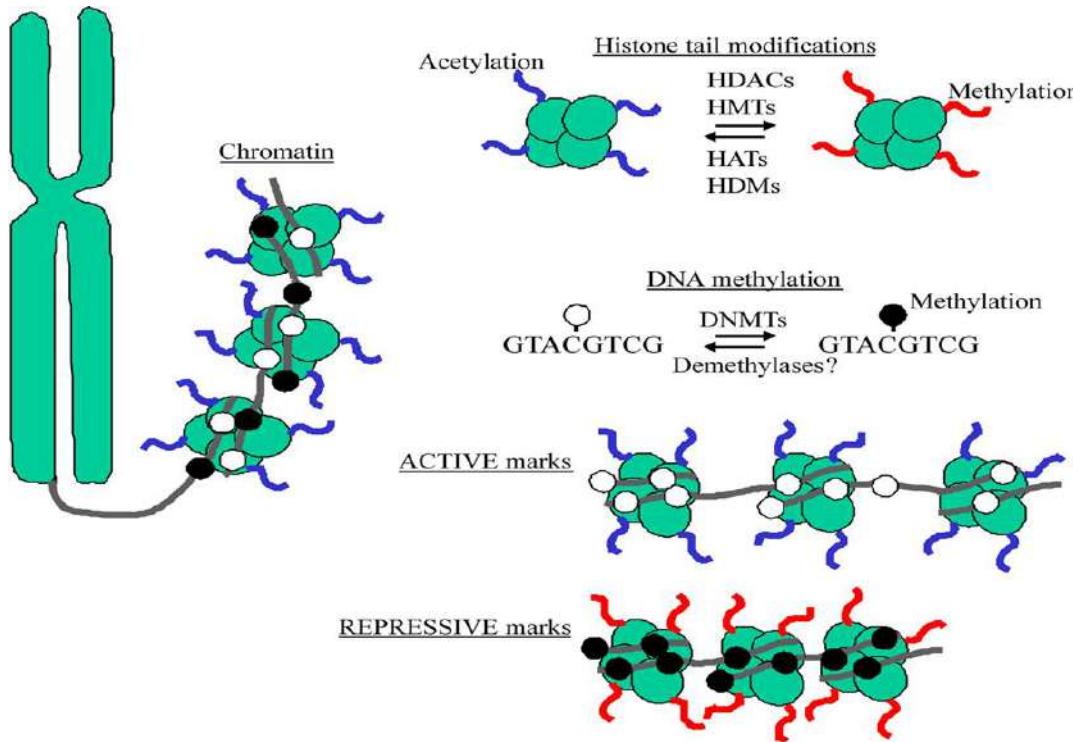
- حجم الحمض النووي للنسخة المفردة للأنسان لـ 23 كروموسوم تحتوي أكثر من 3 مليون قاعدة نيكولوتيدية بمعنى ان النسخة المزدوجة في الإنسان الكامل عبارة عن 46 كروموسوم تحتوي 6 ملايين قاعدة نيكولوتيدية
- 97-99% من الحمض النووي متشابه في الإنسان ويشارك فقط 1-3% من الحمض النووي في صناعة البروتين او التعبير الجيني للإنسان مما يجعلنا مختلفين!
- بينما بقية الحمض النووي يخزن المعلومات ويساهم في التنظيم ولا يحتوي جينات معبرة.
- عدد الجينات البشرية genes 25.000-20.000
- في عام 2007 اكتمل مشروع الجينوم البشري باستخدام 21 فرد تم اختيارهم عشوائياً من جميع الاعراق، اليابان- افريقيا- الصين- أمريكا- أوروبا



# العوامل البيئية المؤثرة على الجينات

Epigentic

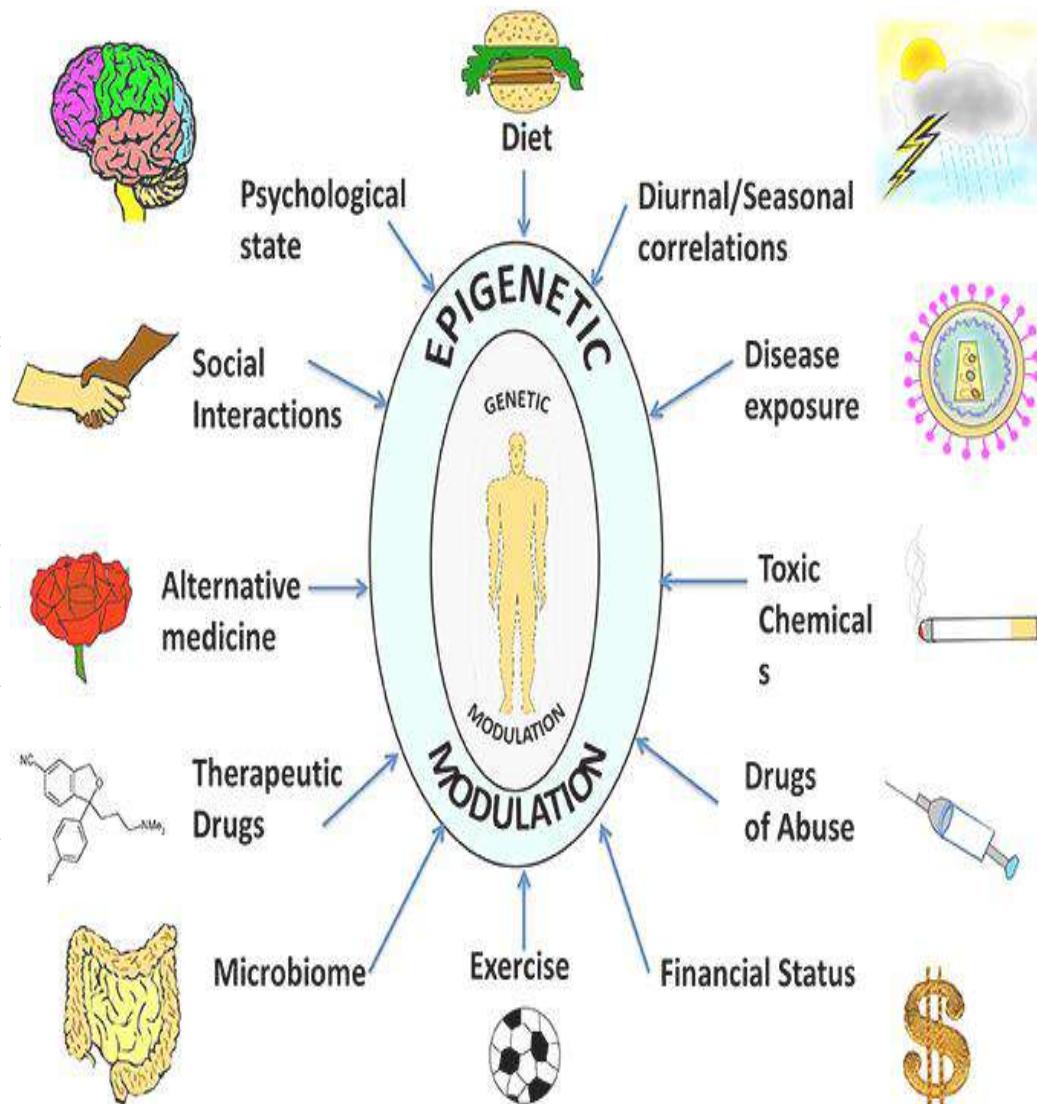
- تفاعل الجينات مع الظروف البيئية المحيطة بالكائن الحي مما يؤثر على المظهر الجيني Phenotype
- التغيير في الأنسام الخلوي الميتوzioni (الجسي) او الميوzioni ( عند تكوين الأخصاب ) مما يؤدي إلى تغييرات في التعبير الجيني Gene expression قابلة للتوريث بدون حدوث أي تغيير في الحمض النووي مثل ارتباط مجموعة الميثيل بالهستونات يسبب تثبيط للجين Histone methylation
- ارتباط مجموعة الاستيل بالهستونات يسبب تشفيط الجين Histon acetylation
- ارتباط الميثيل في الحمض النووي مباشرة يسبب تثبيط للجين DNA methylation



## Gene expression modifications factors عوامل تغير التعبير الجيني

1. التفاعل مع عوامل النسخ transcription من البروتينات التي تتفاعل مع الحمض النووي DNA  
Protein–DNA interactions (transcription factors)
2. تنظيم الكروموسومات Chromosome organization
3. التفاعل مع عوامل البيئة من الضوء والحرارة Environmental (heat and light)
4. التفاعل مع العوامل الحيوية مثل التغيير الهرموني biological factors (hormones)
5. التغيير في التنظيم الجيني الزمني temporal regulation ويقصد به زمن التعبير او العمر والتغيير المكاني Spatial والمقصود به مكان التعبير
6. مرحلة القطع التبادلي alternate splicing للانtron intron والاكسون exon عند تكوين mRNA
7. مرحلة الترجمة Translation من الاكواذ للأحماض الامينية وتكوين البروتينات
8. مرحلة مابعد الترجمة والتعديلات التي تطرأ على البروتينات بعد تمام تكوينها Post-translational modifications

# العوامل البيئية المؤثرة على الجينات Epigenetic



- التغذية
- التغيرات الجوية
- العدوى والأمراض
- السوموم والمواد الكيميائية من التدخين وغيرها
- المخدرات واسوءة استخدام المسكنات
- الحالة المالية
- النشاط والرياضة
- الميكروبات الطبيعية في الجهاز الهضمي
- بعض الأدوية
- العلاج التكميلي أو الطب البديل
- التفاعل والتواصل الاجتماعي
- الحالة النفسية

# Mutations الطفرات

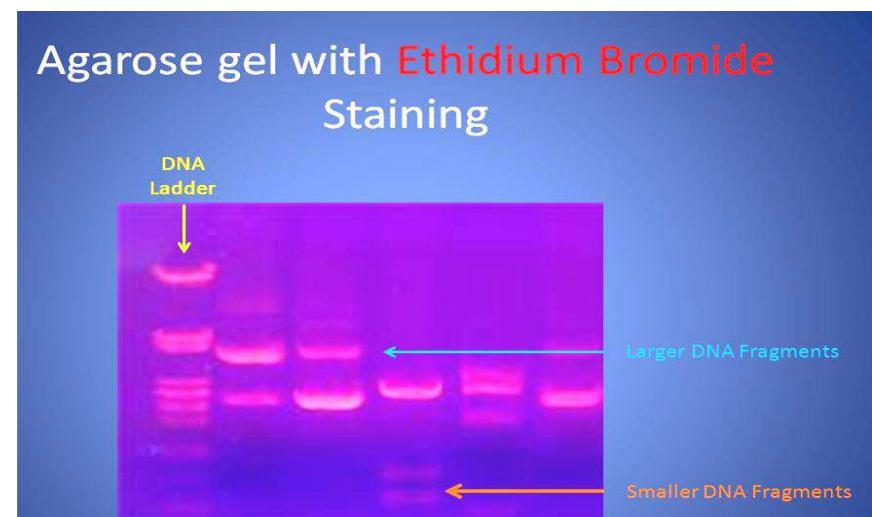
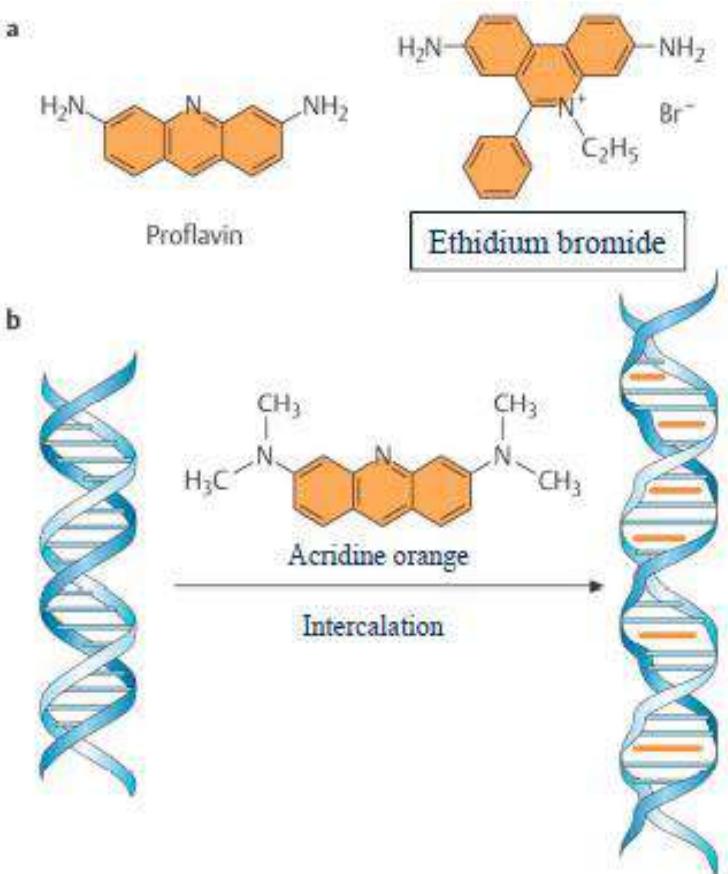
## المطفرات

### عوامل كيميائية

• مثل مادة البروفالفين Proflavin

• مادة الأثيريوم بروماید Ethidium bromide

• المواد الكيميائية في المعمل والتي تملك القدرة على التدخل في تركيب الحمض النووي وتسمى مطفرة mutagenic

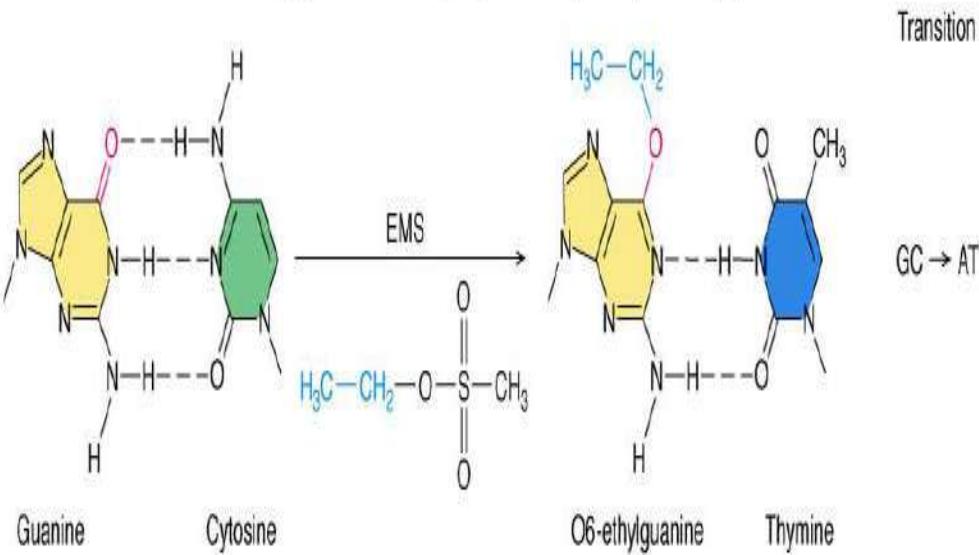


## أنواع الضرر او التلف الذي يصيب الحمض النووي DNA damage عند التعرض للمواد مطفرة

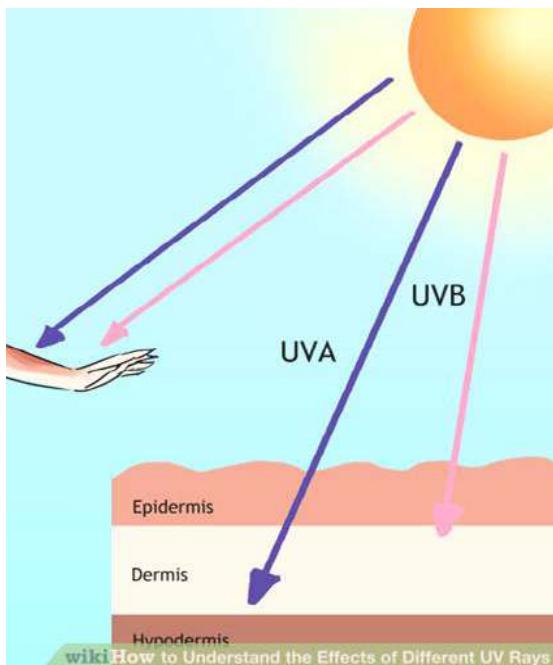
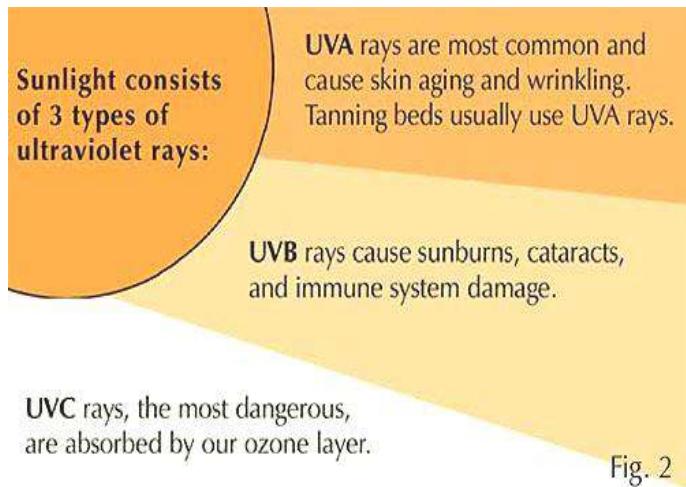
يتلف الحمض النووي عند تعرضه لمادة قلوية مثل ايثيلامين سولفانات (EMS) والتي تمنح مجموعة ايثيل عن ذرة الاوكسجين رقم 6 في القاعدة النيوكلوتيدية جوانين G مما يتسبب باقترانها الخطأ بالثيامين T عوضا عن السيتوسين C

وتتميز المواد المسرطنة بقدرتها على منح مجموعة ايثيل للجينات المسئولة عن التحكم في الانقسام الخلوي مما يجعلها غير قابلة للتوقف وبذلك تصبح خلايا سرطانية.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



# Mutations الطفرات



## المطفرات

عوامل فيزيائية كالأشعة

• اشعة اكس X-rays radiation

• اشعة جاما Y-radiation

• الأشعة فوق البنفسجية Ultra Violet (UV) radiation

• عند التعرض البسيط لأشعة الشمس بوجود النوع UVB ينتج  
7-dehydrocholesterol فيتامين D من مادة (7-DHC)

• الأشعة النووية nuclear radiation

• ومن أمثلتها حادثة تشيرنوبول سنة 1986

• والتي تسببت بدمار شامل لجميع الكائنات الحية

• على مسافة 1.4 مليون هكتار ومازالت رغم مرور أكثر من ربع قرن

تعاني



## انواع الضرر او التلف الذي يصيب الحمض النووي DNA damage عند التعرض للمواد مطفرة

- ان التعرض للاشعة فوق البنفسجية Ultraviolet radiation يتسبب بـ:

بالتحام القواعد البيرميدينية ، الثيامين تحديدا في نفس السلسلة (T-T) يكون مايدعى بالثيامين دايمير Thymine-dimer مما يربك عملية الاقتران مع السلسة الاخرى في الحمض النووي ويسبب بحدوث طفرة جينية.

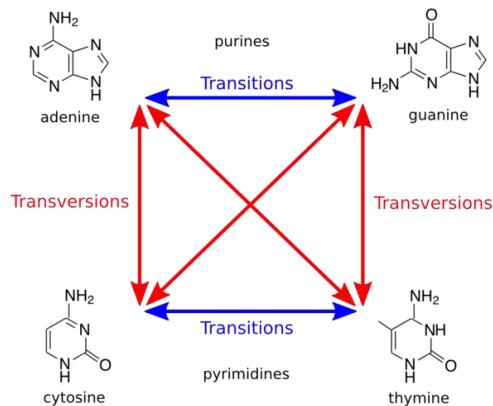
- بينما تتسبب اشعة جاما واسعة اكس بـ:

1. عملية تأين لذرات الماء وتكوين شقوق حرة radical ions تعمل على كسر السلسلة المزدوجة للحمض النووي double stranded breaks in DNA
2. التحلل التلقائي المائي deamination و نزع مجموعة الامين Spontaneous hydrolysis لقاعدة 5-methyl cytosine النيوكلوتيدي سيتوسين وتحولها إلى
3. وكذلك تسبب بنزع البيورين من القاعدة النيوكلوتيدي جوانين depurination of guanine

# أنواع الضرر او التلف الذي يصيب الحمض النووي DNA damage عند التعرض للمواد مطفرة

- خطاً في النسخ لعدم تطبيق قاعدة الاقتران اثناء مرحلة تضاعف الحمض النووي Mismatches

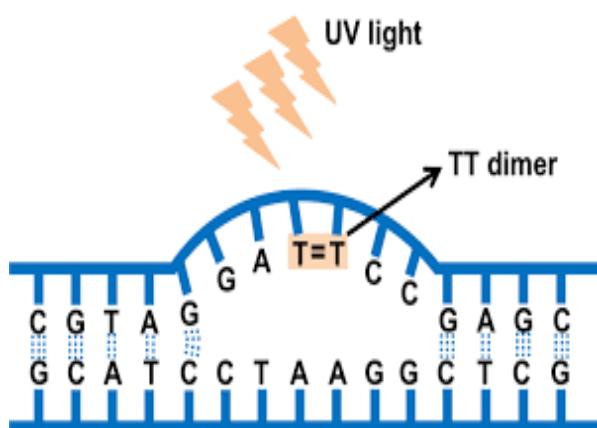
ثايمين دايمر Thymine dimer (ارتباط قاعدتين ثايمين نتيجة التعرض للأشعة فوق البنفسجية UV) مما يمنع عملية التضاعف.

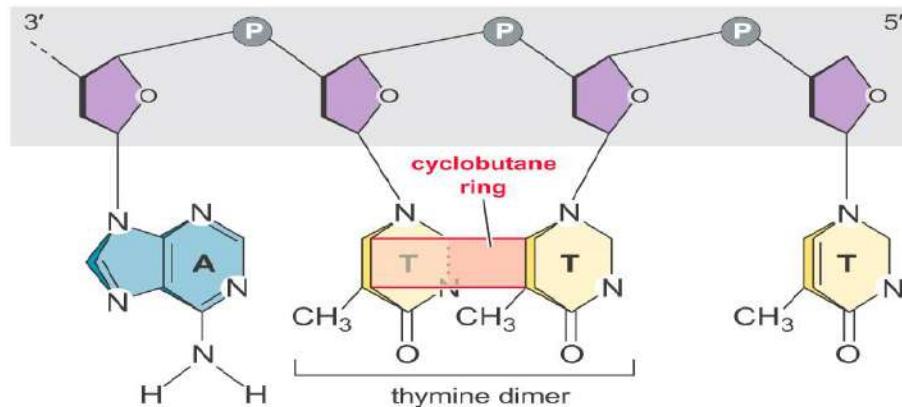


- الكسر للخيط المزدوج Double strand break

يتم عند التعرض للأشعاع وتكون الشقوق الحرة Free Radicals

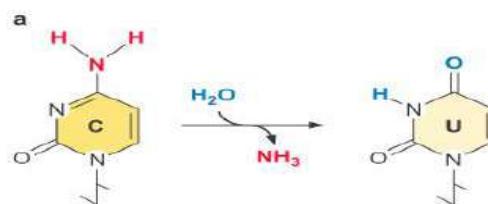
- التغيير في القواعد النيتروجينيه DNA alteration عند التعرض للمواد الكيميائية او الارتباط بمجموعة الامين مما يسبب تحول السيتوكسين إلى يوراسيل.



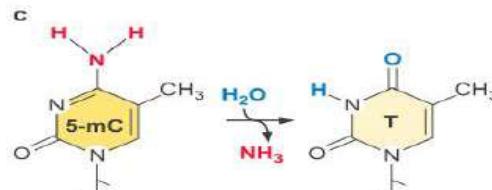
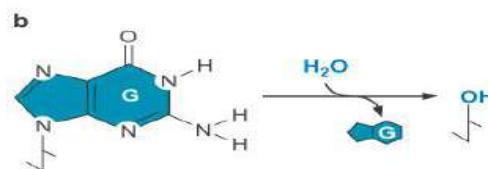


Thymine-dimer

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings



Spontaneous hydrolysis



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

# أخطاء عملية النسخ للحمض النووي

## طفرات الحرف الواحد Point Mutations

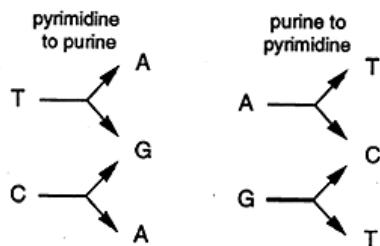
Transitions التبدل او التحول بين افراد القاعدة الواحدة

Transversions او الانقلاب بين افراد القواعد المختلفة البيورينية إلى البيرميدينية

Transitions:



Transversions:



Insertions ادخال حرف اضافي في القواعدة النيوكلوتيدية

Deletions إزالة حرف او أحرف من القواعد النيوكلوتيدية

التغير في عدد تكرار احرف الميكروستيلات

Microsatellites مثلا: في مرض هونتينغتون Huntington's disease

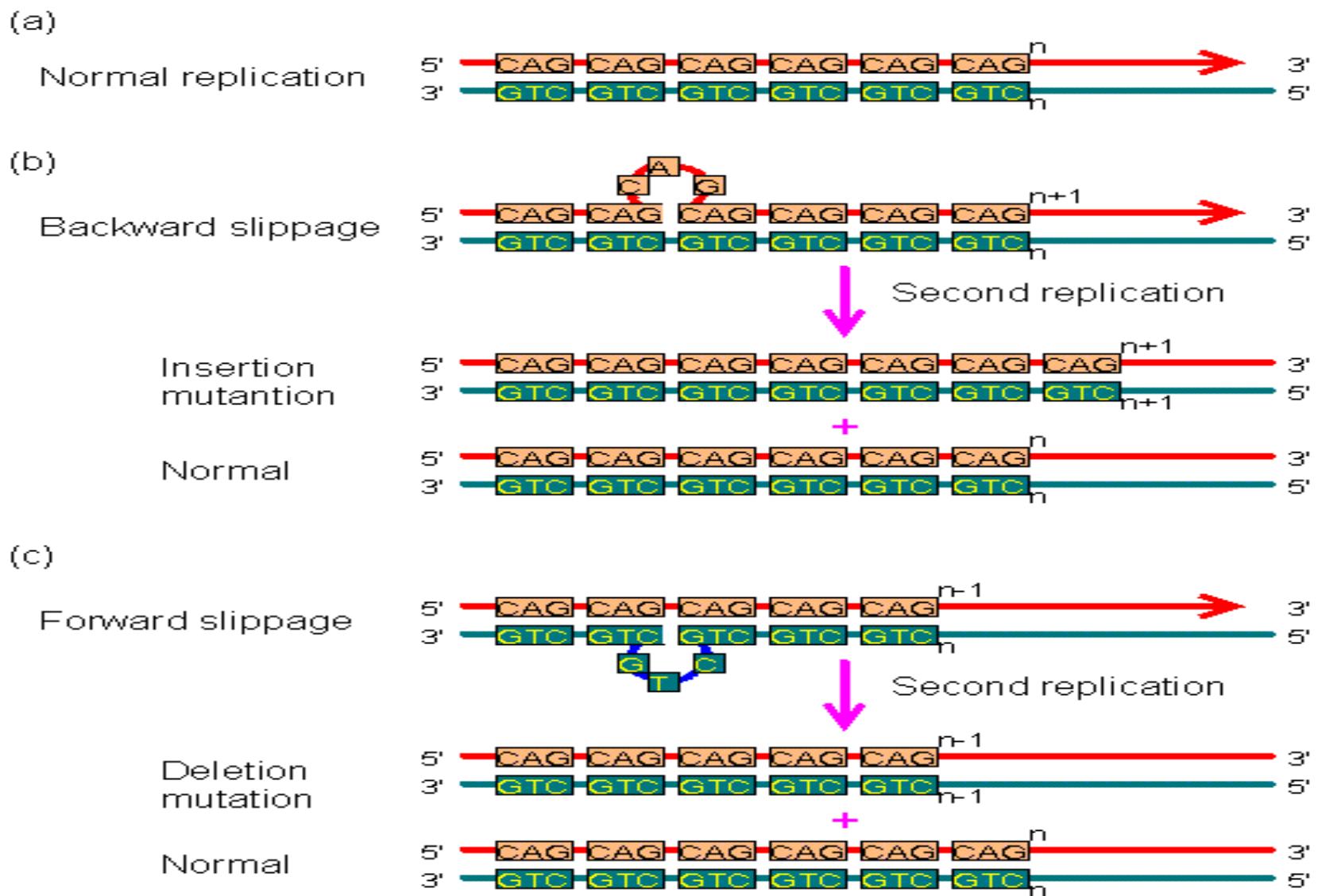
يزداد التكرار من 35 إلى 37

CAG (6-35 expand to >37)

Fragile X syndrome في متلازمة كروموسوم اكس الهش

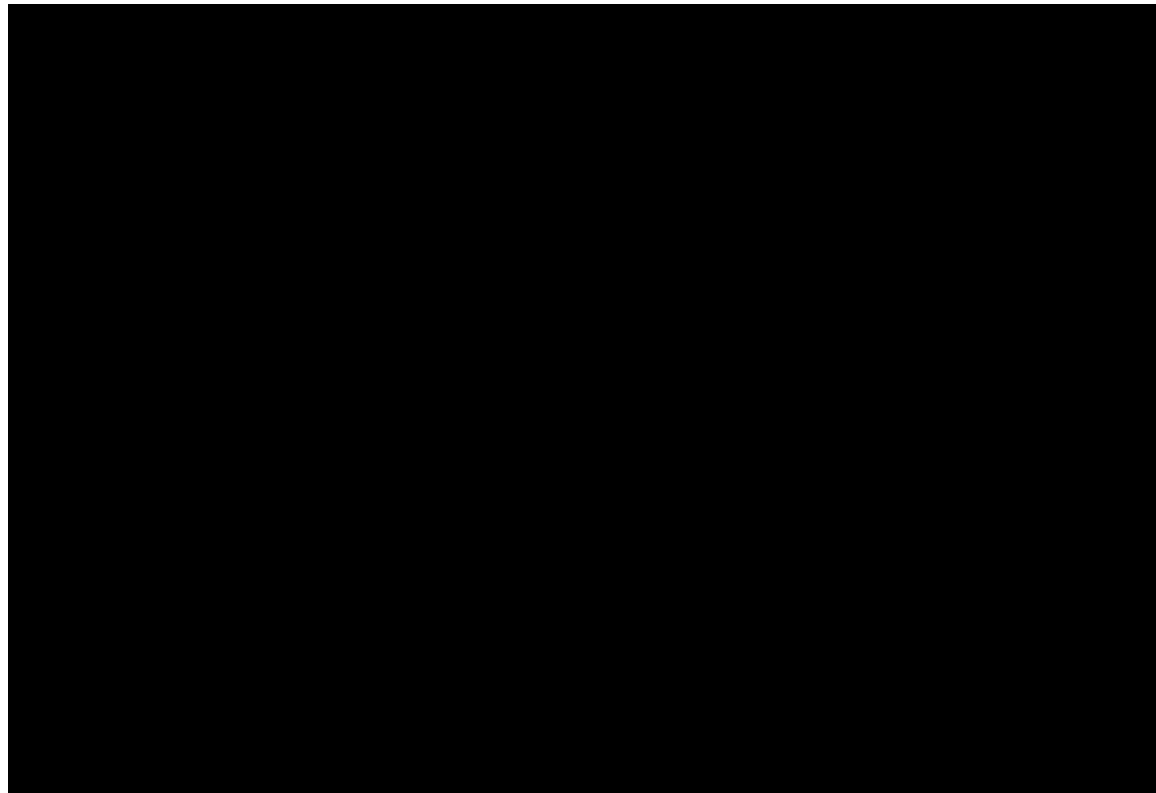
يزداد التكرار من 53 إلى 230

CGG (6-53 expand to >230)



# آليات إصلاح الحمض النووي DNA Repair

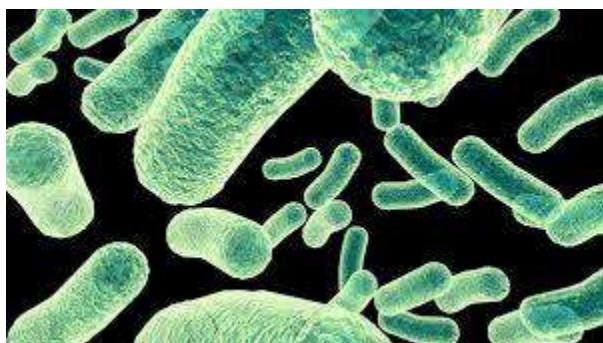
- يحدث **مليون خطأ** في كل خلية في اليوم الواحد ويقوم الحمض النووي بإصلاحها بطرق مختلفة
- عملية النسخ للحمض النووي للبكتيريا *E. coli*, تتم لالف قاعدة في الثانية  $1,000 \text{ nucleotides per second}$ .
- بينما في الإنسان تتم عملية نسخ الحمض النووي لخمسين قاعدة في الثانية الواحدة  $50 \text{ nucleotides per second}$
- **ما هي آليات الإصلاح؟**
- التعرف على مجموعة الميثيل المضافة بواسطة بروتينات **MSH2 and MLH** ويتم فك الشريط المزدوج بواسطة إنزيم **helicase** وقطع الجزء المتضرر بواسطة إنزيم **exonuclease** واستبدال القاعدة بواسطة إنزيم **DNA polymerase** بقاعدة صحيحة التحامها مع الشريط في المكان الصحيح بواسطة **ligase**
- تقوم بروتينات **PCNA (Proliferating cell nuclear antigen)** بالمساهمة بعملية الإصلاح كذلك خلال مرحلة تضاعف الحمض النووي
- عدم القدرة على إصلاح الضرر قد يتسبب في حدوث سرطان إذا كانت الأخطاء في البروتينات المسئولة عن الإصلاح مثل **MSH2 and MLH**

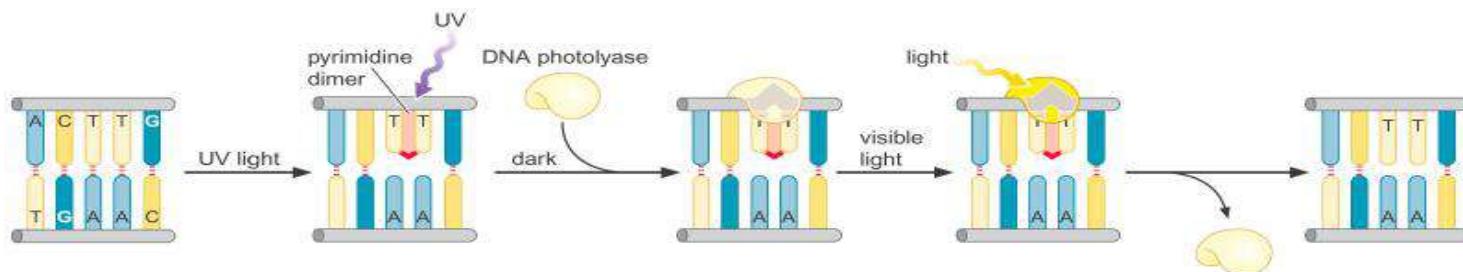


[https://www.youtube.com/watch?v=p3MXIKW  
Ai2w](https://www.youtube.com/watch?v=p3MXIKWAi2w)

# آليات إصلاح الحمض النووي DNA Repair

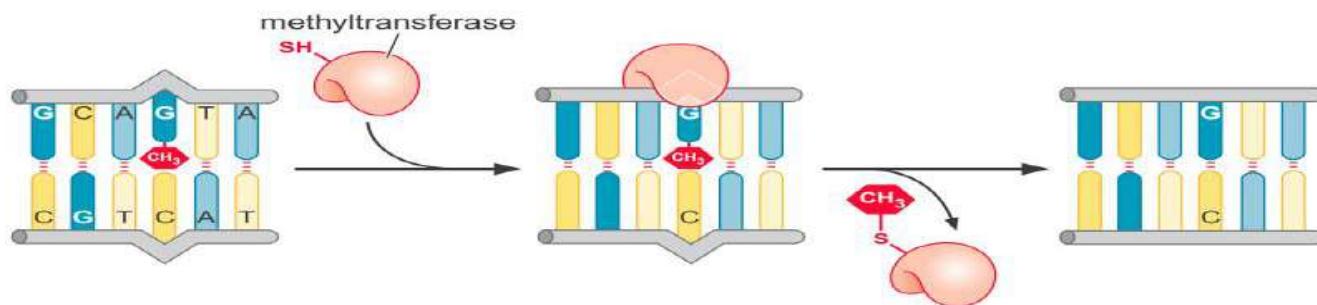
- في البكتيريا من الممكن ان ينعكس التأثير الضار للاشعة فوق البنفسجية (Reversal of DNA damage) بالتفاعل مع الضوء العادي حيث ينشط إنزيم فوتولاز (photoreactivating enzyme) مما يكسر الرابط المتكونة بين قاعدي البيرمدin pyrimidine dimer
- لا تملك الثدييات هذه الآلية فقط موجودة في الكائنات الدقيقة كالبكتيريا. ولكن يوجد في الإنسان الإنزيم الانتحاري (suicide enzyme) O6-methylguanine methyl transferase المسماى 6-ميثيلجوانين مياثيل ترانسفيريز والذي ينزع مجموعة الإيثيل او المياثيل من قاعدة الجوانين ويعكس التأثير الضار.





## DNA photolyase

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings



## O6-methylguanine methyl transferase

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

# آليات إصلاح الحمض النووي DNA Repair

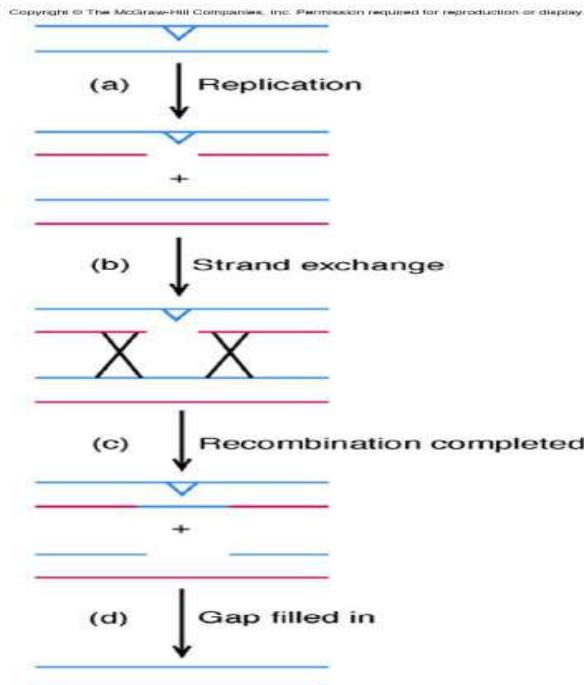
- احدى الاليات الأصلاح نزع النيوكلوتيدة التالفة واصلاح الضرر بواسطة transcription coupled NER و global genomic NER (NER) والذي ينقسم بدوره إلى (GG-NER or GGR)
- الطفرة في الجين المسؤول عن الأصلاح NER تؤدي إلى خلل في آلية الأصلاح وظهور مرض الشيخوخة المبكرة في الأطفال والمسمى مرض كوكاين او Premature aging)
- او ظهور مرض زيروديرما بيجمنتوزا (XP) والذى يعاني فيه المريض من حساسية شديدة للشمس وتصبغات جلدية وردة فعل عصبية



# آليات مقاومة الحمض النووي للخطأ DNA error tolerance

1. الإصلاح التكميلي Recombinational Repair
2. تخطي الخطأ Error-Prone Bypass
3. تمثيل أو بناء بديل للمنطقة المتضررة Translesion synthesis (TLS)

في جميع الطرق الثلاث تتم مقاومة الضرر بأن يقوم إنزيم تضاعف الحمض النووي DNA polymerase بتخطي المنطقة المتضررة تاركا فراغا يتم ملؤه لاحقا ببديل عن القاعدة المتضررة



**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**  
**المحاضرة الخامسة**

## بيولوجيا السرطان!

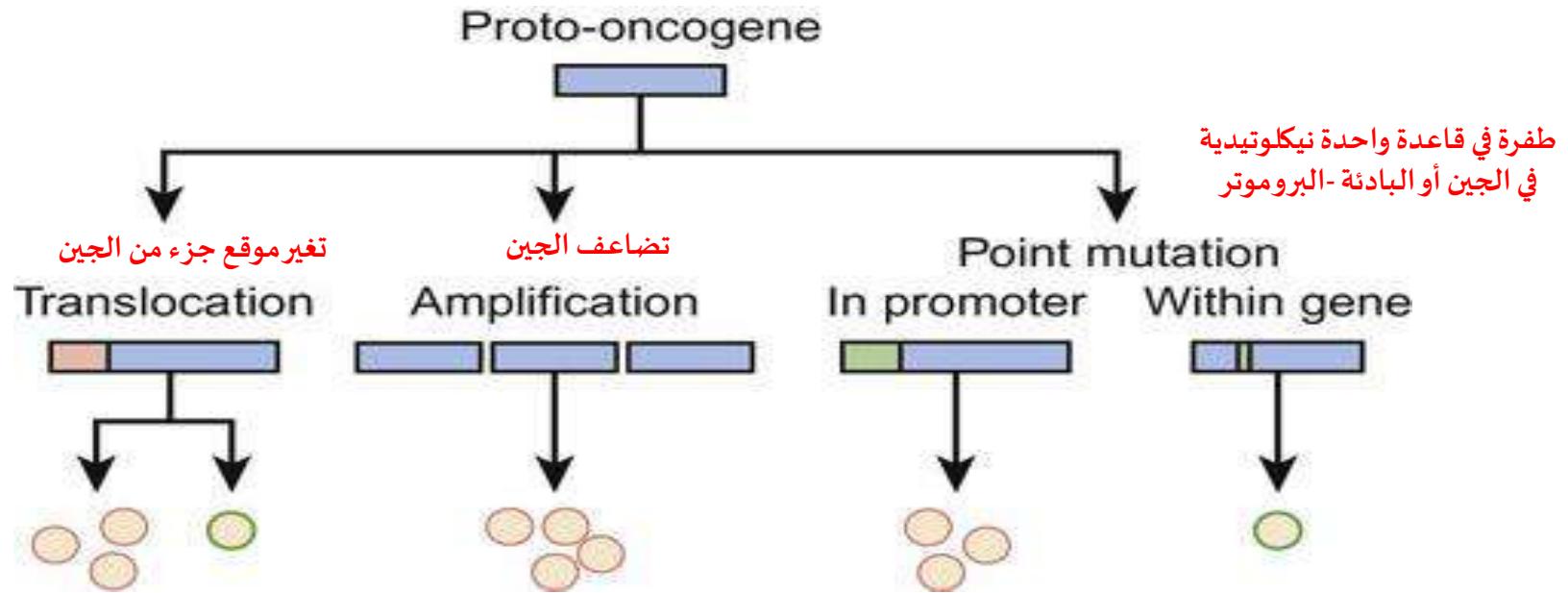
### السؤال ما هي اسباب السرطان؟

- ينتج عن طفرة في أحد الجينات المسئولة عن آليات الإصلاح أو عن تنظيم الخلايا والتحكم في الانقسام الخلوي .
- الطفرات قد يكون سببها التعرض للأشعة مثل أشعة أكس X-rays أو التعرض للمواد الكيميائية المطفرة
- بعض أنواع الفيروسات وتسبب 15-20% من انواع السرطان

الجينات الطبيعية تسمى اونكوجينات اوليه **Proto-oncogenes** أو اونكوجينات خلوية **c- onc**

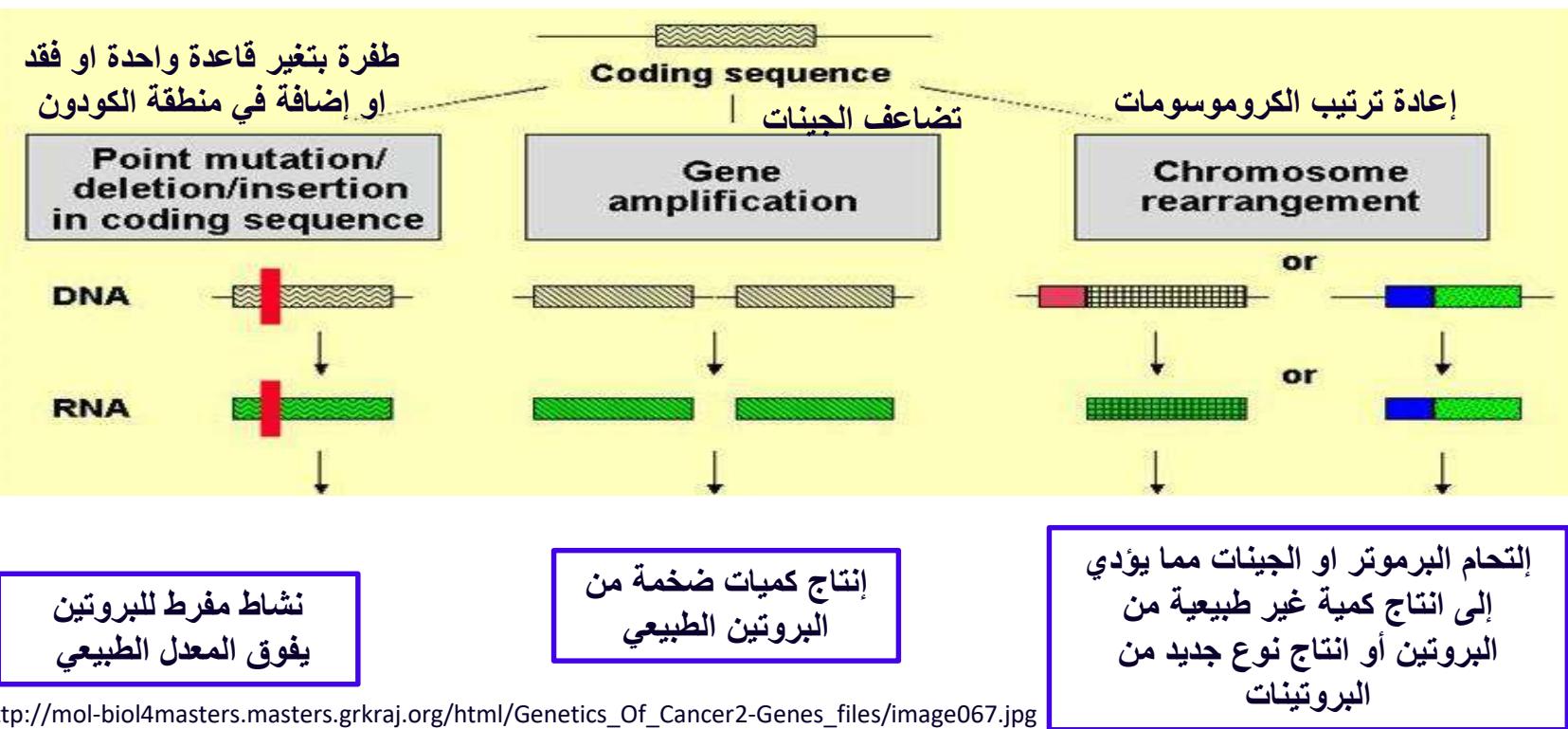
كما تسمى الجينات المثبطة للاورام **tumor suppress genes** وتقوم بمنع حدوث الأورام  
اما الجينات المسيبة للسرطان **تسمى الاونكوجينات Oncogenes**

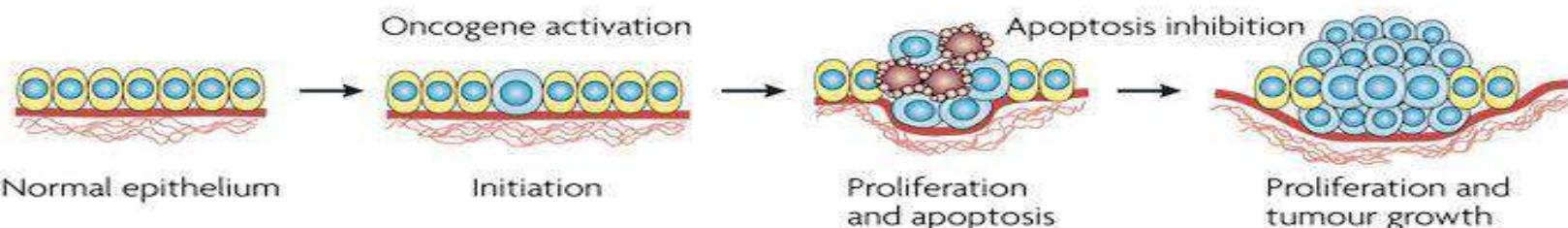
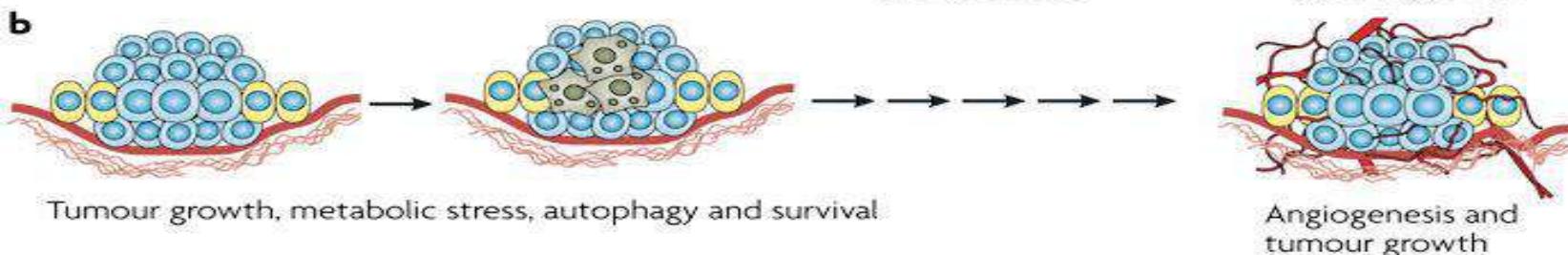
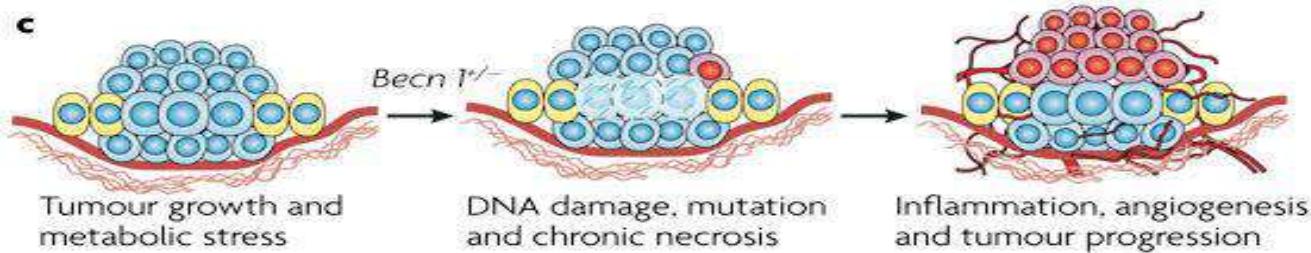
## بروتونكوجين- جين طبيعي وسليم



آلية تحول الجينات إلى مسرطنة

## آلية تحول الجينات إلى مسرطنة



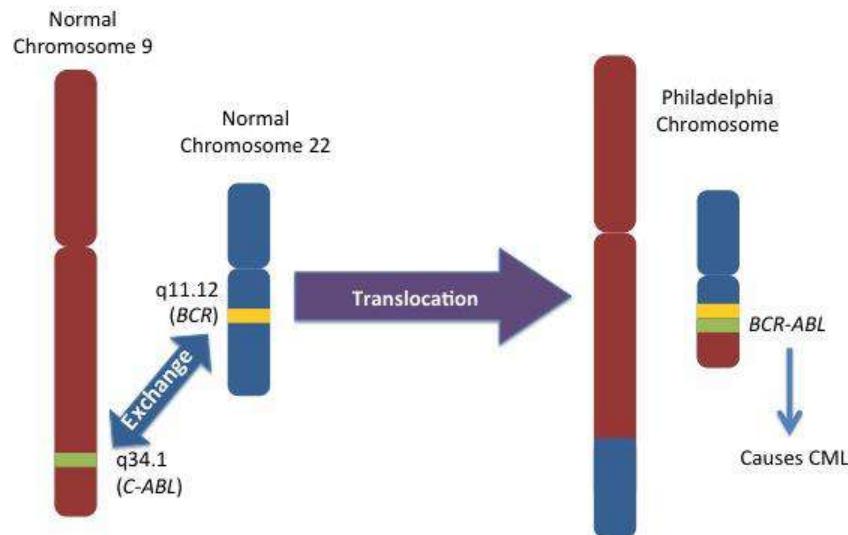
**a****b****c**

## الآلية الجزيئية لمرض السرطان Cancers Molecular Mechanism

- مرض سرطان الدم المزمن Chronic myelogenous leukemia يحدث نتيجة تبادل خاطيء بين الكروموسومين 9 و ch22 مما يتسبب بتكوين ظاهرة كروموسوم فيلادلفيا والذي تلتجم فيه قطعتين احدهما من جين bcr(breakpoint cluster) مصادرها كروميسون 9 والأخرى من جين c-abl/(Abelson) مصادرها كروميسون 22 مما يتسبب انقسام غير قابل للتحكم في خلايا الدم البيضاء region)
- فقط 1% من السرطانات وراثية! بينما معظم انواع السرطان سببها طفرات متراكمة مع الزمن لم يتم إصلاحها والقليل 17.8% سببها بعض انواع الفيروسات مثل Human papillomaviruses (HPV) نوعين فقط من هذا الفيروس ارتبطا بالأصاب بالسرطان HPV18 و HPV16

سبب تكون كروموسوم فيلادلفيا والذي يحول خلايا الدم البيضاء إلى خلايا سرطانية ويسبب سرطان الدم  
تبادل كروموسومي بين 9 و 22

### The Philadelphia Chromosome



© 2013 Dr Avinash Deo (avinashdeo@gmail.com)

<http://allaboutcancer.in/wp-content/uploads/2014/06/Philedelphia-Chromosome-600px.jpg>

- تأثير الناسيبو The Nocebo Effect هو التعريف المضاد لتأثير البلاسيبو placebo effect حيث ان الناسيبو هو اخذ اعراض المرض والشعور به وقد تصل للوفاة! عندما يخبرنا أحدهم اننا مرضى بينما بلاسيبو هو الشفاء حينما يخبرنا أحدهم اننا نأخذ علاج شافي حتى ولو كانت اقراص سكر!
  - قصة : تم تشخيص رجل بالسرطان مع توقيع الوفاة بعد ثلاثة أشهر! توفي الرجل بعد ثلاثة أشهر رغم أن التشخيص خاطيء ولكن الفكرة أصابته بالمرض!
  - في عدد من المقالات والكتب ومنها كتاب Dr. Andrew Weil التشفافي التلقائي Spontaneous Healing، بواسطة Dr. Andrew Weil يتحدث كيف أن الأطباء عن غير قصد قد يعززون فكرة المرض لدى المريض بقولهم مرض مزمن أو غير قابل للعلاج! مما يتسبب بإحباط المرضى وإضعاف قدرتهم على التشفاف!
  - قامت الممثلة المشهورة أنجلينا جولي بعملية استئصال للثدي بعد الفحص الجيني والذي أظهر أنها تحمل الجين وإحتمالية الإصابة بسرطان الثدي تصل لديها إلى 87% وكذلك استئصال المبايض لإحتمالية الأصابة بسرطان المبايض بنسبة 50%
  - بعد الجراحة انخفضت نسبة الإصابة لديها إلى 5%- مما يعني وجود نسبة قائمة وإن كانت ضئيلة!
  - هل التعبير الجيني الموروث يظهر حتميا؟
- قدرة الجسم على التشفاف الطبيعي تنخفض عند الاعتقاد بأننا مرضى أو أن المرض خطير!**



## تفاعل الجينات مع الطبيعة Epigenetic

- الأبحاث تشير إلى أن التعبير الجيني ما هو إلا نتاج لتفاعل مع اسلوب الحياة والتغذية والعامل النفسي.
- كل جين لدينا من أصل 25 الف جين لديه 30 الف طريقة للتعبير.
- قد تصبح العوامل البيئية أقوى من قدرة الطفرة على أحداث التعبير الجيني حتى وإن كانت موروثة! فمن الممكن أن يرث الشخص تعبير جيني لمرض ما ولا يحدث التعبير الجيني للمرض نتيجة العوامل البيئية الصحية التي تحيط بالشخص الحامل للجين مما يزيد من قدرة الأصلاح أو يثبط التعبير الجيني للطفرات السيئة!
- أقل من 2% من الأمراض ناتجة من جينات متطرفة موروثة. أقل من 5% من السرطانات موروثة.
- قدرة الجسم على التشفاف الطبيعي تنخفض عند الاعتقاد بأننا مرضى أو أن المرض خطير.
- **عند الخوف أو القلق تزداد الهرمونات المرتبطة بالقلق مما يضعف المناعة وقدرة الجسم على أصلاح الطفرات**

## آليات طبيعية لثبيط السرطان في الجسم

حتى الان تم اكتشاف 100 نوع من جينات المسيبة للسرطان **Oncogenes** والتي تعمل على الانقسام الخلوي خارج السيطرة.

حينما تراكم الطفرات دون إصلاح مع مرور الوقت والتقدم في العمر ويساهم في ذلك أسلوب الحياة والتعرض للمواد المطفرة دون وجود وسائل تغذية داعمة للمناعة او مضادات الأكسدة، تصبح الطفرات المتراكمة في الجينات خارج السيطرة وتنقسم الخلايا باستمرار وبشكل خارج عن المألوف مسببة حدوث الأورام السرطانية.

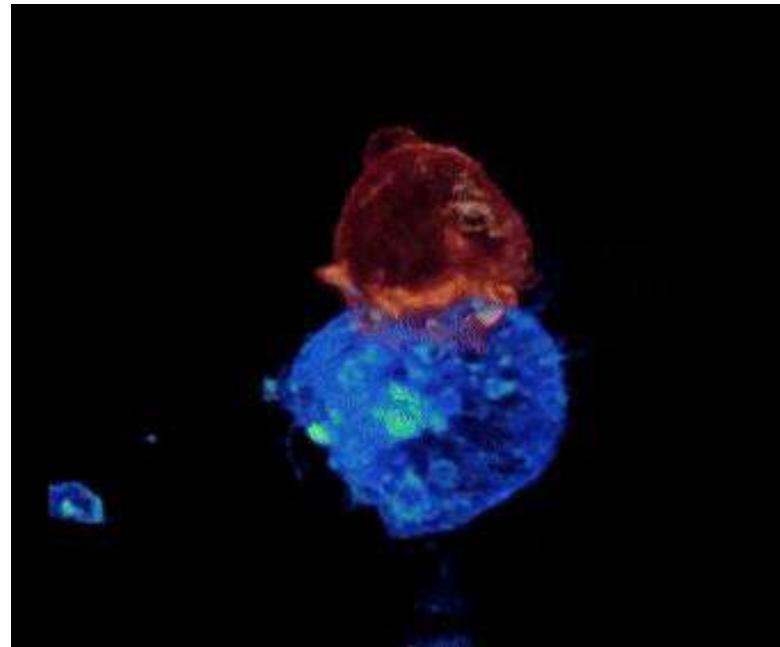
من الممكن أن يتم التعامل مع الطفرات او الخلايا المسرطنة بعدة آليات طبيعية موجودة في الجسم:

1. **الجينات المثبطة للأورام Tumour suppressor genes** حيث تكبح الأنسام الخلوي غير المتحكم به وتكتشف أخطاء الحمض النووي وتحفز موت الخلايا المنظم بواسطة جين **TP53**. الخلل في الجين **TP53** يتسبب في 50% من انواع السرطان

2. **الجينات المسؤولة عن اصلاح الطفرات في الحمض النووي DNA repair genes** ويوجد منها لا يقل عن 179 جين متنوعة تتدخل في اليات اصلاح عديدة حسب نوع الطفرة والمرحلة التنظيمية

## آليات طبيعية لتنبيط السرطان في الجسم

- يقوم جين p53 بالكشف عن اخطاء الحمض النووي ويسمى حارس الباب الأخير "Last Gatekeeper" والذي يقوم عند اكتشاف الخطأ بتنشيط p21 الذي يقوم بإيقاف انقسام الخلية التي تحمل حمض نووي متضرر بالتأثير على CDK/G1 المسؤولة عن دورة الخلية الطبيعية ومن ثم هناك خيارات:
  1. إصلاح الحمض النووي بآليات الأصلاح إذا كان يحمل طفرات قابلة للإصلاح
  2. ارسال الخلية التي تحمل حمض نووي غير قابل للإصلاح إلى عملية الموت المنظم Apoptosis
- عملية تنظيم موت الخلايا التالفة Apoptosis تعتبر أحد الطرق التنظيمية لأنقسام حيث يعمل بروتين executioner على تحطيم الخلايا التالفة او التي تحمل حمض نووي بطفرات لا يمكن إصلاحها .. اي خلل ينتج طفرة في هذا البروتين executioner قد يمنع عملية الموت المنظم ويتسبب تكاثر الخلايا التي تحمل طفرات مما يتسبب في حدوث السرطان.
- الطفرات في جين p53 تسبب في حدوث 50% من الاورام سرطانية.



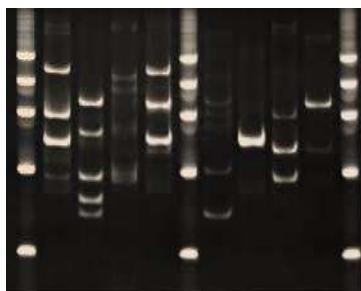
أحد الخلايا المناعية تقوم بمحاجمة الخلية السرطانية

## **منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**

### **المحاضرة السادسة**

## أهمية الحمض النووي في البحث الجنائي

في عام 1984 لاحظ الدكتور Alec Jeffreys ان هناك قطع صغيرة من الحمض النووي تتكرر فيها احرف القواعد النيوكروتيدية وتورث من الاباء للأبناء وتميز بها العائلة الواحدة. تسمى التسلسل المتكرر Microsatellite DNA هذه القطعة طولها 2-6 حرف فقط. وتتكرر عدة مرات في الحمض النووي من 5 إلى 40 مرة .. تتشابه بين الاقارب وفقط ومن الممكن ان تستخدم في التمييز بينهم وبين الاشخاص غير الاقارب مثل الباركود وتسمى البصمة الوراثية.



فاز بجائزة بعدة جوائز

- Bicentenary Medal (1987)
- Colworth Medal (1987)
- Albert Einstein World Award of Science (1996)
- Lasker award(2005)
- Royal Medal (2004)
- Great Briton Award (2006)
- Copley Medal (2014)

## أهمية الحمض النووي في البحث الجنائي

- هذا الاكتشاف جعله يتجه إلى القطعة المميزة والأكثر انتشاراً والمسماة minisatellites طولها 100-100 حرف وتتكرر عدة مرات من 7 إلى 80 مرة في الحمض النووي
- عمدت السلطات البريطانية إلى تبني هذا لاكتشاف لاستخدامه في تتبع المهاجرين الذين لايملكون اقارب في بريطانيا!
- ساهم اكتشافه في حل الجرائم الغامضة وبطريقة ذكية غير قابلة للشك!

### قصة حقيقة!

- في عام 1986 وجدت جثة الفتاة Dawn Ashworth (15 سنة) مغتصبة ومقطولة في بريطانيا في مدينة Narborough
- بعد أسبوع تم القبض على Richard Buckland الذي اعترف بارتكابه الجريمة

## أهمية الحمض النووي في البحث الجنائي



Lynda Mann (left) and Dawn Ashworth, the 15-year-old victims of rapist

طريقة الجريمة كانت تشبه جريمة اخرى وقعت قبل ثلاث سنوات  
للفتاة Lynda Mann

ولكن لم يعترف نفس الشخص بارتكابه الجريمة الاصغر لذا لم  
تقفل القضية!

تم ارسال العينات إلى معمل الدكتور Jeffreys [لإجراء فحص  
الحمض النووي باستخدام minisatlite]

تم اعادة الفحص عدة مرات ولم يتطابق مع المتهم في الجريمة  
الحالية أو تلك السابقة التي حصلت قبل 3 سنوات رغم وجود  
نفس الاثار في كلا الضحيتين!

تم فحص 5500 رجل في المدينة نفسها ولم يتم العثور على الجاني!



## أهمية الحمض النووي في البحث الجنائي - قصة حقيقة

Ian Kelly خباز المدينة و صديقة Colin Pitchfork •

تم قفل القضية بعد حلها بدون أدنى شك !

## **Genetic test traps girls' killer**

By Paul Hoyland

A man who killed two 13-year-old girls and was caught as the result of the first mass screening for genetic fingerprints, was sent to prison for life yesterday. He had tried to avoid the test by talking a workmate into taking it instead.

Mr Justice Otton, sentencing Colin Pitchfork, aged 27, at Leicester Crown Court, said he was a danger to young women. Had it not been for the development of the genetic fingerprinting test, which identifies unique chromosome patterns from a sample of blood or saliva, he might still be at large.

Pitchfork, of Littlethorpe near Leicester, who is married with two children, admitted strangling teenagers Lynda Mann and Dawn Ashworth in 1983 and 1986. He was sentenced to life imprisonment on two counts of murder, and was also gaoled for ten years on two counts of raping the girls.

He admitted two charges of indecently assaulting two other girls and was gaoled for three years on each count. He also

received three years for conspiring to pervert the course of justice by getting Ian Kelly to take his place on the witness box. All sentences are to run concurrently.

admitted conspiracy and was jailed for two years, suspended for 18 months. The prosecution accepted that he did not know he was shielding the killer. The deception was revealed by another workmate.

The court heard that Pitchfork had killed Lynda Mann after driving his wife to an evening class. He left his four-month-old son in a carrycot in the car while he stalked the girl on a footpath near Narborough. He was alleged to have told police: "I ripped her clothes off and jumped on her and beat her up."

Three years later he carried out the identical rape and murder of Dawn Ashworth, who suffered "appalling injuries". A man working nearby heard her screams but thought someone was playing about.

Pitchfork told police he killed the girls because he feared they would identify him. The court heard he enjoyed exposing himself to young women and was a sexual psychotic.

**Colin Pitchfork: trial to avoid DNA-test**

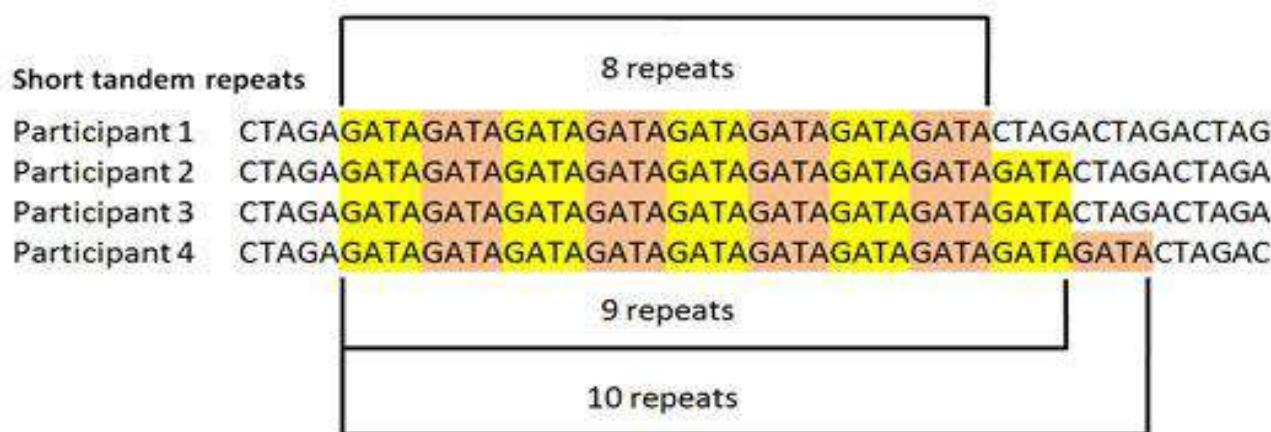


من هو الجاني من المتهمين 1-3 suspects والذي يطابق العينة specimen المأخوذة من الضحية victim

# ما هو الفرق بين النوعين من التسلسل المتكرر

## Repeated sequence

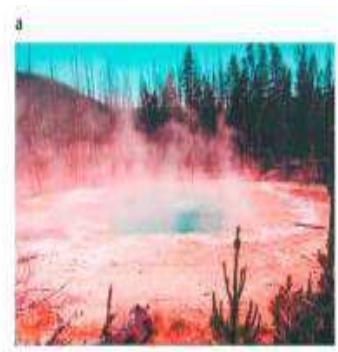
<b>Microsatellite DNA Short Tandem Repeats (STR) Or (SSR)</b>	<b>Minisatellite DNA Variable Number of Tandem Repeats (VNTR)</b>	<b>الصفات</b>
2 – 6 bp	10 – 100 bp	عدد القواعد النيوكلوتيدية Nucleotide number
5 – >40	7 – 80	تكرار الوحدة Repeat Unit
(CT)*5	(CTAGAAGCGC)*7	مثال Example



# تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase Chain Reaction



- اكتشف Kary Mullis في سنة 1983 تفاعل البلمرة المتسلسل لمضاعفة الحمض النووي وحصل على اثرها جائزة نobel في 1993



- من البكتيريا *Thermus aquaticus* المقاومة للحرارة العالية والتي تعيش في اليابيع الحارة تم عزل انزيم يتحمل الحرارة Taq, DNA polymerase

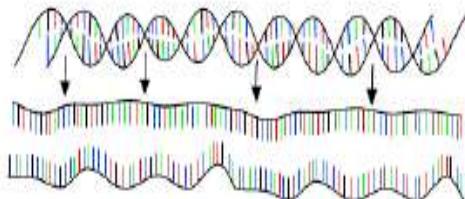


*Thermus aquaticus*

مكونات تفاعل البلمرة المتسلسل في انبوبة التفاعل نضع:

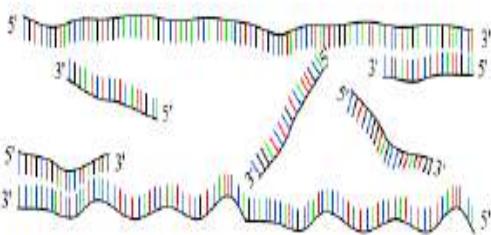
- عينة DNA الحمض النووي المطلوب مضاعفتها تكون القالب الاساسي
- برايمر لكلا خيطي الحمض النووي Primer وهو بادئه لقيادة سلسلة DNA
- تفاعل البلمرة المتسلسل Taq.DNA polymerase
- قواعد نيوكلوتيدية متعددة A,T,G,C

# Polymerase Chain Reaction تفاعل البلمرة المتسلسل



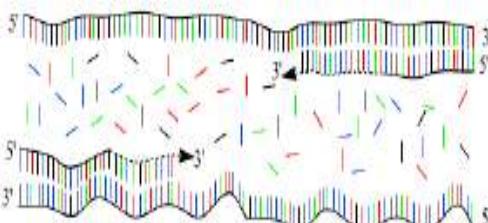
## 1. Denaturation

(90°-94°C)



## 2. Primer annealing

(~50°C)



## 3. Elongation

Synthesis of  
complementary  
polynucleotides  
(~72°C)

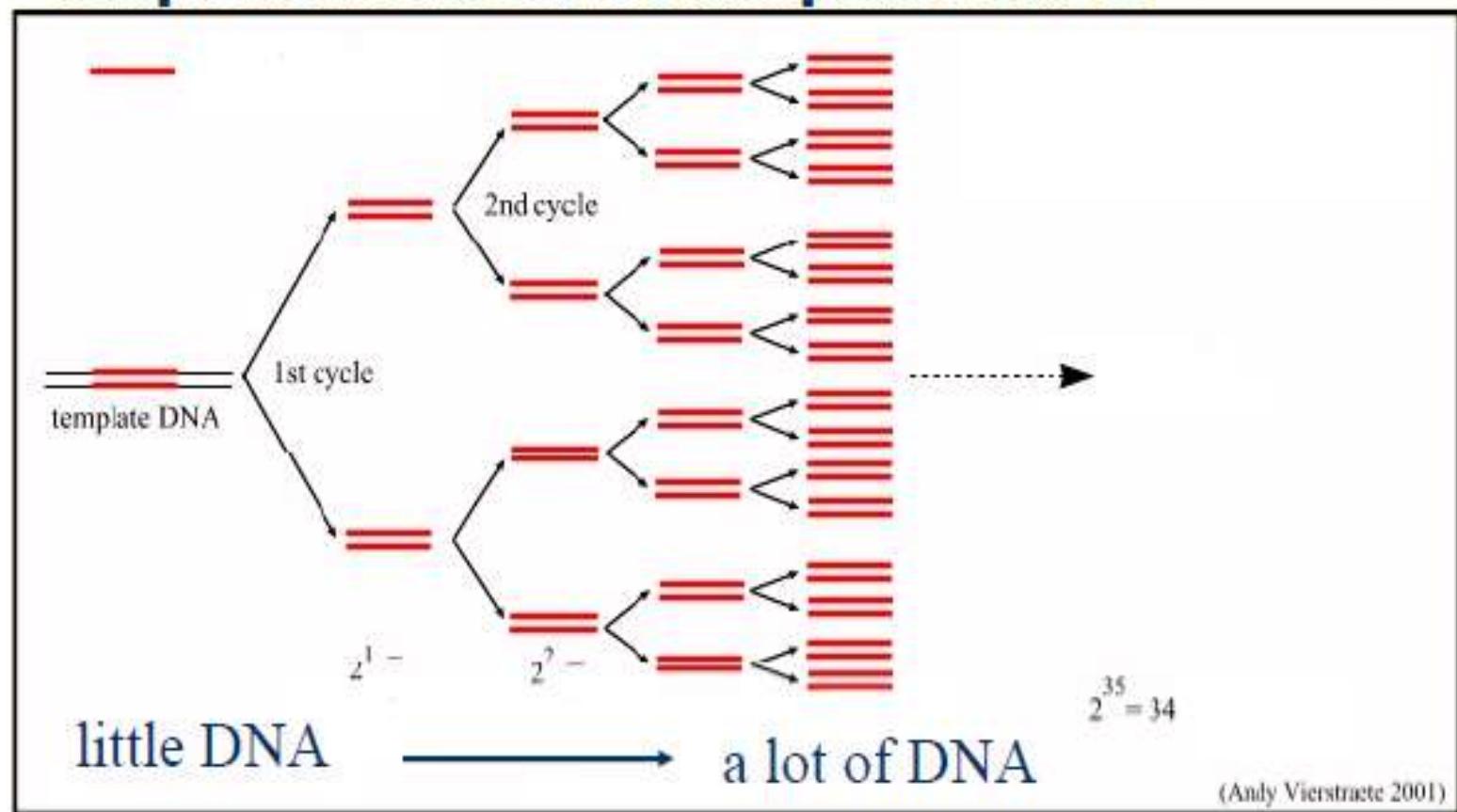
- كسر الخيط المزدوج للحمض النووي للعينة المطلوب مضاعفتها عند درجة حرارة من 94-90 مئوية.

- التحام البرايمر مع كلا قالبى الحمض النووي واحد في كل اتجاه عند درجة حرارة من 50 مئوية تقريبا.

- استطالة السلسلة عند درجة حرارة 72 مئوية تقريبا و تكون قالبين من شريط الحمض النووي مزدوجين ويشابهان القالب الاصلي للعينة

يتم تضاعف الحمض النووي بكمية كبيرة (اسيأً- exponential) تعادل عدد دورات التفاعل مرفوعة اس للرقم 2 لذلك نخرج بكمية كبيرة من الحمض النووي تدخل في تفاعلات كشف الأبوة او فحص الجينات او الكشف الجنائي.

## Exponential DNA amplification



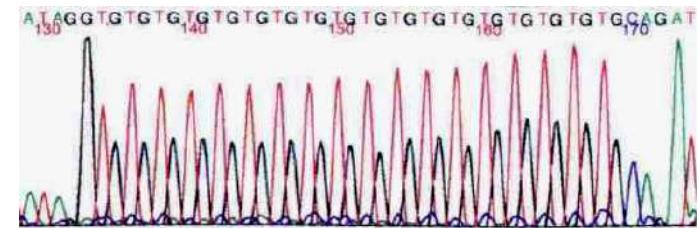
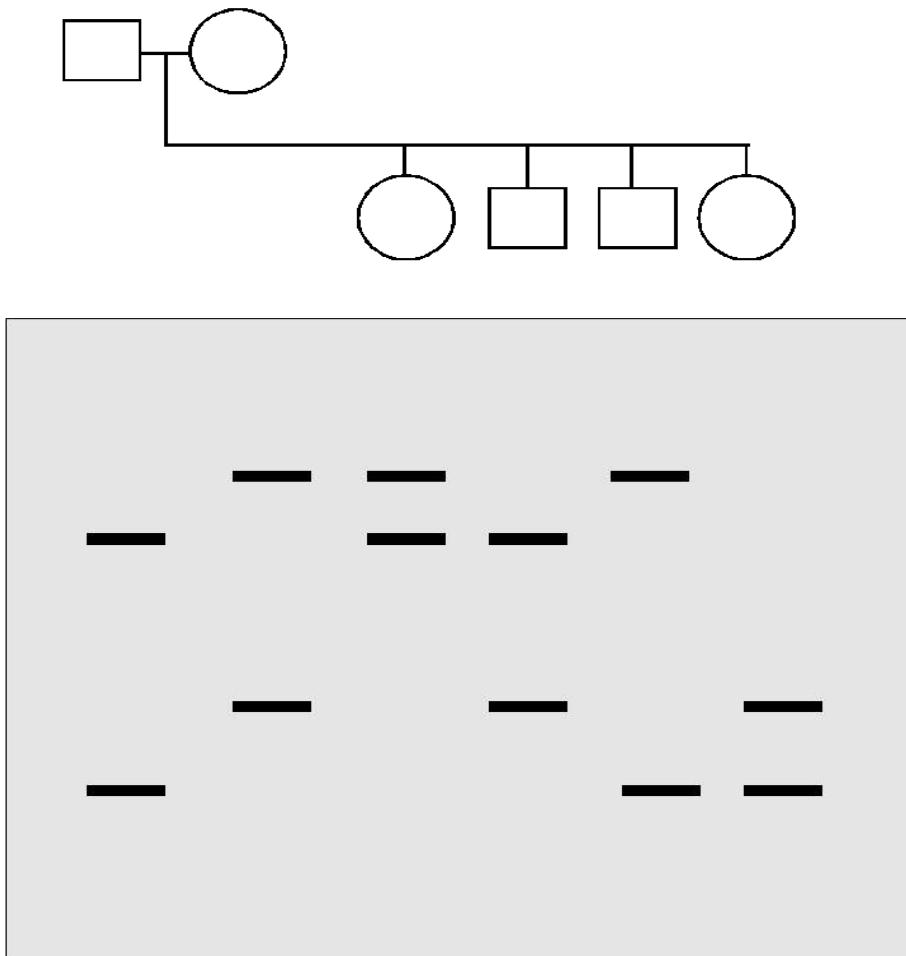
## Video for PCR

شرح طريقة عمل تفاعل البلمرة المتسلسل

<https://www.youtube.com/watch?v=HMC7c2T8fVk>

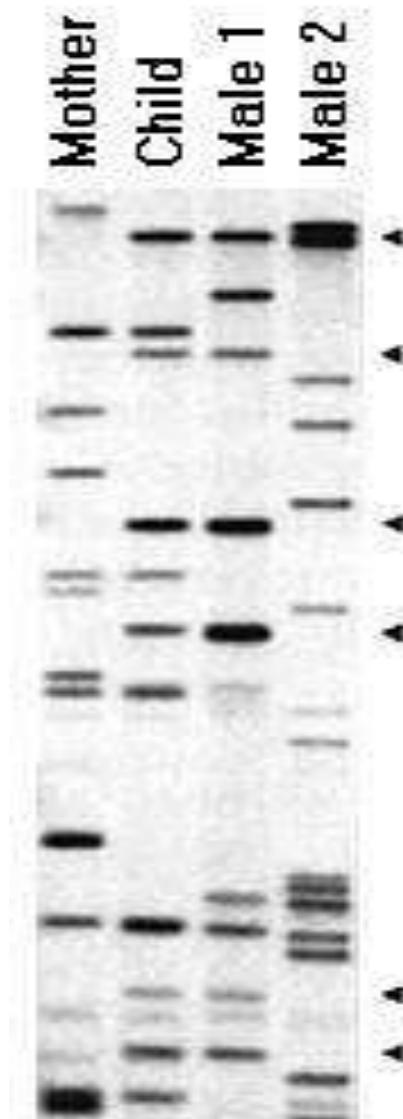
يورث التسلسل المتكرر من الحمض النووي عبر نفس العائلة بين الاقارب

Inheritance of microsatellite alleles



الميكروستالايت Microsatellites

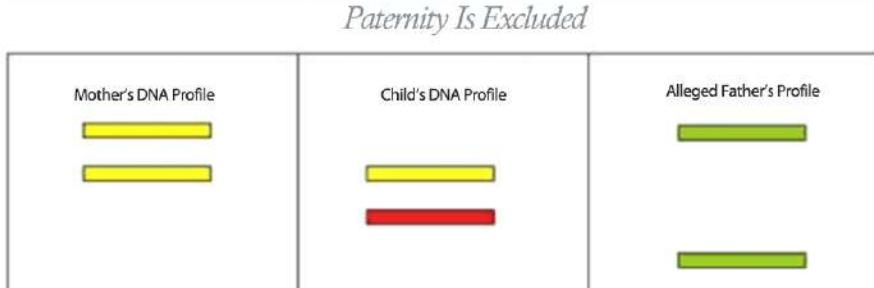
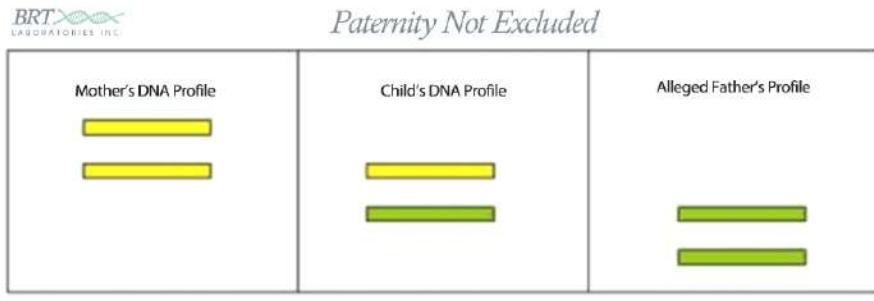
## يورث التسلسل المتكرر من الحمض النووي عبر نفس العائلة بين الاقارب



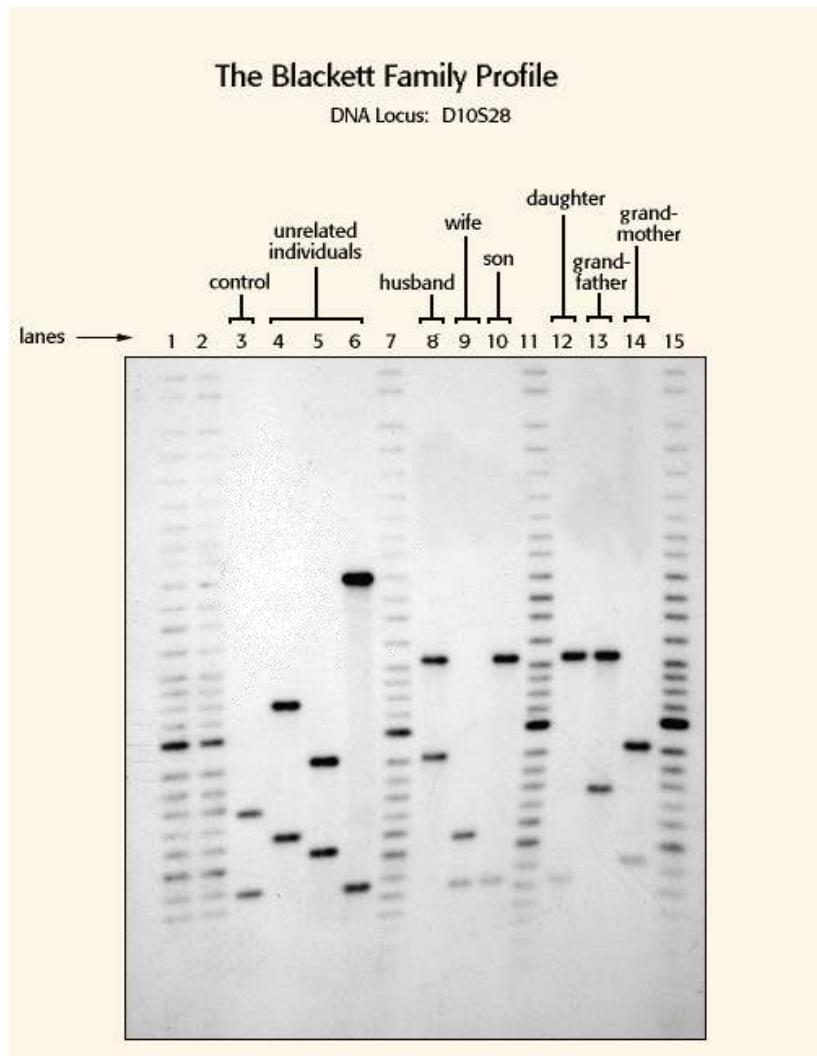
من هو هو الوالد البيولوجي للطفل مع العلم انه تم استبعاد القطعة الموروثة من الام وترك الاخرى الموروثة من الاب لتسهيل الفحص. هل الوالد البيولوجي هو الذكر 1 ام 2 ؟

# اختبار إثبات الأبوة باستخدام الحمض النووي DNA

BRT<sup>®</sup>  
LABORATORIES INC.



<http://brtlabs.com/wp-content/uploads/2012/09/BRT-Laboratories-Paternity-DNA-Test-Results-Example.jpg>



[http://www.biology.arizona.edu/human\\_bio/activities/blackett/graphics/BB-D10S28b.gif](http://www.biology.arizona.edu/human_bio/activities/blackett/graphics/BB-D10S28b.gif)

## ماتمت دراسته في الوحدة السابقة

- تم التعرف على تركيب الحمض النووي ومعنى عملية النسخ و الترجمة
- خطوات النسخ والترجمة واهمية كل خطوة وعلاقتها بالتعبير الجيني
- مستويات التأثير في الخلية على التعبير الجيني (نواه-سيتو بلازم- الشبكة الاندوبلازمية)
- وسائل تنظيم التعبير الجيني على المستوى الجزيئي
- تفاعل البيئة او اسلوب الحياة مع الجينات وعلاقته بالتعبير الجيني

**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**  
**المحاضرة السابعة**

## الزراعة النسيجية



Haberlandt



Carrel

- يقصد بزراعة الأنسجة استخدام جزء من النبات قد يكون البذرة أو جزء من البذر أو جزء من الساق أو جزء من الأوراق أو حبوب اللقاح على بيئة مغذية غالباً ما تحتوي على العناصر الكبرى والصغرى ومصدر للسكريات . كما يمكن زراعة الأنسجة الحيوانية وكذلك البشرية.

- يرجع تاريخ اكتشاف الزراعة النسيجية لبداية القرن العشرين حيث بدء زراعة النسيج النباتي العالم Gottlieb Haberlandt واقتراح ان النبات الكامل ممكن انتاجه من خلية واحدة في المعمل.

• بينما بدء زراعة النسيج الحيواني العالم Alexis Carrel

• اكتشف White منظمات للنمو والفيتامينات

• (IAA) Indole-Acetic Acid

• (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid ) 2,4-D

• Naphthaleneacetic acid (NAA)

• 1957-58 Miller and Skoog

تم اكتشاف cytokinin السيتوكينين والذى يساهم فى تعضي النسيج النباتي وظهور الجزء الخضرى

## تاريخ اكتشاف الزراعة النسيجية



كما قام Steward بزراعة النسيج النباتي من الجزر في نفس السنة 1930 1958 زرع انسجة نبات الأوركيد Morel 1958-60.

- ولم تصل الزراعة النسيجية لمرحلة متقدمة حتى تم اكتشاف البيئة الصناعية لزراعة النسيجية بواسطة العالمان موراشيجي وسکوج في عام (Murashige & Skoog, 1962) 1962
- تقدمت الزراعة النسيجية أكثر بالتعديل الجيني بواسطة النواقل الجينية مثل الفيروسات والبكتيريا او بواسطة المسدس الجيني.

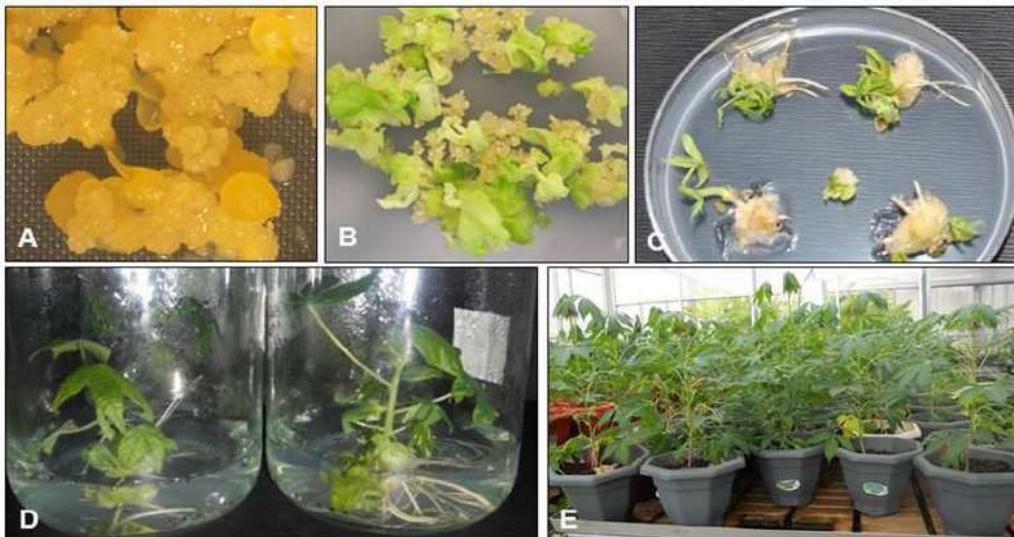
## أنواع الزراعة النسيجية Tissue culture

- الزراعة النسيجية هي مصطلح يستخدم لتنمية الخلايا صناعيا في المعمل. ويتضمن تنمية الخلايا من النبات او الحيوان.
- الخلايا الناتجة من الزراعة النسيجية تكون مطابقة للاصل ولها نفس النوع الجيني (فيما عدا إذا تعرض لطفرة). وتنقسم الزراعة النباتية إلى عدة أنواع حسب الهدف منها:

1. الزراعة النسيجية لانتاج النبات (PP) *Tissue culture for plant production*

2. الزراعة النسيجية لتربيه النبات (PB) *Tissue culture for plant breeding*

3. الزراعة النسيجية بغرض الهندسة الوراثية (GE) *Tissue culture for genetic engineering*



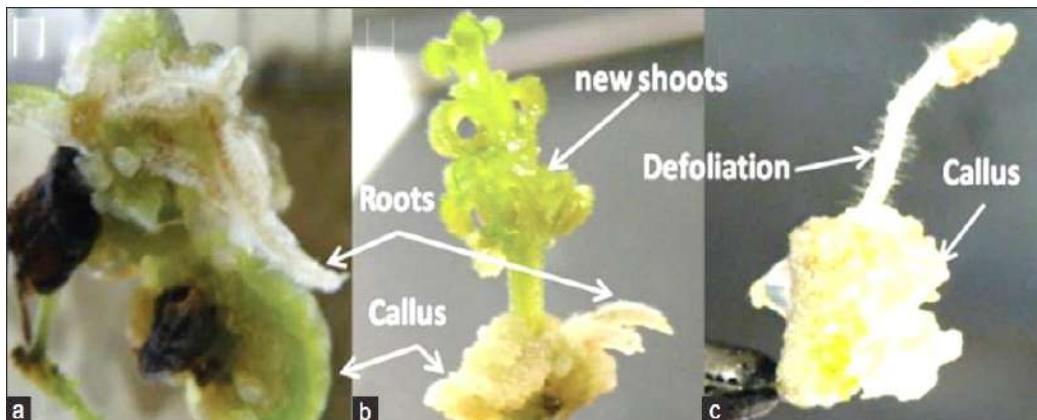
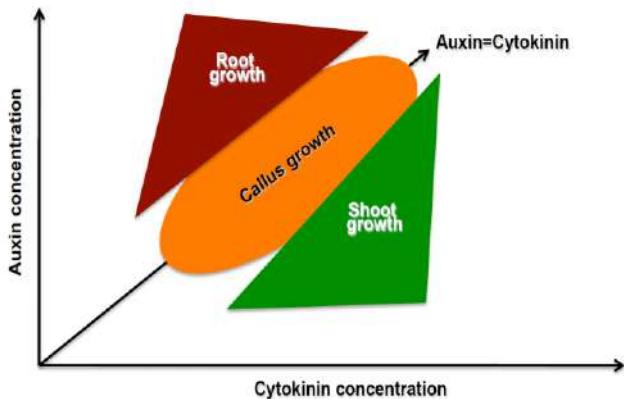
## التقنية الحيوية التقليدية في زراعة الأنسجة Plant tissue culture- classical biotech

يتم استخدام هرمونات نباتية في كل مرحلة حسب الحاجة

- في مرحلة التجذير يتم استخدام الاوكسينات فقط Auxins

في مرحلة الكالوس وتكون الخلايا مزيج من الهرمونين الاوكسينات والسيتوكينيات

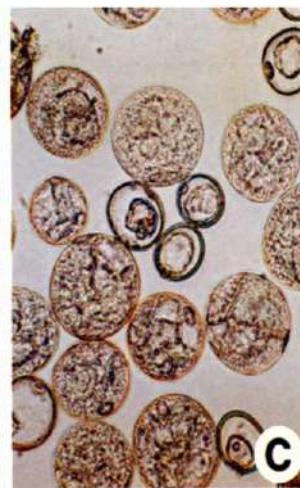
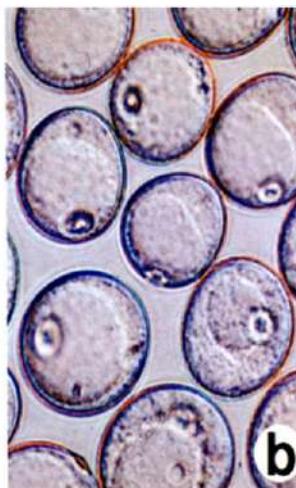
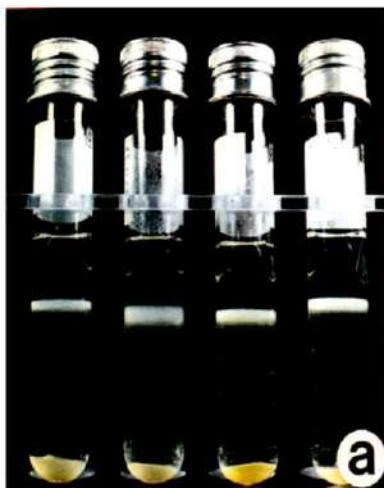
في مرحلة تكوين الورق والساق يتم استخدام السيتوكينيات فقط Cytokinin's



## التقنية الحيوية التقليدية في زراعة الأنسجة Plant tissue culture- classical biotech

### الزراعة النسيجية Tissue culture

ويتم فيها استخدام مواد نباتية خالية من الميكروبات ومعقمة من الممكن انتاج نبات كامل عن طريق زراعة جزء صغير من النبات في حاويات بلاستيك او علب زجاج معقمة وفي ظروف معقمة بالطرق التالية:



- من خلية واحدة يمكن انتاج نبات كامل.
- دمج البروتوبلاست وتقنيات الزراعة.
- انتاج النبات من الاوراق.
- انتاج النبات من حبوب اللقاح او الطلع
- انتاج النبات من الجنين (الجنين في البذور النباتية)
- انتاج النبات من الخلايا المرستيمية
- انتاج النباتات من معلق الخلايا أو الكاللوس.

## ما الذي تحتاجه عند الزراعة النسيجية للنبات والحيوان؟

- النسيج المناسب **Appropriate tissue** فبعض الأنسجة افضل من غيرها.
- بيئة نمو مناسبة **Suitable growth medium** تحتوي على املاح معدنية ومواد لنمو الخلايا وقد تكون البيئة سائلة او نص صلبة.
- ظروف تعقيم **Aseptic (sterile) conditions** نظرا لأن البيئة قد ينمو بها كائنات دقيقة اسرع نموا من النسيج النباتي او الحيواني وقد تستنزف المواد الغذائية في البيئة.
- منظمات نمو **Growth regulators** مثل الاوكسجينات والسيتوكينيات **auxins & cytokinins** في النسيج النباتي . بينما تكون منظمات النمو في النسيج الحيواني مضافة في المصل او السيروم **serum** المستخلص من النسيج النباتي المطلوب زراعته .
- تكرار نقل النسيج **Frequent subculturing** بعد اتمام نموه إلى بيئة جديدة تفاديا لترانكم منتجات الايض الناتجة عن نمو النسيج في البيئة .

## مراحل الزراعة النسيجية النباتية:

- المرحلة الأولى: إعداد الجزء المستخدم في التكاثر وزراعته في بيئة معقمة
- المرحلة الثانية: مرحلة التضاعف للخلايا المستزرعة
- المرحلة الثالثة: مرحلة التجذير
- المرحلة الرابعة: مرحلة الأقلمة ونقل للبيئة الخارجية

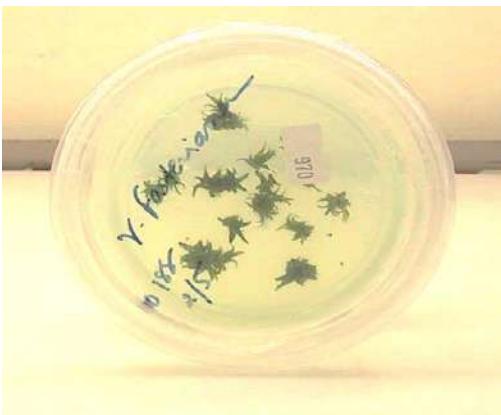


## خطوات زراعة او اكثار الأنسجة الدقيقة micropropagating



### الخطوة 1 Explanting

- يتم اختيار انسجة النبات المعدة للزراعة النسيجية **explant** من انسجة النبات الأم الصحيحة والنشطة وغالباً ما تكون من منطقة البرعم الطرفي **apical bud**.
- وتعتبر الأنسجة الصغيرة في العمر و الغضرة اسهل وافضل من الأنسجة الخشبية والكبيرة في العمر.
- ثم يتم تعقيم الأنسجة سطحياً للتخلص من الميكروبات العالقة على السطح.
- يتم زراعة الأنسجة على البيئة المغذية لتحافظ على النسيج النباتي وتشجعه نمو الخلايا.
- توجد بعض متطلبات النمو الخاصة بكل نوع من النباتات قد تضاف لبيئة النمو ويتم اختبارها ومعرفتها كل على حدة.



## خطوات زراعة او اكثار الأنسجة الدقيقة micropropagating

### الخطوة 2



Dividing shoots



Warmth and good light are essential

عند تضاعف الخلايا يتكون نسيج الكالوس **callus** مفكك فوق بيئة النمو.

يتکاثر الكالوس مع اختلاف تركيز السكر وهرموني الأكسين تحت تركيز منخفض او السيتوكينين **auxin cytokinin** تحت تركيز مرتفع ليسمح في هذه الفترة لنمو الجزء الخضري او الساق **Shoot formation**.

بينما يتكون الجزء الجذري **root formation** حينما يتم رفع هرمون الاكسين بينما وخفض تركيز السيتوكين.

الدف والاضاءة الجيدة مهمة لنمو الانسجة.



## زراعة او اكثار الأنسجة الدقيقة micropropagating

### الخطوة 3

- حينما تصل النباتات لمرحلة التجذير يتم تقليل نسبة الرطوبة تدريجياً لإتاحة الفرصة لتقوية النبات واقلمته ووضعها في أصص مع تربة في البيت المحمي.
- تميز النباتات المنتجة بطريقة الزراعة النسيجية بقدرها السريعة على التضاعف بعدد كبير جداً من جزء صغير من النبات وبين نفس الموصفات للنبات الأم ولذلك تنتج النباتات بكميات التجارية. وتستخدم هذه الطريقة في اكثار الأصناف النباتية الجديدة.
- الجزء المأخوذ من النبات لا يسبب تلف النبات الأم ويمكن إنتاج نباتات منه على مدار السنة



Tissue culture plants sold to a nursery & then potted up

## ما هي مميزات زراعة أو إثمار النباتات؟

- في النباتات المعرضة للفيروسات تتميز الزراعة النسيجية بأن إجزاء النبات تكون معقمة وخالية من الفيروسات.
- من الممكن حفظ الأنسجة النباتية مجمدة وزراعتها باستمرار.
- من الممكن تصدير النباتات المزروعة نسيجيا لأنها محفوظة في بيئة وذلك أسهل جداً من تصديرها وهي مزروعة في تربة.
- الزراعة النسيجية تسهل عملية انتخاب أفضل الأنواع النباتية.
- الزراعة النسيجية تأتي مطابقة للنوع الأم من حيث النوع والصفات بعكس البذور المزروعة والتي تأتي بصفات متنوعة.
- إثمار النباتات التي يصعب إثمارها بالطرق المعتادة وفي وقت قصير.
- تربية النباتات المرغوبة والحصول على طفرات جديدة جيدة للمواصفات.
- استخدام الهندسة الوراثية بصورة أكثر سهولة.
- إنتاج المواد العطرية أو الطبية من أنسجة النباتات بطريقة سريعة واقتصادية في المعمل.

**ما هي أهمية بيئة الزراعة النسيجية؟**

- توفر الماء اللازم لحياة الخلية.
- توفر مصدر للبناء والطاقة كالكربوهيدرات وافضلها السكروز.
- توفر العناصر المعدنية الضرورية للحياة وعددها 17.
- توفر الفيتامينات.
- توفر المركبات العضوية.
- توفر البيئة المناسبة لتبادل الغازات.
- توفر بيئة مناسبة لمخلفات الأيض الناتجة عن العمليات الحيوية.

## ما هي محتويات بيئة الزراعة النسيجية؟

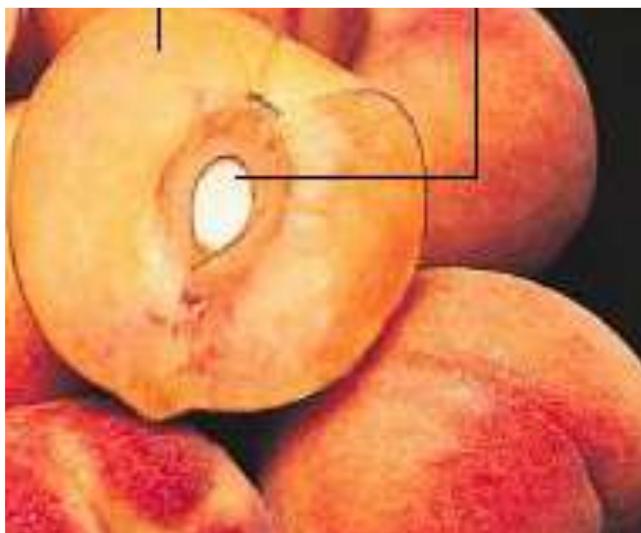
- فيتامينات (ثiamين-بيرودوكسين-حمض النيكوتين-بيوتين-حمض الأسكوربيك-أونوستيل).
- منظمات النمو مثل الاوكسینات والسيتوکینيات وحمض الجبريليك والابسيسك.
- عادة يكون الاس الهيدروجيني او درجة الحموضة  $\text{pH}$  5.0-5.7 .
- ولابد ان تكون البيئة معقمة عند درجة 250 فهرنheit تحت ضغط 15 ولدة 15 دقيقة.

## ما هو نمط التضاعف في الزراعة النسيجية؟

- عند المراحل الأولى تكون الإضاءة أقل شدة من 100-300 شمعة
- عند التجذير او المراحل الثانية تكون شدة الأضاءة 1000-3000 شمعة

## الزراعة الجنينية Embryo Culture

- تكمن أهميتها في تجاوز الكمون الذي يحدث في البذور.
- تجاوز عدم نضج البذور ونموها بالشكل المطلوب.
- زراعة الأصناف النباتية النادرة الناتجة عن التلقيح الذاتي او البذور العقيمة.
- الزراعة الجنينية اسرع في النمو بعكس الزراعة عن طريق البذور نفسها.



## الزراعة النسيجية للنباتات احادية الكروموسوم Haploid Plant Production

- تؤخذ من اجنة بعض النباتات الناتجة عن تزواج بعض الاصناف النباتية.
- الزراعة النسيجية لحبوب اللقاح Anther culture: تؤخذ من حبوب اللقاح او من طلع النباتات الناضجة ولابد من معالجة الحبوب اولا بالحرارة او البرودة لتنشيطها وتحويل مسارها إلى المرحلة الجنينية بدون تلقيح .
- الزراعة النسيجية للبويضات Ovule culture من طلع النباتات الناضجة غير الملقحة ومناسبة لبعض النباتات مثل البصل والبطيخ.
- تتميز النباتات احادية الكروموسوم بإنها ضعيفة وعقيمة ولكن من الممكن مضاعفة الكروموسومات اما بالطفرات الطبيعية او المستحدثة باستخدام المواد الكيميائية مثل الكولتشين Colchicine



**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**

**المحاضرة الثامنة**



## **الزراعة النسيجية الحيوانية أو البشرية**

1951 جاءت احد عاملات مزارع التبغ Henrietta Lacks لمستشفى جون هوبكنز. كانت تبلغ من العمر 30 ومصابة بسرطان الرحم. اخذ الدكتور المشرف عليها بدون علمها عينة من السرطان وارسلها لأحد الباحثين في المعهد لزراعتها والغريب انها نمت رغم فشل محاولاتهم السابقة لتنمية الأنسجة!

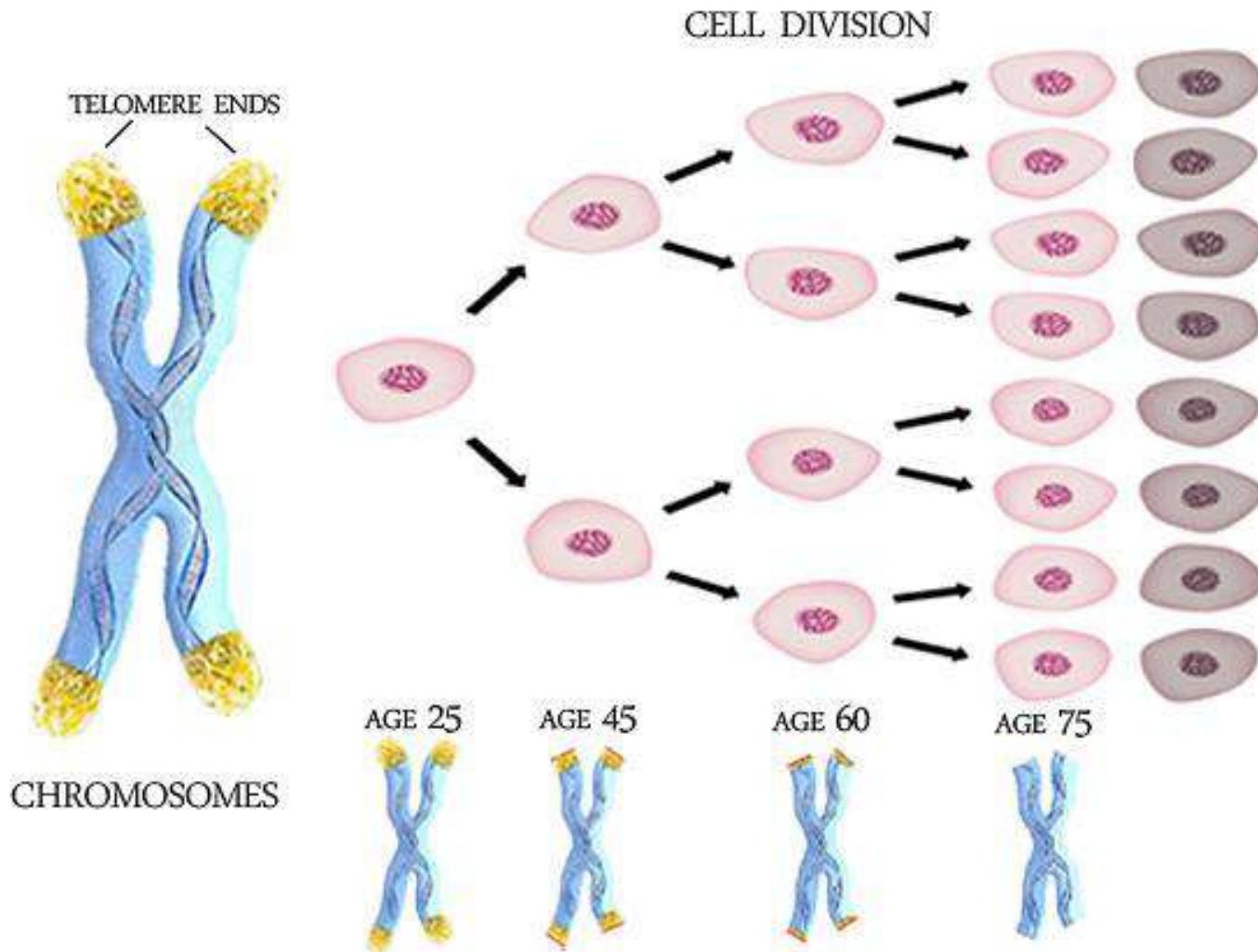


توفيت المريضة Henrietta Lacks ولكن بقية خلاياها كأول نسيج تم استزراعه لتبقى حية حتى وقتنا هذا وتمت تسميتها بإختصار اسمها HeLa cells ومازالت حية رغم مرور 66 عام!

- تمت دراسة العديد من الأمراض وتصنيع أدوية لها بإستخدام خلايا Henrietta Lacks على مدار سنوات تمت استرداد خلاياها وبيعها وجني ملايين الدولارات منها دون علم ابنائها الخمسة او زوجها!

**ما هو سر بقاء انسجتها حية رغم وفاة العديد من الخلايا الأخرى؟**

## **!Telomerase**



## الزراعة النسيجية الحيوانية أو البشرية

تجرى زراعة النسج الحيوانية أو البشرية في بيئة معقمة في مراحلها المختلفة، لأن الخلايا أو النسيج التي تؤخذ من الجسم وتُعزل عن أعضائه تفقد مقاومتها المناعية وإمكانية دفاعها ضد التعفن أو مقاومة الميكروبات وللهذا يجب منع وصول الجراثيم والفيروسات والفطور وغيرها إلى وسط الزراعة.

لذا تجرى عملية استئصال عينات النسج المراد زراعتها بأدوات تشيرج أو جراحة معقمة ودقيقة وقاطعة وفي مخابر صغيرة يُدخل إليها عن طريق ممر خاص لمنع التيارات الهوائية والتلوث. وتزود حاضنة الزراعة، المعقمة بالأشعة فوق البنفسجية، بالهواء المرشح ويوضع الباحثون الكمامات على وجوههم. ويجب أيضاً أن تكون التجهيزات والأدوات والأواني الزجاجية المستخدمة نظيفة ومعقمة جيداً.

- يتم استخدام خلايا حيوانية أو بشرية مفككة بطريقة ميكانيكية.
- وتحتوي بيئة النمو على إنزيمات محللة للبروتين مثل التربسين.
- عناصر و أملاح + أحماض أمينية + مصدر طاقة كربوني و عناصر نمو.
- اضافة المضادات الحيوية كما يضاف كاشف لوني لمعرفة درجة الأس الهيدروجيني



## مزارع نسيجية أولية او ابتدائية

تؤخذ الخلايا مباشرة من الحيوانات وتوضع في بيئة غذائية ممكن ان تكون هذه الخلايا من اي عضو ( كلی ، كبد ، او غيرها ) تتكون من أنواع مختلفة من الخلايا تكون لها القدرة المحدودة على النمو فلا تتجاوز انقساماتها الخلوية 5-10 مرات وذلك فإنها تدعم تكاثر مدى واسع من الفيروسات وإنتاج اللقاحات.

وتستخدم لهذا الغرض مزارع ابتدائية مشتقة من :  
كلی القرود، الكلی الجنينية للإنسان ، او من أجنة الفئران أو الدجاج

ومن أمثلتها:

مزارع كلی الأبقار لتنمية لقاح فيروس الطاعون البكري



## **المزارع النسيجية ثنائية الصبغة (ثنائية الكروموسومات)**

تكون لها القدرة على أن تتقسم في المعمل لنحو 100 جيل قبل أن تموت تحفظ هذه الخلايا بأعداد الكروموسومات الزوجية كالأصل تماماً وتحتفظ بتكوينها الوراثي والفيسيولوجي. وتوزع هذه الخلايا في وسط نمو لحفظه مضافاً إليها الجليسرون أو ثنائي ميثيل سلفوكسайд ومبردة بالتدريج ومخزنة في عبوات صغيرة مثل النيتروجين السائل وتستخدم عبوة لعمل مزارع نسيجية تكفي لغرض التجربة



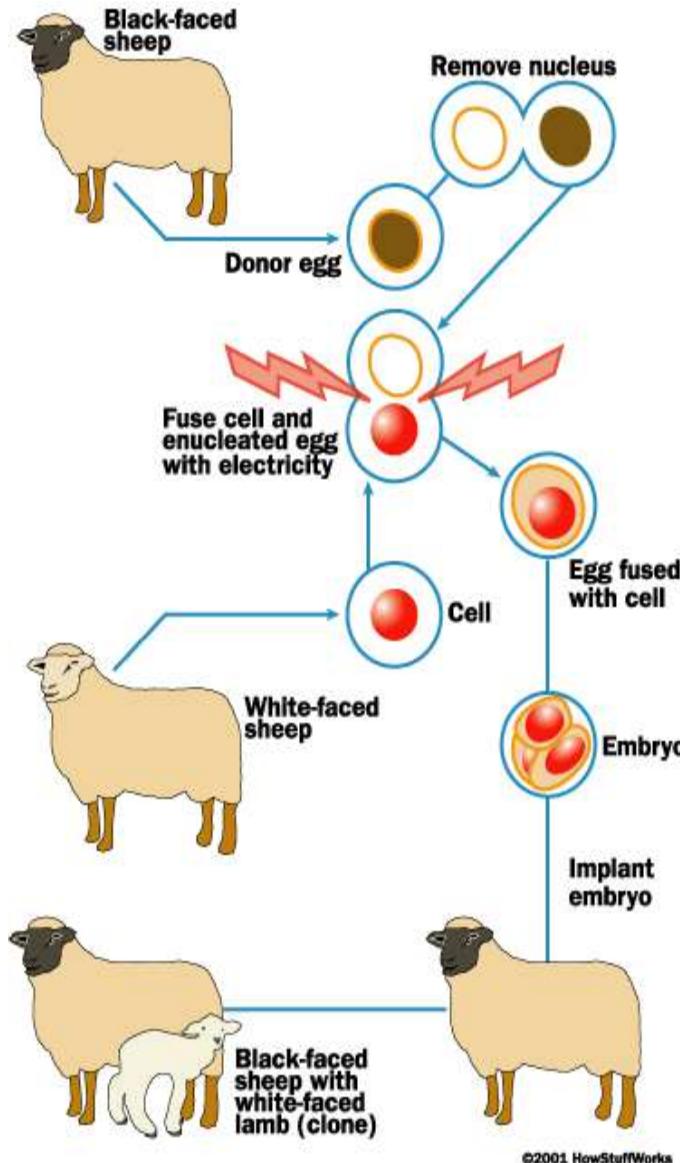
## الاستنساخ

اول حيوان مستنسخ او تم تعديله جينيا هي النعجة دوللي والتي ولدت 1996 وتم إعلان نجاح عملية الاستنساخ 1997 وتوفيت 2003

- تم استنساخ دوللي من خلية نعجة لها من العمر 6 سنوات عبر نقل نواة خلية جسدية من نعجة إلى خلية مخصبة. تمأخذ نواة من ضرع النعجة الأم التي استنسخت منها النعجة دوللي بعد اعادة برمجتها لتعمل كخلية جينية قادرة على التكاثر.

- حيث تم نقل النواة من الخلية الجسدية إلى خلية بويضة مخصبة حيث تم إزالة نواتها ودمجها باستخدام الكهرباء.

- تم زرع هذه البويضة الحاملة لنواة جديدة برحم أم جديدة لاستكمال الحمل ثم انقسمت إلى عدد من خلايا مكونة الجنين وعند الولادة كان الجنين طبق الأصل من النعجة المستنسخة.



## ابحاث الاستنساخ العلاجي

- تم استنساخ العديد من الحيوانات بعد النعجة دولي مثل القطط- الخنازير- الفئران- الماعز -العجل- الارانب



## العقبات في الإستنساخ سابقاً

العملية لاتحمل كفاءة عالية وتحدث وفيات عديدة للكائن المستنسخ وإذا ولد يكون بعمر اكبر من المولود الطبيعي ينمو بسرعة اكبر في رحم الأم وغير طبيعي وقد يحدث به تشوهات

## تسمى عملية الإستنساخ ب نقل نواة الخلايا الجسدية SCNT: Somatic Cell Nuclear Transfer

حيث يتم استنساخ الخلايا البشرية الجسدية للشخص البالغ لتوضع في خلية مخصبة بعد استبدال نواتها بنواة الخلية الجسدية والتي من الممكن ان تعطي جميع انواع الأنسجة الصحيحة والتي تنقل مرة أخرى للمريض للتغلب على رفض الجسم المناعي لأي جسم غريب

ومن الممكن ان تزرع الخلية معملياً لتمكينها من التمايز إلى الأنسجة المختلفة حسب المطلوب او تزرع في رحم ام حاضنة لتوفير بيئة مناسبة لنمو الجنين وتطوره وتغذيته وهناك يمكن الجدل الإلخالي !!

ويعتبر زرع الخلية المستنسخة في رحم ام حاضنة جريمة وغير قانوني في كل انحاء العالم !

## امثلة للأمكانيات العلاجية للخلايا الجذعية المأخوذة من الإنسان البالغ

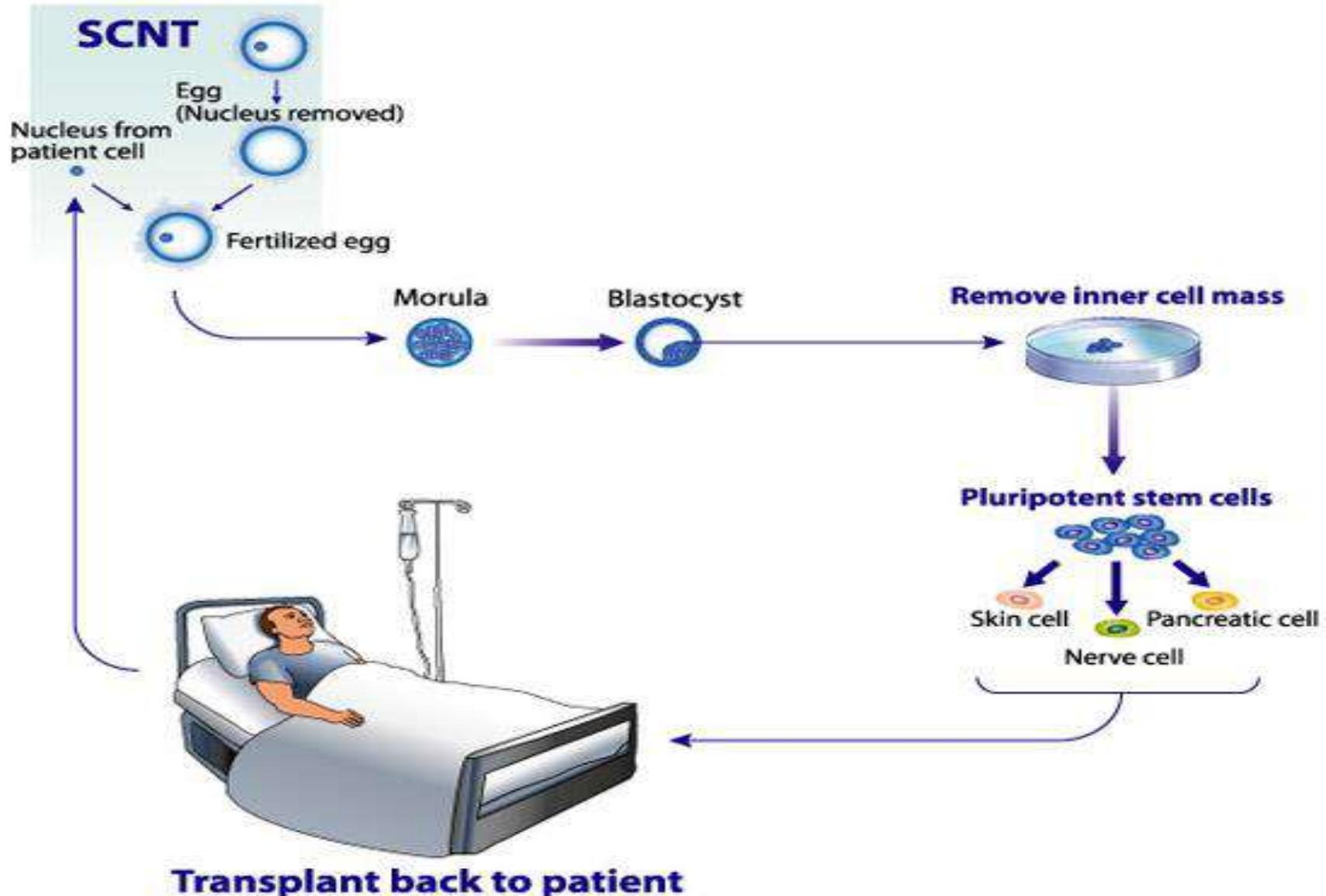


Illustration by Cell Imaging Core of the Center for Reproductive Sciences.

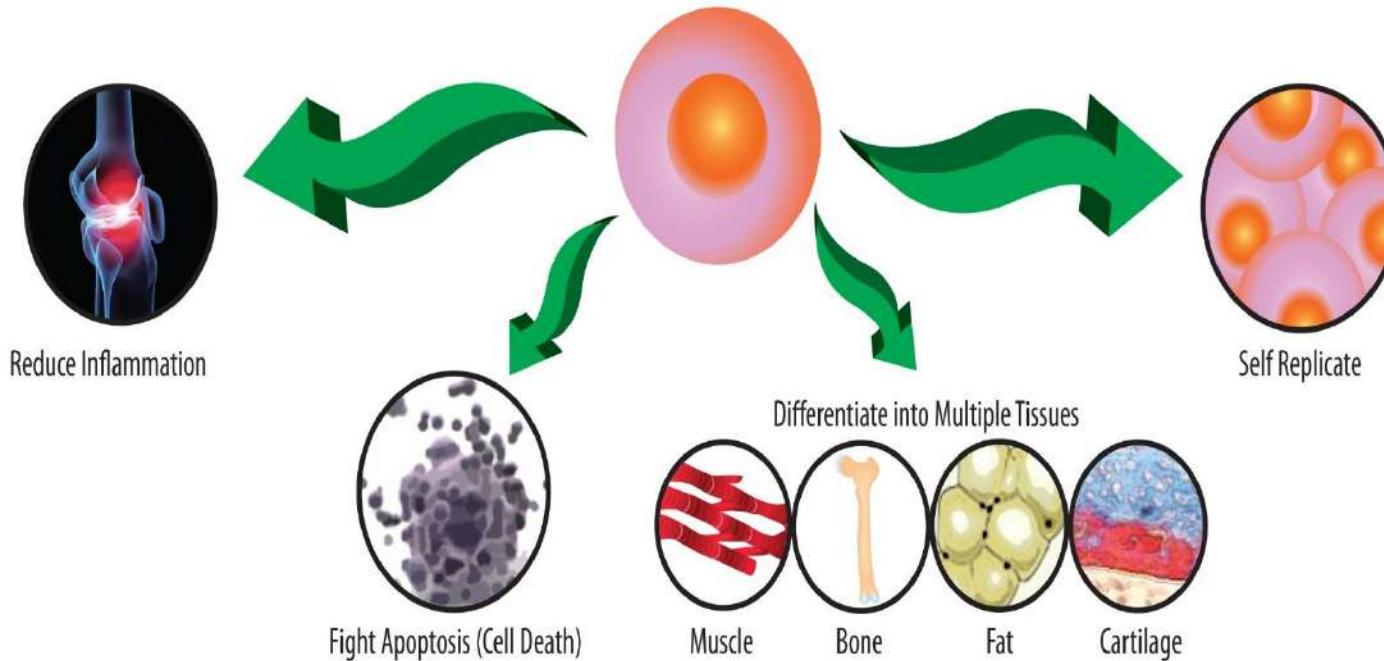
## الخلية الجذعية Stem cells

هي خلايا لم تتمايز بعد undifferentiated إلى أنواع الخلايا المختلفة في الجسم ولذلك من الممكن إعادة توجيهها لتعطى أنواع أخرى من الخلايا وتحمل العديد من الامكانيات بعد دراسات وابحاث عديدة بدأت سنة 1998 والخلايا الجذعية تتميز بクロموسومات نشطة لوجود إنزيم telomerase النشط ليحمي اطراف الكروموسومات من التآكل والسبب للشيخوخة!

- نوع يستخدم في العلاج مباشرة
- الأستنساخ العلاجي لتعويض عضو او خلايا تالفة
- العلاج الجيني
- ابحاث مرض السرطان
- ابحاث عامة

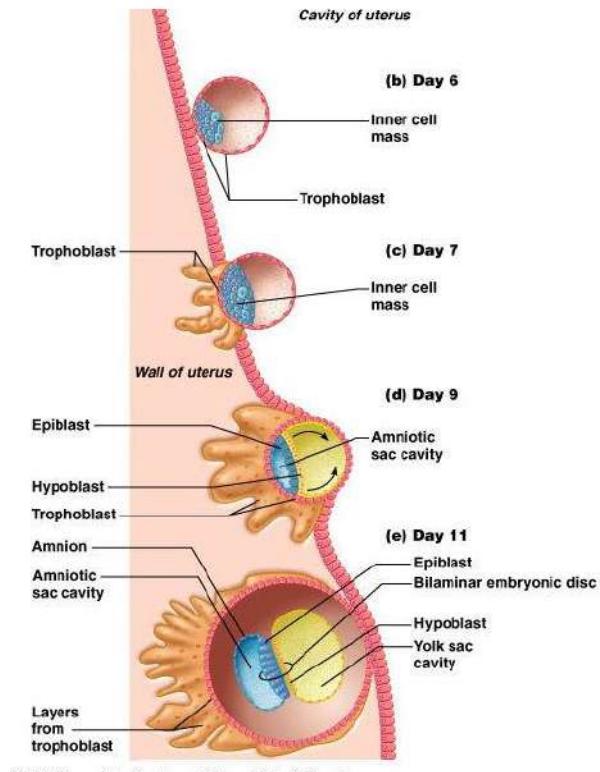
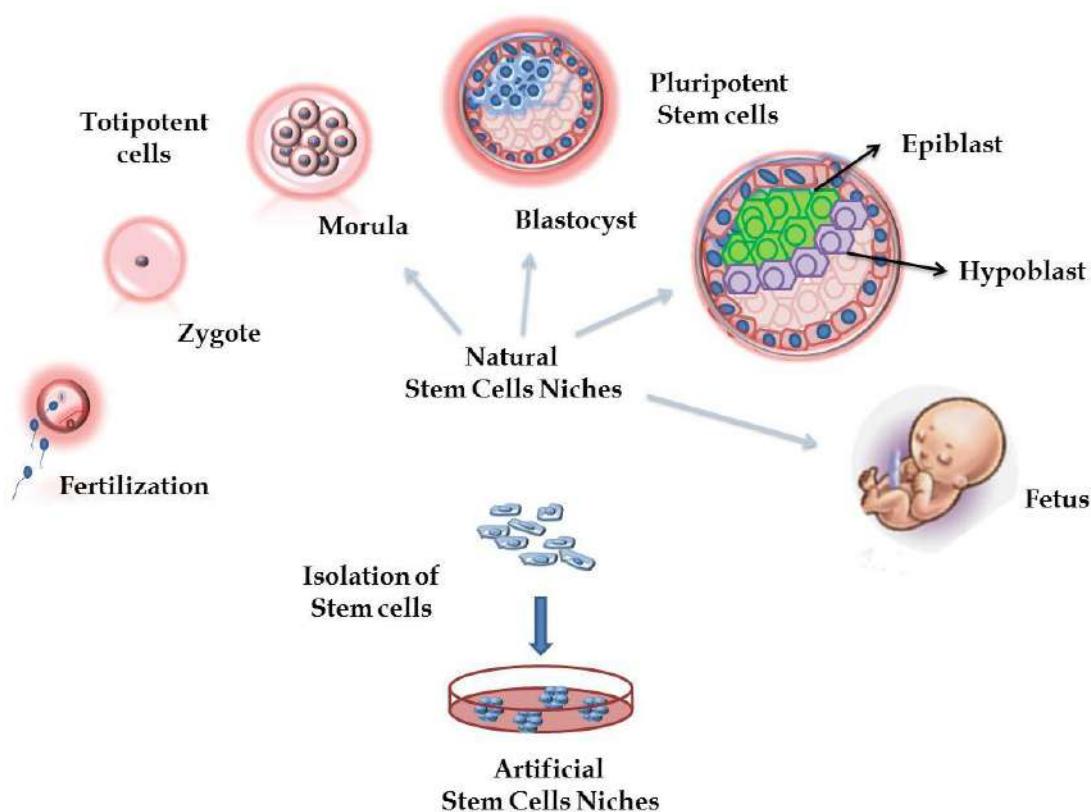
### What is a Stem Cell?

A mesenchymal stem cell is a primitive cell with the ability to:



## 1. الخلايا الجنينية او الخلايا الاديمية الجذعية

تؤخذ من الخلايا الجنينية بعمر 5 ايام بعد عملية الأخشاب ويمكنها ان تتمايز لاي نوع من الخلايا الأخرى بينما **epiblast stem cells** توجد كذلك في الخلايا الجنينية ولكن تتكون بعد 9 ايام وتؤخذ بعد زرع الخلايا الجنينية في رحم الام. ممكن اخذ الخلايا الجنينية الجذعية من الأجنة المجهضة او من الزيجوت بعد التلقح.



© 2005 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

## 2. الخلايا الجذعية النسيجية *Tissue stem cells*

من الممكن تحفيز الخلايا المستأصلة من نسيج الإنسان البالغ في الظروف المعملية لأنتج نسيج كامل للنسيج الأصل فقط ويسمى ذلك وحيدة التمايز *unipotent*

عادةً الخلايا المستخلصة من النسيج تكوين وحيدة النوع بمعنى تعطي نفس النسيج الذي أخذت منه ولكن في المعمل أصبح بالإمكان تعديل الجينات للخلايا الجذعية لتنتج أنواع عديدة *multipotent* من الأنسجة وليس فقط النوع الأصل. من الممكن اخذها من الجلد، نخاع العظام، المخ والعضلات والأعصاب كما يمكن أخذ الأنسجة من اسنان الأطفال او الحبل السري للطفل بعد الولادة.

## 3. الخلايا الجذعية المستحدثة للتمايز *Induced pluripotent stem (iPS) cells*

بعد سنوات من الأبحاث تمكّن العلماء من تنشيط اي جزء من خلايا الإنسان البالغ عن طريق التعديل الجيني ليصبح مشابهاً للخلايا الجذعية وقدر على ان يعطي نسيج آخر مختلف عن النسيج الأصل وبدون الحاجة لأخذ النسيج من الاجنة والجدل الذي اثير حول اخلاقيات البحث.

ويسمى تحول خلية جذعية إلى خلية أخرى غير الأصل الذي اخذت منه بالمرونة او اللدونة *Plasticity*

## Types of stem cells and where they come from:

### Tissue stem cells

Tissue stem cells allow us to develop, grow, heal and replace worn out cells.



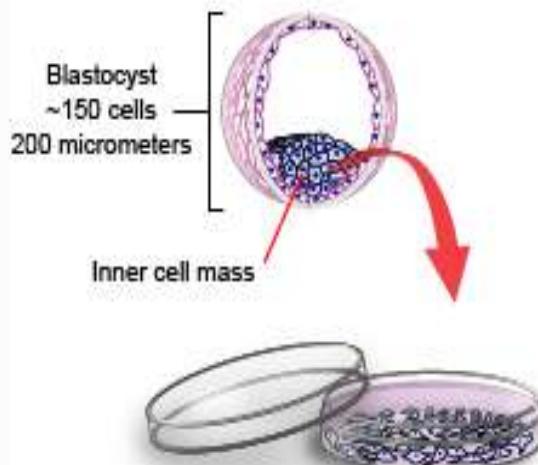
Most tissues have tissue stem cells.

They are important at all stages of life.



### Embryonic stem cells

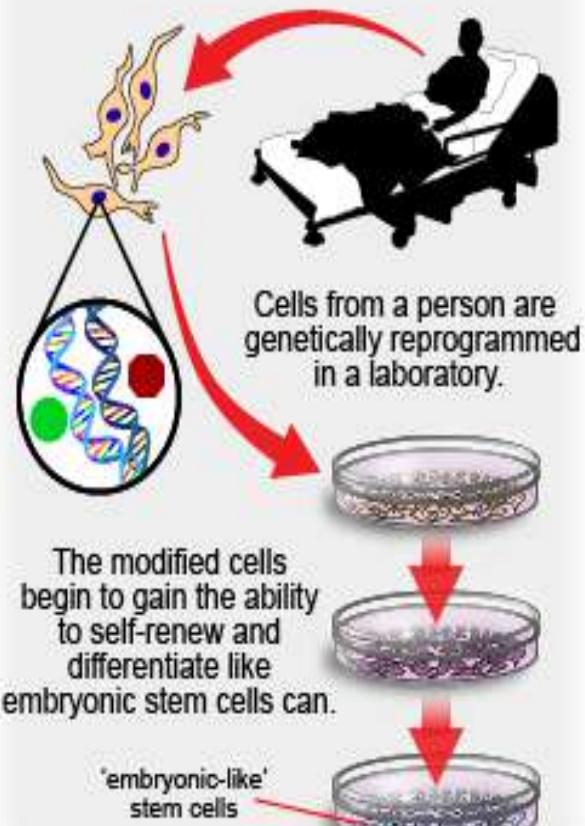
These cells are created from the inner cell mass of a blastocyst.



Cells are collected then grown on plates in a laboratory.

### iPS cells

(induced pluripotent stem cells)



## آلية تنشيط تمایز الخلايا الجذعية

تمايز الخلايا الجذعية إلى العديد من أنواع الأنسجة وفقاً للمحفزات من المواد الكيميائية الخارجية والداخلية

### 1. المحفزات الداخلية

تشمل الجينات والتي يتم تنشيطها لاستئثار التعبير الجيني الخاص بالنسج المراد الحصول عليه

### 2. المحفزات الخارجية

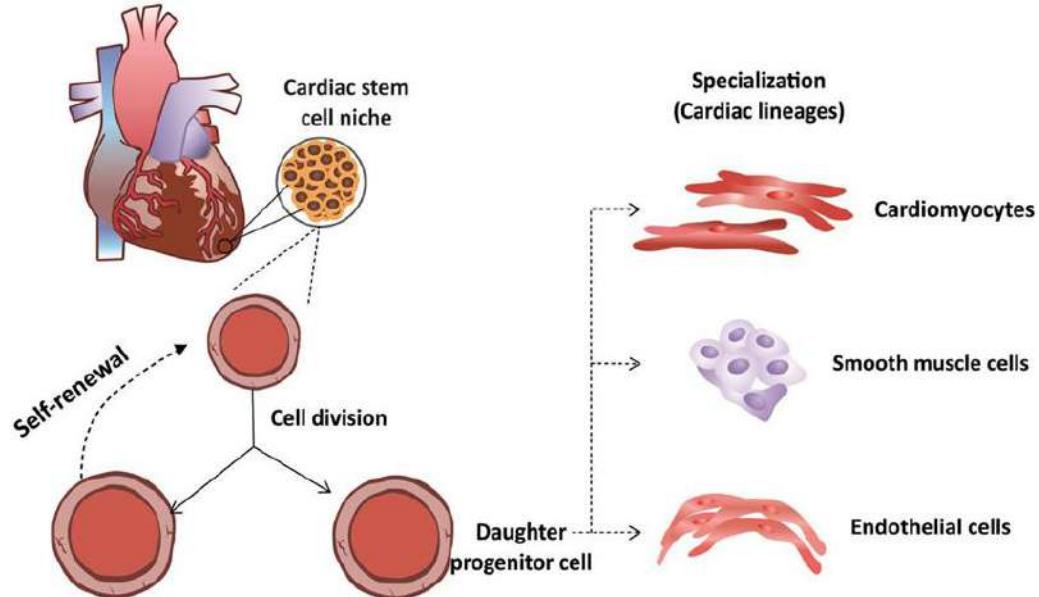
بيئة النمو والتي تحتوي على هرمونات النمو - سيتوكينيات - تجاور الخلايا وتلاصقها يحفز نموها

## امثلة للأمكانيات العلاجية للخلايا الجذعية المأخوذة من الإنسان البالغ

- الخلايا الجذعية المأخوذة من نخاع العظم من نوع Hematopoietic stem cells ممكّن أن تعطى صفائح الدم وكريات الدم الحمراء والبيضاء. وكذلك ممكّن أن تعطى خلايا القلب
- بينما الخلايا الجذعية المأخوذة من نخاع العظم من نوع Bone marrow stromal cells ممكّن أن تعطى العظام والدهون وخلايا الأنسجة الضامة الليفية والغضاريف
- خلايا الدم ممكّن أن تعطى اعصاب
- خلايا الكبد ممكّن أن تنتج أنسولين
- الإباحت التقنية على الخلايا الجذعية
- اكتشاف الأدوية وتجربتها على الخلايا الجذعية بدل الإنسان أو حيوانات التجارب

## ابحاث الخلايا الجذعية الأساسية

- يتم التعرف على الأساس الجزيئي لوظائف الخلايا والأنسجة في الإنسان
- معرفة مستحثات النمو او التعبير الجيني وطرق تمایز الخلايا إلى الانسجة المختلفة
- دراسة تطور وعلاج السرطان عن طريق الخلايا الجذعية



- التقنية الحيوية في الخلايا الجذعية
- اكتشاف الأدوية وتطويرها
  - من الممكن تجربة الأدوية على الخلايا المتمايزة إلى أعضاء مختلفة قبل تجربتها على الإنسان مثل أدوية القلب على خلايا معملية للقلب مثلاً
  - تم عمل خلايا نسيجية من السرطان لدراسة التأثير الدوائي عليه ومعرفة طرق تثبيت نموه معملياً قبل تجربته على الحيوان أو الإنسان

## العلاجات التي يمكن تطويرها بإستخدام الخلايا الجذعية

باركنسون- الزهايمير- اصابات العمود الفقري-السكتة الدماغية-مرض السكر-الروماتيزم-امراض القلب..الخ

**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**  
**المحاضرة التاسعة**

## الهندسة الوراثية Genetic engineering

هي عملية إضافة حمض نووي للكائن الحي من مصدر خارجي والغرض من ذلك إضافة صفة وراثية مرغوبة.

**المبدأ الأول:** يعتبر الحمض النووي DNA وصفة الحياة وتحمل الصفات الوراثية المختلفة على الجينات التي تتكون من الأحرف A,T,G,C ويوجد في كل كائن حي الاف الجينات، والتي تصنع الجينوم Genome الخاص بهذا الكائن. وعند معرفة التتابع الخاص بكل جين من الممكن قطع هذا الجين وإدخاله إلى كائن حي آخر لظهور هذه الصفة فيه.

**المبدأ الثاني:** لماذا تعتبر البروتينات مهمة؟

كل خلية في جسم الكائن الحي تحتوي البروتينات والتي تدخل في تكوين العضيات الخلوية والاغشية وكذلك تدخل في عملية التنظيم الحيوى للخلايا، والتفاعلات في الخلية والأنزيمات. لذلك كل من نراه في الكائن الحي ما هو إلا ناتج مصنوع من بروتين او نتيجة تفاعل بروتينات لها علاقة بالوظائف الحيوية المختلفة.

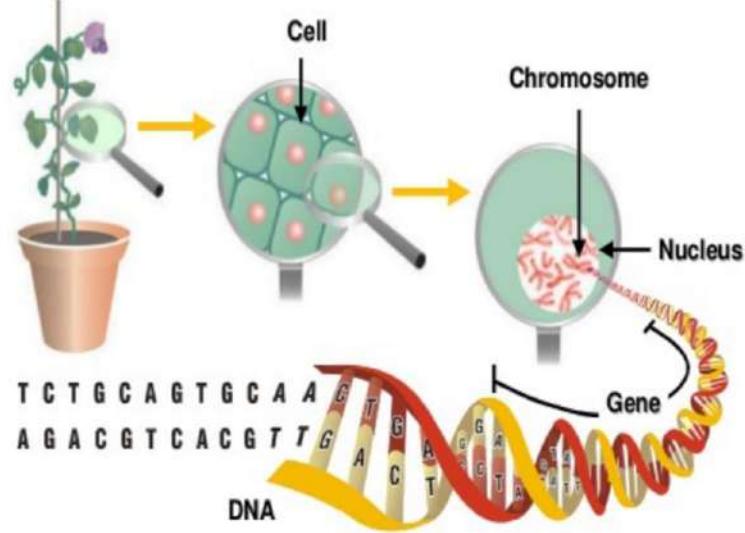
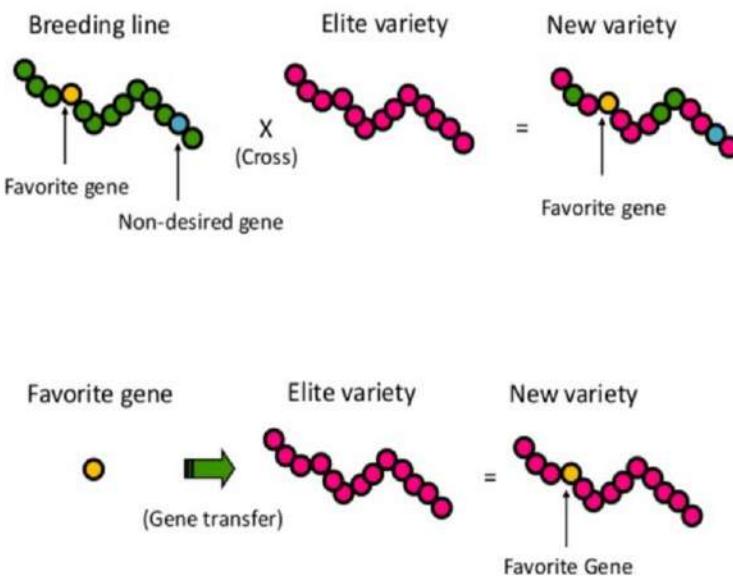
**المبدأ الثالث:** لماذا الحمض النووي وليس البروتين هو الأهم في الهندسة الوراثية؟

الحمض النووي DNA لغة كونية بين الكائنات الحية لانه يحتوى نفس الاحرف في جميع الكائنات الحية A,T,G,C لذلك فإن نقل القطعة من الحمض النووي للجين من كائن إلى آخر والذي يحوى صفة مرغوبة يجعل تلك الصفة تظهر في الكائن المستقبل نتيجة لتعبير هذا الجين.

كيف يحدث ذلك؟

## كيف يتم التعديل الجيني أو الهندسة الوراثية؟

تعديل الصفات بالطريقة التقليدية عن طريق التزاوج او بالتهجين ينتج صفات متنوعة ولكن قد تفقد بعض الصفات الجيدة الموجودة في النوعين الأساسيين والتي كانت موجودة قبل التهجين في الجيل الناتج (الهجين Hybrid) ا وقد تكون هناك صفات غير مرغوبة تظهر مع تلك المطلوبة والتي تمت اضافتها بالتهجين ولا يمكن ازالتها بالطرق التقليدية. وفي بعض الحالات لا يتم الإخصاب لوجود عائق جيني Gene barrier كعدد الكروموسومات والاختلاف الجيني بين السلالات او الأنواع المختلفة. لذلك فإن الطرق الحديثة والتقنيات الحيوية سهلت هذه التحديات.



# الفرق بين التعديل بالتهجين او التربية الجزيئية

Genetic modification	التعديل الجيني	Molecular breeding	التعديل بالتربيـة الجـزيئـية او التـهـجـين
يمكن ان تؤخذ الصفة المرغوبة من اي كائن حي وتوضع في الناتج		لابد ان تكون الصفة موجودة في العشيرة حتى يتم انتقالها	
ليس ضروريا وجود الصفة في نفس الفصيلة او مقاربـه لها		لابد ان تكون الصـفة المطلـوبة مشـابـهـة وموـجـودـة في فـصـيـلـة مـقـارـبـة	
يمكن اكثار النبات الناتج خضرـيا او اي كـائـنـ حـيـ مـعـمـلـياـ يـنـتـجـ كـائـنـ يـحـمـلـ المـادـةـ الـوـرـاثـيـةـ لـأـحـدـ الـأـبـوـيـنـ بـصـورـةـ أـكـبـرـ مـنـ الـأـبـ الـآـخـرـ.		يـتمـ تـكـاثـرـ النـبـاتـينـ اوـ ايـ كـائـنـ حـيـ جـنـسـياـ لـلـحـصـولـ عـلـىـ الصـفـةـ المـطـلـوبـةـ يـنـتـجـ كـائـنـ حـيـ يـحـمـلـ 50%ـ مـنـ الـمـادـةـ الـوـرـاثـيـةـ مـنـ كـلـ الـأـبـوـيـنـ قدـ يـكـونـ الـكـائـنـ النـاتـجـ عـقـيمـ	

## Why are GM methods used sometimes and molecular breeding others?

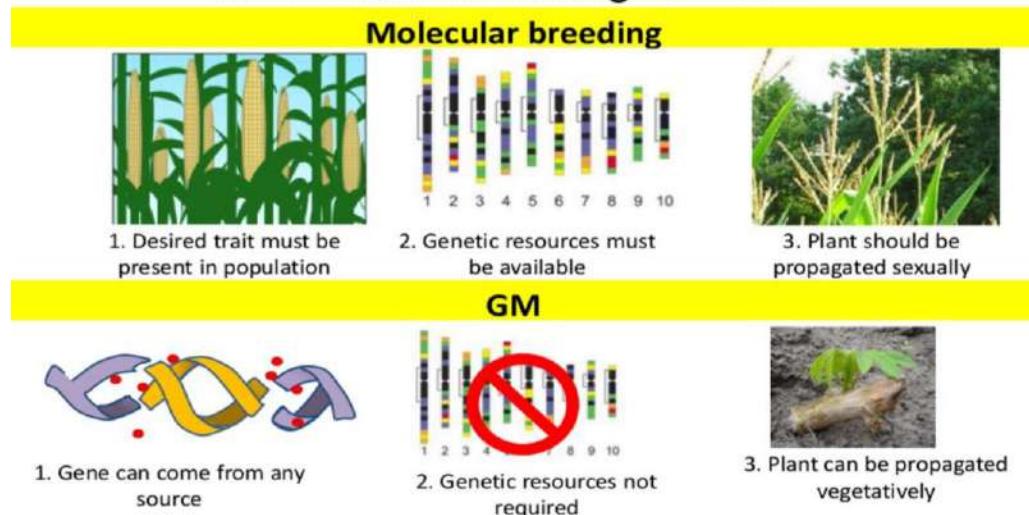


Photo credits: Gramene.org ETH Life International

## التقنيات الجينية Gene technology

تنقسم التقنيات الجينية إلى ثلاثة أنواع:

### التقنيات الجينية الحمراء Red gene technology

تطبيق التعديل الجيني في المجال الطبي لتطوير التشخيص أو العلاج للأمراض. وكذلك تطبيقات صناعة الأدوية والعلاج.

### التقنيات الجينية البيضاء White gene technology

تطبيق التعديل الجيني لتغيير صفات الكائنات الحية سواء للباحثين أو تطوير الإنزيمات أو إنتاج المواد الكيميائية والصناعية في الكائنات الدقيقة والبيئة.

### التقنيات الجينية الخضراء Green gene technology

التعديل الجيني للنباتات بشكل عام أو للغرض البحثي. استخدام النباتات المعدلة لإنتاج الوقود الحيوي أو للتصنيع الدوائي أو الكيميائي. أو تعديل النباتات جينياً لتحسين صفاتها بعرض تغذية الإنسان والحيوان.

ما هي النباتات المعدلة جينياً Transgenic Plant: هي النباتات التي تم إدخال جين أو عدة جينات لها بواسطة الهندسة الوراثية، حيث يتم في التعديل الوراثي تخطي عقبة الاختلاف الجيني بين السلالات المختلفة من النبات والتي تمنع التزاوج بالطريقة الطبيعية فيتم نقل الصفات المرغوبة بالتعديل الجيني دون الحاجة للتزاوج.

Genetically Modified Plant GMP وتشمل النباتات المعدلة فقط من فواكه وخضروات وأنواع أخرى

Genetically Modified Organism GMO وتشمل جميع الكائنات الحية المعدلة جينياً بما في ذلك البكتيريا والفيروسات والنيات والحيوانات

## الطرق المستخدمة لإنتاج النباتات المعدلة وراثيا

التعديل عن طريق الطفرات المستحدثة Mutation breeding

الطفرات المستحدثة عن طريق استخدام المواد المشعة النشطة Radio active radiation

مثل استخدام اشعاع جاما و اشعة النيترونات حيث تم إجراء أكثر من 20 الف تجربة في السنوات 1967- 1992

بهذه الطريقة تم إنتاج 400 نوع من نبات الإرز و 270 نوع الشعير وطرحها في الأسواق

الطفرات المستحدثة باستخدام مواد كيميائية مطفرة Induced mutations via chemical mutagenics

مثل مادة ايثل ميثيل سلفونات (EMS) Ethyl-methyl-sulfonate والكولشيسن وتعمل المواد الكيميائية والأشعة على تدمير

جزء من الحمض النووي للنباتات عشوائيا وبالتالي تنتج صفات جديدة وت فقد صفات أخرى وأحيانا تكون المنتجات النباتية . يوجد

1800 نوع من النباتات تم إنتاجها باستخدام مواد كيميائية مطفرة.

مساوٍ للتعديل الوراثي عن طريق الطفرات المستحدثة

ان التغيير لا يمكن التتبؤ به حيث يتم تدمير جزء من الحمض النووي في موقع مختلفة غير معروفة مسبقا وبالتالي لا يمكن التتبؤ

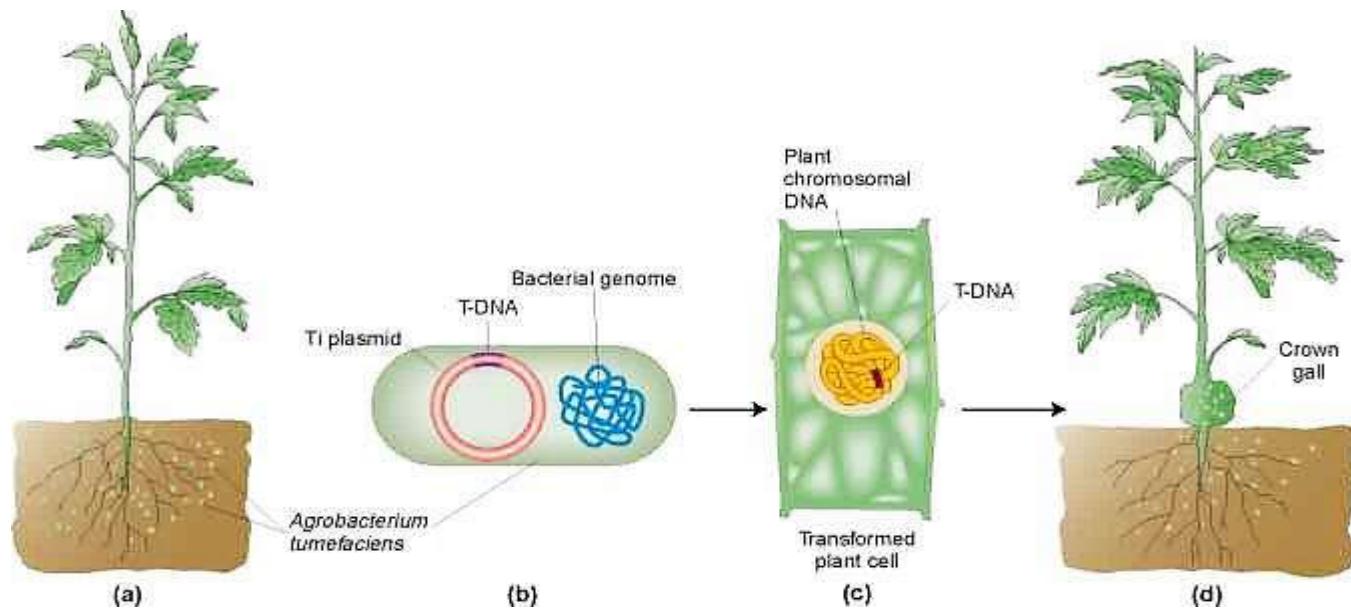
بالناتج وموقع التغيير والصفات الناتجة عنه في الحمض النووي

## التعديل الوراثي بإستخدام البكتيريا كناقل للجينات



تستخدم بكتيريا اجروياكتيريوم تومافاسينس *Agrobacterium tumefaciens* كناقل جيني تتميز هذه البكتيريا بأنها تحمل جين *Ti* في مادتها الوراثية الطبيعية وتصيب النباتات مؤديه إلى تحفيز هرمون النمو مما يؤدي إلى تكون اورام في النباتات المصابة ويسمى المرض *crown gall*. حيث تحتوي البكتيريا طبيعيا على حمض نووي خيطي واخر على شكل حلقة يسمى بلازميد والذي يحوي الجين الممرض للنبات.

وبالتالي ممكن أن يتم تعديل البلازميد البكتيري ووضع اي جين يحمل صفة مرغوبة به عوضا عن الجين الممرض ويتم إصابة النبات به ليتم نقل الجين ومن ثم تعبيره داخل النبات.



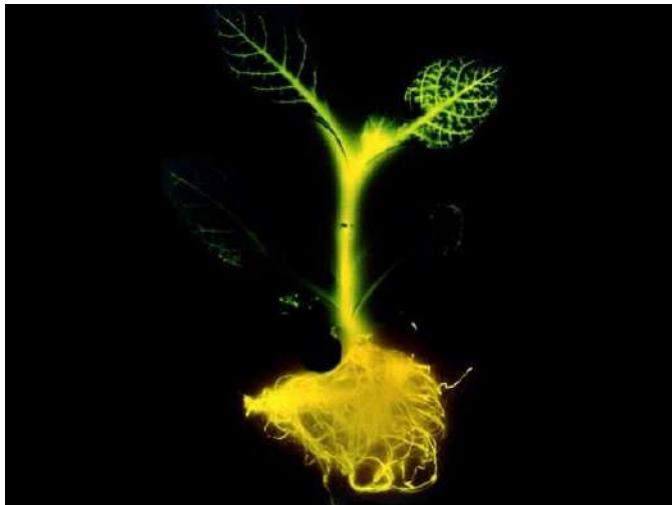
# التعديل الوراثي من خلال الهندسة الجينية Genetic Engineering

مميزاتها:

يتم تعديل جينات النباتات مباشرة وإدخال جينات معلومة الموقع والتأثير في الحمض النووي من السهل توصيف الجينات المدخلة ومعرفة الصفة الناتجة منها. تعديل مباشر لإنتاج أنواع ممتازة من الصنف النباتي المرغوب. من الممكن العمل على عدة جينات في النبات الواحد في التجربة الواحدة

**مساواهها:** تقنية باهظة التكاليف وتحتاج فريق من الخبراء للعمل

من امثالها نبات التبغ المشع تم انتاجه في عام 1986 عن طريق اخذ الجين المشع من ذبابة النار firefly ووضعه في النبات! يأمل العلماء ان يستعيضوا عن الكهرباء بالنباتات المضيئة!



## التعديل الوراثي من خلال المسدس الجيني - الجزيئات القاصفة Gene gun – bombardment particles

- يتم إيصال الجينات عن طريق جزيئات تُقذف بواسطة مسدس
- الجزيئات صغيرة الحجم مصنوعة من الذهب ومحاطة بالمادة الوراثية التي تحتوي الجينات يتم إطلاقها بسرعة عالية في الأجزاء المختلفة من خلايا النباتات.

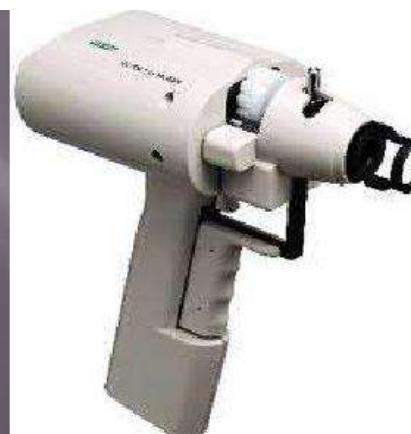
مميزاتها:

- يتم الثناء الجزء من الخلايا حيث دخلت الجزيئات بسرعة.
- هذه الطريقة من الممكن أن يتم فيها التعديل الجيني لأنواع مختارة من النباتات. مثل القمح والذرة

مساوئها:

الجينات التي يتم إدخالها عشوائية.  
بعض الجينات لا يتم إدخالها بالكامل.

التعبير الجيني الناتج غير مستقر في السلالة الناتجة باستخدام هذه



## طريقة التعديل الوراثي بإستخدام البكتيريا كناقل للجينات

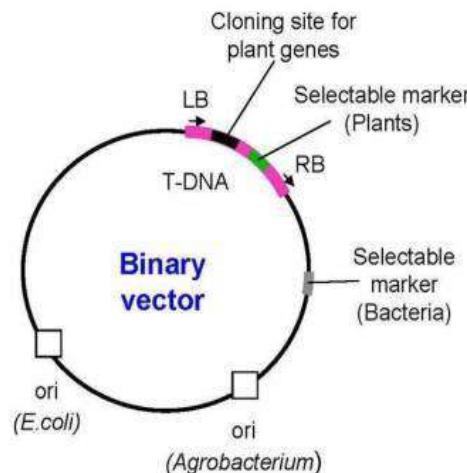
- يقوم البلازميد بتحفيز إنتاج الهرمونات النباتية والتي تحفز النمو غير الطبيعي للخلايا وتنتج وبالتالي الأورام.
- يتم تعطيل هذا الجين الممرض بإزالته وإستبداله بجين يحمل صفات وراثية مرغوبة في النبات.

### مميزاتها

1. يتم إدخال جين واحد فقط في هذه الطريقة.
2. وتميز الجينات المدخلة بثبات التعبير عبر الأجيال.
3. معظم النباتات قابلة للتعديل بإستخدام هذه الطريقة. من أمثلتها. البطاطس- الذرة -التبغ- الأرز- الشعير ... الخ

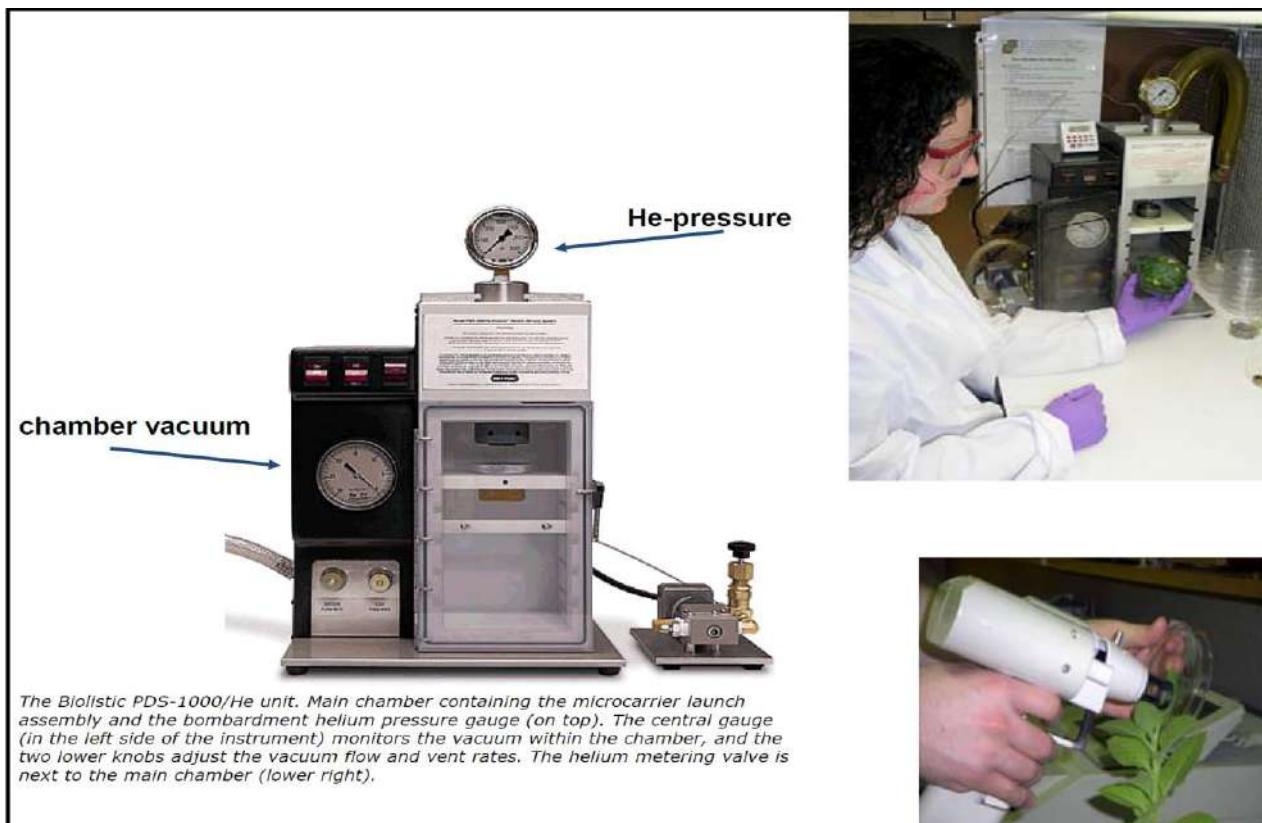
**مساوئها:** إدخال الجين عشوائي.

يتكون البلازميد المستخدم في التعديل الوراثي من:  
منطقة نسخ للجين المدخل، نسخة انتخاب جيني خاصة بالنبات، نسخة انتخاب جيني خاصة بالبكتيريا، وتحاط النسخ الجينية بحدود يمنى  
ويسرى تحدد اتجاه وموقع الجين المدخل.

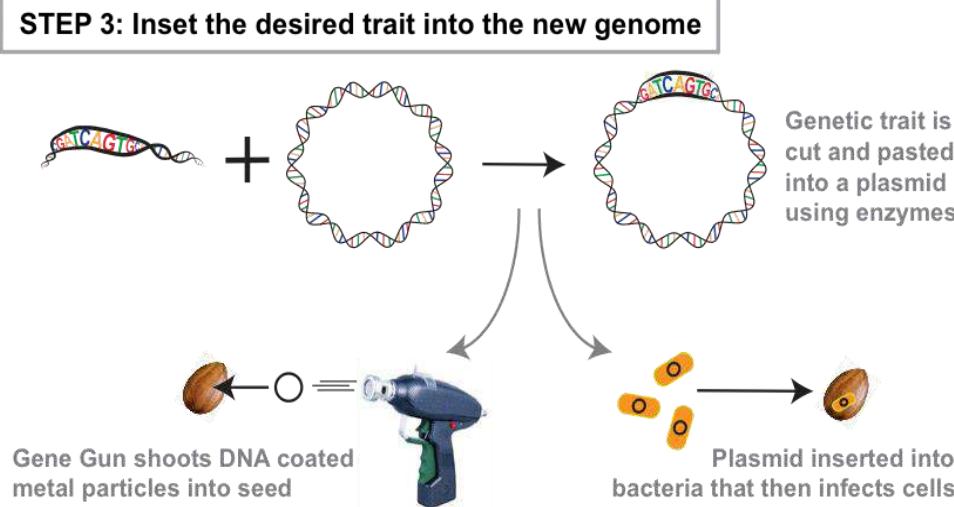
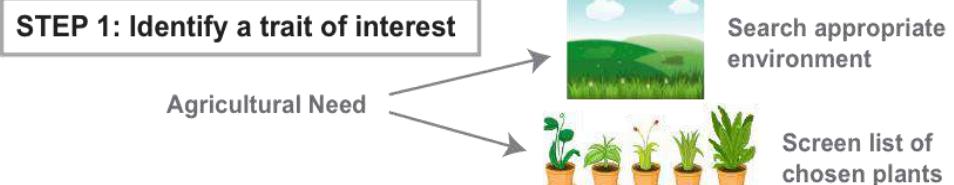


## كيف يتم التعديل الجيني او الهندسة الوراثية في النباتات ؟

عند الهندسة الوراثية للنباتات وإضافة صفة جديدة يتم وضع الجين المسؤول عن الصفة في الناقل Vector والذي ممكن ان يكون بلازميد ينقل عن طريق بكتيريا مثل *E. coli*. ويتم قص ولصق الجين في البلازميد او عن طريق جهاز مثل مسدس الجينات gene gun او الطلقات البيولوجية بغاز الهيليوم المضغوط كما في الجهاز الموضح في الصورة



## الخطوات بـ اختصار



### STEP 4: Growing the GMO



Carefully controlled growth chambers are monitored to ensure that the new GMO grows and replicates. Ultimate growth conditions are determined at this stage.

1- التعرف على الجين المرغوب والتأكد من انه لا علاقه له بالتأثير البيئي وثبت في الحمض النووي  
2- عزل الجين المرغوب من الحمض النووي DNA

3- ادخال الجين المرغوب في البلازيميد بواسطة انزيمات القطع واللصق

ثم ادخال البلازيميد الحامل للجين المرغوب في البكتيريا  
ثم ادخاله في الكائن الحي كالنباتات مثلا

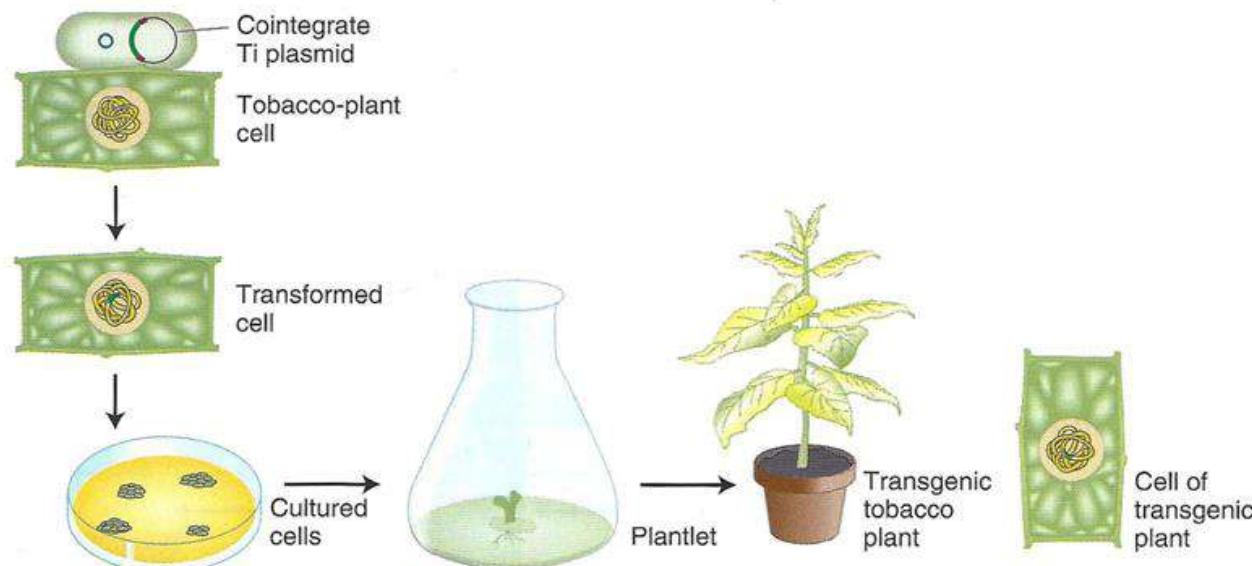
أو

ادخاله عبر تغطية الجين للجزئيات المعدنية في المسدس الجيني ونقله للكائن الحي

4- زراعة النباتات المعدلة وراثيا تحت مراقبة من ناحية منطقة الزراعة والروف البيئة المناسبة.. كما يتضمن ذلك اكتثار النباتات المهندسة او المعدلة وراثيا في نفس الظروف.

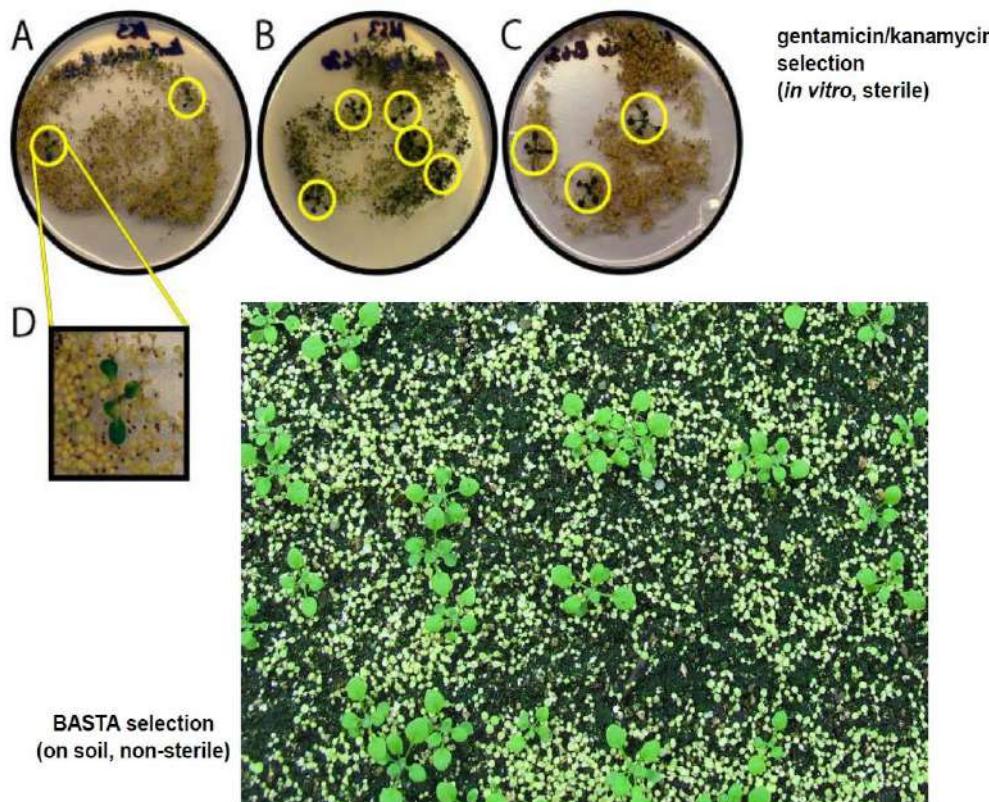
## التقنية الحيوية التقليدية في زراعة الأنسجة Plant tissue culture- classical biotech

- يتم إدخال الجينات عبر استخدام البلازميد المستخلص من اجروباكتيريوم تومافاسينس والموضوع في خلايا بكتيريا *E. coli* تحضن أجزاء النبات المجهزة للزراعة النسيجية مع البكتيريا المحتوى للجين لمدة 20 د أو ساعة أو أكثر حسب نوع النبات والجزء المراد زرعه.
- تنقل الأجزاء النباتية إلى بيئة الزرع والمضاف لها مضادات حيوية حتى تقتل أي ميكروب خارجي قد يتسبب بتعفن البيئة.

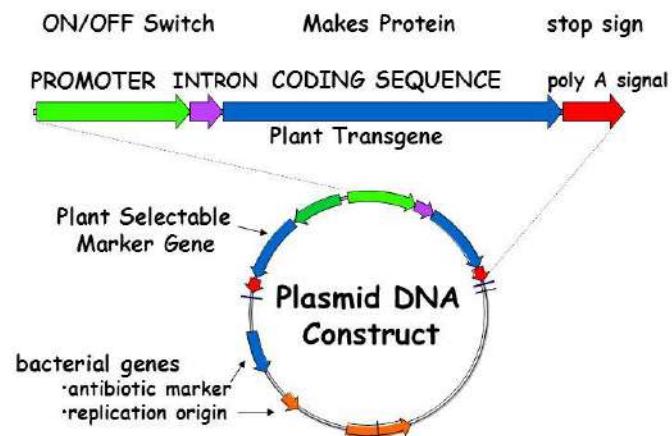


تم عملية الانتخاب والتأكيد من أن الجين المطلوب تعديله أو إضافته موجود في النبات على مراحلتين:

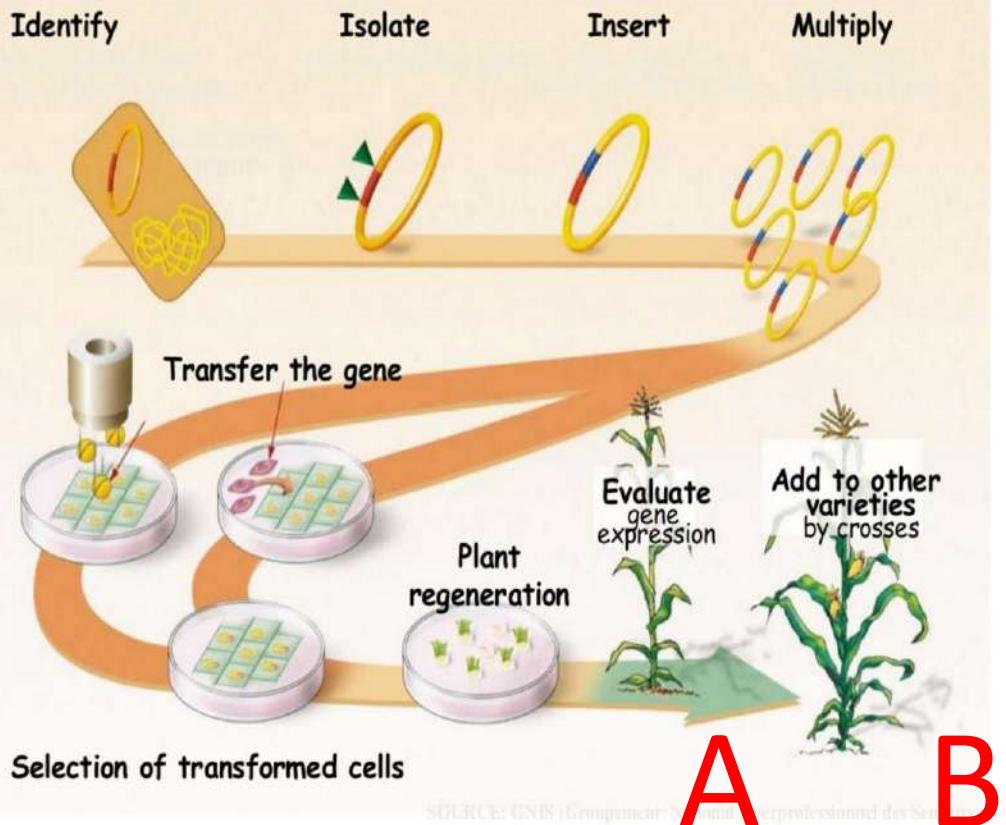
- في المعمل يوجد مع البلازميد جين مقاوم للمضادات الحيوية سيمنع نمو أي ميكروب او أتمام نمو أي خلية نباتية لاحتواء هذا الجين. سيمر النبات بعدة مراحل حتى يصل إلى اكتمال النمو ومن ثم يتم نقله للحقل وزراعته.
- في الحقل يوجد كذلك في البلازميد المحمول في النبات بالإضافة إلى الجين المطلوب إدخاله جين مقاوم للمبيدات الحشرية وبمجرد رش الحقل بالمبيدات العشبية ستموت الأعشاب والنباتات في الحقل وسيبقى النبات المعدل وراثيا!



### Building the Transgenes



## The steps involved in genetic modification



بعد إتمام عملية التعديل الجيني وانتاج النبات  
المعدل وراثيا

- بعد مرحلة نقل الجين للنبات وانتاج النبات المعدل وراثيا او اي كائن حي يتم عملية تقييم لمدى قوة التعبير الجيني

- يتم تزاوج النبات المعدل وراثيا مع نباتات أخرى لأنتج انواع بصفات جيدة مرغوبة ومتنوعة

# أنواع النباتات الناتجة عن الهندسة الوراثية

## الجيل الأول من المنتجات النباتية المهندسة وراثياً مقاوم لمبيدات الأعشاب **Herbicide tolerant**

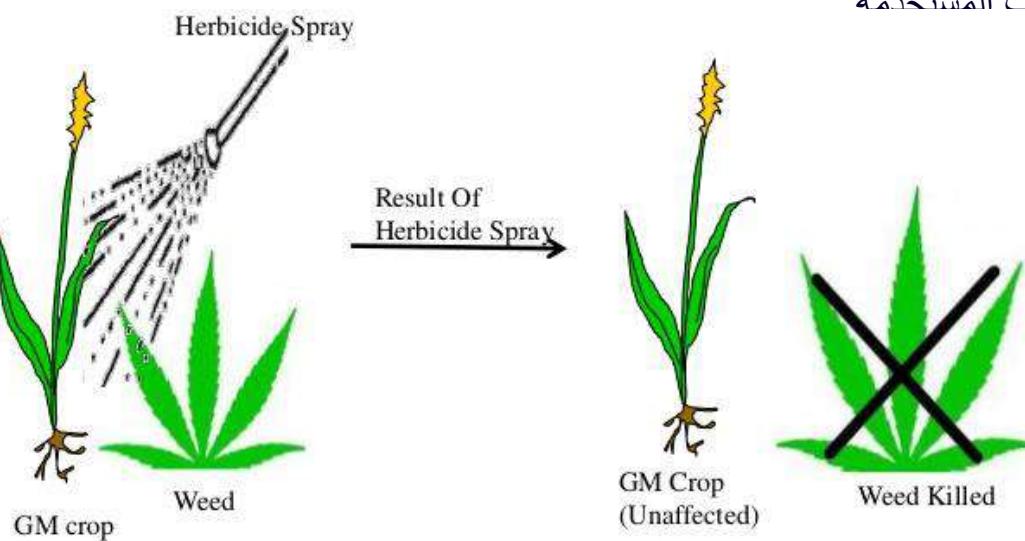
يوجد 63% من النباتات المعدلة وراثياً تحمل جينات مقاومة لمبيدات الأعشاب. الهدف إدخال الجين المقاوم لمبيدات الأعشاب هو تقليل الصنارة **weed** التي تنمو في الحقل وتتنافس النباتات المزروعة على الموارد الغذائية والمائية. حيث أنه عند رش مبيدات الأعشاب على الحقل كاملاً ستموت فقط النباتات التي لا تحمل الجين المقاوم لهذا المبيد ويبقى النباتات المهندسة مقاومة لمبيدات الأعشاب. وبذلك يتم حفظ الموارد الغذائية والمائية للنباتات المزروعة فقط والتخلص من الأعشاب الضارة.

مميزاتها:

تقليل استخدام المبيدات والمواد الكيميائية الضارة

مساوئها:

احتمال حدوث رد فعل تحسسي عند الإنسان عندما يستهلك النبات المعدل جينياً نظراً لوجود جين جديد مدخل لم يتعد جسمه عليه احتمالية تطور نوع من الأعشاب الضارة مقاومة للمبيدات المستخدمة



# أنواع النباتات الناتجة عن الهندسة الوراثية

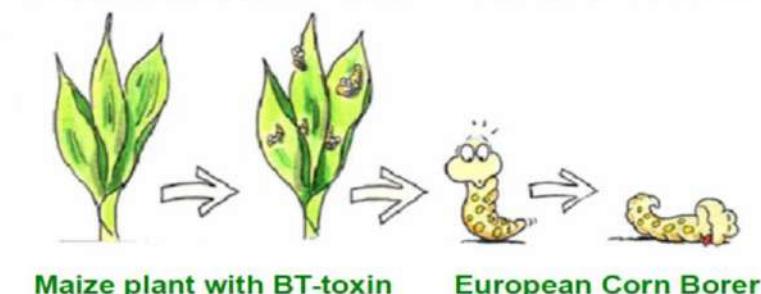
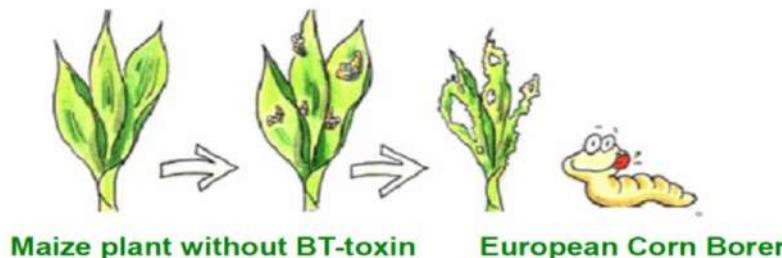
## الجيل الأول من المنتجات النباتية المهندسة وراثياً مقاومة للمبيدات الحشرات Insect resistance

حيث يتم إنتاج نباتات مدعمة بالسم المأخوذ من البكتيريا التي تصيب يرقات الديدان وهي *Bacillus thuringiensis* والتي حين تصيب الديدان تطلق سم يشبه البلورات يسبب ثقب في أمعاء الحشرة ويؤدي إلى موتها عند الأصابة. ويسمى هذا الجين BT مميزاتها:

تصبح النباتات مقاومة للاصابة بالحشرات طبيعياً ولاحاجة لاستخدام المبيدات الحشرية على الحقل. تنوع في الحشرات المفيدة في الحقل الذي يحوي نباتات مهندسة نظراً للتخلص من الحشرات الضارة.

مساوئها:

احتمال حدوث رد فعل تحسسية عند الإنسان عندما يستهلك النبات المعدل جينياً نظراً لوجود جين جديد مدخل لم يتعدّد جسمه عليه.  
احتمالية تطور نوع من الحشرات مقاومة للنباتات المدعمة بالجين الذي يقضى على الحشرات!



# الهندسة الوراثية وانتاج النباتات في القرن 21

## توجد تحديات جديدة تطلب تغيرات في الإنتاج

### تغير المناخ عالميا Global climate change

- أدى إلى زيادة الجفاف والبرد في بعض المناطق بالإضافة إلى مرور بعض المناطق بفترات حرارة شديدة جدا
- تغير الميكروبات نتيجة تغير المناخ أدى إلى ظهور أمراض نباتية جديدة
- ارتفاع تركيز ثاني أكسيد الكربون

### التغذية Nutrition

- ارتفعت نسبة السكان في الكرة الأرضية أكثر من 7 مليار شخص
- يتطلب ارتفاع السكان زيادة الانتاج النباتي إلى الضعف

### مشاكل الطاقة Energy problems

- النفط الخام والمعادن بدأت بالانحسار.
- الطاقة الحيوية او انتاج الوقود الحيوي Biofuel من النباتات قد يؤدي إلى تناقص مساحة الزراعة والمنتجات بين التغذية وانتاج الطاقة!
- كل ذلك يتطلب إعادة نظر في الإنتاج النباتي بما يتناسب مع الوضع الحالي!

## **الجيل الثاني من المنتجات النباتية المهندسة وراثيا**

معظمها تحت التجريب ولم تطرح للعموم ولكن توجد خط انتاج مستقل وليس في الأسواق. و يتم تطوير النباتات لحل مشاكل حيوية كالحشرات والميكروبات وغير حيوية مختصة بالمشاكل البيئية

- نباتات مقاومة للحشرات والمبيدات مطورة من الجيل الأول الذي تم انتاجه مسبقا
- نباتات مقاومة للحرارة والبرودة الشديدة
- نباتات مقاومة للأمراض
- نباتات تستخدم الماء والنيتروجين بكفاءة عالية وبالتالي تتطلب ماء أقل وتحذية أقل
- نباتات مقاومة للملوحة والمعادن الثقيلة السامة في التربة
- نباتات بدون جينات انتخابية (جينات المضادات الحيوية التي تضاف في مرحلة انتاج النبات المهندس)

## الجيل الثالث من المنتجات النباتية المهندسة وراثيا

معظمها تحت البحث والدراسة:

### 1. نباتات وظيفية غذائية Functional food

- تحمل هذه النباتات مكونات غذائية هامة مثل النباتات المدعمة بالفيتامينات والأحماض الدهنية الصحية.
- نباتات أقل سمية او الأقل بنسبة المواد التي تسبب حساسية للبعض.
- كذلك توجد نباتات تحمل لفاحات او ذات تأثير دوائيا علاجي.

مثال الأرز المدعم بفيتامين A والذي يحل ازمة الوفيات التي تتجاوز 2 مليون سنويا او حالات العمى لدى الأطفال والتي تصل إلى نص مليون سنويا الناتجة عن التغذية السيئة في الدول الفقيرة.

يسمى الأرز المدعم بفيتامين A الأرز الذهبي ويحتوي على اضعاف كمية الفيتامين وتم انتاجه على مرحلتين

#### Example: vitamin A malnutrition

- 500,000 blind kids/ year
- 2 Mill. deaths/year

#### Golden Rice 1

- contains  $\approx 1.6 \mu\text{g}$  provitamin A/g rice

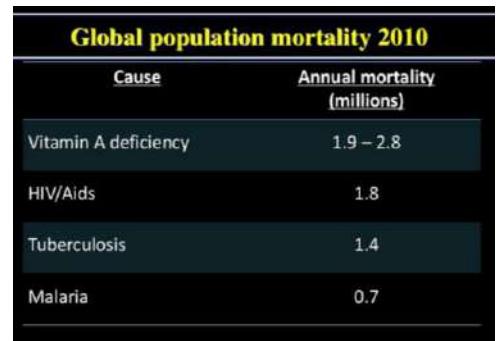
#### Golden Rice 2

- contains  $\approx 37.0 \mu\text{g}$  provitamin A/g rice



to cover 50% of their vitamin A demand, kids have to eat 72 g Golden Rice 2/day.

من امثلة المنتجات الناجحة التي تم تعديلاها وراثياً والمهندسة ايضاً



الوفيات الناجمة عن نقص فيتامين A تقدر باكثر من مليونين حالة سنوياً وتقوّق الوفيات الناجمة عن نقص الفيتامين الوفيات الناجمة عن مرض الايدز واسل او الدرن الرئوي والمalaria!

الثورة التي كانت ضد انتاج الرز الذهبي Golden rice انتهت بالتصويت لصالح انتاج هذا النوع بعد ان قام 15 شخص من دعاة السلام الاحضر بالتصويت لدعم الانتاج مما ادى إلى السماح لهذا النوع من الأرز المعدل وراثياً والمهندس ايضاً بأن يدخل الاسواق!

- فاز العلماء الثلاثة الذين قاموا بالتعديل الجيني للارز لانتاج الأرز الذهبي بجائزة براءة الاختراع للانسانيه من مكتب العلوم والتقنيات في البيت الابيض في عام 2015

## Appendix

**The Golden Rice project wins the Patents for Humanity Award 2015**

The White House Office of Science and Technology Policy and the U.S. Patent and Trademark Office (USPTO) have announced the winners of the 2015 recipients of the Patents for Humanity Award, among them the Golden Rice Project.

Patents for Humanity is a USPTO program that recognizes patent owners and licensees working to improve global health and living standards for underserved populations. The program advances the President's global development agenda by recognizing private sector leaders who bring life-saving technologies to those in need, while showing how patents are an integral part of tackling the world's challenges.

The award has been bestowed upon the Golden Rice Project, in particular to Prof Ingo Potrykus, Prof Peter Beyer, and Dr Adrian Dubock. The latter attended the official award ceremony on 20 April 2015, accompanied by Dr Rob Russell, a member of the

**PATENTS for HUMANITY**  
It's not just an invention.

**Golden Rice Humanitarian Board.**



Back in 2001, in a ground-breaking humanitarian licensing arrangement, the three applicants (with Dubock then working for Syngenta) arranged in a cashless transaction for the defined commercial rights in US patent US 7,838,749 (and related patents) to be transferred to Syngenta. The inventors retained rights to the carefully and generously defined humanitarian applications. Syngenta, in return for its commercial options acquired, became obligated to support the humanitarian and non-profit vision of the inventors, and the inventors' public sector licensees, rights to exploit any improvement, including as exemplified by patent application US20120042417 A1. Syngenta stated in 2004 that it had no continuing interest in commercial exploitation of the technology. Nevertheless, Syngenta's obligations to support the inventors and their Golden Rice humanitarian project remain in place.

**Golden Rice is an effective source of vitamin A**

**β-Carotene in Golden Rice is as good as β-carotene in oil at providing vitamin A to children**

August 2012. Researchers from USDA (Boston and Houston), Chinese institutions in Hunan, Beijing, and Hangzhou, and NIH (Bethesda), have determined that the β-carotene in Golden Rice is active in the body as β-carotene in oil and better than that in spinach at providing vitamin A to children. A bowl of ~100 to 150 g cooked Golden Rice (50 g dry weight) can provide ~60% of the Chinese Recommended Nutrient Intake of vitamin A for 6-year-old children. The paper, which describes the first clinical trial, has been published in the *American Journal of Clinical Nutrition*. And there is good reason to conduct these studies in China, considering the low-vitamin A status of a great proportion of Chinese children (see *Nutrition and Health Status Report*).

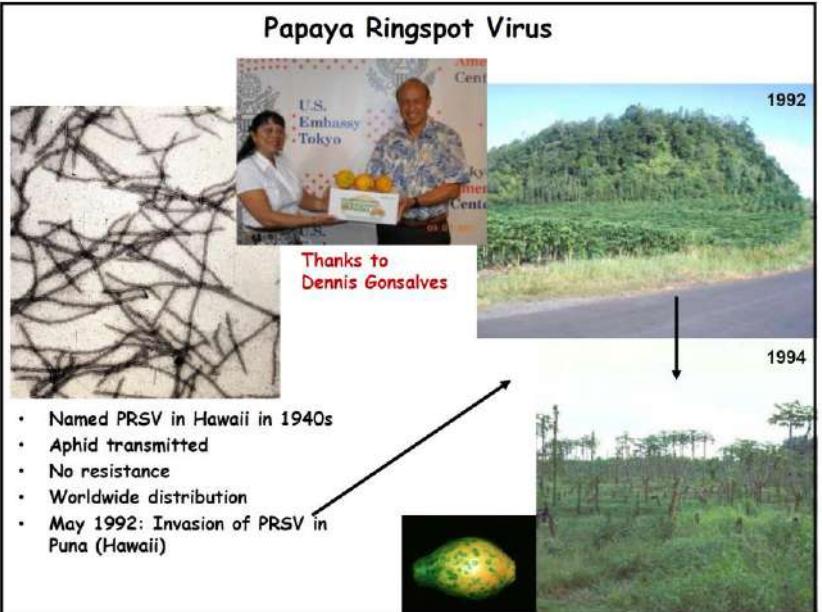
**Golden Rice has got what it takes**

Back in 2009, researchers were able to demonstrate that Golden Rice was an effective source of vitamin A. This investigation was done with a group of healthy adult volunteers in the USA. The study showed that the β-carotene contained in Golden Rice was highly available and easily taken up into the bloodstream by the human digestive system. While foodstuffs of plant origin are the major contributors of β-carotene in the diet, they are not absorbed from the diet for nutritional and economic reasons. And moreover, conversion of the provitamin A carotenoids contained in them is generally inefficient. Conversion factors for provitamin A carotenoids from various fruits is in the range of 13:1 for sweet potato, 1:1 for carrots, and between 10:1 and 1:1 for green leafy vegetables. With a conversion factor of 4:1 Golden Rice displays a comparatively very favourable conversion ratio. This study was published in the *American Journal of Clinical Nutrition* in 2009.

**Biotechnologie Seiten**

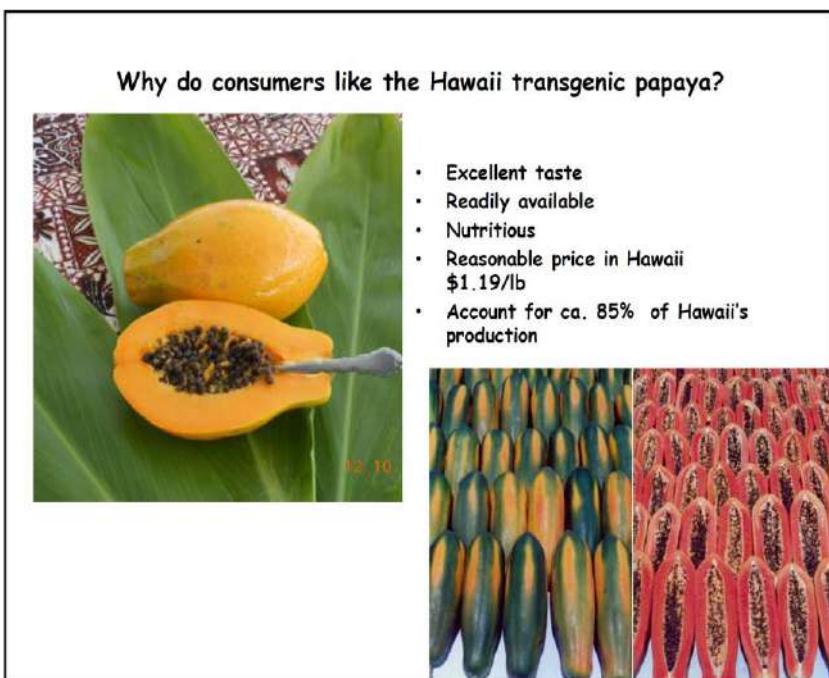
auf Deutsch

Folgen Sie diesem Link:



من امثلة المنتجات الناجحة التي تم تعديلها وراثيا في عام 1940 اصيبت البابايا بفيروس خطير ينتقل عن طريق الحشرات

- لاتوجد نباتات مقاومة للمرض
- انتشر المرض وقضى على محصول البابايا بالكامل
- تمكن الدكتور Dennis Gonsalves من تعديل البابايا لمقاومة الفايروس PRSV
- احب المزارعون البابايا المعدلة اكثر لجودتها
- تميزت البابايا المنتجة بجودة الطعم كذلك وقيمتها الغذائية العالية
- اصبح سعر البابايا ارخص سعر وفي متداول الجميع



## الجيل الثالث من المنتجات النباتية الم الهندسة وراثيا

### 2. نباتات ذات محتويات محسنة Improved ingredients

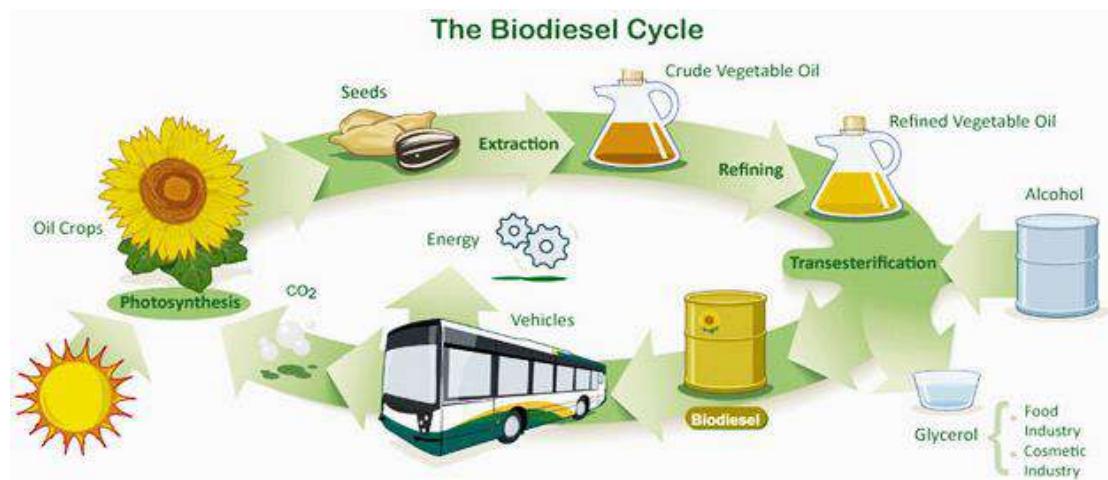
لتحسين تغذية الحيوانات أو الإنسان عن طريق رفع محتواها من الأحماض الأساسية أو تسهيل عملية الهضم.

### 3. نباتات ذات منتجات صناعية Industrial products

عن طريق تعديل محتواها من الزيوت أو الأحماض الدهنية أو الكربوهيدرات أو تقليل نسبة الجبن لصناعة الورق. أوتعديل النباتات لإستخدامها في صناعة البلاستيك أو الوقود الحيوي أو الأنزيمات الصناعية.

### 4. نباتات ذات محتويات صيدلانية دوائية Pharmaceutical compounds

انتاج نباتات ذات قيمة دوائية لصحة الإنسان والحيوان. كأنتاج نباتات تحتوي مضادات حيوية أو لقاحات علاج او مصل البروتين.



# الجيل الثالث من المنتجات النباتية المهندسة وراثيا

علاجات اولية او وسيط علاجي



Parental therapeutics  
and pharmaceutical  
intermediates



Industrial proteins and  
enzymes

بروتينات مصنعة او انزيمات



Monoclonal antibodies

أجسام مضادة



Biopolymers



Antigens for edible  
vaccines

بوليمرات او بلاستيك مصدره نباتي

انتيجينات او لقاحات قابلة للأكل

## الجيل الثالث من المنتجات النباتية المهندسة وراثيا

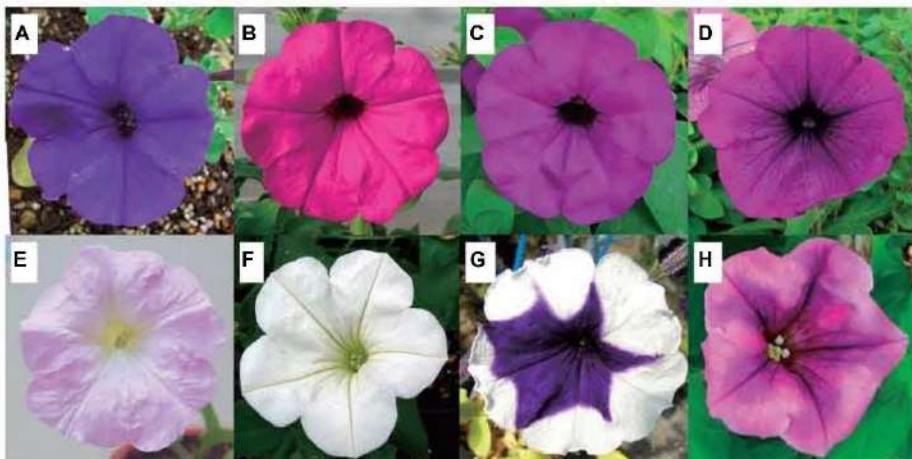
### 5. نباتات تنظف البيئة من الملوثات كالمعادن الثقيلة او المبيدات في التربة الماء Phytoremediation

يتم تطوير وهندسة النباتات بحيث تمتص السموم والملوثات في التربة او الماء دون ان تتأثر بل من الممكن جدا ان تنمو طبيعيا وتقوم بتكسير المواد السامة وتحويلها إلى أخرى غير ضارة

### 6. نباتات زينة معدلة وراثيا Modifications ornamentals

عن طريق تعديل لون الأزهار بألوان غير معروفة او احداث تغيير في زمن النمو او حجم النبات ومقاومته للامراض.

Petunia and flower-color mutants by ion beam irradiation

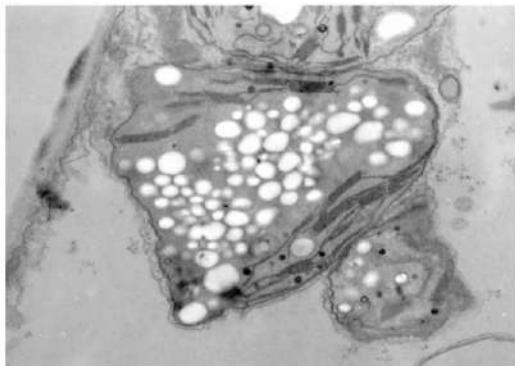




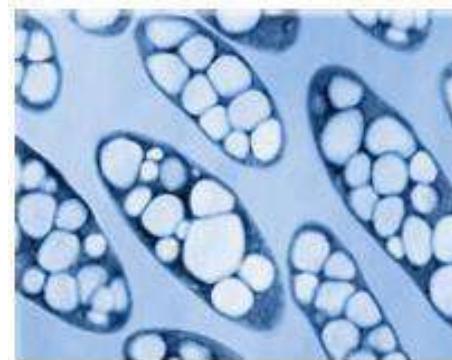
لحل قضية البلاستيك الذي يتراكم الالاف السنين ويسبب تلوث البيئة والقضاء على العديد من الكائنات الحية.

تم انتاج بلاستيك قابل للتحلل يسمى **polyhydroxyalkanoates** (PHAs) من بكتيريا **Alcaligenes eutrophus** ويتميز المنتج بجودة عالية ولكن تكلفة انتاجه كذلك عالية جدا.

تم اضافة الجين لنبات *Arapidopsis* للتراكم حبيبات البلاستيك في البلاستيدات الخضراء وتعطي 14% من وزن النبات الجاف!

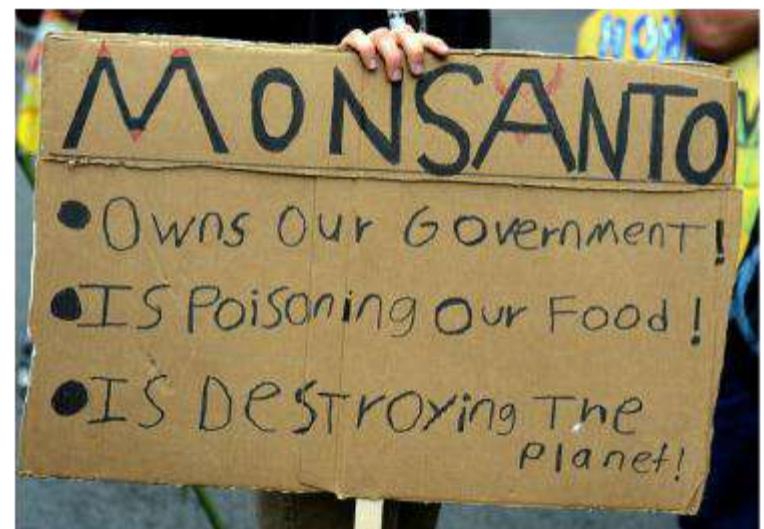
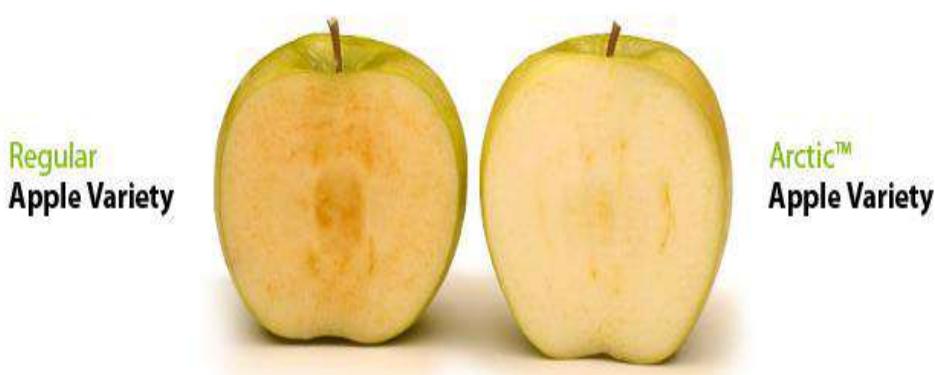


Expression of the *phbA*, *phbB* and *phbC* genes of *A. Eutrophus* (fused to a transit peptide) in plastids of *Arabidopsis* resulted in an accumulation of PHB grains in the plastids of the transgenic plants (about 14% dry weight)



## • حقائق عن الهندسة الوراثية للنباتات:

- تزايدت في السنوات الأخيرة نسبة الأراضي المزروعة بنباتات مهندسة وراثياً في الدول النامية أكثر من الدول المتقدمة.
- أعلى النباتات المهندسة وراثياً هي الصويا تليها الذرة ثم القطن ثم نبات الكانولا.
- معظم النباتات المهندسة مقاومة لمبيدات الحشائش تليها نباتات بصفتين مقاومة للمبيدات والحشرات معاً ثم نباتات مقاومة للحشرات.
- من أمثلة الجينات المستخدمة في النباتات المهندسة وراثياً مقاومة للمبيدات الحشائش, BASTA®, Roundup®, glyphosate وتعتبر المادة الفعالة فيها مقاومة لمادة LibertyLink.
- معظم الأغذية الموجودة في الأسواق تحتوي نسبة من مادة glyphosate لذلك اتجه الكثير من الناس في الدول المتقدمة إلى مقاطعة الأغذية المهندسة أو غير المصنفة والتوجه إلى المواد الغذائية العضوية Organic Food.



# Top 10 genetically modified foods



Corn



Soy



Cottonseed



Papaya



Rice



Rapeseed  
(Canola)



Potatoes



Tomatoes



Dairy products



Peas

# هل النباتات المهندسة مفيدة أم ضارة؟

Conventional Corn



Genetically Modified Corn



- [no benefits detected]

- Requires 6% less pesticide
- Produces enough calories to feed 88 million people more per year
- Produces 7.6% higher yield
- Increased farmer income by \$44.1 billion (1996-2007)

**CONVENTIONAL STRAWBERRY**



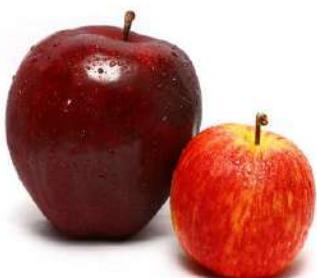
LIVE LOVE FRUIT

**ORGANIC STRAWBERRY**



Ingredients: Captan, Pyraclostrobin, Boscalid, Tetrahydraphthalimide, Myclobutanil, Pyrimethanil, Fludioxonil, Bifenthrin, Malathion, Fenhexamid, Cyprodinil, Carbenazim, Malaoxon, Azoxystrobin, Methomyl, Quinoxyfen, Fenpropothrin, Acetamiprid, Propiconazole, Bifenazate, Thiamethoxam, Spinosad A, Methoxyfenozide, Triflumizole, Dichlorvos, Hexythiazox, Metalaxyl, Propiconazole II, Thiabendazole, Spinosad D, Imidacloprid, Endosulfan sulfate, Propiconazole I, Iprodione, Piperonyl butoxide, Endosulfan II, Chlorpyrifos, Carbaryl, Pyriproxyfen, Endosulfan I, 1-Naphthol, Acephate, Clothianidin, Azinphos methyl, Naled, Cyhalothrin, Dicloran, Folpet, Tebuconazole, Fenbuconazole, Propargite, Dimethoate, Heptachlor epoxide, Diazinon

Ingredients: Strawberry



## ما هي التعقيدات التي قد تحدث للجينات عند زراعة المحاصيل للنباتات المعدلة الوراثية؟

- تزاوج النباتات المتفوقة جنسياً بدون مراقبة والتعدي على مزارع النباتات العضوية عن طريق انتقال حبوب اللقاح عبر الرياح لمسافات كبيرة ويحدث ذلك فقط في حالة الأزهار في وقت واحد!
- انتقال الجينات المعدلة من النبات المعدل إلى الأعشاب الضارة في الحقل والخوف الأكبر هو انتقال الجين المضاد لمبيدات العشبية للاعشاب وهو امر نادر الحدوث!
- النباتات المعدلة وراثياً والمقاومة للحشرات قد تمتد إلى نطاق خارج المكان المخصص لها وتنتشر مما يقلل من مساحة النباتات العضوية.



## Transgenic pollen harms monarch larvae

John E. Losey<sup>1</sup>, Linda S. Rayor<sup>1</sup> & Maureen E. Carter<sup>1</sup>

Although plants transformed with genetic material from the bacterium *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) are generally thought to have negligible impact on non-target organisms<sup>1</sup>, *Bt* corn plants might represent a risk because most hybrids express the *Bt* toxin in pollen<sup>2</sup>, and corn pollen is dispersed over at least 60 metres by wind<sup>3</sup>. Corn pollen is deposited on other plants near corn fields and can be ingested by the non-target organisms that consume these plants. In a laboratory assay we found that larvae of the monarch butterfly, *Danaus plexippus*, reared on milkweed leaves dusted with pollen from *Bt* corn, ate less, grew more slowly and suffered higher mortality than larvae reared on leaves dusted with untransformed corn pollen or on leaves without pollen.

لُوْحَظَ أَنَّ يرقات فراشة مونارك monarch والتي تتغذى على أوراق نبات الميلكويـد milkweed والذي علقت به بقايا حبوب اللقاح الناتجة عن النباتات المهندسة وراثياً والتي تحتوي على جين مقاومة الحشرات *Bt* تأكل بدرجة أقل وتنمو ببطء شديد!

ظهر البحث في عام 1999 وتعاقبت الدراسات التي تتفى ذلك كل الدراسات اللاحقة لم تؤكـد وجود علاقـة أو تأثير للنبـاتـاتـ المـهـنـدـسـةـ وـرـاثـيـاـ بـمـعـدـلـ الـوـفـاةـ لـدـيـ فـراـشـةـ مـونـارـكـ.

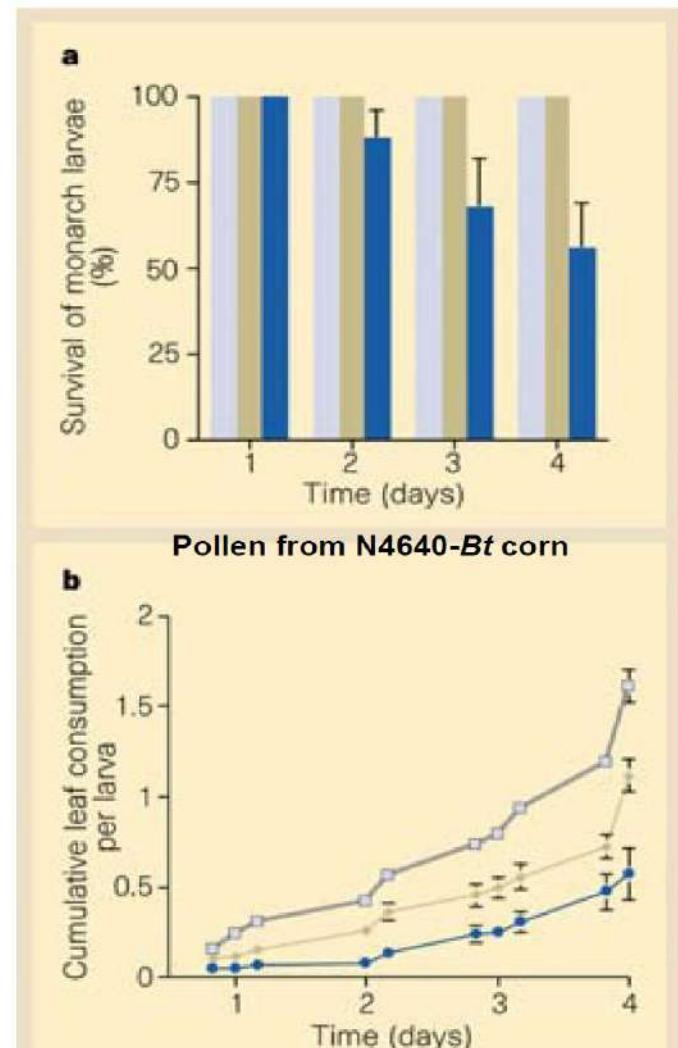


FIGURE 1. Survival and leaf consumption of second- to third-instar monarch larvae on each of three milkweed leaf treatments: leaves with no pollen (light blue), leaves treated with untransformed corn pollen (green) and leaves dusted with pollen from *Bt* corn (dark blue).



**Can butterflies be harmed by genetically modified Bt maize?**

**“The pollen quantities that led to higher mortality rates in caterpillars in the laboratory were not detected in the field.” (2011)**

<http://www.gmo-safety.eu/results/1346.butterflies-genetically-bt-maize.html>



**“Genetically modified Bt maize: No impact on insect communities - but plant varieties, weather and farming methods affect the maize ecosystem.” (2012)**

<http://www.gmo-safety.eu/results/1379.bt-maize-impact-ecosystem-research-results.html>



**Effects of Bt maize containing three Bt proteins on earthworms?**

**“Bt maize: Not a problem for earthworms” (2012)**

<http://www.gmo-safety.eu/database/1041.effects-maize-containing-three-proteins-earthworms.html>

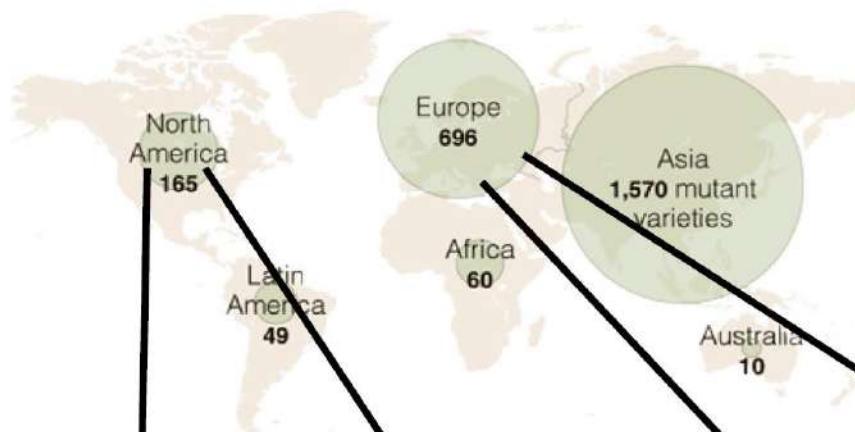


**Does genetically modified Bt maize pose a risk to honeybees?**

**“We did not find any evidence of direct toxic effects on honeybees, but there is a need for further research.” (2013)**

<http://www.gmo-safety.eu/results/1428.interview-haertel-results-bees.html>

يوجد أكثر من 2500 نوع من النباتات تمت إنتاجها بالطفرات الوراثية  
وتحتل النباتات المنتجة بواسطة الأشعاع المؤين مثل أشعة جاما ثلثي  
النباتات المعدلة!



Source: FA.O./I.A.E.A. Mutant Variety Database

27. August 2007

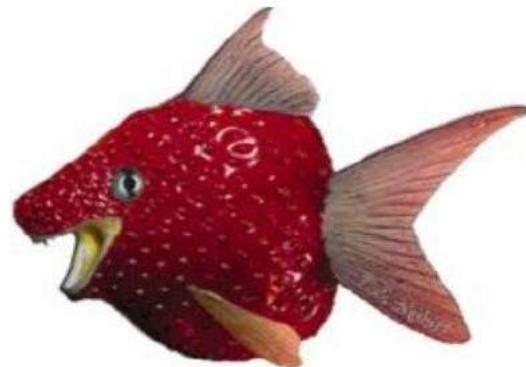


## الخلاصة

- التقنيات الخضراء في انتاج وتربيه النباتات ماهي إلا الشكل الحديث من الزراعة العصرية.. تعتبر اكثرا من من الزراعة التقليدية.
- تقدم التقنيات الخضراء منتجات مفيدة جدا للكائنات الحية ولكن توجد مخاطر كذلك لهذه المنتجات.
- الموافقة على اي نبات مهندس وراثيا لابد أن يخضع للتقييم والرقابة حتى يتم التأكد من خلوه من المواد الضارة او التأثير الضار على الإنسان او البيئة والحيوانات.
- لابد أن يتم التوضيح فيما إذا كان المنتج يحوي او لا يحوي مواد مهندسة وراثيا ضمنا لشفافية و لإعطاء المستهلك حرية الخيار.
- لابد من تعزيز الحوار بين العلماء والمنتجين للمواد المهندسة وراثيا والعموم من المستهلكين لإيضاح العديد من التساؤلات والذي لم يتم حتى هذه اللحظة.

## Strawberries with fish genes?

Anti-freeze proteins in strawberry  
and tomato plants



**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**

**المحاضرة العاشرة**

## كيف يتم التعديل الجيني او الهندسة الوراثية؟

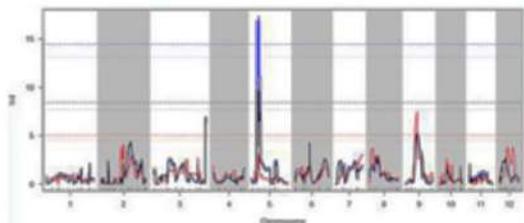
اولا: يتم تحديد الصفة المرغوبه بها ولنفرض انها لون الأزهار البنفسجي

ثانيا: يتم عزل الحمض النووي DNA من خلايا النبات او الحيوان ومن ثم تحديد التتابع للأحرف في الحمض النووي Genome والخاص بالجينات جميعاً والذي يسمى الجينوم DNA sequencing

ثالثا: يتم فحص كل منطقة جينية للتعرف على المنطقة المسئولة عن الصفة المرغوبة ولنفرض انها لون الأزهار البنفسجي.

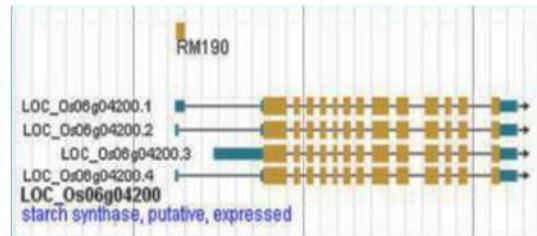
رابعا: تسمى عملية ربط الصفة المطلوبة بالجين الموجود في الجينوم لكاين حي معين بالخريطة الجينية Genetic mapping وعند معرفة موقع الجين وايداع البيانات في الموقع العام لبيانات الجينوم مثل NCBI

ومن الممكن لأي أحد في العالم ان يقوم بتصنيع المنطقة الجينية الخاصة بالصفة (بواسطة جهاز البلمرة المتسلسل PCR) ثم نقلها لأي كائن حي.



Genetic maps help to locate genes and provide molecular markers for selection.

Gene discovery provides knowledge of genetic mechanisms and interactions.



## الاسباب الرئيسية للتعديل الجيني

- لتحسين فعالية الأيض في النبات والذي له علاقة بتغذية النبات، طوله وحجمه
- لتخفيض بعض العقبات البيئية مثل الحرارة او البرد و الجفاف وكذلك مقاومة الآفات الزراعية
- تغيير طبيعة المحصول مثل انتاج نباتات ذات طبيعة علاجية او قيمة تصنيعية مثل البوليمرات القابلة للتحلل او الوقود الحيوي

## النباتات المهندسة تحت التجريب والإنتاج تقع تحت عدة فئات من حيث الإستهلاك

- منتجات تخدم المزارعين ( مقاومة الآفات مثل الحشرات والامراض - التخلص من الاعشاب الضارة-تحسين التغذية والاستفادة من العناصر الغذائية في التربة )
- منتجات تقاوم الإجهاد: الصقيع-الجفاف-الملوحة-الإنتاج المبكر او النمو الجيد رغم الظروف القاسية
- منتجات حسب طلب المستهلك: النكهة-اللون-القيمة الغذائية-وجود الفيتامينات ومدة الحفظ بعد حصاد التمار
- منتجات بمواصفات تصنيعية: زيوت معدلة-وكربوهيدرات وبروتينات معدلة حسب الطلب

## معايير التعديل الجيني

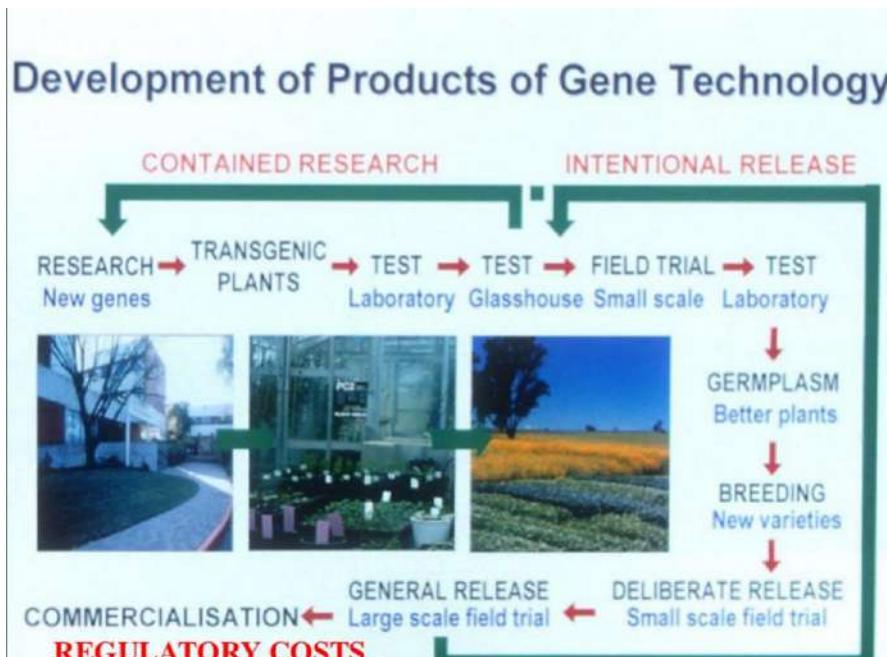
- معرفة وعزل الجين بحيث يحمل مواصفات و وظيفة معلومة ومعروفة
- إدخال الجين المعزول لـكائن آخر بحيث يتم تحسين صفات الكائن المعدل الناتج
- السلالة المعدلة وراثياً لابد ان يكون من السهل التعرف عليها والتحقق من الصفات المضافة لها
- لا توجد مفاجآت من التعديل الوراثي الناتج و تعبير جيني لصفات أخرى نتيجة التفاعل مع البيئة او الجينات المضافة كما هو الحال في عملية التهجين.

التعديل الجيني المثالي يحمل المواصفات التالية

- من الممكن تطبيقه على اي كائن حي
- ينتج نبات او حيوان خصب وقابل للتزاوج او كائنات دقيقة قابلة للتکاثر
- يتمتع بفعالية عالية
- يحمل نسخة واحدة من الجين المدخل عن طريق التعديل
- الجين المعدل ثابت التعبير مع مرور الزمن ومرور الاجيال ويتبع قاعدة مندل بالوراثة
- لا يوجد اي تغيير في الجينات الاساسية التي يحيطها الكائن الحي المعدل

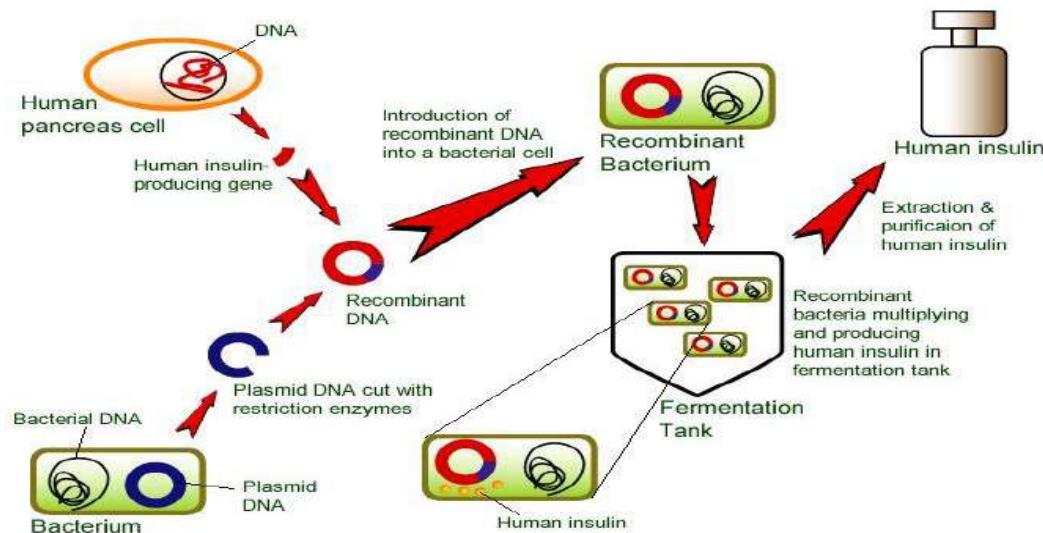
## عملية التعديل الجيني من المختبر إلى السوق للنباتات

- يتم فحص المنتجات من حيث السمية - القيمة الغذائية- التركيب الكيميائي والمواد المثيرة للحساسية
- ويتم تجريب المواد الغذائية على حيوانات التجارب
- يتم توصيف الجين المعدل و تفاعلاته في الكائن الحي المعدل والجينوم كاملا
- دراسة العوامل البيئية المحيطة به والتأثير عليها يتم زراعته أول في البيت المحمي ثم حقل صغير ثم مزرعة اكبر
- فحص البدور الناتجة
- تزواج المنتج مع فصائل أخرى
- اطلاق المنتج على مستوى صغير ومراقبته
- اطلاق المنتج على مستوى كبير بعد اقراره
- يتم وضع ملصق في الدول التي تطلب ذلك



# احد تطبيقات الهندسة الوراثية انتاج الانسولين البشري بـاستخدام البكتيريا

- تم عزل الجين المسؤول عن انتاج الانسولين من الحمض النووي البشري DNA
- ثم يتم وضعه بداخل البلازميد البكتيري Plasmid بـاستخدام انزيمات القطع واللصق
- يتم إدخال البلازميد إلى الخلية البكتيرية مثل E. coli
- يتم تحضير البكتيريا في ظروف مناسبة من الحرارة والمواد الغذائية ومتطلبات النمو.
- تتكاثر البكتيريا وبداخلها البلازميد ملابين الخلايا تحمل كل خلية البلازميد المضاف والذي يحمل جين الانسولين
- يتم جمع الخلايا البكتيرية بعد تمام نموها بعد 24 ساعة تقريبا
- يستخلص الانسولين وينقى من الخلايا البكتيرية ويعقم ثم يجهز في ابر او علب طبية للمستهلك.



# التعديل الوراثي بطريقة التحرير الجيني Gene editing

يتم إجراء التحرير الجيني بإنزيمات النيكليلاز المعدلة وهي مجموعة من تقنيات التعديل الجيني من خلال "إعادة كتابة المادة الوراثية" لأي كائن حي وتم تطبيقها على النبات والحيوان والخميرة وهي في أول التطبيق على الإنسان. و تعتبر هذه التقنية أكثر دقة بكثير من التقنيات السابقة للهندسة الوراثية ومن أشهر أدواتها

.1 Zinc Finger Nucleases (ZFNs)

.2 Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALENs)

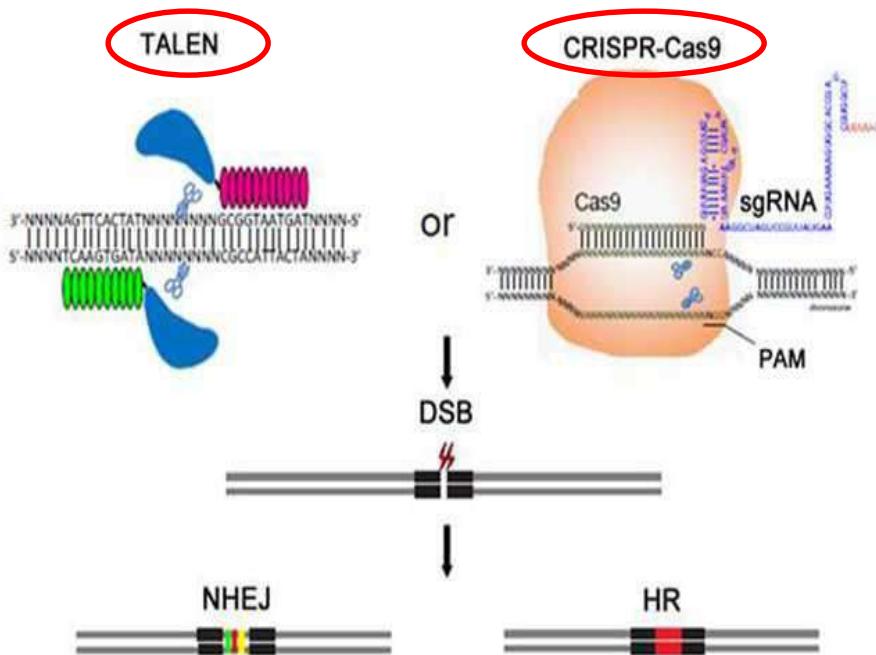
.3 Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeat System (CRISPR)

.4 ميغا نوكلييز (Meganuclease).

أدوات التحرير الجيني مثل كريسبير اكتشفت 1987 بواسطة فريق أبحاث ياباني حيث تعلم كآلية دفاع في البكتيريا تحميها من الفيروس، حيث تقوم البكتيريا بنسخ ودمج شرائح من الحمض النووي الغريب في الجينوم الخاص بها على أنها "فواصل" بين تكرارات الحمض النووي القصيرة في كريسبير.

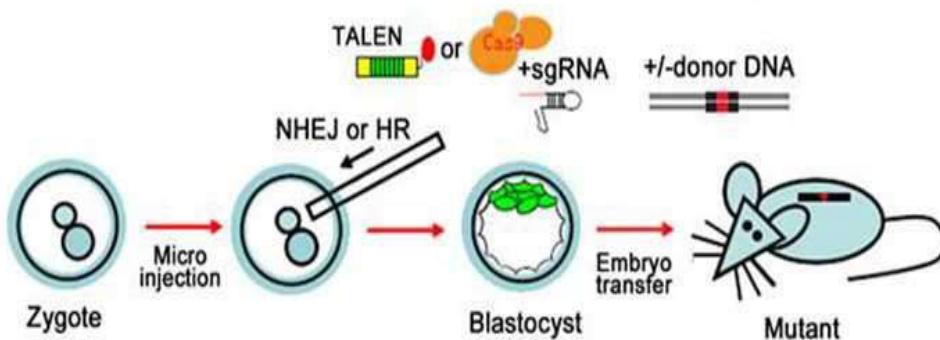
هذه الفواصل تدعم استجابة البكتيريا المناعية من خلال تقديم نموذج لجزئيات الحمض النووي الغريب لتحديد واستهداف نفس تسلسل الحمض النووي في حالة العدوى الفيروسية في المستقبل.

## Overview of genome editing by TALEN and CRISPR-Cas9



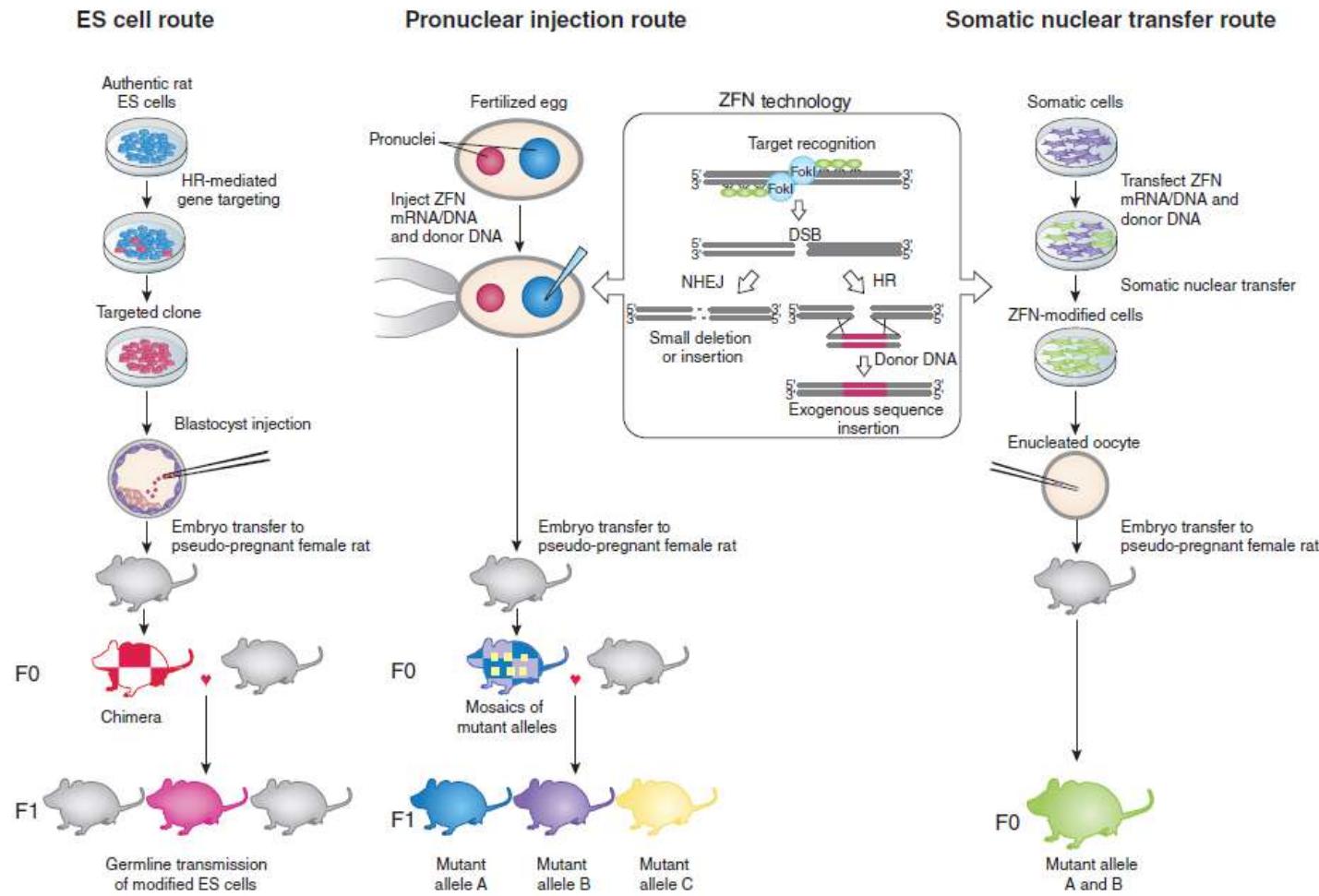
تحرير المادة الوراثية بقص الجين المراد تعديله واضافة جين بديل للمادة الوراثية بدقة شديدة وفي هذه التقنية لا يوجد حاجة لإضافة البكتيريا او الناقل ولكن ينبغي تصميم الإنزيم ومنطقة الإلتحام بالجين المراد تغييره بدقة شديدة حتى يتم تعديله.

## One-step generation of mice with genome modifications

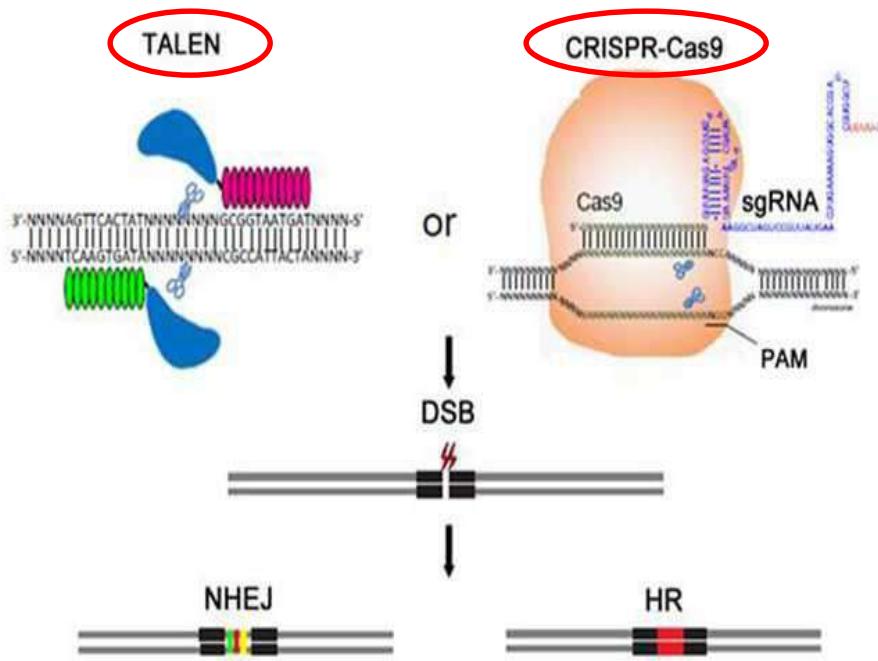


## طرق التعديل الجيني بغرض انتاج كائن معدل او خالي من مرض جيني :

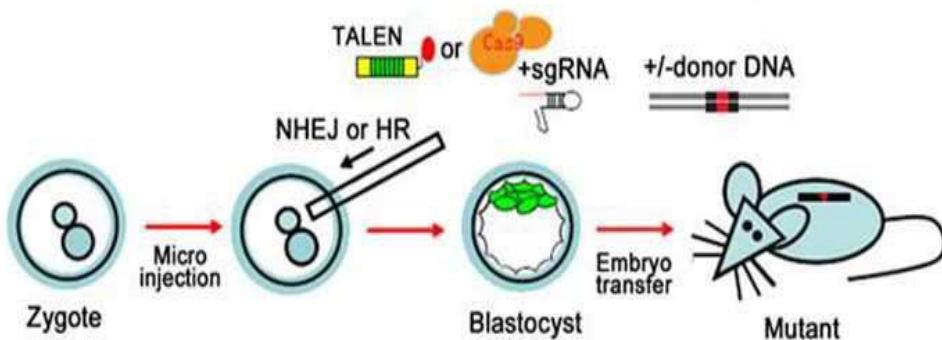
- .1 نقل الخلايا الجسدية المعدلة جينياً للأم حاضنة.
- .2 حقن الزيجوت بالمادة الوراثية المعدلة ثم نقلها للأم حاضنة
- .3 حقن الخلايا الجنينية في الكيس الجنيني للأم الحاضنة.



## Overview of genome editing by TALEN and CRISPR-Cas9



### One-step generation of mice with genome modifications



يمكن لأدوات التحرير الجيني عمل مأيلٍ:

1.

**حذف جين:** يمكن حذف الجينات غير المرغوب فيها من الجينوم، مما يسمح للباحثين بدراسة الوظائف المحددة لهذه الجينات والتعرف على ما يحدث للخلية عند إلغاء هذه الجينات من الجينوم.

2.

**إضافة جين جديد:** يمكن إضافة الجينات المرغوبة إلى الجينوم، مما يسمح للباحثين بدراسة وظائفها داخل الخلايا، ويمكن لهذه الجينات أيضاً إضافة وظائف جديدة إلى الخلية.

3.

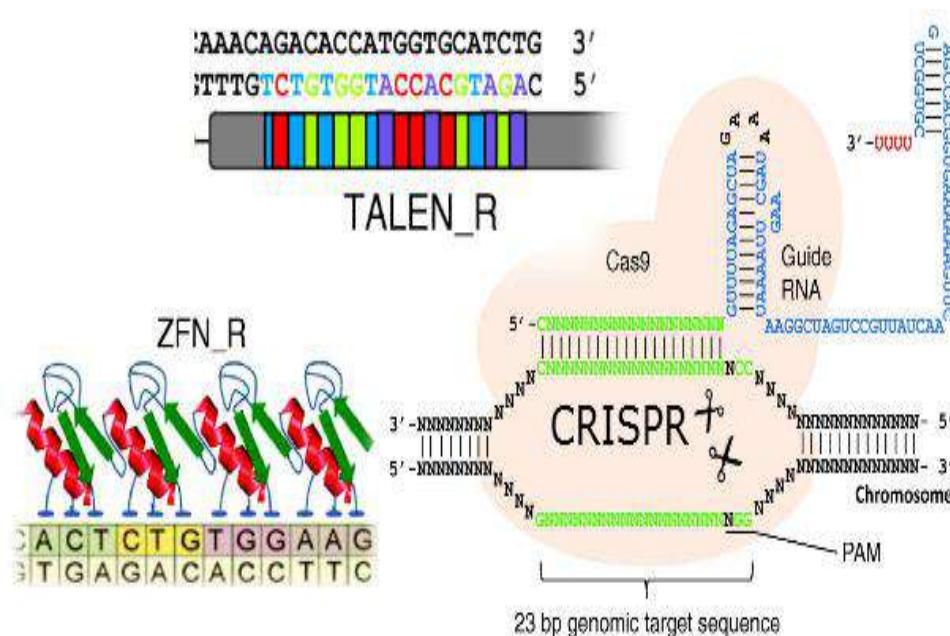
**تفعيل الجينات الميتة:** الجينات التي تعتبر ضرورية للوظائف المختلفة ولكنها لم تعد تعمل.

4.

**السيطرة على مستوى نشاط الجينات:** الجينات النشطة أكثر من المعتاد يمكن السيطرة عليها لتنتج فقط كمية مناسبة من البروتينات، والتي سوف تساعد على حفظ التوازن داخل الخلية في ظل الظروف المطلوبة.

تم حل العديد من المشاكل الناجمة عن النباتات المهندسة وراثياً بعدة طرق

- وتسى هذه **الطريقة التحرير الجيني** **Gene editing**
  - تقنية التعديل الجيني الحديثة باستخدام انزيمات قطع الجين المراد استبداله واضافة الجين المطلوب بدون جينات مضادات حيوية او جينات التبليغ او حتى استخدام الناقل Vector
  - انتاج نباتات معدلة وراثيا ولكن عقيمة لانتاج حبوب اللقاح وبالتالي لا تقوم بتلقيح نباتات اخرى مما يتسبب في نقل الصفات الى النباتات العضوية.
  - تجنب استخدام جينات مقاومة المضادات الحيوية والذي قد ينتج عنها بكتيريا مقاومة للمضادات وتكون ممرضة.



# Zinc Finger Nucleases .1 (ZFNs)

## Transcription Activator-Like .2 Effector Nucleases (TALENs)

# Clustered, Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat System (CRISPR)

## التعديل الجيني للبعوض

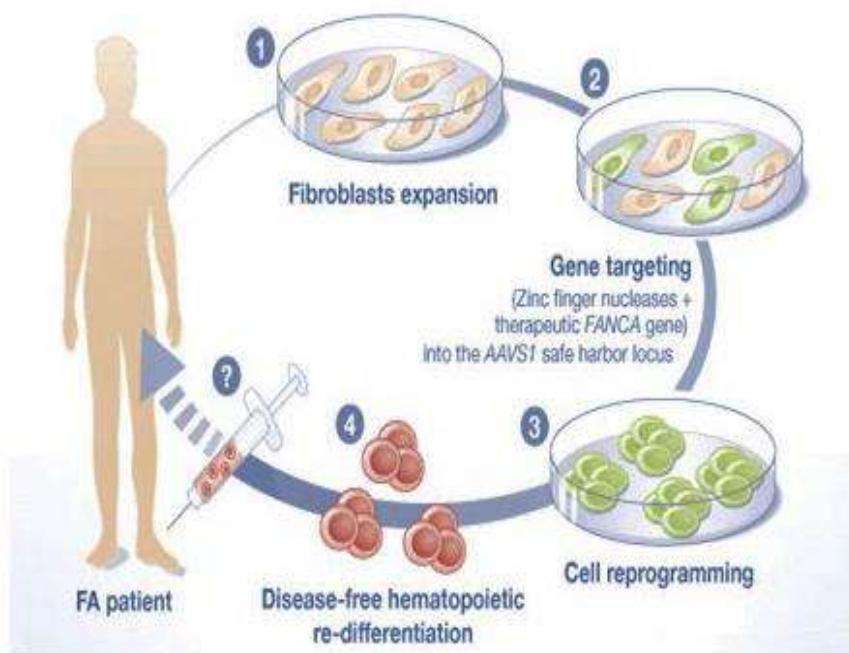
وفقاً لإحصائيات منظمة الصحة العالمية لعام 2015

يصاب سنوياً حوالي 212 مليون شخص بالملاريا، و يؤدي ذلك إلى وفاة 429 ألف شخص. في ديسمبر عام 2015، أعلن الباحثون لمجلة *Nature* أنهم حددوا ثلاثة جينات لتقليل خصوبة إناث البعوض يمكن استهدافها.

وأن (كريسبير) بإمكانها أن تعمل وتستهدف على الأقل واحداً من هذه الجينات وبالتالي تنتج بعوضات معدلة جينياً لا يمكنها التكاثر ونشر الملاريا.



من الممكن استخدام أدوات تحرير وتعديل الجينات مثل CRISPR/CAS9 لتصحيح احرف الحمض النووي DNA الناجمة عن طفرة وراثية تسببت بمرض معين. و يتم ذلك بأخذ الخلية الجذعية للانسان البالغ وتحrir الحمض النووي فيها ثم أعادتها للأنسان وبذلك يتم معالجة عدة امراض ناجمة عن خلل جيني مثل الانيميا او خل في المناعة مثل الايدز HIV



<http://embomolmed.embopress.org/content/6/6/835.long>

## علاج مرض فقر الدم المنجلي

تم اخذ خلايا من نخاع عظام المريض وتعديلها جينياً بأحد أدوات التعديل الجيني (التحريك الجيني)

ثم استخدام ناقل فيروسي lentiviral لنقل الجين السليم عبر خلايا نخاع العظم Hematopoietic stem cells للمرضى نفسه ومراقبته بعد الحقن.

لوحظ بعد 15 شهر، ان نسبة الخلايا السليمة لكريات الدم الحمراء 50% ما زالت مرتفعة ولم ترتفع نسبة كريات الدم الحمراء المتطرفة.

## Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease

Jean-Antoine Ribeil, M.D., Ph.D., Salima Hacein-Bey-Abina, Pharm.D., Ph.D., Emmanuel Payen, Ph.D., Alessandra Magnani, M.D., Ph.D., Michaela Semeraro, M.D., Ph.D., Elisa Magrin, Ph.D., Laure Caccavelli, Ph.D., Benedicte Neven, M.D., Ph.D., Philippe Bourget, Pharm.D., Ph.D., Wassim El Nemer, Ph.D., Pablo Bartolucci, M.D., Ph.D., Leslie Weber, M.Sc., Hervé Puy, M.D., Ph.D., Jean-François Meritet, Ph.D., David Grevent, M.D., Yves Beuzard, M.D., Stany Chrétien, Ph.D., Thibaud Lefebvre, M.D., Robert W. Ross, M.D., Olivier Negre, Ph.D., Gabor Veres, Ph.D., Laura Sandler, M.P.H., Sandeep Soni, M.D., Mariane de Montalembert, M.D., Ph.D., Stéphane Blanche, M.D., Philippe Leboulch, M.D., and Marina Cavazzana, M.D., Ph.D.

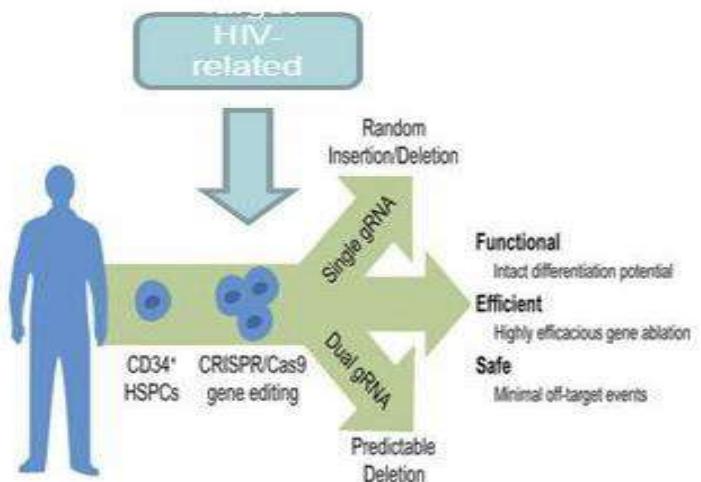
### SUMMARY

Sickle cell disease results from a homozygous missense mutation in the  $\beta$ -globin gene that causes polymerization of hemoglobin S. Gene therapy for patients with this disorder is complicated by the complex cellular abnormalities and challenges in achieving effective, persistent inhibition of polymerization of hemoglobin S. We describe our first patient treated with lentiviral vector-mediated addition of an antisickling  $\beta$ -globin gene into autologous hematopoietic stem cells. Adverse events were consistent with busulfan conditioning. Fifteen months after treatment, the level of therapeutic antisickling  $\beta$ -globin remained high (approximately 50% of  $\beta$ -like-globin chains) without recurrence of sickle crises and with correction of the biologic hallmarks of the disease. (Funded by Bluebird Bio and others; HGB-205 ClinicalTrials.gov number, NCT02151526.)

## علاج فيروس نقص المناعة البشرية

اعتمد أول تطبيق لتقنية التحرير الجيني في الإنسان حيث استخدمت فيه خلايا مُعدلة بواسطة أحد أدوات التحرير الجيني لعلاج 12 مريضاً بفيروس الإيدز نقص المناعة البشرية، استخدم الباحثون إنزيم نوكلييز الذي يقوم بقطع الجين المخصص لنوع من البروتين الموجود على الخلايا الثانية التي يستهدفها فيروس نقص المناعة البشرية، وذلك إثر إضافة الإنزيم للدم المستخلص من المرضى.

ثم عاود الفريق حقن تلك الخلايا في دم المرضى. ثم كانت النتائج المعلنة إيجابية، فقد شُفِّيَ نصف المشاركين في التجربة، وسُمح لهم بالتوقف عن تناول الأدوية المضادة للفيروسات. تم علاج أكثر من 70 شخصاً بواسطة التحرير الجيني.



## علاج تجريبي بواسطة أدوات التحرير الجيني لمرض داء هنتنغتون : (Huntington's)

تنتج هذه الحالة من خطأ جيني، يزداد الجين طولاً عن الطبيعي بمرور الوقت منتجًا بروتينين أطول من الشكل المعتاد، يسمى بروتين هنتنغتون (Huntingtin)، الذي يتحلل إلى شظايا أصغر وأكثر سمية تجتمع في الأعصاب، معطلةً من وظائفها.

يؤدي الخلل الجيني إلى تدهور الأعصاب بالمخ، طبقاً لما أوردته جمعية داء هنتنغتون في أمريكا. أعراض المرض تغيرات في الشخصية، واضطراب الحالة المزاجية، ومشية غير مستقرة، وعدم انتظام الحديث وصعوبة الكلام.

عام 2017، تمت تجربة العلاج الجيني على المرض في فئران الاختبارات، فقد عذلوها وراثياً بإدخال الجين المنتج لبروتين هنتنغتون البشري بدلاً من جين الفأر.

بعدما فعلوا ذلك، قل عدد الشظايا السامة في أدمغة الفئران، وبدأت الأعصاب في التعافي من جديد. استعادت الفئران المصابة بعض التحكم في الوظائف الحركية والتوازن وقوه القبضة.

بالرغم من أن أداء بعض الفئران المختبرة كان أقل من الفئران الطبيعية في بعض المهام، إلا أن النتائج أظهرت قدرة (كريسبير) على علاج هذه الحالة.

## ولادة طفل من ثلاثة آباء

- تعاني الأم من متلازمة نادرة في الميتوكوندريا تتسبب في وفاة اطفالها بعد الولادة او اثناء الحمل.
- بعد عشرين سنة من محاولة الانجاب دون جدوی تم الإستعانة بفريق طبي لحل المشكلة.
- تم إزالة النواة من امرأة متبرعة ليتبقى الحمض النووي للميتوكوندريا فقط ومن ثم أضيفت نواة مصدرها بوبيضة الأم ثم تم اخصابها بحيوان منوي من الأب. تم اختيار خلية مخصبة لجنين ذكر حتى لا يتم توريث الميتوكوندريا للأجيال القادمة. (**الميتوكوندريا تورث عن طريق الأم فقط**)
- تم زراعة الخلية المخصبة في رحم الأم
- بعد عدة أشهر ولدت طفل سليم تمام



الكيميراز (المخلوقات المدموجة الحمض النووي من أكثر من مصدر) هل هي وحش اسطورية أم أدوات بحثية؟

Chimeras: mythological beasts or useful research tools?

- الكيميراز Chimeras هي حيوانات تتركب خلاياها من مخلوقين او أكثر . وتم في المعمل عن طريق دمج الخلية الجذعية stem cells او الحمض النووي من مخلوق في جنين مخلوق آخر.
- في عام 1984 تم انتاج كميراز من الماعز والخرف حيث يحمل رأس ماعز وجسم خروف.
- في الوقت الحالي يقوم الباحثين بانتاج كميراز بين الإنسان والحيوان لدراسة الأمراض وطرق العلاج بإستخدام الخلايا الجذعية البشرية في أجنة الحيوانات.



## الكيميراز (المخلوقات المدموجة الحمض النووي من أكثر من مصدر) هل هي وحوش اسطورية أم أدوات بحثية؟ Chimeras: mythological beasts or useful research tools?

- وتهدف ابحاث الكيميراز البشرية الحيوانية مستقبلا لإنتاج حيوانات بأعضاء بشرية مثل القلب والكلية والكبد جاهزة للتبرع.
- في جامعة نفادة، تم إنتاج خروف يحتوي 80% من الأنسجة البشرية في الكبد والقلب والدماغ.
- في جامعة ستانفورد، تم إنتاج فئران يحتوي دماغها على 1% من الخلايا البشرية بإستخدام الخلايا الجذعية البشرية وحقنها في أجنة الفئران لدراسة الأمراض العصبية البشرية مثل باركنسون.
- القوانين والأنظمة ما زالت متأخرة وسط الجدل الأخلاقي لحيوانات الكيميراز.
- منعت كندا تجارب الكيميراز بين الحيوان والأنسان نهائيا.
- الجدل ما زال قائما بين منظمات حقوق الحيوان والأنسان فيما يخص الكيميراز!

**امثلة على الحيوانات التي تم تعديلها جينيا**

تتضمن هندسة الخلايا الحيوانية بحيث تنتج بروتينات قابلة للتسويق

كما تتضمن انتاج مواد مهمة اقتصاديا

### العجل المعدل وراثيا

بقر ينتج حليب به بروتين مضادات ومقويات للمناعة مثل اللاكتوفيرين lactoferrin والانترفيرون وهي مضادات الفيروسات

انتاج بقر خالي من بروتين البرايون prion المسبب لمرض جنون البقر

### الخروف المعدل وراثيا

ينتج صوف عالي الجودة

### الماعز المعدلة وراثيا

تحمل خلاياها مادة البلازمينوجين plasminogen المضادة لتجلط الدم

تنتج حليب به مادة خواص خيوط العنكبوت او حليب مضاد لبكتيريا الحمى المالطة

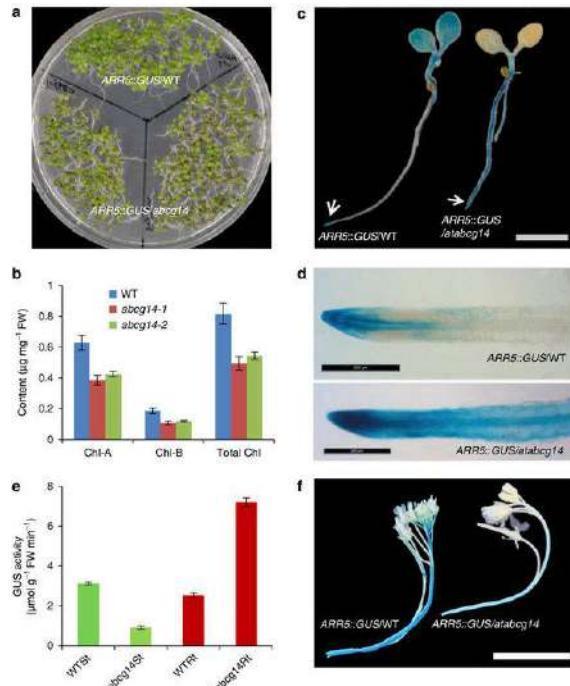
## كيف يتم قياس التعبير الجيني للنباتات او الكائنات المعدلة وراثيا؟

عن طريق الجينات المسماه reporter genes او جينات التبليغ عن التعبير! وهي جينات يتم وصلها بالجين المطلوب بحيث تعطي اشارة في حالة ظهور التعبير الجيني للجين المطلوب وبذلك يمكن قياس هذه الاشارة لمعرفة قوة التعبير الجيني

امثلة جينات التبليغ عن التعبير والتي يمكن قياسها:

1. جين انزيم بيتا جلوكورونيدايس وتم عزله من البكتيريا *E. coli*

$\beta$ -D- glucuronides gene (GUS) انزيم يقوم بتحليل مادة كيميائية  $\beta$ -glucuronidase gene (GUS) مضيء عند وجود تعبير جيني لجين المرغوب

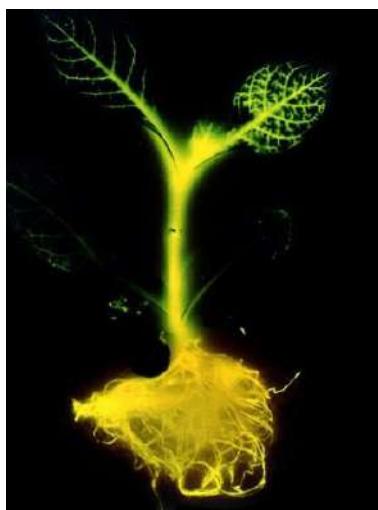


## كيف يتم قياس التعبير الجيني؟

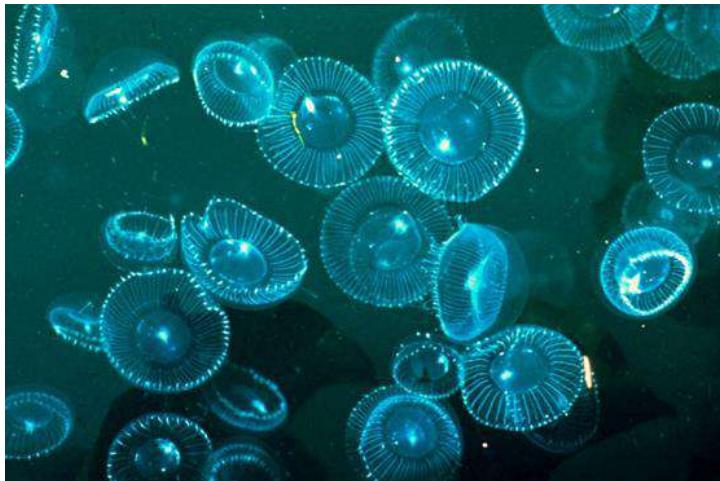


امثلة جينات التبليغ عن التعبير والتي يمكن قياسها:

2- جين لوسيفيراز **Vibrio Luciferase gene harveyi**,  
ويطلق هذا الجين الضوء نتيجة استجابته لمادتي luciferin and ATP بإستخدام إنزيم Luciferase



## كيف يتم قياس التعبير الجيني؟



امثلة جينات التبليغ عن التعبير والتي يمكن قياسها:

-3 Green fluorescent protein (GFP) البروتين الأخضر

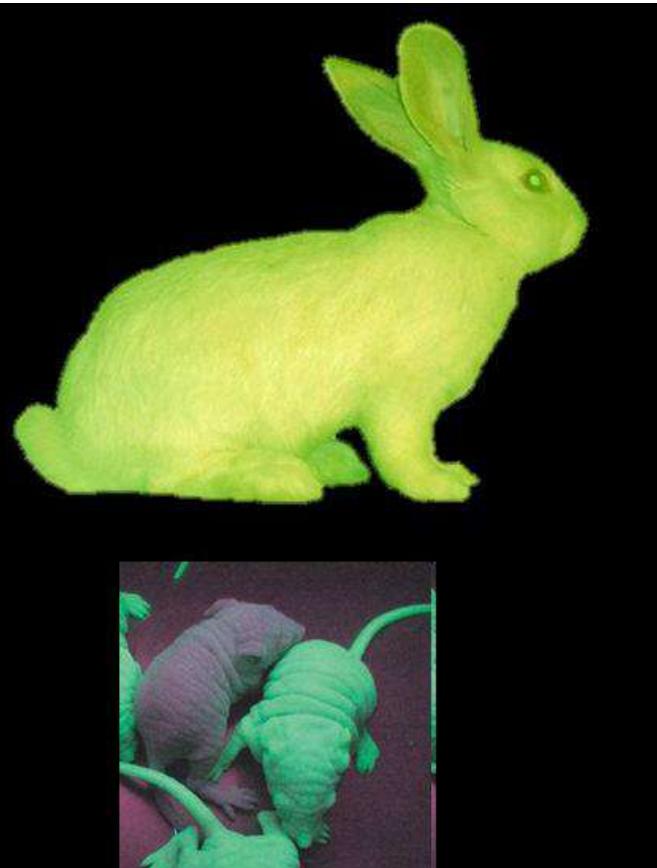
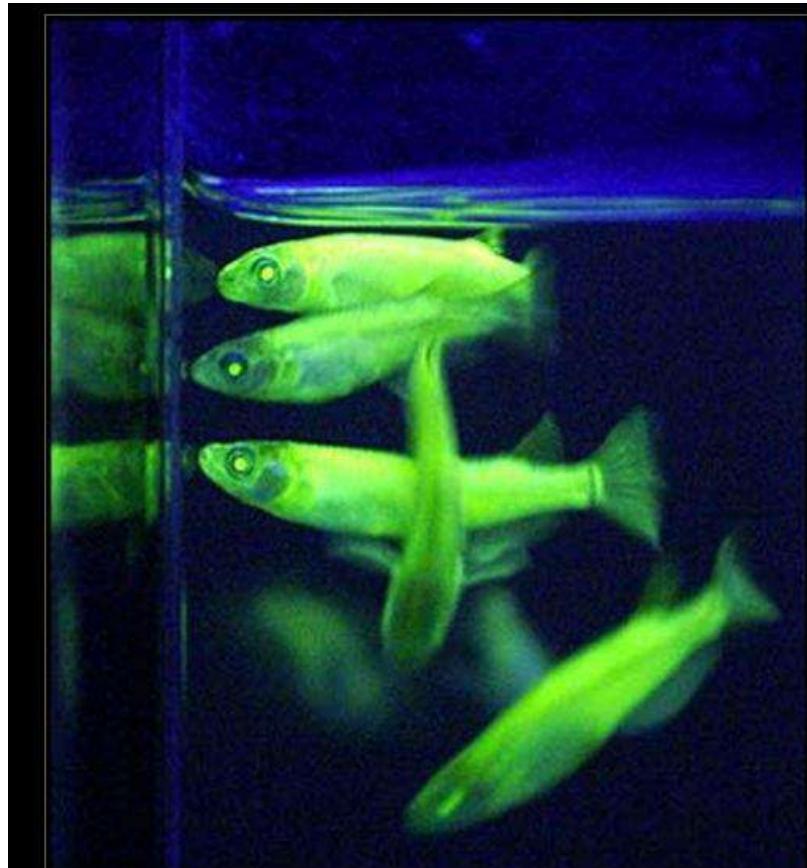
الفلورسيني

jellyfish *Aequorea victoria* ويتم عزل هذا البروتين من الحيوان البحري

ويتفاعل مع ايكورين aequorin لينتاج اللون المضيء



- توجد العديد من الكائنات الحية تم تعديلها جينيا و ادخال جينات التبليغ فيها لتعقب الصفات المعدلة وقياس شدة التعبير فيها



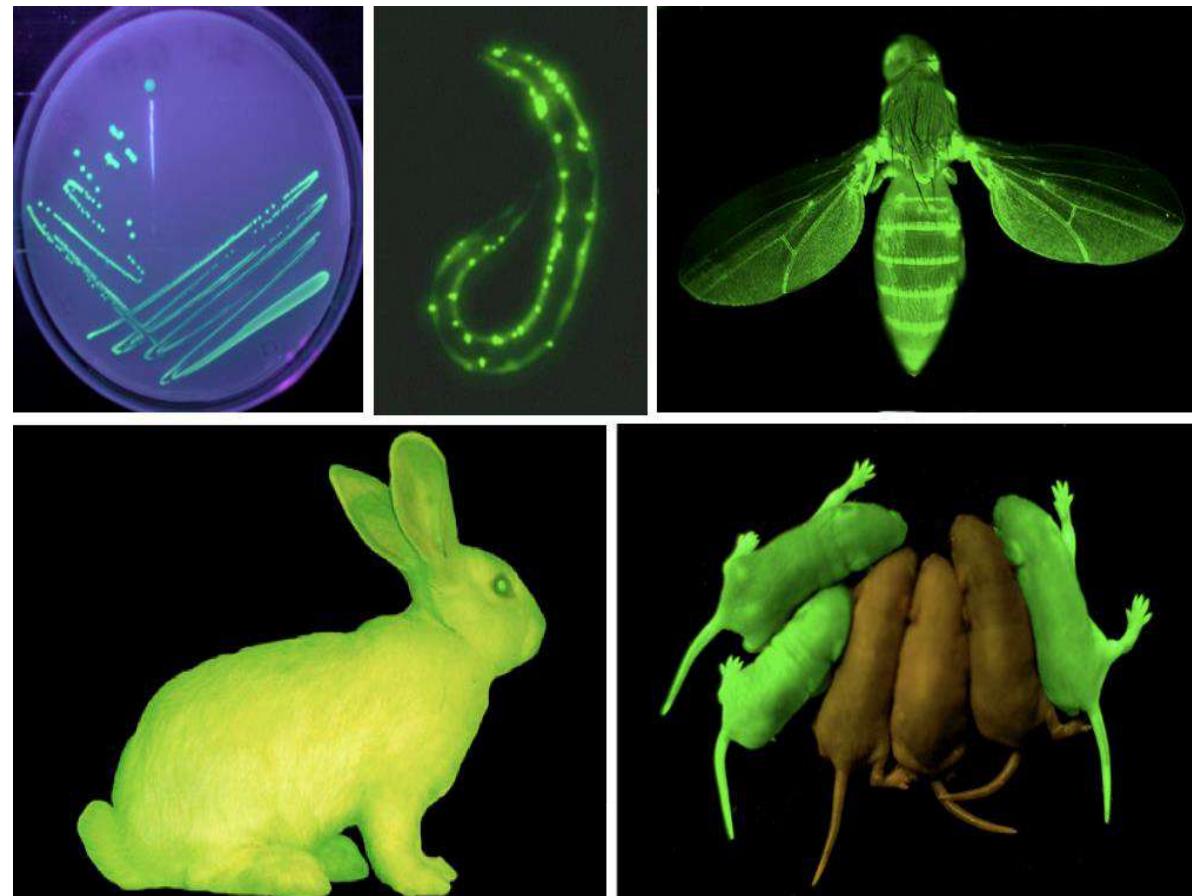
A large number of transgenic animals have been created

- Mice
- Cows
- Pigs
- Sheep
- Goats
- Fish
- Frogs
- Insects



Alba, the EGFP (enhanced GFP) bunny  
Created in 2000 as a transgenic artwork

تم إنتاج العديد من الحيوانات والحشرات تحمل جينات تنتج البروتين الأخضر المشع GFP

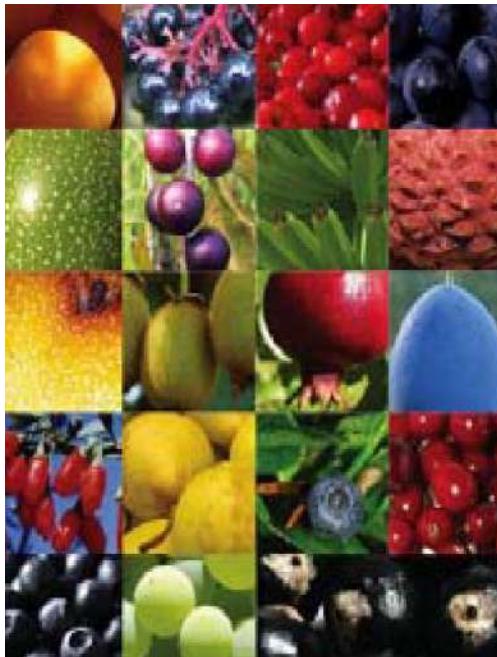


**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**

**المحاضرة الحادية عشر**

## الهندسة الأيضية Metabolic engineering

تتضمن الهندسة الأيضية تعديل الجينات المسئولة عن انتاج مواد الأيض مما يغير من تركيز المواد الناتجة او ينتج مواد أخرى حسب الطلب. وبالإضافة إلى مواد الأيض الأولية كالكربوهيدرات والاحماس الامينية والدهنية والتي يمكن تغييرها بالهندسة الأيضية توجد مواد ايضا ثانوية ممكن تعديلها تدخل في الصناعات الدوائية والطبية إلى ان التعديل فيها اقل انتشارا من مواد الأيض الأولية.

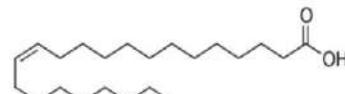


من امثلة المنتجات الناجحة التي تم تعديلها وراثياً والمهندسة ايضيا

- كانت بذور اللفت او الكانولا تنتج زيوت يشتبه بانها تسبب امراض القلب لوجود نسبة عالية من الحمض الدهني erucic acid لذلك تم انتاج صنفين من اللفت المعدل وراثيا
  - نوع منخفض بالحمض الدهني erucic acid ويسمى زيت الكانولا canola وبذلك اصبح ثالث زيت مهم في التغذية بعد زيت النخيل و زيت الصويا
  - كما تم تدعيمها بالفيتامينات
  - نوع مرتفع بالحمض الدهني erucic acid ويسمى HEAR للتصنيع فقط.



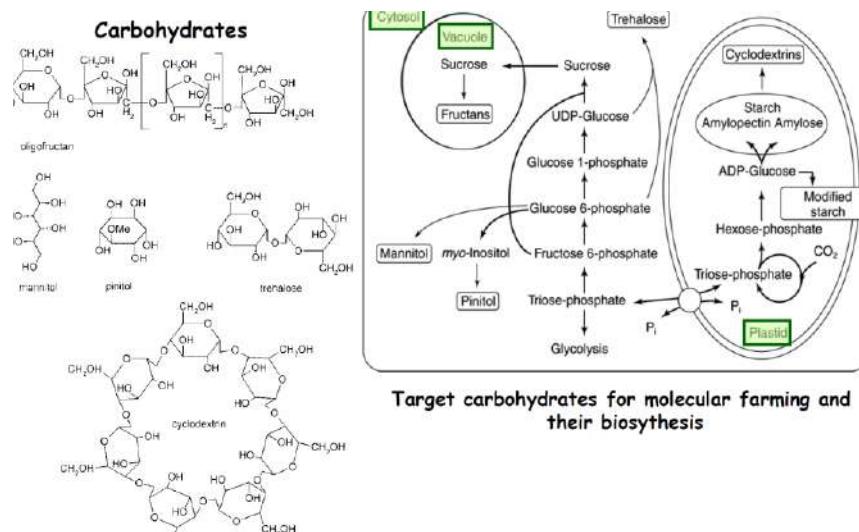
## Rape – Canola



## من امثلة المنتجات الناجحة التي تم تعديلاها وراثياً والمهندسة ايضاً

هندسة الأيض metabolism engineering حيث يتم هندسة مسار الأيض للكربوهيدرات بحيث تنتج إنزيمات او مواد جديدة تؤدي الى تكوين منتجات جديدة. من امثلة التعديل او الهندسة الایضية

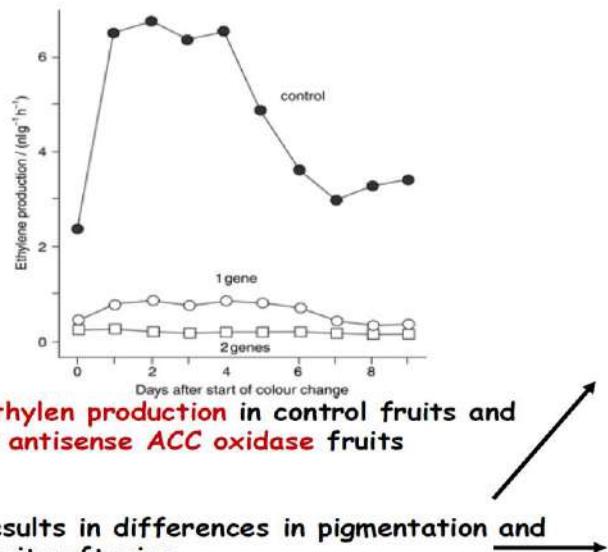
- زيادة تراكم النشاء وانتاج كربوهيدرات خفيفة الوزن الجزيئي
- انتاج نشاء غني بالاميلوز والذي يدخل في صناعات عديدة مثل الغراء ومكثفات الطعام والتعليق
- انتاج نشاء غني بالاميلوبكتن يدخل في الصناعات الورقية
- انتاج بقوليات معدلة المحتوى في الاحماض الامينية وغنية بالبروتين عالية القيمة





### Developmental traits

eg. fruit ripening



من تطبيقات التعديل الجيني كسر كمون البذور وتحفيز نموها حتى قبل وقت نموها الفعلي او في موسم مختلف عن الطبيعي. فعن طريق تعديل التعبير الجيني للأنزيم الخاص بحمض الابسيسيك ABA

يتغير وقت الإزهار ليكون مبكر في المناطق الباردة والتي يكون فيها فصل الصيف قصير والعكس في المناطق التي بها صيف طويل يكون الإزهار فيها متأخر.

كما أن تغيير المسار الايضي وانتاج الايثيلين في الفواكه يغير درجة التصبغ وللونة الفاكهة ودرجة النضج

## الاعتبارات الأساسية عند التعديل الوراثي او الهندسة الوراثية لـ الإنتاج التجاري للبروتينات او الهرمونات

- توفر أدوات التعديل وسهولة استخدامها مثل : درجة الانتجاجية (منخفض أو عالي)
- جودة المنتج؟ تكلفة الإنتاج؟ تكلفة تسويق وتوزيع المنتج؟
- تكلفة تسجيل الحقوق الفكرية والعلمية للمنتج
- تكلفة الحفاظ على المنتج بدون تلوث والامان والصحة
- قيمة الناتج من حيث حجم السوق والطلب
- التكلفة الإدارية!

Biopharmaceutical المنتج الحيوي	Disease المرض	Annual Sales (\$ millions) المبيعات (الملايين) السنوية بالملايين
Erythropoietin (EPO) ارثروبويوتين	Anemia مرض فقر الدم	1,650
Factor VIII رقم 8 العامل رقم 8	Hemophilia مرض نزف الدم الوراثي - الهايموفيليا	250
Human growth Hormones لدى الإنسان	Growth deficiency, renal insufficiency قصور النمو وقصور عمل الكلى	450
Insulin الأنسولين	Diabetes مرض السكر	700

## النباتات المدعمة باللقالح

تم انتاج نبات الفافا Alfalfa المدعم باللقاحات الخاصة أمراض الحيوانات والذي يستخدم في العلف الحيواني كما تم انتاج موز يحتوي على لقاحات لفيروسات او بكتيريا ميّة للأمراض التالية : الكوليرا، مرض الكبد الوبائي ب، الإسهال

واستخدمت تقنية زراعة الأنسجة لانتاج الموز كما في الصورة المرفقة

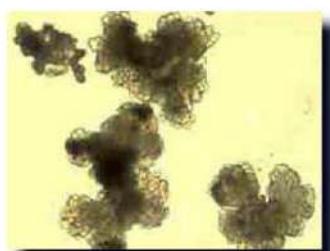
Alfalfa (*Medicago sativa*)  
as perennial production system



Banana  
meristeme  
proliferation



Banana somatic  
embryo germination



Banana embryogenic  
cell suspension



Banana field from  
*in vitro* plantlets

Vaccines



## ما هي مميزات انتاج البروتين العلاجي عن طريق النبات؟

- لا يوجد تلوث بعدي الكائنات الممرضة لان النبات لا يحملها بعكس الحيوانات!
- زراعة النباتات من اجل انتاج البروتينات العلاجية اقل تكلفة اقتصاديا من انتاج البروتينات عن طريق الحيوانات
- من الممكن تطبيقها في دول العالم الثالث او الدول الفقيرة اقتصاديا او تقنيا
- تستخدم الأنسجة التخزنية في النبات والتي يسهل استخلاص المنتج منها لاحقا
- امكانية انتاج لقاحات قابلة للأكل في الفواكه على سبيل المثال



تم تطوير مجموعة من النباتات تحت مسمى المحاصيل اليتيمة Orphan crops والتي لا يمكن تعديلها بالتل Higgins او الطرق التقليدية وقد كانت تتعرض للعديد من الأمراض بسبب الحشرات او الفيروسات :

مثل: نبات الكاسافا cassava - البطاطا الحلوة sweet potato - الموز banana - البازلاء cowpea - الذرة البيضاء sorghum - نبات التف Tef تم توزيع النباتات في دول افريقيا الفقيرة لتحل مشكلة غذائية واقتصادية ☺



## Plant breeding can support African agriculture



African farmers need access to high yielding, drought tolerant, disease resistant plants. Most food is grown by small-scale farmers with little mechanization. Cassava, cowpea and banana are important crops and the focus of intensive breeding programs.



Photos courtesy of IITA

اقل من 10 % من الأراضي في افريقيا يتم ريها مما يعرض النباتات للجفاف. تم تعديل نبات الذرة جينيا لاستخدام موارد الماء القليلة بفاعلية اكبر مما يجعل سلالة الذرة المعدلة اكثر تحملًا للجفاف.



تم انتاج موز مقاوم للأمراض التي تسببها الحشرات ويتميز بدورة حياة اطول و فترة نضج اطول كذلك فلا يتعرفن بسرعة!

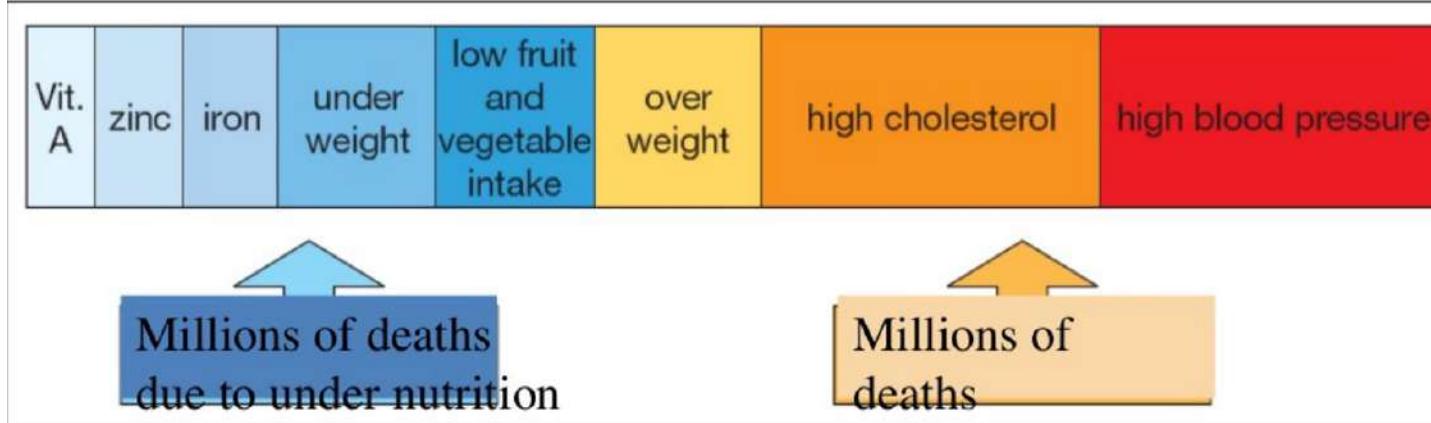


- معظم طعامنا لا يحتوي الجرعة المثالية او الموصى بها من احتياجات الجسم في كل من الانسان او الحيوان.
- البروتينات ، النشاء والزيوت وكذلك الفيتامينات من الممكن تعديلها بالهندسة الایضية او الهندسة الجينية ليتناسب الغذاء مع متطلبات الجسم.
- في الدول النامية الغنية يتسبب ارتفاع نسبة الكوليسترول وضغط الدم المرتفع بـ ملايين الوفيات بينما في الدول النامية الفقيرة يتسبب نقص المعادن والفيتامينات بـ ملايين الوفيات!
- احد الحلول هو التعديل الجيني او الهندسة الوراثية للطعام حتى يتتناسب مع احتياجات البشر !

## The Link Between Diet and Health

### Developing World (Poor)

### Developed World (Rich)



## ما هي التعقيدات التي قد تحدث للجينات عند زراعة المحاصيل للنباتات المعدلة الوراثية؟

- تزاوج النباتات المتفوقة جنسياً بدون مراقبة والتعدي على مزارع النباتات العضوية عن طريق انتقال حبوب اللقاح عبر الرياح لمسافات كبيرة ويحدث ذلك فقط في حالة الأزهار في وقت واحد!
- انتقال الجينات المعدلة من النبات المعدل إلى الأعشاب الضارة في الحقل والخوف الأكبر هو انتقال الجين المضاد للمبيدات العشبية للاعشاب وهو امر نادر الحدوث!
- النباتات المعدلة وراثياً والمقاومة للحشرات قد تمتد إلى نطاق خارج المكان المخصص لها وتنتشر مما يقلل من مساحة النباتات العضوية.



## Transgenic pollen harms monarch larvae

John E. Losey<sup>1</sup>, Linda S. Rayor<sup>1</sup> & Maureen E. Carter<sup>1</sup>

Although plants transformed with genetic material from the bacterium *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) are generally thought to have negligible impact on non-target organisms<sup>1</sup>, *Bt* corn plants might represent a risk because most hybrids express the *Bt* toxin in pollen<sup>2</sup>, and corn pollen is dispersed over at least 60 metres by wind<sup>3</sup>. Corn pollen is deposited on other plants near corn fields and can be ingested by the non-target organisms that consume these plants. In a laboratory assay we found that larvae of the monarch butterfly, *Danaus plexippus*, reared on milkweed leaves dusted with pollen from *Bt* corn, ate less, grew more slowly and suffered higher mortality than larvae reared on leaves dusted with untransformed corn pollen or on leaves without pollen.

لُوْحَظَ أَنَّ يرقات فراشة مونارك monarch والتي تتغذى على أوراق نبات الميلكويـد milkweed والذي علقت به بقايا حبوب اللقاح الناتجة عن النباتات المهندسة وراثياً والتي تحتوي على جين مقاومة الحشرات *Bt* تأكل بدرجة أقل وتنمو ببطء شديد!

ظهر البحث في عام 1999 وتعاقبت الدراسات التي تتفى ذلك كل الدراسات اللاحقة لم تؤكـد وجود علاقـة أو تأثير للنبـاتـاتـ المـهـنـدـسـةـ وـرـاثـيـاـ بـمـعـدـلـ الـوـفـاةـ لـدـيـ فـراـشـةـ مـونـارـكـ.

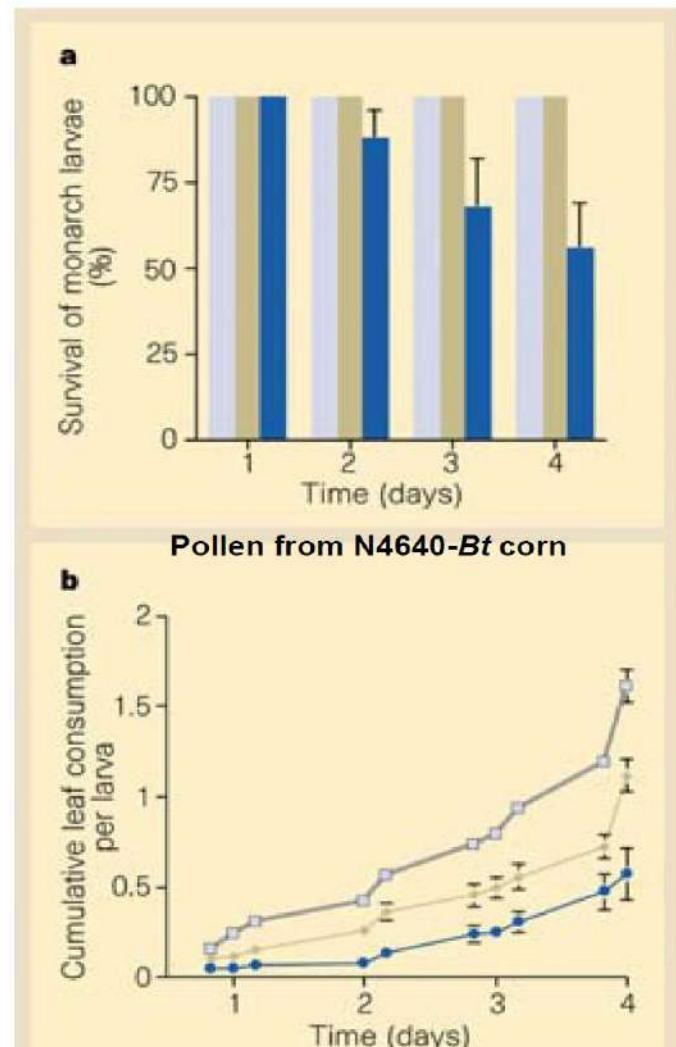


FIGURE 1. Survival and leaf consumption of second- to third-instar monarch larvae on each of three milkweed leaf treatments: leaves with no pollen (light blue), leaves treated with untransformed corn pollen (green) and leaves dusted with pollen from *Bt* corn (dark blue).



**Can butterflies be harmed by genetically modified Bt maize?**

**"The pollen quantities that led to higher mortality rates in caterpillars in the laboratory were not detected in the field." (2011)**

<http://www.gmo-safety.eu/results/1346.butterflies-genetically-bt-maize.html>



**"Genetically modified Bt maize: No impact on insect communities - but plant varieties, weather and farming methods affect the maize ecosystem." (2012)**

<http://www.gmo-safety.eu/results/1379.bt-maize-impact-ecosystem-research-results.html>



**Effects of Bt maize containing three Bt proteins on earthworms?**

**"Bt maize: Not a problem for earthworms" (2012)**

<http://www.gmo-safety.eu/database/1041.effects-maize-containing-three-proteins-earthworms.html>

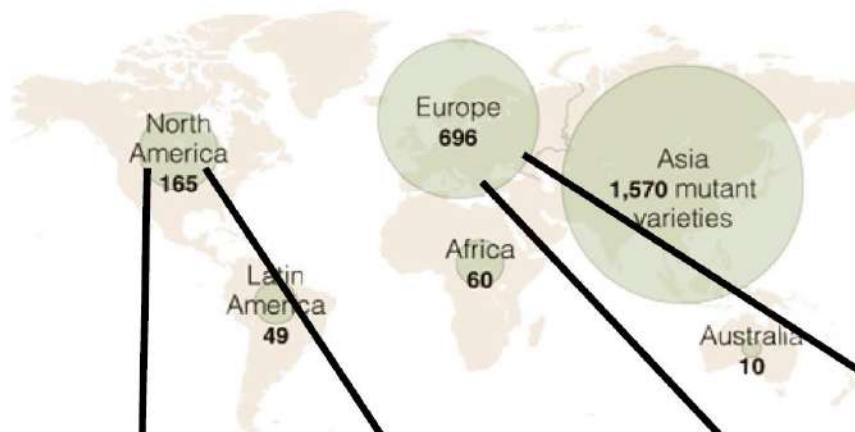


**Does genetically modified Bt maize pose a risk to honeybees?**

**"We did not find any evidence of direct toxic effects on honeybees, but there is a need for further research." (2013)**

<http://www.gmo-safety.eu/results/1428.interview-haertel-results-bees.html>

يوجد أكثر من 2500 نوع من النباتات تمت إنتاجها بالطفرات الوراثية  
وتحتل النباتات المنتجة بواسطة الأشعاع المؤين مثل أشعة جاما ثلثي  
النباتات المعدلة!

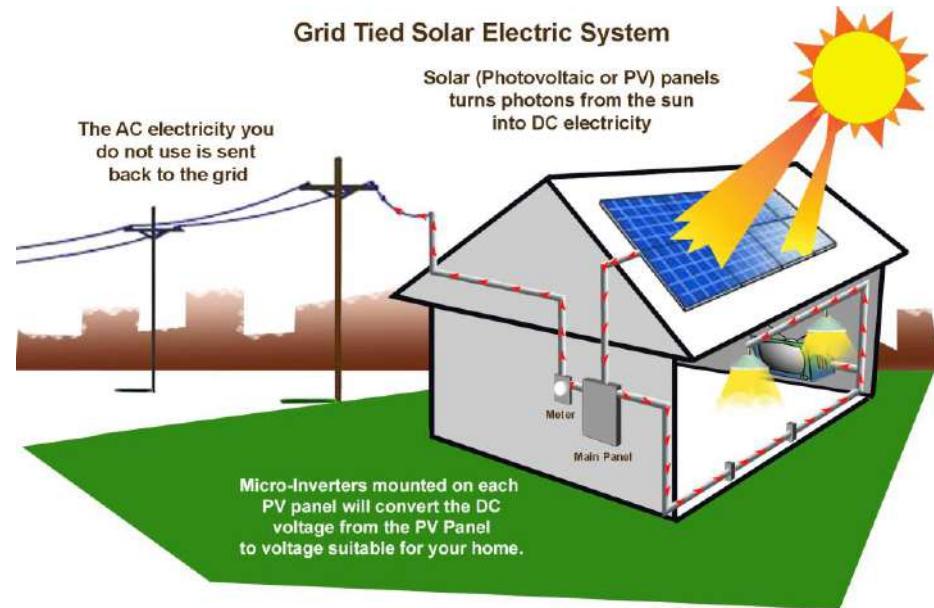
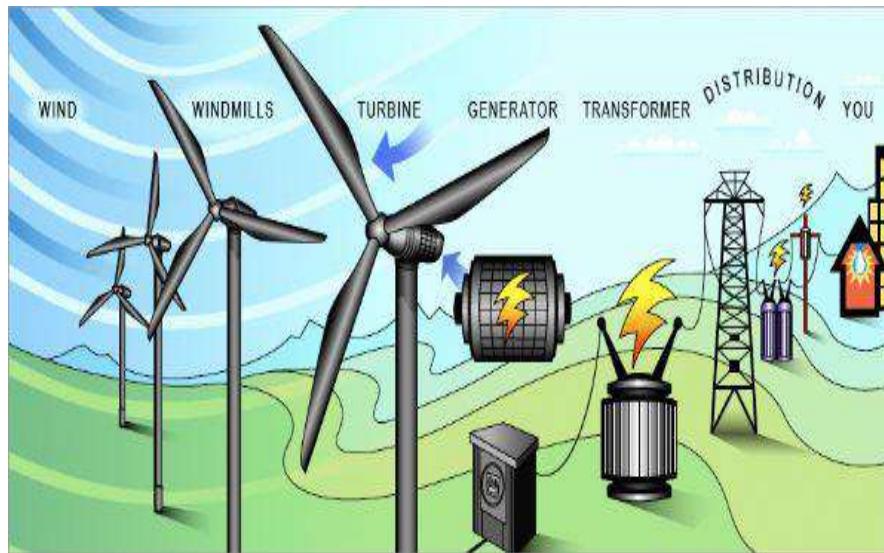


Source: FA.O./I.A.E.A. Mutant Variety Database

27. August 2007



- يستخدم البترول او النفط الخام بما يعادل 84% كمصدر رئيسي للطاقة ويستغرق تكون النفط الخام ملايين السنين!
- كما يتم استخدام مصادر اخرى مثل الطاقة النووية و الدفع المائي الكهربائي!
- استخدام النفط الخام على المدى الطويل يهدد البيئة لارتفاع نسبة ثاني اكسيد الكربون في الجو وتأثر طبقة الأوزون!
- وفي كل عام يزيد استخدام مصادر الطاقة! لذلك دعت الحاجة إلى استخدام مصدر متعدد renewable resources ولا يستغرق انتاجه فترة طويلة مثل النفط الخام!
- من مصادر الطاقة المتجدددة الرياح - الشمس



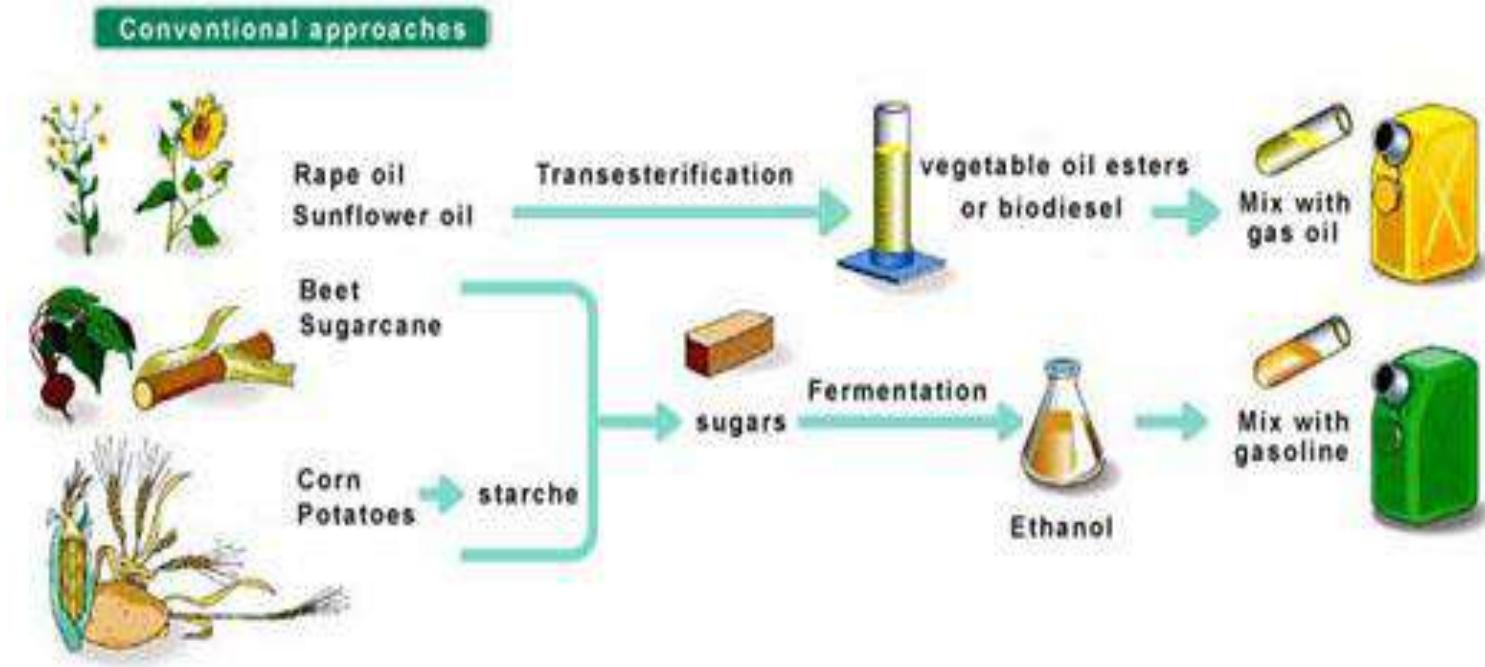
## الوقود الحيوي

يتم انتاجه من الكتلة النباتية مثل الأوراق وبقايا النبات بدل حرقها!

- من الممكن انتاج نوعين من الوقود الحيوي الایثانول و الدیزل biodiesel و bioethanol

الجيل الأول first generation من الوقود الحيوي كان يتم انتاجه من نفس النباتات التي تدخل في غذاء البشر والحيوانات! مثل تباع الشمس - وقصب السكر - البطاطس والذرة ومن الممكن تصنيعه من شحوم الحيوانات!

تم انتقاد هذا الجيل من الوقود الحيوي بشدة لانه تسبب في رفع سعر الغذاء نظراً لاستخدامه غذاء الانسان والحيوان!

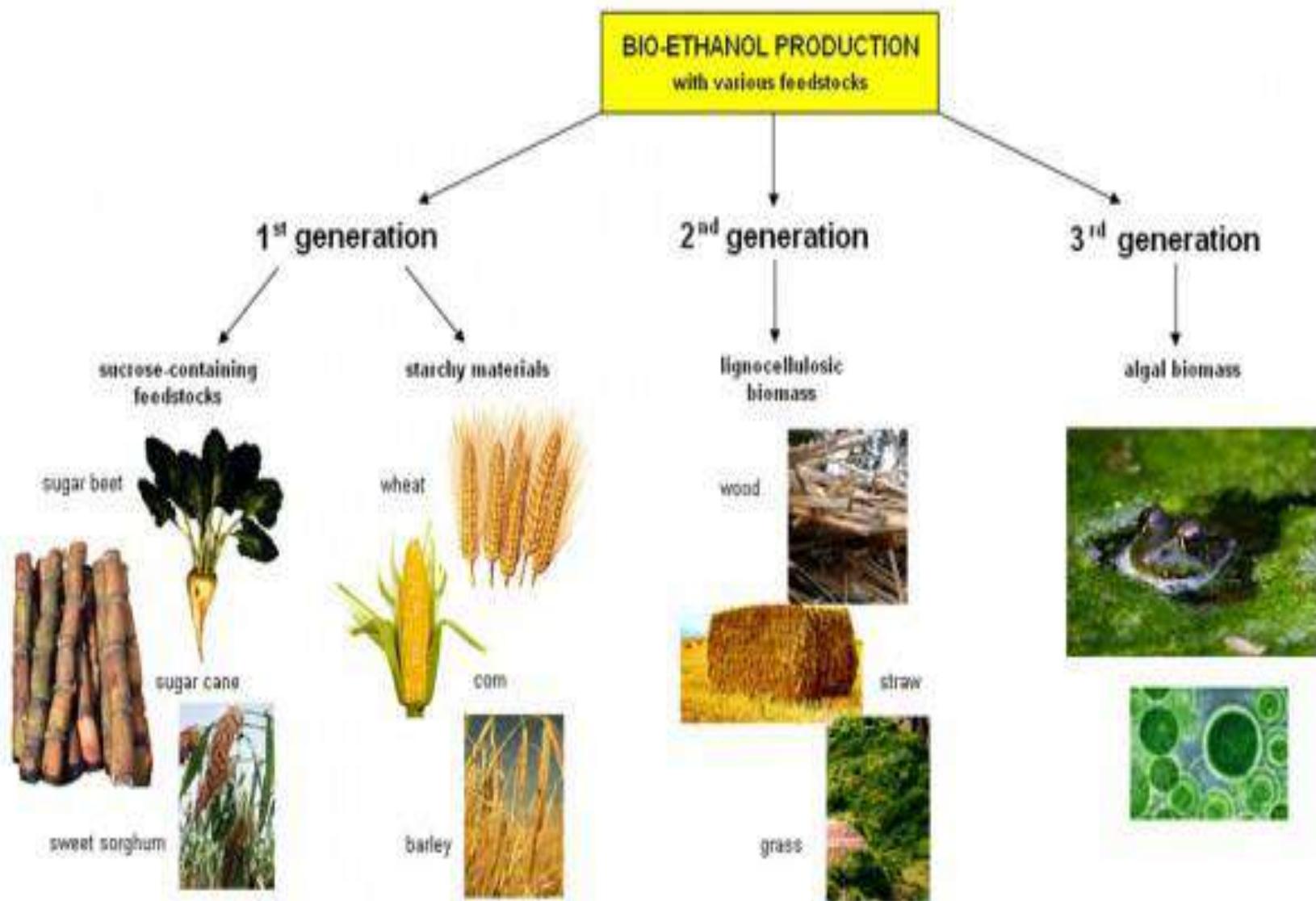




• الجيل الثاني second generation من الوقود الحيوي يتم استخدام بقايا النبات التي يتم رميها ولاستخراج في الغذاء.. مثل القش وبيقایا الاوراق كما يمكن استخدام بقايا الفواكه والبذور.

• الجيل الثالث third generation يتم انتاجها من الطحالب





**منهج النظري مبادئ التقنية الحيوية**  
**المحاضرة الثانية عشر**

## المفاعلات الحيوية Bioreactors

هو جهاز على شكل اسطوانة يستخدم لتنمية الكائنات الدقيقة مثل البكتيريا، الفيروسات او الخميرة لإنتاج مركبات صيدلانية او مضادات حيوية او لقاحات او بغرض تحويل المخلفات العضوية.

في الحالة المثالية من الحمض الميدوجيني والحرارة ومعدل مرور الغاز (سواء نيتروجين، اوكسجين او ثاني اكسيد الكربون) وكذلك سرعة التقليل في الجهاز يتم تضاعف خلايا الكائن الحي الدقيق وكذلك تكوين المنتج النهائي.

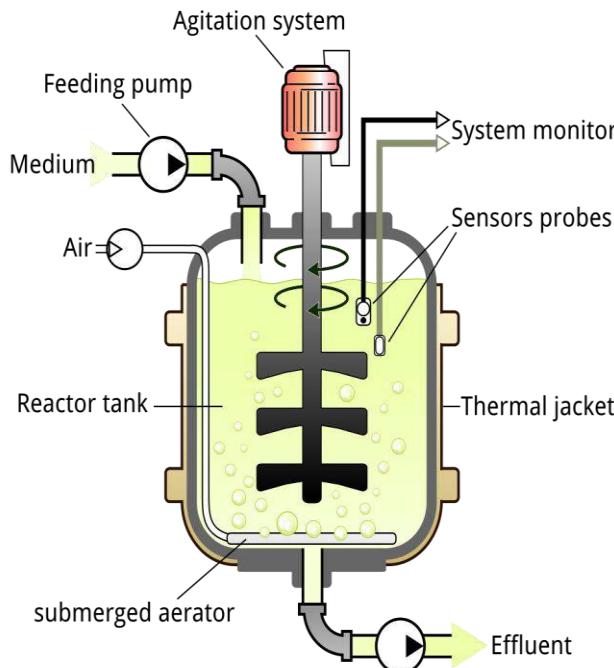
وتستخدم الكائنات الدقيقة مثل البكتيريا او الخميرة في معالجة المخلفات العضوية لإنتاج منتجات مفيدة من الممكن استخدامها ولها عدة فوائد:

1. تقليل النفايات وإضرارها البيئية.

2. تجديد مصادر الطاقة ومن أهمها انتاج الغاز.

3. توفير مساحة الأرض المستخدمة في طمر النفايات.

احتياجاتها: تكلفة مادية وتكلفة تشغيل.



## المفاعلات الحيوية Bioreactors

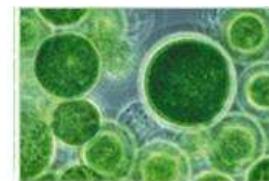
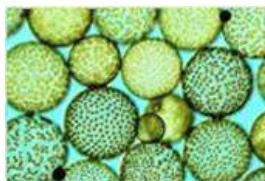


- مفاعل حيوي ضوئي:

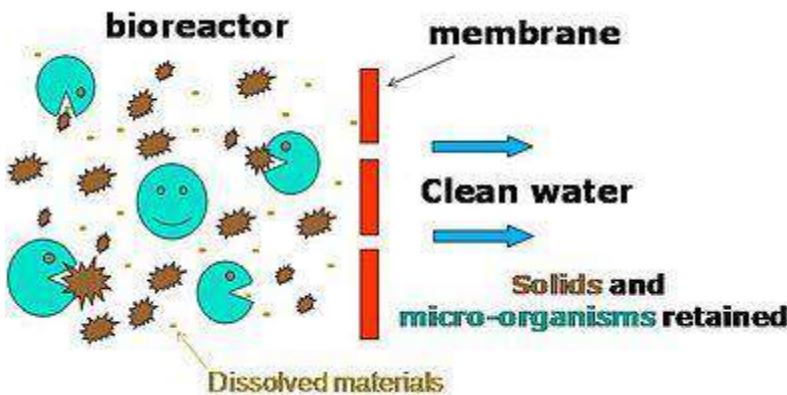
يمتاز بدمج مصادر الضوء وهو نظام مغلق.

- استخداماتها:

لأنماء وتربيبة بعض الاحياء المضيئة ومنها البكتيريا الزرقاء

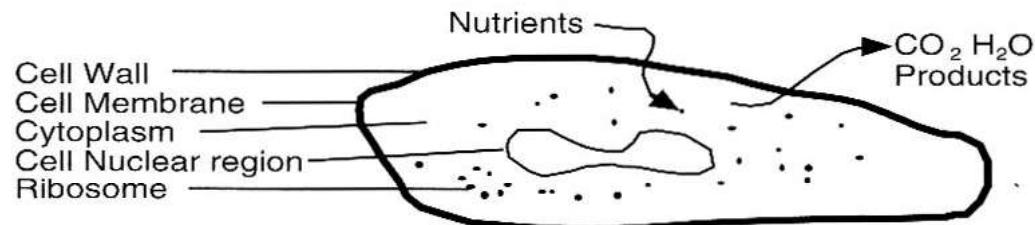


## المفاعلات الحيوية Bioreactors

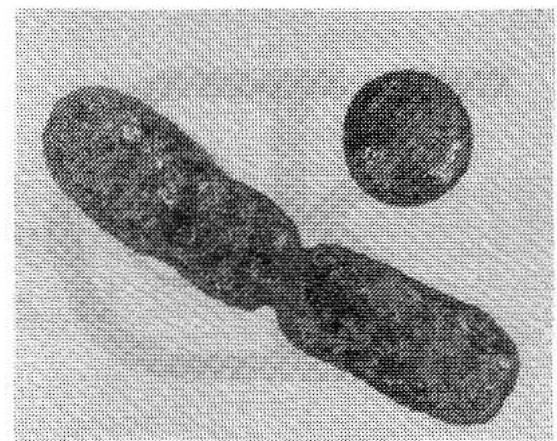


- معالجة مياه الصرف الصحي:  
تمتاز المفاعلات الحيوية بقدرتها على معالجة مياه الصرف الصحي والمخلفات السائلة.
- مفاعل ناسا الحيوي لاستنساخ الانسجة:  
يمتاز مفاعل ناسا الحيوي بالقدرة على انباء نسيج القلب والأنسجة الهيكلية والاربطة والأنسجة السرطانية بغرض دراسة نمو الأنسجة والخلايا المختلفة بعيداً عن الجاذبية الأرضية.

## مكونات الخلايا الميكروبية المستخدمة في المفاعلات الحيوية Bioreactors



(a)

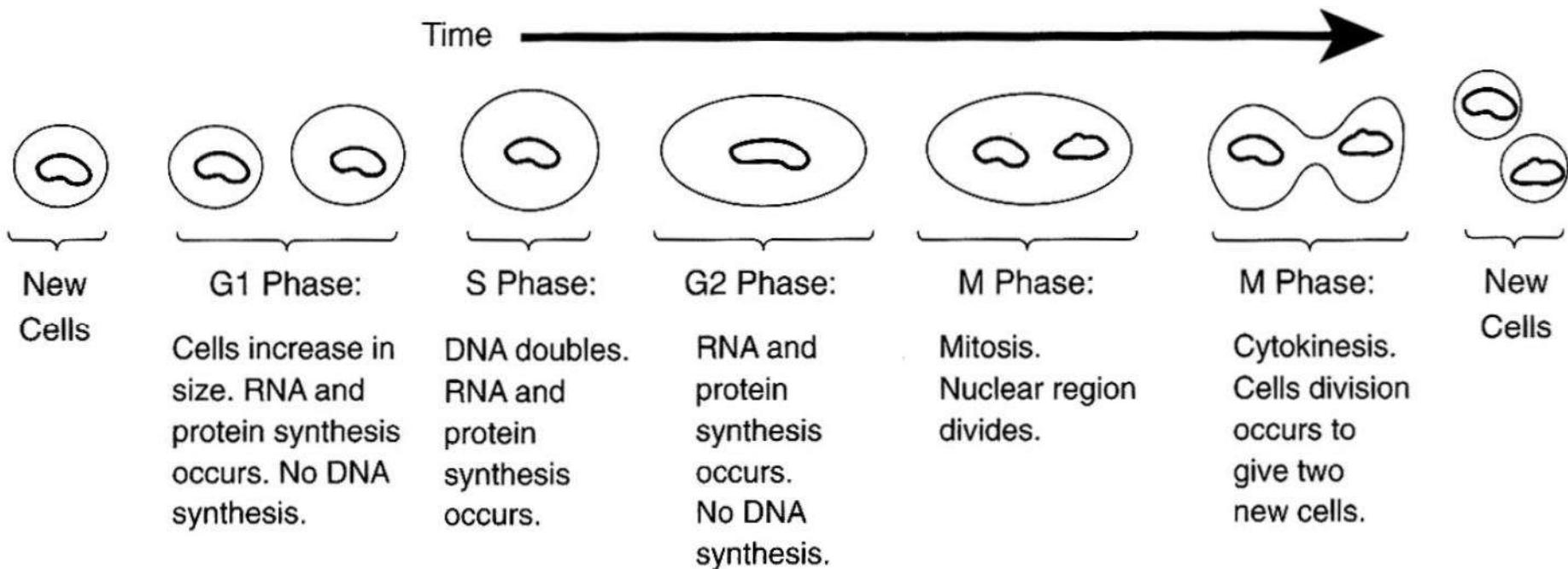


(b)

**Figure 7-15** (a) Schematic of cell (b) Photo of cell dividing *E. coli*. Courtesy of D. L. Nelson and M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3rd ed. (New York: Worth Publishers, 2000).

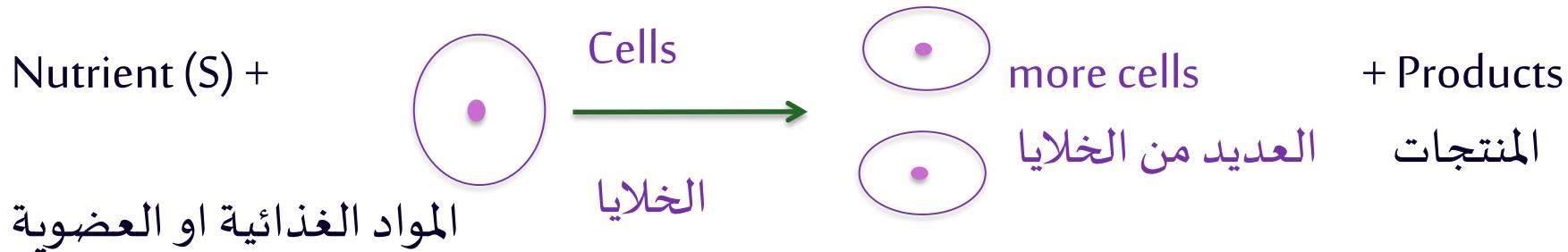
# Phases of Cell Growth and Division

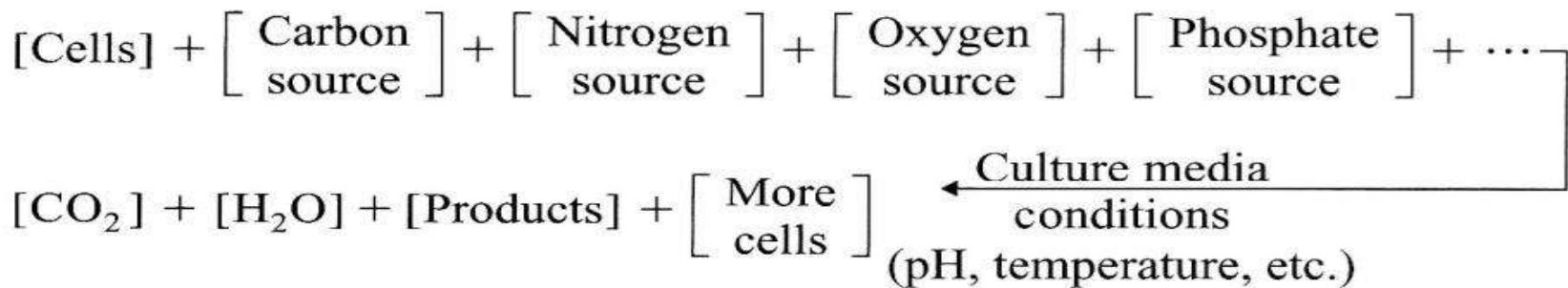
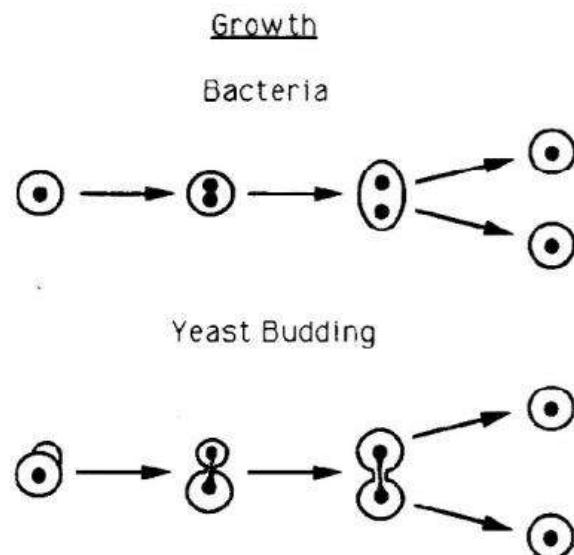
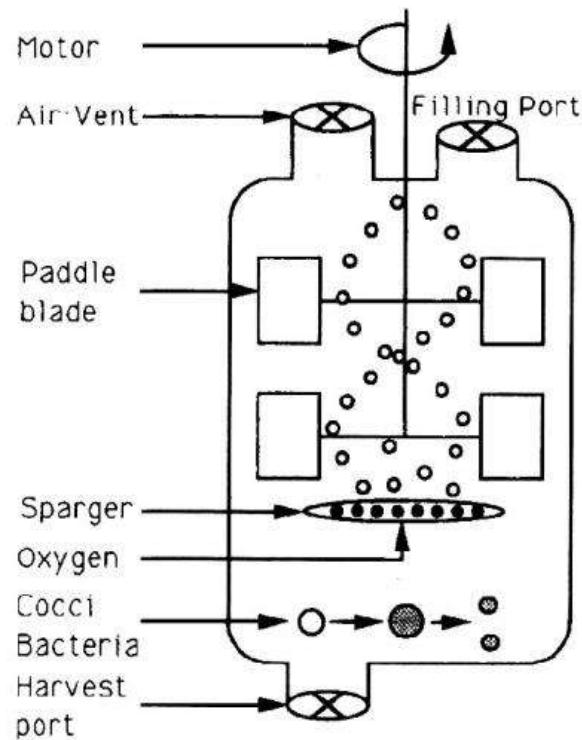
## مراحل نمو الخلايا وانقسامها



## مراحل التخمير في المفاعلات الحيوية

- الحالة الصلبة: يكون المحتوى المائي 40-80% ويحتوي على الكثير من العفن ويتم استخدام المخلفات الزراعية للأرز او الذرة او الشعير او الصويا او القمح او مخلفات الغذاء.
- الحالة المغمورة: المحتوى المائي يكون 95% ويحتوي على البكتيريا او الخميرة .
- ينتج عن التخمير او المفاعلات الحيوية ماء + غاز ثاني اكسيد الكربون ومنتجات أخرى مثل الكحول او غاز الميثان

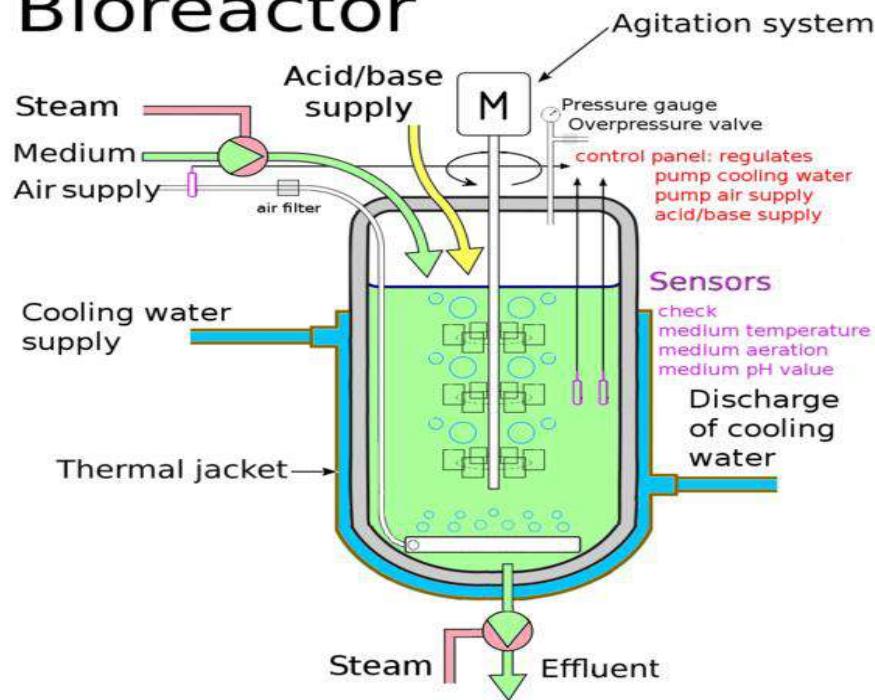




# متطلبات جمع المنتج

- لابد من ان تكون المواد العضوية المتاحة للمعالجة او التخمير في مستوى عالي.
- الظروف لابد ان تكون معقمة .
- لابد ان يكون هناك تقليل مستمر.
- تخفيض الحرارة الزائدة عن المعدل المثالي لنمو.

## Bioreactor



## أنواع الوقود الناتج عن المفاعلات الحيوية

يقسم الوقود الحيوي إلى ثلاثة أقسام :

**الوقود الصلب:** ويتمثل في مخلفات النباتات كافة، بما في ذلك الأخشاب المختلفة.

**الوقود السائل:** يأتي بصيغ متعددة منها الإيثanol والديزل الحيوي والزيوت النباتية.

**الوقود الغازي:** هو غاز الميثان المستخرج من تحلل النباتات والمخلفات وروث الحيوانات. وهو يستخرج من روث الحيوانات عن طريق تخميره، أو من النفايات عن طريق ردمها وتحللها في بيئة خالية من الأوكسجين

وهناك مصادران مختلفان للوقود السائل وهما:

- النباتات الحاوية على السكر أو النشاء مثل: قصب السكر والشوندر السكري والذرة، ويستخرج منها الإيثanol عن طريق التخمير.
- النباتات الحاوية على الزيوت مثل: الصويا وعباد الشمس والذرة وتستخرج منها الزيوت التي تعالج كيماوياً للحصول على الديزل الحيوي. كما يتم استخدام الزيوت النباتية المستخدمة في الطبخ كوقود للسيارات.

## انواع الوقود السائل الناتج عن المفاعلات الحيوية

### الديزل الحيوي Biodiesel

يتم انتاجه من الزيوت النباتي (الذرة- بذور القطن- الكانولا- النخيل- الخردل) او مخلفات الزيوت المستخدمة في المطاعم او الطحالب.

يتكون من سلاسل طويل من الألكيلات(ميثيل- ايثل او بروبيال) الاستر. ويتم فيها تحويل الزيوت النباتية او الدهون الحيوانية وعند استخدامه في السيارات ينتج عنه كمية اقل من اول اكسيد الكربون الضار وهيdroكربونات اقل.

### الايثانول الحيوي Bioethanol

هو كحول يتم انتاجه من تخمير السكر الموجود في اوراق الذرة او النباتات الأخرى. من الممكن ان يستخدم نقيا في السيارات او تضاف له نسبة من الجازولين لزيادة الانبعاث والسرعة للسيارة.

# مراجع

- A text book of Biotechnology, R.C. Duby
- Molecular Biology Text book
- Regensburg University curriculum
- Michigan Technological University curriculum
- Nature journal
- Science Journal