



ریاست جمهوری  
معاونت علمی و فناوری  
ستاد توسعه زیست فناوری

زیست فناوری  
ماهنامه  
سال دوم / شهریور ۱۳۹۸ / شماره سوم / پیاپی نهم  
ایران



# آنزیم‌های صنعتی ایرانی؛ رویایی دیرین

پرونده  
ویژه

چشم انداز اقتصاد زیست فناوری  
در جهان



گفتگوی جذاب با رئیس سابق  
دانشگاه صنعتی شریف



صادرات ۱۰۰ میلیون دلاری به ۲۰ کشور  
جهان؛ افتتاح شعبه ترکیه سیناژن







### ماهنامه زیست فناوری

سال دوم / شهریور ماه ۱۳۹۸ / شماره سوم / پیاپی نهم

#### صاحب امتیاز:

گروه سرمایه انسانی، آموزش و ترویج ستاد توسعه زیست فناوری

#### مدیرمسئول:

سردبیر: علیرضا خاکدامن

#### دبیر سرویس رصد:

محسن رحیمی نژاد

#### دبیر سرویس داخلی:

محمد مهدی مقدسیان

#### دبیر تحریریه:

ساسان اشرفی

#### هیات تحریریه:

محسن رحیمی نژاد، علیرضا خاکدامن، محمد مهدی مقدسیان، ساسان اشرفی، عاطفه

#### طراح گرافیک:

احمد رضا آبی



مجله زیست فن



مرکز نوآوری های دانشجوین نقش

مرکز نوآوری های دانشجویی رویش

## سرمقاله

(علیرضا خاکدامن - سردبیر)

یکی از واقعیات مهم، جذاب و البته نگران کننده کشور ما، وجود منابع طبیعی سرشار است. جذاب از این حیث که سوخت موتور پیشرفت ایران، به سبب الطاف الهی تا سالیان سال تامین خواهد بود و نگران کننده از این باب که داشتن این منابع، ما را بچه پولدار بار آورد و در نتیجه سالیان سال در باد این نعمت ها بیاساییم و وقتی به خودمان بیاییم که دیر شده باشد.

یکی از این نعمت ها، پتانسیل کشاورزی در سرزمین ماست. بی شک از عوامل سبقت ایالات متحده آمریکا در از سایر ابرقدرت ها، توانمندی آن در حوزه کشاورزی بود. با اینکه ایران در منطقه ای نسبتاً خشک قرار دارد اما در اکثر محصولات کشاورزی در جهان صاحب حرف است. ایران در تولید ۲۲ محصول باغی مهم، در رتبه اول تا هفتم جهانی قرار دارد و صادرات کشاورزی، مهمترین بخش محصولات غیر نفتی کشور ما را تشکیل می دهد. با این حال جالب است بدانید که بازدهی تولید محصولات در ایران، نصف یا یک سوم کشورهای پیشرفته است. بزرگترین دلیل این مسئله عدم استفاده از فناوری های نوینی نظیر کشت بافت و پایه های رویشی است که سالهاست جایگزین روش های سنتی شده اند. کاهش زمان باردهی، یکنواختی گسترده و مناسب در باغ، پا کوتاه شدن درخت ها و همچنین مقاومت یکنواخت به بیماری ها تنها بخشی از اثرات استفاده از تکنیک کشت بافت است.

متأسفانه در حال حاضر فقط شش درصد باغات ایران از محصولات پایه رویشی بهره می برند و باقی آنها از روش های سنتی و منسوخ بذری استفاده می کنند. صرفنظر از عدم آشنایی بخش زیادی از باغداران با این فناوری، سوء استفاده از اعتماد باغداران پیشرو در سالیان گذشته و ارائه نهال های غیراستاندارد و بی کیفیت از طرف شرکت های متفرقه و حتی گاها معروف، ضربه بزرگی به نفوذ این فناوری در میان باغات ایرانی وارد آورده است. یکی از اهداف کارگروه کشاورزی ستاد توسعه زیست فناوری، ایجاد بستر اعطای گواهی به نهال های رویشی است تا زمینه اعتماد باغداران را فراهم نماید و در کنار ترویج این فناوری حیاتی در میان آنها، کاربست هر چه بهتر این فناوری و افزایش کمی و کیفی محصولات باغی را تسهیل نماید.

#### همکاران این شماره:

- فرزانه جوکار ● سید مهدی موسوی ● نرگس اقبالی ● محمد رضازاده
- عاطفه بابایی ● مژگان برات زاده ● سیمین مظاهری ● امیرحسام قصری

زیست‌فناوری در ایران



صادرات ۱۰۰ میلیون دلاری به ۲۰ کشور جهان **صفحه ۴**

اولین رویداد راهکارهای نوآورانه در حوزه فناوری زیستی و سلامت | **صفحه ۴** • حمایت از شتابدهنده های زیست فناوری راهبرد عبور از تحریم هاست | **صفحه ۵** • اختتامیه اولین رویداد ملی طراحی و ساخت حسگرهای تشخیص سریع با معرفی تیم های برتر | **صفحه ۶** • تولید برترین نژادهای بز در ایران | **صفحه ۸** • درمان مردم کشورهای منطقه با داروهای ایرانی | **صفحه ۹** • رمزگشایی از ژنومیکس گاو باستانی با مشارکت محقق ایرانی | **صفحه ۱۰** • سازماندهی مشخص، نیاز اساسی امروز زیست فناوری ایران | **صفحه ۱۱** • افزایش ۳۵ تا ۶۵ درصدی درآمد تولیدکنندگان با استفاده از نهال سالم | **صفحه ۱۲** • تشخیص زودهنگام پیشروی سرطان سینه با یک بیوسنسور الکتروشیمیایی جدید | **صفحه ۱۴** • تولید نانوکریستال های سلولز از گیاه باریجه | **صفحه ۱۵** • خالص سازی هیومیک اسید از ضایعات لیگنیت به روش اولتراسانتریفیوژ | **صفحه ۱۶**

اقتصاد زیستی

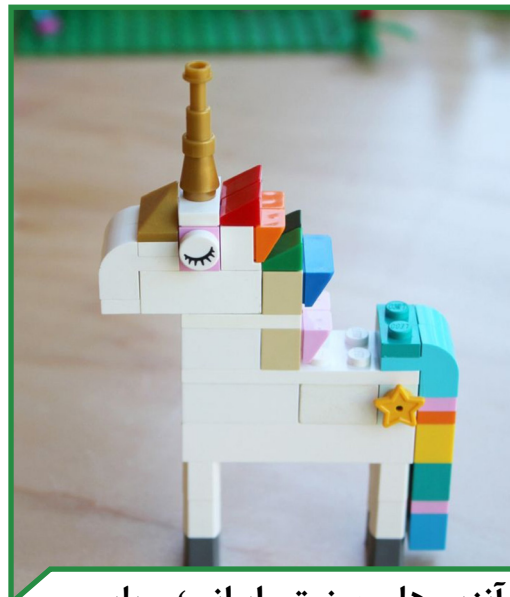


چشم انداز اقتصاد زیست فناوری در جهان

**صفحه ۱۸**

رشد فروش گوشت و لبنیات گیاهی در ایالات متحده | **صفحه ۱۷**

پرونده ویژه



آرزیم های صنعتی ایرانی؛ رویایی دیرین **صفحه ۲۰**

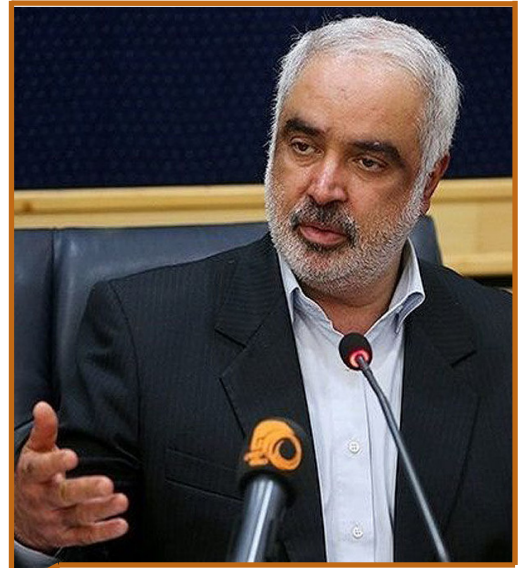
بازار آرزیم در صنایع گوناگون | **صفحه ۲۱** • تولید میکروبی و مهندسی مولکولی آرزیم های صنعتی؛ چالش ها و استراتژی ها | **صفحه ۲۵** • آرزیم های صنعتی، کاربردها و تولید | **صفحه ۳۰** • هم صحبت با مدیرعامل شرکت تولیدی آرزیم های صنعتی ایرانی | **صفحه ۳۵**

## دیدگاه



کمبود فسفات؛ کاهش منبع مورد نیاز برای رشد مواد غذایی **صفحه ۴۴**

## پیشگامان



گپ و گفت جذاب با رئیس سابق دانشگاه صنعتی شریف و پیشگام حوزه آنزیم در کشور **صفحه ۳۷**

راه اعتلای صنعت از دانشگاه می گذرد؛ گفتگو با مدیر عامل شرکت آرنا تجهیز | **صفحه ۴۲**

## مقالات



ابر زیست مواد؛ طراحی ترکیبی برای ساخت ایمپلنت‌هایی با کارایی بهتر **صفحه ۴۶**

افزایش محصول در گرو میکروب های کوچک | **صفحه ۴۸**

## تازه‌ها



روش‌های کنترلی دوستدار محیط زیست برای رفع بیماری گوجه فرنگی **صفحه ۵۰**

مدلسازی بهتر عملکرد سیستم ایمنی انسان با موش های جدید | **صفحه ۵۰** • فعال شدن هموگلوبین جنینی توسط فناوری کریسپر | **صفحه ۵۱** • شناسایی زیرگروه‌های جدیدی از سرطان سینه به کمک هوش مصنوعی | **صفحه ۵۱** • تغییر میکروبیوم در دیابت به وسیله لرزاندن بدن! | **صفحه ۵۲**



# اولین رویداد راهکارهای نوآورانه در حوزه فناوری زیستی و سلامت

[محمد مهدی مقدسیان]

شده است و ما در حال برنامه‌ریزی بر اساس مدل‌های موفق قبلی در تولید دارو هستیم.

قانونی، همکاری مؤسسات دولتی در این حوزه را ضروری دانست و ادامه داد: به طور نمونه وزارت جهاد کشاورزی به صورت جدی وارد این حوزه شده و وزیر جهاد کشاورزی دستور داده است که باید تولید واکسن بیرون مؤسسه رازی شکل بگیرد و از این امر عقب‌نشینی نکرده است. با چنین وضعیتی ما در زمینه تولید واکسن با مشکلی مواجه نخواهیم شد.

همچنین بر اساس این قانون اعضای هیأت علمی دانشگاه‌ها می‌توانند شرکت خصوصی دانش بنیان راه‌اندازی کنند که با این قانون از ذخیره دانشی موجود در دانشگاه‌ها در این شرکت‌ها استفاده خواهد شد.

دبیر ستاد توسعه زیست فناوری اضافه کرد: در حال حاضر بسترهای این امر آماده است و ما هم می‌توانیم حمایت کنیم؛ چراکه اعتقاد داریم اعتباراتی که در این زمینه هزینه می‌شود، برخواهد گشت؛ ضمن آنکه دیگر نمی‌توانیم با پول نفت ادامه دهیم.

همچنین دکتر وطن پور مدیر کل محترم دفتر توسعه فناوری سلامت وزارت بهداشت نسبت به حمایت‌های وزارت متبوع از استارت‌آپ‌های این حوزه سخنانی را ایراد فرمودند.

در ادامه صاحبان صنعت به بیان چالش‌های خود در حوزه تجهیزات و ملزومات سلامت و بیوتک پرداختند.

در انتهای هر بخش شرکت کنندگان در یک پنل در پرسش و پاسخ نظرات و سوالات خود را مطرح کردند.

این پایان کار رویداد نخواهد بود و در ادامه رویدادهای دوم و سوم در آذرماه و اسفندماه جهت ارائه راه حل‌ها و نمونه‌های اولیه ایده‌ها برگزار خواهد شد.

صنعت تجهیزات و ملزومات سلامت و بیوتک از صنایع استراتژیک در کشور ایران است. همفکری و هم‌افزایی در این صنعت جزء اساس و بنیان گسترش این حوزه و کسب و کارهای مربوطه به شمار می‌آید. از این رو با توجه به اهمیت صنعت بیوتک و سلامت در ایران و همچنین تعداد استارت‌آپ‌ها و نوآوری‌ها در این حوزه، نیاز به بسترسازی برای شبکه‌سازی هرچه بیشتر کسب و کارهای نوپا در این زمینه احساس می‌گردد. از زاویه دیگر به علت فاصله صنعت و دانشگاه، کسب و کارهای نوپا که از دانشگاه به صنعت ورود پیدا می‌کنند، اغلب با توجه به مشکلات و موانع، امکان شناسایی درست نیازهای صنعت را پیدا نمی‌کنند و این موضوع به عنوان یکی از اصلی‌ترین علل شکست کسب و کارهای نوپا در این حوزه می‌باشد.

رویداد راهکارهای نوآورانه در چالش‌های فناوری‌های زیستی و سلامت توسط ستاد توسعه زیست فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری و مرکز توسعه فناوری‌های راهبردی معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری به همین منظور برنامه‌ریزی شده و در دستور کار قرار گرفت.

در این رویداد دبیر ستاد توسعه زیست فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری به بیان چالش‌های حوزه بیوتک و سلامت و اندازه بازار هرکدام از آن‌ها پرداختند.

دکتر مصطفی قانعی با بیان اینکه ما در خصوص تولید واکسن ضعف داریم و در تربیت نیروی انسانی متخصص در حوزه تولید واکسن اقدام مناسبی انجام نداده‌ایم، اظهار کرد: از این رو کشور منحنی رو به رشدی در تولید واکسن نداشته است؛ در حالی که قدیمی‌ترین ارگان‌های زیست فناوری کشور در حوزه واکسن بوده است. وی در عین حال وضعیت کشور در تولید دارو را افتخارآمیز توصیف کرد و یادآور شد: در حال حاضر مطالبات جدی برای تولید واکسن از ما



## ستاری در مراسم افتتاح شتاب‌دهنده فن یاخته

# حمایت از شتاب‌دهنده‌های زیست فناوری راهبرد عبور از تحریم‌هاست

(ساسان اشرفی)

سورنا ستاری در مراسم افتتاح شتاب‌دهنده زیست فناوری سلامت فن یاخته در استان البرز که روز یکشنبه برگزار شد افزود: یکی از کارهای بزرگی که در آینده نتایج آن بیرون می‌آید، اتفاقی است که در زمینه شتاب‌دهنده‌های حوزه بیوتکنولوژی رخ داده است. ستاری در ادامه یک اشتباه تاریخی کشور در زمینه پژوهش را گوشزد کرد و افزود: یکی از بزرگترین حرکت‌های تاریخی اشتباهی که ما در حوزه پژوهش داشتیم این بود که فکر می‌کردیم اگر دولت پول در پژوهش پول صرف کند از دل آن محصول بیرون می‌آید در حالی که هیچ پژوهشی با پول دولت منتج به محصول نمی‌شود، با این کار نیروی انسانی تربیت می‌شود ولی محصول تولید نمی‌شود. وی ادامه داد: با این حرکت پژوهشکده‌های زیادی شکل گرفت و پژوهشگران برتری هم تربیت شده‌اند اما این کار منجر به محصول نمی‌شود چون تا بخش خصوصی در پژوهش سرمایه‌گذاری نکند محصول هم تولید نمی‌شود.

وی تأکید کرد: پژوهش وظیفه دولت نیست بلکه دولت باید مشوق باشد و خودش وارد آن نشود به جز پژوهش‌های پایه که محصولی از آن تولید نمی‌شود. ستاری با بیان اینکه ما در کشور نیروی انسانی فوق‌العاده‌ای داریم افزود: کل تعداد دانشجویانی که سالانه از ایران به آمریکا می‌روند دو هزار نفر است، آمریکا بزرگترین کلنی دانشجوی خارجی ماست ولی ما در مورد دو هزار نفر آدم با کیفیت صحبت می‌کنیم بحثی که ما در مورد اقتصاد دانش بنیان داریم در مورد این افراد است اینکه در مدت کم شرکتی راه اندازی شود و چند صد نفر را به کار بگیرند. وی ادامه داد: همه اینها جواهر هستند، ما باید توانایی داشته باشیم که برای آنها امکاناتی فراهم کنیم تا بدرخشند وگرنه می‌توان آنان را در یک پژوهشکده گذاشت و یک حقوق دولتی هم به آنها بدهیم تا از بین بروند، ولی وقتی بتوانند آزادی عمل داشته باشند و کارآفرینی کنند می‌توانند بدرخشند. وی در ادامه با بیان اینکه ایران پرافتخارترین کشور منطقه در حوزه بیوتکنولوژی است اعلام کرد: بیوتکنولوژی به نوعی با ذات کارآفرینی ایرانی‌ها به صورت تاریخی شباهت زیادی دارد.

معاون عملی و فناوری رئیس جمهور در پایان با بیان اینکه ۹۷ درصد داروهای مورد نیاز کشور در داخل تولید می‌شود تصریح کرد. ما از سال گذشته سرمایه‌گذاری سنگینی در حوزه بیوتکنولوژی

انجام داده‌ایم و زیرساخت‌های فوق‌العاده‌ای از قبل وجود داشته و الان هم در حال ایجاد آن هستیم. ستاری افزود: یکی از کارهای بزرگی که در آینده نتایج آن بیرون می‌آید، اتفاقی است که در زمینه شتاب‌دهنده‌های حوزه بیوتکنولوژی رخ داده است؛ جوانانی که در حوزه داروهای انسانی و حیوانی و واکسن‌های مربوطه دارای ایده هستند، می‌توانند بعد از مدتی شرکت خود را داشته باشند و سرمایه‌گذار پیدا کرده و تولیدکننده شوند. وی گفت: ما برنامه خاصی برای مقابله با تحریم به خصوص در بحث بیوتکنولوژی داریم و به زودی عدد قابل توجهی از حمایت‌ها را بر حوزه داروهای واکسن‌های دام و طیور متمرکز می‌کنیم. معاون رئیس جمهور اضافه کرد: در حال حاضر اکوسیستم مناسبی در این حوزه درست شده است و اگرچه در بیوتکنولوژی قدرت اول منطقه هستیم و شرکت‌های فوق‌العاده‌ای داریم، ولی امیدواریم که این حرکت جدید در حوزه دام و طیور بتواند وابستگی کشور را در داروهای واکسن‌های مربوطه را جبران کند. ستاری با بیان اینکه طرح‌های مربوط به پروبیوتیک‌ها از برنامه‌های جدی ماست که از سال گذشته شروع شده، افزود: نتایج آن به زودی مشخص می‌شود. وی در پایان با اشاره به رونمایی از هشت محصول جدیدی در حوزه مواد موثره دارویی در بازدید امروز گفت: حمایت ما در حوزه بیوتکنولوژی جدی است، چون سالانه ۶۰۰ میلیون دلار واردات مواد موثره دارویی فقط در حوزه انسانی داریم و با پروژه‌هایی که در حال پیاده شدن است ۸۰ تا ۹۰ درصد آن را می‌توانیم تولید داخل کنیم.

### حمایت نرم افزاری و سخت افزاری

در ادامه این مراسم دکتر هومن کاغذیان مدیر عامل شتاب‌دهنده زیست فناوری فن یاخته گفت: هسته اولیه این شتاب‌دهنده شرکت دانش بنیان پایا فن یاخته البرز می‌باشد که در حوزه مواد و تولید فرآورده‌های بیوتکنولوژیک فعالیت دارد، از شرکتها و فناوران فعال در زمینه داروهای نوترکیب در پلتفرم‌های مختلف از جمله تولید فرآورده‌های درمانی بر اساس سلول‌های بنیادی و تولید سویه انواع واکسن‌های مورد نیاز نظام سلامت کشور حمایت نرم افزاری و سخت افزاری می‌نماید. از ویژگی‌های منحصر به فرد این شتاب‌دهنده زیست فناوری سلامت این است که در آن واحد مرکز رشد نیز می‌باشد لذا ایده‌هایی که موفق به اتمام فرآیند شتاب‌دهی می‌شوند را تا مرحله تهیه مستندات و تولید تا بایو بیچ و بجهای مورد نیاز جهت مطالعات بالینی بر اساس الزامات GMP، رهنمون می‌شود.



## اختتامیه اولین رویداد ملی طراحی و ساخت

### حسگرهای تشخیص سریع با معرفی تیم های برتر

(علیرضا خاکدامن)

فنی و تخصصی و داوران حوزه نوآوری ارائه دادند. پس از ارزیابی طرح های فناورانه نفرات برگزیده حائز رتبه اول تا سوم به شرح زیر می باشند: دکتر گل محمدی عضو هیئت علمی پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی با طرح فناورانه کیت تشخیصی بر پایه تلفن همراه جهت تشخیص اولیه بیماری فنیل کتونوریا حائز رتبه اول شد. دکتر مهدی گلچین عضو هیئت علمی دانشگاه شهید باهنر کرمان با طرح فناورانه طراحی و ساخت کیت تشخیص سریع بیماری اسهال کلی باسیلوزی گوساله ها با کمک نانو ذرات متصل به آنتی بادی نوترکیب رتبه دوم و دکتر احسان شکرایی با طرح فناورانه کیت تشخیص ساده و ارزان ویروئید ها و ویروس های گیاهی بر پایه نانورنگ سنجی سوم را کسب نمودند. همچنین ۱۱ طرح از طرح های فناورانه دریافت شده که در قالب ارائه پوستر و نمایشگاه در مرحله هایی حضور داشتند با یکدیگر رقابت کردند و در پایان جناب آقای دکتر حسین خوش سفر با طرح فناورانه ساخت یک کیت جدید سنجش زیستی آنتی ژن ویژه پروستات برای تشخیص اولیه و سریع سرطان پروستات به عنوان طرح برتر این بخش از سوی تیم داوران معرفی شد.

دکتر قانعی دبیر ستاد توسعه زیست فناوری سخنران برنامه اختتامیه مرحله نهایی اولیاد رویداد ملی طراحی و ساخت حسگر های تشخیصی سریع ضمن تاکید بر اهمیت و ضرورت توسعه فناوری های تشخیصی در حوزه های سلامت بر ضرورت توسعه فناوری های تشخیصی سریع در کشور تاکید کرد. دبیر ستاد زیست فناوری تلاش های صورت گرفته در فرآیند توسعه نوآوری و فناوری های حسگر های تشخیصی سریع و برگزاری این رویداد را مثبت ارزیابی کرد و افزود: به منظور توسعه فناوری های تشخیصی سریع در کشور مشارکت حداکثری فناوران و نخبگان دانشگاهی لازم و ضروری است.

در اختتامیه مرحله نهایی رویداد طرح فناورانه رتبه اول ضمن دریافت لوح تقدیر و تندیس طلایی رویداد جایزه نقدی ۳۰ میلیون ریالی، طرح فناورانه رتبه دوم ضمن دریافت لوح تقدیر و تندیس نقره ای رویداد جایزه نقدی ۲۰ میلیون ریالی و طرح فناورانه رتبه سوم ضمن دریافت لوح تقدیر و تندیس برنزی رویداد جایزه نقدی ۱۵ میلیون ریالی دریافت نمودند. طرح فناورانه رتبه چهارم ضمن دریافت لوح تقدیر جایزه نقدی ۱۰ میلیون ریالی و طرح های فناورانه رتبه ۵ تا هفت و رتبه برتر بخش نمایشگاهی و پوستر لوح تقدیر و جایزه نقدی ۵ میلیون ریالی دریافت نمودند.

مرحله نهایی اولین رویداد ملی طراحی و ساخت حسگر های تشخیصی سریع با هدف توسعه فناوری حسگر های تشخیصی سریع در کشور و شناسایی و حمایت از فناوران فعال این حوزه ۲۶ تیر ماه ۹۸ در سالن آمفی تئاتر صندوق نوآوری و شکوفایی برگزار شد.

این رویداد ملی از سوی شبکه پیشران طراحی و ساخت حسگر های تشخیصی سریع و با حمایت ستاد توسعه زیست فناوری برگزار گردید و طی فرآیند رویداد در مجموع ۲۸ طرح به دبیرخانه رویداد ارسال شد که پس از ارزیابی و داوری آنها ۷ طرح برتر به مرحله نهایی رویداد راه پیدا کردند. این ۷ طرح فناورانه عبارتند از: طراحی و ساخت کیت تشخیص سریع بیماری اسهال کلی باسیلوزی گوساله ها با کمک نانو ذرات متصل به آنتی بادی نوترکیب، نانو حسگر زیستی نوین غربالگری بیماران دیابتی بر پایه فناوری میکروفولئوئیدیک، کیت تشخیصی بر پایه تلفن همراه جهت تشخیص اولیه بیماری فنیل کتونوریا، سامانه تشخیصی سریع و همزمان آلودگی های محیطی مبتنی بر نقاط کوانتومی کربنی، کیت تشخیصی ساده و ارزان ویروئید ها و ویروس های گیاهی بر پایه نانورنگ سنجی، تشخیص سریع آپاتوز در مدل های دو بعدی و سه بعدی توموری با استفاده از پروب های نانوکلاستر فلورسنت بر پایه اندازه گیری سیتوکروم C، زیست حسگر حالت جامد بر اساس مکانیسم انتقال انرژی فلورسانس رزونانسی نسبت سنجی در تعیین بیماری آلزایمر.

دکتر ابوالفضل میرزابور دبیر شبکه پیشران طراحی و ساخت حسگر های تشخیصی سریع در افتتاحیه مرحله نهایی رویداد ضمن تاکید بر امنیت و ضرورت راهبردی این فناوری در کاربرد های مختلف به تشریح اهداف اصلی رویداد پرداخت و گزارش کلی از طرح های فناورانه دریافت شده در رویداد ارائه داد.

دکتر محسن دهنوی رئیس گروه تولید، تجاری سازی و بازار ستاد توسعه زیست فناوری در سخنرانی خود ضمن تاکید بر تحولات فناورانه در حوزه سلامت به ویژه ترکیب فناوری اطلاعات و پزشکی، فناوری های تشخیصی سریع را محور پایه اصلی سلامت دیجیتال دانست.

دهنوی ضمن تاکید بر حمایت ستاد زیست فناوری از طرح های فناورانه برتر در این رویداد از حمایت ویژه ستاد توسعه زیست فناوری از سه طرح برتر این رویداد خبر داد. گروه های فناورانه فوق به منظور کسب رتبه های برتر در این مرحله با یکدیگر رقابت کردند. شایان توجه است که فناوران صاحب طرح فوق، طی ۲۵ دقیقه طرح های تفصیلی خود، به همراه نمایش فیلم از فرآیند طراحی و ساخت محصول فناورانه را در حضور داوران



# CinnaGenilaç



## حضور فناوری ایرانی در دروازه های اروپا

# صادرات ۱۰۰ میلیون دلاری

# به ۲۰ کشور اروپایی

CERTIFIED  
EUGMP

شرکت سیناژن  
CinnaGen

[علیرضا خاکدامن]

تامین نیاز بازار منطقه ای اولویت اصلی سیناژن بود. آنزیم ها، معرفهای بیولوژی مولوکولی، کیتهای تشخیصی PCR، اولین محصولات سیناژن بوده و بهره مندی از زیرساختهای تخصصی تکنولوژیک، شرکت سیناژن را بر آن داشت تا اقدام به تولید آنتی بادی های مونوکلونال تشخیصی گروه های خونی بنماید.

در حال حاضر سیناژن تولید محصولات بیوتکنولوژی دارویی خاص شامل سینووکس (در حوزه بیماری ام-اس)، رسیژن (در حوزه بیماری ام-اس)، ردیتوکس (در حوزه سرطان)، سینال - اف (در حوزه بیماری ناباروری)، سینافکت (در حوزه بیماری ناباروری)، سینوپار (در حوزه بیماری پوکی استخوان)، پگازن (در حوزه بیماری سرطان)، ردیتوکس (در حوزه درمان سرطان)، سیناپوئیتین (در حوزه بیماری های کلیوی)، سینورا (در حوزه درمان بیماریهای خود ایمنی) و سیناتروپین (در حوزه درمان بیماری کمبود هورمون رشد) را سبد محصولات خود داشته و در سال ۹۵ از خروج ۵۸۵ میلیون دلار ارز از کشور به منظور خرید این داروها جلوگیری نموده که کمک شایانی به اقتصاد کشور و قدرت خرید بیماران داخلی می باشد که کسب دو تندیس و دو گواهینامه رعایت از حقوق مصرف کنندگان از وزارت صنعت، معدن و تجارت ایران، طی سالهای ۹۰ تا ۹۳ موید این نکته است.

نخستین واحد تولیدی داروهای پروتئینی نو ترکیب بیوتکنولوژیک، ویژه بیماران خاص به دست متخصصان ایرانی در استانبول ترکیه آغاز به کار کرد.

این واحد تولیدی در زمینی به مساحت ۷۵۰۰ متر مربع، ظرفیت تولید ۲۲ نوع داروی بیماری های خاص را داراست. در این واحد تولیدی ۲۲ نوع داروهای بیماری های خاص شامل داروی ضد سرطانی و داروهای بیماری های عصبی، خونی، پوکی استخوان و بیماری ام اس تولید می شود.

با توجه به پیشرفت های جمهوری اسلامی ایران در ۲۵ سال اخیر در زمینه تولید داروهای نو ترکیب دانش بنیان، این واحد تولیدی با همت ۸ متخصص ایرانی و با هدف صدور دانش و صادرات محصولات ایرانی راه اندازی شده است. محصولات انحصاری شرکت سیناژن ایلچ به عنوان بخشی از فعالیت متخصصان ایرانی در داخل کشورمان، با تولید در کشور ترکیه، ضمن تامین نیاز این کشور، به ارزش ۱۰۰ میلیون دلار، از دروازه اروپا به ۲۰ کشور جهان صادر خواهد شد.

شرکت سیناژن در سال ۱۳۷۳ با هدف تولید محصولات بیوتکنولوژی نوین تاسیس گردید. حرکتی که از همت و ایده ی چهار متخصص کوشا آغاز گردید به تولید بزرگترین تولید کننده محصولات بیوتکنولوژی پزشکی در منطقه منجر شد. فعالیت بر تحقیق و توسعه در حوزه بیوتکنولوژی به منظور



(محسن رحیمی نژاد)

در گفت و گو با رییس پژوهشکده زیست فناوری رویان

## تولید برترین نژادهای بز در ایران

وی با بیان اینکه این تکنولوژی در پژوهشکده به یک شرکت دانش بنیان تبدیل شده است که اخیراً از رویان به عنوان سهام‌دار این شرکت در حال جدا شدن است، اظهار کرد: در این شرکت با دامپروری‌های سراسر کشور با هدف ارتقا تولید شیر و کیفیت تولید گوشت در سطح دامپروری‌های کشور در حال مذاکره هستیم. وی در خصوص واردات بزهای سانن به کشور در حالی که دانش فنی آن در داخل کشور وجود دارد، خاطر نشان کرد: زمانی که بازار بزرگی در زمینه‌های خاصی ایجاد می‌شود، بخشی از آن به واردات و بخشی از بازار به تولیدات داخلی اختصاص می‌یابد و این دو امر منافاتی با یکدیگر ندارد. وی هدف این بازار را افزایش کیفیت دام در داخل کشور دانست و گفت: در این راستا هر چه بتوانیم صنعت دامپروری را گسترش دهیم وابستگی ما به ورود دام کمتر خواهد شد.

رییس پژوهشکده زیست فناوری رویان یکی از راه‌های درمان این بیماری را آنتی‌بیوتیک دانست و خاطر نشان کرد: اما مقاومت به آنتی‌بیوتیک باعث شده است که این موفقیت این روش کاهش یابد ضمن آنکه نگرانی جامعه نسبت و به مقاومت دام به آنتی‌بیوتیک در حال افزایش است.

وی اضافه کرد: به منظور رفع این چالش در این مطالعات با استفاده از فناوری خاصی توانستیم آنتی‌ژن‌های ایجاد کننده بیماری اسهال دامی را جدا سازی و تبدیل به واکسن و به طیور تزریق کردیم.

نصر اصفهانی افزود: از زرده تخم طیور که تحت تزریق این واکسن قرار گرفتند، آنتی بادی تولید شد و آنتی‌بادی به دست آمده را به صورت پودر دارو تولید کردیم به گونه‌ای که امروز توانسته‌ایم ۸۰ درصد اسهالات دامی دامپروری‌های بزرگ و گاوداری‌ها را با این روش درمان کنیم و این امر موجب بروز تحولی عظیم در صنعت دامپروری شده است.

نصر اصفهانی در پایان تولید ORS دامی را از دیگر دستاوردهای این پژوهشکده عنوان کرد و یادآور شد: این دستاوردهای حاصل تحقیقاتی بوده که در داخل پژوهشگاه رویان صورت گرفته است.

رییس پژوهشکده زیست فناوری رویان، دستیابی محققان این پژوهشکده به تولید بزهای نژاد "سانن"، "آلپاین" و "مورسیا" را در راستای ارتقای کیفیت شیر و گوشت دامپروری‌ها دانست و گفت: هرگاه بتوانیم صنعت دامپروری را توسعه دهیم، از واردات دام به کشور بی‌نیاز خواهیم شد. شبیه‌سازی بز "مورسیا" در پژوهشکده زیست فناوری رویان اصفهان موجب شد تا ایران به جمع کشورهای دارای فناوری‌های نوین تولیدمثل بپیوندد. در این مطالعات محققان موفق به شبیه‌سازی سه بز از نژاد "مورسیا" شدند. البته پیش از آن نیز این محققان به شبیه‌سازی بز از نژاد "سانن" و "آلپاین" شده بودند. بز "مورسیا گرانا"، نژاد بومی جنوب شرقی اسپانیا است که به دلیل سهولت پرورش، مقاومت به آب و هوای گرم و خشک، تحمل بالا در شرایط نامساعد، چند قلو زایی و تولید شیر مورد توجه دامپروران قرار گرفته است. این نژاد تقریباً در ۲۸۰ روز دوره شیردهی، ۵۰۰ کیلوگرم شیر با ۵.۳ درصد چربی و ۳.۴ دهم درصد پروتئین، تولید می‌کند. از این رو این بز جز نژادهای گران قیمت جهان به شمار می‌رود. بز سانن نیز به تولید شیر معروف است و شاید به جرأت بتوان گفت بهترین نژاد شیری بز در دنیا است؛ چراکه دوره شیردهی آن ۲۹۰ تا ۳۰۵ روز است و روزانه بین ۳ تا ۸ لیتر شیر می‌دهد. دوقلو زایی در بزهای سانن خالص موضوعی عادی است و ۴۵ تا ۸۰ درصد ماده‌ها، دوقلوزا گزارش شده است.

در حالی محققان به دانش فنی این حیوانات دست یافتند که طی هفته‌های اخیر در رسانه‌ها خبرهایی از واردات این نژاد بزها منتشر شد! به گفته رییس پژوهشکده زیست فناوری رویان هر چه بتوانیم صنعت دامپروری را گسترش دهیم، وابستگی ما به واردات دام کمتر خواهد شد.

دکتر محمدحسین نصر اصفهانی یکی از تحقیقات انجام شده در پژوهشکده زیست فناوری رویان را شبیه‌سازی و تولید دامپروری دانست و گفت: یکی از پروژه‌های اجرا شده در این زمینه تولید بزهای "سانن"، "آلپاین" و "مورسیا" از طریق روش‌های شبیه‌سازی و لقاح آزمایشگاهی و دورگ‌گیری بوده است.



(علی اکبر فروغی نسب)

معاون علمی و فناوری ریاست جمهوری تاکید کرد

## درمان مردم کشورهای منطقه با داروهای ایرانی

آن‌ها، در صورت سرمایه‌گذاری مشترک برای تولید انبوه، فرصت تصاحب بازارهای بین‌المللی برای آن‌ها وجود دارد. درمان مردم کشورهای منطقه با داروهای بیوتکنولوژی ایرانی

رییس بنیاد ملی نخبگان ایران همچنین به پیشرفت‌های چشم‌گیر شرکت‌های دانش‌بنیان ایران در عرصه دارو اشاره کرد و گفت: امروز مردم روسیه، ترکیه و سایر کشورهای منطقه با داروهای بیوتکنولوژی ایرانی ضد سرطان و ضد بیماری‌های التهابی درمان می‌شوند. دستاوردهای یک شرکت ایرانی که ۴ بیماری لاعلاج را از طریق سلول‌های بنیادی درمان می‌کند، در غرب آسیا بی‌نظیر است و شرکت مشابهی در این زمینه در سطح منطقه وجود ندارد. فناوری تولید تجهیزات پیشرفته‌ای نظیر ربات‌های جراح، شتاب‌دهنده‌های خطی، دستگاه‌های دوزیمتری، سیستم‌های رادیوفرونسی و سیکلوترون‌های تشخیصی توسط شرکتهای دانش‌بنیان در ایران توسعه یافته‌اند و در خدمت بخش سلامت کشور هستند.

ستاری در ادامه، اظهار کرد: بیش از ۲۶۰ شرکت دانش‌بنیان در حوزه تحقیقات و تولید داروهای نوین و حدود ۲۰۰ شرکت دانش‌بنیان در بخش تجهیزات پزشکی در ایران فعالیت‌های نوآورانه و تحقیقاتی دارند که برخی از آن‌ها به‌عنوان قلب تولید فناوری داروهای کم‌حجم با ارزش بالا، درآمد چند میلیون دلاری ناشی از صادرات فناوری به سایر کشورها دارند.

وی با تاکید بر این نکته که جمهوری اسلامی ایران، با تکیه بر توانایی‌های خود، در حال تلاش برای ایجاد روابط و همکاری‌های سازنده و پویا در سطح جهانی است، ابراز کرد: حضور من در اینجا به‌عنوان معاون علمی و فناوری رئیس‌جمهوری اسلامی ایران همراه با ۷۰ شرکت فناور در زمینه‌های مختلف مانند بهداشت، فناوری اطلاعات و ارتباطات؛ خدمات مهندسی؛ الکترونیک؛ مواد شیمیایی، ... اهمیت این سفر و انگیزه ما را نشان می‌دهد.

پایتخت جمهوری فدراسیون روسیه میزبانی گروهی بزرگ از مسوولان، شرکت‌های دانش‌بنیان و فناوران عرصه علم و فناوری جمهوری اسلامی ایران بود. سورنا ستاری معاون علمی و فناوری رییس جمهوری اسلامی ایران در نشست تجاری فناوری ایران و روسیه حضور یافت و به ایراد سخنرانی نیز پرداخت. ستاری در ابتدای این سخنرانی، روسیه را به‌عنوان یک‌قطب قدرتمند سیاسی و اقتصادی در همسایگی ایران نامید که طی دهه گذشته به‌عنوان یک کشور دوست، فرصت‌های بی‌بدیلی برای توسعه مناسبات اقتصادی و سیاسی در اختیار کشورمان قرار داده و ایران نیز تلاش کرده است با تکیه بر حسن روابط، فرصت‌های همکاری متقابلی را در اختیار روسیه قرار دهد. وی در ادامه به تغییرات و پیشرفت‌های چشمگیر در عرصه‌های مختلف جهان اشاره کرد و افزود: پیشرفتهای تکنولوژیک سایر کشورها، ظهور امراض جدید، مشکلات زیست‌محیطی منطقه‌ای و بین‌المللی، ضرورت نوآوری در علوم فضایی، ضرورت توجه به بهینه‌سازی مصرف انرژی، نیاز به کاربردی‌سازی علوم شناختی و ضرورت افزایش بهره‌وری و رقابت‌پذیری اقتصادی، اراده دو کشور برای همکاری بیشتر در حوزه فناوری‌های جدید را تقویت کرده است.

رییس بنیاد ملی نخبگان ایران ادامه داد: از این‌رو، همکاری در حوزه فناوری و نوآوری بین ایران و روسیه از طریق ساختاری ویژه، طی سالهای اخیر دنبال شده که بیانگر اهمیت تعاملات فناورانه و اصرار به تحکیم و تقویت سطح روابط دوجانبه در این بخش بوده است. به این امید که دانش و فناوری‌های نوین نظیر نانو فناوری، بیوتکنولوژی، علوم هوا و فضا، علوم شناختی و انرژی‌های نوین در سایه همکاری‌های دانشگاهی بتواند سرعت توسعه و پیشرفت را برای رقم زدن آینده‌ای بهتر در این منطقه جغرافیایی مهیا کند.

معاون علمی و فناوری رییس جمهوری اسلامی ایران در بخش دیگری از این سخنرانی با اشاره به فعالیت بیش از ۴۴۰۰ شرکت دانش‌بنیان در ایران، ابراز کرد: این شرکت‌ها تکنولوژی‌هایی را به شما عرضه می‌کنند که علاوه بر وجود بازار داخلی برای



## در مجله ساینس منتشر شد رمزگشایی از ژنومیکس گاو باستانی با مشارکت محقق ایرانی

[جواد طغیانی]

خاور نزدیک کهن وجود داشته اند. مشاهدات این تحقیق نشان داد که در عصر برنز - در تقریباً ۴۲۰۰ سال پیش - به دلیل تغییرات آب و هوایی و خشکسالی‌های پی در پی که طی چند قرن اتفاق افتاده بود، آمیختگی سریع و گسترده ای بین این دو گونه گاو اتفاق افتاده است. آن زمان مصادف بوده با فروپاشی اولین امپراتوری جهان در بین‌النهرین (Mesopotamia) و مصر و استفاده از گاوهای نر زبو مقاوم به شرایط خشکی (arid-adapted zebu bulls) برای انجام فعالیت های اصلاحی در گله های Bos taurus که پاسخی به تغییرات آب و هوایی آن زمان توسط گله داران باستانی بوده است. این نقطه آغاز پراکندگی بزرگ zebu بوده که تا امروز ادامه دارد. نسل گاوهای دره باستانی Indus، امروزه در تمام مناطق گرمسیری قاره ای پرورش داده می شوند.

در این تحقیق که به رهبری کالج Trinity در شهر دوبلین ایرلند انجام شده، مقایسه ژنوم گاوهای اهلی اولیه با اجداد آنها، نیا گاوها (aurochs)، معرفی و ورود (introgression) مجزای جمعیت‌های وحشی از منشاهای متفاوت به جمعیت‌های اهلی را آشکار کرده است.

در این تحقیق که نتایج آن در مجله علمی ساینس منتشر شده، ۶۷ ژنوم باستانی از گاو وحشی و اهلی که از یک تاریخچه هشت هزار ساله نمونه گرفته شده بود، تعیین توالی شده است. آنالیز DNA باستانی نشان داده است که پیشینه بزرگترین حیوان اهلی شده یعنی گاو، با ظهور اولین اقتصادهای پیچیده، شهرها و ظهور و سقوط اولین امپراطوری‌های انسانی جهان هماهنگ است.

گاو حدود ۱۰ هزار سال پیش اهلی شده، اما تجزیه و تحلیل نژادهای مدرن منشاء آنها را آشکار نکرده است. مجموعه داده منحصر به فرد به دست آمده در این مطالعه، این امکان را فراهم آورد تا بدون تکیه بر تنوع ژنتیکی گاوهای مدرن و با نگاه مستقیم به گذشته، تغییرات ژنتیکی در زمان و مکان مشاهده شده و رویدادهای منطقه‌ای قبل از زمان آمیختگی بین جمعیت‌های گاو مدرن (Bos indicus و Bos taurus) که همچنان مبهم مانده بود، آشکار شود.

مطالعات قبلی نشان داده که نگهداری حیوانات اهلی از خاور نزدیک کهن (Ancient Near East) آغاز شده است. اولین گاوها Bos taurus هستند که هیچ جد مشترکی از Bos indicus یا زبو (Zebu) که آن زمان در نواحی مختلفی از Indus Valley پرورش داده می شدند، در آنها وجود نداشته است و این در حالی است که هر دو این گونه ها در کنار هم در منطقه

دارم. یک پزشک باید دوره‌های کاری‌ای را فارغ از دروس دانشگاهی بگذرانند، یک مهندس باید دوره‌های بازآموزی داشته باشد و... حال در حوزه‌ی زیست‌فناوری چه کسی این مسائل را تأمین یا مدیریت می‌کند؟ هیچکس! فردی از فلان دانشگاه در مقطع دکترا، ارشد یا کارشناسی در رشته‌ی زیست‌فناوری فارغ‌التحصیل شده و جویای کار است - کاری هم به درجه و کیفیت دانشگاهش نداریم - او از کجا الزامات مورد نیاز حرفه‌اش را برای جامعه‌ی امروز فراهم کرده؟ در سازمان‌هایی مثل نظام پزشکی، مهندسی یا کانون وکلا و غیره، یک آزمون حداقلی از متقاضیان کار گرفته می‌شود تا تعیین کند که جای آن فرد کجاست و آیا صلاحیت دارد یا نه؟ صرف داشتن مدرک، صلاحیت کار در هر موقعیتی را مشخص نمی‌کند. به علاوه، چه کسی جای این افراد را مشخص می‌کند؟ آیا محصولی که زیست‌فناور تولید می‌کند باید توسط یک دامپزشک، داروساز یا مهندس صنایع غذایی و امثالهم ارزیابی شود؟ چه ارگانی وظیفه‌ی این تعیین حدود را دارد؟ گویی زیست‌فناوری در ایران هنوز موضوعی مبهم است و به اصطلاح: هر کسی از ظن خود شد یار من.

تا این‌جا از جامعه به سمت صنعت و مشکلاتش آمدیم؛ دیگر نگاه مهم در این موضوع، نگاه دانشگاه به زیست‌فناوری است. مشکل اساسی در شناخت اساسی دو مفهوم و تفاوت‌های آن هاست: science و technology. وقتی این دو اصطلاح را نشناسیم و مرزشان مخدوش باشد و از طرفی تکیه‌ی ما نیز بر science باشد، ارزش تکنولوژی در این سیستم اندک خواهد بود. تازه هدفمان هم این است که تکنولوژی را به سمتی ببریم که نیاز جامعه را برآورده کند!!! من به عنوان یک استاد دانشگاه باید از خود بیرسم که در این بین، در کجا قرار دارم؟ اگر این معضلات ساختاری حل شود، زیست‌فناوری چشم عظیمی خواهد کرد! آن هم در بخش‌هایی که با صنعت و نیازهایش مرتبط است؛ چنانچه صنعت زیست‌فناور را بشناسد و صلاحیتش را تضمین شده ببیند، توسعه بهتر و منظم‌تری را تدارک خواهد دید. از طرفی دانشگاه می‌بایست تکلیف خود را با فناوری و علم مشخص نماید تا اساتید فعال در فناوری گاه‌با فضایی مواجه نشوند که آن‌ها را زندیق و عامل انحراف از علم ببیند و به خاطر ترویج فناوری شماتت نماید.

به مسائل کلان از جهات مختلفی می‌توان نگاه کرد که هر یک، دغدغه خاصی را سبب می‌شود. در این بین برخی دغدغه‌ها پایه‌ای، حیاتی و موثرترند و می‌توان از آن‌ها به عنوان دغدغه‌ی نزدیک یاد کرد. می‌توان بزرگترین دغدغه‌ی نزدیک زیست‌فناوری در ایران را ضعف سازماندهی در سطح جامعه یا به اصطلاح عدم وجود "جایگاه شغلی" دانست. تکلیف دو موضوع مشخص نشده است: "job" و "profession"؛ شغل و حرفه. اکنون در پاسخ به این سوال که "چه کسانی زیست‌فناور هستند؟ و می‌توانند بشوند؟" ذیل سه عنوان مدرک، شغل و حرفه بحث است؛ چرا که مرز آن مخدوش است و در نتیجه تأثیر آن هم در کیفیت، هم کمیت و هم وضعیت کارآفرینی و اشتغال‌زایی فعالیت‌های زیست‌فناوری نمایان می‌شود.

این موضوع را با مثالی می‌توان تشریح کرد. فرض کنید می‌خواهیم مرکز مشاوره روانشناسی تاسیس کنیم؛ خب از پیش مشخص است که چه موقعیت‌های کاری در آن‌جا قابل تعریف است و چه کسانی صلاحیت تحصیل آن شغل را دارند. اگر بخواهید داروخانه بزنید، باز تکلیف معلوم است: باید دکتر داروساز باشید و حتما چند مسئول فنی داشته باشید. اما مسئولیت فنی محصولات تولید شده توسط کسی که در حوزه زیست‌فناوری فعالیت می‌کند در اختیار دیگران است، گویی او خود جایی ندارد. دانشجویانی که فارغ‌التحصیل می‌شوند نمی‌توانند برای رفع این مشکل کاری کنند؛ محصولات زیست‌فناوری دامی، دارویی، غذایی و... با فرایند زیست‌فناوری تولید می‌شوند ولی مسئول فنی آن‌ها دامپزشک، داروساز، متخصص صنایع غذایی و امثالهم است. و این وسط چیزی به اسم زیست‌فناوری و زیست‌فناور محلی از اعراب ندارد. ما حتی مثل مهندسان هم نیستیم که سازمان نظام مهندسی داشته باشیم. درواقع مسئله این است: ما به نوعی سازمان نظام زیست‌فناوری نیاز داریم؛ سوالاتی که الآن اشکال اساسی ایجاد کرده این است که جایگاه زیست‌فناور کجاست؟ دانشجویان فارغ‌التحصیل کجا می‌روند؟ برای آن‌جا چه الزاماتی باید داشته باشند و چه اقداماتی انجام دهند؟ این صرفاً بخشی از ماجراست و من به عنوان یک استاد دانشگاه فقط دغدغه‌ی کار ندارم، بلکه دغدغه‌ی کیفیت محصول جامعه را نیز

## یادداشت؛

# سازماندهی مشخص، نیاز اساسی امروز زیست‌فناوری ایران

دکتر جواد حامدی؛ عضو هیئت علمی دانشگاه تهران و فعال حوزه‌ی زیست‌فناوری میکروبی





## افزایش ۳۵ تا ۶۵ درصدی درآمد تولیدکنندگان با استفاده از نهال سالم

[محمد مهدی مقدسیان]

### تاکید دبیر ستاد توسعه زیست فناوری در سمپوزیوم کشت بافت گیاهی

را کاهش می‌دهد. قانعی با تاکید بر لزوم استفاده از نهال سالم افزود: زمانی که تولیدکنندگان از نهال سالم استفاده می‌کنند درآمد آنان ۳۵ تا ۶۵ درصد افزایش می‌یابد و باعث پیشرفت کشاورزی در کشور می‌شوند. محمدعلی طهماسبی معاون باغبانی وزیر جهاد کشاورزی نیز در سمپوزیوم ملی کشت بافت گیاهی گفت: در حال حاضر ۱۶۰ رقم کشت بافت در کشور آزاد شده و نباید به تولید یک نوع محصول اکتفا شود او با تاکید به اینکه باید در ابتدا نیاز بازار داخلی و بازارهای صادراتی کشورهای اطراف برای کاشت بافت بررسی و سپس اقدام به تولید صورت گیرد، افزود:

سمپوزیوم ملی کشت بافت گیاهی به همت کارگروه کشاورزی ستاد توسعه زیست فناوری در پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری برگزار گردید. دکتر مصطفی قانعی با اشاره بر لزوم توجه به کشاورزی مدرن تاکید کرد: ایران در حالی با وجود تحریم‌ها از نظر پیشرفت فناوری‌های زیستی و ارزش اقتصادی ناشی از آن رشد مناسبی داشته که بسیاری از کشورها با وجود برخورداری از همه امکانات و حتی نزدیکی با آمریکا هنوز نتوانسته‌اند پیشرفت کنند.

دبیر ستاد توسعه زیست فناوری افزود: اگر دولتی بخواهد جلوی یک میلیارد دلار واردات را بگیرد حداقل باید یک میلیارد دلار هزینه کند؛ در صورتی که در هیچ‌کدام از بودجه‌های سالیانه کشور و برنامه‌ها چنین حمایتی از دولت‌ها را از علوم زیستی در چنین سطحی نمی‌بینیم و می‌توان گفت که پیشرفت کشورمان در عین عرصه‌ها بیش از هر چیز به همت دانشمندان ایرانی و تلاش شرکت‌ها که خصوصی هستند، بستگی داشته است. قانعی با تاکید بر اینکه اکنون ۵۰۰ شرکت دانش بنیان در حوزه زیستی در کشور فعال است گفت: قرن حاضر قرن زیست فناوری است و کشورهایی می‌توانند در آینده سربلند باشند که در این تکنولوژی حرفی برای گفتن داشته باشند.

دبیر ستاد توسعه زیست فناوری ادامه داد: در حوزه کشاورزی زیستی نیز اکنون کودزیستی در کشور تولید و حتی صادر می‌شود و با تحقیقاتی که در ۴۰ نقطه کشور انجام داده ایم استفاده از کود زیستی بهره‌وری و سلامت محصول را در بخش کشاورزی افزایش داده و در مقابل هزینه‌های کشاورزی



معاون امور باغبانی وزارت جهاد کشاورزی با اشاره به این که برای این تسهیلات یک سال سازندگی در نظر گرفته شده است، افزود: مدت زمان بازپرداخت این تسهیلات ۵ ساله خواهد بود.

دکتر کاظم خاوازی رئیس سازمان تحقیقات آموزش و ترویج کشاورزی نیز در این مراسم با بیان اینکه در بخش باغی ۲۰ درصد وزنی تولیدات، ۴۰ درصد ارزش آوری و ۳۷ درصد اشتغالزایی کشاورزی مربوط به این حوزه باغبانی است، گفت: وضعیت باغبانی جایگاه خوبی در کشور دارد. او یکی از مهمترین بخش های کشاورزی را باغبانی عنوان کرد و افزود: متوسط عملکرد محصولات باغی ما در مقایسه با سایر کشورها و متوسط جهانی پایین است. خاوازی ادامه داد: در داخل کشور نیز عملکرد تولیدکنندگان پیشرو به طور متوسط ۸ برابر تولید کنندگان عادی است.

خاوازی با تاکید به تولید نهال سالم گفت: در واقع زمانی که تولیدکنندگان از نهال سالم استفاده می کنند درآمد آنان ۳۵ تا ۶۵ درصد افزایش یافته است. رئیس سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی با اشاره به استفاده از نهال استاندارد گواهی شده، گفت: در صورت استفاده کشاورزان از این نهالها میزان تولید و کیفیت این محصولات افزایش می یابد؛ خوشبختانه روند تولید نهال رونق گرفته و می توانیم از ظرفیت های صادراتی آن نیز استفاده کنیم.

او با تاکید به اینکه تاکنون بیش از ۳۰۰ هزار اصله نهال گواهی شده در موسسه تحقیقات بذر تایید شده است، افزود: در زنجیره تولید، اصله نهال گواهی شده بسیار اهمیت دارد.

خاوازی ادامه داد: باید زنجیره تولید تا بازار کامل شود و برای این منظور و ایجاد چرخه نیاز به برنامه ریزی دقیق است.

رئیس سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی با اشاره به اینکه وزارت جهاد کشاورزی و بخش خصوصی باید تمامی دستورالعمل های گواهی ملی را همسو کنند، گفت: تسهیل دریافت نهال گواهی شده و اعلام مزایای آن به کشاورزان می تواند آنها را ترغیب به استفاده کند.

دکتر خاوازی در پایان با اشاره به اینکه ایران هنوز عضو یوپوف (اتحادیه بین المللی حفاظت از ارقام جدید گیاه) نشده است، گفت: امید می رود به زودی ایران عضو این اتحادیه بین المللی شود.

گفتنی است در حاشیه سمپوزیوم ملی کشت بافت گیاهی، شرکت های برتر این حوزه محصولات خود را در قالب غرفه های جانبی به نمایش گذاشته و با محققین، مدعوین و دانشجویان به تبادل نظر پرداختند.



تولید این محصول باید به گونه ای باشد که از نظر کیفیت و قیمت عرضه شده صرفه اقتصادی داشته باشد.

طهماسبی با اشاره به اینکه کشت بافت در حال افزایش است، ادامه داد: خوشبختانه در این زمینه برخی از مراکز جزو انگشت شمارها در سطح جهانی هستند.

او با بیان اینکه بخش کشاورزی بخشی چند وجهی است و با صنعت خدمات بازرگانی تولیدی ارتباط دارد، گفت: در همه حوزه ها ردپای کشاورزی وجود دارد.

معاون وزیر جهاد کشاورزی ادامه داد: فعالیت بخش خصوصی در تولید نهال و ورود به حوزه کسب و کارهای جدید فراهم شده و کشاورزی نوین با زنجیره های مختلف صنعت، بازرگانی، تجارت و تولید همراه است.

او با اشاره به عرصه های موجود در بخش کشاورزی گفت: در سال های اخیر شرکتهای دانش بنیان، کشت بافت، نهال،

آفت کش ها آغاز به کار کرده اند و گام به گام پیش می روند.

طهماسبی با بیان اینکه از ۲ میلیون و ۸۰۰ هزار هکتار سطح زیر کشت محصولات باغی در ایران در حدود ۹۰۰ هزار هکتار نیاز به بازاری دارند، گفت: علاوه بر آن باغات موجود در کشور نیز باید هر ۳۰ سال باسازی شوند. او در این خصوص ادامه داد: تامین نهال مورد نیاز در این بخش اساسی است و تولیدکنندگان می توانند از این ظرفیت استفاده کنند.

معاون باغبانی وزارت جهاد کشاورزی با بیان اینکه تنها در فضای هیبرید برای کشت گوجه، فلفل، خیار و بادمجان به بیش از ۶ میلیارد بذر نیاز است، افزود: در این بخش ظرفیت خوبی وجود دارند و همچنین دولت برای ایجاد و



توسعه گلخانه ها تسهیلات مناسبی را پرداخت می کند.

معاون باغبانی وزیر جهاد کشاورزی افزود: برای توسعه گلخانه های کشور از بند الف تبصره ۱۸ با نرخ سود بانکی ۷ درصد برای مناطق غیر برخوردار و با نرخ سود بانکی ۹ درصد برای مناطق برخوردار به متقاضیان پرداخت می شود.



## تشخیص زودهنگام پیشروی سرطان سینه با یک بیوسنسور الکتروشیمیایی جدید

(نگارخلیلی)

کردند و توانستند روشی تشخیصی با مبنای الکتروشیمیایی و حساسیت بسیار بالا ابداع کنند. آزمون‌های مختلفی برای شناسایی CEA وجود دارند؛ مانند نشانه-گذاری فلورسنت، الایزا (آزمون جاذب ایمنی آنزیم‌های متصل شده) (ELISA)، آزمون ایمنی رادیویی (RIA) و آزمون ایمنی آنزیمی (EIA). با وجود دقت بالای روش‌های مذکور جایگزین کردن حسگرهای ایمنی الکتروشیمیایی می‌تواند مزایای بسیاری داشته باشد، استفاده از این حسگرها ساده‌تر است؛ منجر به صرفه-جویی در هزینه و زمان می‌شود و دقت بالاتری را عرضه می‌کند. در این پژوهش از نانو ذرات فلزی طلا و نقره و موادی با پایه‌ی کربنی همچون Thiolated graphen oxid استفاده شده است. همچنین تکنیک ساندریجی نیز به‌کاربرده شده است که طی آن آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های تولیدکننده‌ی آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند. محلول اولیه شامل نوع خاصی آنتی‌ژن است. پس از اضافه شدن این محلول به بافت مورد مطالعه چنانچه آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها به یکدیگر متصل شوند، پس از شستشوی آنتی‌ژن‌های اضافی موجود در محیط، سلول‌های حاوی آنتی‌بادی توسط میکروسکوپ‌های فلورسنت قابل شناسایی هستند. استراتژی‌ها و مواد مختلف به کار گرفته شده توسط این تیم، سبب یافتن روشی با دقت بسیار بالا شده است. این زیست‌حسگر نتایج قابل ملاحظه‌ای بر روی نمونه‌های خونی چندین بیمار مبتلا به سرطان سینه داشته است. برای توصیف و مشاهده‌ی نانو ساختارهای تولیدشده، تکنیک-های گوناگونی همچون انواع میکروسکوپ‌های الکترونی گذاره و نگاره و طیف-نگاری فرابنفش و روش دگرگونی مادون‌قرمز فوریر مورد استفاده قرار گرفته‌اند. نتایج این مطالعه در ژورنال معتبر Biosensors and Bioelectronics دسترس است.

با وجود پیشرفت‌هایی که در درمان سرطان‌ها صورت گرفته است؛ اما همچنان این بیماری منجر به مرگ بسیاری از مبتلایان می‌شود. تشخیص زودهنگام می‌تواند سبب تسریع و اثربخشی بیشتر روش‌های درمانی گردد. سرطان سینه شایع‌ترین سرطان در بین بانوان است. روش‌های مختلفی برای شناسایی و بازگشت سرطان سینه پس از درمان وجود دارند که بسیار پیچیده هستند. محققان در تلاش‌اند تا با کمک حسگرهای روش‌هایی با حساسیت و کارآمدی بیشتر ایجاد کنند. برای تشخیص و بررسی پیشروی سرطان سینه، روش‌هایی همچون انواع مختلف تصویربرداری مانند ماموگرافی، رادیولوژی و CT و PET اسکن مورد استفاده قرار می‌گیرند، امروزه نشانگرهای توموری نقش قابل توجهی در تشخیص زودهنگام بازگشت سرطان‌ها دارند، یکی از آن‌ها CEAها یا آنتی‌ژن‌های اولیه‌ی سرطانی هستند. این آنتی‌ژن‌ها، گلیکوپروتئین‌هایی هستند که در سرم خون یافت می‌شوند. آن‌ها پیش از تولد نوزادان به مقدار فراوانی وجود دارند، اما پس از تولد و در افراد سالم به مقدار اندکی یافت می‌شوند. بعضی از انواع سرطان سبب افزایش مقدار این گلیکوپروتئین‌ها می‌شود. اندازه‌گیری این پروتئین‌ها نمی‌تواند برای شناسایی اولیه و زودهنگام سرطان کاربردی باشد اما برای بررسی اثربخشی شیوه‌های-درمانی و بازگشت بیماری، ممکن است بتوان از مقایسه‌ی مقدار این آنتی‌ژن بهره جست. گروهی از محققان ایرانی در دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران و گروه نانوتکنولوژی دانشگاه تبریز، از طلا و نقره در حسگرهای ایمنی استفاده



## تولید نانوکریستال‌های سلولز از گیاه باریجه

(محمدصادق متقی)

مشتق شده از گیاهان (CNC) (ها) که با بهره‌گیری از ریشه‌های گیاه باریجه تهیه شده‌اند، به عنوان یکی از نانوموادهای نوظهور شناخته می‌شوند. این نانوموادها در حوزه‌های پزشکی و زیست‌شناسی می‌توانند به کار گرفته شوند.

به طور کلی، از روش شیمیایی هیدرولیز اسیدی از طریق اسیدهای معدنی (سولفوریک، هیدروکلریک و فسفریک اسید) برای استخراج قطعات کریستالی سلولزی از مناطقی در پلیمر سلولزی که دارای ساختمان غیرمستقیم‌اند، استفاده می‌شود. هدف از تولید CNC با استفاده از ریشه گیاه باریجه از طریق هیدرولیز سولفوریک اسیدی، تهیه ترکیب جدید نانوذرات است که می‌توانند در تصویربرداری زیستی استفاده شوند و کاربردهای تشخیصی نیز داشته باشند. یک تیم تحقیقاتی از دانشگاه علوم پزشکی مشهد، روشی آسان و قابل اجرا برای ساخت CNC‌های کروی و هم‌چنین نشان‌دار کردن مستقیم این CNC‌ها با کمک  $^{99m}\text{Tc}$  پیدا کرده‌اند. آن‌ها هم‌چنین پس از نشان‌دار کردن CNC‌ها با کمک  $^{99m}\text{Tc}$ ، با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک فوری، بازده عمل نشان‌دار کردن را سنجیدند. بازده نشان‌گذاری بیش از ۹۷٪ مشاهده شده است. نتایج حاصله حاکی از آن است که ریشه گیاه باریجه پتانسیل آن را دارد که به عنوان منبعی برای جداسازی CNC‌ها مورد استفاده قرار گیرد. این نانوکریستال‌ها می‌توانند به راحتی آماده و به داخل بدن تزریق شوند.

نانوکریستال‌های سلولز (CNCها) تهیه شده از گیاه باریجه (Ferula gummosa)، در حوزه نانوپزشکی کاربردهای زیادی دارند. مطالعات نشان داده‌اند که می‌توان یک محصول جانبی کم‌هزینه مانند ریشه گیاهان را با کمک هیدرولیز اسیدی به ماده‌ای با ارزش مانند نانوکریستال‌های سلولز تبدیل کرد.

در دهه‌های اخیر، حفاظت از محیط زیست اهمیتی دوچندان یافته و منجر به بهبود و ترویج محصولات زیست‌تخریب‌پذیر و قابل بازیافت شده است. سلولز به عنوان وافرترین پلیمر طبیعی روی کره زمین شناخته می‌شود که می‌تواند جایگزین مناسبی برای نانوذرات فلزی جامد و یا نانولوله‌های کربنی باشد.

پزشکی مدرن شامل تشخیص و دارورسانی با استفاده از نانوذراتی است که زیست‌سازگار و غیرسمی هستند. پلیمرهای زیستی مانند سلولوز برای این منظور بسیار جذابند؛ زیرا این پلیمرها دارای خواص جالبی از جمله کم‌هزینه بودن، زیست‌سازگاری، غیرسمی بودن و هم‌چنین زیست‌تخریب‌پذیری هستند.

پتانسیل ویژه نانوذرات نشان‌دار شده در مراحل تصویربرداری، توجه بسیاری از پژوهشگران را به عنوان یک روش جایگزین برای تشخیص و درمان سرطان به خود جلب کرده است. CNC‌ها پایداری حرارتی بالایی از خود نشان داده‌اند. آن‌ها هم‌چنین در مقیاس نانو دارای شکل کروی هستند.

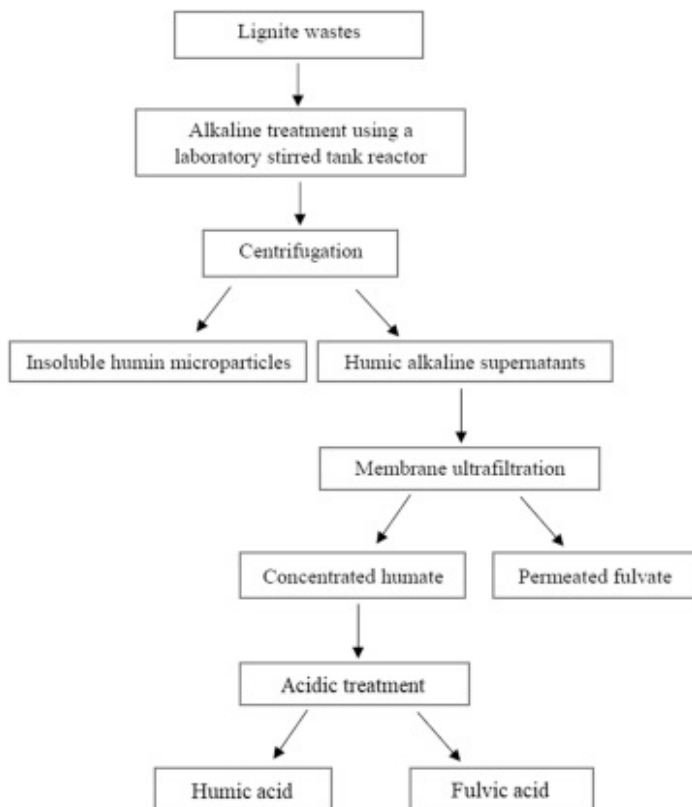
سلولز به شکل نانوذرات کریستالی، به دلیل انعطاف‌پذیری و استحکام مکانیکی بالا، چگالی کم، نسبت ابعادی بالا و داشتن سطح انفعالی، می‌تواند کاربردهای فراوانی داشته باشد. با این حال، نانوکریستال‌های



## خالص سازی هیومیک اسید از ضایعات لیگنیت به روش اولتراسانتریفیوژ

[محمد کاظم رضوانی]

می شوند) و از طرف دیگر، منجر به رسوب سریع‌تر ترکیبات در منافذ غشایی و تراکم رسوبات روی سطح غشاء می‌گردد. به همین خاطر TMP بهینه باید توسط دو فاکتور افزایش شار نفوذی و گرفتگی غشایی سنجیده شود. تجزیه و تحلیل ICP-OES نشان داد که غلظت کادمیوم، مس، سرب، کروم، روی و نیکل در محصول نهایی کاهش یافته است. از نظر بالاترین شار نفوذ، کمترین رسوب غشاء و بهترین خصوصیات کیفی هیومیک اسید،  $FFR=TMP$ ،  $3\text{bar}$  و  $45\text{ml/s}$  و دمای  $45$  درجه سانتی‌گراد به عنوان پارامترهای بهینه در این سیستم جداسازی غشایی به دست آمدند.



در سال‌های اخیر افزایش مصرف نهاده‌های شیمیایی در اراضی کشاورزی موجب معضلات زیست محیطی عدیده‌ای از جمله آلودگی منابع آب، افت کیفیت محصولات کشاورزی و ... گردیده است. لذا امروزه استفاده از مواد ارگانیک و طبیعی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از کودهای ارگانیک با اهمیت در بخش کشاورزی هیومیک اسید می‌باشد. مواد هیومیکی در واقع طیف وسیعی از ترکیبات آلی و معدنی گوناگون نظیر اسیدهای آمینه، پپتیدها، فنول‌ها، آلدهیدها و اسیدهای نوکلئیک در پیوند با انواع کاتیون‌ها هستند. مواد هیومیکی به اسیدهای هیومیک، اسیدهای فولویک، هیومات‌ها، هیومین و هوموس تقسیم بندی می‌شوند. عمده‌ترین منبع تولید تجاری مواد هیومیکی مربوط به ذغال سنگ لئوناردیت و لیگنیت می‌باشد. اخیراً گروهی از محققان دانشگاه تهران برای جداسازی و خالص‌سازی هیومیک اسید موجود در لیگنیت از سایر مواد هیومیکی موجود در لیگنیت از روش اولتراسانتریفیوژ غشایی استفاده کرده‌اند که نتایج جالب توجهی را در این زمینه حاصل کرده است.

این تیم پژوهشی در ابتدا با استفاده از قابلیت انحلال هیومیک اسیدها در PH های بالا و سپس سانتریفیوژ، هیومین موجود در محلول لیگنیت را به صورت رسوب خارج کرده و محلول باقی مانده را در جهت جداسازی هیومیک اسید از فولویک اسید موجود در محلول قلیایی باقی مانده نگهداری کردند.

روشی که این تیم پژوهشی برای جداسازی ابتدایی ترکیبات هیومیکی از فولواتی اتخاذ کردند استفاده از اولتراسانتریفیوژ غشایی است، چرا که اندازه ذرات فولویک اسید کوچکتر از هیومیک اسید است. این تیم تحقیقاتی از یک سیستم غشایی جریان متقاطع با شاخص برش مولکولی ۵ کیلو دالتون و به دو روش "جریان ثابت و فشار متغیر" و "فشار ثابت و جریان متغیر" استفاده کردند.

در نهایت ترکیبات هیومیکی جداسازی شده برای تخلیص بیشتر تحت تیمار اسیدی قرار گرفته و هیومیک اسید از فولویک اسید موجود جدا شده است. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد به طور کلی، افزایش TMP، از یک طرف، شار نفوذ را افزایش می‌دهد (زیرا فرآیندهای غشایی با اختلاف فشار هدایت

# رشد فروش گوشت و لبنیات گیاهی در ایالات متحده

(محمدرهیان)

گیاهی، از جمله گوشت، غذای دریایی و لبنیات گیاهی، شیر گیاهی بیشترین رشد را دارا بوده و محبوبیت آن در بین مردم بیش از سایر محصولات است. میزان فروش شیرهای گیاهی تا انتهای ۲۱ آوریل، ۵٫۶٪ معادل



بر اساس آماري که به تازگی توسط موسسه غذای خوب (GFI) و انجمن غذاهای گیاهی (PBFA) امریکا منتشر شده، میزان فروش گوشت‌های گیاهی در فروشگاه‌های آمریکا از ابتدای سال تا انتهای ۲۱ آوریل سال ۲۰۱۹ به میزان ۹٫۶٪ افزایش یافته است. این در حالی است که میزان فروش گوشت‌های حیوانی تنها به میزان ۲٪ افزایش یافته است. با این وجود، میزان رشد فروش این محصولات نسبت به سال گذشته که رشد چشمگیر ۲۵٪ را ثبت کرده بودند، کاهش یافته است.

در این گزارش اشاره شده است که میزان زیادی از این افزایش فروش ناشی از افزایش تمایل مشتریان به گوشت‌های گیاهی که در یخچال نگهداری می‌شوند می‌باشد. میزان فروش این محصولات با رشد

**MADE FROM PLANTS**

۳۷٪ همراه بوده، اما فروش

گوشت‌های گیاهی منجمد تنها به میزان ۲٪ افزایش یافته است. همچنین GFI در گزارش خود ذکر کرده است که ارزش بازار این محصولات از آمارهای به دست آمده نیز بیشتر است، زیرا چندین فروشگاه بزرگ محصولات غذایی از جمله Whole Food Market و Trader Joe's حاضر به ارائه اطلاعات

فروش خود نشده‌اند. بازار گوشت‌های گیاهی در حال حاضر ۲٪ از فروش محصولات گوشتی در فروشگاه‌های آمریکا را شامل می‌شود، و مسئولین GFI معتقدند که در صورت ادامه دار بودن رشد فروش، ارزش بازار این محصولات به بیش از ۱۰ میلیارد دلار خواهد رسید.

یکی از مدیران GFI، کارولین بوشنل، در خصوص کاهش رشد فروش این محصولات نسبت به سال گذشته عنوان نموده است که عامل اصلی این کاهش، افزایش روابط تجاری بین چندین شرکت بزرگ تولیدکننده گوشت‌های گیاهی، از جمله Beyond meat، با رستوران‌های مختلف است. از آن‌جا که آمار فروش این محصولات به رستوران‌ها در این گزارش آورده نشده، در ظاهر به نظر می‌رسد که رشد فروش این محصولات آهسته شده است. وی همچنین با توجه به این که شرکت‌های بزرگی همچون Nestle و Beyond Meat در حال تولید برگرهای گیاهی و فروش آن‌ها هستند، پیش‌بینی نموده است که در ۱۲ ماه آینده فروش محصولات مختلف گوشت‌های گیاهی با رشد فراوانی همراه خواهد شد. بوشنل معتقد است که افزایش تولید محصولات تازه که درون یخچال نگهداری می‌شوند نسبت به محصولات منجمد، تمایل مردم به خرید این محصولات را افزایش خواهد داد.

همچنین آمار به دست آمده نشان می‌دهند که ۱۱٫۹٪ از خانواده‌های آمریکایی در سال گذشته گوشت گیاهی و ۳۷٪ شیر گیاهی مصرف نموده‌اند. البته برخی محققین بازار معتقدند این افزایش مصرف ادامه‌دار نخواهد بود. در بین محصولات مختلف

با ۱٫۸۶ میلیارد دلار رشد کرده است. شیر بادام همچنان پرفروصدارترین شیر گیاهی به شمار می‌رود، با این وجود، شیر یولاف (Oat milk) با رشد فروش چشمگیر ۲۲٪ در حال کسب محبوبیت در میان مشتریان است. در گزارش GFI همچنین ذکر شده است که ۸۹٪ فروش شیرهای گیاهی مربوط به شیرهای یخچالی بوده و شیرهایی که قابلیت نگهداری در دمای اتاق را دارند، تنها ۱۱٪ فروش این محصولات را شامل می‌شوند. میزان فروش ماست گیاهی ۳۹٫۱٪ و پنیر گیاهی نیز ۱۹٫۳٪ افزایش یافته‌اند. این در حالی است که میزان فروش ماست حیوانی ۳٪ کاهش یافته و فروش پنیر حیوانی نیز ثابت باقی مانده است.

یکی از مدیران PBFA، جولی امت، معتقد است که اکنون زمان حساسی برای گسترش مصرف این محصولات می‌باشد. وی معتقد است که ایجاد تنوع در محصولات گیاهی ارائه شده توسط فروشگاه‌ها، کلید ادامه یافتن رشد مصرف این محصولات و افزایش محبوبیت آن‌ها در میان مردم است.

گوشت‌ها و شیر گیاهی محصولاتی هستند که بر پایه پروتئین گیاهی تولید می‌شوند. این محصولات به دلیل استفاده نکردن از گوشت حیوانات، بیشتر از محصولات حیوانی دوستدار محیط زیست بوده و برای تولید آن‌ها آب پنهان کمتری استفاده می‌شود. اخیراً چنین محصولاتی با اقبال قابل توجهی در کشورهایی مانند آمریکا که گوشت زیادی مصرف می‌کنند مواجه شده است.

## چشم انداز اقتصاد زیست فناوری در جهان (مریم رحیمی)

در حوزه زیست فناوری، جلب توجه نموده، وارد عرصه بازار و صنعت شده، به جایگاه خوبی دست یافتند.

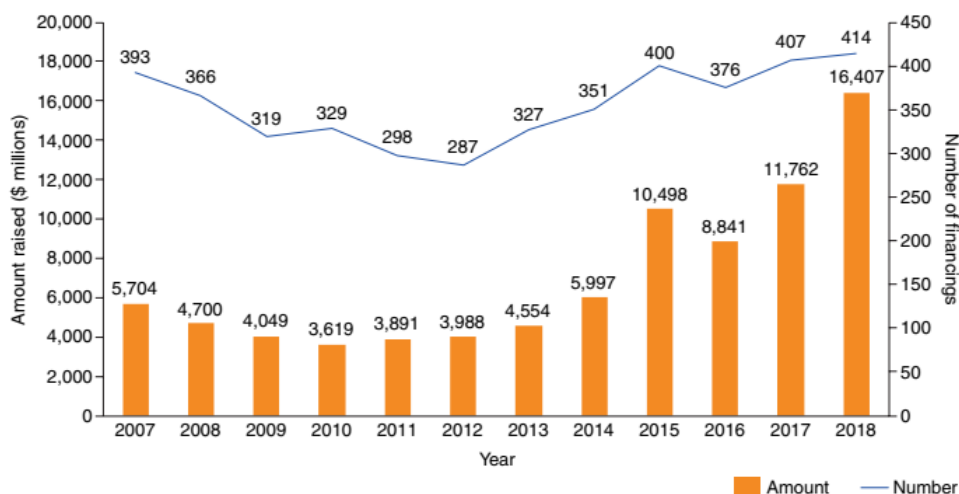
همان گونه که در نمودار زیر مشاهده می کنید، وضعیت شرکت های خصوصی و استارت آپ هایی که در حوزه زیست فناوری فعالیت داشته اند، در هیچ سالی به خوبی سال ۲۰۱۸ میلادی نبوده است. پیشرفت و توسعه در این حوزه، از سال ۲۰۱۰ به بعد، روندی تقریباً صعودی داشته و در سال ۲۰۱۸ به نقطه اوج خود رسیده است.

در سال های ۲۰۱۲-۲۰۱۰ میلادی میانگین سرمایه گذاری های مالی در حوزه زیست فناوری، حدود ۸ میلیون دلار بوده است، این میزان در سال ۲۰۱۷ به دو برابر حد خود رسیده و در سال ۲۰۱۸ نزدیک به سه برابر یعنی به حدود ۲۱ میلیون دلار، افزایش یافته است.

در سال های ۲۰۱۲-۲۰۱۰ میلادی، ۶۰-۵۵٪ از میزان راند اول سرمایه گذاری، کمتر از ۲۰ میلیون دلار بوده و کمتر از ۵٪ این میزان، به رقمی بالغ بر ۵۰ میلیون دلار می رسد. این در حالی است که در سال ۲۰۱۸، حدود ۲۰٪ راند اول سرمایه گذاری، زیر ۲۰ میلیون دلار بوده که یک سوم آن نیز به بیش از ۵۰ میلیون دلار می رسد.

تا پیش از سال ۲۰۱۰ میلادی، سرمایه گذاری در حوزه زیست فناوری، اهمیت چندانی نداشت. در آن دوران سرمایه گذاری شرکت ها بیشتر بر روی صنایعی چون داروسازی بود. هنگامی که شرکت هایی نظیر Amgen، Regeneron یا MorphoSys آغاز به کار کردند، شرکت های زیست فناوری بسیار کمیاب بودند. تا این که در سال ۲۰۱۸ میلادی شرایط به گونه ای دیگر تغییر یافت. در این سال بخش قابل ملاحظه ای از سرمایه گذاری ها با جریان تندی به سوی شرکت های خصوصی و استارت آپ های حوزه زیست فناوری، سرازیر شدند. در این سال بود که شرکت های زیستی بیش از پیش رونق گرفته و توسعه یافتند. لذا، سال ۲۰۱۸ میلادی را می توان سال تحول سرمایه گذاری شرکت ها در حوزه زیست فناوری نامید.

سرمایه گزارانی نه چندان مشهور، پول و سرمایه خود را وقف شرکت های نوپای زیست فناوری کردند تا آن ها را همچون فرزندان خود پرورش داده، هرچه سریع تر وارد عرصه صنعت کنند. با گذشت زمان، پول ها و سرمایه های این اشخاص، مبدأ و مقصد بین المللی یافت. با تلاش های پی در پی سرمایه گزاران، صنایع دارویی با آغوش باز و با میل و اشتیاق، این شرکت ها را در میان خود پذیرفتند. در این سال بسیاری از شرکت های فعال



در سال ۲۰۱۸ میلادی، همانند سال ۲۰۱۰، فقط ۸٪ از کل سرمایه‌های جهانی به حوزه‌ی زیست‌فناوری اختصاص یافته است. طبق آخرین آمار و گزارش‌ها، در ایالات متحده‌ی آمریکا، زیست‌فناوری در سال ۲۰۱۸ میلادی فقط حدود ۱۰-۱۲٪ نسبت به سال‌های گذشته‌ی خود رشد داشته است که با وجود این

نکته‌ی قابل توجه آن است که از سال ۲۰۱۰ میلادی به بعد، مجموع میزان سرمایه‌گذاری‌هایی که به شرکت‌های خصوصی زیست‌فناوری اختصاص داده شده، هر ساله ۳ برابر گردیده، اما میزان سرمایه‌راند اول به رقمی نزدیک به ۴ برابر افزایش یافته است.

در زیر به برخی از زمینه‌هایی که شرکت‌های فعال در حوزه‌ی زیست‌فناوری در سال ۲۰۱۸ بر روی آن‌ها متمرکز شده‌اند، اشاره شده است:

- درمان‌های مبتنی بر Tcell ها
- تولید mRNAهای مصنوعی برای به کارگیری آن‌ها در حوزه‌های درمان و ساخت واکسن
- درمان‌های آلونژیک
- نوروساینس
- مطالعات پیری و درمان‌های مرتبط با این حوزه

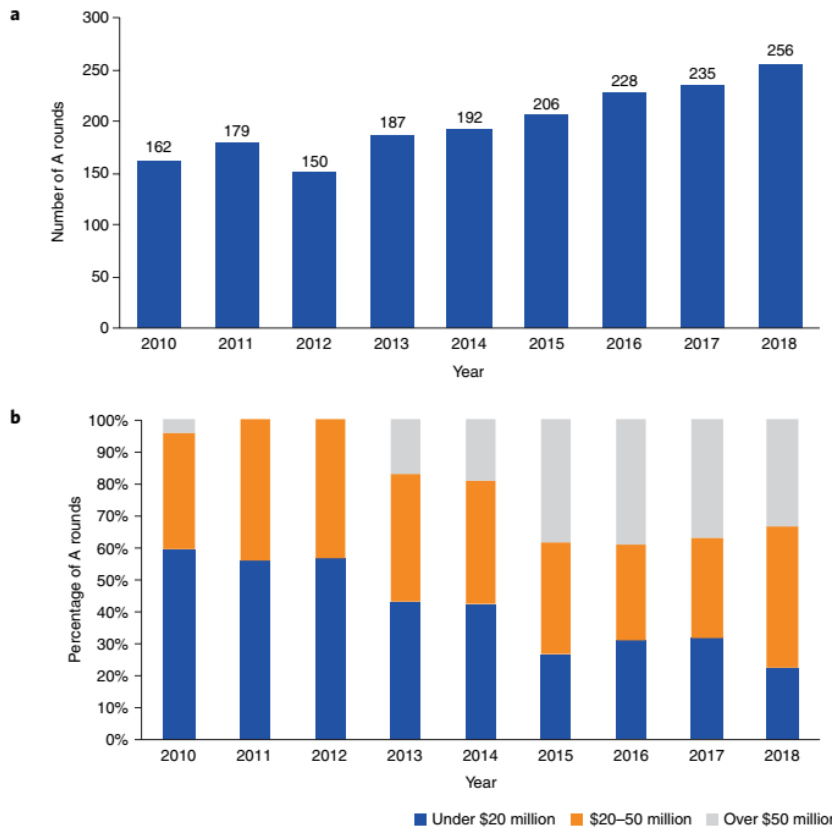
- تولید انواع داروهای نو ترکیب
  - مهندسی میکروارگانیسم‌ها برای استفاده از آن‌ها در تولید محصولات شیمیایی و صنعت
  - درمان انواع سرطان‌ها
- در افق بازارهای سرمایه، ارزشگذاری بر شرکت‌های زیست‌فناوری ممکن است آن‌طور که باید افزایش نیابد و حتی سیر نزولی را طی کند تا بتواند شرکت‌هایی را که هنوز برای پذیرش راهکارهای زیست‌فناورانه به طور کامل متقاعد نشده‌اند را با خود همراه کند.

### نگاهی به آینده‌ی اقتصاد زیست‌فناوری

باید توجه داشت که سرمایه‌گذاری در حوزه‌ی زیست‌فناوری به یک‌باره اهمیت نیافته است. هرچند که سال ۲۰۱۸ میلادی، سالی پر رونق برای سرمایه‌گذاران این حوزه بوده و بسیاری از شرکت‌های خصوصی و استارت‌آپ‌های این حوزه، در این سال توسعه یافته و به گردش مالی بی‌سابقه‌ای دست پیدا کرده‌اند، اما مجموع این تغییر و تحولات تنها منحصر به این حوزه نمی‌شده، بلکه تمامی حوزه‌های فناوری مانند انرژی و... را نیز در بر می‌گرفته است.

در سال ۲۰۱۰ میلادی، میزان سرمایه‌گذاری بیش از ۵۰ میلیون دلاری حدود ۲۰٪ از کل سرمایه‌های اختصاص‌یافته به زیست‌فناوری را شامل می‌شده، این درحالی است که در سال ۲۰۱۸ این میزان به حدود ۷۰٪، افزایش یافته می‌یابد.

حصول به این وضعیت، یقیناً یک تحول اساسی محسوب می‌شود. اما این تحول، فقط به جامعه‌ی سرمایه‌گذاری زیست‌فناوری منحصر نمی‌گردد و نباید این گونه تصور کرد که سرمایه‌گذاری در حوزه زیست‌فناوری به یک امتیاز بزرگ برای جامعه‌ی سرمایه‌گذاران تبدیل شده است.



رشد، همانند ۱۰ سال گذشته خود، همچنان در وضعیت معلق و نامعلومی قرار دارد.

برخی علامت‌ها نشان می‌دهند که سال ۲۰۱۹ میلادی نیز می‌تواند همچون سال ۲۰۱۸، سالی پر رونق در حوزه‌ی زیستی باشد. اما وضعیت بازارهای عمومی نامشخص است و این که، سال ۲۰۱۹ چگونه باشد، به وضعیت سرمایه‌ی و سرمایه‌گذاری‌ها بستگی دارد. شرکت‌های خصوصی و استارت‌آپ‌ها در سال ۲۰۱۹ ممکن است همچون سال گذشته‌ی خود، رشد و توسعه یابند و یا گروهی از آن‌ها متوقف شوند و از عرصه‌ی رقابت، عقب‌نشینی کنند. نمی‌توان پیش‌بینی کرد آیا در سال ۲۰۱۹ نیز همانند سال ۲۰۱۸، مقدار پول بی‌سابقه‌ای وارد حوزه‌ی زیست‌فناوری خواهد شد یا خیر.

منبع:

Biotech's baby boom, Nature BiotechNoLoGy | VOL ۳۷ | MAY ۲۰۱۹  
۴۰-۱۱۲-۰۱۹-<https://www.nature.com/articles/s41587>

# آنزیم‌های صنعتی ایرانی؛ رویایی دیرین

عاطفه بابایی - محسن رحیمی نژاد - امیرحسام قصری

خودکفایی در حوزه آنزیم‌های صنعتی، یکی از امیدهای صنایع زیست‌فناوری کشور است. آنزیم‌هایی که به مقیاس وسیع در صنایع شوینده، خوراک دام و طیور، نساجی، غذایی و . . . مورد استفاده قرار می‌گیرند و سالانه بیش از ۱۵۰ میلیون دلار ارزشی دارند. فناوری تولید آنزیم، شامل فناوری‌های غربالگری و انتخاب سویه، بهبود سویه، طراحی واحد تولیدی، تخلیص و فرمولاسیون است. بهینه‌سازی هر یک از این مراحل، علاوه بر نیاز به یک تیم بین‌رشته‌ای، به سال‌ها تجربه و تخصص احتیاج دارد و رقابت‌پذیری صنعت را مشخص می‌کند. در این پرونده ویژه، ابتدا گذری بر بازار جهانی آنزیم‌های صنعتی و مهم‌ترین بازیگران این حوزه خواهیم کرد. سپس به حوزه توسعه سویه، فناوری‌های این زمینه و مهم‌ترین سویه‌های صنعتی تولید آنزیم خواهیم پرداخت. شرح مراحل و روش‌های تولید صنعتی آنزیم‌ها موضوع مطلب سوم پرونده است. در انتها پای سخنان دکتر رضا روستاآزاد به عنوان یکی از پیشکسوتان تولید فراورده‌های زیستی و شیمیایی و جناب مهندس خلج به عنوان یکی از تولیدکنندگان نوپای آنزیم در کشور خواهیم نشست.

## بازار آنزیم در صنایع گوناگون

(فرزانه جوکار)

تولیدات شیمیایی در مقیاس صنعتی، مزایای بیوکاتالیست‌ها اغلب چند وجهی است و به همین علت، آنزیم‌ها در واکنش‌های با سرعت کم، به دلیل تولید محصولات اختصاصی و اثرات زیست‌محیطی کم آن‌ها، کاتالیست‌های جذابی هستند و بنابراین برای هر دو روش سنتز شیمیایی ساده و بهبود فرایند شیمیایی در اقتصاد کاربرد دارند. (جدول ۱) کاربرد گسترده‌ای از کاتالیست‌های آنزیمی را در صنایع مختلف نشان می‌دهد.

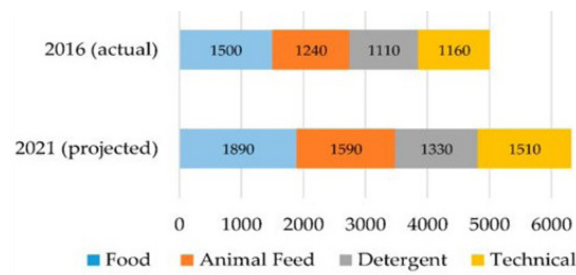
اگر چه مزایای بیوکاتالیستی بسیار زیاد است، اما کاتالیست آنزیمی تجاری تنها در صورتی استفاده می‌شود که باعث بهبود فرایند اقتصادی شود [۵]. بر اساس تحقیقات شرکت ارتباطات کسب و کار (BCC) پیش‌بینی شده‌است که بازار جهانی آنزیم از ۱/۵ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۶ به ۶/۳۲ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۱ می‌رسد (شکل ۱)، روند تغییر بازار، افزایش تولید آنزیم برای استفاده در پارچه‌های نساجی، کاغذ، چرم و صنایع بیودیزل که با افزایش تولید زباله از طرف سازمان‌های زیست‌محیطی جریمه می‌شوند را پیش‌بینی می‌کند [۴۴].

آنزیم‌ها به‌عنوان کاتالیست‌های زیستی صنعتی مزایای زیادی نسبت به فرایندهای شیمیایی سنتی از نقطه‌نظر پایداری و بهره‌وری فرایندها دارند. کاربرد کاتالیست آنزیمی برای فرایندهای تجاری در صنایع دارویی، غذایی و آشامیدنی افزایش یافته‌است؛ اگرچه پیشرفت‌های بیشتری در پایداری و نقش‌پذیری بیوکاتالیست برای بهینه‌سازی فرایندهای آن‌ها در بخش انرژی برای تولید سوخت‌های زیستی و تبدیل گاز طبیعی ضروری به نظر می‌رسد. مجموعه‌ای از تخصص‌های فنی در حوزه‌های گوناگون تثبیت آنزیم، مهندسی پروتئین و مهندسی فرایند، نسل بعدی بیوکاتالیست‌های تثبیت شده و مقیاس موفقیت آن‌ها در فرایندهای القا شده را مشخص خواهد کرد.

آنزیم‌ها، بیوکاتالیست‌های بسیار کارآمدی هستند که برای کاتالیزوری در مقیاس صنعتی مورد بررسی قرار می‌گیرند، زیرا دارای مزایای ویژه‌ای مانند عملکرد بالا در واکنش‌های با سرعت کم، انتخاب اختصاصی محصول و دارا نبودن سمیت فیزیولوژیکی و محیطی هستند. مزیت‌های ذکر شده در بالا نشان می‌دهد، به کارگیری آنزیم‌ها به‌عنوان کاتالیزورهای زیستی در فرایندهای شیمیایی به طور موثری منجر به کاهش هزینه‌های عملیاتی می‌شود. همین‌طور، نیازهای انرژی پایین آن‌ها، کاهش تولید زباله و مسیرهای ساده‌سازی تولید [۱،۳،۵] به‌طور جزئی در صنایع دارویی، غذایی و آشامیدنی مشخص شده‌است. با این وجود، کارهای بیشتری باید صورت گیرد تا نشان دهد که کاتالیزور زیستی از لحاظ اقتصادی در سایر صنایع، مانند تبدیل گاز طبیعی و تولید سوخت زیستی، قابلیت رقابت دارد.

در داروسازی، مواد غذایی و نوشیدنی، مواد شوینده و صنایع سوخت زیستی سال‌ها از مزایای کاتالیستی آنزیم در برنامه‌های کاربردی استفاده شده‌است، در حالی که در سایر صنایع مانند تولید گاز طبیعی و تولیدات شیمیایی استفاده از آنزیم‌ها امری جدید است. در

شکل ۱- بازار جهانی آنزیم در سال ۲۰۱۶ (بالا) و بازار آنزیم جهانی در سال ۲۰۲۱ (پایین).



به نظر می‌رسد چنین رشدهایی اغلب به دلیل توسعه فرایند تولید

جدول ۱- اصلی ترین کاربردهای آنزیم ها در صنایع گوناگون

کاربردها	آنزیم ها	حوزه
تولید مواد حدواسط به منظور تولید مواد فعال دارویی	نیتریل هیدراتاز، ترنس آمیناز، مونوآمین اکسیداز، لیباز، پنی سیلین اسیلاز	صنایع دارویی
تولید HFCS، تبدیل نشاسته به گلوکز، تولید پری بیوتیک ها، تلخی زدایی از آبمیوه ها	تریپسین، آمیلاز، گلوکوز ایزومراز، پاپایین، پکتیناز	فراوری غذا
رنگبری، شستن روغن ها و چربی ها، حفظ رنگ البسه	پروتئاز، لیباز، آمیلاز، سلولاز	شوینده
تولید متیل استرهای اسیدهای چرب، تجزیه مواد لیگنوسلولوزی برای تولید بیواتانول	لیپاز، سلولاز، زایلاناز	سوخت زیستی
حذف لیگنین برای فروشوی بهتر، بهبود ویژگی های فیبرهای سلولوزی	لیپاز، سلولاز، زایلاناز	پالپ و کاغذ

واکنش های متابولیکی و تبدیل مولکول های پیچیده به مولکول های کوچکتر دارند.

آنزیم های غذایی مانند آمیلاز، سلولاز، زایلاناز، پکتیناز، پروتئاز، لیباز، گلوکوزیداز و بتاگلوکاناز؛ تبدیل به یک بخش ضروری از افزودنی در صنایع مواد غذایی جهانی شده است. با افزایش نوآوری و توسعه فناوری در صنعت غذا، آنزیم های صنعتی کاربرد فراوانی در اصلاح چربی و تکنولوژی شیرین کننده به دست آورده اند و در نتیجه بازار آنزیم های صنعتی را هدایت می کنند.

#### حضور امریکای شمالی در بازار

امریکای شمالی در سال ۲۰۱۷ دارای بیشترین سهم است که حدود ۳۶ درصد از بازار جهانی را تشکیل می دهد. ایالات متحده در رأس موقعیت بازار جهانی آنزیم های صنعتی قرار دارد. مصرف بالا در صنایع ایالات متحده با آگاهی از فناوری های سبز در ارتباط با مسائل زیست محیطی، با افزایش بهره وری و ارزش افزوده محصول همراه است، بنابراین منجر به رشد در بخش تحقیق و توسعه در صنایع آنزیم ها می شود. یکی از عوامل اصلی رشد بازار آنزیم های صنعتی ایالات متحده، افزایش استفاده از آنزیم ها در صنعت غذا و آشامیدنی است که به نوبه خود بازارهای منطقه را تحریک می کند.

#### چشم انداز رقابتی

در بازار امریکا پنج شرکت برتر یعنی Novozymes، DowDuPont، Royal DSM، Enzymes AB و BASF حدود ۷۵ درصد از کل سهم بازار آنزیم را تشکیل می دهند. دیگر شرکت های شناخته شده در بازار Amano Enzymes، Biocatalysts، BioResource International Inc.، Chr. Hansen Holding AS، Enzyme Development Corporation، Lesaffre، و دیگران هستند. (۲)

#### خوراک دام

بسیار سوخت آنزیمی بوده است که فرصت های خوبی برای افزایش کاتالیست های زیستی تثبیت شده را فراهم می کند [۴۴، ۴۹] (۱).

#### صنعت غذا

انتظار می رود بازار برای آنزیم های صنعتی در طول ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۰ طبق پیش بینی نرخ رشد سالیانه ۶/۸۳ درصد رشد کند. عوامل اصلی محرک در بازار، تنوع رو به رشد در برنامه های کاربردی آنزیم و هنجارهای محرمانه محیط زیست است که مانع استفاده از مواد شیمیایی می شود. با این حال، رقابت برای مواد خام با سایر صنایع و نوسان قیمت، احتمالاً مانع رشد بازار شده است.

آنزیم های صنعتی کربوهیدراز در سال ۲۰۱۷ در بازار غالب شدند و انتظار می رود در طول دوره پیش بینی شده به دلیل افزایش مصرف آن ها در غذاها و نوشیدنی ها رشد چشمگیری داشته باشند.

نوآوری های محصولات جدید و گسترش پایگاه های کاربردی فرصت های متعددی را در طول دوره پیش بینی شده فراهم می کنند. امریکای شمالی در بازار بیشترین مصرف را داشته، اما آسیا و اقیانوس آرام احتمالاً بالاترین نرخ رشد سالیانه را ثبت می کند.

#### فراوری مواد غذایی، کاربرد غالب

فراوری مواد غذایی در بازار آنزیم های صنعتی با سهم کل ۳۷ درصد غالب است. این سریع ترین بخش در حال رشد است که عمدتاً توسط جمعیت جهانی در حال رشد و با افزایش قدرت خرید حمایت می شود. آگاهی بهداشتی و همچنین افزایش تقاضای مردم برای کیفیت غذا، عامل رو آوردن به فراوری ایمن مواد غذایی و بهبود ارزش غذایی است. تقاضای روزافزون غذاهای با کیفیت بالاتر از لحاظ طعم و مزه طبیعی، تبدیل به یک روند معمول در میان مصرف کنندگان حاضر شده است. این روند نیاز به توسعه غذاهای فراوری شده طعم دار و خوشمزه با استفاده از آنزیم های صنعتی ایجاد می کند. این آنزیم ها به عنوان کاتالیست ها نقش مهمی در شکستن ویتامین ها و مواد مغذی در



در امریکای شمالی به دنبال تغذیه متعارف برای مواد غذایی جایگزین به دنبال نوسانات قیمت کالاها هستند که چالش هایی مانند قابلیت هضم کم و عوامل ضد تغذیه فراوان دارد. اضافه کردن آنزیم های خوراکی به مبارزه با این مواد کمک می کند، بنابراین تولید یا ضریب تبدیل خوراک بیشتر می شود.

### کاهش هزینه های خوراک با تیمارهای آنزیمی

با افزایش قیمت مواد خوراکی، دامداران و تولید کنندگان خوراک دام می توانند عملاً از تکنولوژی آنزیم خوراکی استفاده کنند. ثابت شده است که با افزایش خوراک فرموله شده با آنزیم ها، هزینه های تغذیه می تواند با قیمت های فعلی تقریباً ۲/۴ دلار در هر تن کاهش یابد.

افزایش تقاضا برای آمیلازها در صنایع غذایی، کاغذ و صنایع نساجی، عامل محرک بازار جهانی آنزیم های صنعتی

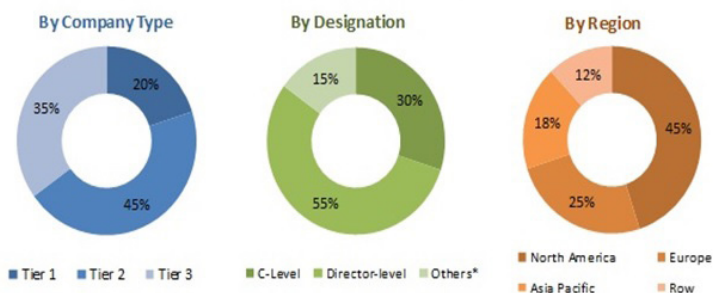
آمیلازها یکی از مهم ترین کربوهیدرازها هستند، در صنعت بیوتکنولوژی بسیار مهم هستند و یک دسته از آنزیم های صنعتی را تشکیل می دهند. آمیلازها آنزیم هایی هستند که فرایند هیدرولیز شکر و نشاسته را کاتالیز می کنند. آمیلازها، آمیلوز (پلی ساکارید) را به دی ساکارید و در نهایت به مونو ساکاریدهایی مانند گلوکز می شکند. آمیلاز در تخمیر، صنعت نساجی، مواد شوینده، صنعت کاغذ و صنایع غذایی کاربرد دارد. آمیلاز به دلیل کاهش هزینه، زمان و فضای کمتر و همین طور سهولت در اصلاح و بهینه سازی فرایند، مزایای بسیاری را به صنعت افزوده است. میکروارگانیسم ها بهترین منبع آمیلاز هستند و از این رو کشت این باکتری پیش نیاز صنعت است. آمیلاز را می توان در تولید شربت ذرت با فروکتوز بالا و نیز در صنایع تولید الکل و آبجو استفاده کرد. در کشاورزی، آمیلاز برای بهبود خوراک دام مورد استفاده قرار می گیرد.

آنزیم های خوراک دام مواد افزودنی مورد استفاده به همراه علوفه حیوانات برای افزایش قابلیت هضم آن ها هستند. این آنزیم ها انواع خاصی از مواد شیمیایی فعال بیولوژیکی هستند که فرایند هضم را تسریع می کنند و به حفظ مواد غذایی مفید مانند فسفر یاری می رسانند که به رشد دام کمک می کند. بازار با توجه به نوع آنزیم به فیتاز، پروتئاز، کربوهیدراز و ... تقسیم می شود. کربوهیدرازها بیشتر به آمیلاز، زایلاناز و ماناناز طبقه بندی می شوند. در جهان، تقاضا برای آنزیم خوراک دام در کشورهای در حال توسعه اقتصادی بسیار بالا است، در حالی که مناطق توسعه یافته به سمت اشباع شدن حرکت می کنند. انتظار می رود تحقیقات و تحولات بیشتر در بیوتکنولوژی آنزیم برای اثبات اثربخشی آنزیم، باعث افزایش رشد در پنج سال آینده شود. تقاضای منطقه ای برای آنزیم های خوراک دام در حال رشد است، به ویژه در مناطق آسیا، اقیانوسیه و امریکای لاتین. این رشد با افزایش آگاهی از بیوتکنولوژی آنزیم و میزان مصرف بالای محصولات حیوانی در این مناطق حمایت می شود. در حال حاضر اروپا از نظر تقاضا، پیشرو جهانی در بازار آنزیم خوراک دام است. منطقه اروپا سیاست های سختگیرانه ای برای مصرف محصولات حیوانی دارد و حداکثر استفاده از آنزیم های با کیفیت بالا را تأمین می کند. بازارهای توسعه نیافته مانند امریکای لاتین، خاورمیانه و آفریقا شاهد سرمایه گذاری در تحقیق و توسعه برای توسعه محصول آنزیم های خوراک دام هستند که رقابت منطقه ای را افزایش می دهد. برخی از شرکت های اصلی در بازار آنزیم خوراک DowDuPont، Cargill، BASF، Novozymes و Novus International هستند. انتظار می رود بازار آنزیم خوراک دام در سطح جهانی در دوره پیش بینی نرخ رشد سالانه ۷/۳ درصد باشد و تا سال ۲۰۲۳ به ۱/۵۱ میلیارد دلار برسد. آسیا و اقیانوسیه سریع ترین نرخ رشد را به خود اختصاص داده و انتظار می رود به سمت پذیرش بیشتر فناوری آنزیم خوراک دام حرکت کند. این به طور مستقیم باعث افزایش ارزش مصرفی عمده در چین، استرالیا و امریکای لاتین خواهد شد. (۳)

### افزایش استفاده از آنزیم های خوراک دام

آنزیم های خوراک دام برای تولید خوراک بهتر در حیوانات حیاتی هستند. علاوه بر این، باعث افزایش بهره وری و کیفیت خوراک می شوند. تا یک دهه پیش، پذیرش آنزیم های خوراک دام به آنزیم فیتاز برای کاهش دفع فسفر محدود بود. اما در حال حاضر سایر آنزیم ها نیز وارد چرخه تولید و مصرف شده اند. استفاده از آنزیم های خوراکی راه حلی عملی برای بسیاری از چالش های خوراک دام ارائه می دهد. به عنوان مثال، رژیم های غذایی طیور حاوی مقادیر زیادی مواد غذایی حاوی ذرت و سویا هستند. این رژیم غذایی غنی از سویا است. سویا تنها ۸۵ درصد قابل هضم است و تقریباً ۱۵ درصد آن در دسترس حیوانات نیست. بخش غوطه وری در جانوران جوان بالاتر است زیرا تولید آنزیم های اندوژن در داخل دستگاه گوارش آن ها کمتر است. علاوه بر این، این مواد گران قیمت به طور کامل مورد استفاده قرار نمی گیرد و می تواند اثرات مضر مانند تحریک روده و اسهال را ایجاد کند. علاوه بر این، متخصصان تغذیه

Breakdown of Primary Participants



Note: "Others" includes sales managers, marketing managers, and product managers. Tiers of the companies have been defined based on its total revenue as of 2017; Tier 1 = >USD 100 million, Tier 2 = USD 50 million – USD 100 million, and Tier 3 = <USD 50 million

شکل ۲ - بازار جهانی آنزیم های صنعتی توسط عوامل بزرگی از صنایع غذایی و آشامیدنی مانند BASF SE (آلمان)، DowDuPont (ایالت متحده)، Associated British Foods Plc (انگلستان)، Koninklijke DSM N.V (هلند) و Novozymes (دانمارک)، سایر عوامل شامل Dyadic International Inc (ایالات متحده)، Advanced Enzyme technology Limited (هند)، MAPS Enzyme Limited (هند)،

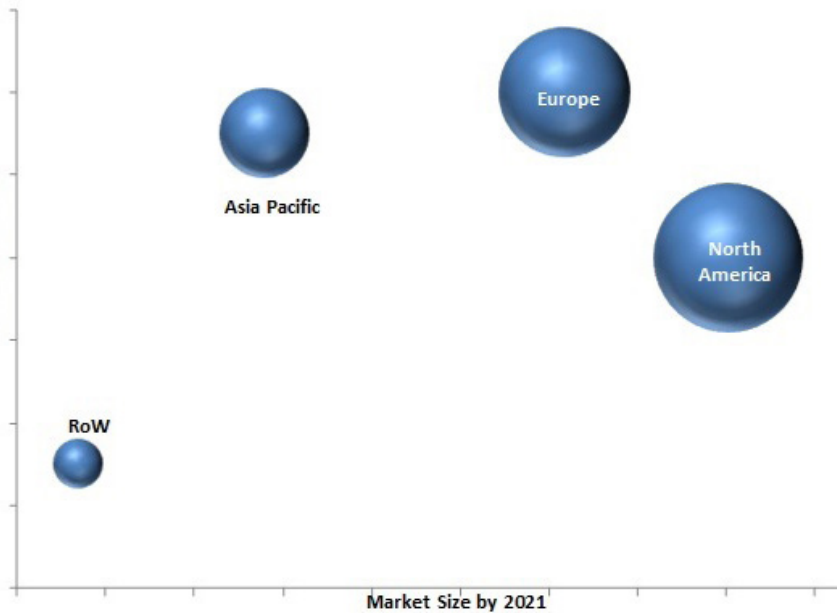
Epygen Labs FZ LLC (امارت متحده عربی) و Megazyme (ایرلند) هستند.

### رشد بازار لیپازها

انتظار می رود بازار لیپاز با بالاترین نرخ رشد سالانه بین سال‌های ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۱ رشد کند.

لیپازها از بسیاری از گونه های گیاهان، حیوانات، باکتری ها، قارچ ها و مخمرها جدا شده اند. آن‌هایی که از میکروارگانیسم ها استخراج می شوند در صنایع مختلف مانند لبنیات، مواد غذایی، مواد شوینده، نساجی، دارویی، لوازم آرایشی و بیودیزل استفاده می شوند. همچنین برای سنتز مواد شیمیایی خوب، مواد شیمیایی زراعی و مواد پلیمری جدید استفاده می شود. آنزیم لیپاز به عنوان بخشی از راهبردهای جایگزین انرژی، برای تولید روغن های گیاهی به سوخت استفاده می شود.

Technical Enzymes Market, by Region, 2021 (USD billion)



شکل ۳ - افزایش تقاضا برای آنزیم های صنعتی در قاره های مختلف آنزیم ها در صنایع پالپ و کاغذ

فناوری ها برای تولید کاغذ و پالپ بسیار متنوع هستند و فرصت های زیادی برای استفاده از آنزیم های صنعتی وجود دارد. به طور سنتی، آنزیم ها در صنایع کاغذ استفاده محدودی دارند و عمدتاً به مراحل مانند تغییرات نشاسته خام محدود شده اند. از اواسط دهه ۱۹۸۰ استفاده از آنزیم های صنعتی در صنعت کاغذ به سرعت در حال رشد بود. به عنوان مثال، زایلاناز در تکنولوژی قبل از سفید سازی در سراسر جهان استفاده می شود. از سال ۱۹۹۰ تاکنون، استفاده از لیپاز در مقیاس وسیع به کار گرفته شد. همچنین از Laccase در سفید کننده پالپ استفاده می شود.

### آنزیم ها در صنایع بیواتانول

تولید اتانول از زیست توده با روش های آنزیمی قارچی با پیشرفت

های تکنولوژی امکان پذیر شده است. اتانول یکی از محصولات مهم بیوتکنولوژی از لحاظ ارزش و حجم است. اتانول معمولاً به عنوان بیواتانول شناخته می شود که از منابع کشاورزی مانند ذرت، نیشکر، گندم و چوب تولید می گردد. لیگنوسولولوزها مهمترین مواد اولیه در تولید اتانول هستند. لیگنوسولولوز عمدتاً از سلولز، همی سلولز و لیگنین تشکیل شده است و بیشترین ساختار گیاهی را تشکیل می دهد و از زنجیره های قند محکم در دیواره های سلولی محافظت می کند.

محدودیت های دولتی و مقررات آنزیم های صنعتی یکی از عوامل مهمی است که مانع رشد بازار در این بخش شده است. برای استفاده از آنزیم های صنعتی، یک ساختار نظارتی یکنواخت در جهان وجود ندارد. مقررات شدیدی برای استفاده از آنزیم ها در این صنایع در انگلستان، کانادا و اتحادیه اروپا اعمال می شود. تولیدکنندگان آنزیم ها باید از مقرراتی که توسط ادارات دولتی مانند انجمن فنی آنزیم (ETA)، انجمن تولیدکنندگان و فرمولاسیون محصولات آنزیم (AMFEP) و اداره غذا و دارو (FDA) تأیید شده، تبعیت کنند. استفاده از آنزیم ها در صنایع غذایی بر اساس دستورالعمل های تعریف شده توسط مجموعه قوانین مواد غذایی شیمیایی است.

### تحولات عمده اخیر در بازار

در ژوئن ۲۰۱۵ Novozymes یک مرکز نوآوری در لینگیب افتتاح کرد. مرکز نوآوری تحقیقاتی را انجام می دهد و هدف آن درک نیازهای مشتریان است. مرکز نوآوری Novozymes برای تقویت فناوری های زیستی این شرکت و کمک به نوآوری محصولات با استفاده از بیوتکنولوژی کمک خواهد کرد.

در مارس ۲۰۱۵ DSM یک مرکز نوآوری غذایی در سنگاپور تأسیس کرد. مرکز نوآوری به درک نیازهای مصرف کنندگان در سنگاپور و کشورهای اطراف کمک می کند. مرکز نوآوری اکوسیستم علم و فناوری تغذیه در سنگاپور را تقویت خواهد کرد.

در ماه اوت ۲۰۱۴، BASF (آلمان) مراکز آسیا-اقیانوس آرام و ستاد بزرگ چین را در پودونگ، شانگهای (چین) افتتاح کرد. گسترشی که ارزش آن ۷۲/۹ میلیون دلار بود، نشان دهنده این است که BASF به شیوه ای دقیق برای توسعه حداکثر سهم بازار، در منطقه آسیا-اقیانوس آرام دست خواهد یافت. این گسترش به BASF SE کمک خواهد کرد که محصولاتی را برای تغذیه انسان و حیوانات، محصولات شخصی، صنعتی و مراقبت از خانه ایجاد کند.

منابع:

۱. <https://www.mdpi.com/2318/6/1/4344-2073>

۲. <https://www.globenewswire.com/news-release/01/2021/03/23/1019999/en/Global-Industrial-Enzymes-Market-Growth-Trends-and-Forecast-2024-2019-Competition-for-Raw-Materials-with-Other-Industries-and-Price-Volatility-Restraining-Market-Growth.html>

۳. <https://www.researchandmarkets.com/reports/4541576/feed-enzyme-market-by-type-by-consumer-livestock>

۴. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/global-animal-feed-enzymes-market-industry>

۵. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/technical-enzymes-market7998187-.html>



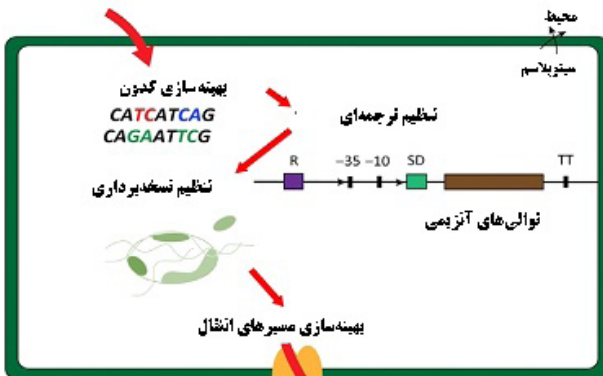
# تولید میکروبی و مهندسی مولکولی

## آنزیم‌های صنعتی

### چالش‌ها و استراتژی‌ها

(محمد رضا زاده)

توالی‌های آنزیمی

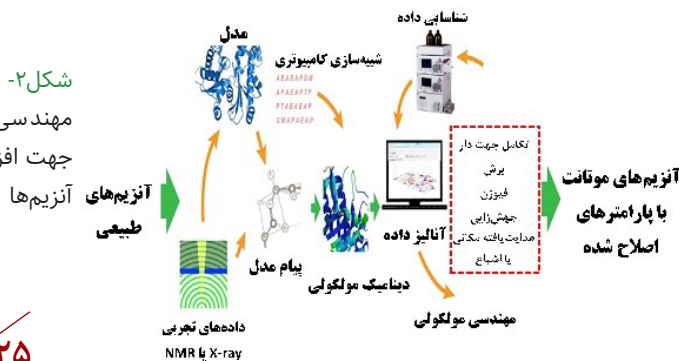


شکل ۱- استراتژی‌های دستیابی به سطح بیان بالا در میزبان‌های پروتئین نوترکیب

بیان سطح بالای آنزیم‌ها

بهبود بخشد، اما این تکنیک‌ها تنها بر روی آنزیم‌های طبیعی کار می‌کنند. نیاز است ویژگی‌های آنزیم‌های طبیعی بهینه شود. بنابراین، روش‌های مهندسی مولکولی مانند، تکامل جهت دار، جهش زایی هدایت شده، ترمینال فیوژن و برش توسعه یافته‌اند (شکل ۲).

شکل ۲- استراتژی‌های مهندسی مولکولی جهت افزایش عملکرد آنزیم‌ها



آنزیم‌ها به صورت گسترده در صنایع زیست‌دارو، کشاورزی، شیمیایی و غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. محصولات این صنایع در زمینه‌های پزشکی، تشخیص، غذا، تغذیه، شوینده‌ها، پارچه، چرم، کاغذ، پالپ و پلاستیک‌ها نیز مهم است [۱]. سویه‌ای با سطح بیان بالا به عوامل متعدد از جمله، ویژگی‌های رشد سلول، اصلاحات پس‌ترجمه‌ای، فعالیت زیستی پروتئین هدف، مسائل تنظیمی و عوامل دیگر بستگی دارد (شکل ۱). انتخاب سیستم بیانی صحیح نیازمند توجه به هزینه فرایند طراحی و دیگر عوامل اقتصادی است [۲ و ۳]. آنزیم‌های نوترکیب در اشریشیا کلی، باسیلوس‌ها و باکتری‌های لاکتیک اسید، قارچ‌های رشته‌ای و مخمرها بیان شده‌اند. سیستم‌های بیانی باکتریایی به دلیل توانایی بالای رشد و دانسیته بالا بر روی سوپسترها و تطابق وکتورهای کلونینگ و همچنین ژنتیک شناخته شده بسیار کارآمد هستند. فناوری DNA نوترکیب استراتژی‌هایی را برای تولید پروتئین ارائه داده است. از میان تعداد زیاد میکروارگانیسم‌های صنعتی، E. coli به عنوان رایج‌ترین میزبان برای تولید پروتئین‌های نوترکیب شناخته می‌شود [۴].

دستیابی به افزایش بیان آنزیم توسط سیستم‌های بیانی نوترکیب به دلیل چندگانگی ژن‌های موثر در بیان پروتئین و اثرات فیزیولوژیک مشکل است. اکثر استراتژی‌های ژنتیکی برای فیزیولوژی سلولی محدود به دستکاری یک ژن منفرد است و به نظر می‌رسد وابسته به پروتئین هدف باشد. مشکل دیگر نیز نظارت بر فیزیولوژی سلولی در طی کشت است.

آنزیم‌های جدید برای فرایندهای صنعتی غالباً به وسیله یک دیدگاه متاژنومیک یافت می‌شوند. زیرا برخی میکروارگانیسم‌های محیط‌های خشن نمی‌توانند در آزمایشگاه کشت داده شوند [۵ و ۶]. برخی روش‌ها مانند تثبیت و نشان دادن می‌تواند خواص کاربردی آنزیم‌ها را از جهاتی

روش‌ها با تغییر در ساختار یک پروتئین مشخص می‌توانند موجب اصلاح عملکرد کاتالیتیک شوند [۷].

در این نوشتار، تلاش می‌شود متون منتشر شده در زمینه‌های بیان ژن در میزبان‌های میکروبی یکپارچه شود و خلاصه‌ای از سیستم‌های بیان مؤثر و دیدگاه‌های تجربی مفید برای افزایش بیان پروتئین ارائه شود. همچنین به روندهای در حال گسترش در زمینه مهندسی مولکولی برای بهینه‌سازی ویژگی‌های آنزیم‌ها پرداخته می‌شود.

## ۲- استراتژی‌هایی برای دستیابی به سطح بالای بیان آنزیم‌های صنعتی در میکروارگانیسم‌ها

### ۲-۱ استراتژی‌هایی برای افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در E.coli

تنظیم بیان پروتئین نوترکیب، پیچیده و متشکل از عناصر مختلف است که با هم تعامل دارند. یک پلاسمید بیانی برای بیان یک پروتئین نوترکیب خاص مهم است. عناصر اساسی یک وکتور بیانی E.coli شامل پروتئین، ناحیه‌ی اتصال ریبوزوم، پایان‌دهنده‌ی رونویسی و تعداد کپی است.

سطح بالای سنتز پروتئین نیاز به یک پرموتر قوی و تنظیم سطح بالا دارد [۸]. پرکاربردترین پرموترها برای تولید مقیاس بالای پروتئین، القاکننده‌های حرارتی و شیمیایی هستند [۹]. در پروکاریوت‌ها، پایان رونویسی تحت تأثیر خاتمه وابسته به rho است. ترمیناتورهای رونویسی کارآمد عناصر ضروری هستند و بنابراین یک عملکرد مهم به شمار می‌آیند. ترمیناتورهای رونویسی می‌توانند پایداری mRNA را افزایش داده و باعث افزایش سطح تولید پروتئین شوند [۱۰]. پرموترهای کاملاً تنظیم شده می‌توانند طراحی بسیاری از سیستم‌های بیانی خلاقانه و قابل مهار را امکان‌پذیر کنند. روش‌های متعدد استفاده‌شده برای مطالعه‌ی تنظیم کامل پرموترها باعث بوجود آمدن ابزار حیاتی برای بیان ژن شده‌است.

رمزگشایی از عوامل مهارکننده‌ی سنتز پروتئین مشکل است. در AUG، E.coli کدون ترجیحی است، در حالی که GUG اندکی بهتر از UUG است [۱۱]. ساختار ثانویه‌ی ناحیه‌ی آغاز ترجمه mRNA برای کارآمدی بیان ژن مهم است. توالی SD و دیگر توالی‌های mRNA برای ترجمه حیاتی هستند. پایداری mRNA نیز یک نقش اساسی در حفظ سطوح سلولی یک پروتئین مشخص در E.coli ایفا می‌کنند [۱۲].

اینکلوزن بادی‌ها توده‌های سیتوپلاسمی مهمی هستند. چندین روش آزمایشگاهی مانند دماهای پایین‌تر و چپرون‌های مولکولی برای کاهش تشکیل اینکلوزن بادی و اصلاح تاخوردگی پروتئین مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

محیط اکسیداتیو پریپلاسم نقشی اساسی در تسهیل تاخوردگی صحیح ایفا می‌کند. استراتژی‌هایی برای بهبود انتقال پروتئین‌های پریپلاسمی شامل تأمین اجزای درگیر در انتقال و پردازش پروتئین، افزایش تولید سیگنال پپتیداز I [۱۳]، بیان همزمان ژن‌های secE و prfA [۱۴]، حذف موتیف انتقال twin-arginine [۱۵]، چپرون ترش‌ی نوع III [۱۶]، جهش در secY [۱۶]، و اضافه‌کردن توالی‌های پروتئین‌های حفظ شده در شبکه‌ی آندوپلاسمی یا دستگاه گلژی [۱۷] است.

ترشح آنزیم‌ها به محیط کشت به چند دلیل از جمله راحتی فرایند‌های پایین دستی، سطح بیان بالا، تخلیص راحت‌تر، اصلاح تاخوردگی پروتئین و سطح پروتئولیز ترجیح داده می‌شود. با این وجود، E.coli پروتئین‌های کمی ترشح می‌کند و دستکاری مسیرهای انتقالی مختلف برای افزایش ترشح پروتئین خارجی در آن بسیار اهمیت دارد. ترشح محدود از غشای خارجی به منظور بهبود ترشح پروتئین انجام گرفته‌است. چندین استراتژی مانند جهش در سیگنال پپتید و استفاده‌ی همزمان از اتیلن دی آمین تترا استیک اسید و لیزوزیم گزارش شده‌است [۱۸ و ۱۹].

چندین مورد فیوژن پروتئین برای اصلاح تولید آنزیم مورد استفاده قرار گرفته‌اند. افزایش بازده پروتئین به دلیل اصلاح تاخوردگی، ترجمه مؤثر mRNA و ... بوده‌است.

چپرون‌های مولکولی می‌توانند به تاخوردگی پروتئین تحت شرایط عادی یا پرتنش کمک کنند. آن‌ها می‌توانند بازده بالاتری از پروتئین‌های فعال تاخوردگی برای برخی آنزیم‌ها را به ارمغان بیاورند که تولید آنها در E.coli مشکل است. ترکیب چپرون‌های مولکولی و پروتئین‌های هدف از گونه‌های مشابه یک استراتژی دیگر است [۲۰].

تولید پروتئین هترولوگ در E.coli ممکن است به خاطر عدم هماهنگی کدون‌ها کاهش یابد. بیان ژن‌ها در E.coli نشان می‌دهد که استفاده از کدون‌های مترادف به صورت غیرتصادفی است. رقابت tRNA کمیاب نیز ممکن است بر بیان ژن‌های میزبان اثر گذاشته یا موجب یک پاسخ معکوس شود [۲۱]. به خصوص کدون‌های AGA و AGG مربوط به آرژینین در E.coli کمیاب هستند و نشان داده شده است موجب خطا در ترجمه می‌شوند و بیان پروتئین را کاهش می‌دهند. بهینه‌سازی کدون می‌تواند صحت تغییرات را به منظور بهبود بیان آنزیم‌ها اصلاح کند [۲۲]. تمایل به یک کدون خاص می‌تواند از طریق جهش زایی هدفمند جهت تغییر کدون‌های کمیاب به انواع رایج‌تر یا از طریق بیان همزمان ژن‌های کدکننده tRNA کاهش یابد. سنتز ژن‌های کامل می‌تواند جهت رسیدن به توالی‌های بهینه شده از نظر کدون مورد استفاده قرار گیرد. DNA مصنوعی با موفقیت برای بیان بسیاری از ژن‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌است [۲۳ و ۲۴]. به علاوه از طریق بیان همزمان ژن‌های هم‌ریشه کمیاب tRNA می‌توان از بیان ژن‌ها با کدون‌های کمیاب رهایی یافت [۲۵].

تولید آنزیم در E.coli می‌تواند بوسیله‌ی سیستم‌های کشت با تراکم بالا به صورت نامحدود افزایش یابد. این روش‌ها، شامل کشت‌های ناپیوسته، ناپیوسته همراه با خوراک دهی و پیوسته هستند [۲۶ و ۲۷]. ترکیب محیط رشد باید بهینه شود، زیرا به شکل قابل توجه بر متابولیسم سلول و نیز تولید آنزیم اثر می‌گذارد [۲۸]. ترکیب مواد مغذی و متغیرهای تخمیر مانند دما، pH و دیگر پارامترها بر سطوح بیان آنزیم‌ها اثرگذار هستند. با این حال کشت‌های با تراکم سلولی بالا تحت تأثیر چند عامل دیگر مانند دسترسی محدود به اکسیژن محلول در دانسیته سلولی بالا و سطوح بالای کربن دی‌اکسید هستند. کاهش نرخ‌های رشد موجب افزایش تشکیل استات و کاهش کارایی اختلاط می‌شود. تجمع استات یک مشکل رایج در تولید پروتئین‌های نوترکیب در کشت‌های با تراکم سلولی بالا است. نرخ مصرف مواد

می‌شود.

### ۳-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در باکتری‌های لاکتیک

#### اسید

باکتری‌های لاکتیک اسید میزبان‌های بالقوه نویدبخش برای بیان آنزیم‌های نوترکیب هستند. از آنجا که این باکتری‌ها در غشاهای خود اندوتوکسین ندارند، میزبان‌های بیانی‌تر برای تولید نوترکیب پروتئین‌های غذایی و دارویی به حساب می‌آیند. روش‌های اصلاح‌شده برای تولید پروتئین نوترکیب، مانند انتخاب سویه، بهینه‌سازی وکتور و مهندسی سیستم‌های بیانی توسعه داده شده‌اند.

لاکتوباسیلوس لاکتیس برای بیان برخی از پروتئین‌های نوترکیب جذاب است. سویه *L. lactis* MG ۱۳۶۳ به عنوان یک سیستم زنده نوترکیب تحویل بتاگالاکتوزیداز با استفاده از تکنیک‌های بیان پروتئین رده‌ی غذایی و پروبیوتیک‌های انتخابی به عنوان ابزار، مهندسی شده‌است. گسترده‌ترین سیستم بیانی قابل القا در *L. lactis* یک سیستم ژنی کنترل‌شده قابل القا با نیسین است که می‌تواند موجب بیان بسیار کنترل شده و بازده نسبتاً بالای پروتئین شود [۳۲].

### ۴-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در مخمرها

سیستم‌های بیانی مخمر مزایایی زیادی مانند دستکاری ژنتیکی راحت، رشد سریع و توانایی انجام اصلاحات پس‌ترجمه‌ای یوکاریوتی (مانند گلیکوزیلاسیون) دارند. میزبان‌ها در درجه اول شامل *Saccharomyces cerevisiae*، *Pichia pastoris*، *Arxula adeninivoran*، *Hansenula polymorpha*، *Schizosaccharomyces pombe* و *Yarrowia lipolytica* هستند. روش‌های زیادی برای بهینه‌سازی سیستم ترنسفرم و بیان مؤثر در میزبان‌های مخمری به منظور اصلاح تولید آنزیم‌های نوترکیب صورت گرفته‌است.

### ۱-۴-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در *P. pastoris*

*P. pastoris* به عنوان یک میزبان عالی جهت تولید آنزیم‌ها مورد توجه قرار گرفته است. سویه‌های بیانی *P. pastoris* شامل موتانت‌های آگزوتروف GS1۱۵ و سویه‌های فاقد پروتئاز (مانند SMD ۱۱۶۵) از سویه وحشی Y-NRRL-۱۱۴۳۰ به دست آمده‌اند. *P. pastoris* سه فنوتیپ مرتبط با مصرف متانول، شامل Mut<sup>+</sup>، Mut<sup>-</sup> و Mut<sup>+</sup> دارد. این سیستم بیانی مزایای زیادی دارد، به خصوص ماشین پردازش پروتئینی عالی آن که شامل اصلاحات پس‌ترجمه‌ای درون سلول، تاخوردگی پروتئین و تقسیم سیگنال پپتید است و توانایی ترشح محصولات به محیط با عملکرد معمولی.

سیستم بیانی *P. pastoris* شامل توالی سیگنالی، توانایی تقسیم پلی‌الکترولیت، یک وکتور مناسب و یک ژن بهینه‌شده از نظر کدون است. وکتورهای سازگار با سیستم کلونینگ Gateway که pBGP1-DEST و pPICZ alpha-DEST هستند برای تولید پروتئین ترشچی در *P. pastoris* مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به علاوه، انتخاب القاکننده و ماشین القایی به شدت بر روی بازده تولید آنزیم اثر می‌گذارد. برای بیان سطح بالای آنزیم‌های نوترکیب در تخمیر با دانسیته سلولی بالای pH، *P. pastoris* بوسیله آمونوم هیدروکسید حفظ می‌شود و ترکیب‌های مختلف گلیسرول/متانول به عنوان منبع کربن تأمین می‌شوند. با این حال گلیسرول اضافی در محیط می‌تواند پروموتور

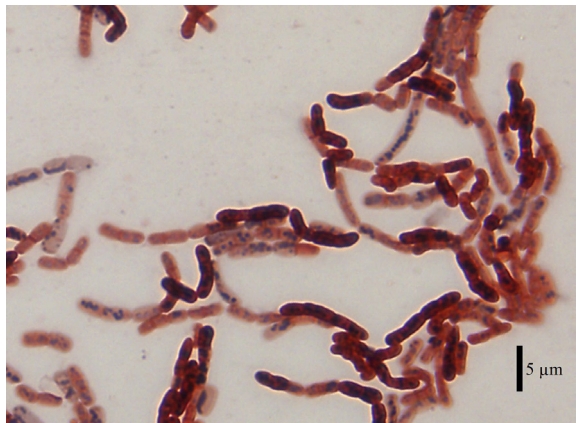
مغذی و نرخ تولید CO<sub>2</sub> نیز عوامل مهمی هستند که بر سطح بیان آنزیم اثر می‌گذارند [۲۸].

### ۲-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در باسیلوس‌ها

گونه‌های گرم مثبت باسیلوس نیز مانند *E. coli* جزو ارگانسیم‌های محبوب برای تولید آنزیم‌های نوترکیب هستند. سویه‌های باسیلوس توانایی بالایی در ترشح پروتئین داشته و می‌توانند بر خلاف *E. coli* پروتئین‌ها را مستقیماً به فضای بیرون سلولی ترشح کنند. به علاوه تعداد کمی از آنزیم‌های بیان‌شده در سویه‌های باسیلوس ایزومریزه می‌شوند [۲۹].

توانایی ترشح مستقیم پروتئین‌ها به محیط باعث می‌شود باسیلوس سوبتیلیس (*Bacillus subtilis*) یک سیستم جذاب باشد. چندین آنزیم نوترکیب در سیستم بیانی *B. subtilis* بیان شده‌است. تنظیم‌کننده‌های چندگانه می‌تواند بر ماشین ترشچی *B. subtilis* و عملکردهای پس‌ترجمه‌ای آن اثر بگذارد. ترشح پروتئین‌های هترولوگ می‌تواند از طریق مهندسی اجزای درگیر در مرحله‌ی نهایی ترشح افزایش یابد. سیستم پروموتوری نیز یک عامل مهم در بیان به شمار می‌رود.

باسیلوس مگاتریوم (*Bacillus megaterium*) یک پروکاریوت کاملاً شناخته‌شده است که برای تولید پروتئین هترولوگ مورد استفاده قرار می‌گیرد. این میزبان بیانی مزایای مختلفی از جمله فعالیت پروتئازی پایین، توانایی رشد بر روی سوسترهای متنوع و پایداری ساختاری پلاسمیدها را دارا است. پروتئین‌هایی مانند آنزیم‌های اصلاح‌شده با قند و هیدرولازها با موفقیت در *B. megaterium* بیان شده‌اند [۳۱].



**شکل ۳:** رنگ آمیزی گرم سلول‌های باسیلوس مگاتریوم. باسیلوس مگاتریوم به دلیل توانایی رشد روی مواد بسیار متنوع یکی از میزبان‌های نویدبخش برای بیان ارزان‌قیمت انواع پروتئین‌ها است.

در سیستم بیانی باسیلوس برویس (*Bacillus brevis*) آنزیم‌ها مستقیماً به محیط کشت ترشح می‌شوند و در سطح بالا تجمع پیدا می‌کنند. پروتئین‌های ترشح‌شده به طور کلی به شکل صحیح تاخورد، محلول و زیست فعال هستند. از آنجایی که فعالیت پروتئین‌های خارج سلولی در *B. brevis* سطح پایینی دارد، پروتئین‌های ترشچی پایدار و فعال بوده و به شکل قابل توجهی تجزیه نمی‌شوند. سیستم بیانی *B. brevis* با استفاده از پروتئین قارچی دی سولفید ایزومراز تقویت

برخی آنزیم‌های همولوگ و هترولوگ با استفاده از یک کاست بیانی استاندارد در *A. niger* بیان شده‌اند. مهندسی پروتئین برای مطالعه‌ی ویژگی‌های تأثیرگذار بر روی تولید و ترشح پروتئین انجام گرفته‌است. ویژگی‌های توالی پروتئینی در تولید پروتئین‌های خارج سلولی افزایش بیان شده بوسیله *A. oryzae* بررسی شده و مشخص گردید که ترکیب تاپروزین و آسپارژین اثر مثبت بروی تولید سطح بالای آنزیم‌های نوترکیب دارد [۳۶].



شکل ۴: آسپرژیلوس نایجر. یک قارچ رشته‌ای جذاب برای تولید آنزیم‌های نوترکیب

*A. oryzae* یک میزبان خوب برای با ظرفیت تولید بسیار بالا و ترشح پروتئین‌های آنزیمی است. تجزیه پروتئولیزی با ترشح پروتئاز به محیط کشت یک مسئله مهمی است که باید برای تولید پروتئین هترولوگ بوسیله قارچ‌های رشته‌ای مورد توجه قرار گیرد.

### ۲-۵-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در گونه‌های *Trichoderma*

گونه‌های *Trichoderma* شامل *Trichoderma atroviride*، *Trichoderma reesei* هستند. توانایی قابل توجهی در تولید پروتئین‌ها دارد و میزبانی نویدبخش برای کمک به جایگزینی گازوئیل با اتانول حاصل از سلولز به شمار می‌آید. روش‌های زیادی برای به وجود آوردن یک سیستم بیانی *T. reesei* کارآمدتر از جمله یک پروموتور قوی و خاموشی ژن به واسطه RNAi مورد استفاده قرار گرفته است [۳۷ و ۳۸].

### ۳- استراتژی‌های مهندسی مولکولی

#### ۱-۳ تکامل جهت دار

تکامل جهت دار مؤثرترین و عملی‌ترین وسیله برای اصلاح آنزیم‌ها برای بهبود عملکرد کاتالیستی است. این فناوری جهش‌زایی تصادفی از طریق واکنش زنجیره پلیمرز متمایل به خطا (DNA، ep-PCR)، shuffling، فرایند StEP و روش‌های غربالگری یا انتخاب توان بالا را ترکیب می‌کند. موتانت‌ها با ویژگی‌های دلخواه مانند افزایش فعالیت آنزیمی، اصلاح پایداری محیطی و حتی فعالیت‌های کاتالیستی جدید می‌تواند با این استراتژی به دست آید. تکامل جهت دار و طراحی منطقی می‌تواند خواص آنزیم‌ها را نیز بیشتر اصلاح کند.

AOX1 را در تولید آنزیم نوترکیب سرکوب کند [۳۳]. سوربیتول به عنوان یک سوپسترای کمکی به عنوان یک جایگزین برای استراتژی خوراک دهی ترکیبی گلیسرول/متانول مورد استفاده قرار گرفته است. نرخ‌های بالای انتقال اکسیژن در مسیر متابولیکی استفاده از متانول برای جلوگیری از واکنش‌های جانبی که از متانول برای تولید فرمالدهید استفاده می‌کنند، لازم است. اختلاط بالا و هوای غنی از اکسیژن می‌تواند برای کمینه‌کردن مقاومت انتقال و حفظ اکسیژن محلول در حوالی ۲۰-۳۰٪ مورد استفاده قرار گیرد. همچنین بازده تحت تأثیر تجزیه آنزیمی بوسیله پروتئازهای اختصاصی میزبان است. برای حل این مشکل روش‌های مختلفی مانند کنترل شرایط کشت، اضافه کردن مهارکننده‌های پروتئازی و ترکیبات مختلف محیط رشد اقتباس شده‌اند. با اینکه دمای بهینه رشد ۳۰ درجه است، مشخص شده‌است که دمای القای پایین‌تر تولید پروتئین نوترکیب را اصلاح می‌کند.

### ۲-۴-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در *S. cerevisiae*

*S. cerevisiae* یک سویه ایمن بوده که می‌تواند تولیدکننده آنزیم‌های نوترکیب مورد استفاده در صنایع غذا و دارو باشد. محبوب‌ترین آنزیم بیان شده در *S. cerevisiae* یورات اکسیداز است [۳۴]. آنزیم‌های مختلف مانند استراز [۳۵] با موفقیت در *S. cerevisiae* بیان شده‌اند. استراتژی‌های مختلف برای افزایش بیان بازده پروتئین‌ها بکار گرفته شده‌اند. مسیر ترشحی *S. cerevisiae* می‌تواند با دستکاری مسیر پاسخی پروتئین تا نخورده بهبود یابد.

### ۲-۴-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در دیگر میزبان‌های مخمیری

آنزیم‌های مختلفی از جمله کاتالاز در *H. polymorpha* تولید شده‌اند. تولید آنزیم در *H. polymorpha* در طی ساعات پایانی تخمیر می‌تواند به وسیله ترکیبی از گلیسرول و متانول افزایش یابد. مزیت *Y. lipolytica* ترشح آنزیم‌هایی با وزن مولکولی بالا است. *Kluyveromyces lactis* برای تولید آنزیم‌های نوترکیب مانند گالاکتوزیداز مورد استفاده قرار گرفته‌است. همچنین *S. pombe* میزبانی جذاب برای بیان آنزیم نوترکیب به شمار می‌آید.

### ۲-۵-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در قارچ‌های رشته‌ای

قارچ‌های رشته‌ای به علت توانایی بالای آنها در تولید فراوان و ترشح پروتئین‌ها، میزبان‌های فوق العاده‌ای برای افزایش بیان آنزیم‌های نوترکیب به شمار می‌آیند. سویه صنعتی شامل گونه‌های *Aspergillus*، *Penicillium*، *Trichoderma* و *Rhizopus* هستند. در میان آنها *Aspergillus* و *Trichoderma* آنزیم‌های نوترکیب را به میزان بسیار بالا تولید و ترشح می‌کنند.

### ۲-۵-۲ افزایش سطح بیان آنزیم‌های میکروبی در گونه‌های *Aspergillus*

گونه‌های *Aspergillus* قارچ‌های رشته‌ای اساسی مورد استفاده برای تولید آنزیم‌های هترولوگ و نیز همولوگ هستند. *Aspergillus oryzae* و *Aspergillus niger* در لیست افزودنی مجاز (GRAS) سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) قرار دارند. *A. niger* یک میزبان نویدبخش برای بیان آنزیم‌های نوترکیب است.

که از طریق آنها آنزیم‌ها برش خورده یا یک کتابخانه برش می‌تواند فراهم شود.

### ۵-۳ فیوژن

اخیراً آنزیم‌های کایمیریک با اصلاح پایداری حرارتی، فعالیت کاتالیتیک، اختصاصیت سوپسترا یا اختصاصیت محصول اصلاح شده ساخته شده‌اند. بیشتر آنزیم‌های کایمیریک از طریق فیوژن کردن دامنه کاتالیتیک و اتصال به دامنه سوپسترای آنزیم‌های مختلف ساخته می‌شوند. برای مثال آنزیم‌های فعال بر کربوهیدرات غالباً حاوی یک ماژول کاتالیتیک و یک ماژول اتصال به کربوهیدرات (CBM) هستند که با یک اتصال دهنده انعطاف پذیر به هم متصل شده‌اند. یک CBM به عنوان یک توالی آمینواسیدی همجوار از یک آنزیم فعال کربوهیدرات تعریف می‌شود که به عنوان یک دامنه جداگانه تا می‌خورد و قابلیت اتصال به کربوهیدرات را از خود نشان می‌دهد [۴۳]. بر اساس مشابهت‌های آمینواسیدی ۵۴ خانواده مشخص CBM وجود دارد که اختلافات اساسی در اختصاصیت لیگاند دارند.

### نتیجه‌گیری

پروتئین‌های میکروبی می‌توانند در کشت‌های سلولی باکتری‌ها، مخمر یا قارچ‌های نوترکیب بیان شوند. سیستم بیانی E. coli همچنان در بین سیستم‌های دیگر غالب است. مخمرها می‌توانند با سرعت تا دانسیته‌های بالا رشد کنند و سطح بیان می‌تواند با دستکاری ساده محیط تنظیم شود. سیستم‌های مبتنی بر باسیلوس ترشح بالایی دارند و برای بیان هومولوگ آنزیم‌های نوترکیب (یعنی پروتئازها و آمیلازها) ترجیح داده می‌شوند. قارچ‌های رشته‌ای به دلیل سطوح بالای ترشح آنزیم‌های زیست فعال پس از ترجمه تبدیل به میزبان‌هایی جذاب برای فناوری DNA نوترکیب شده‌اند. استفاده از باکتری‌های لاکتیک اسید نیاز به بررسی بیشتری دارد، با این حال آنها ایمن بوده و سیستم‌های بیانی بسیار مؤثری هستند. چالش‌های پیش رو اساساً در زمینه کمیت، کیفیت و مقرون به صرفه بودن هستند. برای درک مناسب در سطح سیستم نگاه به پروتئوم لازم است. رسیدن به سیستم‌های بیانی مقرون به صرفه با وکتورها و پروموتورهای بهتر به وسیله تکنیک‌های تخمیر و پیشرفت‌های فعلی برای رسیدن به تقاضای روز افزون تولید آنزیم امکان پذیر است.

فناوری‌های مهندسی پروتئین گزارش شده اساساً شامل تکامل جهت دار، جهش زایی مکان‌ویژه، جهش زایی اشباع، فیوژن و برش هستند. جهت انتخاب یک استراتژی مهندسی برای یک پروتئین، اگر اطلاعات ساختاری داده نشده باشد می‌توانیم از تکامل جهت دار، ترمینال فیوژن یا برش بر مبنای آنالیز توالی ژنی استفاده کنیم یا پس از به دست آوردن اطلاعات ساختاری از داده‌های تجربی از جهش زایی مکان‌ویژه یا دیگر روش‌ها بهره ببریم. به دلیل توسعه سریع فناوری‌ها طراحی مولکولی در بیوانفوماتیک به طور گسترده‌ای در بهینه‌سازی عملکرد کاتالیتیک اعمال می‌شود. در ادامه مسیر سنتز منطقی، آنزیم‌های مصنوعی بیشتر با سه ویژگی مهم تولید خواهند شد: (۱) ویژگی‌های بهینه (۲) یک فاصله‌ی زیاد در فضای توالی از توالی آمینو اسیدی آنزیم‌های بسیار هومولوگ و (۳) ترکیب طراحی منطقی با تکامل جهت دار.

پیشنهاد شده که معماری دامنه پروتئینی از طریق اتصال ترکیبی یا تبادل بخش‌های پلی پپتیدی موجود از قبل تکامل پیدا کند. واحدهای مولکولی نوترکیب شده ممکن است عناصر ساختاری ثانویه ساده یا قطعات بزرگتر زیردامنه باشند. این فرایند ممکن در نتیجه exon shuffling، نوترکیبی غیر هومولوگ یا alternative splicing باشد و می‌تواند از طریق انتخاب پروتئین‌های تاخوردی از کتابخانه‌های ترکیبی یا عناصر ساختاری ثانویه به هم آمیخته حاصل شود [۳۹]. علیرغم این واقعیت که تکامل جهت دار یک روش مؤثر و کاربردی برای اصلاح ویژگی‌های آنزیم‌ها است یک نوسان بین ویژگی هدف و دیگر ویژگی‌های اساسی غالباً از کارآمد بودن این روش ممانعت می‌کند

### ۲-۳ جهش زایی مکان‌ویژه (Site-Directed Mutagenesis)

جهش زایی مکان‌ویژه یک روش ارزشمند برای اصلاح ژن‌ها و مطالعه ویژگی‌های ساختاری و عملکردی یک پروتئین بر اساس ساختار، عملکرد، مکانیسم کاتالیتیک و دنباله‌های کاتالیتیک آنزیم‌ها است. جهش زایی مکان‌ویژه شامل جهش‌های منفرد و ترکیبی است. معمولاً با روش‌های بیوانفورماتیکی تحلیل می‌شود. جهش زایی هدایت‌یافته تک مکانه و جهش‌های چندگانه برای تسریع و ساده سازی روش‌های جهش زایی به کار رفته‌اند [۴۰]. ویژگی‌های آنزیم‌ها می‌تواند به شدت از طریق ترکیب جهش زایی مکان‌ویژه با دیگر روش‌ها بهبود یابد.

### ۳-۳ جهش زایی اشباع

جهش زایی اشباع مکان‌ویژه یک روش منحصر به فرد برای تکامل آزمایشگاهی سریع پروتئین‌ها است. هر آمینواسید از یک پروتئین با هر ۱۹ آمینواسید طبیعی دیگر جایگزین می‌شود. مکان‌های حساس آنزیم‌ها تحت جهش زایی اشباع قرار می‌گیرند و پایداری حرارتی یا بازده کاتالیتیکی واریانت‌ها افزایش می‌یابد.

یک چالش در این زمینه، پیشینه‌کردن کیفیت کتابخانه‌های موتانت و درجه اصلاح کاتالیت است. کتابخانه‌های کارآمدتر نیاز به تلاش کمتری برای غربالگری دارند. جهش زایی اشباع تکراری (ISM) ابتدا مکان‌های مناسب در پروتئین را که از طریق تشکیل کتابخانه‌های متمرکز ایجاد شده‌اند را تصادفی می‌کند. ISM شامل (۱) جهش زایی تصادفی یک یا چند مکان (۲) غربال گری کتابخانه‌های موتانت اولیه برای ویژگی‌های کارآمدی کاتالیتیک یا توانمندی حرارتی (۳) استفاده از بهترین موقعیت در یک کتابخانه‌ی مشخص به عنوان نمونه‌ای برای دیگر مکان‌ها و (۴) ادامه‌ی فرایند بهینه‌سازی تا رسیدن به اصلاح مورد نظر [۴۱] است. استاندارد مورد استفاده برای انتخاب مکان‌های تصادفی صحیح بر اساس ویژگی‌های کاتالیتیک متفاوت است. از آنجا که کتابخانه‌های موتانت کوچک تنها در گستره ۱۰۰-۳۰۰۰ نیاز است، تلاش‌های مربوط به غربالگری به حداقل می‌رسد. ثابت شده است ISM از تمام کارهای سیستماتیک قبلی با کمک ep-PCR با نرخ‌های جهش زایی مختلف، جهش زایی اشباع در مکان‌های حساس یا DNA shuffling کارآمدتر است [۴۲].

### ۴-۳ برش

برخی دامنه‌های پروتئین‌های آنزیمی برای فعالیت آنزیمی لازم نیستند. بنابراین برش تصادفی یا جهت دار شامل برش مکان‌ویژه یا برش تصادفی برای تغییر ویژگی‌های آنزیمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند

# آنزیم‌های صنعتی، کاربردها و تولید

(نگرش اقبالی)

آنزیم‌ها رو به پیشرفت است. براساس کاربردهای نوین، آنزیم‌هایی با خواص بهبود یافته مورد نیاز است. توسعه آنزیم‌های تجاری، یک تجارت تخصصی است که معمولاً توسط شرکت‌هایی با مهارت‌های بالا در موارد زیر انجام می‌شود:

- غربالگری آنزیم‌های جدید و بهبود یافته
- انتخاب میکروارگانیسم‌ها و بهبود سویه جهت بهبود کیفی و کمی
- تخمیر جهت تولید آنزیم
- خالص‌سازی‌های آنزیمی در مقیاس بزرگ
- فرمول‌بندی آنزیم‌ها جهت فروش

از میان ۳۰۰۰ آنزیم شناخته شده تنها حدود ۱۵۰ تا ۱۷۰ آنزیم از لحاظ صنعتی مورد استفاده قرار گرفته‌اند و در واقع حدود ۵ درصد از محصولات کشاورزی از طریق این مسیر سبز تولید می‌شوند. با این حال، فرایندهای آنزیمی محتمل از لحاظ اقتصادی و سازگار با محیط‌زیست به‌عنوان جایگزین برای فرایندهای شیمی‌فیزیکی و مکانیکی درحال ظهورند. براساس بخش‌های کاربردی مختلف، آنزیم‌های صنعتی را می‌توان بدین صورت طبقه‌بندی کرد: (۱) آنزیم‌ها در صنایع غذایی، (۲) آنزیم‌ها جهت کمک فرایند، (۳) آنزیم‌ها به‌عنوان زیست‌کاتالیست صنعتی، (۴) آنزیم‌ها در مهندسی ژنتیک و (۵) آنزیم‌ها در لوازم آرایشی.

امروزه آنزیم‌ها ابزاری کلیدی در فناوری‌های مختلف زیست‌فناوری (نظیر محدودکننده (به‌منظور برش) ژنی، DNA نوترکیب، کلون ژن و غیره)، زیست‌فرایند (نظیر تخمیر و کشت سلولی) و علم تجزیه و تحلیل در درمان انسان و حیوان به‌عنوان دارو و یا هدف‌های دارویی هستند. به‌علاوه، آن‌ها در صنایع دیگری مانند مواد غذایی و خوراک، پارچه، تصفیه پساب و زباله، کاغذ، لوازم آرایشی و بهداشتی، پخت و پز، لبنیات، داروها، قنادی و غیره کاربرد دارند[۲].

آنزیم‌هایی که امروزه مورد استفاده قرار می‌گیرند در حیوانات (نظیر پیسین، تریپسین و ...) و گیاهان (نظیر پاپاین، فیچین و ...) یافت می‌شوند اما بیشتر آن‌ها از مشتقات میکروبی مانند گلوکوامیلاز، آلفا آمیلاز و غیره هستند. مزیت استفاده از میکروب‌ها نسبت به سایر منابع برای تولید آنزیم، توانایی رشد و بهره‌وری بالاتر، سهولت دستکاری ژنتیکی آن‌ها جهت افزایش تولید آنزیم و عواملی دیگر است. در صنایع عمدتاً از میکروب‌ها جهت تولید آنزیم استفاده می‌گردد. همچنین آنزیم‌های میکروبی استاندارد شده توسط چندین شرکت در سراسر جهان عرضه می‌شوند. بسته به نوع فرایند، آنزیم‌ها می‌توانند به صورت محلول (پروتئاز حیوانی و لیپاز در دباخی) و نیز به شکل تثبیت‌شده و بی‌حرکت (ایزومریزاسیون گلوکز به فروکتوز توسط گلوکز ایزومراز) مورد استفاده قرار گیرند.

آنزیم‌ها، زیست‌کاتالیست‌های بالقوه‌ای هستند که توسط سلول‌های زنده تولید می‌شوند تا منجر به انجام واکنش‌های بیوشیمیایی خاص مرتبط با فرایندهای متابولیکی سلول‌ها شوند. تقاضا برای آنزیم‌های صنعتی به دلیل خواص بیوشیمیایی منحصر به‌فرد آن‌ها و نیاز روزافزون به راه‌حل‌های پایدار، پیوسته رو به افزایش است. میکروارگانیسم‌ها تعداد زیادی از چنین زیست‌کاتالیست‌هایی را با طیف وسیعی از کاربردها در صنایع مختلفی نظیر غذا، خوراک دام، مراقبت‌های خانگی، صنایع فنی، سوخت‌های زیستی، مواد شیمیایی خالص و داروهارائه کرده‌اند. خواص منحصر به‌فرد آنزیم‌ها، از جمله دقت بالا، عمل سریع و زیست‌تخریب‌پذیری، امکان انجام فرایندهای کمک-آنزیم را در صنعت و تحت شرایط ملایم واکنش، همراه با بهبود بازده‌ها و کاهش تولید پسماند فراهم می‌سازد. با این حال و با وجود این مزایا، آنزیم‌های طبیعی اغلب تمام نیازهای یک فرایند صنعتی را برآورده نمی‌کنند؛ لذا لزوم افزایش اجرای طراحی‌های مجدد در این بخش جهت بهبود خواص کاتالیزوری حائز اهمیت است.

## آنزیم‌ها و اهمیت آن‌ها

آنزیم‌ها ماکرومولکول‌هایی هستند که توانمندی کاتالیز واکنش شیمیایی را دارند و معمولاً پروتئینی یا ریبونوکلیئیک اسیدی هستند. موجودات زنده برای انجام واکنش‌های سنتزی و نیز تجزیه‌ای نیازمند این زیست‌مولکول‌ها هستند. تمامی موجودات زنده به کمک این آنزیم‌ها بخش‌ها یا مواد مورد نیاز خود را می‌سازند و بقاء می‌یابند. در واقع این آنزیم‌ها به‌عنوان کاتالیزورهای زیستی دارای توانایی تبدیل یک ترکیب خاص (به‌عنوان سوبسترا) به محصولات با واکنش‌های بسیار سریع هستند. آنزیم‌ها در حدود ۴۰۰۰ واکنش بیوشیمیایی را در موجودات زنده کاتالیز می‌کنند [۱]. از جمله این واکنش‌ها می‌توان به هیدرولیز قند شیر (لاکتوز) در روده کوچک و هضم غذا در پستانداران، واکنش‌های آنانتیوگزین در مخلوط راسمیک و یا سنتز ترکیبات کایرال اشاره کرد.

انسان‌ها از هزاران سال پیش به اهمیت آنزیم‌ها پی برده بودند و از آن‌ها استفاده می‌کردند، بدون آن‌که آن‌ها را آنزیم بنامند. ویژگی‌های خاص آنزیم‌ها سبب استفاده گسترده از آن‌ها در صنایع شده‌است. آن‌ها به‌عنوان کاتالیزور به صورت گزینه‌ی عمل می‌کنند و قادرند واکنش بین مولکول‌های خاص موردنظر را در شرایطی که حتی در میان مخلوط ناهمگنی از مولکول‌های شیمیایی قرار دارند کاتالیز کنند. با وجود این‌که این آنزیم‌ها از لحاظ زیست‌محیطی بی‌خطر و طبیعی هستند و حتی در صنایع دارویی و غذایی کاربرد دارند، اما ممکن است همچون سایر پروتئین‌ها سبب بروز واکنش‌های آلرژیک شوند. از این‌رو اقدامات حفاظتی در روند تولید و کاربردهای آن‌ها ضروری است.

فناوری آنزیم شاخه‌ای در حال تحول در زمینه "علم و فناوری" است. با مداخله و تأثیر علوم بیوتکنولوژی و بیوانفورماتیک، برنامه‌های کاربردی



## کاربردهای صنعتی آنزیم‌ها

صنعت آنزیم همواره در جستجوی فرایندهای پایداری است تا بتواند تولید محصول با بازدهی بالاتر همراه با کارایی بهبود یافته را افزایش دهد. زمینه‌های کاربردی آنزیم‌ها در صنایع عبارتند از: صنعت غذایی (شامل صنایع نشاسته [۱۳]، پخت و پز، نوشیدنی، آرمیوه)، صنایع نساجی، مواد شوینده و پاک‌کننده‌ها، کاغذ [۱۴]، خوراک دام [۱۵]، چرم، سوخت‌زیستی از زیست‌توده، کاربرد آنزیم‌ها در بخش‌های صنایع شیمی و داروسازی [۱۶] (شامل آنزیم‌های تخصصی، آنزیم‌ها در محصولات مراقبت شخصی، آنزیم‌ها در فناوری DNA).

### تولید آنزیم‌های میکروبی

باکتری‌ها و قارچ‌ها بیشترین آنزیم‌های صنعتی را تولید می‌کنند. به‌طور طبیعی میکروارگانیسم‌ها پربازده‌ترین تولیدکنندگان آنزیم‌ها هستند. این دانش بیش از ۵۰ سال توسط صنعت مورد بهره‌برداری قرار گرفته‌است. باکتری‌ها و قارچ‌ها میکروارگانیسم‌هایی هستند که برای تولید صنعتی آنزیم‌ها مناسب هستند. آن‌ها به راحتی قابل حمل بوده و قادرند در مخزن‌های بزرگ فاقد نور رشد کرده و سرعت رشد بسیار بالایی داشته‌باشند.

میکروارگانیسم ایده‌آل به سرعت رشد کرده، مقدار زیادی آنزیم موردنظر را در دماهای معمول تولید و مواد مغذی ارزان قیمت را مصرف می‌کند. با این حال، یافتن میکروارگانیسم ایده‌آل دشوار است.

بسیاری از میکروارگانیسم‌های یافته شده در طبیعت برای استفاده در مخازن بزرگ تخمیر مناسب نیستند. برخی از آن‌ها میزان کمی آنزیم تولید کرده و یا زمان رشد طولانی دارند و برخی محصولات جانبی تولید می‌کنند که سبب مزاحمت و ممانعت در روند صنعتی می‌شود. بنابراین تولید صنعتی یک میکروارگانیسم بی‌عیب و نقص و ایده‌آل کاملاً ضروری است. در جدول لیستی از میکروارگانیسم‌ها جهت تولید آنزیم قرار گرفته‌است.

### تولید آنزیم در صنایع

میکروارگانیسم‌های مختلف شامل سیستم‌های یوکاریوتی مانند مخمر و قارچ‌ها و سیستم پروکاریوتی شامل باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی برای تولید آنزیم صنعتی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مکانیسم اصلی سنتز آنزیم شامل رونویسی، ترجمه و فرایند پردازش پس از ترجمه بوده که بسیار محافظت شده‌است [۳]. با این حال، تفاوت‌های متعددی بین گروه‌های مختلف موجودات زنده و نیز تفاوت‌هایی اساسی مابین موجودات پروکاریوتی و یوکاریوتی وجود دارد. این آنزیم‌ها در ساختار مولکولی، تعداد زنجیره‌های پلی‌پپتیدی، درجه گلیکوزیلاسیون و نقطه ایزوالکتریک متفاوت هستند. با وجود تمام تفاوت‌های تأثیرگذار بر الگوی سنتز، مکانیسم‌های اصلی سنتز آنزیم برای آماده‌سازی کلی فرایند تولید میکروبی، به اندازه کافی مشابه هستند. با این حال، تفاوت‌هایی میان سینتیک تولید آنزیم‌های

آنزیم	منبع ارگانیسم	روش تولید
آمیلاز (آلفا و گلوکو)	باکتری (باسیل آمیلولیکوفاسینس، باسیل لیچنیفرمیس، باسیل کوآگولانس)	تخمیر غوطه‌ور
	قارچ (آسپرژیلوس اورایزا، آسپرژیلوس نایجر، گونه‌های ریزوپوس)	تخمیر غوطه‌ور و تخمیر حالت جامد
پروتئاز	باکتری (باسیل آمیلولیکوفاسینس)	تخمیر غوطه‌ور
	قارچ (آسپرژیلوس اورایزا، آسپرژیلوس نایجر، گونه‌های سودوموناس، پنی‌سیلیوم کریسوسپیریوم، ریزوپوس آلیگوسپروس، گونه اکتینوماستس)	تخمیر غوطه‌ور و تخمیر حالت جامد
گلوکز اکسیداز	قارچ (آسپرژیلوس نایجر، گونه‌های پنی‌سیلیوم)	تخمیر غوطه‌ور و تخمیر حالت جامد
پکتینازها	قارچ (آسپرژیلوس نایجر و گونه‌های پنی‌سیلیوم)	تخمیر غوطه‌ور و تخمیر حالت جامد
لاکتاز	مخمر (کلورومایسز)	تخمیر غوطه‌ور
سلولاز	قارچ (تریکودرما ریزی، تریکودرما ویرید، گونه‌های پنی‌سیلیوم، هومیکولا گریسیا، گونه‌های آسپرژیلوس، کریسوسپیریوم لاکتوونوس، گونه‌های آرمونیوم)	تخمیر غوطه‌ور و تخمیر حالت جامد
زایلاناز	قارچ (مایسلوفتورا ترموفیلا، گونه‌های باسیل، آسپرژیلوس اوریزی، گونه‌های تریکودرما)	تخمیر غوطه‌ور و تخمیر حالت جامد
لیپاز و پروتئاز	آسپرژیلوس اوریزی، آسپرژیلوس ترئوس، گونه‌های سودوموناس، گونه‌های آلکالیژینا، گونه‌های استافیلوکوکوس، کاندیدا آلبیکانس، گونه‌های ریزوپوس، موکور (کپک سیاه سنجاقی)	تخمیر حالت جامد
فیتاز	گونه‌های آسپرژیلوس، آسپرژیلوس فیکوم، سودوموناس فانیکولوسوم، گونه‌های باسیل، سودوموناس، زانتوموناس اوریزی	تخمیر حالت جامد
دکستریناز	قارچ	تخمیر حالت جامد
اینورتاز	مخمر (ساکارومایسس)	تخمیر غوطه‌ور
لاکتاز و پروکسیداز	آسپرژیلوس نیدولانز، گونه‌های آسپرژیلوس، بازیدیوماست‌ها	تخمیر حالت جامد
همی سلولاز	قارچ (آسپرژیلوس نایجر، تریکودرما ریزی، گونه‌های پنی‌سیلیوم)	تخمیر غوطه‌ور و تخمیر حالت جامد
کاتالاز	گونه‌های آسپرژیلوس	

مواد مغذی به تدریج به محیط کشت بسته اضافه می‌شوند. در کشت بسته پرفیوژنی، افزودن محیط کشت و برداشت و خروج حجم برابری از محیط کشت استفاده شده فاقد سلول انجام می‌شود. در کشت پیوسته، محیط کشت تازه به سیستم بسته در مرحله رشد تصاعدی میکروبی اضافه شده و حجم برابری از محیط کشت حاوی محصول برداشته و خارج می‌شود. کشت پیوسته، رشدی تقریباً متوازن و متعادل را همراه با نوسان و تغییر اندک مواد مغذی، متابولیت‌ها، تعداد سلول‌ها یا زیست‌توده ایجاد و ارائه می‌کند.

بعضی از آنزیم‌ها بیشتر به‌عنوان یک متابولیت ثانویه تولید می‌شوند و شاید بهره‌وری ویژه، با یک تابع معکوس نرخ رشد و در واقع محصول رشد نیافته (نابالغ) مرتبط باشد. احتمالاً در اینجا استفاده از یک راکتور بازیافت، بسیار مناسب باشد. راکتور بازیافتی شبیه به کشت مداوم است، با این تفاوت که یک دستگاه برای بازگرداندن بخش قابل توجهی از سلول‌ها به راکتور اضافه شده‌است. در چنین سیستم‌هایی اغلب نرخ‌های پایین رشد را می‌توان با تغلیظ بالای سلولی کسب نمود. در عمل، اثرات افزایش مقیاس برای فرایند هوایی بیشتر از فرایند بی‌هوازی مشهود است. برای دستیابی به هوادهی، هم‌زنش (گردش مداوم مواد) حین افزایش مقیاس در سیستم هوادهی جهت حفظ تأمین اکسیژن پایدار حفظ شده‌است.

#### تخمیر حالت جامد

پیشرفت‌های اخیر در زیست‌فناوری، برنامه‌های کاربردی جدیدی برای آنزیم‌ها ایجاد کرده‌است. فرایندSSF توانمندی بالقوه بسیار زیادی برای تولید آنزیم‌ها دارد. این فرایند به‌ویژه می‌تواند در فرایندهایی مورد توجه باشد که در آن‌ها محصولات تخمیری خام به‌طور مستقیم به‌عنوان منابع آنزیم مورد استفاده قرار می‌گیرند.

این سیستم مزایای بسیاری از جمله چگالی محلول بالا، غلظت نسبتاً بالاتر محصولات، تولید کمتر پساب، نیاز به تجهیزات ساده تخمیر، کارگر تعلیم یافته کمتر و غیره در مقایسه با سیستم SMF دارد [۴].



تصویر ۱: سایت تولید آنزیم با تخمیر حالت جامد

پسماندهای کشاورزی-صنعتی به‌طور کلی بهترین سوبسترا برای فرایندهایSSF هستند. تعدادی جهت کشت میکروارگانیسم‌ها، برای تولید آنزیم مورد استفاده قرار گرفتند که برخی از آن‌ها عبارتند از تفاله نیشکر، سبوس گندم، سبوس برنج، پوسته ذرت، پوسته نخود، پوشال گندم، پوشال برنج، پوسته برنج، پوسته سویا، خاک اره، ضایعات و پسماند موز، پسماند چای، آرد ذرت، نشاسته و غیره [۵]. با این حال،

مختلف توسط میکروارگانیسم‌های مختلف به‌دلیل ویژگی‌های مختلف فیزیکی و الگوی رشد آن‌ها وجود دارد که مستلزم بهینه‌سازی هر فرایند تولید است.

#### فناوری تولید صنعتی آنزیم

فناوری‌های تخمیر به صورت انحصاری برای تولید آنزیم‌های صنعتی و ترجیحاً توسط میکروارگانیسم‌هایی مانند باکتری‌ها یا قارچ‌ها تحت شرایط دقیق کنترل شده و با توجه به سهولت تکثیر و مدیریت فرایند، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

انتخاب سوبه مناسب جهت تولید آنزیم صنعتی عامل مهمی در یک فرایند صنعتی موفق است. در حالت ایده‌آل، باید یک سوبه تولیدکننده آنزیم برون‌سلولی به دلیل خالص‌سازی و بازیابی بسیار ساده‌تر نسبت به تولید آنزیم درون‌سلولی انتخاب گردد. ارگانیسم‌های مختلف در سازگاری جهت تخمیر نیز ممکن است متفاوت باشند؛ ویژگی‌های فرایند مانند ویسکوزیته یا قابلیت بازیابی باید پیش از انتخاب در نظر گرفته شود.

طراحی فرایند تخمیر زمینه‌ای بین رشته‌ای بوده و برای تولید صنعتی موفق، نیازمند دانش علوم مهندسی شیمی و فیزیولوژی میکروبی است. تخمیر غوطه‌ور (به اختصار SMF) و تخمیر حالت جامد (به اختصارSSF) دو فناوری مهم تخمیری در دسترس هستند. هر دو این فناوری‌ها مزایای متعددی دارند و هر یک دارای محدودیت‌های خاصی نیز هستند. بیشتر صنایع جهت تولید آنزیم از فرایند SMF استفاده می‌کنند. با این حال، فرایندSSF به دلیل محبوبیت در زمینه‌های کاربردی معدود و خاص صنایع مجدداً راه‌اندازی شده‌است [۴، ۵، ۸].

#### تخمیر غوطه‌ور

تخمیری که در حضور مازاد آب آزاد انجام می‌شود، تخمیر غوطه‌ور نامیده می‌شود. استفاده از یک محیط کشت آزمایشگاهی هوایی غوطه‌ور در رئاکتوری با هم‌زن‌دار، یک فرایند صنعتی معمول جهت تولید آنزیم از میکروارگانیسم‌هایی با توانایی تولید آنزیم برون‌سلولی است. این فرایند به دلیل سهولت در تولید آنزیم صنعتی در مقیاس بزرگ در مقایسه با فرایندSSF ترجیح دارد. ظروف تخمیر در این نوع فرایند در مقیاس‌های عظیم حجم‌های هزار تا صدها هزار لیتر بسیار خوب ساخته شده و کنترل آنلاین چندین پارامتر نظیر pH، DO (اکسیژن محلول) و تشکیل حباب و کف را فراهم کرده‌است، همچنین هیچ مشکلی در زمینه انتقال مواد و حذف گرما وجود ندارد. اینها بخشی از مزایای فرایند تخمیر غوطه‌ور جهت استفاده گسترده برای تولید پروتئین‌های صنعتی است. محیط کشت در این فرایند، مایعی است که در تماس با میکروارگانیسم‌ها باقی می‌ماند. تأمین اکسیژن در SMF ضروری است، این امر از طریق یک سیستم هوادهی انجام می‌گیرد. هم‌زن‌ها و پرده‌ها نقشی مهم جهت مخلوط کردن گاز، زیست‌توده و ذرات معلق در این تخمیر ایفا می‌کنند.

چهار روش اصلی برای رشد میکروارگانیسم‌ها در SMF وجود دارد که شامل کشت بسته، کشت بسته تغذیه‌ای (فد-بج)، کشت بسته پرفیوژنی، کشت پیوسته است.

در کشت بسته، میکروارگانیسم‌ها در محیط کشتی با حجم ثابت و معین قرار می‌گیرند. در کشت بسته تغذیه‌ای، ترکیبات تغلیظ شده

دارای رطوبت اندک رخ می‌دهد. بنابراین، برای فراهم کردن محتوای آب بهینه شده و کنترل فعالیت آب (aw) بستر تخمیر حیاتی است، زیرا قابلیت جذب آب در غلظت‌های پایین‌تر یا بالاتر تأثیرات مخربی بر فعالیت میکروبی دارند و سبب آسیب به این فعالیت‌ها می‌شود. علاوه بر این، آب تأثیر بسیاری بر روی خواص فیزیکی-شیمیایی جامدات دارد که این موضوع به نوبه خود بر بهره‌وری فرایند کلی تأثیرگذار است.

عوامل اصلی تأثیرگذار بر سنتز میکروبی آنزیم‌ها در سیستم SSF عبارتند از: انتخاب سوبسترا یا بستر و میکروارگانیسم مناسب، پیش‌تیمار سوبسترا؛ اندازه ذرات (فضای میان ذرات و مساحت سطح) سوبسترا؛ محتوا، مقدار و فعالیت آب سوبسترا؛ رطوبت نسبی؛ نوع و اندازه ماده کشت (نظیر باکتری)؛ کنترل دما ماده تخمیری/حذف حرارت متابولیکی (فرایند سوخت و ساز)؛ دوره کشت؛ حفظ یکنواختی در محیط سیستم SSF؛ فضای گازی، یعنی میزان مصرف اکسیژن و دفع دی‌اکسید کربن.

در حالت ایده‌آل، تقریباً تمام آنزیم‌های میکروبی شناخته شده می‌توانند تحت سیستم‌های SSF تولید شوند. براساس تحقیقات صورت گرفته، فعالیت‌های بسیاری جهت تولید آنزیم‌های صنعتی مهم انجام شده است.

### فرایند پایین‌دستی / خالص‌سازی آنزیم

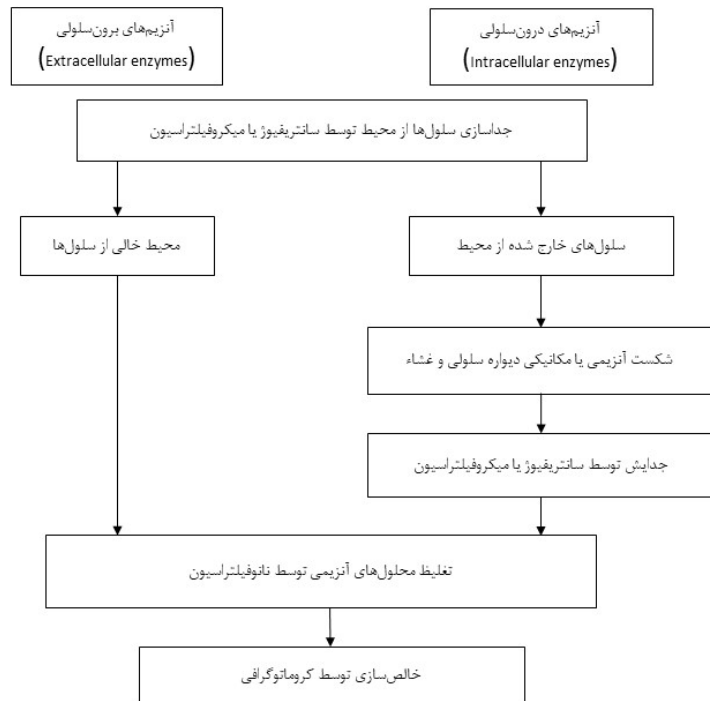
هدف از فرایندهای تخمیر، تولید یک محصول آنزیمی فرمول‌بندی شده است که در معرض تک عملیات‌های پس از تخمیر بسیاری قرار می‌گیرد. با این حال، حداکثر میزان تولید می‌تواند مهم‌ترین عامل باشد. و کم‌ترین هزینه تولید واحد نیز می‌تواند نیروی محرک مهمی باشد. بهینه‌سازی عملیات واحد هر بخش به‌طور مجزا همیشه منجر به عملکرد مطلوب کلی فرایند، به‌ویژه هنگام وجود ارتباط قوی میان

سبوس گندم اغلب در فرایندهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. انتخاب یک سوبسترا برای تولید آنزیم در فرایند SSF بستگی به عوامل متعددی دارد و عمدتاً به هزینه و در دسترس بودن سوبسترا مربوط می‌شود، بنابراین ممکن است درگیر غربالگری پسماند و ضایعات گوناگون کشاورزی-صنعتی گردد. در فرایند SSF، بستر جامد نه تنها مواد مغذی رشد کشت میکروبی را تأمین می‌کند، بلکه به‌عنوان جایگاه مهار و لنگرگاه سلول‌ها عمل می‌کند. بستری که همه مواد مغذی مورد نیاز را برای رشد میکروارگانیسم‌ها فراهم می‌کند، باید به‌عنوان بستر ایده‌آل در نظر گرفته شود. با این حال، برخی از مواد مغذی ممکن است در غلظت‌هایی کمتر از حد مطلوب موجود باشند یا حتی در بسترها وجود نداشته باشند. در چنین مواردی ضروری است مواد مغذی بسترها از محیط بیرونی تأمین شود. در واقع این نیز اقدامی جهت پیش‌تیمار (شیمیایی یا مکانیکی) برخی از بسترها پیش از استفاده از آن‌ها در فرایندهای SSF (به‌عنوان مثال، لیگنو-سلولز) است و در نتیجه سبب سهولت دسترسی آن‌ها برای رشد میکروبی می‌شود. در طول سال‌ها، انواع متفاوتی از ظروف تخمیر (بیورئاکتورها) جهت اهداف گوناگون در سیستم‌های SSF مورد استفاده قرار گرفته‌اند. پژوهشگران، جنبه‌های طراحی یک ظرف تخمیر در فرایندهای SSF را نشان داده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی عموماً در بالن‌های ارلن مایر، بشرها، پتری‌دیش‌ها، بطری‌های روکس، شیشه‌ها و ظروف استوانه‌ای و لوله‌های شیشه‌ای (به‌عنوان ستون‌های تخمیر) انجام می‌شود. تخمیر در مقیاس بزرگ درون انواع ظروف تخمیر سینی یا بشقابکی، استوانه‌ای یا گود انجام می‌گیرد. بهبود ظرف تخمیر ساده و کاربردی با تنظیم خودکار هنوز برای فرایندهای SSF حاصل نشده است [۶]. فرایندهای SSF متمایز از کشت SmF هستند، زیرا رشد و تشکیل محصول میکروبی در سطح یا در نزدیکی سطح ذرات بستر جامد

روش‌های جداسازی اصلی مورد استفاده در خالص‌سازی آنزیم‌ها		
ویژگی	روش	مقیاس
اندازه و جرم	سانتریفیوژ	بزرگ یا کوچک
	ژل‌فیلتراسیون	معمولاً کوچک
	دیالیز، اولترافیلتراسیون	معمولاً کوچک
قطبش بار / ویژگی آب‌گریزی	کروماتوگرافی مبادله یونی	بزرگ یا کوچک
	کروماتوگرافی متمرکز	معمولاً کوچک
	الکتروفورز	معمولاً کوچک
	ایزوالتریک متمرکز	معمولاً کوچک
حلالیت	کروماتوگرافی آب‌گریز	معمولاً کوچک
	pH تغییر	معمولاً بزرگ
	pH تغییر	بزرگ یا کوچک
مکان‌های اتصال ویژه یا ویژگی‌های ساختاری	کاهش ثابت دی‌الکتریک	معمولاً بزرگ
	کروماتوگرافی تمایلی	معمولاً کوچک
	کروماتوگرافی یونی فلز تثبیت شده	معمولاً کوچک
	شویش تمایلی	بزرگ یا کوچک
	کروماتوگرافی رنگ-لیگاند	بزرگ یا کوچک

عملیات‌های واحد، می‌شود. درک این برهمکنش‌ها برای بهینه‌سازی کلی فرایند حائز اهمیت است [۹].

به‌طور معمول، هدف از فرایند تصفیه و خالص‌سازی، دستیابی به حداکثر بازده ممکن و در نتیجه حداکثر محصول، بیشترین فعالیت کاتالیزوری و حداکثر خلوص ممکن است. بسیاری از آنزیم‌های صنعتی تولیدی، برون‌سلولی هستند و اولین گام در خالص‌سازی آن‌ها، جداسازی سلول‌ها از مخلوط تخمیر است. برای آنزیم‌های درون‌سلولی، نیازمند شکست سلول‌ها با روش‌های مکانیکی یا غیرمکانیکی است. فیلتراسیون، سانتریفیوژ، انعقاد، شناوری و در نهایت روش‌های متداول سبب تولید یک محصول تغلیظی می‌شود. برای تغلیظ پروتئین در صنایع، روش‌های رسوب‌دهی با استفاده از افزودن حلال و یا نمک می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. رسوب‌دهی به کمک استون به دلیل قابلیت بازیابی، روشی متداول جهت تغلیظ پروتئین در صنایع است.



تصویر ۲: فرایند پایین‌دستی آنزیم‌های صنعتی

روش‌های اولترافیلتراسیون، الکتروفورز و کروماتوگرافی سبب دستیابی به محصولی با خلوص بسیار بالا می‌شوند. در نمودار مراحل اصلی طی فرآوری پایین‌دستی فرایند تولید آنزیم میکروبی نشان داده شده‌است و این موضوع که آنزیم‌های برون‌سلولی برای کاربردهای صنعتی در مقایسه با فرایندهای پایین‌دستی مقرون به صرفه‌تر و مطلوب‌تر هستند، مورد بازبینی قرار گرفته و تأیید می‌شود. با این وجود، تعداد مراحل و پایداری اقتصادی با درجه خلوص مورد نیاز مرتبط بوده که این موضوع نیز به نوبه خود به کاربرد نهایی آنزیم بستگی دارد.

بنابراین، بسیار روشن است که میزان خالص‌سازی مورد نیاز براساس کاربرد نهایی آنزیم است. خالص‌سازی برای صنایع دارویی و غذایی بسیار حیاتی و بحرانی است، در حالی‌که در صنایع نساجی، مواد شوینده و سوخت‌زیستی به‌طور کلی مخلوط مواد تولیدی ترجیح داده می‌شود. مراحل خالص‌سازی و اصول آن‌ها برای همه محصولات

آنزیمی یکنواخت نخواهد بود. مجموعه‌ای از مراحل گوناگون جهت خالص‌سازی آنزیمی خاص و نیز جداسازی چندین آنزیم مختلف می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند.

### فرمول‌بندی‌های محصول

وظیفه اصلی و اولیه فرمول‌بندی، به حداقل رساندن صدمات به فعالیت آنزیمی در حین انتقال، ذخیره‌سازی و استفاده است. بنابراین آنزیم‌ها به‌عنوان عصاره‌های مایع پایدار شده و یا ذرات جامد فروخته می‌شوند. آنزیم‌ها اغلب در کاربردهای صنعتی در معرض محیط‌های مرطوب، گرم و یا اکسایشی قرار می‌گیرند. پایدار کننده‌های شیمیایی برای محافظت از آنزیم‌های ناپایدار حرارتی به صورت حرارتی و شیمیایی در دسترس هستند. لذا، انتخاب آنزیم‌هایی که در حین غربالگری از لحاظ ساختاری پایدارتر یا مقاوم در برابر اکسیداسیون هستند، ترجیح داده می‌شوند. به‌منظور به حداقل رساندن باز شدن تاخوردگی پروتئین، فرمولاتور می‌تواند محیط پروتئین را تغییر داده و اصلاح نماید تا یک ساختار پروتئینی منسجم ایجاد شود. بهترین روش جهت مقابله با غیرفعال کردن جایگاه فعال، اطمینان از سطوح کافی هر هم‌عامل (cofactor) مورد نیاز، برای افزودن مهارکننده‌های برگشت‌پذیر و حذف گونه‌های واکنش‌پذیر یا اکسیدکننده از فرمول‌بندی است. الزامات ثانویه کلیدی نیز علاوه بر پایداری آنزیمی وجود دارد. فرمولاسیون باید مواردی شامل حفاظت در مقابل آلودگی میکروبی، اجتناب از تشکیل رسوب فیزیکی یا بخار، به حداقل رساندن تشکیل گرد و غبار یا افشانه‌های حساس و بهینه‌سازی معیارهای ظاهری نظیر رنگ و بو را نیز در برگیرد.

بسیاری از این مشکلات به بهترین شکل ممکن و با تکیه بر فرایندهای "بالادستی"، از جمله انتخاب مواد خام در فرایند تخمیر و یا بازیافت آنزیم بهبود می‌یابند. برای حذف ناخالصی‌های مسئول رنگ، بو و رسوب می‌توان از عملیات‌های پایین‌دستی مانند میان صافی (diafiltration)، جذب، کروماتوگرافی، تبلور و استخراج استفاده کرد [۱۰]. ترکیبی از فیلتراسیون، اسیدی کردن و به حداقل رساندن آب آزاد؛ میکروبی‌کش‌ها می‌تواند برای جلوگیری از آلودگی میکروبی مؤثر باشد. گستره مواد شیمیایی قابل قبول جهت کنترل یا کشتن میکروب‌ها باید تنها در محدوده مقررات بهداشت و ایمنی مورد استفاده قرار گیرند.

### جمع بندی

اگرچه فناوری آنزیم یک شاخه شناخته شده علمی است اما همچنان در مسیر تکامل و تحول قرار دارد. در حال حاضر جهان در راستای استفاده از فناوری‌های سازگار با محیط‌زیست در حرکت است و در جهت حفظ محیط‌زیست برای نسل‌های آینده در پی جایگزینی فناوری‌های نوین دوست‌دار محیط‌زیست با فناوری‌های شیمیایی می‌باشد. در همین راستا دانشمندان در جستجوی یافتن آنزیم‌های نوین هستند. آنزیم‌ها پیش‌تر ظرفیت فوق‌العاده‌ای جهت انجام فرایندهای زیستی به‌عنوان کاتالیزورهای زیستی از خود نشان داده‌اند. چندین فرایند شیمیایی با فرایندهای زیستی همراه با مزایای بسیار از جمله شرایط واکنش ملایم جایگزین شده‌اند. آنزیم‌ها تقریباً در تمام بخش‌های تجاری به‌ویژه صنایع دارویی و مواد غذایی ورود کرده‌اند.



**BONDA FARAVAR**  
شرکت توسعه بن دا فرآور

## هم صحبت با مدیرعامل شرکت تولیدی آنزیم های صنعتی ایرانی

[محسن رحیمی نژاد]

صنعتی است که در صنایع غذایی، دام و طیور، دترجنت، چرم و نساجی و صنایعی که نیاز به آنزیم دارند این قابلیت را داریم که محصول عرضه کنیم.

در زمینه تحصیلات من سال ۱۳۷۲ کارشناسی خودم در رشته مهندسی شیمی را از دانشگاه شریف کسب کردم و سال ۱۳۷۵ هم کارشناسی ارشد خودم را از همین دانشگاه دریافت کردم.

**راجع به دلیل ورود شما به صنعت آنزیم و پیش زمینه شما برای ورود به این صنعت توضیح بفرمائید. به عنوان سرمایه گذار وارد این صنعت شدید؟**

به هر حال جای خالی آنزیم در کشور ما حس می شد. من قبل از این که این کار را شروع بکنم یک پایلوت آنزیمی برای دانشگاه شهید بهشتی ساخته بودم که باعث شد تصمیم بگیریم به صورت جدی در این صنعت سرمایه گذاری کنیم.

**کمی راجع به محصولات که تولید می کنید توضیح بفرمایید.**

محصولات ما متفاوت است. در بخش صنایع غذایی محصولات

شرکت توسعه بن دا فرآور، یکی از معدود شرکت های ایرانی است که در زمینه تولید آنزیم های صنعتی فعال است. این شرکت در مدت نسبتاً کوتاهی از تاسیس خود توانسته محصولات متنوعی را در حوزه صنایع آرمیوه و کنستانتیره، آرد و نان، فروکتوز و نشاسته، مالت و ماءالشعیر و دام و طیور تولید نموده است. در این مصاحبه با مدیر عامل این شرکت، مهندس ناصر خلج بابایی به گفتگو نشستیم.

**لطفاً بیوگرافی مختصری از خودتان برای خوانندگان ما داشته باشید.**

من ناصر خلج بابایی مدیر عامل شرکت توسعه بن دا فرآور هستم. حدود بیست و پنج سال هست که سابقه کاری در زمینه بیوتکنولوژی دارم. در زمینه بیوتکنولوژی اولین کاری که کردیم طراحی و اجرای شرکت بایوران در سال ۱۳۸۱ بود که من مدیر و طراح آن پروژه بودم. در این مدت هم جسته و گریخته کارهای زیادی در این زمینه انجام دادم و نهایتاً رسیدیم به این پروژه. آبان ماه ۱۳۹۵ زمین این پروژه خریداری شد و پروژه را در اواخر اسفند ۱۳۹۵ شروع کردیم. پروژه عملاً سال ۱۳۹۶ شروع شد و شهریور سال ۱۳۹۷ فاز اول آن به بهره برداری رسید. ما یک شرکت دانش بنیان هستیم. زمینه تولید اصلی ما آنزیم های

چنین پروژه‌ای را با این سطح برای ما اجرا کنند. شرکت‌هایی هم که سوبه می‌فروشند، شرکت‌هایی نیستند که قابلیت طراحی کارخانه داشته باشند و همه کارها را خودمان انجام دادیم.

### در زمینه استانداردهای لازم در صنعت آنزیم و استانداردهایی که شما موفق به کسب آن‌ها شدید توضیح بفرمایید.

برای آنزیم‌ها یک سری استاندارد وجود دارد. چون قبلاً مصرف می‌شده است و لازم هست با همکاری سازمان غذا و دارو یک سری استانداردهای جدید تعریف بکنیم. متأسفانه در کشور ما مجموعه‌ها و آزمایشگاه‌های کمی هستند که بتوانند آنزیم را شناسایی و بررسی کنند. البته در زمینه آنزیم پروتکل‌های مشخصی وجود دارد ولی باز نیاز دارد تا بومی سازی بشوند چون اکتیویته آنزیم‌های تولیدی ما متنوع است.

### افرادی که در واحد شما مشغول به فعالیت هستند مخصوصاً در بخش تحقیق و توسعه دارای چه تحصیلات و گرایش‌هایی تحصیلی هستند؟

یک سری اپراتور داریم که دارای مدرک دیپلم هستند، افراد خط تولید، واحد تحقیق و توسعه و کنترل کیفی عمدتاً کارشناسی ارشد و دکتری هستند و تعداد معدودی کارشناسی.

### با توجه به اینکه انتخاب سوبه مناسب جهت تولید آنزیم در مقیاس صنعتی بسیار حائز اهمیت است بفرمایید سوبه‌های صنعتی خود را چگونه تأمین می‌کنید؟

عموماً یک سری آزمایشگاه‌های خاص سوبه‌های صنعتی را به فروش می‌رسانند که ما از این مراکز سوبه‌های خودمان را تهیه می‌کنیم. از کشور فنلاند، اتریش، هند و...

### در صنعت از چه فرماتورهایی و با چه حجمی معمولاً استفاده می‌شود؟ حجم فرماتورهایی شما چه مقدار است؟

فرماتورهایی مصرفی ما ۱۵۰۰۰ لیتر است و از محیط کشت طبیعی استفاده می‌کنیم

### برنامه آینده شما برای توسعه این واحد صنعتی چیست؟

شرکت ما احتمالاً در بحث پروبیوتیک‌ها، کیلات‌های فلزی و برخی مخمرهای خاص ورود پیدا می‌کند.

### کمی راجع به رقبای داخلی توضیح بفرمایید.

در سطحی که ما فعالیت می‌کنیم رقیبی وجود ندارد.

### در زمینه صادرات نیز برنامه‌ای دارید؟

بله. فعلاً در حال فراهم کردن مقدمات کار مانند تهیه استانداردها و... هستیم.

متنوعی داریم. در زمینه نشاسته-گلوکز سه نوع آنزیم داریم. آنزیم آلفا آمیلاز، گلوکوآمیلاز و آنزیم کلوناز که این سه آنزیم در صنعت نشاسته و گلوکز استفاده می‌شود. ما صنایعی داریم که نشاسته ذرت را به مخلوط گلوکز و فروکتوز تبدیل می‌کنند. برای انجام این کار به چهار آنزیم نیاز دارند که ما سه عدد از این آنزیم‌ها را در برنامه تولید خودمان قرار دادیم و نمونه‌های اولیه برای تست نیز تولید شده است.

در صنعت غذایی آنزیم‌های دیگری نیز استفاده می‌شود. در صنعت بیکری که عمدتاً آنزیم‌های آن به صورت پودری است و با آرد مخلوط می‌شود. یکی از آنزیم‌هایی که داریم گلوکز اکسیداز است، همی سلولاز است، آمیلاز قارچی، آمیلاز باکتریایی، آنزیم لیپاز که در برنامه کاری ما هست که بر روی آن‌ها کار کنیم.

### در این واحد چند نفر مشغول به فعالیت هستند؟

در حال حاضر هفتاد نفر در این کارخانه مشغول به کار هستند.

### ظرفیت تولید شما چه مقدار است؟

حدود هزار و پانصد تن آنزیم پودری و هزار تن آنزیم مایع.

### در کاتالوگ برخی از محصولات خود ذکر کرده‌اید که آنزیم‌ها با اکتیویته‌های مختلف به فروش می‌رسد. کمی راجع به دلیل کلاس بندی آنزیم‌ها بر اساس اکتیویته توضیح بفرمایید.

در حال حاضر یک سری اکتیویته‌ها و دوزهایی در بین مصرف‌کننده‌ها مرسوم است. ما سعی کردیم بر همین اساس محصولاتمان را تولید کنیم تا مصرف‌کننده‌ای که تا به حال از محصول خارجی استفاده می‌کرده به هنگام مصرف محصولات ما با مشکلی رو به رو نشود. به همین خاطر یکی از کارهای ما مشابه‌سازی است.

### کمی راجع به دانش فنی این مجموعه توضیح بفرمایید. چگونه این دانش فنی را کسب کردید؟ خودتان تدوین کردید یا خریدید؟

با همکاری دانشگاه تربیت مدرس موفق به کسب این دانش فنی اولیه شدیم. ما فقط سوبه‌ها را از خارج تهیه می‌کنیم.

### کمی راجع به مراحل راه اندازی یک واحد صنعتی توضیح بفرمایید. فرض کنید دانش فنی و سرمایه گذار آماده است. برای راه اندازی یک واحد باید به کجا مراجعه کرد؟ آیا خط تولید از پیش آماده وجود دارد یا باید خط تولید طراحی شود؟

ما خط تولید را خودمان از A تا Z طراحی کردیم. حتی سیستم‌های کنترل را خودمان طراحی کردیم. به دلیل این‌که سیستم‌های این کارخانه مشابه نمونه‌های معمول نیست و شرکت‌های داخلی که عموماً در زمینه نفت و گاز تخصص دارند نمی‌توانستند آن را طراحی کنند. ما حتی برنامه‌های سیستم کنترل کارخانه را خودمان نوشتیم. تمام کارهای این پروژه را از صفر تا صد مجبور شدیم خودمان انجام بدهیم. چون به واسطه تحریم‌ها هیچ شرکتی حاضر نیست بیاورد



گفتگوی ویژه

## گپ و گفت جذاب با رئیس سابق دانشگاه صنعتی شریف و پیشگام حوزه آنزیم در کشور

محمد کاظم رضوانی-نرگس اقبالی  
سید مهدی موسوی

شیمیایی فعالیت می‌کرد با مرکز IBB دانشگاه تهران و جناب آقای دکتر ریاضی در زمینه پدافند جنگ افزارهای شیمیایی، میکروبی و هسته‌ای همکاری داشتیم که سرآغاز آشنایی من با مباحث زیست‌شناسی، آنزیم و ... بود. با اتمام دوره سربازی در سال ۱۳۶۶، با گرفتن بورس اهدائی وارد دانشگاه بین‌المللی ترکیه شدم و با رتبه یک این دوره را به پایان رساندم و موفق به اخذ بورسیه دکتری ناتو در دانشگاه فلوریدا شدم که این موضوع همراه شد با رحلت حضرت امام(ره) و وصیت ایشان به دانشجویان برای تحصیل نکردن در کشورهای استعمارگر که طبق مکاتباتی که با وزارت علوم نیز داشتم اعلام کردند به آمریکا مهاجرت نکنید.

به همین دلیل این بورسیه را رد کردم و برای ادامه تحصیل در مقطع دکتری وارد دانشگاه واترلو در ایالت انتاریو کانادا شدم. به حسب علاقه‌ای که به مباحث زیست‌شناسی پیدا کرده بودم رشته مهندسی شیمی، گرایش بیوتکنولوژی را انتخاب کردم و بر روی مباحث داروسازی شروع به فعالیت نمودم.

در این دوره به دلیل اینکه رتبه اول دانشکده بودم و اساتید بنده نیز گرنت‌هایی از برخی شرکت‌های داروسازی داشتند همکاری‌هایی را با این شرکت‌ها آغاز کردم ولی با پایان دوره دکتری این همکاری‌ها را قطع کردم و برای گذراندن دوره پسا دکتری به آلمان و دانشگاه هانوفر سفر کردم.

پس از مدتی متوجه شدم کار کردن با آلمان‌ها به دلیل روحیات و فضایی که بر آنجا حاکم است خیلی خسته‌کننده و کسالت بار است. چون آلمان‌ها خیلی خشک و دارای روحیات کسل‌کننده‌ای هستند. برای همین ترجیح دادم به ایران بازگردم و در سال ۱۳۷۲ در دانشگاه شریف استخدام شدم و همزمان کارهایی که قبلاً در دوره سربازی روی کربن فعال انجام داده بودم را ادامه دادم و کارخانه تولید کربن فعال

دکتر رضا روستافراد، رئیس سابق دانشگاه صنعتی شریف، یکی از صاحب‌نظران در حوزه تولید آنزیم‌های صنعتی در کشور است. ایشان با راه‌اندازی و تجهیز مرکز آنزیم شریف در سال ۱۳۹۲ گام مهمی در تحقیق و توسعه این بخش در کشور برداشته‌اند.

**کمی راجع به تحصیلات، فعالیت‌های علمی و به طور خاص کارهایی که در زمینه آنزیم انجام داده‌اید توضیح بفرمایید و اینکه در حال حاضر مشغول به انجام چه کاری هستید؟**

من در سال ۱۳۵۸ با رتبه ۲۷ کنکور وارد دانشگاه شریف شدم. به دلیل علاقه‌ای که به نفت داشتم رشته مهندسی شیمی را که در آن زمان هنوز گرایش‌بندی نشده بود انتخاب کردم.

ترم دوم تحصیل من در دانشگاه شریف مصادف شد با تسخیر لانه جاسوسی آمریکا و شروع سه سال تعطیلی دانشگاه‌ها به دلیل انقلاب فرهنگی. با تعطیلی دانشگاه‌ها وارد بخش‌های مختلفی مثل جهاد سازندگی، جهاد دانشگاهی، آموزش و پرورش، عقیدتی سیاسی ارتش، تدریس و ... شدم. با بازگشایی دوباره دانشگاه‌ها در سال ۱۳۶۱ به دلیل اعطای گرایش پتروشیمی به دانشگاه صنعتی اصفهان وارد این دانشگاه شدم. در همین ایام همزمان با تحصیل در دوره کارشناسی همکاری خودم با وزارت سپاه در زمینه پدافند جنگ‌افزارهای شیمیایی را آغاز کردم و در چندین عملیات از جمله والفجر مقدماتی، خیبر، بدر و ... شرکت کردم که متوجه شدیم عراق در زمینه جنگ‌افزارهای شیمیایی شرایط بدی را برای مردم و نیروهای رزمنده به وجود آورده.

در سال ۱۳۶۴ با رتبه اول دوره کارشناسی را به پایان رساندم و وارد دوره سربازی شدم و فعالیت‌های خودم در زمینه جنگ‌افزارهای شیمیایی و کربن اکتیو، ماسک‌های شیمیایی و ... را در وزارت سپاه ادامه دادم. در همین زمان به عنوان سرپرست گروهی که در حوزه جنگ‌افزارهای

را در کرج تأسیس کردم و محصولات متنوعی را به بازار عرضه کردیم. پس جنابعالی از همان ابتدا شروع فعالیت‌هایتان در دانشگاه شریف معتقد به همکاری صنعت و دانشگاه و کاربردی سازی علوم بوده‌اید؟

بله. من حتی از دوره لیسانس وارد این حوزه شده بودم. البته با کارهای ساده‌تری مثل تولید حلقه نوار چسب یا تجزیه لاستیک‌های فرسوده و استخراج دوده و پلیمرهای آن. تقریباً در تمام دوره تحصیل و تدریس به نوعی با صنعت همکاری داشتم. مثلاً زمانی که تدریس در دانشگاه شریف را شروع کردم علاوه بر تأسیس کارخانه کربن فعال مدیر پروژه اریترومايسين، اتیل سوکسینات، اریترومايسين بیس و آزیترومایسین بودم. بعدها شرکت مهندسی مشاور در زمینه تأسیس کارخانجات... را تأسیس کردم. یک مرکز تحقیقات و یک کارخانه ماشین سازی نیز ایجاد کردم که در دوره‌ای حتی ۱۵۰ نفر را حقوق می‌دادم.

البته دامنه این همکاری‌ها محدود به شرکت‌های داخلی نمی‌شود و با بسیاری از کشورها مثل دانمارک، هند، روسیه، آلمان، پرتغال و... در سطح بین‌المللی همکاری داشته‌ام.

در زمینه آنزیم هم نزدیک به پانزده سال هست که فعالیت خودم را شروع کرده‌ام. فعالیت‌های بنیادی و مقدماتی زیادی را انجام داده‌ام. هدف اصلی من هم از ابتدا کسب دانش فنی این موضوع بود. در ابتدا با بسیاری از کشورهای صاحب دانش فنی در این زمینه صحبت کردم که هیچ کدام حاضر به انتقال دانش فنی نبودند و ما را به سمت خرید و فروش محصولات خود هدایت می‌کردند. این مطلب باعث شد خودم به سمت کسب دانش فنی این موضوع حرکت کنم و با استفاده از پایان‌نامه‌هایی که در این زمینه انجام دادیم و کارهایی که خودم انجام دادم توانستم یک دانش فنی خوبی را تدوین کنم و در نهایت مرکز تولید صنعتی آنزیم را تأسیس کنم و در حال حاضر بسیاری از شرکت‌ها مانند گلرنگ، پاکسان و... اظهار علاقه برای همکاری با این مرکز را دارند.



**کمی راجع به مرکزی که هم‌اکنون ریاست آن را بعهدہ دارید برای خوانندگان توضیح بفرمائید.**

یک مرکز تحقیقاتی خصوصی تأسیس کردم که زیر نظر اداره کل صنایع استان تهران با هدف ایجاد دانش فنی در زمینه‌های شیمی و بیوشیمیایی ایجاد شده و یک مرکز تخصصی برای ایجاد دانش فنی در زمینه آنزیم است.

طبق سابقه‌ای که گفتم از پانزده سال قبل تمرکز خودم را بر روی ایجاد دانش فنی در زمینه آنزیم متمرکز کردم و پس از سال‌ها تحقیق و

پژوهش به یک جرم بحرانی دست یافتم که نوید این را می‌داد که می‌توان وارد حوزه صنعتی شد. پس از آن کار خودم را با آنزیم‌های ساده مثل آنزیم‌های صنایع شوینده آغاز کردم.

افتتاح رسمی این مرکز در سال ۱۳۹۲ صورت گرفت ولی دارای یک سابقه پانزده تا بیست ساله شامل تحقیقات بنیادی، تدوین دانش فنی، فرایند ساخت و... است. حتی طراحی ساختمان و اتاق تمیز و... مدتی به صورت تخصصی فقط بر روی اتاق تمیز فعالیت کردم که منجر به ساخت اتاق تمیز این مرکز و چندین مرکز دیگر مثل آزمایشگاه دکتر رشیدیان و داروسازی شفای ساری شد.

**اینجا یک مرکز پژوهشی محسوب می‌شود یا مرکز تولیدی؟**

تقریباً هیچ کدام!!! اینجا یک مرکز تولید دانش فنی برای تولید آنزیم به صورت صنعتی است. در واقع یک واحد نیمه صنعتی پایلوت است برای افرادی که مایل به سرمایه‌گذاری در صنعت آنزیم هستند. ابتدا دانش فنی مربوطه را تدوین و پس از آن برای سرمایه‌گذار پیاده‌سازی می‌کند. در واقع نحوه تولید آنزیم را برای سرمایه‌گذاری که بخواهد کارخانه بسازد از ابتدا تا انتها تدوین و اجرا می‌کند. افرادی که در این مرکز مشغول هستند تقریباً همه از دانشجویان خودم هستند که یا قبلاً یا من همکاری داشتند یا در حال حاضر در مقطع ارشد و دکتری دانشجوی من هستند.

در اینجا همه بخش‌های عملیات واحد یک واحد صنعتی وجود دارد. نگاه‌داری سوبه به صورت آزمایشگاهی، تولید پیش‌کشت، کشت آزمایشگاهی در ارلن، کشت آزمایشگاهی در فرمانتور شامل یک فرمانتور ۳۵ و یک فرمانتور ۱۰۰ لیتری، فیلتر پرس، سانتریفیوژ، ممبران فیلتراسیون، برج دیواره مرطوب، کروماتوگرافی، لیوفیلیزاسیون، تثبیت و...

**ضمن توضیح راجع به آنزیم‌ها کمی راجع به مزیت‌ها و محدودیت‌های آنزیم‌ها و کاتالیست‌ها نسبت به یکدیگر توضیح بفرمائید.**

اجازه بدهید خیلی ساده توضیح دهم. در شیمی وقتی ماده A به B تبدیل می‌شود معمولاً از کاتالیست‌هایی استفاده می‌کنند که سرعت واکنش را افزایش داده و معمولاً پایه معدنی شامل آلومینا و سیلیکا و... دارد. در حوزه زیستی وقتی A به B تبدیل می‌شود اگر با کاتالیست‌های زیستی انجام شود واکنش مربوطه را بیوشیمیایی و کاتالیست مورد نظر را آنزیم می‌نامند. آنزیم‌ها بیوکاتالیست‌هایی هستند که در سلول‌های زنده وجود دارند و واکنش‌های بیوشیمیایی را کاتالیز می‌کنند. مثلاً وقتی شما قند را مصرف می‌کنید و به انرژی و کربن‌دی‌اکسید تبدیل می‌کنید، این کار توسط آنزیم‌ها انجام می‌شود.

تفاوتی که وجود دارد این است که کاتالیست‌های شیمیایی در pH، درجه حرارت و فشار بسیار بالا یا بسیار پایین عمل می‌کنند ولی آنزیم‌ها در شرایط معمولی فعالیت خود را انجام می‌دهند.

در حال حاضر با الهام از حیات این آنزیم‌ها کشف می‌شود، خالص می‌شود و در جهت انجام واکنش‌های مورد نیاز بشر در خارج از سلول مورد استفاده قرار می‌گیرد.

**کمی راجع به انواع آنزیم‌ها بر اساس کاربرد در صنایع مختلف برای ما توضیح بفرمائید و بیان کنید تمرکز این مجموعه برای تولید کدام**



## دسته از آنزیم‌هاست.

آنزیم‌های مورد استفاده در صنایع را می‌توان به صورت یک بازه در نظر گرفت که بسیار گستره است. این بازه از آنزیم‌هایی با حجم زیاد و قیمت پایین مثل آنزیم‌های صنایع شوینده شروع می‌شود و تا آنزیم‌هایی با حجم کم و قیمت زیاد مثل آنزیم‌های حوزه پزشکی و تشخیصی ادامه دارد. البته وقتی می‌گویم قیمت پایین، نسبی است. مثلاً فکر کنم هر کیلوگرم آنزیم‌های صنایع شوینده چیزی نزدیک به صد هزار تومان یا بیشتر باشد.

این گستره با آنزیم‌های صنایع شوینده مانند پروتئاز، لیباز و... آغاز می‌شود. در یک سطح بالاتر آنزیم‌های صنایع دام و طیور قرار دارد. مثل فیتاز که برای خوراک طیور مصرف می‌شود و جذب فسفر را در مرغ افزایش می‌دهد. لایه بعدی آنزیم‌های صنایع غذایی و بعد از آن آنزیم‌های تشخیصی مانند گلوکز اکسیداز است و در شرکت‌هایی مثل سیگما الدرینج تولید می‌شود یا گلوتامات دهیدروناز. در یک سطح بالاتر آنزیم‌های درمانی مثل ال-آسپارژیناز قرار دارد که در درمان سرطان و... کاربرد دارند. این آنزیم‌ها در حد میلی یا پیکو گرم مصرف می‌شوند و ممکن است هر دوز آن‌ها چندین میلیون تومان قیمت داشته باشند.

اساس این کاهش حجم و افزایش قیمت هم روشن است. هرچه موارد مصرف آنزیم از حساسیت بیشتری برخوردار باشد ناگزیر میزان خلوص باید افزایش پیدا کند که کاهش حجم و افزایش هزینه‌های تولید و دانش فنی را در پی خواهد داشت. این مطلب را هم مد نظر داشته باشید که اصولاً در صنایع ۸۰ درصد هزینه‌ها مربوط به فرایندهای پایین دستی مثل خالص سازی است.

**اصولاً افرادی که در حوزه تشخیصی و درمانی فعالیت دارند با مقادیر میلی و میکرو از آنزیم‌ها مانوس هستند و تصور یک کیلوگرم آنزیم برای این افراد کمی تعجب برانگیز هست. وقتی می‌گوئید یک کیلوگرم آنزیم منظور شما دقیقاً چیست؟ این یک کیلوگرم آنزیم از چه موادی تشکیل شده؟**

همان‌طور که توضیح دادم در مواردی که مصرف آنزیم حساسیت چندانی ندارد به خلوص بالا نیاز نیست. این به این معنی است که در بعضی از موارد شما حتی همان محیط کشتی که در فرمانتور دارید را کمی خالص کرده، مواد جامد آن را دور ریخته و محلول باقی مانده را به عنوان آنزیم به فروش می‌رسانید. حتی وقتی شما این آنزیم را بو می‌کنید هنوز می‌توانید بوی ملاس چغندر که در محیط کشت وجود داشته را به راحتی استشمام کنید و شاید تصور کنید خود محیط کشت است.

اجازه بدهید یک مثال خیلی ساده بزنم. نمک طعام. یک کیلو نمک طعام چه مقدار قیمت دارد؟ مثلاً هزار تومان. درصد خلوص آن چه مقدار است؟ ۹۵ درصد. حالا این نمک طعام را به خلوص ۹۹/۹۹ درصد برسانید. قیمت آن یک میلیون تومان می‌شود و میزان مصرف آن در حد پیکو و میلی گرم می‌شود نه گرم و کیلوگرم.

**بررسی‌های ما نشان می‌دهد شرکت‌های فعال در زمینه آنزیم در زمینه‌های زیر به فعالیت می‌پردازند. مجموعه شما در کدام یک از این زمینه‌ها فعال است؟**

## غربالگری آنزیم‌های جدید و بهبود یافته:

کاری که اخیراً به صورت کنسرسیومی آغاز کرده‌ایم و البته در این مرکز نیست مربوط به همین مورد می‌شود. ببینید مثلاً چندین نوع آنزیم پروتئاز وجود دارد که هر کدام یک ویژگی بارز دارد. مثلاً یکی به دما مقاوم است، یکی به PH، یکی میزان تولید بالایی دارد و... ما این قدرت را داریم که این موارد را بررسی کنیم و براساس ویژگی‌های مثبت هر آنزیم، آنزیم جدیدی طراحی کنیم که همه این ویژگی‌های مثبت را داشته باشد و قبلاً اصلاً در خلقت وجود نداشته. کاری شبیه اصلاح نژاد گیاهان که با استفاده از ویژگی مثبت گونه‌های مختلف گونه‌های مناسب‌تر جدید ایجاد می‌کنند.

## انتخاب میکروارگانیسم‌ها و بهبود سویه جهت بهبود کیفی و کمی

این هم فعالیت اخیر ما است که حمایت معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری را هم کسب کرده و امید داریم بتوانیم در آینده کار بزرگی در این زمینه انجام بدهیم.

## تخمیر جهت تولید آنزیم

بله. انواع تخمیر هوازی، غیر هوازی و...

## خالص‌سازی‌های آنزیمی در مقیاس بزرگ و فرمول‌بندی آنزیم‌ها

### جهت فروش

قطعاً در این زمینه فعالیت داریم. قبلاً توضیح دادم که چیزی نزدیک به ۸۰ درصد هزینه‌های محصولات مربوط به فعالیت‌های پایین دستی شامل خالص سازی و فرمول‌بندی و... هست که در این زمینه هم فعال هستیم.

## مراحلی که برای تولید یک آنزیم صنعتی در مرکز شما طی می‌شود

### را اجمالاً توضیح دهید.

آماده سازی محیط کشت، انتخاب سویه، بهبود سویه، نگهداری سویه در آزمایشگاه، مستر کالچر، ورکینگ کالچر، تولید اسلنت، تولید ویال‌های لیوفیلیزه، کشت مقدماتی در ارلن، کشت در فرمانتور، سانتریفیوژ، فیلتر پرس، ممبران فیلترینگ، تغلیظ، تثبیت، کروماتوگرافی، فریز درایبینگ، خشک کردن، پوشش دادن و در نهایت بسته بندی.

## کمی راجع به روش‌های تولید آنزیم در مقیاس صنعتی توضیح

### بفرمایید و اینکه در این مجموعه از چه روشی برای تولید صنعتی آنزیم استفاده می‌شود؟

بزرگترین مخزن آنزیم‌ها موجودات زنده هستند. مثلاً در کشور خودمان در کشتارگاه زیاران عزیزی هست که پس از ذبح حیوانات شیردان، معده و... را جداسازی کرده و کمی خالص سازی انجام داده و معجونی تولید می‌کند و تحت عنوان آنزیم به فروش می‌رساند. این مطلب از قدیم وجود داشته. مثل ربین که از معده چهارم گوساله شیرخوار تازه ذبح شده به دست می‌آید و در تولید پنیر کاربرد دارد. جالب است بدانید در ویتنام برخی افراد خرس‌های قهوه‌ای را به دام می‌اندازند و ابتدا موادی را به کبد این حیوان تزریق کرده و پس از مدتی شیرهای را استخراج می‌کنند که حاوی آنزیم است و با قیمت بالا به فروش می‌رسانند. چینی‌ها از مشتریان اصلی این ماده هستند و اخیراً انجمن حمایت از حیوانات این کار را پیگیری کرده. این یک



روش نیمه صنعتی است.

شبهه کاری که برای تولید پادتن در انستیتو رازی انجام می‌شود. در انستیتو رازی یک استخر پرورش مار و یک مرکز پرورش اسب وجود دارد که سم مار را به بدن اسب تزریق کرده و از خون اسب پادتن ضد سم مار استخراج می‌کنند. یکی از مصرف‌کننده‌های اصلی این پادتن‌ها آمریکایی‌هایی بودند که در افغانستان حضور داشتند و دچار مارگزیدگی می‌شدند. روش صنعتی به این صورت است که تنها سلول تولیدکننده آنزیم، باکتری، قارچ و... را جداسازی کرده و در یک محیط کشت پرورش داده و آنزیم تولیدی آن را خالص سازی کنیم.

**باکتری‌ها و قارچ‌ها عمده‌ترین تولیدکننده‌های آنزیمی محسوب می‌شوند. شما از چه تولیدکننده‌هایی استفاده می‌کنید؟**

مخصوصاً باکتری‌ها. تمرکز ما اول باکتری‌های گرم مثبت بعد گرم منفی و بعد قارچ می‌باشد.

**ابتدا راجع به اهمیت انتخاب سویه مناسب در بحث تولید صنعتی و ویژگی‌هایی که باعث تمایز سویه‌های صنعتی مناسب از سویه‌های نامناسب می‌شود توضیح بفرمایید.**

فرض کنید یک دامداری دارید. یک گاو بومی در روز چه مقدار شیر تولید می‌کند؟ مثلاً پنج کیلوگرم. یک گاو هلشتاین سوئیسی در روز چه مقدار شیر تولید می‌کند؟ ۵۰ کیلوگرم. درست است که مصرف گاو هلشتاین بیشتر از گاو بومی هست ولی اگر همین میزان تغذیه را به گاو بومی بدهید ۵۰ کیلو شیر تولید نمی‌کند. در مورد میکروب‌ها و... هم همین طور است. راندمان سویه‌ها با هم متفاوت است.

**برای انتخاب و توسعه سویه‌های صنعتی مناسب از چه روش‌هایی بهره می‌گیرید؟**

برای این کار روش‌های متفاوتی وجود دارد. مثلاً در زمینه DNA نوترکیب ممکن است از جهش، ویرایش ژنوم، پلازمیدها و... استفاده کنید یا حتی بهینه سازی محیط کشت. که از همه این موارد استفاده می‌کنیم.

**کمی راجع به محیط کشت‌هایی مورد استفاده در صنایع توضیح بفرمایید.**

شما قند مورد نیاز برای محیط کشت را در نظر بگیرید. هم می‌توانید مثلاً از قند خوراکی استفاده کنید هم قند موجود در ملاس چغندر قند. قیمت قند خوراکی چه قدر است؟ هر کیلوگرم ده هزار تومان. ملاس چغندر قند چه طور؟ هر کیلوگرم صد تومان. حالا با توجه به محصولی که قصد تولید آن را دارید و بر اساس حساسیت و صرفه اقتصادی محیط کشت مناسب را انتخاب می‌کنید. محیط کشت ممکن است سنتزی و گران قیمت باشد یا طبیعی و ارزان قیمت. اصولاً محیط کشت‌های سنتزی و گران قیمت برای تولید آنزیم‌های با حجم کم و قیمت زیاد مثل آنزیم‌های دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد و محیط کشت‌های طبیعی مثل آب پنیر، ملاس چغندر قند، CSL، خاک اره، کنجاله سویا و... برای آنزیم‌های ساده تر.

**برای کشت میکرو ارگانیزم‌ها از فرایندهای پیوسته استفاده می‌کنید یا ناپیوسته؟**

در زیست‌شناسی بر خلاف شیمی از فرایندهای پیوسته استفاده

نمی‌شود. عموماً ناپیوسته هست. دلایل زیادی وجود دارد. مثلاً در صنایع دارویی هر کشتی که انجام می‌شود تحت عنوان یک بیج نامبر یا سری ساخت شناخته می‌شود. چهار بیج را با یکدیگر مخلوط می‌کنند و یک لات نامبر شکل می‌گیرد که بر روی محصولات درج می‌شود. حال اگر به هر دلیلی طی تولید این محصول مشکلی به وجود آمده باشد که سلامت انسان را به خطر بیندازد کلیه محصولات با این بیج نامبر و لات نامبر که طی یک کشت به دست آمده است را جمع آوری می‌کنند. حال اگر کشت پیوسته باشد امکان چنین کنترلی وجود ندارد.

در واقع در صنایع دارویی پس از هر کشت یا هر بیج کل سیستم استریلیزه شده و فرایند کشت از نو شروع می‌شود.

**کمی راجع به فرایندهای پایین دستی شامل خالص سازی، تثبیت و... که در این مرکز صورت می‌پذیرد توضیح بفرمایید.**

آنزیم ممکن است درون سلولی باشد یا برون سلولی که اگر برون سلولی باشد کار کردن با این آنزیم راحت تر است چون نیازی به تخریب سلولی نیست و محتویات متنوع سلولی به ترکیبات موجود



در محیط کشت افزوده نمی‌شود.

در ابتدا مواد جامد محیط کشت را با سانتریفیوژ، فیلتر پرس و... جدا می‌کنند و محلول باقی مانده که حاوی آنزیم است را نگه می‌دارند. درون خود این محلول نیز تعداد قابل توجهی ماده مختلف وجود دارد. مثل نفت خام که از مواد مختلفی تشکیل شده و در برج تقطیر با استفاده از گرما جداسازی صورت می‌گیرد. فقط در اینجا امکان استفاده از گرما وجود ندارد چون آنزیم را تخریب می‌کند. یکی از روش‌ها جداسازی غشایی است یکی دیگر کروماتوگرافی و... که به آن‌ها اشاره شد. در نهایت باید ماده مورد نظر را خشک کرده و به صورت پودر درآورد. باز نمی‌توان از گرما استفاده کرد و فریز درآیند انجام می‌شود. گاهی حتی ماده مورد نظر را تصعید می‌کنیم.

**کروماتوگرافی از نوع پریریتئو هست یا آنالیتیکال؟**

هم کروماتوگرافی آنالیتیکال مورد استفاده قرار می‌گیرد و هم پریریتئو. آنالیتیکال برای تشخیص کیفی مواد و همین‌طور براساس میزان پیک برای تخمین کمی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما بحث ما تولید هست و ما تنها این‌که این مخلوط شامل چه موادی هست برایمان کافی نیست. به همین دلیل از کروماتوگرافی پریریتئو برای جداسازی کمی استفاده می‌کنیم. و برای تخریب نشدن آنزیم‌ها حین روند شستشو با محلول و جداسازی، از بافر استفاده می‌شود.

دور از ذهن به نظر می‌رسد. چون عموماً باید فعالیت خود را با آنزیم‌های حجم بالا و قیمت کم شروع کنند که در اینگونه موارد هم نیاز به تأسیس واحدهای بزرگ می‌باشد. اگر چه ممکن هست شما بتوانید در خانه خودتان هم این کار را با یک فرماتور ۱۰۰ لیتری انجام دهید. فقط این موضوع مربوط به آنزیم‌های حجم کم و قیمت بالاست که نیاز به دانش فنی بالایی دارد.

### سودآوری و زمان بازگشت اصل سرمایه در این صنعت را چگونه ارزیابی می‌کنید؟

چیزی که ما تخمین زدیم حدود پنج سال است. یعنی اگر شما مثلاً هشتاد میلیارد برای یک واحد با ظرفیت پانصد تن در سال در زمینه آنزیم‌های شوینده هزینه کنید ظرف پنج سال هزینه‌ای که انجام دادید باز خواهد گشت و پس از آن برای شما سود حساب می‌شود.

### کشور را در زمینه تولید صنعتی آنزیم‌ها از منظر دانش فنی، وسایل و تجهیزات لازم برای تولید، تصویب استانداردهای لازم و... چگونه ارزیابی می‌کنید؟

در زمینه فعالیت‌های ساده و پرحجم مانند صنایع شوینده از نظر تجهیزات و... مشکلی نیست ولی در موارد حساس مانند آنزیم‌های دارویی و... هنوز کمی وابستگی وجود دارد. کلاً در زمینه بیوتکنولوژی از نظر تأمین زیر ساخت‌ها کمی ضعیف هستیم. دانش فنی موارد ساده مثل آنزیم‌های شوینده و دام و طیور و... را کسب کرده‌ایم ولی برای دستیابی به لایه‌های بالایی و حساس نیاز به زمان داریم.

### آیا تا به حال در این مرکز نمونه تجاری سازی شده که مورد مصرف صنایع قرار بگیرد به بهره برداری رسیده است؟

در مورد آنزیم‌های شوینده دارای TRL هشت هستیم. یعنی اگر سطح نهایی را نه در نظر بگیریم فقط یک مرحله دیگر فاصله داریم. فیتاز هم تقریباً همین طور.

### به عنوان فرد صاحب نظر اگر دانشجویی عزم آن را داشته باشد تا در زمینه آنزیم پایان‌نامه ارشد یا دکتری خود را به مرحله تجاری سازی برساند چه تمهیداتی را باید در مراحل مختلف اعم از انتخاب موضوع و... بیانید؟

به نظرم به دلیل پیچیدگی کار، با آنزیم‌های ناخالص و ساده شروع کنند. همان کاری که ما انجام دادیم.

### آیا کسانی که در زمینه آنزیم ایده یا سوبه‌های مناسب برای تولید صنعتی دارند می‌توانند از امکانات این مرکز استفاده کنند و با شما مشارکت کنند؟

بله. هستند افرادی که گاهی مراجعه می‌کنند و نیازهای خود را با ما در میان می‌گذارند و ما نیازشان را تأمین می‌کنیم.

### برنامه شما برای توسعه این مرکز چیست؟

مهم‌ترین برنامه ما این هست که یک دانش فنی را به طور کامل تدوین کنیم و با مشارکت یک سرمایه‌گذار یک واحد صنعتی ایجاد کنیم و از سود حاصل از این کار بتوانیم فعالیت‌های خود را گسترش دهیم و به دانش فنی‌های دیگر دست پیدا کنیم.

این بافرها انواع مختلفی دارند که از آن جمله همیشه به تریس بافر اشاره کرد.

### آینده بازار آنزیم را چگونه ارزیابی می‌کنید؟ آیا شاهد نفوذ و گسترش بیشتر آنزیم‌ها در صنایع و جایگزینی فرایندهای شیمیایی و کاتالیست‌ها با آنزیم‌ها خواهیم بود؟

حتماً. مثلاً آلان مطرح هست که میزان گوگرد مازوت تولیدی ایران زیاد است و به کشتی‌هایی که از این مازوت استفاده می‌کنند هشدار داده‌اند. برای کاهش مازوت دو راه وجود دارد. یکی روش شیمیایی است. یکی هم روش زیستی. برخی باکتری‌ها می‌توانند گوگرد را جذب و به صورت SH<sub>2</sub> آزاد کنند. تقریباً هر کار شیمیایی را می‌توان به صورت زیستی هم انجام داد فقط نیاز به دانش فنی هست. تقریباً آشنایی مردم با حوزه بیوتکنولوژی و استفاده از آن رو به افزایش است.

### دورنمایی از میزان نیاز کشور، میزان تولید داخلی و رقبای خارجی موجود ترسیم بفرمایید.

طبق آماری که پنج سال پیش از گمرک کشور دریافت کردم سالانه حدود ۵۰۰۰ تن واردات آنزیم در کشور وجود دارد. که این حجم از واردات در آن سال چیزی حدود بیست میلیارد تومان ارزش ریالی داشت. از این ۵۰۰۰ تن یک سوم آن مربوط به آنزیم‌های بخش شوینده است. در دنیا هم تقریباً یک سوم از کل تولیدات آنزیم به صنایع شوینده اختصاص دارد. باید به این نکته هم توجه داشت که به طور کلی مصرف آنزیم به دلیل توسعه کاربردهای آن در صنایع مختلف رو به افزایش است. از طرف دیگر میزان تولید داخلی آنزیم در کشور چیزی نزدیک به صفر است.

بزرگترین شرکت و رقیب خارجی در این حوزه، شرکت نووزایم دانمارک است که نیمی از بازار آنزیم دنیا را به صورت انحصاری در اختیار دارد و اخیراً بخش عمده‌ای از سهام آن توسط امریکایی‌ها خریداری شده. شرکت معتبر بعدی جنن کور آمریکا است در ایالت کالیفرنیا و بعد از آن دی اس ام آلمان. که تقریباً ۸۰ درصد تولید جهان در اختیار این سه شرکت است. در کل صنعت آنزیم در ایران فاصله زیادی با رقبای خارجی دارد.

### مشتریان عمده داخلی آنزیم چه صنایعی هستند و در حال حاضر با کدام یک از این صنایع در تعامل و تجارت هستید؟

عمده از نظر وزنی، قیمتی و حجمی متفاوت است. ولی به طور کلی مصرف کننده‌های عمده عبارت‌اند از صنایع شوینده مثل گلرنگ و پاکسان و... بعد از آن صنایع دام و طیور و خصوصاً آنزیم فیتاز که با توجه به تحریم‌ها تأمین این آنزیم با چالش‌های فراوانی مواجه شده و سایرین هم تقریباً با توجه به بازه‌ای که قبلاً ترسیم کردم رتبه بندی می‌شوند.

### کمی در رابطه با هزینه‌های راه‌اندازی یک واحد تولید آنزیم برای ما توضیح بفرمایید.

حدود پنج سال پیش برای یک واحد با ظرفیت پانصد تن آنزیم صنایع شوینده در سال چیزی حدود بیست میلیارد تومان تخمین زدیم.

### آیا امکان تولید آنزیم در قالب طرح‌های زودبازده اقتصادی وجود دارد؟



[محمد مهدی مقدسیان]

## گفتگو با مدیر عامل شرکت آرنا تجهیز راه اعتلای صنعت از دانشگاه می گذرد

خدمات پس از فروش کلیه دستگاه-ها مطابق با دستورالعمل شرکت های سازنده نیز از جمله خدماتی است که توسط شرکت آرنا ژن ارائه می-گردد.

محصولات تولید شده در شرکت ما عبارتند از: دیونایزر، سانترفیوژ آزمایشگاهی، روتاتور-شیکر سرولوژی، هود PCR، هود شیمیایی، هود لامینار کلاس ۲، اتوکلاو آزمایشگاهی، اتوکلاو کلاس B و کیوم دار، انکوباتور شیکر دار، میکروبیوژ و... . تقریباً می توانم با اطمینان بگویم تمام محصولات ما نسبت به محصولات مشابه خارجی از قیمت کمتری برخوردارند.

**ضرورت به کارگیری نقش دانشی دانشگاه در مسیر اعتلای صنعت** با توجه به اینکه من در متن جریان صنعت و دانشگاه قرار دارم معتقدم معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری بهترین روند را برای

شرکت آرنا ژن با بکارگیری کادری مجرب از متخصصین علوم زیستی، دارویی و آزمایشگاهی و همچنین با تکیه بر تجربیات مفید توانسته است طیف وسیعی از وسایل و دستگاه های آزمایشگاهی با برندهای معتبر جهانی در زمینه های علوم زیستی، بیوتکنولوژی، شیمی، داروسازی مولکولی، ژنتیک، تشخیص طبی و تحقیقاتی را در اختیار متخصصین و محققین قرار دهد. به همین بهانه با سرکار خانم لیلا ریاضی مدیر عامل شرکت آرنا ژن به گفت و گو پرداختیم.

در شرکت آرنان تجهیز عمده خدماتی که توسط شرکت ما ارائه می شود شامل تجهیز آزمایشگاه های کنترل کیفی، تشخیص طبی و تحقیقاتی است. هم چنین خدمات سخت افزاری و نرم افزاری شامل سکوبندی آزمایشگاه ها، اتاق تمیز (Clean Room)، سرویس، تعمیر و نگهداری تجهیزات آزمایشگاهی، آموزش، نصب، راه اندازی و

نتیجه تنها به درس فکر میکنند، در حالی که در ایران دانشجو چندان حمایت نمی شود و مثلا اگر متاهل هم باشد که مشکلاتش مضاعف خواهد بود. در عین حال انتظار دارند که دانشجوی ایرانی با وجود این دغدغه ها خوب کار کند و مراتب علمی بالایی را طی کند که به سختی چنین امری محقق می شود.

مسئله دیگر، بحث انگیزه دانشجویان است. یک دانشجو قتی با بازار کار راکد روبه رو می شود، انگیزه چندان برای بهتر درس خواندن و نمره بهتر گرفتن و پرورش روحیه رقابتی در خود ندارد. در بحث ایجاد انگیزه بین دانشگاه های ایران و دانشگاه های مطرح دنیا تفاوت بسیار زیادی وجود دارد. این مسئله در مورد اساتید هم صادق است. وقتی تجهیزات و آزمایشگاه های پیشرفته ای وجود ندارد، استاد و دانشجو چطور می توانند روی تحقیقات جدید متمرکز شوند؟ در نتیجه، همین کمبود امکانات و نبود انگیزه کافی برای پیشرفت، مانع بزرگی در مسیر تحصیل و پژوهش در ایران است.

البته این نکته مهم هم شایان ذکر است که از لحاظ سطح سواد و علم و استعداد، ایرانیان حرف زیادی برای گفتن دارند. منتها چون امکانات، پول و سطح انگیزه چندان مطلوبی وجود ندارد، توانایی افراد مستعد به خوبی ظهور پیدا نمی کند یا شاید هیچ گاه استعدادشان شکوفا نمی شود.

همچنین واحدهای درسی عملیاتی و پر کاربردی در دانشگاه های خارج از کشور وجود دارد که خیلی از آن ها در داخل ایران به خاطر کمبود امکانات ارائه نمی شود. در خیلی از دانشگاه های خارج از کشور به واسطه حجم امکانات بالا، ورک شاپ های زیادی برگزار می گردد که به دانشجو بسیار کمک می کند، در حالی که در ایران امکان برگزاری خیلی از این ورک شاپ ها وجود ندارد.

### خلا قوانین کارآمد در اکوسیستم استارت آپ

مواردی مثل بیمه پرسنل، مالیات و هزینه های جانبی استارت آپ ها که در کشورهای دیگر برای استارت آپ ها نزدیک به صفر است، در ایران به یک معضل تبدیل شده است. در کشورهای پیشرفته، برای اینکه شرکت استارت آپی بتواند قوی تر شروع کند، این هزینه های اضافه را در سال های ابتدایی از دوشش برمی دارند.

از طرف دیگر نداشتن قوانین مربوط به حوزه استارت آپی، اعضای این اکوسیستم را دچار مشکل کرده است و حتی این مسئله منجر به انحصار طلبی کمپانی های بزرگ تر نیز خواهد شد. بنابر این نیاز است که قوانین به روز و خاصی که متعلق به اکوسیستم استارت آپی است، توسط متخصصان این حوزه تدوین و تصویب شود تا نیازهای استارت آپ ها به درستی تشخیص داده شده و این نیازها رفع شوند.

مدیران استارت آپ ها اغلب جوانانی هستند که تجربه چندان در حوزه کسب و کار ندارند، بهتر است بستر آموزشی توسط دولت فراهم شود تا مدیران جوان این حوزه بتوانند زیست بوم کسب و کار در کشور را توسعه دهند.

برقراری ارتباط بین صنعت و دانشگاه رقم می زند. منتها در کشورهای پیشرفته این شرکت ها هستند که موتور حرکت و توسعه را بر عهده دارند نه دانشگاه ها. در واقع دانشگاه باید بیشتر نقش دانشی و پژوهشی داشته باشد، نه صنعتی و تولیدی.

اگر می خواهیم در این مسیر موفق باشیم، بهترین راه این است که از شرکت های قوی دانش بنیان حمایت کنیم و برای به ثمر نشستن حمایت ها باید از فساد، واردات بی رویه و قاچاق جلوگیری شود. همچنین این که انتظار داشته باشیم یک استاد دانشگاه مسئله ارتباط صنعت و دانشگاه را حل کند، کاملا انتظار نابجایی است.

### توجه به ظرفیت بالای نخبگان کشور

به نظرم قدردانی و احترام به جایگاه نخبگانی که سختی های زیادی توانسته اند به موفقیت های علمی برسند، بزرگترین انتظاری است که نخبگان ایرانی مقیم خارج از کشور می توانند داشته باشند. معتقدم باید مقام علمی آن ها را ارج بنهیم، زیرا کسی که با قبول رنج و سختی های فراوان و تحمل سال ها دوری از خانه و وطن، توانسته است علم و مهارتی را کسب کند و آن را با خود به کشور بیاورد، باید از او حمایت شود.

باید شرایطی فراهم شود تا از فارغ التحصیلان و نخبگانی که بعد از سال ها به کشور بازگردند، استفاده بهتری شود. وگرنه شرایط کار و زندگی مطلوب

در خارج از ایران برای آن ها کاملا فراهم است اما آن ها برگشته اند تا آن دانش را در کشور خود پیاده کنند و به همین دلیل باید مسیر فعالیت علمی آن ها هموار تر شود. همچنین با تامین وضعیت مطلوب زندگی و کار مناسب می توانیم انتظار داشته باشیم که فارغ التحصیلان و نخبه های بیشتری را به کشور بازگردانیم.

مثلا برنامه هایی مثل فاوندها بنیاد ملی نخبگان، اتفاق خیلی خوبی برای تشویق به مهاجرت معکوس نخبگان بود که امیدواریم این اقدام توسط دیگر نهاد های مرتبط هم انجام بشود و گسترش پیدا کند تا همین مساله، انگیزه بازگشت نخبگان به وطن را بالا ببرد. در واقع این اتفاق یک پشتوانه خیلی خوب برای افراد تحصیل کرده است که باید تداوم پیدا کند.

هم چنین در دانشگاه های مطرح دنیا، به اساتید و دانشجویان فاوندها می دهند تا بتوانند بدون دغدغه مالی به پژوهش بپردازند. همین مسئله باعث می شود مثلا اساتید به احداث آزمایشگاه های شخصی مجهز بپردازند و شرایط را برای فعالیت های علمی دانشجویان شان آماده کنند. یک دانشجوی دکترا آن جا هیچ دغدغه مالی ندارد، در

## کمبود فسفات؛ کاهش منبع مورد نیاز برای رشد مواد غذایی

[ مزگان برات زاده ]

میلیارد نفر می‌رسد. گزارش‌های متعددی در خصوص کاهش ذخایر جهانی طی ۵۰ تا ۱۰۰ سال آینده هشدار داده‌اند. روشی که همواره در کشاورزی به کار می‌رود، استفاده از مقادیر زیاد کود فسفات جهت دستیابی به محصول گیاهی مطلوب است. دلیل این امر خواص شیمیایی فسفات است که با ذرات خاک فعل و انفعال داشته و دستیابی گیاه به فسفات را دشوار می‌سازد و بخش زیادی از فسفر عنصری را در سطح خاک باقی می‌گذارد.

از آن‌جا که گیاهان تنها قادر به جذب مقادیر کمی فسفات هستند، بیش‌ترین میزان کود در فضاهای ناخواسته مانند آب‌ها رها می‌شود. از این رو چنین اقداماتی از لحاظ اکولوژیک و اقتصادی ناپایدار هستند. گران‌تر شدن فسفات و در نهایت تمام شدن آن نه تنها تهدیدی برای امنیت غذایی است، بلکه ممکن است نوعی بحران سیاسی بین کشورهای غنی از فسفات و کشورهای وارد کننده نیز ایجاد کند.

بسیاری از محققان سراسر جهان از جمله مؤسسه جهانی امنیت غذایی (GIFS) در دانشگاه ساسکاچوان در این راستا پژوهش می‌کنند. پروژه دکترای Olukayode در GIFS نقش مولکول‌های متحرک در

پیش‌بینی شده است که تا سال ۲۰۳۰، جمعیت جهان به حدود ۸٫۵ میلیارد نفر خواهد رسید. امنیت غذای جهانی نگرانی عمده دولت‌ها است و کاهش گرسنگی دومین هدف مهم توسعه پایدار سازمان ملل است. با این حال، بین تولید مواد غذایی پایدار و استفاده از منابع تجدیدناپذیر در سیستم‌های کشاورزی، به ویژه فسفات یک تضاد جدی وجود دارد.

فسفر ماده معدنی مهم مورد نیاز گیاهان زراعی برای رشد و بهره‌وری مطلوب است. فسفات تنها شکلی از فسفر است که گیاهان قادر به جذب آن هستند و اغلب به صورت کود فسفات مورد استفاده قرار می‌گیرد. فسفات از طریق استخراج از سنگ معدن به دست می‌آید. هفتاد درصد ذخایر فسفات جهان در آفریقای شمالی قرار دارد. چین، روسیه، آفریقای جنوبی و ایالات متحده همگی مقادیر سنگ معدنی محدودی دارند.

### منابع محدود

دانشمندان گزارش کرده‌اند که تولید جهانی فسفات در سال ۲۰۳۰ به اوج خود خواهد رسید، در عین حال جمعیت جهان نیز به ۸٫۵

که قادر به حس کردن سطوح فسفر در خاک بوده و بنابراین به گیاه پیام می‌دهد که رشد و گل‌دهی خود را تنظیم کند. این پروتئین که SPX4 نام دارد، ژن‌هایی را که جذب فسفر، رشد گیاه و زمان گل‌دهی را کنترل می‌کنند، تنظیم می‌کند. این پروتئین زمانی که فسفر کافی به دست آمده باشد به گیاه علامت می‌دهد و با ریشه‌ها برای توقف جذب همکاری می‌کند.

این کشف به ما می‌گوید که چگونه یک پروتئین وضعیت مواد مغذی را با رشد هماهنگ می‌کند و کمک می‌کند تا بدانیم گیاهان چگونه می‌توانند حتی با وجود فسفر محدود هم عملکرد مطلوب داشته باشند.

یکی دیگر از تحقیقات منتشر شده در مجله Cell، شناسایی ژنی است که معماری سیستم ریشه را تنظیم می‌کند. محققان نشان دادند که این ژن یک هورمون گیاهی را تعدیل می‌کند و در نهایت تنظیم‌کننده عمق سیستم ریشه‌ای است. اگر چه این تحقیق به طور مستقیم روی فسفات انجام نشده است، اما کسب اطلاعات بیش‌تر در مورد

رشد ریشه، به توسعه انواع محصولات گیاهی که سازگاری بهتری با فسفات کم دارند، کمک خواهد کرد.

با توجه به مشکلاتی که پیش روست و پیشرفت‌های فناوری، زمان مناسبی برای مطالعه روی سیگنالینگ فسفات در گیاهان و توسعه محصولات است که می‌توانند با فسفات کم‌تری سازگار شوند. این امر در نهایت به ما کمک خواهد کرد تا غذای کافی برای جمعیت رو به رشد تولید کنیم بدون این که اثرات نامطلوب بر محیط زیست بگذاریم. آژانس‌های دولتی و تأمین مالی هم باید از تحقیقات بنیادی و کاربردی که در جستجوی درک رفتار

گیاهان تحت شرایط کمبود فسفات هستند، بیش‌تر حمایت کنند.

منبع: theconversation.com

یکپارچگی رشد ریشه و شاخه را در شرایط کمبود مواد معدنی بررسی می‌کند. تیم تحقیقاتی GIFS در تلاش هستند که بررسی کنند چگونه تولید مولکول‌ها در یک قسمت از گیاه مانند ساقه پاسخ گیاهان به استرس‌های معدنی در قسمت دیگر مانند ریشه را تعدیل می‌کند.

### درک جذب فسفات

محققان رشته‌های مختلف به دنبال راهی برای بهینه‌سازی استفاده از فسفات در گیاهان زراعی هستند. خاک‌شناسان در پی راه‌هایی برای بهبود مدیریت فسفات خاک هستند، در حالی که زیست‌شناسان گیاهی تلاش‌های خود را معطوف به فهم چگونگی سازگار شدن گیاه با فسفر محدود کرده‌اند.

در واقع، دستاوردهای قابل توجهی در راستای درک واکنش‌های سازگارکننده گیاه به فسفات کم خاک کسب شده است. به عنوان مثال، هنگامی که گیاهان دچار کمبود فسفات هستند، رشد ریشه اصلی آن‌ها متوقف و ریشه‌های ثانویه و زوائد ریشه رشد می‌کنند تا توانایی گیاه برای جذب فسفات در خاک با سطوح پایین‌تر مواد معدنی

افزایش یابد. این استراتژی به تغییر در معماری سیستم ریشه اشاره دارد.

استراتژی دیگر در شرایط فسفات پایین، توانایی گیاهان برای انتقال مجدد فسفات ذخیره شده به سایر قسمت‌ها برای حفظ رشد و تکوین آن‌هاست. در طول این دوره، گیاهان الگوی بیان ژن خود را جهت سازگاری تغییر می‌دهند. آن‌ها بیان ژن‌هایی را که در جذب فسفات از خاک نقش دارند، افزایش می‌دهند.

جالب توجه است که پیشرفت در ژنومیکس و بیوشیمی به ما کمک کرده است تا برخی از ژن‌ها و پروتئین‌هایی را که این فرایندها را کنترل می‌کنند، کشف کنیم. با این حال، برخی از ژن‌های تنظیمی که پاسخ گیاه به فسفات کم را کنترل می‌کنند، هنوز ناشناخته هستند، و این خود تولید محصولات را که با مقادیر کم فسفات سازگاری دارند، مشکل می‌سازد.

### تنظیم پروتئین

یک تیم بین‌المللی از دانشمندان پروتئینی را در گیاهان کشف کرده‌اند





## ابر زیست مواد؛ طراحی ترکیبی برای ساخت ایمپلنت‌هایی با کارایی بهتر

[محمدقاسمی]

کیفیت بالاتر و دارای تنوع مواد امکان پذیر خواهد بود. ساخت ایمپلنت‌های ارتوپدی با خواص بهبودیافته، یکی از حوزه‌هایی است که با استفاده از فرامواد معروف به ابرمواد زیستی<sup>۴</sup> امکان پذیر شده است. با استفاده از این مواد می‌توان محصولات توسعه داد که نواقص ایمپلنت‌های فعلی را نداشته باشند. ابر زیست مواد با طراحی منطقی، ترکیب بی‌سابقه‌ای از خواص مکانیکی، انتقال جرم و بیولوژیکی را برای بازسازی بافت ارائه می‌دهند. گروهی از محققان دپارتمان مهندسی بیومکانیک دانشگاه هلند که روی این موضوع متمرکز شده‌اند با استفاده از تکنیک طراحی منطقی<sup>۵</sup> و ساخت افزایشی موفق به ساخت و تست خواص مکانیکی چند نمونه ایمپلنت شدند. طبق نتایج تحقیقات، تحت بارگذاری‌های بیومکانیکی متا ایمپلنت‌های ساخته شده از هر دو سمت محوری و جانبی به استخوان فشار وارد می‌کنند؛ در نتیجه این فشار باعث بهبود تماس ایمپلنت با استخوان شده و در اثر آن طول عمر ایمپلنت افزایش خواهد یافت. نتایج این تحقیق در مجله Royal Society of Chemistry منتشر شده است.

یکی از خواص مکانیکی مهم در تحلیل‌های مکانیکی ضریب پواسون است. در حالت طبیعی اکثر مواد دارای ضریب پواسون مثبت هستند. بدین معنی که با اعمال نیروی کششی محوری، ماده در سطوح جانبی دچار انقباض شده و در صورت اعمال نیروی فشاری محوری، ماده در سطوح جانبی دچار انبساط می‌شود. میزان این انقباض یا ضریب پواسون نام نسبت پواسون مشخص می‌شود. در دسته دیگری از مواد که به مواد آگزتیک مشهور هستند، ضریب پواسون منفی است (شکل ۱). این دسته از مواد به دلیل کاربردهای نوینی که دارند، به شدت مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند. یکی از جدیدترین کارهای تحقیقاتی این حوزه، ساخت ترکیبی مواد معمولی و مواد آگزتیک است. با به کار بردن این روش، مفهومی به نام ابرمواد زیستی ترکیبی (هیبرید)

در دنیای امروز سرعت رشد حوزه‌های مختلف علم و فناوری به قدری بالاست که دیگر برای اثبات یا رد نتایج کار محققان نیازی به گذشت زمانی طولانی و چندساله نیست. این امر با ظهور ابزارهای جدید که به محققان و مهندسان این امکان را می‌دهد تا در کمترین زمان ممکن، یافته‌های خود را در بوته‌ی آزمایش قرار داده و صحت‌سنجی نمایند، کاملاً تحقق یافته است. تکنولوژی ساخت افزایشی<sup>۱</sup> (AM) یا همان چاپ سه بعدی که در دهه اخیر در سراسر دنیا توجهات زیادی را به خود جلب کرده است، از آن دست فناوری‌هایی است که به نوبه‌ی خود زمینه‌ی جذابی را پیش روی محققان گشوده است و علاوه بر آن، موجب شکل‌گیری پیشرفت‌های شگرف در سایر زمینه‌های تحقیقاتی شده است. ساخت قطعاتی با سطوح و جزئیات پیچیده که قبلاً از طریق روش‌های مرسوم مانند قالب‌سازی، ریخته‌گری و ماشین‌کاری امکان پذیر نبود، در حال حاضر از طریق چاپ سه بعدی ممکن شده است.

در سال‌های اخیر ظهور حوزه‌ی جدیدی از مواد با کاربردهای جدید که به فرامواد<sup>۲</sup> یا ابرمواد مشهور شده‌اند، بسیاری از محدودیت‌های کار با مواد معمولی را از میان برداشته‌اند. به طور مثال در مواد معمولی نسبت وزن به استحکام، بازه‌ی محدودی دارد، اما در حوزه‌ی فرامواد امکان دست‌یابی به نسبت‌های بی‌سابقه‌ای برای این مشخصه وجود دارد. دلیل این خواص بی‌سابقه، در ساختارهای به دست آمده برای فرامواد نهفته است. بدین معنی که با استفاده از ریزساختارهایی معروف به واحد سلولی<sup>۳</sup> که در قالب یک الگو در کنار یک دیگر قرار می‌گیرند، می‌توان به ساختارهایی با خواص بی‌نظیر دست یافت. با توجه به پیچیدگی این ساختارها، برای تولید آن‌ها بایستی از تکنیک‌های ساخت افزایشی استفاده کرد. با پیشرفت هرچه بیشتر تکنولوژی‌های ساخت افزایشی امکان ساخت قطعاتی با دقت و

۴. Meta BioMaterials

۵. Rational Design: در بیولوژی شیمیایی و مهندسی بیومولکولی، طراحی منطقی یک استراتژی برای ساخت مولکول‌های جدید با عملکردهای مشخص است از طریق مدل‌های فیزیکی توانایی پیش‌بینی چگونگی تاثیر ساختار مولکول بر رفتار آن به دست می‌آید.

۱. Additive Manufacturing (AM)

۲. Meta-Materials

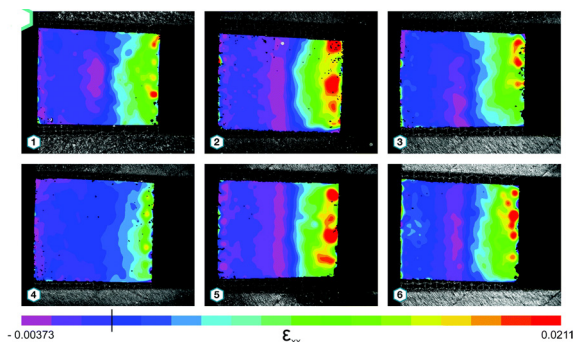
۳. Unit Cell



می‌شود و واکنش سیستم ایمنی بدن بیمار به جسم خارجی را در پی دارد که منجر به فقدان التهابی استخوان می‌شود. بنابراین بسیار مهم است که تماس بین استخوان - ایمپلنت را به گونه‌ای افزایش دهیم که ذرات ساییده امکان ورود به حفره محصور شده را نداشته باشند. همچنین، تحت فشار قرار گرفتن ایمپلنت باعث تثبیت بیشتر آن از طریق رویش درونی استخوان با تحریک مکانیکی خواهد شد. با توجه به تمامی مطالب گفته شده در بالا می‌توان به این نتیجه رسید: طراحی یک ایمپلنت که در هر دو سمت نیروی فشاری ایجاد می‌کند ضروری خواهد بود. این مهم از طریق طراحی منطقی و ترکیب مواد معمولی و آگزتیک امکان‌پذیر شد (شکل ۲).



شکل ۲- نمایش سطح تماس استخوان- ایمپلنت در (۱) ایمپلنت معمولی و (۲) متا ایمپلنت

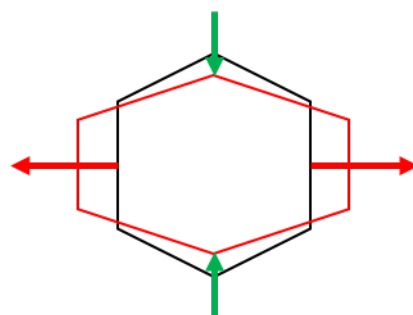


شکل ۳- کرنش‌های افقی در نوار پیچیده شده به دور نمونه ابرماده زیستی هیبریدی

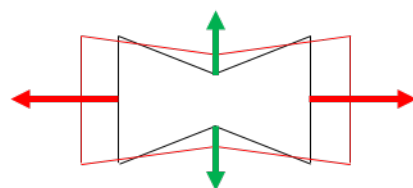


شکل ۴- متا ایمپلنت‌های ساخته شده با تکنیک ساخت افزایشی SLM

مطرح شد. راز امکان اعمال فشار از هر دو سمت جانبی در این ایمپلنت‌ها ترکیب دو ماده با ضرایب پواسون متفاوت است. یکی از روش‌های طراحی ابرمواد، طراحی عقلانی است که در این تحقیق برای ترکیب ابرمواد معمولی و آگزتیک<sup>۶</sup> از این روش استفاده شده است. با به کارگیری این تکنیک شرایط تماسی ایمپلنت-استخوان بهبود یافته و در نتیجه باعث ثبات بیشتر ایمپلنت و افزایش طول عمر آن خواهد شد.



non-auxetic material with a positive Poisson's ratio under tensile stress  
→ contract perpendicular to stress



auxetic material with a negative Poisson's ratio under tensile stress  
→ stretch perpendicular to stress

شکل ۱- طرح مفهومی مواد معمولی و مواد آگزتیک

ایمپلنت‌هایی که این تیم در این تحقیق روی آن تمرکز داشتند، ایمپلنت‌های THR<sup>۷</sup> است که جزو رایج‌ترین ایمپلنت‌های ارتوپدی مورد استفاده می‌باشند. بزرگترین مشکل در مورد این ایمپلنت‌ها طول عمر محدود آن‌ها بوده و عمده‌ترین عامل تخریب گشاد شدن آسپتیک<sup>۸</sup> است. این مسئله به تخریب مکانیکی سطح مشترک ایمپلنت- استخوان اشاره دارد. قسمت حاضر در داخل استخوان ران ایمپلنت THR (یا همان hip stem) به‌طور مکرر حدود دو میلیون سیکل در سال تحت بارگذاری خمشی قرار می‌گیرد. این بارگذاری خمشی بخشی از ایمپلنت را تحت کشش و بخش دیگر را تحت فشار قرار می‌دهد. طبق تحقیقات، سطح مشترک استخوان- ایمپلنت زمانی که تحت کشش قرار دارد نسبت به ایجاد تخریب مساعدتر از حالت تحت فشار است. علاوه بر این استحکام مکانیکی استخوان در حالت فشار بیشتر از کشش است. اگر ضریب پواسون فقط مثبت باشد، همواره یک بخش ساقه در حال جدایش از استخوان است، درحالی‌که سمت دیگر به دیواره استخوان فشرده می‌شود. در ادامه، جدایش ایمپلنت باعث ورود ذرات ساییده به فضای بین ایمپلنت و استخوان

۶. Auxetic Materials  
۷. Total Hip Replacement  
۸. Aseptic Loosening



## در باب بیوتکنولوژی خاک؛

[سیمین مظاهری]

# افزایش محصول در گرو میکروب های کوچک

به طور کلی باکتری‌هایی که در منطقه ریزوسفر زمین زندگی می‌کنند ریزوباکتری، و انواع ریزوباکتری‌هایی که بر روی رشد و عملکرد گیاه اثرات مثبت دارند اصطلاحاً ریزوباکتری‌های محرک رشد گیاه (PGPR) نامیده می‌شوند.

سازوکارهای متعددی برای توضیح چگونگی تأثیر باکتری‌های افزایش‌دهنده رشد گیاه (PGPR) بر رشد و نمو گیاهان شناخته شده که آن‌ها را به طور کلی می‌توان شامل دو گروه مستقیم و غیرمستقیم دانست. در حالت مستقیم، انواع PGPR با استفاده از مکانیزم‌های تثبیت زیستی نیتروژن، افزایش جذب و فراهمی یا محلول کردن عناصر غذایی، تولید هورمون‌های رشد گیاهی، سنتز آنزیم‌های تعدیل‌کننده رشد و توسعه گیاه، تولید انواع ویتامین‌ها، تولید سیدروفورها، کلاته‌کننده آهن و محلول ساختن فسفات باعث تحریک و افزایش رشد گیاهان می‌شوند.

در حالت غیرمستقیم، با استفاده از مکانیسم‌های مختلف آنتاگونیستی، اثرات مضر بیمارگرهای گیاهی را خنثی یا تعدیل نموده و بدین طریق موجب افزایش رشد گیاه می‌شوند. همچنین رقابت برای جذب مواد و اشغال جایگاه‌های مناسب برای فعالیت پاتوژن‌ها، تولید آنتی‌بیوتیک، آنزیم‌های لیتیک و تولید سیانید هیدروژن از مهم‌ترین مکانیزم‌های مورد استفاده در این روش می‌باشند.

بنابراین در بسیاری از کشورها، پیش از هرگونه اقدام به فعالیت در اراضی کشاورزی مختلف، کیفیت خاک را با استفاده از شاخص‌های قوی از نظر بانک میکروبی و تنوع باکتری‌های PGPR و همچنین انواع متابولیت‌های آن بررسی می‌نمایند تا میزان عملکرد گیاه و محصول دهی را به بالاترین حد خود برسانند.

در حال حاضر روش‌ها و ابزارهای مولکولی مبتنی بر DNA از

میلیون‌ها سال است باکتری‌هایی در خاک زندگی می‌کنند که در رشد و عملکرد گیاهان نقش بسزایی دارند. میکروب‌ها عناصر ضروری مانند نیتروژن و فسفر را در اختیار گیاهان قرار می‌دهند و به افزایش بالقوه مقاومت و عملکرد آن‌ها در برابر شرایط مختلف و تنش‌ها کمک می‌کنند، گیاهان نیز در ازای آن، مواد غذایی آلی مورد نیاز باکتری‌ها را تأمین کرده و در نتیجه هر دو از این نوع زندگی سود می‌برند.

امروزه تحولات جهانی مانند آلودگی خاک و یا تغییرات آب و هوایی سلامت خاک را بشدت تهدید می‌کنند و همچنین افزایش جمعیت جهان سبب افزایش فشار بیش از حد بر اراضی کشاورزی، به منظور تولید بیشتر محصولات کشاورزی شده است. تا حدود سال‌های ۱۹۰۰ در جهان به ویژه در ایالات متحده، تقاضا برای افزایش تولیدات کشاورزی به طور عمده با به زیر کشت بردن اراضی جدید تأمین می‌شد ولی این روش دوام چندانی نداشت؛ لذا ایده‌ی افزایش تولید در واحد سطح با کمک روش‌های راهبردی مختلف که با بهبود عملکرد و پایداری کشاورزی و با کمترین اثرات زیست‌محیطی بتواند مواد غذایی مورد نیاز برای جمعیت انسان را تولید کند بیشتر قوت گرفت.

در حال حاضر استفاده از بیوتکنولوژی خاک با هدف استفاده از پتانسیل ارگانسیم‌های مفید خاکری به منظور تولید حداکثر محصول، در ضمن توجه به بهبود کیفیت خاک و ایمنی محیط زیست، به شدت مورد توجه قرار گرفته است. شواهد زیادی وجود دارد که فن‌آوری‌های بیولوژیکی که از میکروب‌ها یا متابولیت‌های آن‌ها استفاده می‌کنند، می‌توانند جذب و عملکرد مواد مغذی را در گیاه افزایش دهد، آفات را کنترل و پاسخ‌های استرس گیاهی را کاهش دهد.

عنوان یک ترکیب حاصل سوش-های میکروبی موثر و با بازده بالا برای تامین یک یا چند عنصر غذایی مورد نیاز گیاه تعریف می‌شوند. هدف از مصرف کودهای زیستی، تقویت حاصلخیزی و باروری خاک و تامین نیازهای غذایی سالم و غنی-تر، برداشت بیشتر به دور از آلوده‌سازی محیط زیست است. کودهای بیولوژیک بسیار متنوع هستند که از انواع آن می-توان تثبیت‌کننده-های ازت مولکولی، قارچ-های میکوریزا، میکروارگانیسم-های حل-کننده‌ی فسفات-های نامحلول، باکتری-های ریزوسفر محرک رشد و... را نام برد.

اما در جدیدترین روش محققان به منظور افزایش و بهبود کیفیت خاک، از روش درمان-بذر یا Seed Treatment استفاده می-کنند و باکتری-های موثر بر رشد گیاهان را به طور مستقیم بر سطح دانه-ی گیاه اعمال می-کنند بدین صورت که در ابتدا ژن آنزیم-های مورد نظر را وارد باکتری-های *Bacillus thuringiensis* کرده و سپس اسپور این باکتری-ها را بر سطح دانه-ی گیاه اعمال می-کنند. آزمایشات نشان می-دهد آنزیم‌های تثبیت شده در فرم اسپور باکتری پایدارتر بوده و به ایجاد شرایط مطلوب رشد برای محصولات کشاورزی کمک می-کنند و در نهایت محققان دانه-های پوشیده از اسپور را جهت رشد به طور مستقیم وارد خاک می-کنند. در این روش پس از رشد میکروارگانیسم-ها، مواد مغذی بیشتری در دسترس گیاهان قرار می-گیرد و با افزایش جذب می-توانند به افزایش عملکرد گیاه و تولید محصول بیشتر کمک کنند.

امروزه پیشرفت چشم‌گیر مطالعات مولکولی و ژنتیکی، روز به روز درک ما را نسبت به انواع مسیرهای متابولیکی جدید میکروبی و کشف صفات و ژن-های جدید گسترش می-دهد و از طرفی واضح است که این حوزه-ی مطالعاتی در جهت بهبود محصولات زراعی و افزایش کیفیت مواد غذایی به شیوه-ای سازگار با محیط زیست، بسیار ناقص و مستحق تلاش-های تحقیقاتی فراوان است. بنابراین یافتن برنامه-های کاربردی بالقوه در زمینه‌ی کشت گیاهان پایدار همواره یکی از دغدغه-های ذهنی محققان این حوزه بوده تا بتوانند به کمک فن-آوری-های میکروبی در حال ظهور به شیوه-هایی پایدارتر، جهت تولید محصولات با کیفیت-تر دست یابند.

بهترین شاخص‌های بررسی کیفیت خاک هستند و اطلاعات بسیار جامع و مفیدی در مورد جزییات جوامع میکروبی خاک در اختیار ما قرار می-دهد.

بیش از ۹۹ درصد از میکروارگانیسم-های محیط زیست را نمی‌توان با استفاده از فناوری-های کشت میکروبی موجود، در شرایط آزمایشگاه کشت داد که این موضوع سبب محدودیت در درک فیزیولوژی و ژنتیک و اکولوژی میکروب-ها شده‌است. راه حل مناسب رفع این مشکل استفاده از دانش و ابزارهای جامع به نام متازنومیکس است که در آن بدون کشت میکروارگانیسم-ها، تنوع میکروبی موجود در محیط مورد نظر بررسی می-شود. در این روش به طور مستقیم DNA میکروبی از نمونه-های زیست محیطی استخراج شده و ارزیابی-های ژنتیکی بر روی آن انجام می-شود. پیشرفت-های اخیر در فناوری‌های توالی‌یابی از قبیل پایروسکونسینگ، شات‌گان، و روش-های محاسباتی و بیوانفورماتیکی سبب پیشرفت دانش متازنومیکس در ارائه‌ی دیدگاهی اجمالی از زندگی میکروب-های غیر قابل کشت در آزمایشگاه گردیده‌است. در واقع متازنومیکس عرصه-ای جدید و ترکیب‌یافته از زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک است که در حال حاضر بینش صحیحی را در حل مشکلاتی از قبیل تکامل ژنوم و عدم توانایی-ما در درک جایگاه ویژه اغلب میکروارگانیسم-هایی که نمی-توان کشت خالصی از آن‌ها تهیه نمود، ارائه داده است.

بنابراین پس بررسی کیفیت خاک به کمک روش‌های مولکولی در صورتی که خاک در وضعیت ناسالمی از نظر بانک میکروبی قرار داشته‌باشد با استفاده از روش-های متعددی می-توان سلامت آن را افزایش داد. استفاده از کودهای زیستی یکی از قدیمی-ترین و کاربردی-ترین راه‌ها بهبود کیفیت خاک است. به طور کلی کودهای زیستی به مواد حاصلخیزکننده-ای گفته می-شود که دارای تعداد کافی از یک یا چند گونه از میکروارگانیسم‌های مفید خاکزی هستند که قادرند یک یا چند عنصر غذایی را از شکل غیرقابل استفاده به شکل قابل استفاده تبدیل کنند و به صورت مایه‌ی تلقیح میکروبی و به



دانشمندان توصیه می‌کنند به منظور بهبود نتیجه، در روش کنترلی باهم ترکیب شود. این روش‌ها برای مصارف تجاری در زمین‌های باز یا روی محصولات حفاظت‌شده‌ی گوجه‌فرنگی پیشنهاد می‌شود.

### روش‌های کنترلی دوستدار محیط

#### زیست برای رفع بیماری گوجه‌فرنگی | مریم نیکی

بیماری پیچیدگی برگ زرد گوجه‌فرنگی (TYLCD) یک بیماری ویرویدی است که ویران‌کننده‌ترین بیماری گوجه‌فرنگی به شمار می‌آید. این بیماری باعث خسارت شدید به محصولات زراعی در سراسر جهان شده و منجر به زیان اقتصادی بالایی می‌شود.

برای مقابله با این بیماری، بسیاری از کشاورزان از آفت‌کش‌ها استفاده می‌کنند. این عمل غالباً بی‌تأثیر بوده و ضربه شدیدی به محیط و سلامت انسان وارد می‌کند. از طرف دیگر، برخی از کشاورزان وارپته‌های گوجه‌فرنگی مقاوم به TYLCD می‌کارند، اما این وارپته‌های هیبریدی معمولاً بی‌مزه‌اند و طعم مطلوب گوجه‌فرنگی سنتی را ندارند.

بنابراین برای رفع این نیاز، یعنی یک روش کنترلی مؤثر و دوستدار محیط‌زیست، دانشمندان برای سه سال متوالی، آزمایش‌های میدانی و گلخانه‌ای انجام دادند و دو روش کنترلی مناسب برای جایگزینی با آفت‌کش‌ها یافتند.

در روش اول، آن‌ها دریافتند که محافظت از محصولات گوجه‌فرنگی با پلاستیک‌های مسدودکننده‌ی اشعه ماوراء بنفش منجر به کاهش آسیب TYLCD می‌شود. در روش دوم، به این نتیجه رسیدند که استفاده از آنالوگ سالیسیلیک اسید برای تقویت قدرت دفاعی گیاه گوجه‌فرنگی هم در کاهش زیان‌های مرتبط با TYLCD مؤثر است.



هرچه بیشتر به موش‌های نوع وحشی بود. چراکه به گفته‌ی آن‌ها، پاسخ‌های ایمنی و میکروبیوم موش‌های وحشی و انسان تا حد بیشتری مشابه یکدیگر هستند.

محققان با مقایسه‌ی میکروبیوم موجود در موش‌های جدید، وحشی و آزمایشگاهی دریافتند که موش‌های جدید، میکروب‌ها و پاتوژن‌های موش نوع وحشی را کسب کرده‌اند. میکروبیوم موش جدید از نظر تعداد و نوع بسیار شبیه به میکروب‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌های موجود در روده، پوست و واژن موش نوع وحشی بودند.

محققان با دادن داروهای مشابه به دو گروه موش‌های آزمایشگاهی و جدید آن‌ها را از نظر پیش‌بینی عملکرد سیستم ایمنی انسانی مورد آزمایش قرار دادند. نتیجه آن بود که موش‌های جدید برخلاف موش‌های آزمایشگاهی معمول توانستند نحوه‌ی پاسخ سیستم ایمنی انسان را تقلید کنند.

### مدلسازی بهتر عملکرد سیستم ایمنی

#### انسان با موش‌های جدید | مریم رحیمی

محققان مؤسسه‌ی ملی بیماری‌های دیابت، گوارش و کلیه آمریکا وابسته به NIH، موفق به ایجاد نوع جدیدی از موش‌های آزمایشگاهی شدند که می‌توانند در آزمایش‌ها و مطالعات مرتبط با عملکرد سیستم ایمنی انسان نسبت به سایر موش‌های معمول در آزمایشگاه‌ها، نتایج بهتری به محققان ارائه دهند.

این موش‌ها حاصل لقاح دو موش، موش ماده وحشی و یک نژاد از موش‌های آزمایشگاهی که به طور معمول در مطالعات سیستم ایمنی به کار می‌روند، هستند. محققان مشاهده کردند که موش‌های ایجاد شده، میکروارگانیزم‌ها و پاتوژن‌های موش وحشی و ژن‌های موش‌های آزمایشگاهی را کسب کردند.

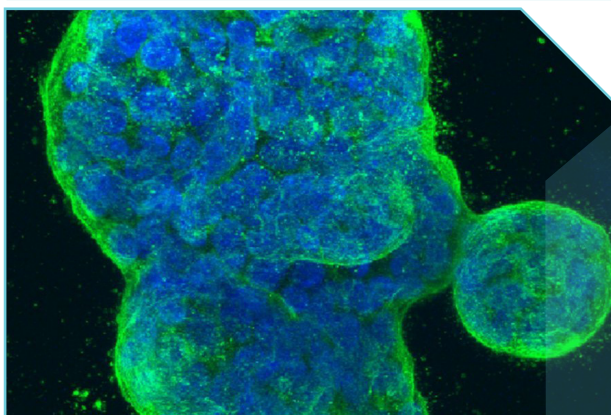
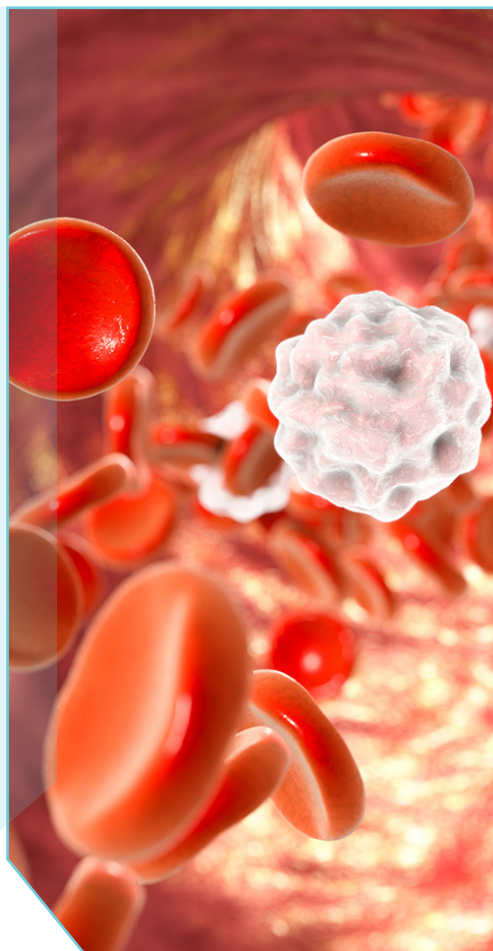
محققان پس از انجام دو آزمایش پیش‌بالینی بر روی موش‌های ایجاد شده، دریافتند که این موش‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی ایجاد شده در انسان را به خوبی منعکس نمایند که همین عامل، مزیت این موش‌ها را نسبت به موش‌های معمول آزمایشگاهی نشان می‌دهد.

هدف محققان از این مطالعه، ایجاد موش‌هایی با شباهت

## فعال شدن هموگلوبین جنینی

مژگان برات زاده | توسط فناوری کریسپر

دانشمندان از تکنیک CRISPR-Cas9 برای ویرایش ژنوم زیرمجموعه خاصی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز جهت معکوس کردن علائم بالینی اختلالات خونی نظیر بیماری کم خونی داسی شکل و تالاسمی بتا استفاده کرده‌اند. بتا-هموگلوبینوپاتی ناشی از جهش‌های ژنی است که منجر به تولید غیرطبیعی هموگلوبین می‌شود. محققان در پریمات‌های غیرانسانی، به جای ترمیم ژن معیوب هموگلوبین فرد بالغ از ویرایش CRISPR-Cas9 برای ویرایش مهار ژنتیکی تولید هموگلوبین جنینی در سلول‌ها استفاده کردند و توانستند تولید این نوع هموگلوبین را در این سلول‌ها القا کنند. این نوع از هموگلوبین در جنین و نوزادان تولید می‌شود، اما به طور طبیعی پس از تولد، هنگامی که بدن شروع به تولید هموگلوبین بالغ می‌کند، کاملاً خاموش می‌شود. مطابق این پژوهش، ممکن است بهره‌برداری از این فناوری جهت اصلاحات ژنی، تنها در یک زیرمجموعه خاص از سلول‌های بنیادی که قرار است به سلول‌های خونی مولد هموگلوبین جنینی متمایز شوند، امکان‌پذیر باشد؛ در نتیجه هزینه‌های درمان اختلالات خونی و همچنین خطرات ناشی از اثرات نایجا به حداقل می‌رسد. دانشمندان امیدوارند نتایج مطالعات آن‌ها بتواند راه را برای درمان هموگلوبینوپاتی انسان در آینده هموار کند. با کمک این روش ۲۰٪ گلبول‌های قرمز خون دارای هموگلوبین جنینی، به سطح کافی برای معکوس کردن علائم بیماری سلول‌های داسی شکل نزدیک خواهند شد. این رویکرد می‌تواند در سایر بیماری‌ها، مانند HIV و برخی سرطان‌ها نیز به راحتی قابل استفاده باشد.



## شناسایی زیرگروه‌های جدیدی از سرطان سینه

به کمک هوش مصنوعی | غزل داوودی

تیم مطالعاتی انستیتوی تحقیقات سرطان در لندن، به کمک هوش مصنوعی و یادگیری ماشین، آرایش ژنتیکی، مولکولی و سلولی تومورهای پستان از نوع لومینال اولیه، همراه با داده‌های مربوط به بیمار را آنالیز و به الگوهای مختلف سرطان روده بزرگ و سرطان پستان لومینال A دست یافتند.

افراد مبتلا به سرطان پستان لومینال A از نظر سطح بیان گیرنده هورمون، پاسخ به درمان و تغییر ژنتیکی ناهمگن هستند و پاسخ آن‌ها نسبت به درمان‌های معمول این بیماری مانند تاموکسیفن و ایمونوتراپی متفاوت است.

برای بررسی این تفاوت‌ها، محققان از شیوه تقسیم‌بندی‌ای که پیشتر برای سرطان روده بزرگ به کمک هوش مصنوعی به دست آورده بودند به عنوان جایگزینی برای شناسایی مجدد زیرگروه‌های سرطان پستان، به ویژه نوع لومینال A و فنوتیپ‌های آن‌ها براساس خصوصیات متفاوت مانند نوع سلول‌های تمایز یافته و تمایز نیافته، فیبروبلاست و ویژگی‌های ایمنی آن‌ها، استفاده کردند. براساس نتایج، زیرگروه تومورهای التهابی لومینال A حاوی سلول‌های ایمنی

و مقادیر زیاد PD-L1 هستند و به این دلیل احتمالاً به ایمنی‌درمانی پاسخ می‌دهند. به این ترتیب این نشانگر می‌تواند برای شناسایی زنان مناسب برای این درمان به کار رود.

محققان متوجه شدند که احتمال عود در یکی از انواع تومورهای لومینال A بالاتر است و میانگین زمان عود این گروه در مقایسه با دیگر گروه‌ها دوبرابر می‌باشد. همچنین، بیماران مبتلا به تغییرات کروموزوم ۸ لازم است از یک درمان اضافی یا جدید برای تأخیر یا جلوگیری از عود دیرهنگام بهره‌مند شوند.

امید است به کمک هوش مصنوعی بتوان در عرصه شخصی‌سازی تشخیص و درمان بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان پستان گام جدیدی برداشته شده و به درمان‌های موفق‌تری برای سرطان‌های کم‌تر درمان‌پذیر و کشف دارو، دست پیدا کرد.



## تغییر میکروبیوم در دیابت به وسیله

زینب روحانی | لرزاندن بدن !!

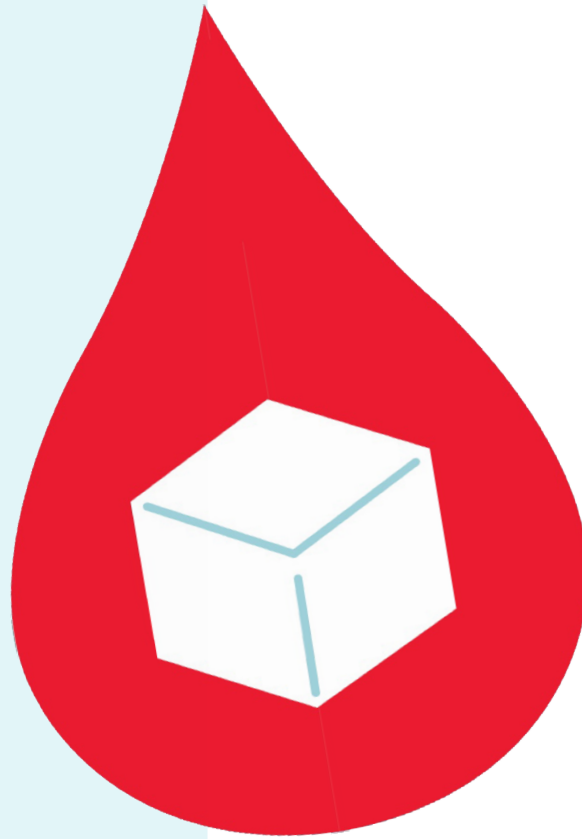
پژوهشگران دانشگاه جورجیا افراد مبتلا به دیابت را به هدف بهبود مصرف گلوکز در معرض لرزش بدن قرار دادند. این امر موجب تنظیم میکروبیوم بدن و سلول‌های ایمنی برای جلوگیری از بروز التهاب شده است!

محققان دانشکده پزشکی جورجیا در یک مدل موشی نشان داده‌اند که لرزش تمام بدن، میکروبیوم را تغییر می‌دهد. آن‌ها گزارش داده‌اند تغییراتی که مشاهده کرده‌اند شامل افزایش سطح باکتری است که باعث ایجاد اسیدهای چرب کوتاه زنجیر می‌شود و می‌تواند به بدن در استفاده بهتر از گلوکز کمک کند. گلوکز در بدن به‌عنوان سوخت استفاده می‌شود اما در مقادیر زیاد باعث التهاب و عدم حساسیت به انسولین شده و در نهایت می‌تواند باعث دیابت شود.

میکروبیوم بدن انسان به‌صورت لایه لایه است و لرزش کل بدن نیز ممکن است موجب تنظیم مجدد این لایه‌ها شود. محققان پس از لرزاندن بدن موش‌ها تغییرات بسیاری در میکروبیوم مشاهده کردند اما مهم‌ترین آن‌ها افزایش ۱۷ برابری باکتری‌های Alistipes و کاهش عمومی تنوع میکروبیومی بود.

Alistipes یک گروه از باکتری‌های روده‌ای هستند که در ساخت اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، کاهش التهاب روده، بهبود وضعیت متابولیسم روده و بهبود استفاده از گلوکز مصرفی برای تولید انرژی نقش بسیار مهمی دارند.

محققان با مشاهده این شرایط تصمیم گرفتند یک دوز از این باکتری را به همراه مقدار کمتری لرزش کل بدن - ده دقیقه در مقابل ۲۰ دقیقه و پنج بار در هفته - اعمال کنند. آن‌ها اعتقاد داشتند شرایط جدید می‌تواند همان نتیجه را در بر داشته باشد که لرزش بیشتر بدن ایجاد می‌کند. نتیجه آزمایش فرضیه آن‌ها را تأیید کرد. به این صورت ترکیبی از دست‌ورزی میکروبیوم و لرزاندن منظم بدن، به عنوان یکی از درمان‌های بالقوه دیابت مطرح شده است.



## مراجع مقاله تولید میکروبی و مهندسی مولکولی آنزیم‌های صنعتی: چالش‌ها و استراتژی‌ها

- [۲۲] Calderone, T.L., Stevens, R.D., Oas, T.G., ۱۹۹۶. High-level misincorporation of lysine for arginine at AGA codons in a fusion protein expressed in *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.* ۴۱۲-۴۰۷, ۲۶۲.
- [۲۳] Gustafsson, C., Govindarajan, S., Minshull, J., ۲۰۰۴. Codon bias and heterologous protein expression. *Trends Biotechnol.* ۲۲ ۳۵۳-۳۴۶.
- [۲۴] Kim, S., Lee, S.B., ۲۰۰۶. Rare codon clusters at  $\Delta$ end influence heterologous expression of archaeal gene in *Escherichia coli*. *Protein Expr. Purif.* ۵۷-۴۹, ۵۰.
- [۲۵] Kleber-Janke, T., Becker, W.M., ۲۰۰۰. Use of modified BL۲۱ (DE۳) *Escherichia coli* cells for highlevel expression of recombinant peanut allergens affected by poor codon usage. *Protein Expr. Purif.* ۴۲۴-۴۱۹, ۱۹.
- [۲۶] Kleist, S., Miksch, G., Hitzmann, B., Arndt, M., Friehs, K., Flaschel, E., ۲۰۰۳. Optimization of the extracellular production of a bacterial phytase with *Escherichia coli* by using different fedbatch fermentation strategies. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* ۶۱ ۴۶۲-۴۵۶.
- [۲۷] Patnaik, R., Zolandz, R.R., Green, D.A., Kraynie, D.F., ۲۰۰۸. L-tyrosine production by recombinant *Escherichia coli*: fermentation optimization and recovery. *Biotechnol. Bioeng.* ۹۹ ۷۵۲-۷۴۱. P[O]rez-P[O]rez, J., M[O]rquez, G., Barbero, J.L., Guti[O]rrez, J., ۱۹۹۴. Increasing the efficiency of protein export in *Escherichia coli*. *Nat. Biotechnol.* ۱۸-۱۷۸, ۱۲.
- [۲۸] Kumar, R., Shimizu, K., ۲۰۱۱. Transcriptional regulation of main metabolic pathways of *cyoA*, *cydB*, *fnr*, and *fur* gene knockout *Escherichia coli* in C-limited and N-limited aerobic continuous cultures. *Microb. Cell. Fact.* ۳, ۱۰.
- [۲۹] Westers, L., Westers, H., Quax, W.J., ۲۰۰۴. *Bacillus subtilis* as cell factory for pharmaceutical proteins: a biotechnological approach to optimize the host organism. *Biochim. Biophys. Acta* ۳۱۰-۲۹۹, ۱۶۹۴.
- [۳۰] Vavrova, L., Muchova, K., Barak, I., ۲۰۱۰. Comparison of different *Bacillus subtilis* expression systems. *Res. Microbiol.* ۱۶۱ ۷۹۱.
- [۳۱] Gamer, M., Starnmen, S., Biedendieck, R., Frode, D., Yang, Y., Jahn, D., ۲۰۰۷. *Bacillus megaterium*— an alternative expression system. *J. Biotechnol.* ۲۲۰, ۱۳۱.
- [۳۲] Morello, E., Bermudez-Humaran, L., Llull, D., Sole, V., Miraglio, N., Langella, P., et al., ۲۰۰۸. *Lactococcus lactis*, an efficient cell factory for recombinant protein production and secretion. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* ۱۸-۴۸, ۱۴.
- [۳۳] Wang, Z., Zhang, D., Li, J., Du, G., Chen, J., ۲۰۰۹. Effects of mixed carbon sources in cultivation of recombinant *Pichia pastoris* for polygalacturonate lyase production. *Chin. J. Biotechnol.* ۱۹۶۱-۱۹۵۵, ۲۵.
- [۳۴] Demain, A.L., Vaisnava, P., ۲۰۰۹. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms. *Biotechnol. Adv.* ۲۷ ۳۰۶-۲۹۷.
- [۳۵] Lopez-Lopez, O., Fucinos, P., Pastrana, L., Luisa Rua, M., Esperanza Cerdan, M., Isabel Gonzalez- Siso, M., ۲۰۱۰. Heterologous expression of an esterase from *Thermus thermophilus* HB۲۷ in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biotechnol.* ۲۳۲-۲۲۶, ۱۴۵.
- [۳۶] van den Berg, B.A., Reinders, M.J.T., Hulsman, M., Wu, L., Pel, H.J., Roubos, J.A., et al., ۲۰۱۲. Exploring sequence characteristics related to high-level production of secreted proteins in *Aspergillus niger*. *PLoS One* ۱۰(۷), e۴۵۸۶۹.
- [۳۷] Qin, L.-N., Cai, F.-R., Dong, X.-R., Huang, Z.-B., Tao, Y., Huang, J.-Z., et al., ۲۰۱۲. Improved production of heterologous lipase in *Trichoderma reesei* by RNAi mediated gene silencing of an endogenous highly expressed gene. *Bioresour. Technol.* -۱۱۶, ۱۰۹ ۱۲۲.
- [۳۸] Zou, G., Shi, S., Jiang, Y., van den Brink, J., de Vries, R.P., Chen, L., et al., ۲۰۱۲. Construction of a cellulase hyper-expression system in *Trichoderma reesei* by promoter and enzyme engineering. *Microb. Cell. Fact.* ۲۱, ۱۱.
- [۳۹] Urvoas, A., Valerio-Lepiniec, M., Minard, P., ۲۰۱۲. Artificial proteins from combinatorial approaches. *Trends Biotechnol.* ۳۰ ۵۲۰-۵۱۲.
- [۴۰] Hsieh, P.C., Vaisvila, R., ۲۰۱۳. Protein engineering: single or multiple site-directed mutagenesis. *Methods Mol. Biol.* ۹۷۸ ۱۸۶-۱۷۳.
- [۴۱] Gumulya, Y., Sanchis, J., Reetz, M.T., ۲۰۱۲. Many pathways in laboratory evolution can lead to improved enzymes: how to escape from local minima. *Chem. Biochem.* ۱۰۶۶-۱۰۶۰, ۱۳.
- [۴۲] Reetz, M.T., Prasad, S., Carballeira, J.D., Gumulya, Y., Bocola, M., ۲۰۱۰. Iterative saturation mutagenesis accelerates laboratory evolution of enzyme stereoselectivity: rigorous comparison with traditional methods. *J. Am. Chem. Soc.* ۱۳۲, ۱۳۲۲.
- [۴۳] Christiansen, C., Abu Hachem, M., Jane[O]k, [O], Viks[O] Nielsen, A., Blennow, A., Svensson, B., ۲۰۰۹. The carbohydrate[O] binding module family ۲۰-diversity, structure, and function. *FEBS J.* ۵۰۲۹-۵۰۰۶, ۲۷۶.
- [۱] Sanchez, S., Demain, A., ۲۰۱۲. Special issue on the production of recombinant proteins. *Biotechnol. Adv.* ۱۱۰۱-۱۱۰۰, ۳۰.
- [۲] Datar, R.V., Cartwright, T., Rosen, C.G., ۱۹۹۳. Process economics of animal cell and bacterial fermentations: a case study analysis of tissue plasminogen activator. *Nat. Biotechnol.* ۳۵۷-۳۴۹, ۱۱.
- [۳] Makrides, S.C., ۱۹۹۶. Strategies for achieving high-level expression of genes in *Escherichia coli*. *Microbiol. Rev.* -۵۱۲, ۶۰ ۵۳۸.
- [۴] Terpe, K., ۲۰۰۶. Overview of bacterial expression systems for heterologous protein production: from molecular and biochemical fundamentals to commercial systems. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* ۲۲۲-۲۱۱, ۲۷.
- [۵] Martinez-Martinez, M., Alcaide, M., Tchigvintsev, A., Reva, O., Polaina, J., Bargiela, R., et al., ۲۰۱۳. Biochemical diversity of carboxyl esterases and lipases from Lake Arreo (Spain): a metagenomic approach. *Appl. Environ. Microbiol.* ۳۵۶۲-۳۵۵۳, ۷۹.
- [۶] Martinez-Martinez, M., Alcaide, M., Tchigvintsev, A., Reva, O., Polaina, J., Bargiela, R., et al., ۲۰۱۳. Biochemical diversity of carboxyl esterases and lipases from Lake Arreo (Spain): a metagenomic approach. *Appl. Environ. Microbiol.* ۳۵۶۲-۳۵۵۳, ۷۹.
- [۷] Hida, K., Hanes, J., Ostermeier, M., ۲۰۰۷. Directed evolution for drug and nucleic acid delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* -۱۵۶۲, ۵۹ ۱۵۷۸.
- [۸] Guzman, L.M., Belin, D., Carson, M.J., Beckwith, J., ۱۹۹۵. Tight regulation, modulation, and high-level expression by vectors containing the arabinose PBAD promoter. *J. Bacteriol.* -۴۱۲۱, ۱۷۷ ۴۱۳۰.
- [۹] Chao, Y.P., Wen, C.S., Wang, J.Y., ۲۰۰۴. A facile and efficient method to achieve LacZ overproduction by the expression vector carrying the thermoregulated promoter and plasmid copy number. *Biotechnol. Progr.* ۲۲۵-۲۲۰, ۲۰.
- [۱۰] Newbury, S.F., Smith, N.H., Robinson, E.C., Hiles, I.D., Higgins, C.F., ۱۹۸۷. Stabilization of translationally active mRNA by prokaryotic REP sequences. *Cell* ۳۱۰-۲۹۷, ۴۸.
- [۱۱] Ringquist, S., Shinedling, S., Barrick, D., Green, L., Binkley, J., Stormo, G.D., et al., ۱۹۹۲. Translation initiation in *Escherichia coli*: sequences within the ribosome[O]binding site. *Mol. Microbiol.* ۶ ۱۲۲۹-۱۲۱۹.
- [۱۲] Sprengart, M.L., Fuchs, E., Porter, A., ۱۹۹۶. The downstream box: an efficient and independent translation initiation signal in *Escherichia coli*. *EMBO J.* ۱۵, ۱۵.
- [۱۳] Zhang, Y.B., Greenberg, B., Lacks, S.A., ۱۹۹۷. Analysis of a *Streptococcus pneumoniae* gene encoding signal peptidase I and overproduction of the enzyme. *Gene* ۲۵۵-۲۴۹, ۱۹۴.
- [۱۴] Zhang, Y.B., Greenberg, B., Lacks, S.A., ۱۹۹۷. Analysis of a *Streptococcus pneumoniae* gene encoding signal peptidase I and overproduction of the enzyme. *Gene* ۲۵۵-۲۴۹, ۱۹۴.
- [۱۵] Uthandi, S., Prunetti, L., De Vera, I.M.S., Fanucci, G.E., Angerhofer, A., Maupin-Furlow, J.A., ۲۰۱۲. Enhanced archaeal laccase production in recombinant *Escherichia coli* by modification of N-terminal propeptide and twin arginine translocation motifs. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* ۱۵۳۲-۱۵۲۳, ۳۹.
- [۱۶] Uthandi, S., Prunetti, L., De Vera, I.M.S., Fanucci, G.E., Angerhofer, A., Maupin-Furlow, J.A., ۲۰۱۲. Enhanced archaeal laccase production in recombinant *Escherichia coli* by modification of N-terminal propeptide and twin arginine translocation motifs. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* ۱۵۳۲-۱۵۲۳, ۳۹.
- [۱۷] Zhan, J., Stayton, P., Press, O.W., ۱۹۹۸. Modification of ricin A chain, by addition of endoplasmic reticulum (KDEL) or Golgi (YQRL) retention sequences, enhances its cytotoxicity and translocation. *Cancer Immunol. Immunother.* ۶۰-۵۵, ۴۶.
- [۱۸] Ismail, N.F., Hamdan, S., Mahadi, N.M., Murad, A.M.A., Rabu, A., Bakar, F.D.A., et al., ۲۰۱۱. A mutant L-asparaginase II signal peptide improves the secretion of recombinant cyclodextrin glucanotransferase and the viability of *Escherichia coli*. *Biotechnol. Lett.* ۱۰۰۵-۹۹۹, ۳۳.
- [۱۹] Liu, S.-L., Du, K., Chen, W.-Z., Liu, G., Xing, M., ۲۰۱۲. Effective approach to greatly enhancing selective secretion and expression of three cytoplasmic enzymes in *Escherichia coli* through synergistic effect of EDTA and lysozyme. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* ۱۳۰۷-۱۳۰۱, ۳۹.
- [۲۰] Bartual, S.G., Garcia-Doval, C., Alonso, J., Schoehn, G., van Raaij, M.J., ۲۰۱۰. Two-chaperone assisted soluble expression and purification of the bacteriophage T۴ long tail fibre protein gp۳۷. *Protein Expr. Purif.* ۱۲۱-۱۱۶, ۷۰.
- [۲۱] Burgess-Brown, N.A., Sharma, S., Sobott, F., Loenarz, C., Oppermann, U., Gileadi, O., ۲۰۰۸. Codon optimization can improve expression of human genes in *Escherichia coli*: a multi-gene study. *Protein Expr. Purif.* ۱۰۲-۹۴, ۵۹.

## مراجعه مقاله آنزیم های صنعت، کاربردها و تولید

- [1] Bairoch, A., ۲۰۰۰. "The ENZYME database in ۲۰۰۰" (PDF). *Nucleic Acids Res.* ۳۰:۵-۳۰۴,(۱) ۲۸.
- [۲] Pandey, A., Webb, C., Soccol, C.R., Larroche, C. (Eds.), ۲۰۰۶. *Enzyme Technology* Springer Science, USA.
- [۳] Rehm, H.J., Reed, G. (Eds.), ۱۹۸۵. *Biotechnology, A Comprehensive Treatise in Eight Volumes* VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany.
- [۴] Pandey, A., ۲۰۰۳. Solid-state fermentation. *Biochem. Eng. J.* ۸۴-۸۱,(۳-۲) ۱۳.
- [۵] Thomas, L., Larroche, C., Pandey, A., ۲۰۱۳b. Current developments in solid-state fermentation. *Biochem. Eng. J.* ۸۱ ۱۶۱-۱۴۶.
- [۶] Pandey, A., Soccol, C.R., Larroche, C. (Eds.), ۲۰۰۷. *Current Developments in Solid-State Fermentation* Springer, USA & Asiatech Publishers, Inc., New Delhi.
- [۷] Pandey, A., Selvakumar, P., Soccol, C.R., Nigam, P., ۱۹۹۹. Solid-state fermentation for the production of industrial enzymes. *Curr. Sci.* ۱۶۲-۱۴۹,(۱) ۷۷.
- [۸] Singhania, R.R., Patel, A.K., Soccol, C.R., Pandey, A., ۲۰۰۹. Recent advances in solid-state fermentation. *Biochem. Eng. J.* ۴۴ ۱۸-۱۳,(۱).
- [۹] Pandey, A., Binod, P., Ushasree, M.V., Vidya, J., ۲۰۱۰. Advanced strategies for improving industrial enzymes. *Chem. Ind. Digest.* ۸۴-۷۴, ۲۳.
- [۱۰] Shu-jen, C., ۲۰۰۴. Strain improvement for fermentation and biocatalysis processes by genetic engineering technology. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* ۱۰۸-۹۹, ۳۱.
- [۱۱] Groep, M.E., Gregory, M.E., Kershenbaum, L.S., Bogle, I.D.L., ۲۰۰۰. Performance modeling and simulation of biochemical process sequences with interacting unit operations. *Biotechnol. Bioeng.* ۳۱۱-۳۰۰, ۶۷.
- [۱۲] Becker, T., ۱۹۹۵. Separation and purification processes for recovery of industrial enzymes. In: Singh, R.K., Rizvi, S.S.H. (Eds.), *Bioseparation Processes in Foods* Marcel Dekker, New York, NY, pp. ۴۴۵-۴۲۷.
- [۱۳] <[http://www.idiverse.com/html/target\\_industrial\\_enzymes.htm](http://www.idiverse.com/html/target_industrial_enzymes.htm)> (date ۱۹,۰۴,۱۵).
- [۱۴] Industrial enzymes market by types (carbohydrase, protease, lipase), By: [marketsandmarkets.com](http://marketsandmarkets.com), publishing date: March ۲۰۱۴, report code: FB ۲۲۷۷.
- [۱۵] Pandey, A., Nigam, P., Soccol, C.R., Singh, D., Soccol, V.T., Mohan, R., ۲۰۰۰. Advances in microbial amylases. *Biotechnol. Appl. Biochem.* ۱۵۲-۱۳۵, ۳۱.
- [۱۶] Thomas, L., Arumugam, M., Pandey, A., ۲۰۱۳a. Production, purification characterization and overexpression of xylanases from actinomycetes. *Ind. J. Exp. Biol.* ۸۸۴-۸۷۵,(۶) ۵۱.
- [۱۷] Pandey, A., Szakacs, G., Soccol, C.R., Rodriguez-Leon, J.A., Soccol, V.T., ۲۰۰۱. Production, purification and properties of microbial phytases. *Bioresour. Technol.* ۲۱۴-۲۰۳,(۳) ۷۷.
- [۱۸] Rich, J.O., Michels, P.C., Khmelnsky, Y.L., ۲۰۰۲. Combinatorial biocatalysis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* ۱۶۷-۱۶۱, ۶.







مدرسه ملی زیست فناوری ایران

NATIONAL BIOTECH SCHOOL

# SUMMER School

تاریخ برگزاری:  
۱۲ شهریور ماه ۱۳۹۸  
**تمدید شد**

محورهای دوره تابستان و زمستان ۹۸

- ذخائر ژنتیکی و زیست بانک
- واکسن و مهندسی پروتئین
- رایانش زیستی
- زیست فناوری صنعتی
- زیست فناوری محیط زیست
- اقتصاد زیستی

دوره تابستانه مدرسه زیست فناوری ایران

مدرسه ملی زیست فناوری ایران توسط انستیتو پاستور ایران و دانشگاه تربیت مدرس و با همکاری ستاد توسعه زیست فناوری در دو دوره تابستان (مقدماتی - مجازی - غیرحضوری) و زمستان (پیشرفته - حضوری) برگزار می شود. هدف از برگزاری این مدرسه افزایش مهارت دانش آموختگان مرتبط با حوزه زیست فناوری جهت آماده سازی برای ورود به عرصه استارت آپ و دانش بنیان است.

## جمع مهارت تا استارت آپ

ثبت نام

BiotechCourse.com



ستاد توسعه  
زیست فناوری  
معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری

امتیازهای "ویژه" شرکت در دوره تابستان

- آشنایی با مهارت های لازم جهت ورود به حوزه دانش بنیانی در رشته تحصیلی
- آشنایی با صنعت و دریافت ایده های نوین
- دریافت دو گواهینامه، از انستیتو پاستور ایران و دانشگاه تربیت مدرس به صورت مجزا

دبیر خانه دانشی مدرسه ملی زیست فناوری ایران

۰۲۱۳۶۳۰۸۹۰۹

تلفن تماس

داخلی ۱۰۹

فاکس

info@biotechcourse.com

پست الکترونیکی