



ریاست جمهوری  
معاونت علمی و فناوری  
ستاد توسعه زیست فناوری

زیست فناوری  
ماهنامه

سال دوم / اردیبهشت ۱۳۹۸ / شماره اول / پیاپی هفتم

پرونده  
ویژه

# مقاومت آنتی بیوتیکی

آمارهای درخشان زیست فناوری  
ایران در منطقه و جهان



پیوند دانشگاه به صنعت با طرح  
تقسیم کار ملی زیست فناوری



مقاومت آنتی بیوتیکی در صنعت  
دام و طیور







## سرمقاله

[دکتر مصطفی قانعی دبیر ستاد توسعه زیست فناوری]

نوروز با ارزش‌ترین میراث معنوی ایرانیان، پیام آور مهر، صلح و دوستی و نیز هدیه تمدن و فرهنگ غنی باستانی ایران به جهانیان است.

به سنت زیبایی تازه شدن، قصد داریم در سال نو، با فروتنی و تمنا و استمداد از درگاه ایزد یکتا، و با بهره‌مندی از همه آنچه در سال‌های گذشته با جهاد علمی نخبگان و فناوران کشور در مسیر توسعه زیست فناوری میسر شده‌است، ضمن ارج نهادن به تلاش گذشتگان و با امید به آینده بهتر، گامهای نو برداریم.

اکنون که زمان آن رسیده است تا زمستان اقتصاد نفتی از میان برود و جای خود را به بهار فناوری بدهد، عزم خود را جزم نموده‌ایم تا با کمک شما عزیزان، در سایه حمایت‌ها و رهنمودهای رهبر فرزانه انقلاب، فناوری‌های زیستی را بیش از پیش شکوفا سازیم و در یافتن مسیر رشد و بالندگی کشور از مسیر علم و فناوری همیار یکدیگر باشیم.

یکی از اهداف اصلی ستاد توسعه زیست فناوری دستیابی به ۳ درصد بازار جهانی زیست فناوری تا سال ۱۴۰۴ است. رقمی در حدود ۳۱ میلیارد دلار که می‌تواند جهش بزرگی در صادرات غیر نفتی کشور به ارمغان بیاورد. کسب جایگاه دوم زیست فناوری در قاره آسیا و جایگاه اول در منطقه، تولید ۲۲ داروی زیستی، ایجاد زمینه تشکیل بیش از ۱۰ شتاب‌دهنده در حوزه زیست-فناوری، کلید خوردن طرح تقسیم کار ملی زیست فناوری، ایجاد زیر ساخت شبکه محصولات سالم کشاورزی و ایجاد همگرایی ملی جهت ترویج تغذیه تلفیقی محصولات کشاورزی، تعدادی از دستاوردهای زیست فناوری کشور در سال گذشته بوده است.

امیدواریم در سال جدید، با برنامه ریزی هدفمند، دانش زیست فناوری را در جهت توسعه رفاه و تولید ثروت ملی به کار بندیم و با مجهز نمودن خود به علم نافع و ایجاد هم افزایی میان همه ظرفیت‌ها، گامی بلند در جهت پیشرفت علمی و اقتصادی کشور برداریم. ▶

### همکاران این شماره:

- فائزه ابوطالبی، کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه فردوسی مشهد  
faezehaboutalbi92@gmail.com
- رقیه جعفری تراجی، دکترای عمل آوری محصولات شیلاتی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان  
roghaye\_j@yahoo.com
- نگین سعیدی، کارشناسی ارشد فیزیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
n-saeedi@sbmu.ac.ir
- شیرین شادبخت، کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه اصفهان  
A.shadbakht68@yahoo.com
- جواد طغیانی، کارشناسی ارشد مهندسی محیط زیست دانشگاه امیرکبیر
- سهراب محمدیان، کارشناسی زیست فناوری، دانشگاه مراغه
- امیرحسین گلستانی، کارشناسی زیست فناوری، دانشگاه مراغه



### ماهنامه زیست فناوری

سال دوم / اردیبهشت ۱۳۹۸ / شماره اول / پیاپی هفتم

#### صاحب امتیاز:

گروه سرمایه انسانی، آموزش و ترویج ستاد توسعه زیست فناوری

#### مدیرمسئول: امین حسنی

#### سردبیر: علیرضا خاکدامن

#### دبیر سرویس رصد: محسن رحیمی نژاد

#### دبیر سرویس داخلی: محمد مهدی مقدسیان

#### دبیر تحریریه: ساسان اشرفی مهابادی

#### هیات تحریریه:

محسن رحیمی نژاد، محمد مهدی مقدسیان، علی صلواتی زاده، ساسان اشرفی مهابادی، محمد قاسمی، جواد طغیانی

#### طراح گرافیک: احمد رضا درفشی

#### همکاران:



مجله زیست فن



مرکز نوآوری های دانشجویی رویش

## اقتصاد زیستی

پتانسیل کشورهای جهان  
در حوزه بیوتکنولوژی؛ صفحه ۲۲

نقشه‌ی جامع محصولات دارویی تأییدشده توسط FDA | صفحه ۱۶

## زیست‌فناوری در ایران



## زیست‌فناوری، پیشگام رونق تولید ملی | صفحه ۶

ثروت‌آفرینی زیست‌فناوری پس از انقلاب اسلامی؛ آمارهای درخشان زیست‌فناوری ایران در منطقه و جهان | صفحه ۴ • تولید اتانول از کاه برنج از طریق فرایند هم‌زمان ساکاریفیکاسیون و تخمیر حالت جامد | صفحه ۸ • میکرو رئاكتور نیمه‌صنعتی تولید بیودیزل از روغن پسماند خوراکی | صفحه ۹ • طرح تقسیم کار ملی زیست‌فناوری با رویکرد توسعه محور، دانشگاه را به صنعت پیوند می‌دهد | صفحه ۱۰ • همکاری ستاد توسعه زیست‌فناوری با دانشگاه شهید بهشتی | صفحه ۱۱ • بهبود شگفت آور زخم‌ها با پانسمان تولیدشده توسط محققان ایرانی | صفحه ۱۲ • بیوسنسورها، آینده تشخیص طبی | صفحه ۱۴ • افتتاح اولین شتاب دهنده محصولات تشخیصی IVD کشور ( سیناپس ) | صفحه ۱۵

## پرونده ویژه



## مقاومت آنتی‌بیوتیکی چیست؟ | صفحه ۲۶

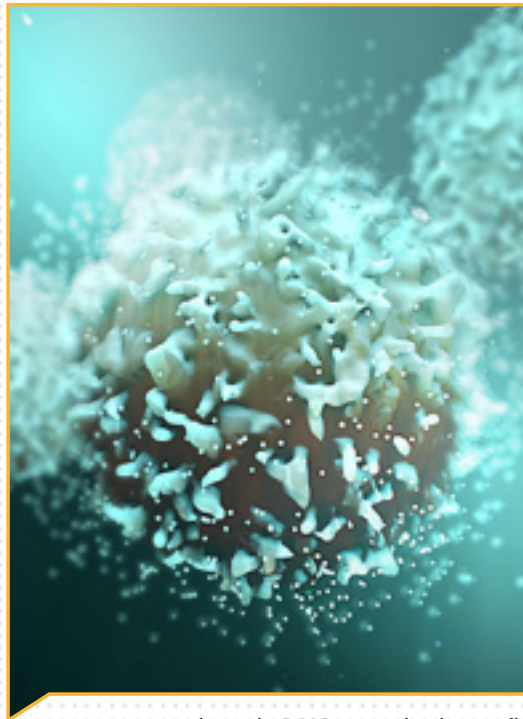
فعالیت‌های ضد باکتریایی | صفحه ۲۸ • مقاومت آنتی‌بیوتیکی در صنعت دام و طیور و راهکارهای مبارزه با آن | صفحه ۳۶ • در جستجوی ترکیبات ضد میکروبی و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک در متازنوم خاک | صفحه ۴۰ • هم‌صحبت با دکتر پوشنگ باقری؛ بررسی سنتز و مزایای آنتی‌باکتری‌های نو ترکیب | صفحه ۴۴ • گفت و گو با دکتر قزوینی؛ گفته می‌شود ما به اندازه‌ی کل اروپا مصرف آنتی‌بیوتیک داریم | صفحه ۴۵

## پیشگامان



رونق تولید جان تازه ای به صنعت دارو  
می‌بخشد | صفحه ۵۵

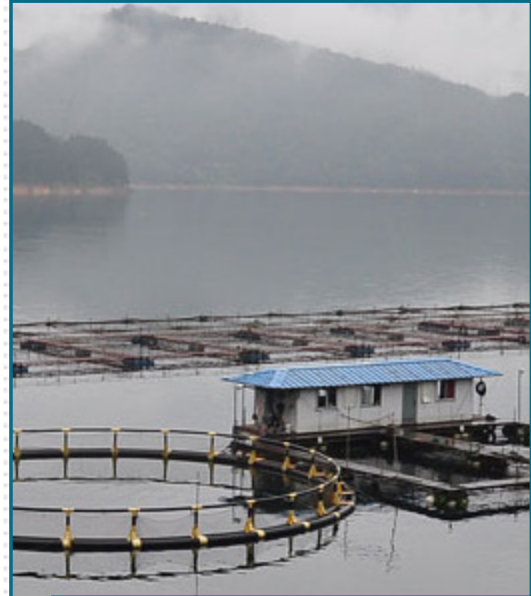
## تازه‌ها



واکسن هایی از جنس DNA برای درمان  
سرطان | صفحه ۶۳

CasX جدیدترین قیچی ویرایش ژنی | صفحه ۶۲ • انتشار آفت‌کش  
زیستی از گیاه گوجه فرنگی | صفحه ۶۲ • درمان سرطان ملانوما به  
کمک ویروس‌های بیماری زا | صفحه ۶۳

## دیدگاه



بررسی روند آبی‌پروری سال ۲۰۱۹ در آسیا | صفحه ۴۸

نقش احتمالی «زیست‌شناسی صناعی» در آینده صنایع غذایی | صفحه  
۵۰ • ارزیابی بیوسیمیلارها در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه‌ی  
شرق و جنوب شرقی آسیا | صفحه ۵۲

## مقالات



بیوپلاستیک؛ صنعتی رو به رشد | صفحه ۵۸

پوست ماهی ابزاری نوین برای درمان سوختگی‌های سطحی | صفحه ۶۰



## ثروت آفرینی زیست‌فناوری پس از انقلاب اسلامی؛ آمارهای درخشان زیست‌فناوری ایران در منطقه و جهان

(محمد مهدی مقدسیان)

در حال حاضر ۲۲ داروی زیست‌فناوری در داخل کشور تولید می‌شود در حالی که در آسیا فقط ژاپن از ایران به لحاظ تولید داروهای زیستی جلوتر است. نکته حایز اهمیت این است که در خصوص داروی زیستی در منطقه ایران هیچ رقیبی ندارد. به گفته دکتر مصطفی قانع، در سند چشم انداز ایران ۱۴۰۴ بنا بود ایران به رتبه‌ی نخست در عرصه‌های زیست‌فناوری دست یابد اما باید گفت در همان سال‌های نخستین اجرای این سند، این موفقیت کسب شده‌است.

### فروش داروهای زیستی ایران به ۱۷ کشور

وی رشد علمی کشور در حوزه داروهای زیستی را قابل توجه توصیف کرد و گفت: کسی تصور نمی‌کرد ایران که روزی یک کشور وارد کننده بود، اکنون به یک صادرکننده‌ی داروی زیستی شود و در ۱۷ کشور فروش داشته‌باشد.

دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری، صرفه جویی ارزی ناشی از تولید این داروها در کشور را حدود یک میلیارد دلار در سال برآورد کرد و افزود: اکنون داروهای زیستی در صدر داروهای وارداتی به کشور قرار دارند و برنامه‌ی ما

تا پیش از پیروزی انقلاب اسلامی، دانش زیست‌فناوری در دنیا نهادینه شده‌بود اما حتی یک داروی زیستی در کشور وجود نداشت؛ از طرفی فناوری کسب این داروها سخت و دانش آن‌ها بسیار پیچیده بود و حتی تولید این داروها قوانین سختی داشت اما ایران توانست با کمک پژوهشگران خود در فناوری‌های نوین گام‌های بلندی بردارد به طوری که اکنون علاوه بر حوزه‌ی زیست‌فناوری در حوزه‌ی نانو تکنولوژی، بایوتکنولوژی و انرژی اتمی از بسیاری از کشورهای جلو زده و در برخی از حوزه‌ها صادر کننده‌است.

دکتر مصطفی قانع دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری در خصوص دستاوردهای چهل ساله‌ی انقلاب اسلامی در این حوزه گفت: با توجه به تحریم‌هایی که در ابتدای پیروزی انقلاب اسلامی در این عرصه‌ها اعمال شد، اما توانستیم در حوزه‌ی تولید واکسن، داروهای زیستی و کشاورزی زیستی جایگاه درخشانی در منطقه و جهان داشته باشیم.

وی بیان کرد: این موفقیت‌ها به حدی رسیده که در سال ۸۵ توانستیم نخستین داروی زیستی را عرضه کنیم و در ۱۰ سال گذشته در مجموع هر سالی متوسط ۲ داروی جدید به فهرست داروها اضافه شده‌است.

قانعی افزود: اگر دولتی بخواهد جلوی یک میلیارد دلار واردات را بگیرد حداقل باید یک میلیارد دلار هزینه کند؛ در صورتی که در هیچ کدام 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 این عرصه‌ها بیش از هر چیز به همت دانشمندان ایرانی و تلاش شرکت‌ها که خصوصی هستند، بستگی داشته‌است. وی بیان کرد: اکنون ۵۰۰ شرکت دانش‌بنیان در حوزه زیستی در کشور فعال است.

### زیست فناوری در حوزه کشاورزی نیز رشد خوبی داشته‌است

دبیر ستاد ویژه توسعه زیست فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری گفت: در حوزه کشاورزی زیستی نیز اکنون کود زیستی در کشور تولید و حتی صادر می‌شود. قانعی توضیح داد: کودزیستی نوعی باکتری است که به خاک داده می‌شود یعنی به جای اینکه مواد شیمیایی به خاک اضافه کنیم، وظیفه‌ی این باکتری است که مواد مغذی را از خاک جذب کند و به ریشه‌ی گیاه بدهد. با تحقیقاتی که در ۴۰ نقطه‌ی کشور انجام داده‌ایم، استفاده از کود زیستی بهره‌وری و سلامت محصول را در بخش کشاورزی افزایش داده و در مقابل، هزینه‌های کشاورزی را کاهش می‌دهد. وی بیان کرد: حوزه‌ی دیگر در زیست فناوری کشاورزی، مهارگرهای زیستی هستند؛ این‌ها میکروارگانیسم و ریز واره‌هایی هستند که به جای سم شیمیایی استفاده می‌شوند که ضمن مهار آفت، آسیبی به محصول نمی‌زنند. قانعی هم‌چنین از کشت بافت به عنوان دانش دیگری یاد کرد که ایران توانسته‌است بهترین محصول را بر اساس دانش کشت بافت رشد بدهد.

### فعالیت ۱۰ شرکت در حوزه واکسن

قانعی گفت: در حوزه واکسن نیز دستاوردهای خوبی در چهل سال گذشته به دست آورده‌ایم و از سه سال گذشته، بخش خصوصی وارد حوزه واکسن شده‌است. وی یادآور شد: در گذشته تولید واکسن فقط در اختیار دولت و ۲ شرکت پاستور و رازی بود اما تا چند سال آینده بخش خصوصی از بخش دولت جلو می‌زنند. اکنون ۱۰ شرکت در عرصه تولید واکسن ورود کرده‌اند در حالی که هشت سال قبل یک شرکت خصوصی در حوزه واکسن نداشتیم و می‌توان گفت شتاب ما در حوزه شرکت و محصول قابل قبول است. دبیر ستاد توسعه زیست فناوری، نوآوری در حوزه‌های زیست محیطی، انرژی‌های نو، جلبک و استخراج دارو و مواد غذایی را از دیگر فعالیت‌هایی برشمرد که در حال شکل‌گیری است و انتظار می‌رود تا ۱۰ سال آینده ایران به رتبه‌ی بسیار خوبی در سطح آسیا دست یابد. ▼

این است که تا سه سال آینده همین میزان واردات هم با تولید داخل تامین شود.

قانعی گفت: وقتی از یک محصول صحبت می‌کنیم یعنی دانش مربوط به آن نیز در کشور شکل گرفته‌است و وقتی از دانش صحبت می‌کنیم یعنی نیروی انسانی دانشمند را در کشور در اختیار داریم. وی یادآور شد: در سندی که برای زیست فناوری تهیه شد، قرار بر این بود که در سال ۱۴۰۴ خورشیدی ۱۵ هزار نیروی فارغ‌التحصیل زیست فناوری داشته باشیم در حالی که اکنون همین میزان نیروی متخصص را در اختیار داریم ضمن آن‌که از لحاظ رتبه‌ی علمی در دنیا رتبه‌ی ۱۳ قرار گرفته‌ایم.

قانعی افزود: در حال حاضر از لحاظ پیچیدگی داروهای زیستی چند دارو هستند که در قله‌ی دانش زیستی کشورمان قرار دارند که در ایران تولید شده‌است و پیش از ما تنها یک کشور آن‌ها را تولید کرده‌بود و ایران دومین کشور تولیدکننده به شمار می‌رود.

دبیر ستاد توسعه

زیست فناوری کیفیت داروهای تولیدی در ایران را برابر با نمونه مشابه خارجی آن دانست و گفت: برای مثال می‌توان به داروی فاکتور ۷ و ۸ که توسط شرکت دانمارکی تولید می‌شد، اشاره کرد که اکنون ایران دومین کشور تولیدکننده است و شاید در کشورهای دیگر تازه تولید در این زمینه را آغاز کرده‌باشند.

### تجهیزات مورد نیاز تولید دارو در ایران ساخته می‌شود

دکتر مصطفی قانعی هم‌چنین گفت: وقتی می‌خواهیم محصولات و داروهای زیستی تولید کنیم نیاز به تجهیزات تولید آن داریم که پس از برجام نه تنها این تجهیزات هم‌چنان در فهرست تحریم‌های آمریکا قرار داشت بلکه پس از خروج این کشور از برجام، روند تامین تجهیزات سخت‌تر نیز شد. قانعی در عین حال افزود: با توجه به پیشرفت‌هایی که کشور داشته، خوشبختانه توانستیم تجهیزات مورد نیاز را نیز خود بسازیم البته هنوز بخشی از آن‌ها باید از خارج از کشور وارد شود. وی 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 همه‌ی امکانات و حتی نزدیکی با آمریکا هنوز نتوانسته‌اند پیشرفت کنند.



## زیست‌فناوری، پیشگام رونق تولید ملی

(محمد مهدی مقدسیان)

ویژه به مراکزی مانند پژوهشکده شد.

در ادامه، دکتر قانع، ضمن اشاره به همکاری ستاد توسعه زیست‌فناوری با پژوهشگاه بیوتکنولوژی کشاورزی ایران در زمینه ارتباط با صنعت، ابراز امیدواری کرد که همین مسیر با پژوهشکده بیوتکنولوژی جانوری طی شود. او در بخش دیگری از سخنان خود، با اشاره به ضعف‌های شدید کشور در حوزه دام، طیور و آبزیان و همچنین اقتصادی کردن کشاورزی، خواستار اثبات دستاوردهای پژوهشکده به عنوان دارایی‌های آن شد و در زمینه پایلوت سازی خروجی طرح‌های و پروژه‌ها از سوی ستاد توسعه زیست‌فناوری قول مساعد دادند.

هم‌چنین نشست قطب بیوتکنولوژی دارویی کشور در سال ۱۳۹۷ با حضور پژوهشگران و مدیران ارشد اجرایی و صنعت دارویی استان گیلان به دعوت ستاد زیست‌فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری به میزبانی دانشگاه گیلان برگزار شد.

دبیر ستاد توسعه زیست‌فناوری در این نشست به حضور دانشمندان عرصه علم و فناوری برای ورود به عرصه‌های مختلف کشور و به ویژه حوزه‌های داروهای زیست‌فناوری تاکید نمود و موضوع تحقیق، توسعه و فناوری را مسئله اصلی تولید ثروت از دانش برشمرد.

پژوهشکده‌ی بیوتکنولوژی جانوری کشور میزبان دکتر مصطفی قانع دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری کشور و همراهان ایشان بود. در این دیدار دکتر متقی طلب، برگزارچی چنین نشست‌هایی را در راستای رشد پژوهش در حوزه‌ی زیست‌فناوری موثر دانست. سپس دکتر وحیدی از کارشناسان ارشد پژوهشکده، به معرفی توانمندی علمی و کشاورزی منطقه‌ی شمال کشور، تاریخچه‌ی پایه‌گذاری پژوهشکده، بخش‌های پژوهشی، برنامه‌های علمی و پژوهشی بخش‌ها و نیز طرح‌ها و پروژه‌های پایان‌یافته و در دست اجرا پرداخت.

در ادامه‌ی نشست، شماری از مدیران بخش‌ها، اعضای هیات علمی و کارشناسان به بیان توانمندی‌ها و دستاوردهای پژوهشکده در حوزه‌ی کاری خود، از جمله تولید رقم‌های تازه‌ی مرکبات، به‌نژادی گیاهان زینتی و دابل‌هپلوئیدی، پتانسیل در زمینه کشت کلزا در شالیزارهای گیلان، توانایی در زمینه پروبیوتیک‌ها، انتقال ژن، توصیف ژنتیکی نشخوارکنندگان کوچک آسیا و شناسایی ژنتیکی دام‌ها پرداختند.

همچنین دکتر متقی طلب، در سخنانی، ضمن اشاره به ظرفیت‌ها و توانمندی‌های استان گیلان به‌ویژه در زمینه‌ی نیروی انسانی و هم‌چنین اشراف پژوهشکده بر روی مشکلات بخش کشاورزی، خواهان تلاش بیشتر در راستای کاهش این مشکلات و نیز، توجه



کسب و کار و میزان امنیت آن از جمله مهم‌ترین شاخص‌های ارزیابی بانک‌ها برای سرمایه‌گذاری هستند، طوری که مدیران بانک‌ها، کسب و کارهای بزرگ‌تر را به کوچک‌تر ترجیح می‌دهند. شرکت‌های کوچک و جدید نزد بانک‌ها، هم از نظر فنی و هم از نظر جایگاهشان در بازار چندان معتبر نیستند و این امر ارزیابی‌های بانک‌ها را با مشکل مواجه می‌کند. از سوی دیگر بانک‌ها برای اعطای وام، متحمل هزینه بررسی، راهبری و پیگیری اعتبارات نیز می‌شوند، لذا اعطای وام‌های بزرگ‌تر نسبت به کوچک‌تر، برای بانک‌ها مقرون به صرفه‌تر است.

وی خاطر نشان کرد که در طی ۲ سال اخیر ۱۲ شتاب‌دهنده در حوزه زیست فناوری مانند: پرسیس ژن، زیست بنیان و ویژن دارو و ... با حمایت ستاد و مدیریت بخش خصوصی راه اندازی شد و این ستاد آمادگی لازم راه اندازی شتاب‌دهنده زیست فناوری برای ورود به عرصه کشاورزی و جانوری را نیز دارد.

ایشان شتاب‌دهنده را یک ساختار منسجم و مشخص در جهت حمایت و توسعه کارآفرینی نوآورانه و دانش‌بنیان عنوان نمود که یکی از اهداف آن کمک به کوتاه‌کردن روندهاست.

در ادامه دبیر توسعه زیست فناوری مدل انتخاب طرح فناورانه برای ورود به شتاب‌دهنده را در راستای اولویت‌های معاونت برشمرد. دکتر قانع پیش بینی نمود که تا پایان سال ۱۳۹۹ در کشور ۸ واکسن انسانی، ۱۷ واکسن دام و طیور، ۲۵ آنتی بادی ضد سرطان و ۱۰ تا ماده اولیه دارویی حاصل شود که در نهایت حدود ۳۷۵ میلیون دلار صرفه جویی ارزی صورت گیرد و برای ۸۳۰ نفر نیز اشتغال ایجاد گردد.

دکتر جدی تهرانی رئیس کارگروه پزشکی ستاد توسعه زیست فناوری هم در این نشست بر ایرانیزه شدن مدل‌های شتابدهی و کسب و کار نوین اشاره نموده و بیان داشتند جنس تدریس در دانشگاه‌ها باید مبتنی بر بحث‌های اقتصادی و اهمیت آن‌ها باشد که این امر فرآیند اشتغال آینده‌ی دانشجویان کارآفرین را کلید خواهد زد. ▶

دکتر مصطفی قانعی حضور جدی دانشگاه‌ها در این عرصه با توجه به ارزش افزوده زیاد داروهای زیست فناوری در مقایسه با داروهای معمول و تکنولوژی بالای تولید آن‌ها را خواستار و حمایت مدیران اجرایی و صنعتی استان را با توجه به ویژگی‌های شاخص استراتژیک استان گیلان ستودنی برشمرد.

دبیر ستاد توسعه زیست فناوری حضور استان گیلان در عرصه داروهای انکولوژی را با توجه به ظرفیت دارویی استان که برخوردار از حضور شرکت‌های توانمندی مانند سبحان انکولوژی، کاسپین تامین و ... می‌باشد را مثبت ارزیابی نموده و با توجه به پتانسیل‌های موجود لزوم استقرار شتاب‌دهنده داروهای بیوتکنولوژی را نقطه عطفی جهت بودجه‌ریزی بر اساس اقتصاد زیستی در مقایسه با اقتصاد نفتی بیان داشت.

قانعی درباره مدل سرمایه‌گذاری جسورانه که در شتاب‌دهنده‌ها به کار می‌رود گفت: مدل سرمایه‌گذاری جسورانه واسطه‌ی مالی میان موسسات سرمایه‌گذار اصلی و شرکت‌های به سرعت در حال رشد نوآوری-محور است. عموماً موسسات سرمایه‌گذار اصلی، بعنوان شریک با مسئولیت محدود (Limited Partner) عمل می‌نمایند و VC نقش شریک مدیریتی (General Partner) را ایفا می‌کند و مسئولیت فعالیت‌هایی که از طریق منابع مالی انجام می‌شود را عهده‌دار است.

دبیر ستاد توسعه زیست فناوری با اشاره به اینکه برتری شرکت‌های کوچک و متوسط نسبت به شرکت‌های بزرگ‌تر، در شیوه عملکرد سازمانی آن‌هاست گفت: شرکت‌های کوچک انعطاف پذیرترند، نسبت به تغییرات خارجی از خود واکنش نشان می‌دهند و از ارتباطات داخلی کارآمدتری برخوردارند. لیکن از بُعد مدیریتی و فنی و کمبود منابع مالی با مشکل مواجهند. عموماً این شرکت‌ها در دستیابی به منابع تامین مالی از طریق وام‌های بانکی و سایر کانال‌های سنتی تامین مالی موفق نیستند زیرا اندازه



(جواد طغیانی)

## تولید اتانول از کاه برنج از طریق فرایند هم‌زمان ساکاریفیکاسیون و تخمیر حالت جامد

محلول ۰/۵ مولار کربنات سدیم به مدت ۳، ۵ و ۱۰ ساعت انجام شده و اثر آن بر پارامترهای مختلف مانند مورفولوژی ساختاری و ترکیبات مطالعه شده‌است. علاوه بر این، تأثیر زمان واکنش SSSF، میزان بارگذاری آنزیمی و بارگذاری جامد بر بازده تولید گلوکز و اتانول بررسی شده‌است.

بیشترین غلظت قند ۸۹/۲ گرم در لیتر بوده که پس از هیدرولیز با ۱۰ FPU در گرم کاه، مدت زمان پیش‌تیمار ۱۰ ساعت و ۱۵ درصد وزنی بار جامد به دست آمده‌است. همچنین بیشترین میزان اتانول و بازده فرایند SSSF، به ترتیب برابر با ۹۹/۴ گرم در لیتر و ۸۹/۵ درصد بوده که در مدت زمان واکنش ۷۲ ساعت، ۲۰ FPU در گرم کاه و در بارگذاری جامد ۳۰ و ۱۵ درصدی به دست آمده‌است.

با توجه به نوآوری این پژوهش، مقدار آنزیم پایین یعنی ۲/۵ و ۵ FPU در گرم کاه، پس از ۱۲۰ ساعت تخمیر و در بارگذاری جامد ۳۰ درصدی، موجب تولید اتانول با غلظت ۶۶/۳ و ۹۰/۹ گرم در لیتر شده‌است.

همچنین در این مطالعه جهت ایجاد ارزش افزوده و تکمیل چرخه تولید، ارزیابی ارزش غذایی مواد باقی‌مانده فرایند SSSF به‌عنوان غذای دام، از لحاظ محتوای چربی و پروتئین، مورد توجه واقع شده‌است. ▽

یکی از چالش‌های موجود در تولید اتانول زیستی با بازدهی بالا از ضایعات لیگنوسلولزی، غلظت پایین قندهای قابل تخمیر بعد از هیدرولیز آنزیمی است. اخیراً برخی از محققین دانشگاه صنعتی اصفهان موفق شدند از ضایعات لیگنوسلولزی و با استفاده از قارچ *Mucor indicus*، توسط دو فرایند هم‌زمان ساکاریفیکاسیون و تخمیر حالت جامد در مقدار آنزیم کم، اتانول زیستی با غلظت بالا تولید کنند.

اتانول زیستی مبتنی بر مواد لیگنوسلولزی، به‌عنوان منبع انرژی تجدیدپذیر محسوب می‌شود که چالش‌های فراوانی در فرایند آن وجود دارد.

برای به‌دست آوردن اتانول با غلظت بالا، هیدرولیز آنزیمی و تخمیر باید در مقدار مواد جامد بالا (بیشتر از ۱۵ درصد) انجام شود. این روش مزایای فراوانی از جمله مصرف آب پایین‌تر، انرژی کمتر و هزینه‌های سرمایه‌گذاری و عملیاتی پایین‌تر دارد. اما افزایش بارگذاری مواد جامد می‌تواند بازده تولید اتانول را کاهش دهد. بنابراین تولید اتانول با غلظت و بازده بالا و در مقدار آنزیم کم، همچنان دارای چالش‌های فراوانی است.

در این پژوهش که نتایج آن در قالب یک مقاله علمی بین‌المللی منتشر گردیده‌است، خانم مریم مولوردی و همکارانش موفق شدند از کاه برنج اتانول زیستی با غلظت بالا تولید کنند.

در این پژوهش، برای بهبود بازدهی فرایند، یک تیمار کاه برنج با

۱. میزان سلولاز مورد نیاز برای آزادسازی ۱ میکرومول انتهای کاهنده از زنجیره سلولوزی

(جواد طغیانی)

## میکرو رئاکتور نیمه صنعتی تولید بیودیزل از روغن پسماند خوراکی

مورد توجه قرار گرفته است. به عنوان مثال، استفاده از میکرو رئاکتورها موجب افزایش میزان تولید و غلبه بر محدودیت‌های انتقال جرم در فرایند انتقال می‌شود.

در این پژوهش که نتایج آن در قالب یک مقاله علمی بین‌المللی منتشر گردیده است، آقای مجید محدثی و همکارانش موفق شدند با استفاده از کاتالیست همگن پتاسیم هیدروکسید، روغن پسماند خوراکی (WCO) را طی فرایند ترانس‌استریفیکاسیون در یک میکرو رئاکتور در مقیاس پایلوت نیمه‌صنعتی، به بیودیزل تبدیل کنند. میکرو رئاکتور مورد مطالعه در این پژوهش دارای ۵۰ لوله با قطر ۰/۸ میلی‌متر است که برای تولید ۵ لیتر بر ساعت بیودیزل استفاده شده است.

محصول نهایی با استانداردهای موجود مانند ASTM D۶۷۵۱ مقایسه شده و تطابق خوبی نشان داده شده است. با توجه به اهمیت تولید سوخت‌های زیستی مانند بیودیزل در مقیاس‌های بزرگ‌تر، امید است با حمایت‌های دولتی و انجام مطالعات بیشتر، ادامه این نوع مطالعات در مقیاس صنعتی نیز اجرا شود. ▀

افزایش مصرف نفت، کاهش منابع سوخت فسیلی و تشدید آلودگی محیط‌زیست، موجب افزایش تولید انرژی از منابع تجدیدپذیر شده است. اخیراً برخی از محققین دانشگاه کرمانشاه موفق شدند تولید بیودیزل از روغن پسماند خوراکی و با استفاده از کاتالیست همگن را در میکرو رئاکتور نیمه‌صنعتی مورد مطالعه قرار دهند.

سوخت‌های زیستی یکی از منابع تجدیدپذیر در جهان محسوب شده و معمولاً برای تولید برق یا حرارت استفاده می‌شوند. طبق آمار جهانی، تا سال ۲۰۳۰ سوخت‌های زیستی ۴ تا ۷ درصد کل مصرف انرژی در جهان را تشکیل می‌دهند.

بیودیزل می‌تواند از طریق واکنش ترانس‌استریفیکاسیون تری‌گلیسیرید با الکل تولید شود. هزینه‌ی بالا و کمبود روغن خوراکی یکی از معایب تولید بیودیزل است. بنابراین استفاده از روغن‌های پسماند خوراکی و برطرف‌نمودن مشکلات فرایندی آن، یک راه جایگزین و مقرون‌به‌صرفه برای تولید بیودیزل محسوب می‌شود. هر دو نوع کاتالیست همگن و ناهمگن برای تولید بیودیزل استفاده می‌شود، اما کاتالیست‌های همگن به دلیل کارایی بالاتر و زمان واکنش کوتاه‌تر بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

از سوی دیگر، به‌منظور بهبود فرایند تولید بیودیزل و به دلیل مزایای زیست‌محیطی و اقتصادی، فناوری‌هایی در مقیاس میکرو



## طرح تقسیم کار ملی زیست‌فناوری با رویکرد توسعه محور، دانشگاه را به صنعت پیوند می‌دهد.

(محمد مهدی مقدسیان)

تسهیلات از فناوریان حمایت می‌کند، افزود: در کنار آن تعداد قابل توجهی شتابدهنده نیز در کنار شرکت‌های دانش‌بنیان و بخش های صنعتی قرار ایجاد کردیم .

دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری با اشاره به توانمندی‌های دانشگاه صنعتی امیرکبیر پیشنهاد کرد این دانشگاه در ۳ حوزه بیوانفورماتیک، سامانه‌های پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر و داروهای آهسته‌رهایش می‌تواند وارد شود.

هم‌چنین در این نشست معاون دبیر ستاد توسعه‌ی زیست فناوری، دکتر رحیم سروری با تاکید بر اهمیت طرح تقسیم کار ملی زیست‌فناوری افزود: یکی از آفات امروز حوزه‌ی علم و فناوری در کشورما، غلبه تمرکز گرایی در حوزه‌ی پژوهش است که برنامه‌ریزی توسعه در کشور را مختل کرده‌است. تقسیم کار هدفمند ملی می‌تواند با رویکرد توزیع مسائل، متناسب با توان و مهندسی چیدمان منظم از توان متناسب با اقلیم، جمعیت، جغرافیا و ...، موجب گردد که فعالیت با بالاترین بهره‌وری انجام شود.

رییس دانشگاه صنعتی امیرکبیر با اشاره به توانمندی‌های دانشکده‌های مهندسی پزشکی، مهندسی شیمی، نساجی، پلیمر و پژوهشکده‌های مختلف این دانشگاه در حوزه‌ی زیست‌فناوری افزود: ما اعتقاد داریم که تحقیقات نباید صرفاً برای تحقیقات باشد و تجاری سازی یکی از محورهای راهبردی ما در دانشگاه صنعتی امیرکبیر است.

وی با اشاره به رتبه‌های علمی این دانشگاه خاطر نشان کرد: در حال حاضر این دانشگاه رتبه‌ی اول را در میان دانشگاه‌های مهندسی کشور دارد ضمن آنکه تعداد مقالات این دانشگاه ۴/۲ به ازای هر استاد است که این رشد کافی است و بیشتر علاقه‌مند هستیم که در حوزه‌های کاربردی‌تر زیست‌فناوری وارد شویم.

دکتر معتمدی با تاکید بر اینکه این نشست باید مقدمه‌ای برای حرکت‌های بزرگ در حوزه‌ی زیست‌فناوری باشد افزود: لازم است پروژه‌های اجرایی شده در راستای رفع نیازهای کشور باشد و به مرحله تجاری‌سازی برسد. ▽

▀ دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری با تاکید بر اینکه دانشگاه‌ها برای وارد شدن به حوزه‌ی زیست‌فناوری به عناوین منتشر شده از اولویت‌های این حوزه توجه کنند، گفت: در این راستا دانشگاه صنعتی امیرکبیر می‌تواند در حوزه های "بیو انفورماتیک"، "سامانه های پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر" و "داروهای آهسته‌رهایش" وارد شود.

دکتر مصطفی قانعی در نشست ستاد توسعه زیست‌فناوری در این دانشگاه، کسب ۳ درصد بازارهای جهانی زیست‌فناوری را براساس نقشه‌ی جامع علمی از اولویت‌های کشور در این زمینه نام برد و افزود: تاکنون یک درصد این سهم محقق شده که بخش عمده‌ی آن هم از طریق داروهای زیست‌فناوری است.

وی با اشاره به رتبه‌ی جهانی ایران در موضوع زیست‌فناوری، اظهار کرد: در این حوزه در حال پیشرفت هستیم.

قانعی با اشاره به توان داخلی کشور در این حوزه یادآور شد: زمانی که به مجموعه‌ی این توانمندی‌ها متمرکز می‌شویم، به این نتیجه می‌رسیم که نمی‌توان به صورت جزیره‌ای در این حوزه عمل کنیم از این رو با توجه به پتانسیل نیازمندی‌های مناطق مختلف کشور اقدام به تقسیم کار ملی کرده‌ایم.

وی با اشاره به حمایت‌های این ستاد از پایان‌نامه‌های کارشناسی ارشد و دکتری، فرصت‌های مطالعاتی و تشویق مقالات، خاطر نشان کرد: ولی برای توسعه‌ی فناوری نیاز به ابزارهای تشویقی داریم. به عنوان مثال اگر شرکتی فناوری را تولید کند آن و محصول دانش‌بنیان مشمول معافیت مالیاتی می‌شود فلذا نمی‌تواند این معافیت را در حوزه‌های دیگر هزینه کند، بلکه باید آن برای توسعه‌ی فناوری‌ها زیستی که ما تعیین کرده‌ایم سرمایه‌گذاری کند. دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری ادامه داد: از این رو اقدام به راه‌اندازی صندوق حمایت از سرمایه‌گذاری زیست‌فناوری کردیم که مجوزهای آن از بانک مرکزی و شورای عالی انقلاب فرهنگی صادر شده و بر اساس ارزیابی‌های صندوق نوآوری و شکوفایی، این صندوق بیشترین عملکرد را در این عرصه داشته‌است.

دکتر قانعی با بیان اینکه این صندوق در قالب VC و اعطای

قانعی با اشاره به توان داخلی کشور در این حوزه یادآور شد: زمانی که به مجموعه‌ی این توانمندی‌ها متمرکز می‌شویم، به این نتیجه می‌رسیم که نمی‌توان به صورت جزیره‌ای در این حوزه عمل کنیم از این رو با توجه به پتانسیل نیازمندی‌های مناطق مختلف کشور اقدام به تقسیم کار ملی کرده‌ایم.

سید حسن صدوق رئیس دانشگاه شهید بهشتی در این مراسم اظهار داشت: حوزه‌ی زیست‌فناوری جزء علوم پیشرو قلمداد می‌شود و به عنوان یک دانش میان‌رشته‌ای از جایگاه بسیار مهمی در عصر حاضر برخوردار است.

وی با اشاره به فعالیت‌های چشمگیر دانشگاه در حوزه‌ی زیست‌فناوری گفت: در این دانشگاه به پشتوانه‌ی برخورداری از اعضای هیات علمی متخصص، دانشجویان نخبه و مستعد در رشته‌های مرتبط با حوزه‌ی زیست‌فناوری، تجهیزات، زیرساخت‌ها و توانمندی‌ها طی سال‌های اخیر گام‌های موفق برداشته شده‌است.

دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری نیز در سخنانی عنوان کرد: ظرفیت‌های دانشگاه شهید بهشتی در حوزه‌ی علوم زیستی بسیار قابل توجه است و باید با ایجاد تعامل بین محققان رشته‌های مختلف، شبکه‌ای از اعضای هیات علمی در رشته‌های مرتبط با حوزه‌ی علوم زیستی ایجاد شود. ▽

به گزارش روابط عمومی ستاد توسعه زیست‌فناوری، دو تفاهم‌نامه در راستای توسعه‌ی زیست‌فناوری برای نیل به اهداف مشترک، تبدیل ایده به محصول و تجاری‌سازی و همچنین تأمین نیازهای اساسی کشور در حوزه‌ی زیست‌فناوری به امضای دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری دکتر مصطفی قانع و بابک شکری معاون پژوهشی و فناوری دانشگاه شهید بهشتی، رسید.

بر اساس این دو تفاهم‌نامه، آزمایشگاه افزایش بهره‌وری تولید در زیست‌فناوری و مرکز نوآوری دانشکده‌ی علوم و فناوری زیستی دانشگاه شهید بهشتی راه‌اندازی می‌شود.

به گفته‌ی دبیر ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری، این قرارداد با راه‌اندازی مرکز نوآوری، با هدف بهره‌مندی از ظرفیت‌های دانشگاه منعقد و در مرکز نوآوری نیز شرایط و زیرساخت‌های لازم برای تولید و همچنین تجاری‌سازی محصولات فراهم می‌شود.

دکتر مصطفی قانع در این نشست، کسب ۳ درصد بازارهای جهانی زیست‌فناوری را براساس نقشه‌ی جامع علمی از اولویت‌های کشور در این زمینه نام برد و افزود: تاکنون یک درصد این سهم محقق شده که بخش عمده‌ی آن هم از طریق داروهای زیست‌فناوری است.

وی با اشاره به رتبه‌ی جهانی ایران در موضوع زیست‌فناوری، اظهار کرد: در این حوزه در حال پیشرفت هستیم.

## همکاری ستاد توسعه‌ی زیست‌فناوری با دانشگاه شهید بهشتی

محمد مهدی مقدسیان





## بهبود شگفت آور زخم‌ها با پانسمان تولیدشده توسط محققان ایرانی

(سهراب محمدیان)

ساختار نانوفیبری حاوی کیتوسان، PVA و نشاسته که با روش الکتروریسی تولید شده برای استفاده در پانسمان زخم، مورد آزمایش قرار گرفت. این گونه استراتژی تولید بانداژ یعنی استفاده از کامپوزیت های الکتروسپان های نانوفیبری، بر روی افزایش سرعت بهبود زخم با استفاده از قابلیت های مثبت هر کدام از مواد زیستی سازنده ی این کامپوزیت تاکید دارد. یکی از نقاط قوت این نوع بانداژ، شباهت بالای آن با ساختار ماتریکس خارج سلولی است که باعث چسبیدن و رشد بهتر سلول ها می شود، از دیگر برتری های آن نیز می توان به ایجاد شبکه های درونی مانند ECM، نسبت بالای سطح به حجم، انعطاف پذیری بالا، منافذ زیاد با میزان قطر انتخابی، قطر فیبر انتخابی و همچنین بالا بودن میزان نفوذ اکسیژن اشاره کرد که باعث شده این ساختار برای استفاده در مهندسی بافت و همچنین ساخت انواع باند پانسمان بسیار مناسب باشد. همچنین قبلا ثابت شده است که کامپوزیت های نانوفیبری الکتروریسی شده که از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی، در کنار یکدیگر ایجاد می شوند، هم مشخصه های ذاتی بالای زیستی مواد طبیعی و هم مشخصه های مقاومت مکانیکی و تجزیه پذیری پایین مواد سنتتیک بیوپلیمری را به همراه دارند.

پوست به عنوان بزرگترین عضو بدن و همچنین سد حفاظت کننده از انسان در مقابل تغییرات محیطی و آسیب های ناشی از آن، یکی از مهم ترین عضوهای بدن شناخته می شود. پوست وظایف مهمی در تنظیم هوموستازی و محافظت در برابر میکروارگانیسم های بیماری زا دارد؛ بنابراین زمانی که پوست دچار آسیب می گردد باید بلافاصله بر اساس نوع جراحت، با یک پوشش مناسب پانسمان گردد. یک پانسمان ایده آل بایستی بتواند مترشحه از زخم را به خوبی در خود جذب نموده، همچنین بتواند ناحیه زخم را مرطوب نگه دارد؛ تا زخم به سرعت خشک نشده و جای زخم باقی نماند. بانداژ ایده آل باید از مواد غیر سمی ساخته شده باشد، غیر حساسیت زا باشد و بتواند با سلول های بدن بیمار سازگاری بالایی داشته باشد. علاوه بر آن دارای قابلیت ضد باکتریایی باشد تا سرعت فرآیند درمان زخم را افزایش دهد. در سال های اخیر در رابطه ی مواد نانوفیبری الکتروریسی بر پایه ی پلیمرهای زیستی، به علت شباهت زیاد با ماتریکس خارج سلولی (ECM)، به صورت گسترده ای مورد توجه تفحص قرار گرفته اند. در این تحقیقات که توسط محققان کشورمان انجام شده است،

نشاسته کاندیدای مناسبی جهت استفاده در پزشکی زیستی و پانسمان زخم باشد. همچنین مطالعات انجام شده در این تحقیقات نشان می‌دهد که افزودن نشاسته به این کامپوزیت باعث افزایش قابلیت جذب آب و فعالیت بیولوژیکی کیتوسان خواهد شد.

در این تحقیقات مواد سازنده‌ی بافت نانوفیبری ضد باکتریای PVA و کیتوسان به همراه نشاسته، با استفاده از تکنیک الکتروریسی تولید شد تا در پانسمان زخم مورد استفاده قرار گیرد.

در این مرحله، مورفولوژی متریال‌های نانوفیبر تهیه شده همراه با میانگین قطر فیبرها و همچنین تناوب قطری فیبرها نیز با میکروسکوپ‌های SEM و AFM بررسی شد. میزان تخلخل، میزان انتقال بخارات آب (WVTR) و میزان جذب آب ساختار تولید شده به دست آمده و همانند مشخصه‌های شیمیایی ساختار نانوفیبرها با FTIR آنالیز شدند. سازگاری زیستی و اثر ترمیم زخم نانوفیبرهای تهیه شده نیز در حالت *in vitro* تست شد و اثر سیتوتوکسیتی و محاسبه MTT<sup>۱</sup> و اثر ضد باکتریایی نیز صورت پذیرفت.

### نتایج آزمایش

مواد سازنده‌ی پانسمان یعنی PVA، کیتوسان و نشاسته قابلیت جذب آب و تخلخل پذیری بالایی نشان دادند. همچنین این مواد قابلیت خوبی در تبادل بخارات آب را داشتند و در شرایط خشک و مرطوب نیز حالت تحرک پذیری و انعطاف خود را به خوبی حفظ کردند.

محاسبات MTT نشان می‌دهند که این ساختار جدید تولید شده باعث رشد و تکثیر بسیار بالای سلولی می‌شوند و در نتیجه سازگاری زیستی این مواد برای مصارف پانسمان زخم را تایید می‌کند. به علاوه مواد سازنده، خاصیت ضد باکتریایی خوبی در مقابل باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی نشان داده‌اند.

بر اساس مطالعات *in vitro* نیز همکاری نشاسته با کیتوسان باعث افزایش سرعت ترمیم زخم شده‌است زیرا هم باعث مهاجرت سلول‌ها به ناحیه شکاف زخم می‌شود و هم باعث افزایش رشد سلول‌های آن ناحیه می‌گردد.

بر اساس نتایج ذکر شده این پانسمان ساخته شده توسط محققان ایرانی، به طور چشمگیری از زخم در برابر رشد باکتری و عفونت محافظت می‌کند، باعث تنفس مناسب زخم شده و ترشحات زخم را به خوبی جذب خواهد کرد.

محققان کشورمان در مطالعات آینده‌ی خود به جزئیات عملکرد این پانسمان در شرایط *in vivo* می‌پردازند.

۱. آزمایش MTT یک آزمایش رنگی برای ارزیابی فعالیت متابولیک سلولی است.

### کیتوسان

کیتوسان یک بیوپلیمر پلی ساکاریدی طبیعی است که در فرآیند دآسیله شدن کیتین ایجاد می‌شود. کیتوسان به خاطر قابلیت‌هایی همچون سازگاری زیستی، زیست‌تخریب‌پذیری، غیر سمی بودن، خواص آنتی‌باکتریال، تقلید مورفولوژی و عملکرد گلیکوز آمینو گلیکان‌های (GAGs) موجود در ماتریکس خارج سلولی و مشخصه‌های هموستاتیک، در زمینه‌های مهندسی بافت و پانسمان استفاده‌های فراوانی دارد.

همچنین گزارش‌هایی مبنی بر فعال شدن ماکروفاژها توسط کیتوسان و افزایش درمان زخم، وجود دارد. در کنار این مشخصه‌ها کیتوسان باعث توسعه‌ی ساخت گرانوله‌شدن بافت و ساخت کلاژن فیبروبلاست‌ها با وادار کردن پلی مورفو نوکلئارها (PMNs) در سطوح اولیه‌ی درمان زخم می‌شود. کیتوسان همچنین تاثیر مثبتی در

میزان فرآیند پوشش زخم با بافت پوششی و یا تبدیل کردن آن به بافت پوششی (re-epithelialization) و بازسازی دارد. حال موضوع زمانی جالب‌تر می‌شود که بدانیم اثرات شگفت‌انگیز کیتوسان هنگام اتصال عرضی با پلیمرهای سنتتیک دیگر، مانند PVA، افزایش چشم‌گیری پیدا می‌کند.

### PVA

(PVA) (Poly (vinyl alcohol) نوعی پلیمر حلال در آب، زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگار و مورد استفاده در مهندسی بافت و پانسمان زخم می‌باشد. PVA به علت قابلیت بالا در الکتروریسی، پلیمرهای طبیعی را در فرآیند الکتروریسی حمایت می‌کند.

### نشاسته (Starch)

نشاسته یک پلیمر از جنس کربوهیدرات است که ۲۰ الی ۳۰ درصد آن از آمیلوز و ۷۰ الی ۸۰ درصد آن از آمیلوپکتین ساخته شده‌است. این ماده ویژگی‌های مثبت متعددی دارد که از جمله آن می‌توان به سازگاری زیستی، زیست‌تخریب‌پذیری، فراوانی زیاد، غیر سمی بودن و صرفه‌ی اقتصادی اشاره کرد این ویژگی‌ها باعث شده که





Microfluidic  
Processor

## بیوسنسورها، آینده تشخیص طبی

(امیرحسین گلستانی)

بیولوژیک موجود در خون بیمار، می‌تواند به شناسایی سرطان پروستات بپردازد. این روش بر پایه آیتامر DNA حساس به PSA طراحی و اجرا شده‌است. تمرکز این تیم تحقیقاتی بر روی تشخیص زودهنگام و درمان سرطان می‌باشد. کریمی در این باره می‌گوید: روش‌های نوین به کار برده شده در علم زیست‌فناوری بسیار دقیق است. طراحی و تولید نانوحسگرهای زیستی از جمله جدیدترین این تکنیک‌ها محسوب می‌شود و این گروه تحقیقاتی نیز از آن در جهت پیشبرد اهداف خود استفاده می‌کند.

### تشخیص سرطان؟ چگونه؟

اساس کار این بیوسنسور نشر نور فلورسانس است. آیتامرهای اختصاصی که در ساخت این حسگر به کار رفته، در صورت وجود پروتئین PSA در نمونه، با آن برهمکنش کرده و تشکیل کمپلکس می‌دهد. PSA در واقع آنتی ژن اختصاصی پروستات می‌باشد. مقدار کم آن در خون هر مرد سالمی مشاهده می‌شود اما افزایش آن نشان‌دهنده‌ی سرطان پروستات است. با تشکیل کمپلکس آیتامر- PSA شاهد نور فلورسانس خواهیم بود. پس از آن مقدار کمی PSA با استفاده از نمودار استاندارد تهیه شده، تخمین زده می‌شود.

این گونه تحقیقات در جهان از جمله تحقیقات نوین و با دقت بالا می‌باشد. بیوسنسورها قادر به تشخیص بیماری‌های ژنتیکی، متاسیون، تغییرات ژنومی و اپی‌ژنتیکی قبل از ایجاد بیماری هستند. مراحل تحقیقاتی این گونه پروژه‌ها معمولاً هزینه‌بر است اما تجاری‌سازی و تولید آن‌ها از نظر اقتصادی بسیار مقرون به صرفه خواهند بود.

حسگر زیستی تولیدشده در تمام سطوح آزمایش و بررسی شده و کارایی آن در سطح بالینی نیز تایید شده‌است. برتری این تکنیک نسبت به شیوه‌های قبلی و روش‌های رایج فعلی، سرعت و دقت بالای آن و همچنین کاهش هزینه‌ها می‌باشد؛ به طوری که استفاده از نانوحسگر زیستی تشخیص سرطان پروستات بیش از ۲۰۰ برابر حساسیت بیشتری نسبت به دیگر روش‌ها دارد. علاوه بر آن، این سنسور قادر است در مدت ۱۲ دقیقه، سرطان پروستات را بر اساس نمونه‌های خونی بیماران تشخیص دهد. حسگر ساخته‌شده توسط این تیم تحقیقاتی با شماره ۹۲۹۹۷، در اداره کل شرکت‌ها و مالکیت صنعتی ایران، ثبت اختراع شده‌است. ▀

با پیشرفت زیست فناوری، بیوسنسورها جایگاه خود را در حوزه‌های مختلف علوم زیستی گسترش دادند. امروزه از سنسورهای زیستی در زمینه‌هایی همچون داروسازی، تحلیل محیطی، صنایع شیمیایی و صنایع غذایی استفاده می‌شود. اما مهم‌ترین کاربرد آن‌ها در علوم آزمایشگاهی و بررسی‌های پزشکی است. بیوسنسورهای تشخیص قند خون یا تعیین گروه خونی از جمله مثال‌های آشنایی هستند که به طور معمول با آن‌ها سروکار داریم. بیوسنسورها با سرعت بالای خود در تشخیص، باعث سهولت در تشخیص، امکان عملکرد سریع‌تر و کاهش هزینه‌ها را در پی خواهند داشت. محققان و پژوهشگران زیادی در تمامی کشورها در جهت توسعه‌ی بیوسنسورها می‌کوشند و سعی دارند این حسگرهای زیستی را جایگزین روش‌های زمانبر و پرهزینه‌ی سنتی کنند. محققان کشورمان نیز از این قائله مستثنی نبوده و خبر موفقیت آنان در تولید بیوسنسورها و نانوبیوسنسورها هرروزه به گوش می‌رسد. از جمله موفقیت‌های کشور در زمینه حسگرهای زیستی، تولید سنسور تشخیص سرطان پروستات در ۱۲ دقیقه است.

### سرطان پروستات، تهدید جدی سلامت مردان

بروز سرطان در پروستات مشکلات فراوانی را برای بیمار به وجود می‌آورد. پروستات غده‌ای در دستگاه تناسلی مردان بوده و نقش مهمی در بارورسازی نهایی تخمک ایفا می‌کند. بروز سرطان در پروستات مشکلات فراوانی را با خود به همراه دارد. با گسترش سلول‌های سرطانی، امکان مهاجرت آن‌ها به بخش‌های دیگری به غیر از پروستات وجود دارد. این بیماری در مراحل پیشرفته‌ی خود باعث بروز اختلالاتی همچون مشاهده‌ی خون در ادرار، درد ناحیه لگن و مشکل در ادرار کردن خواهد شد. همچنین کاهش گلبول‌های قرمز خون در بدن از دیگر مشکلات پیش رو خواهد بود. بنابراین تشخیص به موقع سرطان پروستات از اهمیت بالایی برخوردار است.

### نانوحسگر زیستی تشخیص سرطان پروستات

در همین زمینه دکتر فرخ کریمی، عضو هیئت علمی گروه زیست‌شناسی دانشگاه مراغه، به همراه تیم تحقیقاتی خود در طی ۲ سال تحقیقات، موفق به طراحی شدند که با آنالیز مواد



خصوصی و حمایت ستاد توسعه زیست فناوری معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری، به عنوان اولین شتاب‌دهنده محصولات تشخیصی IVD کشور، با حضور اعضای ستاد توسعه زیست فناوری و متخصصین حوزه پزشکی آغاز به کار کرد.

بهروز تهرانی مدیرعامل شرکت دانش‌بنیان پیشتاز طب در گفت‌وگو با روابط عمومی ستاد توسعه زیست فناوری تاکید کرد: چشم‌انداز سیناپس، تبدیل شدن به پربازده‌ترین شتاب‌دهنده پلتفرم‌های IVD در خاورمیانه تا پنج سال آینده است. وی در ادامه با اشاره به اینکه ماموریت سیناپس، جبران خلا تکنولوژیک حوزه‌های مختلف محصولات IVD و ورود محصولات و خدمات فناورانه به بازار داخل و خارج کشور است گفت: سیناپس در مسیر سند ملی زیست‌فناوری، در جهت اشتغال‌زایی فارغ‌التحصیلان علوم زیستی کشور حرکت می‌کند و نیروهای متخصص را از میان ایرانیان خارج کشور جذب می‌کند و هم‌چنین با بهره‌گیری از مربی‌گری (Mentorship) فرایندهای طراحی تولید و تجاری‌سازی را با دقت بالاتری پیش خواهد برد.

در دنیای امروز سرعت پیشرفت و توسعه فناوری‌های تشخیص پزشکی با سرعت پیشرفت فن‌آوری‌های کامپیوتری قابل مقایسه است. در کشور ما، با وجود شمار قابل توجهی از دانش‌آموختگان، فناوران و ایده‌پردازان جوان، ظرفیت با ارزشی برای پیاده‌سازی فن‌آوری‌های تشخیصی (IVD) منطبق با مدل‌های موفق جهانی وجود دارد. با این وجود، اکوسیستم و بستر طراحی، تولید و تجاری‌سازی پروژه‌های نوآورانه IVD ناهموار و پر چالش بوده که نتیجه آن سهم ناچیز محصولات داخلی از بازار کشور و صادرات است. در مسیر تبدیل ایده به محصول قابل ارائه به بازار IVD، عدم شناخت صحیح و واقعی از ساختار و نیاز بازار و مشتری، قوانین، استانداردها و الزامات حاکم بر بازار داخلی و بین‌المللی و مهم‌تر از همه نبود زیر ساخت‌های مالی و سرمایه‌گذاری از جمله چالش‌های پیش‌روی تیم‌های نوپا است. این وضعیت، لزوم ایجاد ساختارهای حمایت محور که محلی برای تلاقی و نزدیک‌تر شدن صاحبین ایده و سرمایه‌گذاران است را دوچندان می‌کند. در پاسخ به وضعیت موجود، شتاب‌دهنده سیناپس با سرمایه‌گذاری بخش

## افتتاح اولین شتاب‌دهنده محصولات تشخیصی IVD کشور (سیناپس)

محمد مهدی مقدسیان



# نقشه‌ی جامع محصولات دارویی تأیید شده توسط FDA

(نگین سعیدی)

راندمان بالایی در انتقال محصول رسیدند. در سال ۱۹۵۲، فناوری اسپانسونول برای اولین بار، آزادسازی پیوسته‌ی ۱۲ ساعته را تحقق بخشید. چهار سال بعد، توسعه‌ی افشانه‌های استنشاقی تحت فشار به نقطه آغاز سیستم‌های تحویل داروی استنشاقی بدل شد. در سال ۱۹۷۹ پچ‌های پوستی وارد بازار شدند. با ورود به نسل دوم، تمرکز اصلی روی نانوداروها و سیستم‌های تحویل هوشمند قرار گرفت. با این وجود، اگرچه سیستم‌های دارورسان نسل دوم (۲۰۱۰-۱۹۸۰) (مثلاً لیپوزوم‌ها، نانوذرات، میکروسفر و تحویل ژن) توجه زیادی را به خود جلب کردند، اما تا به امروز محصولات بسیار محدودی را به بازار عرضه کرده‌اند. لیپوزوم دوکسیلدر سال ۱۹۹۵ به عنوان اولین نانودارو معرفی شد. در سال ۲۰۰۵ آبرازان، اولین سیستم نانوفناوری تحویل داروی هدفمند، وارد بازار شد. موفقیت تجاری دارورسان‌ها همواره طرفداران زیادی را به سوی خود جذب کرده‌است.

از سوی دیگر، تصویب قانون رقابت در قیمت دارو و اعطای حق امتیاز در سال ۱۹۸۴ باعث آغاز رقابت بین شرکت‌های دارویی برند و ژنریک شد. پس از آن، فرایندی تحت عنوان "بررسی مختصر تجویز داروی جدید" برای بررسی و تأیید محصولات دارویی ژنریک، مقرر شد. مطابق این فرآیند، تولیدکنندگان داروهای ژنریک می‌بایست، معادل بودن داروهای خود با داروهای برند را تضمین کنند. در طی

در مسیر تحقیق و توسعه در صنعت دارو، فرآورده‌های مولکولی جدید (NMES) و شیوه‌های جدید مصرف دارو نقش مهمی برای داروهای جدید ایفا می‌کنند. در سال‌های اخیر، فاصله‌ی آشکاری بین میزان تولید و هزینه‌های تحقیق و توسعه وجود داشته‌است، زیرا تولید فرآورده‌های مولکولی جدید همواره زمان بر بوده‌است. هزینه‌های توسعه‌ی این فرآورده‌ها با میانگین قابل توجه ۱۳/۴ درصد در سال رو به افزایش است. با این حال، میزان موفقیت آن‌ها در آزمایش‌های بالینی حدود ۱۰ درصد بوده است. در سال ۲۰۱۷ تنها ۴۶ فرآورده مولکولی جدید توسط اداره‌ی غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تأیید شد. هزینه‌های بالای تحقیق و توسعه و خروجی کم، بسیاری از شرکت‌های دارویی را به سمت سیستم‌های تحویل دارویی پیشرفته سوق داده‌است. هزینه‌های تحقیق و توسعه‌ی فرمولاسیون‌های جدید بسیار پایین‌تر از فرآورده‌های جدید است. به علاوه، محصولات دارویی فعلی به علت حلالیت پایین و پایداری و هدف‌گذاری ضعیف، عملکرد بالینی مطلوبی ندارند. در نتیجه، روش‌های مصرف و سیستم‌های تحویل دارویی نوینی توسعه یافته‌اند تا کارایی بالینی داروها را ارتقا بخشیده و ضمن کاهش سمیت، رضایت بیماران را بهبود دهند. علاوه بر این، سیستم‌های دارورسانی جدید می‌توانند طول عمر فرآورده‌های مولکولی جدید را به مقدار زیادی افزایش دهند.

سال	سیستم دارورسانی
۱۹۵۳	اولین سیستم رهایش آهسته با نام تجاری Spansule™
۱۹۵۶	اولین سیستم افشانه استنشاقی تحت فشار
۱۹۶۹	اولین سیستم پودر خشک استنشاقی
۱۹۷۹	اولین پچ پوستی با نام تجاری Scop™
۱۹۸۲	اولین انسولین نوترکیب انسانی با نام تجاری Humulin R™
۱۹۸۴	اولین میکروسفر زیست‌تخریب‌پذیر با نام تجاری vivitrol
۱۹۸۶	اولین میکروسفر تزریقی با نام تجاری Decapeptyl™
۱۹۸۹	اولین پمپ اسمزی فشاری - کششی با نام تجاری Procardia XL™
۱۹۹۵	اولین لیپوزوم با نام تجاری Doxil™
۲۰۰۵	اولین نانوذره با نام تجاری Apraxan™
۲۰۰۶	اولین گیاه دارویی تأییدگرفته از FDA با نام تجاری Veregen™
۲۰۱۵	اولین داروی تولید شده با چاپ سه بعدی با نام تجاری Spritam™
۲۰۱۷	اولین داروی ژن‌درمانی با نام تجاری Kymriah™
۲۰۱۷	اولین داروی دیجیتالی با نام تجاری Abilify MyCite

این دوره، داروهای ژنریک روند رو به رشدی داشتند؛ با این حال داروهای برند به دلیل مزایای فراوان، همچنان به توسعه‌ی خود ادامه دادند. از دهه‌ی ۱۹۹۰، بین حفاظت از حق امتیاز داروهای جدید و ورود داروهای ژنریک، تعادل برقرار شد. سازمان غذا و

داروها تغییر و تحول چشم‌گیری را در ۶۰ سال گذشته پشت سر گذاشته‌اند. سیستم‌های تحویل دارویی نسل اول (۱۹۸۰-۱۹۵۰) (به عنوان مثال، داروهای دهانی با رهایش پایدار(آهسته رهش)، داروهای استنشاقی و پچ‌های پوستی) به سرعت پیشرفت کرده و به

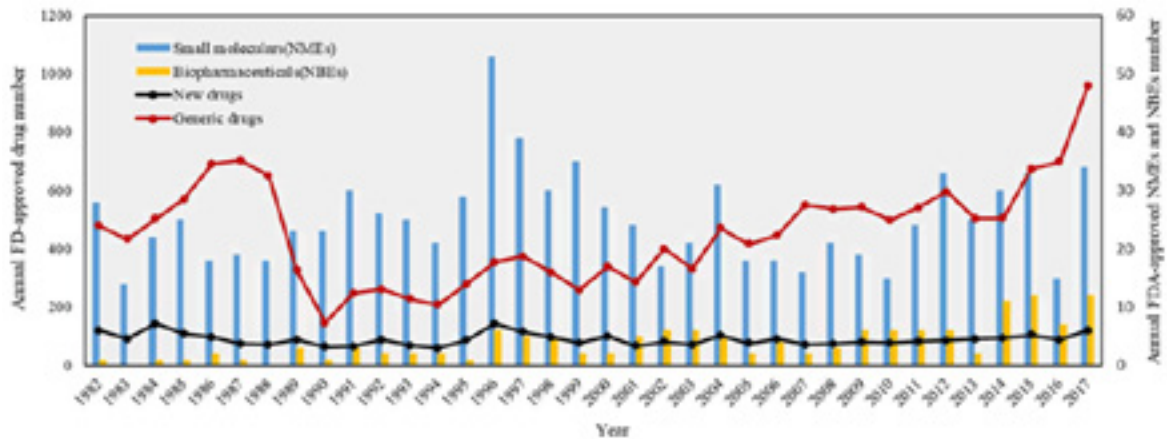
این فرآورده‌ها نیازهای بالینی‌ای را پاسخ می‌گفتند که تاکنون نادیده گرفته شده بودند. همچنین امروزه ژن‌درمانی و سلول‌درمانی توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده‌اند و اولین ژن‌درمانی (Kymriah) توسط FDA تأیید شده‌است.

منحنی تأییدیه سالیانه محصولات دارویی ژنریک از سال ۱۹۸۲ روند افزایشی قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. در سال ۱۹۸۸، چهار سال پس از تصویب اصلاحات Hatch Waxman درباره داروهای ژنریک، منحنی به اوج خود رسید. با این حال، تعداد تأییدیه‌های داروهای ژنریک از سال ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۰ به شدت کاهش یافت. بعد از ۱۹۹۰ تعداد داروهای تأیید شده به سطح پایداری بازگشت. پس از سال ۲۰۱۴، محصولات دارویی ژنریک رشد چشم‌گیری داشتند که احتمالاً با افزایش مشکلات در زمینه تحقیق و توسعه داروهای جدید و کنترل هزینه‌های دارو مرتبط است. علاوه بر این، اعطای امتیاز داروهای بیولوژیک نیز باب جدیدی به سوی داروهای بیوسیمیلار گشود. در سال ۲۰۱۵ اولین داروی بیوسیمیلار (Zarxio) توسط FDA تأیید شد. از سال ۲۰۱۷، در مجموع ۱۰ بیوسیمیلار دیگر نیز تأیید شده است. علاوه بر این، FDA در ماه جولای ۲۰۱۸ به منظور کمک به توسعه بیشتر کارایی این داروها، اقدام به انتشار برنامه عملکردی آن‌ها کرد. داروهای جدید نسبت

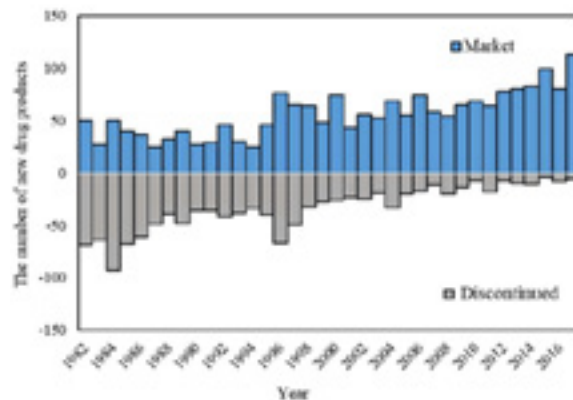
داروی ایالات متحده تاکنون ۳۴۶۷۳ محصول دارویی از جمله ۱۱۴ نوع مسیر مصرف و ۱۶۹ روش مصرف را تأیید کرده‌است. با کمک یک نقشه مرجع محصولات، بررسی‌های بیشتری در زمینه توسعه سیستم‌های تحویل دارویی پیشرفته، از جمله داروهای دهانی آهسته‌رشد، استنشاقی، پیچ‌های پوستی و سیستم‌های تحویل دارو تزریقی پیچیده قابل انجام خواهد بود.

### بررسی محصولات دارویی

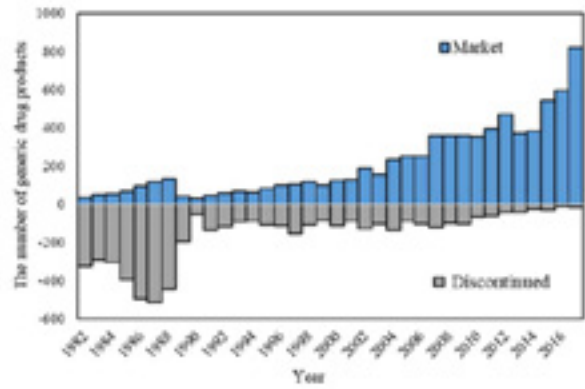
تا سال ۲۰۱۷، مجموعاً ۳۴۶۷۳ دارو توسط FDA تأیید شده‌اند. تأییدیه‌های جدید دارویی شامل فرآورده‌های مولکولی جدید، ترکیبات فعال، شیوه‌ی مصرف، ترکیب دارو، فرمولاسیون و علائم آن‌ها می‌شوند که روند نسبتاً پایداری را در این دوره نشان می‌دهند. اوج تأییدیه‌های جدید دارویی در سال ۱۹۹۶ بود، که احتمالاً با آزاد شدن هزینه‌ی داروهای تجویز شده برای مصرف‌کننده که در سال ۱۹۹۲ قانونی شد، مرتبط است. پس از تأیید اولین داروی زیستی (Humulin R) در سال ۱۹۸۲، تعداد این داروها رشد قابل توجهی داشته است. در سال ۲۰۱۷، فرآورده‌های جدید بیولوژیکی که توسط مرکز تحقیق و ارزیابی داروهای بیولوژیک تأیید شد، تقریباً یک چهارم فرآورده‌های مولکولی جدید را به خود اختصاص می‌داد.



(a)



(b)

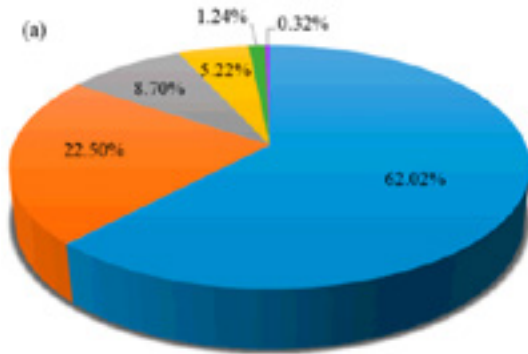


(c)

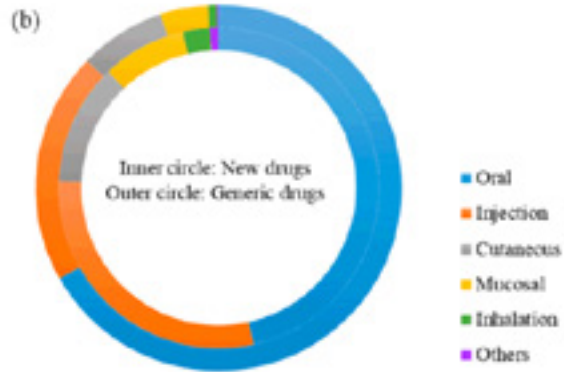
تصویر ۱: (a) محصولات دارویی تأیید شده توسط FDA (تعداد داروهای وارد شده به بازار و جمع‌آوری شده) (C) تعداد داروهای ژنریک وارد شده به بازار و جمع‌آوری شده

### توزیع فرمولاسیون‌ها

به‌طور کلی، مصرف خوراکی نسبت به سایر روش‌ها از انعطاف‌پذیری بیشتری برخوردار است. درحالی که مصرف استنشاقی



به داروهای ژنریک از طول عمر بیشتری برخوردار هستند، زیرا داروهای ژنریک در مراحل اولیه احتمال بیشتری برای خروج از بازار دارند. این داروها به دلایل مختلفی از جمله عدم ایمنی، عوارض



تصویر ۲: (A) توزیع روش‌های تحویل داروهای تأیید شده توسط FDA - B نسبت روش‌های تحویل در میان داروها

محدودیت‌های خاصی دارد و با فرمولاسیون و دستگاه‌های پیچیده در ارتباط است. فرمولاسیون داروهای جدید متنوع‌تر از داروهای ژنریک است. داروهای ژنریک به‌طور عمده بر شیوه‌های سنتی مصرف متمرکز هستند، در حالی که داروهای جدید، توسعه‌ی فرمولاسیون جدید را دنبال می‌کنند.

جانبی نامطلوب، کارایی پایین، مشکلات تولید و تغییرات تنظیم بار مالی از بازار حذف می‌شوند.

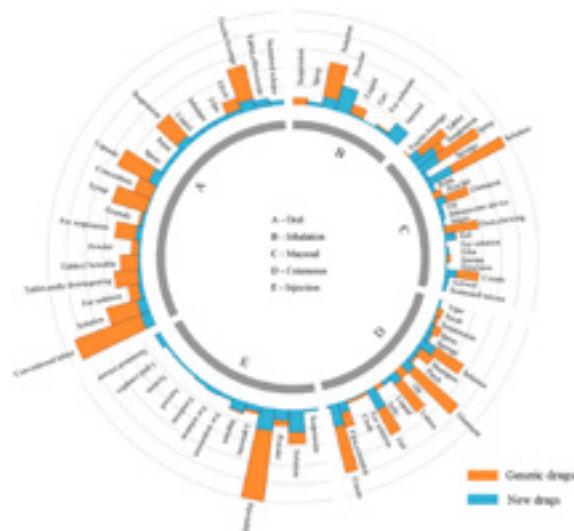
### روش‌های مختلف تحویل دارو

به‌طور کلی، تحویل دهانی (۶۲٫۰۲ درصد) از بیشترین سهم در محصولات دارویی برخوردار است؛ بعد از آن تزریق (۲۲٫۴۳ درصد)، مسیر پوستی (۸٫۷۰ درصد)، مخاطی (۵٫۲۲ درصد)، استنشاقی (۱٫۲۱ درصد) در رتبه‌های بعدی قرار گرفته‌اند. نتایج نشان می‌دهد که راه دهانی به دلیل رضایت بالای بیمار و سهولت مصرف، به عنوان راه مطلوب باقی مانده است. شرکت‌های دارویی ژنریک در مقایسه با داروهای جدید، تمایل بیشتری برای توسعه‌ی مسیرهای مصرفی معمول دارند. به عنوان مثال، محصولات دهانی ژنریک بیش از ۶۰ درصد کل محصولات را در بر می‌گیرند.

### تجزیه و تحلیل روش‌های پیشرفته دارو رسانی

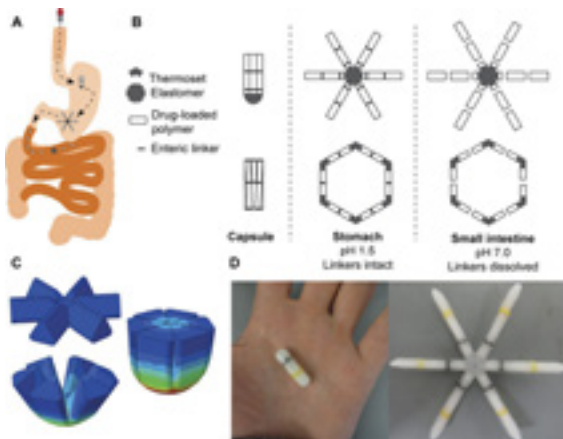
نسل اول سیستم‌های تحویل دارویی پیشرفته (۱۹۷۰-۱۹۵۰) با بکارگیری در محصولات متعدد موجود در بازار به مراحل نهایی خود رسیده‌اند، در حالی که نسل دوم آن‌ها (۲۰۱۰-۱۹۸۰) موانع فنی بالایی داشته و محصولات موفق کمی را به وجود آورده‌اند. این سیستم‌ها به‌طور گسترده در دانشگاه‌ها و صنعت داروسازی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. طی سه دهه‌ی گذشته تعداد مقالات و آزمایش‌های بالینی روی سیستم‌های جدید تحویل دارویی به شکل چشم‌گیری افزایش یافته است. با این حال، شکاف قابل توجهی بین خروجی محصول و ورودی تحقیقات وجود دارد. این فناوری‌های پیشرفته دارویی با موانع فنی بالا نیاز به بررسی بیشتر و آنالیز کارایی انتقال و میزان موفقیت بالینی دارند. از این رو، سیستم‌های با موانع فنی بالا که به‌طور وسیع استفاده می‌شوند، از جمله داروهای دهانی آهسته رهش، پچ پوستی، تحویل استنشاقی (آئروسول، پودر و اسپری) و فرمولاسیون‌های تزریقی پیچیده (لیپوزوم، امولسیون، میکروسفور، نانوذرات و نانوسوپانسیون) در این مقاله مورد بررسی قرار می‌گیرند.

در تصویر بالا ده مورد سیستم‌های تحویل دارویی پیشرفته بر اساس دو پارامتر یعنی نسبت بین آزمایش‌های بالینی و مقالات و همچنین نسبت محصولات تأیید شده FDA به آزمایش‌های بالینی در ایالات متحده، طبقه‌بندی شده‌اند. نسبت ۵ درصد بین آزمایش‌های گسترده‌ی بالینی و مقالات، ضرورت گذار از تحقیقات علمی به آزمایش‌های بالینی را نشان می‌دهد درحالی که متوسط موفقیت بالینی فرآورده‌های مولکولی جدید در ۲۰ سال گذشته، ۱۰ درصد است. این فناوری‌های پیشرفته‌ی تحویل دارویی را می‌توان



تصویر ۳: توزیع فرمولاسیون در هر یک از روش‌های تحویل دارو در داروهای ژنریک و جدید

روده کوچک با اثر آزاد شدن پایدار جذب شوند.



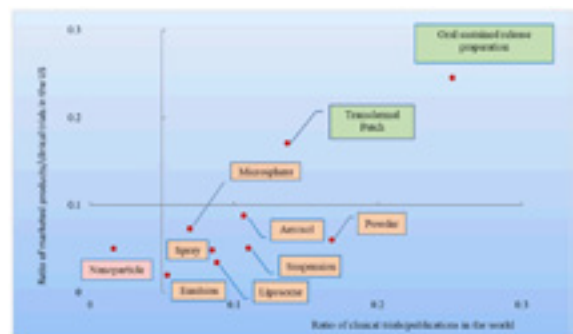
تصویر ۵: سیستم دارورسانی دهانی آهسته رهش

تا سال ۲۰۱۷، در مجموع ۱۹۲ داروی خوراکی آهسته رهش به بازار عرضه شد. این داروها عمدتاً به سه فرم مصرفی قرص، کپسول و سوسپانسیون ساخته شدند. قرص آهسته رهش با ۶۱ درصد بیشترین سهم و پس از آن کپسول (۳۴ درصد) و سوسپانسیون (۵ درصد) قرار دارند. داروهای دهانی آهسته رهش روند روبه رشدی را در بازار نشان می دهند.

### سیستم های استنشاق

ریه ویژگی های منحصر به فردی نظیر سطح مقطع بسیار بزرگ (۱۰۰ متر مربع)، سیستم مویرگی غنی و واکنش های متابولیکی نسبتاً زیاد دارد. بنابراین تحویل دارو به ریه، کارایی بالایی برای تحویل سیستمیک و موضعی نشان می دهد. در حال حاضر، سه نوع وسیله استنشاقی در بازار وجود دارد که شامل افشانه های استنشاقی تحت فشار (MDI)، پودر خشک (DPI) و اسپری مایع می شود. اولین داروی استنشاقی به صورت MDI در سال ۱۹۵۶ توسط شرکت ۳M برای درمان آسم تأیید شد. MDI از محرک ها، داروها و مواد افزودنی (مانند حلال، ماده امولسیون کننده و...) ساخته شده است که توانایی بالایی در کنترل مصرف درمانی از طریق سیستم سوپاپ مانند فراهم می کند. داروی Norisodrine به صورت DPI در سال ۱۹۷۱ توسعه یافت. برای افشانه های استنشاقی به صورت پودر خشک، اندازه ذرات دارو باید در حد خاصی کنترل شود. داروها و حامل ها در کپسول، بلیستر و چندین شکل مصرفی دیگر ذخیره می شوند. در مقایسه با سایر شیوه های مصرف ریوی، DPI فوایدی از جمله مصرف راحت، قابل حمل بودن، مراحل پاکسازی و خطر آلودگی کمتر دارد. با این حال، آزادسازی دارو و جذب DPI ها به شدت به استنشاق توسط بیمار بستگی دارد. بسیاری از این داروها برای درمان آسم و بیماری های مزمن انسدادی ریه توسعه یافته اند. امروزه بیش از ۶۰ محصول استنشاقی (آئروسول، پودر و اسپری) در بازار موجود است. در میان این داروها، مصرف افشانه های پودری استنشاقی به میزان ۵۵ درصد، آئروسول ها ۳۶ درصد و اسپری ها ۹ درصد است. تعداد آئروسول ها از سال ۲۰۱۱ کاهش یافت، که مربوط به قطع مصرف

به چهار گروه تقسیم کرد. نوع اول، فناوری هایی با کارایی انتقال و میزان موفقیت بالینی بالا که شامل پچ پوستی و داروهای دهانی آهسته رهش می باشند. نوع دوم، دارای کارایی انتقال پایین و موفقیت بالینی بالا که هیچ سیستم تحویلی به این گروه تعلق ندارد. نوع سوم، نشان دهنده کارایی انتقال بالا و میزان موفقیت بالینی پایین است که شامل استنشاق (آئروسول، پودر و اسپری) و تزریقات پیچیده (امولسیون، لیپوزوم، نانوذرات، سوسپانسیون و میکروسفور) هستند. نوع چهارم هم دارای کارایی انتقال بسیار پایین و موفقیت بالینی کم، مانند نانوذرات است.

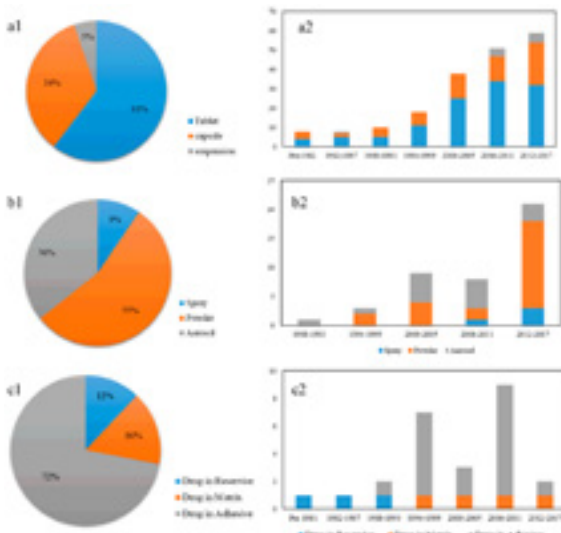


تصویر ۴: تحلیل ۴ دسته از تکنولوژی های پیشرفته سیستم های تحویل دارو

### داروهای دهانی با رهش پایدار (آهسته رهش)

فرمولاسیون های خوراکی آهسته رهش قادر به کنترل انتشار دارو در یک میزان از پیش تعیین شده برای رسیدن به اثر درمانی طولانی مدت و حفظ غلظت مطلوب دارو در پلاسما خون یا در محل هدف هستند. اولین دارو با این شیوه دکسدرین (Dexedrine) بود که در سال ۱۹۵۲ توانست برای نخستین بار طی ۱۲ ساعت آزاد شود. در مقایسه با شیوه های معمول، دکسدرین دارای فواید منحصر به فردی از جمله کاهش تعداد دفعات مصرف، بهبود رضایت بیمار و عوارض جانبی کمتر است. موفقیت تجاری دکسدرین، توسعه ای بیشتر فناوری های آهسته رهش را به همراه داشت. پس از آن، چهار مکانیسم متفاوت آزادسازی دارو به تدریج برای سرعت بخشیدن به فرمولاسیون های آهسته رهش، از جمله مکانیسم های حل شدن کنترل شده، انتشار کنترل شده، مکانیسم های تبادل یون و بر پایه ای اسمز تأییدیه گرفته و تعدادی از فناوری های خوراکی آهسته رهش جدید وارد بازار شدند. در سال ۱۹۸۹ پروکاردیا، فناوری سیستم تحویل خوراکی با رهش کنترل شده ای اسمزی تأییدیه گرفت. فناوری پمپ اسموتیک قادر است با تنظیم اختلاف فشار اسمزی بین محیط و سیستم دارو به رفتارهای مختلف آزادسازی دارو دست یابد. قرص Sular با فناوری Geomatrix™ در سال ۱۹۹۵ وارد بازار شد. این نوع قرص ها شامل یک لایه حاوی دارو و لایه های رهش آهسته بودند. لایه حاوی دارو توسط لایه های رهش آهسته از دو طرف پوشیده می شد.

سرعت انتشار دارو به مقدار لایه های حاوی دارو و لایه های رهش آهسته وابسته بود. در سال ۲۰۰۵، Glumetza با فناوری Acuform™ توانست ترکیبات فعالی بسازد که در قسمت فوقانی



تصویر ۷: توزیع فرمولاسیون‌ها و روند استفاده از انواع روش‌های دارورسانی در a) داروهای خوراکی b) داروهای تنفسی c) پیچ‌های پوستی

### تزریق‌های لیپوزوم

لیپوزوم یک غشای مصنوعی است که عمدتاً توسط فسفولیپیدهای طبیعی یا مصنوعی تهیه می‌شود. داروها درون لیپوزوم به صورت کپسول درمی‌آیند. همین‌طور که لیپوزوم به تدریج تجزیه می‌شود، داروها به آرامی آزاد می‌شوند. DOXIL اولین لیپوزوم تأییدشده توسط FDA در سال ۱۹۹۵ همراه با دوکسوروبیسین هیدروکلراید برای درمان سرطان تخمدان، سارکوما کاپوزی مرتبط با ایدز و چندین میلوما مورد استفاده قرار گرفت. در مقایسه با دوکسوروبیسین آزاد، DOXIL اثر بخشی بیشتر و سمیت قلبی پایین‌تری داشت که ناشی از نیمه‌عمر در گردش طولانی‌تر (۴۵ ساعت) و هدف‌گذاری غیرفعال بود. علاوه بر این، DOXIL می‌توانست تومورها را به وسیله اثر نفوذپذیری و احتباس افزایش‌یافته (EPR) هدف قرار دهد. DOXIL به موفقیت تجاری زیادی دست یافت و در سال ۲۰۰۱ به اوج فروش ۶۰۰ میلیون دلاری رسید. به همین دلیل، بسیاری از کارخانه‌های دارویی وارد بخش لیپوزومی شدند. Ambisome در سال ۱۹۹۷ برای درمان عفونت‌های قارچی عمیق و Depodur در سال ۲۰۰۴ و Exparel در سال ۲۰۱۱ به عنوان یک بیهوشی وارد بازار شدند. Depocyt در سال ۱۹۹۹، Marqibo kit در سال ۲۰۱۲ و Onivyde در سال ۲۰۱۵ برای درمان سرطان مورد تأیید قرار گرفتند. در مجموع ۱۰ داروی لیپوزومی توسط FDA تأیید شده‌است که شامل هشت داروی جدید و دو محصول ژنریک می‌شوند.

### تزریق‌های میکروسفر

میکروسفرها میکروذرات کروی کوچکی هستند که قطر آن‌ها معمولاً بین ۱ تا ۳۰۰ میکرومتر است. کلید توسعه‌ی میکروسفرهای تزریقی آهسته‌رهش، انتخاب یک پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر مناسب است. محصولات موجود در بازار به‌طور عمده از پلیمرهای مصنوعی استفاده می‌کنند. به عنوان مثال، پلیمرهای مصنوعی PLGA و PLA

کلروفلوئوروکربن‌هاست. از سوی دیگر، این افشانه‌ها بین سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۷ به سرعت افزایش یافتند. ریه هم‌چنین مزایای خاصی در تحویل پروتئین یا پپتید، مانند جذب سریع و تداخل کمتر با پروتئازها دارد. Exubera (Pfizer) و Afrezza (Mannkind)، به عنوان داروهای استنشاقی برای انسولین، به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۱۴ تأیید شدند. با این حال، این دو محصول به دلیل زیست‌دسترسی کم و عدم جلب رضایت بیمار در رسیدن به موفقیت تجاری شکست خوردند.



تصویر ۶: سیستم دارورسانی دهانی آهسته رهش

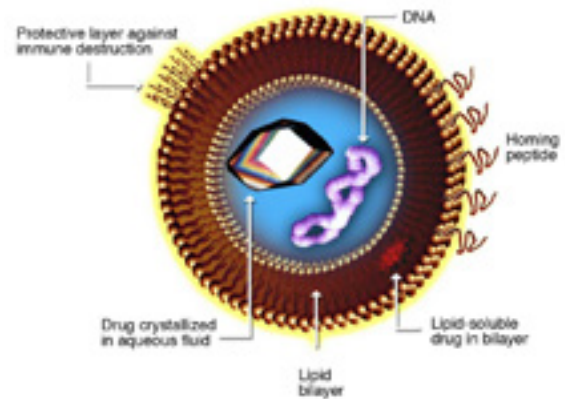
### پیچ پوستی

پوست از کوتیکول، اپیدرم و درم تشکیل شده‌است. به‌طور کلی، پیچ پوستی دارو را از طریق کوتیکول به درم، جایی که عروق خونی در آن توزیع شده و داروها به داخل گردش خون سیستمی جذب می‌شوند، انتقال می‌دهد. پیچ‌های پوستی عمدتاً از سه لایه تشکیل شده‌اند. این لایه‌ها شامل یک لایه خارجی برای جلوگیری از دست دادن دارو، لایه حاوی دارو برای ذخیره داروها و لایه چسبنده برای نگه داشتن پیچ در تماس با پوست هستند. SCOP پوستی به عنوان اولین پیچ توسط FDA تأیید شد که قادر به تحویل اسکوپولامین برای جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از "دریازدگی" به مدت ۷۲ ساعت بود. پس از ورود SCOP پوستی، تعداد روزافزونی از API ها به شکل پیچ توسعه یافتند. با توجه به اصول فارماکوکینتیک، پیچ‌های پوستی رایج را می‌توان به سه نوع دارو در چسب، دارو در ماتریکس و دارو در مخزن تقسیم کرد. در سال ۲۰۱۷، در مجموع ۲۸ پیچ پوستی جدید در بازار وجود داشت. ۷۲ درصد از پیچ‌ها از نوع دارو در چسب، ۱۶ درصد دارو در ماتریکس و فقط ۱۲ درصد دارو در مخزن هستند.

### تزریق‌های پیچیده

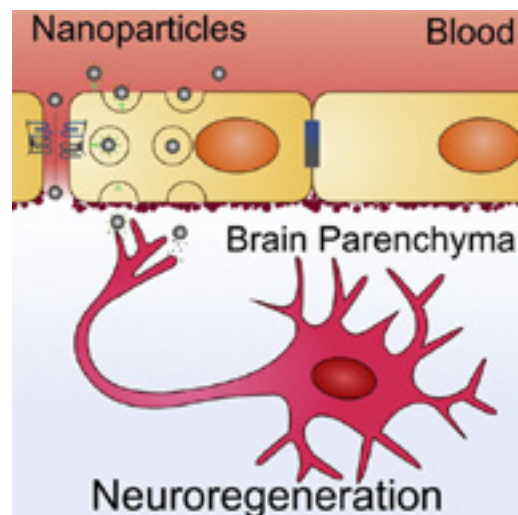
این تزریق‌ها دارای کارایی انتقال هستند و میزان موفقیت بالینی آنها کم است. چهار داروی تزریقی پیچیده شامل لیپوزوم، امولسیون، نانوذرات و سوسپانسیون وجود دارد که در اینجا به دو مورد می‌پردازیم.

داشتند. ساختن پلی بین تحقیقات اولیه دارویی و کلینیک، برای دانشمندان داروسازی ضروری است. با توسعه الگوریتم‌ها و محاسبات رایانه‌ای، عرصه جدیدی تحت عنوان "داروشناسی محاسباتی" در حال ظهور است که هوش مصنوعی، داده‌های کلان و مدل‌سازی چندبعدی را در تحویل دارو برای طراحی فرمولاسیون in silico با هم ادغام می‌کند. توسعه فرمولاسیون فعلی دارو اساساً بستگی به الگوی تجربی آزمون و خطا دارد که صرف هزینه و زمان زیادی را ایجاب می‌کند. مدل‌های کمی برای پیش‌بینی فرمولاسیون در ترکیب با الگوریتم‌های هوش مصنوعی امروزه جایگاه خود را به دست آورده‌اند. به عنوان مثال، مدل پیش‌بینی فرمولاسیون‌های قرص تجزیه دهانی (ODT) با استفاده از تکنیک‌های شبکه عصبی ایجاد شده‌است. علاوه بر این، رویکردهای مدل‌سازی مولکولی نیز تبدیل به یک ابزار مهم برای طراحی فرمولاسیون می‌شود. تعامل بین داروها و امولسیون‌ها و پارامترهای مربوطه می‌تواند برای ارزیابی ثبات سیستم و توانایی آن، که راهنمای تجویز دارو است و به سرعت بهترین نسخه را به دست می‌دهد، محاسبه شود. مواد هوشمند برای تحویل دارو (به عنوان مثال، مواد زیست‌مقلد یا biomimetic) نیز حوزه مهم دیگری است. به عنوان مثال، لیپوزوم، غشای سلولی را برای تحویل دارو شبیه‌سازی می‌کند. آلبومین انسانی در فرمولاسیون نانوذرات (مانند Abraxane) استفاده می‌شود. ذرات یا سلول‌های شبه ویروس هم حامل‌های مهمی برای ژن‌درمانی هستند. اولین ژن‌درمانی به نام Kymriah که در سال ۲۰۱۷ توسط FDA تأیید شد از گلبول‌های سفید خون بیمار ساخته شده بود و به عنوان درمان سرطان در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) مورد استفاده قرار گرفت. چگونگی طراحی مواد جدید بالینی نیز نقش مهمی در تحویل دارو ایفا می‌کند. با این وجود، اگر چه تحقیقات زیادی در زمینه‌ی طراحی مواد برای تحویل دارو در ۳۰ سال گذشته انجام شده‌است، تعداد بسیار کمی از محصولات در کلینیک استفاده می‌شوند. از سوی دیگر، ترکیب جدید دارو/دستگاه نیز یک روش هوشمند برای تحویل دارو است. در سال‌های اخیر، میکروابزارها که شامل فشارنده‌های ساده زبان تا فناوری‌های میکروتراشه می‌شوند، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. یک مثال خوب در این مورد افشانه‌های استنشاقی هستند که برای استنشاق محلول طراحی شده‌اند. علاوه بر این، فناوری چاپ سه بعدی هم راه خود را در تولید انعطاف‌پذیر محصولات دارویی پیدا کرده‌است. اولین داروی دهانی که به این شکل تولید شده Spritam است که با استفاده از فناوری چاپ سه بعدی برای داروهای ضدصرع ساخته و در سال ۲۰۱۵ تأیید شد. سلامت دیجیتال نیز برای مدیریت بهتر و دنبال کردن سلامت بیماران مورد استفاده قرار گرفته‌است. برای مثال، Abilify mycite با یک سنسور نشانگر قابل بلع توسط FDA در سال ۲۰۱۷ تأیید شد. هنگام بلع دارو توسط بیمار، پزشکان به راحتی قادر به دنبال کردن سیگنال‌ها خواهند بود. در آینده، تحقیق و توسعه فرآورده‌های مولکولی جدید ممکن است فناوری‌های تحویل پیشرفته را برای ایجاد کاندیداهای دارویی و تولید فرمولاسیون مؤثرتر درمانی با هم ادغام کند. ▀



تصویر ۸: تزریق لیپوزوم

هم زیست‌سازگار و هم زیست‌تخریب‌پذیر هستند. اولین محصول عرضه شده depot Lupron به عنوان یک میکروسفر آهسته رهش در ایالات متحده در سال ۱۹۸۵ توسط Takeda توسعه یافت. این دارو حاوی آگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) است و برای درمان سرطان پروستات پیشرفته استفاده می‌شود. در حال حاضر، ۱۱ میکروسفر تزریقی آهسته رهش مورد تأیید FDA در بازار موجود است. به عنوان مثال، محلول Sandostatin Lar Depot، نیمه عمر بیولوژیکی داروهای پپتیدی را کوتاه کرده، مدت زمان مصرف را تا ۴ هفته افزایش داده و میزان رضایت بیمار را بهبود بخشیده‌است.



تصویر ۹: تزریق میکروسفر

### چشم‌انداز

سیستم‌های تحویل دارویی نقش مهم و روزافزونی در تحقیق و توسعه دارو ایفا می‌کنند. سیستم‌های تحویل دارویی پیشرفته نه تنها کارایی داروها را بالا می‌برند بلکه طول عمر فرآورده‌های مولکولی جدید در بازار را نیز افزایش می‌دهند. سیستم‌های نسل اول به موفقیت بزرگی در بازار رسیدند، در حالی که سیستم‌های نسل دوم (لیپوزوم، نانوداروها، میکروسفر و...) علی‌رغم دریافت بودجه تحقیقاتی طی بیش از سه دهه‌ی گذشته، موفقیت کمتری



## پتانسیل کشورهای جهان در حوزه بیوتکنولوژی؛

### ۴. آفریقای جنوبی

(علی صلواتی زاده)

کشاورزی سهم حیوانات است. آفریقای جنوبی به دنبال همکاری با همسایگان خود در جنوب آفریقا است تا از این طریق به زمین‌های قابل کشت و آب بیشتر دست یابد.

اهداف اصلی استراتژی اقتصاد زیستی مرتبط با کشاورزی، تقویت نوآوری علوم زیستی کشاورزی برای اطمینان از امنیت غذایی، بهبود تغذیه و سلامت و همچنین ایجاد شغل، گسترش و شدت دادن به تولید و استقرار کشاورزی پایدار است. کشاورزی اولیه تقریباً ۲٫۵ درصد از GDP و صنعت وابسته به کشاورزی تقریباً ۱۲ درصد از آن را در بر می‌گیرد. آفریقای جنوبی مقدار مناسبی غذا در مقیاس ملی تولید می‌کند، اما عدم امنیت غذایی به صورت گسترده وجود دارد. این کشور دارای ذرت، نیشکر، شراب و صنعت درختان برگ‌ریز است. اخیراً تعدادی از شرکت‌های محلی به دنبال تجاری‌سازی آفت‌کش‌های زیستی، تولید و رهاسازی محصولات جدید نوآورانه و فناوری‌های پس از برداشت هستند.

باز یافتن ارزش محصولات کشاورزی بومی همراه با تقاضای مصرف‌کننده برای محصولات طبیعی، فرصتی را برای آفریقای جنوبی جهت بهره‌برداری از تنوع زیستی و به دست آوردن بازارهای گوشه فراهم آورده‌است. به منظور حرکت از استراتژی‌های

کشور آفریقای جنوبی، جنوبی‌ترین کشور در قاره آفریقا است که نزدیک به ۵۷ میلیون نفر جمعیت دارد. در فضای اقتصاد کلان آفریقای جنوبی تلاش می‌کند تا به یک کشور برای حضور رقابت جهانی خصوصاً در زمینه‌های زیست‌فناوری صنعتی و کشاورزی تبدیل شود. در سال ۲۰۱۳ سند اقتصاد زیستی آفریقای جنوبی تهیه و تنظیم گردیده‌است. این کشور به دنبال این است تا از طریق اقتصاد زیستی شغل پایدار ایجاد کند، امنیت غذایی را بهبود بخشد و از یک اقتصاد مبتنی بر کربن به سمت اقتصاد سبز حرکت کند. لازم به ذکر است که زیست‌فناوری در آفریقای جنوبی حوزه جدیدی نیست. این کشور در بین ۱۴ کشور بزرگ بر اساس سطح زیر کشت محصولات تراریخته قرار دارد و از نظر تنوع زیستی در جایگاه سوم جهان قرار دارد. آفریقای جنوبی حدود ۱۰ درصد از گونه‌های گیاهی و ۱۵ درصد از گونه‌های دریایی ساحلی دنیا را داراست.

#### استراتژی اقتصاد زیستی کشاورزی

کشور آفریقای جنوبی یک کشور نیمه خشک است و فقط ۱۳ درصد از زمین‌های آن قابل کشاورزی است. ۱۴ درصد از جمعیت کشور در معرض عدم امنیت غذایی قرار دارند. ۴۹ درصد از خروجی در





کوتاه مدت به سمت استراتژی‌های میان مدت، فعالیت‌های زیر تعریف شده است:

- ایجاد یک کمیته هماهنگی برای توصیه‌های مشورتی و نظارت بر نوآوری در کشاورزی (میان دولت، دانشگاه و صنعت)
- ایجاد شبکه‌ای از هاب‌های نوآوری کشاورزی که انتقال تکنولوژی و گسترش آن را بهبود دهند. این هاب‌ها به مانند یک کاتالیزور برای بهبود جمعی تولید، فرآیندهای کشاورزی و بازاریابی توسط کشاورزان، دانشمندان و نوآوران عمل می‌کنند.
- بهبود محصولات کشاورزی در برابر تنش‌های زنده و فیزیکی مرتبط با تغییرات آب و هوایی
- نوآوری در فرآیندهای کشاورزی
- ایجاد پلتفرم‌های کلاس بین‌المللی به منظور تحقیق و توسعه و تولید واکسن‌های حیوانی
- نوآوری در تولید انرژی از محصولات کشاورزی

- کنترل زیستی و کودهای زیستی (این کشور از تعدادی از شرکت‌های خصوصی زیست‌فناوری تولید کننده محصولات کنترل زیستی

مانند آفت‌کش‌های زیستی، تنظیم‌کننده‌ی رشد گیاه و کود زیستی حمایت می‌کند.)

- ایجاد مهارت‌ها و ظرفیت‌های ارزشمند برای فعال کردن نوآوری کشاورزی (ایجاد یک سیستم مشوق برای توسعه‌ی مهارت‌های کلیدی مانند پرورش گیاه، آگرونومیک، فیزیولوژی گیاه و بایومتری در آموزش کشاورزی)

توسعه‌ی واکسن‌های حیوانی در این کشور پتانسیل صرفه‌جویی میلیاردی را به وجود آورده است. شیوع بیماری تب برفکی در گاو و آنفولانزا در شترمرغ آسیب‌های چند صد میلیارد دلاری به صادرات این کشور وارد کرده است و تهدیدی جدی در برابر اشتغال است. بیماری اسب آفریقای نیز یک معضل رو به رشد است. واکسن‌های مقرون به صرفه حیوانات و پرورش حیوانات بومی مقاوم‌تر به طور قابل توجهی مورد توجه است.

## استراتژی اقتصاد زیستی سلامت

بخش مهمی از استراتژی اقتصادی زیستی سلامت کشور آفریقای جنوبی، منطبق بر طرح اهداف توسعه‌ی هزاره سازمان ملل متحد است. بسیاری از داروهای محلی تولیدشده، از جمله ژنریک‌ها، از طریق واردات مواد دارویی فعال تولید می‌شوند که این موضوع

اثری منفی بر اقتصاد زیستی آفریقای جنوبی دارد. در سال ۲۰۱۱ ارزش بازار دارویی آفریقای جنوبی تقریباً ۴ میلیارد دلار بوده است. حجم بازار این بخش و تراز منفی تجارت آن مهم‌ترین مولفه‌های اقتصاد زیستی حوزه سلامت است. واردات دارویی آفریقای جنوبی در سال ۲۰۱۱ تقریباً ۱۵ میلیارد دلار و صادرات واکسن‌ها و داروهای حدود ۲ میلیارد دلار بوده است. صنعت تشخیص نیز تقریباً ۷ میلیارد دلار ارزش داشته است.

## نقاط قوت موجود در اقتصاد زیستی سلامت آفریقای جنوبی:

- ۱ بزرگ‌ترین بازار HIV در دنیا
- ۲ صنعت توسعه‌یافته در ژنریک‌ها
- ۳ بهبود مدیریت زنجیره‌ی تامین ژنریک‌ها که فرصت‌هایی را برای تولید محلی ایجاد می‌کند.
- ۴ استفاده از زنجیره گیاهی و ارگانسیم‌های منحصربه‌فرد برای درمان‌های جدید و پلتفرم‌های تولید
- ۵ برخورداری از علم نوین، تنوع زیستی و سیستم دانش بومی
- ۶ محققین تراز جهانی علوم بالینی و چارچوب قوانین رقابتی
- ۷ محققین تراز جهانی در علوم بنیادین، دارو و تشخیص و سیستم‌های دارو رسانی
- ۸ سرمایه‌گذاری قابل توجه در حوزه واکسن

## نیازهای آفریقای جنوبی برای توسعه و پر کردن فاصله‌های موجود عبارتند از:

- ۱ سرمایه‌گذاری در توسعه‌ی نیروی انسانی
- ۲ توسعه‌ی همکاری‌های استراتژیک برای انتقال مهارت‌ها و تقویت فعالیت‌های اکتشافی، توسعه‌ای و پیش‌بالینی
- ۳ سرمایه‌گذاری در زیرساخت‌های تحقیق و توسعه‌ی جدید و معتبر
- ۴ بهبود میزان پاسخگویی نهادهای نظارتی و توسعه‌ی قوانین مناسب برای داروهای متداول و سنتی آفریقا
- ۵ سرمایه‌گذاری تحقیق و توسعه بر روی داروهای واکسن‌ها، حوزه تشخیص و تجهیزات پزشکی جدید
- ۶ هماهنگی و ساده‌سازی فعالیت‌های توسعه‌ی خطوط تولید

## سیستم ملی آفریقای جنوبی در نوآوری سلامت شامل توسعه‌ی سه بخش زیر است:

- ۱ داروهای واکسن‌ها، تشخیص‌ها و تجهیزات پزشکی جدید
- ۲ تکنیک‌های جدید در مهندسی فرایند و تولید
- ۳ روش‌ها و سیاست‌های جدید در سیستم سلامت و خدمات شامل فهم دقیق نسبت به رفتار سلامت انسان

## مهمترین استراتژی‌های آفریقای جنوبی در بخش سلامت عبارتند از:

- توسعه‌ی درمان‌های بهبود یافته و سیستم‌های دارورسانی برای بیماری‌های اولویت‌دار
- توسعه‌ی واکسن‌ها و محصولات بیولوژیک جدید و بهبود یافته
- توسعه‌ی تشخیص‌های بهبود یافته (تشخیص سریع خصوصاً در مناطق فقیرنشین برای تشخیص TB، HIV، و سایر بیماری‌های پر بار)



- توسعه‌ی تجهیزات پزشکی (در حال حاضر بین ۸۰ تا ۹۰ درصد تجهیزات پزشکی آفریقای جنوبی وارداتی است)
- تقویت تحقیقات بالینی داخلی (با توجه به شدت بیماری‌ها در این کشور، بسیاری از شرکت‌های چندملیتی و سازمان‌های پژوهش بالینی بین‌المللی، آزمایشات بالینی خود را بر روی داوطلبان آفریقای جنوبی انجام می‌دهند)
- ایجاد کارخانه‌های تولیدی (خاصه در تولید دارو)

### استراتژی‌های اقتصاد زیستی صنعتی

رویکرد اصلی آفریقای جنوبی، حرکت از تولید بر مبنای مواد نفتی به سمت تجدیدپذیر است. طبق بررسی‌ها و نتایج اعلام‌شده در این کشور، زمینه‌های اصلی تحریک و تهییج اقتصاد زیستی صنعتی عبارتند از توسعه‌ی سوبه برای تولید مواد مهم بر پایه‌ی زیستی، سیستم‌های میزبان برای بیان آنزیم، تکنولوژی‌های تخمیر (SSF و submerged)، مهندسی متابولیک و ژنتیک، بیولوژی پرتوان، بیوانفورماتیک و فرایندهای بازیابی پایین‌دست صنعت هستند. رئوس استراتژی‌های زیست‌فناوری صنعتی در آفریقای جنوبی عبارتند از:

۱) تقویت و توسعه‌ی ظرفیت‌ها و قابلیت‌های تولید زیستی: در حال حاضر تولید به روش زیستی در آفریقای جنوبی محدود است و همین موضوع انتقال تکنولوژی از شرکت‌های بین‌المللی فعال در داخل کشور و گروه‌های تحقیقاتی و همچنین حمایت از طرح‌های توسعه‌ای که این فناوری‌ها را برای استفاده‌ی محلی آماده می‌سازد، مورد توجه قرار داده‌است. فعالیت در حوزه‌ی کاتالیست‌های زیستی به عنوان عامل اولیه در پروسه‌های زیستی، نقطه‌ی تمرکز اول این کشور خواهد بود.

۲) تقویت قابلیت‌های محلی فرایندهای زیستی

۳) توسعه‌ی بیوریفاینری‌های یکپارچه از مواد اولیه‌ی زیست‌پایه  
 ۴) تقویت، توسعه و نوآوری در فاضلاب‌ها: آفریقای جنوبی هم‌اکنون دارای تخصص جهانی در تحقیقات فاضلاب در دانشگاه‌ها، شوراهای پژوهشی و بازیگران اصلی صنعتی است.

۵) تقویت تحقیق، توسعه و نوآوری در ضایعات جامد: کاربردهای زیست‌فناوری در این کشور در این حوزه به قرار زیر است:

- ایجاد سیستم‌های حلقه بسته با استفاده از میکروارگانیسم‌ها
- جمع‌آوری گازهای دفن زباله برای گرمایش، برق و منبع جایگزین سوخت

• استراتژی تبدیل ضایعات به انرژی

- استفاده از جریان‌های فاضلابی برای تولید و سایر کاربری‌ها
- استفاده مجدد و بازیافت زباله‌های الکترونیکی و بازیابی اجزای مرتبط با آن

### فرصت‌ها و نقاط قوت

۱) صنعت مواد شیمیایی نقش پررنگی در اقتصاد زیستی آفریقای جنوبی ایفا می‌کند. این صنعت در سال ۲۰۱۰ بین ۴ تا ۵ درصد از GDP این کشور را در بر گرفته‌است.

۲) احیای صنایع بالغ مانند نیشکر، کاغذ و منسوجات و صنایع وابسته به منابع مانند معدن و پتروشیمی توسط زیست‌فناوری که

در این کشور مورد توجه قرار گرفته‌است.

۳) حرکت به سمت روش‌های تولید با استفاده از زیست‌فناوری در مقیاس صنعتی، برای بهره‌مندی از اقتصاد پایدار. آفریقای جنوبی هم‌اکنون تمام آنزیم مورد نیاز را وارد می‌کند. برای روبرو شدن با چالش‌های جهانی نظیر تغییرات آب و هوایی، انرژی و امنیت غذایی در شرایط محدودیت آب و بهره‌وری زمین و نیاز به انتشار کمتر کربن، این موضوع به مانند یک فرصت در این کشور دیده می‌شود. چالش‌ها و خلاها در آفریقای جنوبی

استراتژی ملی زیست‌فناوری، سرمایه‌گذاری زیادی بر روی بخش صنعت نکرده‌است. صنایع بالغی نظیر صنایع وابسته به نفت، معدن، نوشیدنی‌ها و تصفیه‌ی فاضلاب در آفریقای جنوبی فعالیت دارند. اما بخش‌هایی مانند سوخت زیستی و مواد شیمیایی بر پایه‌ی مواد زیستی در دوران ابتدایی خود به سر می‌برند. با توجه به اهمیت پایداری زیست‌محیطی، خروجی‌های فاضلاب و ضایعات تولید صنعتی نیز باید مورد توجه قرار گیرد. آفریقای جنوبی با کمبود آب روبه‌رو است و برنامه‌های برای کاهش مصرف سرانه‌ی آب دارد. ۱) اقتصاد زیستی صنعتی با امنیت آب، تنوع زیستی، خدمات اکوسیستمی، کمینه کردن ضایعات و اقتصاد سبز ارتباط دارد. آفریقای جنوبی هم‌اکنون از طریق اجرای پایلوت‌ها به دنبال اثبات توانایی و دانش خود است.

۲) یک صنعت سوخت زیستی پایدار نباید به زمین‌های کشاورزی تولید غذا وابستگی داشته‌باشد یا اثر منفی بر امنیت غذایی بگذارد، سبب کاهش تنوع زیستی شود و انتشار گازهای گلخانه‌ای را به دلیل استفاده از زمین و تغییر پوشش زمین افزایش دهد. همچنین باید از سوخت‌های نسل اول به سمت سوخت‌های نسل دوم و سوم حرکت کرد.

۳) نیاز به هماهنگی با قانون ملی مدیریت محیط‌زیست سال ۱۹۹۸ وجود دارد که این کار از طریق اقدامات مختلف برای اقتصاد زیستی مانند ضایعات (۲۰۰۸)، تنوع زیستی (۲۰۰۴)، مناطق محافظت‌شده (۲۰۰۴) و کیفیت هوا (۲۰۰۴) باید هماهنگ شود.

۴) تمامی اقدامات می‌بایست با "برنامه‌ی عملیاتی سیاست‌گذاری صنعتی و استراتژی تکنولوژی‌های پیشرفته‌ی تولید" که هدف آن، ایجاد یک اقتصاد سبز است، هماهنگ باشد. مواد تجدیدپذیر از قبیل کامپوزیت‌های تقویت شده با فیبر طبیعی، فرصتی را برای ایجاد اقتصاد زیستی فراهم می‌کند که این کامپوزیت‌ها می‌تواند در صنایع اتومبیل، هوافضا، بسته‌بندی و ساخت و ساز استفاده شود. ۵) صنعت اقتصاد زیستی نیازمند سرمایه‌گذاری در واحدهای پایلوت و مقیاس اثبات توانمندی است که ریسک تجاری بالایی دارد. در آفریقای جنوبی منابع مالی تحقیق و توسعه‌ی بخش خصوصی کافی نیست.

۶) ظرفیت علوم انسانی محدود و همکاری بین رشته‌ای ضعیفی در علوم مهندسی این کشور وجود دارد.

در نهایت فهرستی از برنامه‌ها، زیرساخت‌ها و پلتفرم‌های ایجاد شده که می‌تواند دید مناسبی از تنوع، ماهیت و حجم فعالیت‌ها در این کشور بدهد، ارائه شده‌است. ▀

عنوان	سال اجرا	توضیحات
South African Malaria Initiative	۲۰۰۶	یک برنامه‌ی یکپارچه‌ی تحقیق و توسعه برای توسعه‌ی ابزارهایی به منظور کنترل و پیشگیری بهتر مالاریا
South African HIV and Aids Research Program	۲۰۰۹	تمرکز بر تحقیقات بنیادین به منظور توسعه‌ی ابزارهایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان اچ آی وی و ایدز
Nuclear Technologies in Medicine and the Biosciences Initiative	۲۰۰۹	تحقیق و توسعه بر روی فناوری‌های هسته‌ای در درمان‌ها و علوم زیستی
Biopharming Program	۲۰۱۰	بهینه‌سازی فناوری سیستم بیان گیاه برای تولید مواد بیولوژیک (واکسن) و انتقال دانش، توسعه‌ی زیرساخت و توسعه‌ی سرمایه انسانی
IKS Bioprospecting and Product Development Platform	۲۰۱۱	استفاده از تنوع زیستی، سیستم‌های دانش بومی و ابزارهای مدرن علمی برای توسعه‌ی داروهای سنتی آفریقا، مواد خوراکی دارویی <sup>۱</sup> و مواد آرایشی و بهداشتی
Centre for Proteomics and Genomics Research	۲۰۰۷	دسترسی آسان به تجهیزات پیشرفته سرمایه‌بر ژنومیکس <sup>۲</sup> و پروتئومیکس <sup>۳</sup> به منظور ارائه خدمات عمومی و تجاری
National Genomics Platform	۲۰۰۷	فراهم کردن امکانات بسیار خوب برای تحقیقات ژنومیکس برای آفریقای جنوبی و مشتریان بین‌المللی و ترویج تولید دانش منجر به ایجاد سرمایه‌گذاری‌های و شرکت‌های جدید
Novel Vaccine Platform	۲۰۰۷	توسعه‌ی فناوری رسانش واکسن با هدف عمومی بر پایه پپتیدهای آنتی‌ژنی <sup>۴</sup> در سطح پروتئین‌های هسته‌ای بیماری اسب آفریقای برای دنبال کردن نواقص فعلی واکسن‌های دارویی
CSIR Protein Expression System	۲۰۰۹	تسهیل توسعه‌ی سرمایه انسانی و پیشرفت‌های مرز تکنولوژی و محصولات (بیان پروتئین و خالص‌سازی، توسعه‌ی تخمیر و فرایند و تجزیه و تحلیل گلیکان)
Drug Delivery Platform	۲۰۰۹	سرعت دادن به توسعه‌ی چندین فناوری دارورسانی پتنت شده و در حال پتنت شدن شامل تجهیزات با داشتن ارزش در بازار صنایع دارویی
Biodesign Initiative	-	یکپارچه‌سازی زیست‌شناسی مصنوعی <sup>۵</sup> ، بیولوژی ساختاری <sup>۶</sup> ، زیست‌شناسی سامانه‌ها <sup>۷</sup> و ژنومیکس کاربردی <sup>۸</sup> از طریق توسعه‌ی سرمایه انسانی و تقویت تحقیقات بنیادین
Public Understanding of Biotechnology	۲۰۰۳	آگاهی‌سازی و آموزش عمومی نسبت به زیست‌فناوری
Bioinformatics and Functional Genomics Program	۲۰۰۹	فراهم کردن بورسیه و گرنت برای حمایت از توسعه‌ی سرمایه انسانی و تولید علم
Biosafety Platform	۲۰۰۸	تهیه راهنمای قانونی و حمایت از توسعه‌ی محصولات نسل سوم زیستی گیاهی و حیوانی
Preclinical Drug Development Platform	-	ارتقا زیرساخت‌های برای تامین امکانات معتبر و تسهیل توسعه‌های پیش‌بالینی در درمان
Metabolomics Platform	۲۰۰۶	مطالعه متابولیت‌ها و غربالگری برای سمیت، نظارت و درمان بیماران با توسعه‌ی ابزارهای تشخیصی و درمان
Process and Product Incubator (Bioprocessing Platform)	۲۰۰۵	دنبال کردن نیازها و کمبودهای کارآفرینان و متخصصین توسعه‌ی فرایندهای زیستی از طریق فراهم کردن زیرساخت و طیف متنوعی از نیازهای کارآفرینی به منظور توسعه‌ی محصولات نوآورانه
Drug Discovery and Development (H-۳D)	۲۰۱۰	دنبال کردن خلا در مهارت‌های کلیدی جدید صنعت داروسازی در حوزه دارورسانی
Institute of Diagnostic Research	۲۰۰۵	انجام تحقیقات و بهینه‌سازی تست‌های سریع تشخیصی برای بیماری‌های عفونی
Metagenomics Platform	۲۰۰۷	غربالگری شدیددوست‌ها <sup>۹</sup> و متازنوم <sup>۱۰</sup> آنها برای بقا در شرایط سخت به منظور تجاری‌سازی آنزیم‌ها

<sup>1</sup> Nutraceuticals

<sup>2</sup> Genomics

<sup>3</sup> Proteomics

<sup>4</sup> Antigenic Peptides

<sup>5</sup> Synthetic Biology

<sup>6</sup> Structural Biology

<sup>7</sup> Systems Biology

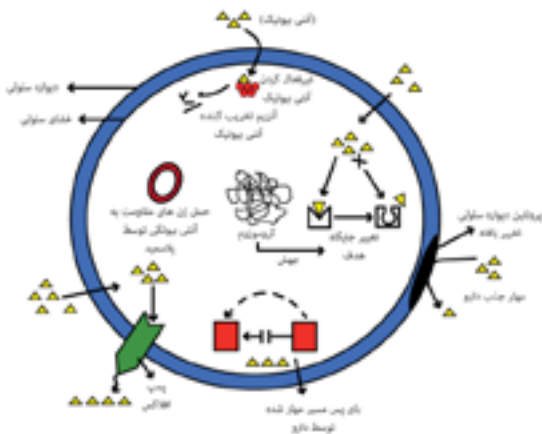
<sup>8</sup> Functional Genomics

پرونده  
ویژه

## مقاومت آنتی بیوتیکی چیست؟

(فائزه ابوطالبی)

پیامدهایی نظیر افزایش نرخ مرگ و میر و بالا رفتن هزینه‌های مراقبت بهداشتی همراه خواهد بود. ظهور میکروارگانیسم‌های مقاوم در حوزه‌ی کشاورزی نیز در گسترش مشکلات بهداشت عمومی نقش به‌سزایی دارد (Allcock et al., ۲۰۱۷).



شکل ۱: مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها (Singh et al., ۲۰۱۴)

### عوامل مؤثر در گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیک

عوامل متعددی در ایجاد و گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش دارند. از مهم‌ترین این عوامل می‌توان به مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها و عوامل ضد میکروبی، عدم رقابت باکتری‌ها، درمان ناموفق بیماری‌ها و تبادلات ژنتیکی اشاره کرد. مطالعات نشان داده‌اند که عامل

مواد طبیعی با خاصیت ضد میکروبی، از شیر ترش گرفته تا انواع گیاهان دارای خواص درمان عفونت، از هزاران سال پیش مورد استفاده قرار می‌گرفته‌اند اما عصر آنتی‌بیوتیک‌های مدرن از سال ۱۹۲۶ با کشف الکساندر فلمینگ آغاز شد. وی به‌طور اتفاقی متوجه شد که قارچی از جنس پنی‌سیلیوم ماده‌ای تولید می‌کند که می‌تواند برخی از انواع باکتری را از بین ببرد. امروزه این ترکیبات ضد باکتریایی را تحت عنوان آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شناسند. (Davies and Davies, ۲۰۱۰)

آنتی‌بیوتیک‌ها موادی شیمیایی هستند که با کشتن میکروب‌ها یا توقف تکثیر آن‌ها در درمان عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. تفاوت در ساختار آنتی‌بیوتیک‌های مختلف، توانایی‌های آن‌ها را در مقابله با باکتری‌های متعدد محدود ساخته‌است. مقاومت آنتی‌بیوتیکی هنگامی رخ می‌دهد که آنتی‌بیوتیک‌های خاص توانایی خود را برای کشتن یا توقف رشد باکتری‌ها از دست می‌دهند. در واقع مکانیسم‌های مختلفی در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش دارند. از جمله آن‌ها می‌توان به غیرفعال‌سازی آنزیمی آنتی‌بیوتیک، خروج داروهای وارد شده توسط پمپ‌های ایفلاکس و محافظت یا دگرگونی مکان‌های هدف آنتی‌بیوتیک اشاره کرد. (شکل ۱)

اگرچه برخی از میکروارگانیسم‌ها به‌طور طبیعی در برابر آنتی‌بیوتیک‌های فعلی مقاوم هستند اما فرآیند تولید مقاومت با نرخ بالای مصرف و استفاده‌ی نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها تسریع می‌شود. با توجه به این مقاومت، اثربخشی عوامل ضد میکروبی کاهش یافته و یا به‌طور کامل از بین می‌رود. در حال حاضر فقط تعداد بسیار محدودی از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان برخی از باکتری‌های عفونی مقاوم به چند دارو مؤثر واقع می‌شوند. این مسئله یک مشکل جدی است و با

مقاومت‌های چندگانه شده‌است. در معرض قرار گرفتن مداوم باکتری‌ها با یک آنتی‌بیوتیک، احتمال مقاومت را به شدت افزایش خواهد داد. عدم ارائه روش‌های جدیدتر در درمان عفونت‌های باکتریایی ممکن است باکتری‌ها را نسبت به آخرین و قوی‌ترین رده‌های آنتی‌بیوتیکی مقاوم کرده و توقف مقاومت با داروها و تکنولوژی جدید را غیر ممکن سازد (Allcock et al, ۲۰۱۷).

کنترل و محدودیت‌های سیاسی در مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشکلات حاصل از مقاومت آنتی‌بیوتیکی، دولت‌ها را بر آن داشته است تا برای مقابله با ظهور گونه‌های جدید و کنترل گونه‌های مقاوم فعلی، اقدامات کنترلی مؤثری را پایه‌ریزی کنند. این اقدامات و سیاست‌های مداخله‌گر باید به هدف استفاده محتاطانه از آنتی‌بیوتیک‌ها و جلوگیری از گسترش یا انتقال باکتری‌های مقاوم به دارو انجام شود. بنابراین سیاست‌های استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به ترکیبی از مداخلات پیشگیرانه نیاز دارند که باید در سطوح مختلف اجرا شوند. این سیاست‌ها در دو چشم‌انداز ملی و بین‌المللی قابل اجرا هستند.

از جمله سیاست‌های مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سطح ملی می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد:

- توسعه سیستم‌های نظارت ملی بر استفاده از آنتی‌بیوتیک و مقاومت حاصل از آن
- پیاده‌سازی روش‌های پیشگیری و کنترل عفونت (حمایت از احتیاط و رفع بیماری‌های عفونی)
- بالا بردن کیفیت آموزش‌های بهداشتی و پرورش متخصصین بهداشتی توانمند (مانند استفاده مناسب از استانداردهای سلامت و بهداشت)
- بهره‌گیری از رویکردهای اطلاع‌رسانی به منظور افزایش آگاهی عموم مردم در استفاده درست از آنتی‌بیوتیک‌ها
- محدودیت استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در حوزه کشاورزی و دامپروری
- برخی از اهداف استراتژیکی سیاست مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سطح بین‌المللی به قرار زیر هستند:
  - ارتقاء هماهنگی بین بخش‌های ملی
  - تقویت نظارت بر مقاومت ضد میکروبی
  - تقویت و ترویج نظارت بر استفاده از مواد ضد میکروبی
  - تقویت نظارت بر مقاومت و استفاده از عوامل ضد میکروبی در صنعت غذای حیوانات
  - بهبود کنترل عفونت و نظارت بر مقاومت ضد میکروبی در محیط‌های مراقبت بهداشتی
  - ارتقاء تحقیق و نوآوری بر روی داروها و فن‌آوری جدید
  - تضمین ایمنی بیمار و بهبود آگاهی از خواص ضد میکروبی و مشکلات مقاومت (Gerards, ۲۰۱۲).

بدون شک، توجه و اجرای این گام‌های کنترلی می‌تواند نقش مهمی در کاهش تأثیرگذاری و محدود کردن گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی داشته‌باشند. ▀

اصلی دخیل در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی، استفاده‌ی گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها است که به نوبه‌ی خود تمامی عوامل دیگر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. (Ventola, ۲۰۱۵). در زیر به تشریح این عوامل پرداخته شده‌است.

## استفاده بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها

باکتری‌ها ارگانسیم‌های زنده هستند و مانند بسیاری از موجودات زنده دیگر برای بقا و ماندگاری در محیط تکامل می‌یابند. قرار گرفتن مداوم باکتری‌ها در مجاورت طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها باعث توسعه و افزایش توانایی سازگاری آن‌ها با تهدید و گسترش گونه‌های مقاوم به دارو می‌شود (Ventola, ۲۰۱۵).

## انتخاب طبیعی و وفور منابع

انتخاب طبیعی نیز نقش مهمی در ظهور باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک ایفا می‌کند. بسیاری از گونه‌های باکتریایی مقاوم بر سطح ابزارها و تجهیزات درمانی استریل شده در بیمارستان‌ها، پدیدار می‌شوند. استریل کردن تجهیزات بهداشتی، رقابت بین باکتری‌ها را با حذف باکتری‌های ضعیف‌تر و بقاء گونه‌های مقاوم‌تر محدود می‌سازد. حذف باکتری‌های ضعیف رقیب، امکان دسترسی بیش‌تر باکتری‌های قوی‌تر به منابع غذایی موجود را فراهم کرده و رشد و تکثیر سریع آن‌ها را باعث می‌شود. توانایی باکتری‌های مقاوم در تشکیل بیوفیلم باعث رشد و بقای آن‌ها در شرایط سخت محیطی می‌شود. بیوفیلم‌ها پوشش بزرگی از پلیمرهایی هستند که توسط توده‌هایی از میکروپها، قارچ‌ها و سایر باکتری‌ها ترشح می‌شوند و از آن‌ها در برابر عوامل استرس‌زای محیط محافظت می‌کنند. در واقع این ساختارهای پلیمرمانند، سدهای غیرقابل نفوذی را ایجاد می‌کنند که در حفاظت از میکروپها در برابر عوامل باکتریوساید نقش دارند. بیوفیلم‌ها علت اصلی اغلب عفونت‌های بیمارستانی هستند که در نتیجه طولانی شدن زمان بستری شدن ایجاد می‌شوند. (Hoiby et al, ۲۰۱۰).

## درمان ناموفق بیماری‌ها

علت دیگری که در ایجاد و تنوع باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک نقش دارد، عدم بهبودی کامل بیماران در نتیجه توقف دوره درمان آنتی‌بیوتیک است. در این هنگام برخی از باکتری‌های باقی‌مانده به توسعه‌ی مقاومت آنتی‌بیوتیکی کمک می‌کنند.

## بیان پلاسمید

هنگامی که باکتری‌های مقاوم با سایر باکتری‌ها تعامل برقرار می‌کنند، بیان و انتقال پلاسمیدها باعث تبادل و انتقال اطلاعات ژنتیکی می‌شود. اطلاعات ژنتیکی جدید ممکن است در نهایت در کروموزوم‌های سلول‌های گیرنده جای گیرند. این امر باعث دستیابی سریع سایر گونه‌های باکتریایی به ژن‌های مقاومت و در نهایت گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی خواهد شد (Blair et al, ۲۰۱۵).

## فقدان تنوع آنتی‌بیوتیکی

عدم ظهور آنتی‌بیوتیک‌های جدید در چندین دهه اخیر و استفاده مکرر از آنتی‌بیوتیک‌های فعلی منجر به تکامل باکتری‌ها و گسترش

# فعالیت‌های ضدباکتریایی

(فائزه ابوطالبی)

(... و مشتقات آن‌ها تقریباً یک سوم تمام داروهای تأییدشده توسط FDA را شامل می‌شوند. نگاه دقیق‌تر به عوامل ضد باکتریایی نشان می‌دهد که ۶۹ درصد از تمام این عوامل از محصولات طبیعی نشأت می‌گیرند، به طوری که ۹۷ درصد آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی از میکروب‌ها و ۳ درصد دیگر از گیاهان مشتق شده‌اند (شکل ۲) (Patridge et al., ۲۰۱۶). در این مقاله پتانسیل منابع طبیعی مختلف در تولید مواد ضد میکروبی و گستره فعالیت‌های ضد باکتریایی ترکیبات مشتق شده از آن‌ها به‌طور مختصر شرح داده می‌شود.

## گیاهان

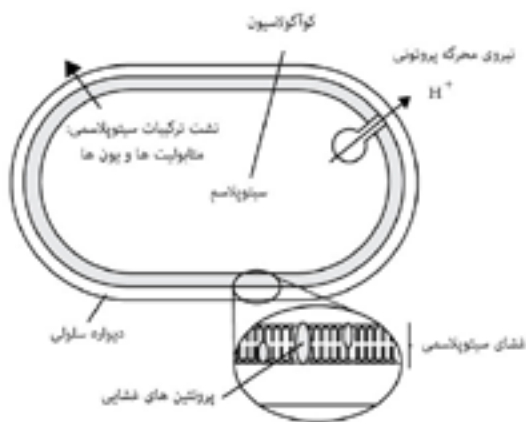
مدت‌زمان زیادی است که گیاهان به‌عنوان منبع ارزشمند محصولات طبیعی به‌شمار می‌روند و در حفظ سلامت انسان بسیار موفق عمل کرده‌اند. گیاهان یکی از بهترین منابع دستیابی به انواع گوناگون مواد دارویی هستند، زیرا در مقایسه با محصولات شیمیایی سنتزی، تنوع مولکولی بیشتری دارند. بیش از ۲۰۰۰۰ گونه گیاهی به‌عنوان داروهای سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این گیاهان، منابع آینده داروهای جدید هستند. بنابراین، چنین گیاهانی باید برای درک بهتر خواص، ایمنی و کارایی مورد بررسی قرار گیرند. استفاده از عصاره گیاهان و مواد فیتوشیمیایی اهمیت زیادی در درمان‌های بهداشتی داشته و

امروزه، گسترش روز افزون بیماری‌های عفونی ناشی از باکتری‌های مقاوم به دارو به یک نگرانی جهانی در زمینه بهداشت عمومی تبدیل شده‌است. در اروپا هر ساله ۲۵۰۰۰ نفر به‌علت ابتلا به عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم جان خود را از دست می‌دهند. صنایع دارویی در سه دهه گذشته آنتی‌بیوتیک‌های معدودی را ارائه داده‌اند و مقاومت میکروارگانیسم‌ها به این داروها روز به روز در حال افزایش است. از سوی دیگر، چشم‌انداز آینده استفاده از داروهای ضد میکروبی هنوز هم با هاله‌ای از ابهام همراه است (Kumarasamy et al., ۲۰۱۰).

در میان باکتری‌های مقاوم به دارو، باکتری‌های گرم منفی به‌شدت کارآیی خانواده‌های آنتی‌بیوتیکی را کاهش داده و مصرف بالینی آن‌ها را با محدودیت‌هایی روبه‌رو می‌سازند. توجه به این حقایق دانشمندان را بر آن داشته است تا تحقیقات زیادی در زمینه توسعه مواد ضد میکروبی طبیعی و سنتزی انجام دهند. امروزه کشف مواد ضد میکروبی جدید از سایر منابع طبیعی نظیر گیاهان، جلبک‌ها، قارچ‌ها و حیوانات بسیار مورد توجه قرار گرفته است (Assis et al., ۲۰۱۸).

محصولات طبیعی به‌عنوان ترکیبات مولکولی تولیدشده توسط یک ارگانیسم زنده (از جمله پستانداران، گیاهان، قارچ‌ها، باکتری‌ها و

رشد و نمو نداشته و در صورت وجود، در بافت‌ها و اندام‌های ویژه و در مراحل خاصی از رشد یافت می‌شوند. متابولیت‌های مذکور فعالیت‌های ضد میکروبی، ضد قارچی، ضد سرطانی و ضد التهابی قابل ملاحظه‌ای دارند که می‌توانند در صنایع مختلف دارویی مطرح شوند. مکانیسم‌های عمل ترکیبات طبیعی شامل تجزیه و فروپاشی غشای سیتوپلاسمی، ناپایداری نیروی محرکه پروتونی (PMF)، جریان الکترونی، انتقال فعال و انعقاد محتوای سلول است (شکل ۳) Silva and Fernandes, ۲۰۱۰). همه مکانیسم‌ها بر روی اهداف ویژه مؤثر نیستند و برخی از مکان‌ها ممکن است تحت تأثیر مکانیسم‌های دیگر قرار گیرند. در جدول زیر گروه‌های اصلی ترکیبات ضد میکروبی گیاهی ذکر شده است.



شکل ۳: جایگاه‌های عمل ترکیبات طبیعی در باکتری‌ها

در این‌جا به شرح مختصری از فعالیت‌های ضد میکروبی متابولیت‌های ثانویه مشتق شده از گیاهان مختلف و شواهد وجود فعالیت‌های زیست‌فعال ضد میکروبی گزارش شده در مطالعات اخیر می‌پردازیم.

### آلکالوئیدها

آلکالوئیدها ترکیبات آلی شیمیایی هستند که یک یا چند اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکلیک خود دارند و اتم‌های نیتروژن آن‌ها معمولاً از اسیدهای آمینه مشتق می‌شوند. از جمله مهم‌ترین رده‌های آلکالوئیدها می‌توان به فنیل‌آلکیل‌آمین‌ها، پیرولیدین‌ها، آلکالوئیدهای تروپان، پیرولیزیدین و آلکالوئیدهای گروه پورین اشاره کرد. این ترکیبات متابولیکی بر اساس مواد اولیه و ساختار نهایی مولکولی خود، در سه کلاس آلکالوئیدهای حقیقی، سودوآلکالوئیدها و پروتوآلکالوئیدها جای می‌گیرند (Agbafor et al, ۲۰۱۱). تاکنون حدود ۵۰۰۰ نوع آلکالوئید در ۱۵ درصد از گیاهان متعلق به ۱۵۰ خانواده گیاهی شناخته شده است. بیش‌تر گونه‌های گیاهی تولیدکننده آلکالوئیدها از تیره‌های گیاهی، Papaveraceae، Apocynaceae، Solanaceae، Rutaceae، Papilionaceae، Ranunculaceae و Rubiaceae هستند (دهقان و همکاران، ۱۳۸۸).

محققان در یک مطالعه، عصاره‌های متانول هشت گونه گیاهی *Thylachium africanum* (Capparaceae)، *Boscia angustifolia* (Capparaceae)، *Cissus quadrangularis*

در چند سال گذشته مطالعات گوناگونی برای اثبات سودمندی آن‌ها انجام شده است (Surendra et al, ۲۰۱۶).



شکل ۲: منبع محصولات طبیعی ضد میکروبی مورد تأیید FDA

ترکیبات گوناگون مشتق شده از گیاهان، پتانسیل زیادی در انجام بسیاری از فعالیت‌های زیستی از جمله فعالیت‌های ضد میکروبی دارند. این ویژگی باعث افزایش تقاضای گیاهان دارویی در صنایع داروسازی و جامعه تحقیقاتی علمی شده است. به عبارت دیگر، بسیاری از گیاهان به دلیل ویژگی‌های ضد میکروبی آن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ترکیبات ضد میکروبی پیچیده در متابولیسم ثانویه گیاهان سنتز می‌شوند و دارای اثرات ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد ویروسی و حتی ضد سرطانی هستند. غربالگری عصاره گیاهان و محصولات طبیعی آن‌ها نشان داده است که گیاهان عالی‌تر یک منبع بالقوه از نمونه‌های اولیه آنتی‌بیوتیک‌ها هستند. این ترکیبات ضد میکروبی پتانسیل زیادی در درمان بیماری‌های عفونی داشته و گاه اثرات جانبی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می‌دهند. (Nascimento et al, ۲۰۰۰; Dinesh et al, ۲۰۱۷). بنابراین، مطالعات زیادی با هدف استخراج، خالص‌سازی و ارزیابی فعالیت ضد میکروبی متابولیت‌های ثانویه گیاهی انجام شده است.

با توجه به استفاده از گیاهان دارویی برای مقابله با بیماری‌های عفونی، پژوهش پیرامون اتنوفارماکولوژی گیاهان دارویی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. داروهایی که از محصولات طبیعی مشتق می‌شوند، معمولاً متابولیت‌های ثانویه و مشتقات آن‌ها هستند. در نتیجه غربالگری مواد فیتوشیمیایی گیاهان مختلف، ترکیبات زیست‌فعال متعددی نظیر آلکالوئیدها، تانن‌ها، فلاونوئیدها، گلیکوزیدها و ساپونین‌ها شناسایی شده‌اند. تعداد زیادی از مواد فیتوشیمیایی که به چندین کلاس شیمیایی تعلق دارند، اثر بازدارندگی قابل توجهی بر انواع مختلفی از میکروارگانیسم‌ها نشان داده‌اند (Yadav and Agarwala, ۲۰۱۱).

### متابولیت‌های ثانویه گیاهی

متابولیت‌های ثانویه بخشی از ساختمان مولکولی پایه سلول نیستند و در مقادیر کم یافت می‌شوند. این ترکیبات نقش آشکاری در

Class	Subclass	Examples	Mechanism
Phenolics	Simple phenols	Catechol	Substrate deprivation
		Epicatechin	Membrane disruption
	Phenolic acid	Cinnamic acid	?
	Quinones	Hypericin	Adhesin binding, complex with cell wall, enzyme inactivation
	Flavonoids	Chrysin	Adhesin binding
	Flavones	-	Complex with cell wall
		Abyssinone	Enzyme inactivation HIV reverse transcriptase inhibition
	Flavonols	Totarol	?
	Tannins	Ellagitannin	Protein binding
			Adhesin binding
Enzyme inhibition			
Substrate deprivation			
Complex with cell wall			
Membrane disruption			
Metal-ion complexation			
Coumarins	Warfarin	Interaction with eucaryotic DNA (antiviral activity)	
Terpenoids, essential oils	-	Capsaicin	Membrane disruption
Alkaloids	-	Berberine	Intercalation into cell wall and/or DNA
		Piperine	
Lectins and polypeptides	-	Mannose-specific agglutinin	Block of viral fusion or adsorption
		Falxatin	Disulfide bridge formation
Polyacetylenes	-	8s-heptadeca-2(Z),9(Z)-diene-4,6-diyne-1,8-diol	?

جدول ۱: (Silva and Fernandes, ۲۰۱۰) source

۳) فعالیت ضد میکروبی عصاره *A. nilotica* در مهار استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا بسیار قابل ملاحظه بود و ۴) عصاره‌های متانولی استخراج شده از گیاهان *B. angustifolia* و *S. multiflorus* اثرات ضد میکروبی قوی را علیه استافیلوکوکوس اورئوس و سالمونلا تیفی نشان دادند. به علاوه، نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل‌های فیتوشیمیایی نشان‌دهنده غلظت بالای آلکالوئیدها در عصاره گونه‌های گیاهی *S. multiflorus* و *A. nilotica* و مقدار بسیار کم آن در عصاره *B. angustifolia* بود که ممکن است در فعالیت ضد باکتریایی این ترکیبات اثرگذار باشند (Mariita et al, ۲۰۱۱).

در یک مطالعه مشابه، برگ‌ها، ریشه و ساقه گیاه *Morinda citrifolia* (Rubiaceae) برای تهیه عصاره اتانولی مورد استفاده قرار گرفت و فعالیت‌های ضد باکتریایی عصاره مذکور در مقابله با چندین جدایه باکتریایی نظیر استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس

(Vitaceae)، *Grewia simi* (Tiliaceae)، *Acacia etbaica* (Mimosaceae)، *Scadoxus multiflorus* (Amaryllidaceae)، *Acacia nilotica* و *Commiphora africana* (Burseraceae Mimosaceae)) را استخراج کرده و فعالیت ضد میکروبی آن‌ها را بر روی باکتری‌های مختلف نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم کانزاسی، مایکوباکتریوم اسمگماتیس، مایکوباکتریوم فورثیتوم، سالمونلا تیفی، کلبسیلا پنومونیه، سودوموناس آئروژینوزا، اشیریشیا کلی و استافیلوکوکوس اورئوس مورد مطالعه قرار دادند (Mariita et al, ۲۰۱۱). آن‌ها برای شناسایی مواد فیتوشیمیایی موجود در عصاره گیاهان از آزمایش‌های شیمیایی مختلف استفاده کردند. برخی از این ترکیبات فعالیت ضد میکروبی قابل توجهی نشان دادند: ۱) عصاره متانولی *S. multiflorus* در مهار مایکوباکتریوم توبرکلوزیس موفق عمل کرد، ۲) *B. angustifolia* اثر مھاری خوبی را علیه مایکوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ارائه داد،



خود به عنوان شلات کننده های فلزی و برداشت کننده های رادیکال های آزاد قوی نیز عمل می کنند. برخی از گیاهان حاوی فلاونوئید دارای اثر مدر، ضد اسپاسم، ضد تومور، ضد باکتری یا ضد قارچ بوده و تعدادی هم به عنوان رنگ کننده در رنگرزی استفاده می شوند (رشیدی، ۱۳۹۲).

در یک مطالعه تجربی، این متابولیت های ثانویه برای کمک به فعالیت های ضد باکتریایی مورد استفاده قرار گرفتند. فلاونوئید های فیتوشیمیایی در عصاره استخراج شده از برگ های گیاه آبی Zapoteca portoricensis وجود دارند. نتایج این مطالعه نشان داده است که این متابولیت های ثانویه در فعالیت های ضد سودوموناس آئروژینوزا مؤثر خواهند بود (Agbafor et al., ۲۰۱۱).

در مطالعه ای مشابه، فعالیت ضد باکتریایی ترکیبات شیمیایی برگ و ریشه گیاه *Morinda citifolia* (Rubiaceae) مورد بررسی قرار گرفتند. یافته ها نشان می دهند که عصاره اتانولی ریشه این گیاه که دارای غلظت بالای ترکیبات فلاونوئیدی است در مهار سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اپیدرمیس موفق عمل می کند (Sibi et al., ۲۰۱۲).

### تانن ها

تانن ها مواد فنلی پلیمری هستند که تقریباً در همه بخش های گیاه نظیر پوست درخت، چوب، میوه، پوست میوه، برگ و ریشه یافت می شوند. به طور کلی تانن ها به دو گروه تانن های قابل هیدرولیز مانند اسید گالیک و یا اسید هگززا هیدروکسی دی فنیک و تانن های غیر قابل هیدرولیز یا تانن های کنداسه که به آن ها پروآنتوسیانیدین نیز گفته می شود، تقسیم می شوند (علت این نامگذاری به دلیل به کار بردن پروآنتوسیانیدین برای شکستن پیوندهای کربن-کربن توسط اسید گرم می باشد). مطالعات زیادی به منظور بررسی ارزش دارویی تانن ها به عنوان آنتی بیوتیک ها، ترکیبات ضد قارچی و ضد سرطانی انجام شده است. برای مثال عصاره متانولی گیاه *S. multiflorus* که دارای غلظت زیاد تانن است، فعالیت ضد باکتریایی قابل توجهی را در مقابله با باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی و مایکوباکتریوم فورتنیوم ارائه می دهد. همچنین عصاره متانولی محتوای غلظت زیاد تانن گیاه *A. nilotica* پتانسیل خوبی در مهار باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا دارد (Mariita et al., ۲۰۱۱).

### ترپن ها

ترپن ها بزرگ ترین گروه ترکیبات طبیعی را تشکیل می دهند که تنوع ساختاری گسترده ای دارند. برخی از ترپن ها دارای عملکردهای فیزیولوژیکی متعددی هستند که در اغلب گونه های گیاهی دیده می شوند. ترپنوئید های گیاهی به طور گسترده به عنوان مواد شیمیایی مورد نیاز صنعت، از جمله بسیاری از مواد دارویی، طعم دهنده ها، رایحه ها، آفت کش ها، ضد عفونی کننده ها و همچنین مواد خام مورد نیاز صنایع شیمیایی مورد استفاده قرار می گیرند (Tholl, ۲۰۱۵).

اخیراً خاصیت ضد باکتریایی برخی از مونوترپن ها، دی ترپنوئید ها، سسکوئوترپن ها، تری ترپنوئید ها و مشتقات آن ها مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج به دست آمده نشان دهنده تأثیر ساختاری-

اپیدرمیدیس، سراسیا مارسسنس، استریپتوکوکوس پیوژنز، اشیشیا کلی، کلبسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروژینوزا بررسی شد.



شکل ۴: گل یکی از گونه های گیاه آکاسیا، این گیاه به دلیل دارا بودن آلکالوئیدها و تانن های آنتی باکتریال و مقاومت زیاد به کم آبی بسیار امیدبخش است.

تجزیه و تحلیل کیفی فیتوشیمیایی نشان دهنده غلظت متفاوت آلکالوئیدها در تمام بخش های گیاهی بود. به طوری که بیشترین غلظت آلکالوئیدها در عصاره برگ و سپس در ساقه و ریشه گزارش شد. فعالیت ضد باکتریایی عصاره های استخراج شده از ریشه بسیار قابل توجه بود. این در حالی است که عصاره های برگ و ساقه اثرات ضد میکروبی کمتری را نشان دادند. هر سه نوع عصاره در مهار سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس ناتوان عمل کردند. به طور کلی می توان نتیجه گرفت که آلکالوئیدها و سایر ترکیبات فیتوشیمیایی در ارائه اثرات ضد میکروبی نقش مهمی دارند (Sibi et al., ۲۰۱۲).

در مطالعه دیگر، فعالیت ضد باکتریایی عصاره گیاهان *Aspilia mossambicensis* (Compositae)، *Ocimum gratissimum* (Labiatae) و *Toddalia asiatica* (Rutaceae) در برابر سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه حاکی از حضور و نقش آلکالوئیدها در فعالیت های ضد میکروبی عصاره متانولی این گیاهان و درجات مختلف ویژگی های ضد باکتریایی آن ها بود (Munyendo et al., ۲۰۱۱).

### فلاونوئید

فلاونوئیدها ساختارهای پلی فنلی هستند که به وفور در سلول های فتوسنتز کننده یافت می شوند. آن ها معمولاً در بسیاری از بخش های خوراکی گیاه از قبیل میوه ها، سبزیجات و دانه ها وجود دارند. ترکیبات فلاونوئیدی دارای هسته های فلاوین یا ۲-بنزو-پیران هستند که از دو حلقه بنزن متصل به یک حلقه پیران هتروسیکلیک تشکیل شده اند. فلاونوئیدها بر اساس ساختار و همچنین نحوه استخلاف های موجود بر روی آن ها به فلاونول ها، فلاون ها، فلاونون ها، چالکون ها، ایزوفلاون ها و آنتوسیانیدین ها تقسیم می شوند (Savoia et al., ۲۰۱۲).

ترکیبات فلاونوئیدی به دلیل دارا بودن فعالیت های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، به عنوان محافظت کننده کبد، ضد لخته خون، ضد ویروس و ضد سرطان شناخته شده اند. آن ها به علت ساختار فنلی ویژه

عملکردی قوی در پتانسیل ضد باکتریایی ترپن‌ها است. برای مثال سسکوئی‌ترپن‌ها که از گیاهان مختلف جدا می‌شوند، فعالیت ضد باکتریایی در برابر باکتری‌های گرم مثبت نشان می‌دهند و رشد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را مهار می‌کند. با این‌که مکانیسم عمل ترپنوئیدها به‌طور کامل شناخته نشده‌است، اما این‌گونه به‌نظر می‌رسد که آن‌ها از طریق ترکیبات چربی‌دوست در تخریب غشاهای هدف نقش دارند (Savoia et al, ۲۰۱۲).

### کوئینون‌ها

کوئینون‌ها (حلقه‌های آروماتیک با دو استخلاف کتون) به‌طور گسترده در طبیعت یافت می‌شوند و یک گروه مهم دیگر از متابولیت‌های ثانویه گیاهی با خواص ضد میکروبی بالقوه هستند. در سال‌های گذشته، محققان توانسته‌اند حداقل ۴۰۰ کوئینون را شناسایی کنند که در تمامی اندام‌های گیاهی یافت می‌شوند. نفتوکوئینون یکی از بزرگترین گروه‌های متابولیت‌های ثانویه گیاهی با طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی است. آن‌ها در حدود ۲۰ خانواده گیاهی از جمله Boraginaceae و Plumbaginaceae، Ebanaceae یافت می‌شوند. نفتوکوئینون‌های طبیعی انواع مختلفی دارند؛ از جمله این ترکیبات می‌توان به پلامباگین، شیکونین، آلکانین و مشتقات آن‌ها اشاره کرد.

یافته‌های مطالعاتی که در زمینه‌ی خواص دارویی پلامباگین‌ها انجام شده‌است، نشان می‌دهد که این ترکیب یک عنصر فعال در خانواده‌های گیاهی Plumbagenaeace، Droseraceae و Ebenceae است و مانع رشد باکتری‌های مختلف می‌شود. با این حال سویه‌های اشریشیا کلی نسبت به این دارو نسبتاً مقاوم هستند (Lin et al, ۲۰۱۰).

در مطالعه‌ای مشابه، Papageorgiou و همکاران (۲۰۰۸) خاصیت ضد میکروبی نفتوکوئینون‌ها، به‌ویژه شیکونین‌ها و آلکانین‌ها را مورد بررسی قرار دادند. شیکونین‌ها و آلکانین‌ها را می‌توان دست کم در صد و پنجاه گونه گیاهی که به‌طور عمده متعلق به تیره Boraginaceae هستند، مشاهده نمود. اثربخشی استرهای شیکونین و آلکانین در مطالعات بالینی باعث توسعه‌ی پماد احیاکننده زخم هیستوپلاستین قرمز (Histoplastin Red) شد. خاصیت درمان زخم این کرم نتیجه فعالیت‌های ضد التهابی و ضد میکروبی استرهای شیکونین و آلکانین فرموله‌شده در آن است (Papageorgiou et al, ۲۰۰۸).

### رزین‌ها

یک گروه خاص از ترکیبات طبیعی با فعالیت ضد میکروبی بالقوه، رزین‌های طبیعی هستند. رزین‌ها را می‌توان به‌عنوان مواد چسبنده و نامحلول در آب توصیف کرد که به‌طور عمده پس از آسیب و یا عفونت از گیاهان خارج می‌شوند. آن‌ها در آب نامحلول ولی در حلال‌های آلی قابل حل هستند (Savoia, ۲۰۱۲).

اصطلاح رزین معمولاً به ترشحات گیاهی هیدروکربنی آمورفی (بی‌شکل) گفته می‌شود که به‌طور عمده شامل کربوکسیلیک‌اسیدها، روغن‌های اسانس، هیدروکربن‌های مبتنی بر ایزوپرن و سایر متابولیت‌های ثانویه هستند. تکامل بیوسنتزی در پاسخ به تعاملات

زیستی منجر به تولید متابولیت‌های ثانویه در رزین‌ها شده‌است. بنابراین، انتظار می‌رود که رزین‌ها دارای خواص ضد میکروبی متعددی باشند. با این‌حال، محتوای رزین بر اساس منشأ آن متفاوت است. این توصیف عمدتاً به ترشحات طبیعی درختان اشاره دارد (Termentzi et al, ۲۰۱۱). مطالعات زیادی نشان داده‌است که رزین‌ها و ترکیبات موجود در آن‌ها دارای خاصیت ضد قارچی، ضد میکروبی و ضد انگلی هستند. به‌طور مثال، عصاره گیاه تمر هندی (*Tamarindus indica*) دارای مواد فیتوشیمیایی مختلف نظیر رزین‌ها (به‌طور ویژه ساپونین‌ها (۲/۲ درصد) و گلیکوزیدها (۱/۵۹ درصد)) است که اثر ضد میکروبی بالقوه‌ای نشان می‌دهد (Abukakar et al, ۲۰۰۸).

### جلبک‌ها و قارچ‌ها

جلبک‌ها نیز منبع غنی از ترکیبات مفید و فعال زیستی هستند. تاکنون ترکیبات زیستی زیادی با گستره کاربردی متنوع نظیر اثرات آنتی‌بیوتیکی، ضد قارچی، ضد ویروسی و ضد سرطانی از جلبک‌های پرسولولی مشتق شده‌اند که حاصل سوخت و ساز اولیه و ثانویه آن‌ها هستند (حیدری، ۱۳۹۲).

جلبک‌های دریایی یکی از بزرگترین تولیدکنندگان محیط‌های دریایی هستند که بر اساس ترکیبات تغذیه‌ای و شیمیایی به سه گروه جلبک‌های قرمز (*Rhodophytes*)، جلبک‌های قهوه‌ای (*Phaeophytes*) و جلبک‌های سبز (*Chlorophytes*) تقسیم می‌شوند. در دهه‌های اخیر، جستجو برای ترکیبات زیست‌فعال مشتق‌شده از ارگانیزم‌های دریایی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌است. میکروجلبک‌ها و ماکروجلبک‌ها نظیر دیاتوم‌ها سیستم‌های بومی گسترده‌ای را برای مبارزه با باکتری‌های بیماری‌زا در سراسر اقیانوس فراهم کرده‌اند. یافته‌های حاصل از مطالعات مختلف نشان داده‌است که عصاره جلبک‌های دریایی حاوی ترکیبات مختلفی از جمله فلوروتانین‌ها، اسیدهای چرب، پلی‌ساکاریدها، پپتیدها، ترپن‌ها، پلی‌استیلن‌ها، استرول‌ها، آلکالوئیدهای ایندول، اسیدهای آلی آروماتیک، اسید شیکمیک، پلی‌کتیدها، هیدروکوئینون‌ها، الکل‌ها، آلدئیدها، کتون‌ها، آلکن‌ها و آلکان‌ها هستند. این مشتقات جلبکی به‌عنوان کاندیدهای امیدبخش در توسعه‌ی داروهای ضد باکتریایی مطرح شده‌اند (Shannon and Abu-Ghannam, ۲۰۱۶).

جلبک‌های موجود در منابع دریایی جنوب کشور ما نیز یکی از ظرفیت‌های زیستی ارزشمند کشور هستند که توجه چندانی به آن‌ها نشده‌است و برنامه‌ریزی مدونی برای بهره‌برداری اصولی از این ذخائر دریایی وجود ندارد.

### مکانیسم‌های فعالیت‌های دارویی و کاربردهای بالقوه ترکیبات مشتق‌شده از جلبک‌ها

ترکیبات باکتریاساییدال و باکتریواستاتیک از جلبک‌ها استخراج شده‌اند. بدین صورت که عصاره‌های اسیدهای چرب بنزن و کلروفورم مشتق‌شده از *Chlorella vulgaris* پتانسیل خوبی در مهار رشد سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پیوژنز و باسیلوس سوبتیلیس نشان دادند (Shannon and Abu-Ghannam, ۲۰۱۶).

et al., ۲۰۱۴).

### اسیدهای چرب

اسیدهای چرب آزاد موجود در جلبک‌ها نقش مهمی در مهار زنجیره انتقال الکترون و فسفریلاسیون اکسیداتیو معمولی غشاء سلولی باکتری‌ها ایفا می‌کنند. در نتیجه پتانسیل زیادی در انجام فعالیت‌های ضد باکتریایی دارند. برای مثال، اسیدهای چرب زنجیره بلند موجود در عصاره استخراج‌شده نوعی جلبک سبز به نام *Planktochlorella nurekis*، به عنوان مهارکننده‌های قوی باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت نظیر *اشرشیا کلی*، کمپیلوباکتر ژژونی، سالمونلا انتریکا، لاکتوباسیلوس جانسونی و ... گزارش شدند (Shannon and Abu-Ghannam, ۲۰۱۶).

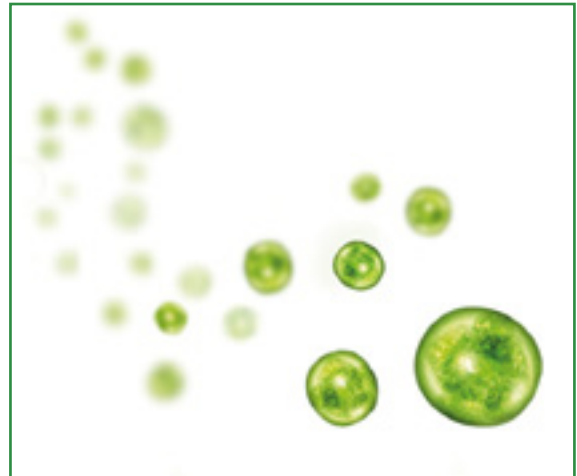
### پلی ساکاریدها

پلی ساکاریدها زنجیره‌ای از واحدهای مونوساکاریدی هستند که با پیوندهای گلیکوزیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. آن‌ها اصولاً به عنوان ترکیبات ذخیره‌ای ساختاری در گیاهان و جلبک‌ها شناخته می‌شوند. پلی ساکاریدهای موجود در جلبک‌ها و پلی ساکاریدهای سولفات‌ها کاربردهای دارویی و غذایی فراوانی دارند. فعالیت ضد میکروبی آن‌ها به دلیل حضور گیرنده‌های گلیکوپروتئینی موجود در سطح این ساختارهای قندی است که به ترکیبات موجود در دیواره سلولی باکتری، غشاء سیتوپلاسمی و DNA متصل می‌شوند. این امر منجر به افزایش نفوذپذیری غشاء سیتوپلاسمی، نشت پروتئین‌ها و اتصال به DNA باکتری می‌گردد. پلی ساکاریدها به عنوان آنتی بیوتیک‌های خوراکی در سیستم‌های دارورسانی استفاده می‌شوند که در مهار رشد باکتری‌هایی نظیر استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیا کلی و ممانعت از اتصال بیوفیلم‌های هلیوباکتر پیلوری به مخاط معده به خوبی عمل می‌کنند (Shannon and Abu-Ghannam, ۲۰۱۶).

### پروتئین‌ها و پپتیدها

فعالیت ضد میکروبی اسیدهای آمینه به شکل پپتیدهای زنجیره‌ای کوتاه یا پروتئین‌های بزرگتر و پیچیده‌تر، در تعدادی از مطالعات اخیر تأیید شده‌است. ترکیبات آمفی پاتیک این ساختارها به جایگاه‌های قطبی و غیر قطبی موجود در غشاء سیتوپلاسمی باکتری‌های هدف متصل می‌شوند و در فرآیندهای سلولی و انتشار تداخل ایجاد می‌کنند (Shannon and Abu-Ghannam, ۲۰۱۶).

برای مثال، لکترین‌ها گروه متنوعی از پروتئین‌ها هستند که در حیوانات، گیاهان، جلبک‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها یافت می‌شوند. این پروتئین‌ها در عملکردهای بیولوژیک متعددی نظیر چسبندگی سلولی، تنظیم پروتئین‌های خون و دفاع بدن نقش دارند. خاصیت ضد باکتریایی لکترین‌ها به دلیل توانایی آن‌ها در اتصال انتخابی به لیپوپلی ساکاریدها و پپتیدوگلیکان‌های سطح سلول باکتری است. *Solieria filiformis* در مقابله با باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت، نشان‌دهنده اثر بازدارندگی قوی این ترکیب بر رشد باکتری‌های گرم منفی نظیر سودوموناس آئروژینوزا، کلبسیلا پنومونیه، سالمونلا



شکل ۵: ریزجلبک کلرلا ولگاریس، منبع مواد ارزشمند غذایی و آنتی باکتریال

### فلوروتائین‌ها

فلوروتائین‌ها ترکیبات پلی فنلی هستند که از پلیمریزاسیون واحدهای فلوروگلوکوسینول حاصل می‌شوند. انواع مختلفی از فلوروتائین‌ها با وزن مولکولی بالا و متوسط در جلبک‌های دریایی شناسایی شده‌اند. خواص شیمیایی و نقش‌های فیزیولوژیکی فلوروتائین‌ها در جلبک‌ها مشابه خواص شیمیایی تانن‌ها در گیاهان آوندی است. به طور کلی، غلظت این ترکیبات در جلبک‌های قهوه‌ای موجود در مناطق معتدل اقیانوس آرام بیش از ۲ درصد گزارش شده‌است. در برخی از موارد، فلوروتائین‌ها می‌توانند ۲۵ تا ۳۰ درصد از وزن خشک جلبک را شامل شوند. این ترکیبات به دو فرم محلول در وزیکول‌های غشایی (فیزودها) (Physodes) و فرم اتصالی در دیواره سلولی جلبک‌ها یافت می‌شوند. فعالیت ضد باکتریایی فلوروتائین‌ها مرهون پتانسیل بالقوه این ترکیبات در مهار فسفریلاسیون اکسیداتیو و توانایی آن‌ها در اتصال به پروتئین‌های باکتریایی مانند آنزیم‌ها و غشای سلولی است که در نهایت به تخریب سلول باکتری منجر می‌شوند. حلقه‌های آروماتیک فنلی و گروه‌های هیدروکسیل واحدهای فلوروتائین‌ها از طریق برهم کنش‌های هیدروفوبی به گروه‌های آمینی پروتئین‌های باکتریایی متصل می‌شوند (Singh & Sidana, ۲۰۱۳). تاکنون نمونه‌های متعددی از فعالیت‌های ضد میکروبی فلوروتائین‌ها گزارش شده‌است. برای مثال یافته‌های حاصل از مطالعه Wei و همکاران (۲۰۱۶) نشان می‌دهد که فلوروتائین‌های استخراج‌شده از *sargassum thunbergii* با آسیب به غشاء سلولی و دیواره سلولی باکتری‌های ویبریو پاراهمولیتیکوس باعث نشت سیتوپلاسم و واسازی نفوذپذیری غشا می‌شوند. بنابر این نتایج، فلوروتائین‌های جلبکی با وزن مولکولی کم می‌توانند در کنترل ایمنی مواد غذایی و داروهای آبی پروری مورد استفاده قرار گیرد (Wei et al., ۲۰۱۶).

در مطالعه‌ای مشابه، اثرات ضد میکروبی طیف وسیعی از عصاره‌های حلال استخراج‌شده از جلبک قهوه‌ای *Eisenia bicyclis*، در برابر پروپیونی باکتریوم مقاوم به آنتی بیوتیک مورد بررسی قرار گرفت. محققان مشاهده کرده‌اند که فلوروتائین‌هایی که دارای یک استخلاف الکلی هستند، پتانسیل بالقوه‌ای در مهار رشد این باکتری دارند (Lee

تیفی و ... بوده است (Holanda et al, ۲۰۰۵).

### لاکتون‌ها

لاکتون‌ها یک رده شیمیایی از استرهای حلقوی تشکیل شده از فورانون‌ها هستند. عصاره فورانون‌های هالوژنی استخراج شده از جلبک قرمز استرالیایی *Delisea pulchra* به عنوان یک پاکسازی کننده سطحی مؤثر برای جلوگیری از تشکیل بیوفیلم‌های سودوموناس آئروژینوزا مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب همچنین با تداخل در ارتباطات درون سلولی جمعیت باکتریایی، مکانیسم‌های کوروم سنسینگ را مهار می‌کند که می‌تواند در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم نظیر سودوموناس آئروژینوزا مفید باشد (Shannon and Abu-Ghannam, ۲۰۱۶).

به طور کلی متابولیت‌های ضد میکروبی جلبک‌ها کاندیدهای خوبی برای توسعه‌ی آنتی‌بیوتیک‌های جدید هستند و تحقیقات بیشتر به ویژه در زمینه‌ی سم‌شناسی این ترکیبات، می‌تواند در تولید محصولات دارویی بیشتر و با کیفیت‌تر مؤثر باشند.

قارچ‌ها نیز به عنوان منابع جدید ضد باکتریایی مطرح می‌شوند. توانایی قارچ‌ها در سنتز ترکیبات آلی با ویژگی‌های ساختاری متنوع، آن‌ها را به یک منبع بالقوه برای تولیدات طبیعی تبدیل کرده است که در پزشکی، کشاورزی و صنایع مورد استفاده قرار می‌گیرند. خواص ضد میکروبی قارچ‌ها نیز به دلیل تولید متابولیت‌های اولیه و ثانویه آن‌ها است. برای مثال، گونه‌های *Lentinus edodes* فعالیت ضد میکروبی گسترده‌ای را علیه باکتری‌های گرم منفی و باکتری‌های گرم مثبت ارائه می‌دهند. پیپتید پلکتاسین، مشتق شده از *Pseudoplectania nigrella*، بالاترین فعالیت ضد میکروبی در مقابل باکتری‌های گرم مثبت و ۲-آمینو کینولین، مشتق شده از *Leucopaxillus albissimus*، بالاترین فعالیت ضد باکتریایی را در برابر باکتری‌های گرم منفی ارائه داده‌اند (Alves et al, ۲۰۱۲).

### نانومواد

امروزه شناسایی، سنتز و کاربرد نانومواد به یک استراتژی جدید و شایع در کنترل فعالیت باکتری‌های مقاوم به دارو تبدیل شده است. استفاده از نانوذرات به عنوان عوامل ضد میکروبی می‌تواند در غلبه بر انواع مکانیسم‌های مقاومت باکتریایی مؤثر باشد، زیرا ماهیت ضد میکروبی نانوذرات ناشی از تماس مستقیم آن‌ها با دیواره سلول باکتری است. از سوی دیگر، نرخ رشد مقاومت باکتری‌ها به نانوذرات کم‌تر از رشد مقاومت آن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف است. بنابراین، نانوذرات می‌توانند به عنوان مواد ضد میکروبی مناسب در حوزه پزشکی مطرح شوند (Fernando et al, ۲۰۱۸). در این جا شرح مختصری از آخرین پیشرفت‌های مربوط به فعالیت‌های ضد باکتریایی نانومواد مختلف ذکر شده است.

نانوذرات نقره (AgNPs) از عوامل ضد باکتریایی شناخته شده در برابر طیف وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از جمله گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک هستند. آن‌ها به دلیل پایداری شیمیایی، فعالیت کاتالیتیکی، ظرفیت درمان زخم، رسانایی بالا و تشدید پلاسمون سطحی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. این نانوذرات با اتصال به

پروتئین‌های حاوی گوگرد موجود در سطح غشاء باکتری، وارد آن شده و با تغییر در مورفولوژی و نفوذپذیری غشا، تأثیر در زنجیره تنفسی و تقسیم سلولی منجر به مرگ سلول باکتری می‌شوند. اثرات ضد میکروبی نانوذرات نقره با تغییر در اندازه آن‌ها در سطوح نانو افزایش می‌یابد. ثابت شده است که این نانوذرات به دلیل فراهم کردن سطح تماس بهتر و بیش‌تر با میکروارگانیسم‌ها، فعالیت ضد باکتریایی بالاتری را نسبت به هم‌تایان حجمی خود نشان می‌دهند. برای مثال نانوذرات نقره سنتز شده از گونه‌های استرپتومایسز دریایی خاصیت ضد میکروبی قابل ملاحظه‌ای را در برابر باکتری‌های بیماری‌زای دخیل در عفونت زخم از قبیل باسیلوس سوبتیلیس، انتروکوکوس فکالیس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استافیلوکوکوس‌های مقاوم به چند دارو و سویه‌های اشیریشیا کلی نشان داده‌اند (Fernando et al, ۲۰۱۸).

با این حال، پایداری کم این نانوذرات مانع برخی از کاربردها و فعالیت‌های پزشکی و یا بهداشتی آن‌ها می‌شود. از این رو بررسی عمر ماندگاری ماده در شرایط ذخیره‌ای مختلف از اهمیت زیادی برخوردار است. بررسی اثر ضد میکروبی نانوذرات نقره رشد یافته لیزری تحت شرایط مختلف (نور روز، تاریکی و سرما) در برابر باکتری‌های اشیریشیا کلی نشان می‌دهد که فعالیت ضدباکتریایی این ترکیبات ۲۶۶ تا ۴۰۵ روز طول می‌کشد. یک روش جایگزین برای کاهش مسمومیت‌های احتمالی نانوذرات نقره و بهبود اثربخشی و پایداری آن‌ها

در کاربردهای پزشکی، استفاده از عوامل پوششی غیر التهابی و غیرسمی نظیر کلاژن، پپتیدها و پلیمرهای زیستی است. ترکیب این نانوذرات با سایر نانومواد دارای خاصیت ضد باکتریایی مانند اکسید گرافن باعث افزایش اثرات هم‌افزایی آن‌ها و در نهایت ارائه خواص آنتی‌بیوتیکی بهتر و کارآمدتر می‌شود (Dez-Pascual, ۲۰۱۸).

نانوذرات طلا (AuNPs) نیز فعالیت ضد میکروبی قابل توجهی را نشان می‌دهند. با این وجود، روش‌های واقعی سنتز این ذرات اغلب هزینه‌بر بوده و برای این منظور از موادی استفاده می‌شود که به طور بالقوه برای محیط زیست خطرناک هستند. سنتز این نانوذرات از عصاره گیاهان، به ویژه برگ‌های گیاه عناب، با خواص ضد قارچی، ضد باکتریایی، ضد زخم و ضد التهابی همراه است. این روش جایگزین ساده، سریع، کم هزینه و سازگار با محیط زیست، نانوذراتی با اشکال متفاوت (کروی، مثلثی، شش ضلعی) تولید می‌کند که مصرف آن‌ها به صورت دهانی، اینترانازال و ره‌ایش دارو امکان‌پذیر است، بدون اینکه هیچ گونه تداخلی در فعالیت‌های میکروبیوم انسان داشته باشند. سنتز بیوژنیک نانوذرات طلا رویکرد غیر سمی و سبز دیگری است که با تولید نانوذرات زیست‌سازگار برای کاربردهای پزشکی همراه است. Elbagory و همکارانش این نانوذرات را از عصاره گیاهان *Galenia Africana* و *Hypoxis hemerocallidea* استخراج و فعالیت ضد میکروبی آن‌ها را در مقابله با سویه‌های باکتریایی تحریک کننده عفونت‌های زخم بررسی کردند. یافته‌های مطالعه آن‌ها نشان داده است که این نانوذرات هیچ اثر سمی بر سلول‌های فیبروبلاست انسانی سرطانی (6-KMST) نداشته و گزینه امیدبخشی برای کاربردهای پانسمان زخم خواهد بود (Dez-Pascual, ۲۰۱۸).

بارهای منفی غشای سلولی تعامل برقرار کرده و باعث ایجاد تغییراتی در نفوذپذیری دیواره سلولی و در نهایت نشت ترکیبات درون سلولی شود. با این وجود، پارامترهایی همچون وزن مولکولی، درجه دی آستیل شدن و محتوای بار مثبت این پلی ساکاریدها به شدت بر فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها اثر می‌گذارد. امروزه مطالعات زیادی برای اصلاح شیمیایی کیتوسان با گروه‌های سولفونات و یا گروه‌های آمینوم نوع چهارم و یکپارچه‌سازی آنزیم‌های ضد باکتریایی با دانه‌ها یا نانوذرات کیتوسان به منظور افزایش فعالیت ضد میکروبی آن‌ها انجام شده‌است. یافته‌های حاصل از مطالعه‌ای که توسط Wardani و Sudjarwo انجام شده‌است، نشان می‌دهد که نانوذرات کیتوسان پتانسیل خوبی در مهار رشد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس داشته و می‌تواند در درمان موفق سل مؤثر واقع شود (Wardani and Sudjarwo, ۲۰۱۸).

به‌طور کلی می‌توان چنین گفت که نانومواد طیف وسیعی از فعالیت‌های ضد میکروبی را در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، مایکوباکتری‌ها و قارچ‌ها نشان می‌دهند. فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات بسته به نوع آن‌ها متفاوت است. مکانیسم‌های سمیت نانوذرات به‌طور واضح مشخص نشده و نیازمند مطالعات عمقی بیش‌تر است. با این وجود، نظریه‌های مختلفی برای فعالیت‌های ضد میکروبی نانوذرات مختلف پیشنهاد شده‌است (شکل ۴) (Singh et al, ۲۰۱۴). اگرچه استفاده از نانومواد در درازمدت ممکن است با محدودیت‌هایی همچون سمیت و اثرات زیانبار دیگر همراه باشد، اما آن‌ها همچنان یک دنیای جدید از احتمالات امیدبخش را در حوزه پزشکی ارائه می‌دهند. ▶

نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن ( $Fe_3O_4$ ) نیز فعالیت ضد باکتریایی داشته و به‌همراه سایر مواد ضد میکروبی در مهار کنترل‌شده عوامل میکروبی موفق عمل می‌کنند. این ذرات دارای رفتار فرو مغناطیسی قوی و حساسیت کم‌تر به اکسیداسیون هستند. شرایط سنتز این نانوذرات، فعالیت ضد میکروبی آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بررسی فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات اکسید آهن در برابر باکتری‌های گرم مثبت، استافیلوکوکوس اورئوس و گرم منفی، اش‌ریشیا کلی، سودوموناس آئروژینوزا و سریشیا مارسیسنس نشان‌دهنده مهار قابل توجه هر دو نوع سویه باکتریایی است (Ismail et al, ۲۰۱۵).

اخیراً مشخص شده‌است که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید ( $TiO_2$ ) (NPs) دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های ضد میکروبی علیه میکروارگانیسم‌های مختلف نظیر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت، قارچ‌ها و حتی میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو است. از همه مهم‌تر، نانو ترکیبات مبتنی بر  $TiO_2$  با محیط‌زیست سازگار بوده و یک فعالیت بیوسایدال غیر تماسی دارند. بنابراین، برای دستیابی به قابلیت ضد عفونی‌کنندگی نیاز به ره‌ایش نانوذرات بالقوه سمی در محیط نیست. بررسی فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات  $TiO_2$  در یک مطالعه، نشان‌دهنده پتانسیل بالقوه این نانوذرات در مهار رشد سویه‌های اش‌ریشیا کلی و استافیلوکوکوس اورئوس بوده‌است. ویژگی‌های مؤثر نانوذرات  $TiO_2$ ، چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای را برای استفاده جدی از این ترکیبات به‌عنوان آنتی‌بیوتیک‌های جایگزین، ضد عفونی‌کننده‌ها و نگهدارنده‌های زیستی در صنایع غذایی ارائه می‌دهد (Haghi et al, ۲۰۱۲).

بیوپلیمرها نیز کاندیدهای بسیار مناسبی برای تولید نانو مواد ضد میکروبی هستند. به‌طور خاص، کیتوسان باردار مثبت می‌تواند با



شکل ۶: مکانیسم‌های فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات

## مقاومت آنتی‌بیوتیکی در صنعت دام و طیور و راهکارهای مبارزه با آن

(امید نوری)

### آنتی‌بیوتیک‌ها و ممنوعیت استفاده از آن‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها گروهی از ترکیبات شیمیایی هستند که به صورت بیولوژیکی توسط برخی از گیاهان و یا میکروارگانیسم‌هایی مانند قارچ‌ها تولید می‌شوند و خاصیت ضد باکتریایی و بازدارندگی رشد باکتری‌ها را دارند. در سال ۱۹۴۶ اثر محرک رشد اسید ۳- نیترو ۴- هیدروکسی فنیل آرسنیک در طیور کشف شد. در سال ۱۹۴۹ مشخص شد که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به مقدار کم (تقریباً ۵ ppm تا ۱۰ (می‌تواند سرعت رشد را در طیور افزایش دهد. در مدت هشت دهه، افزودنی‌های خوراکی آنتی‌بیوتیکی (AFA) برای افزایش بهره‌وری در صنعت طیور مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برآورد شده‌است که تا سال ۲۰۳۰، مجموع (۳۶۰۵ ±) ۱۰۶/۵۹۶ تن، افزودنی‌های خوراکی آنتی‌بیوتیکی در تولید خوراک حیوانات در سرتاسر جهان مصرف خواهد شد. از آنتی‌بیوتیک‌ها در تغذیه دام و طیور همواره به منظور پیشگیری و درمان بیماری‌های عفونی استفاده شده‌است. مطالعات متعددی نشان دادند که استفاده از این ترکیبات ضد میکروبی باعث افزایش بهره‌وری و کاهش هزینه مصرف‌کنندگان شده‌است. به این منظور، مقدار مصرفی باید از حداقل مقدار ممانعت‌کنندگی رشد میکروارگانیسم‌های مضر داخلی بدن به ویژه دستگاه گوارش مانند سوبه‌های انتروکوکوس و کلسترییدیوم پرفرنس بیشتر باشد. آمار منتشر شده در استرالیا بین سال‌های ۱۹۹۷-۱۹۹۲ نشان می‌دهد که ۵۵/۸ درصد از آنتی‌بیوتیک‌های تولید شده به عنوان محرک رشد در تغذیه دام و طیور استفاده شده‌اند. پریسکات (۱۹۹۷) گزارش کرده‌است که ۴۰ درصد تولید آنتی‌بیوتیک در آمریکا به عنوان محرک رشد در تغذیه دام و طیور استفاده می‌شوند که ۵۵ تا ۶۰ درصد آنها را پنی‌سیلین G و ترامایسین تشکیل داده‌است.

پرویش دام و طیور یکی از سریع‌ترین بخش‌های در حال رشد در بخش کشاورزی و دامپزشکی است. صنعت دام و طیور در سال‌های اخیر با توجه به نقش و اهمیت خاصی که در تأمین پروتئین‌های حیوانی مورد نیاز انسان دارد رشد چشم‌گیری داشته‌است، به نحوی که از پرورش سنتی، به صنعتی عظیم تبدیل شده‌است. طبق اطلاعات به دست آمده از معاونت امور دام وزارت جهاد کشاورزی، میزان تولید گوشت مرغ و گوشت قرمز به ترتیب در سال جاری، ۲۴۰۰ هزار تن و ۸۶۰ هزار تن بوده‌است. با توجه به این اطلاعات، به حجم وسیع این صنعت و تأثیر مهم محیط زیستی آن می‌توان پی برد.

همانند سایر بخش‌های کشاورزی، هدف این صنعت دستیابی به حداکثر تولید با حداقل قیمت است. تغذیه متعادل و موثر مهم‌ترین الزام برای دستیابی به تولید اقتصادی طیور می‌باشد (جدها و همکاران، ۲۰۱۵). از آنجایی که سطوح توصیه شده مواد مغذی جهت رسیدن به حداکثر عملکرد تمرکز یافته‌است، از مواد افزودنی به منظور تحریک رشد و بهبود بازده و سلامت طیور استفاده می‌شود. به طور کلی افزودنی‌های خوراکی موادی هستند که با هدف استفاده بهینه از مواد مغذی به مصرف دام و طیور رسیده و این عمل را از طریق اثر بر روده یا سلول‌های دیواره روده به انجام می‌رسانند. دلایل زیادی در تایید تأثیرگذاری این مواد افزودنی در دست بوده اما به دلیل ماهیت فیزیولوژیکی پویای روده، اغلب نشان دادن این اثرات در عمل بسیار دشوار است. مطالعات متعددی در به‌کارگیری از افزودنی‌های محرک رشد در جیره جوجه‌های گوشتی صورت گرفته‌است که می‌توان به آنتی‌بیوتیک‌های محرک رشد (گریگس، ۲۰۰۵)، اسیدهای آلی، مکمل‌های آنزیمی، گیاهان دارویی و عصاره‌های آن‌ها، پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها (نوید شاد و همکاران، ۲۰۱۰) اشاره نمود.

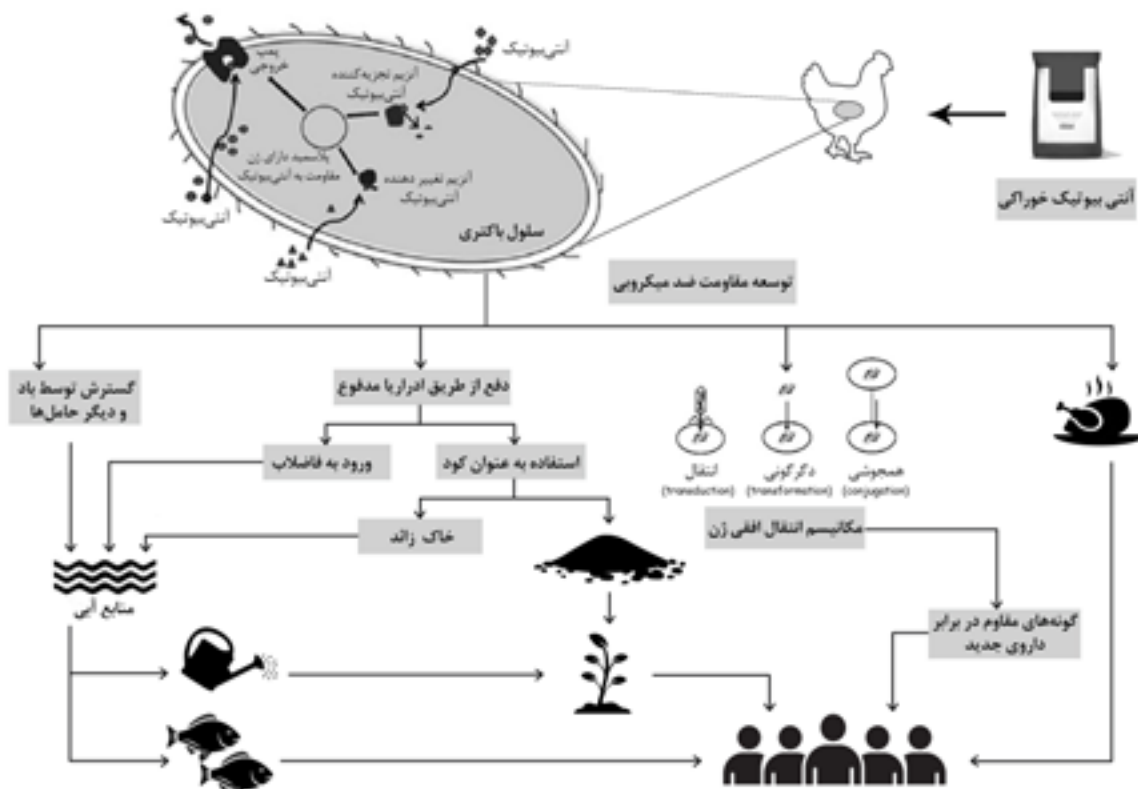


تا این بخش تاریخچه ای از اثرات استفاده از آنتی بیوتیک ها در صنعت دام و طیور بررسی شد، اما اثرات استفاده از این مواد بر روی سلامتی انسان چگونه است؟

برخی از آنتی بیوتیک هایی که به عنوان مکمل خوراکی در صنعت طیور استفاده می شوند عبارتند از: پنی سیلین، نئومایسین، اریترومایسین، کلرتراسایکلین، اکسی تتراسایکلین، استرپتومایسین، کلرامفنیکل و فلوروکوئینولون. افزودنی های خوراکی آنتی-بیوتیکی علی رغم سهم قابل توجه خود در صنعت پرورش طیور، تحت نظارت برای افزایش میزان بروز مقاومت دارویی قرار دارند که این مشکلات عمدتاً به دلیل استفاده پرورش دهندگان بدون مشاوره دامپزشکی در دوزهای نامناسب صورت گرفته است. استفاده طولانی مدت و نامنظم آنتی بیوتیک ها منجر به ایجاد سویه های مقاومی از پاتوژن ها شده است. مقاومت ها ممکن است در اثر کاهش نفوذپذیری غشاء، دفع فعال ترکیبات ضد میکروبی، تغییر در جایگاه اتصال، تغییر در گیرنده های غشاء، تولید بیش از حد آنزیم های هدف و موتاسیون ایجاد گردد. وجود باقی مانده های آنتی بیوتیک در فرآورده های دامی و مصرف آن توسط انسان از طریق زنجیره غذایی باعث بروز واکنش های آلرژیک، تب، اسهال، گرفتگی ماهیچه های شکمی، اثرات مخرب بر متابولیسم مواد در دستگاه گوارش و... می شود. کمیته SWANN در آمریکا گزارش کرده است که باقیمانده های پنی سیلین در شیر می تواند باعث بروز واکنش های آلرژیک شود و این اثرات توسط محققان دیگر نیز تأیید شده است. اما در مقایسه با تحقیقاتی که در خصوص مقاومت آنتی بیوتیکی انجام شده است، این تحقیقات در خصوص اثرات

باقی مانده های این مواد در بافت های بدن کمتر صورت گرفته است. با این حال بسیاری از کشور های پیشرفته استانداردهایی را برای حداکثر مقدار باقی مانده های آنتی بیوتیکی در فرآورده های دامی تعیین و مقدار آن را کنترل می کنند.

مهم ترین علت مقاومت به آنتی بیوتیک ها، استفاده از آنتی بیوتیک های مشابه و طولانی مدت در غذای دام و طیور است. انتقال مقاومت آنتی بیوتیکی به انسان از طریق زنجیره غذایی صورت می گیرد که طی آن ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک از فلور میکروبی دام به پاتوژن های انسانی منتقل می شوند. به عنوان مثال علت اولیه بیماری سالمونلوز در انسان سویه مقاوم از سالمونلا تیفوریوم است که ابتدا در دام شناسایی شد (وک کولبرن و بوباک، ۲۰۰۹). باتوجه به مطالعات انجام شده توسط تمبور و همکاران (۲۰۱۰)، ظهور سویه های مقاوم کلاستریدیوم ژژونی که باعث ایجاد بیماری در انسان می شوند، می تواند به علت استفاده از آنتی بیوتیک ها در مرغاری ها باشد. مقاومت متقابل به آنتی بیوتیک های مورد استفاده در انسان نیز می تواند به علت شباهت شیمیایی آن ها با آنتی بیوتیک های مورد استفاده در دامپزشکی باشد. از طرفی استفاده روز افزون از آنتی بیوتیک ها به عنوان افزودنی های خوراکی در حیوانات مزرعه سبب بروز مشکلاتی در زمینه آلودگی محیط نیز شده است. علاوه بر دفع باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک ها همراه با فضولات حیوانات حدود ۷۵ درصد از آنتی بیوتیک های افزوده شده به خوراک ها می تواند از طریق ادرار و



شکل ۷: گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی در محیط زیست

تا ۲۰۰۶ به تدریج استفاده از آنتی بیوتیک‌ها را در خوراک دام و طیور به عنوان دارو ممنوع اعلام کرد.

در اولین نشست مرغداری اروپا (۱۷-۱۸ مه ۲۰۱۶، هلند) شرکت کنندگان پیشنهادهاى مختلفی را برای کاهش استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در صنعت مرغداری مانند افزایش ایمنی زیستی، توجه به بهداشت در دوره پرورش و در کارخانه‌های خوراک مطرح کردند.

برای پیشگیری از ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی در انسان باید به سه اصل زیر توجه کرد:

۱. استفاده از آنتی بیوتیک‌هایی که مصرف آن در انسان زیاد است، نباید در دام و طیور استفاده شوند.
۲. استفاده از آنتی بیوتیک‌ها برای پیشگیری از بیماری‌های عفونی باید به حداقل برسد.
۳. نباید از آنتی بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد در تغذیه دام و طیور استفاده کرد.

با افزایش ۳۷٪ نرخ سالانه مصرف گوشت مرغ در جهان ضروری است که جایگزین‌های مناسبی برای آنتی بیوتیک‌ها بدون هیچ مشکلی در بهره‌وری در نظر گرفته شود. انتخاب مواد افزودنی جایگزین آنتی بیوتیک‌ها به هدف تحریک رشد باکتری‌های مفید و به حداقل رساندن فعالیت‌های میکروبی مضر دستگاه گوارش صورت می‌گیرد. این کار شامل یافتن ترکیبات ممانعت‌کننده رشد باکتری است که این مهارکنندگی را باید نسبت به باکتری‌های نامطلوب اعمال کند. برخی از جایگزین‌های غیر درمانی آنتی بیوتیک‌ها عبارتند از: آنزیم‌ها، اسیدهای آلی، پروبیوتیک‌ها، پری بیوتیک‌ها، گیاهان و روغن‌های اتری،

مدفوع دفع شده و وارد محیط گردند. تعداد زیادی از آنتی بیوتیک‌هایی که در سطوح پایین‌تر از دوز درمانی به عنوان افزودنی غذایی استفاده می‌شوند مانند کوئینولون‌ها، ترکیباتی بسیار مقاوم در برابر تجزیه هستند. یعنی اثر چنین آنتی بیوتیک‌هایی بر جمعیت‌های باکتریایی موجود در اکوسیستم‌های خاکی و آبی همچنان قوی و بدون تغییر باقی می‌ماند. فضولات دفع شده از یک حیوان می‌تواند ۵ تا ۴۰۰ برابر بیشتر از مدفوعی باشد که توسط یک انسان بالغ دفع می‌شود. بنابراین سوبیه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک موجود در مدفوع همراه با آنتی بیوتیک‌های غیر قابل تجزیه که آن‌ها نیز در مدفوع وجود خواهند داشت، می‌توانند اثر منفی بسیار بزرگی بر روی سیستم‌های زیست محیطی داشته باشند. از طرفی باید توجه داشت که تعداد دام‌های اهلی در بسیاری از کشورها حدود ۲ تا ۳ برابر جمعیت انسانی است. گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی در شکل ۷ نشان داده شده است.

گزارش کمیته سووان که در سال ۱۹۶۰ در انگلستان منتشر شد، نگرانی‌های جدی را در سراسر جهان در مورد ایمنی استفاده از AFA در صنعت حیوانات به وجود آورد. مقاومت به اکسی تتراسایکلین در انسان که در نتیجه مصرف گوشت حیوانات ایجاد شد، منجر به محدودیت یا ممنوعیت استفاده از افزودنی‌های خوراکی آنتی بیوتیکی شد. با توجه به گزارش‌های مختلف از سراسر جهان در رابطه با افزایش مقاومت باکتری‌های آنتی بیوتیکی از طریق انتقال از حیوان به انسان، اختلاف نظر در مورد استفاده از افزودنی‌های خوراکی آنتی بیوتیکی تا پایان سال ۱۹۹۰ به یک نگرانی عمومی تبدیل شد. به دلیل ایجاد مقاومت دارویی در نتیجه مصرف آنتی بیوتیک‌ها، مصرف این داروها در سال ۱۹۹۸ در سوئد ممنوع شد. اتحادیه اروپا نیز در سال‌های ۱۹۹۷



۱۰۸-۱۰۹ سلول بایستی همیشه به عنوان حداقل دوز درمانی در هر روز در دسترس باشد. اما این که چه باکتری‌هایی بدون ضرر هستند و سلامتی میزبان را تأمین می‌کنند، جای بحث و تأمل بسیار دارد. به‌گونه‌ای که مصرف کنندگان، مؤسسات متولی بهداشت و اعضای مجامع علمی به این محصولات با بدبینی نگاه می‌کردند. بنابراین برای رفع این شبهات طی نشست‌هایی که بین مراکز دانشگاهی، بخش صنعت و مؤسسات بهداشتی صورت گرفت و توسط اتحادیه اروپا تایید گردید توافق شد که هر گونه ضوابط لازم برای تولیدات این دسته از مواد از طریق همکاری مراکز تحقیقاتی و دانشگاه‌ها ایجاد گردد. بر اساس این همکاری‌ها ضوابطی برای باکتری‌های پروبیوتیک تعریف شد که شامل موارد زیر می‌باشد:

منبع باکتری از میزبان یا مصرف کننده باشد

اثر غیر بیماری‌زایی آن به اثبات برسد

در طی مراحل مختلف عمل آوری مقاومت داشته‌باشد (زنده مانی و مقاومت بعد از عمل آوری)

مقاوم به اسید معده و عصاره‌ی صفرآوری باشد

قابلیت چسبیدن به بافت پوششی دستگاه گوارش را داشته‌باشد هرچند به مدت کوتاه، قادر به ماندگاری در دستگاه گوارش باشد مواد ضدباکتریایی تولید کند

و پاسخ‌های ایمنی را تعدیل کند.

گونه‌های مختلفی از میکروارگانیسم‌ها شامل باسیلوس‌ها، بیفیدوباکتریوم‌ها، انتروکوکوس‌ها، لاکتوباسیلوس‌ها، لاکتوکوکوس‌ها و استرپتوکوکوس‌ها و کشت‌های متعددی از مخمرها به عنوان پروبیوتیک استفاده شده‌اند.

### تاریخچه استفاده از پروبیوتیک‌ها

به کارگیری پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از بیماری‌ها و بهبود وضعیت سلامتی انسان پیشینه‌ای چندین هزار ساله دارد. پیشینیان می‌دانستند که مصرف برخی خوراکی‌های تخمیری برای سلامت انسان مفید است. در کتیبه‌های قدیمی ایرانیان نوشته شده است که "حضرت ابراهیم، عمر طولانی‌اش را مدیون مصرف شیر ترشیده است." همچنین کتیبه‌های تاریخی رومیان نشان می‌دهد که در ۷۶ سال قبل از میلاد مسیح، از فرآورده‌های تخمیر شیر برای درمان بیماری‌های دستگاه گوارش استفاده می‌کردند (بوتازی، ۱۹۸۳). پروبیوتیک توسط متچنکف (۱۹۰۷) شناسایی شد. وی در روستای بلغارستان مشاهده کرد که خوردن یک نوع ماست تخمیر شده از شیر، سبب افزایش عمر و حفظ سلامت روستاییان می‌شود. مطالعه در مورد این ماست نشان داد که حاوی مقدار قابل توجهی لاکتوباسیلوس بولگاریس و استرپتوکوکوس ترموفیلوس می‌باشد.

امروزه استفاده از پروبیوتیک‌ها به جای آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد در غذای دام و طیور، به عنوان راهکار اصلی ممانعت از توسعه‌ی مقاومت آنتی‌بیوتیکی با منشا دامپروری‌ها شناخته می‌شود. زیست‌فناوری در معرفی انواع جدید، بهینه‌سازی، فرمولاسیون و افزایش مصرف پروبیوتیک‌ها نقش به‌سزایی دارد. ▀



شکل ۸: فواید پروبیوتیک‌ها در یک نگاه

محرک‌های ایمنی در تغذیه و رعایت دقیق اصول قرنطینه و بهداشت. یکی از مهمترین جایگزین‌های مواد آنتی‌بیوتیکی که امروزه به میزان زیادی مورد استفاده قرار می‌گیرد و اثرات مثبت آن به اثبات رسیده است پروبیوتیک‌ها هستند که در ادامه به اهمیت این ترکیبات می‌پردازیم.

### پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌های زنده و به طور کلی باکتری یا مخمرهایی هستند که زمانی که در مقادیر مناسب و کافی استفاده می‌شوند، تأثیرات مثبت بر دستگاه گوارش و سلامت میزبان دارند. واژه پروبیوتیک از دو کلمه یونانی "پرو" و "بیوتیک" به معنای "برای زندگی" گرفته شده است. لذا در تضاد با واژه‌ی آنتی‌بیوتیک به معنای "ضدحیات" است. این واژه نخستین بار در سال ۱۹۶۵ توسط لی‌لی و استیل‌ول برای مواد مترشحه به وسیله میکروارگانیسم‌هایی به کار گرفته شد که موجب تحریک رشد در میکروارگانیسم‌های دیگر می‌شدند. با این وجود، این تعریف به این شکل تداوم پیدا نکرد به‌گونه‌ای که اسپرتی این واژه را تحت عنوان عصاره‌های بافتی که موجب تحریک رشد میکروبی می‌گردد، تعریف نمود. مطابق یک تعریف کلی پروبیوتیک‌ها مکمل‌های غذایی میکروبی هستند که از طریق بهبود تعادل میکروبی روده تأثیرات مثبتی بر میزبان دارند. در سال ۱۹۹۲ این تعریف به صورت ذیل بسط داده شد: "کشت یا مخلوطی از میکروارگانیسم‌ها که از طریق بهبود ویژگی‌های جمعیت میکروبی بومی، اثرات سودمندی را بر انسان و حیوان اعمال می‌نمایند." مزایای این تعریف عبارتند از اینکه فعالیت‌های پروبیوتیکی را محدود به جمعیت میکروبی روده نمی‌کند بلکه سایر نقاط بدن را نیز در بر می‌گیرد. همچنین این تعریف هم برای انسان و هم برای حیوان کاربرد دارد و بیان می‌کند که پروبیوتیک ممکن است از بیش از یک گونه میکروبی تشکیل شده باشد. فرآورده‌های پروبیوتیکی به منظور ایجاد اثرات مثبت بر سلامت میزبان باید تا پایان تاریخ مصرف حداقل حاوی ۱۰<sup>۶</sup> CFU/g از میکروارگانیسم‌های زنده و فعال باشد، زیرا حداقل

## در جستجوی ترکیبات ضد میکروبی و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک در متازنوم خاک

(شیرین شادبخت)

به‌هنگام رشد آن‌ها در محیط‌های کشت آزمایشگاهی استاندارد، از دست می‌رفت.

متازنومیکس یک روش جایگزین برای نشان دادن ترکیبات ضد میکروبی و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک در جمعیت‌های میکروبی غیرکشت‌پذیر ساکن محیط محسوب می‌شود. این روش برپایه‌ی تکنیک‌های مولکولی مانند استخراج، تکثیر و توالی‌یابی DNA نمونه‌های محیطی استوار است. این ایده که برای اولین بار توسط Handelsman و همکاران در سال ۱۹۹۸ پایه‌گذاری شد، به‌طور خلاصه شامل استخراج مستقیم و غیرمستقیم DNA از یک جمعیت میکروبی در محیط‌های طبیعی است که سبب ساخت کتابخانه‌ی متازنومیکس می‌گردد. غربالگری براساس عملکرد ژن‌ها در کتابخانه‌ی متازنومیکس یک روش اختصاصی برای شناسایی ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها است. با توجه به اندازه‌ی قطعه‌ی وارد شده (insert)، کتابخانه‌ی متازنومیکس می‌تواند به انواع قطعات بزرگ

در سال‌های اخیر باکتری‌های مقاوم و بیماری‌های عفونی از دلایل اصلی هزینه‌های درمانی کلان و مرگ و میر بوده‌است. علم متازنومیکس چشم‌اندازی از منابع واجد ترکیبات ضد میکروبی و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک را در جمعیت‌های میکروبی موجود در محیط ارائه می‌دهد.

### مقدمه

تا چندی پیش آنتی‌بیوتیک‌ها تنها برای درمان عفونت‌های انسانی کاربرد داشتند، اما هم‌اکنون کاربرد گسترده‌ی آن‌ها در کشاورزی، صنایع غذایی و دامپزشکی و همچنین مصرف بی‌رویه‌ی آن‌ها، سبب تأثیرات وسیع بر روی محیط‌های طبیعی و سلامتی انسان شده‌است. در دهه‌های اخیر میکروارگانیسم‌های کشت‌پذیر منبعی برای جداسازی و کلون ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک و شناسایی ترکیبات ضد میکروبی محسوب می‌شد اما بیشتر تنوعات میکروبی



ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک می‌توانند با عناصر متحرک در ژنوم همراه شده و سبب انتقال ماده‌ی ژنتیکی به سایر باکتری‌ها از یک گونه به گونه‌ی دیگر شوند. همچنین ارتباط نزدیک میان انسان، حیوانات و محیط می‌تواند سبب تکامل و پراکنش ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی شود. میکروارگانیسم‌های مقاوم در محیط‌های طبیعی مانند رسوبات دریایی عمیق، اکوسیستم‌های دست‌نخورده، خاک‌های مرطوب در عمق ۲ تا ۴۰ متری، زباله‌های شهری، آب‌های راکد و یا کیسه‌ی گوارشی بدن موجودات زنده وجود دارند. جمعیت میکروبی خاک شامل اعضای جنس‌های اش‌ریشیا، کلبسیلا، سودوموناس و استرپتومایسس بوده که به بسیاری از داروها مقاومت نشان می‌دهند. Risenfeld و همکاران در سال ۲۰۰۴ برای اولین بار اقدام به ساخت

( $40\text{kb}$ ) و یا قطعات کوچک ( $15\text{kb}$ ) بسته به وزن مولکولی DNA تقسیم‌بندی شود.

در این‌جا بر روی نمونه‌های خاک به‌عنوان یک سیستم محیطی دینامیک و پیچیده که متشکل از آرکی‌ها، قارچها، ویروس‌ها و پروتروا است، تمرکز می‌کنیم و سعی داریم تا روش‌های بهره‌گیری از متازنومیکس برای بررسی گسترده‌ای در خصوص تنوع و فراوانی ژن‌های مقاومت و ترکیبات ضد میکروبی جدید موجود در جمعیت میکروبی خاک را معرفی کنیم.

### ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک در خاک

به‌طور کلی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند از طریق انتقال افقی ژن (HGT) و یا جهش خودبه‌خودی در ژن هدف ایجاد شود. گاهی

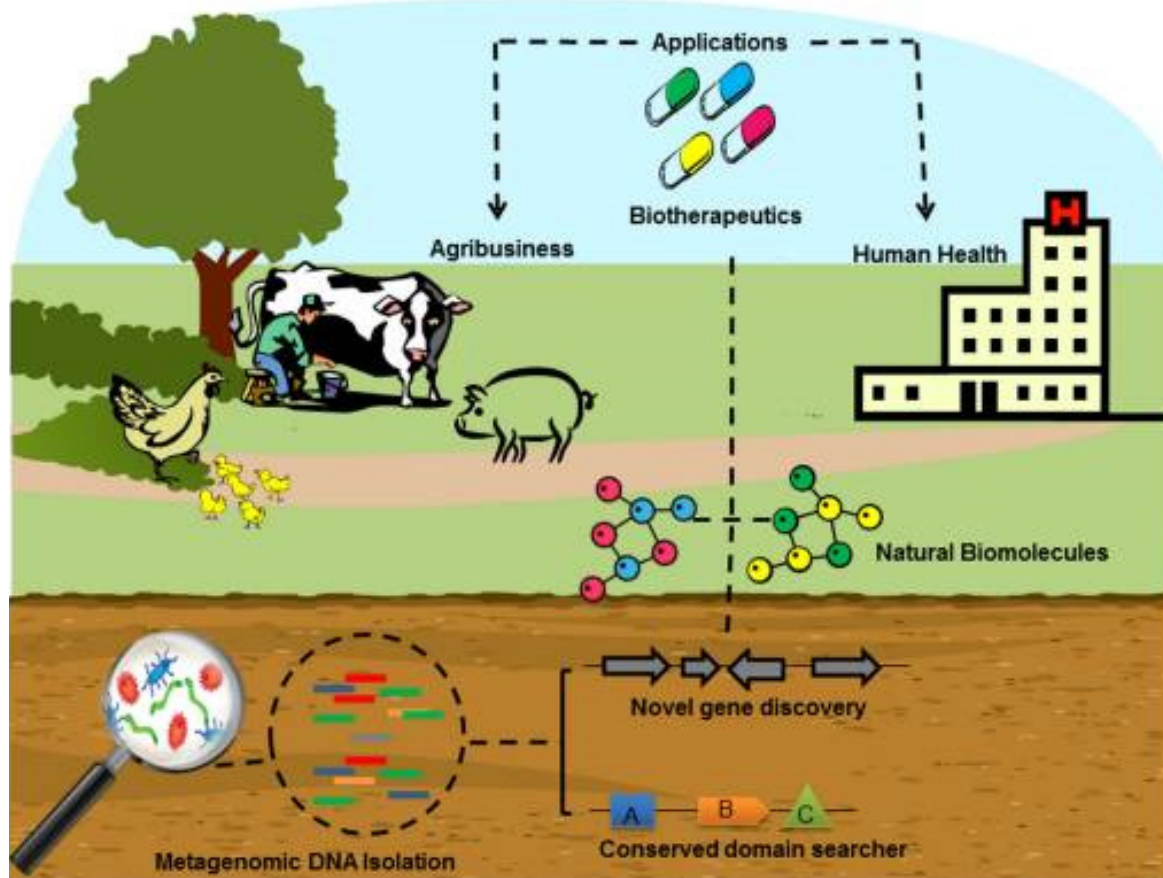
غربالگری عملکردی کتابخانه متازنومیکس می‌تواند راهکاری سریع برای شناسایی کلون‌ها با اهداف مشخص باشد، اگرچه نیاز به بیان عملکرد موردنظر در سلول میزبان وجود دارد و به همین دلیل تعداد کلون‌های فعال کاهش می‌یابد. علی‌رغم فراوانی پایین کلون‌های مثبت، تنها کلون یافت‌شده از کتابخانه متازنومیکس از نمونه‌های جداشده از تالاب‌های کره جنوبی، در E. coli بیان شده و بررسی توالی آمینواسیدی (Est U1) نشان‌دهنده موتیف حفاظت‌شده S-X-X-K بود که مربوط به خانواده‌ی کربوکسی استرازهای VIII است. آنزیم Est U1 با ویژگی کاتالیتیکی می‌تواند در حلقه بتالاکتام آنتی‌بیوتیک‌ها ایجاد برش کند.

### چشم‌اندازی از نسل جدید توالی‌یابی و تکثیر ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی

با توجه به هزینه‌های تکنولوژی توالی‌یابی، محققین در تلاش‌اند متغیرهایی برای آنالیز این حجم از داده‌های در دسترس کشف کنند. پس از توالی‌یابی کل متازنوم، کنارهم قرار گیری (مونتاژ)، یک مرحله‌ی حیاتی محسوب می‌شود، زیرا محققین با تعداد زیادی توالی مجزای ناشناخته سر و کار دارند. به‌منظور به‌حداقل‌رساندن تأثیر توالی‌های کایمریک، محققان بیوانفورماتیک تلاش کردند تا الگوریتم مونتاژ جدیدی خلق نمایند. Metavelvet مثالی از یک نرم‌افزار مونتاژکننده است. بهره‌گیری از این فناوری می‌تواند سبب تولید قالب‌های خواندن بلندتری شده و پیش‌بینی ژن‌ها را تسهیل نماید.

کتابخانه متازنومیکس از خاک جنگل‌های بلوط منطقه‌ی ویسکانسین (آمریکای شمالی) کردند که نشان می‌داد از میان چندین گیگابایت DNA کلون شده، ۹ قطعه کلون‌شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزاید و تتراسایکلین مقاومت نشان می‌دادند. پژوهش مشابهی در خاک‌های دست‌نخورده‌ی آلاسکا برای یافتن ژن‌های مقاومت به B-Lactam نیز انجام شد. نتایج آن‌ها نشان داد که بتالاکتاماز جداشده از خاک‌های آلاسکا با انواع جداسازی‌شده از محیط‌های کلینیکی متفاوت هستند.

نمونه‌ی دیگر از شناسایی ژن‌های مقاومت در محیط خاک توسط Torres-Cortes و همکاران در سال ۲۰۱۱ انجام شد، نتایج آن‌ها حاکی از مقاومت تعداد زیادی از کلون‌ها بود. در این بین یکی از کلون‌های غربال‌شده، ژن دی‌هیدروفولات ردوکتاز را بیان می‌کرد که آنزیم ۳-Tm8 را کد می‌کند. این ژن مربوط به مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های سنتتیک مانند Trimethoprim بود. اگرچه مدارک دقیقی از شارش ژن‌های مقاومت از محیط خاک به محیط‌های کلینیکی و برعکس وجود ندارد، اما مطالعات انجام‌شده توسط Forsberg و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد که ژن‌های مقاومت دارای تشابه نوکلئوتیدی ۱۰۰٪ با انواع ژن‌های تشخیص‌داده‌شده در نمونه‌های کلینیکی بیماری‌زا هستند که نشان‌دهنده اشتراک این گروه از ژن‌ها در میان این دو طیف از باکتری‌ها است. اکثر این باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی از جمله باکتریوسین‌ها، بتالاکتام‌ها، ونکومایسین، کلرامفنیکل و تتراسایکلین مقاومت نشان می‌دادند.



تصویر ۹: متازنومیکس خاک برای یافتن ژن‌های مقاومت و مواد آنتی‌باکتریال جدید

تاکسونومیک خود جمع‌آوری شوند و اجتماع یابند. این باعث تشخیص تاکسون‌های مولد (تولیدکننده) برای انتخاب میزبان بیانی، برای ژن‌های کلون‌یافته مناسب می‌شود.

یکی از آنتی‌بیوتیک‌های غربال‌شده پلی‌کتایدها هستند که ترکیبات طبیعی حاوی چندین گروه عملکردی B-هیدروکسی کتون و یا B-هیدروکسی آلدئید می‌باشند. این متابولیت‌های طبیعی دارای عملکردهای مختلف ضدکلسترولی، ضدسرطانی، ضد میکروبی، ایمنی‌زائی و آنتی‌بیوتیکی هستند. شرکت‌های داروئی با بهره‌گیری از پلی‌کتایدها توانسته‌اند آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند، Geldanamycin، Doxycycline، Azithromycin و Erythromycin تولید کنند.

با تلفیق PCR و ابزارهای بیوانفورماتیکی متعدد مانند AntiSMASH (پوشش آنالیز آنتی‌بیوتیک‌ها و متابولیت‌های ثانویه) محققین توانستند خوشه‌های ژنی کدکننده‌ی مسیرهای بیوسنتزی تولیدکننده فرآورده‌های طبیعی با کارکردهای درمانی را در باکتری‌ها کشف کنند. طی این تحقیقات ترکیبات آنتی‌بیوتیکی مانند ترکیبات شبه teicoplanin، شبه azinomycin، شبه friumilicin و شبه rapamycin و ترکیباتی با فعالیت ضدتوموری مانند فرآورده‌های شبه thiocoraline و tallysomycin به‌دست آمده‌اند. جداسازی DNA از نمونه‌های خاک نواحی بیابانی Anza-Borrego در کالیفرنیا سبب یافتن خوشه‌ی ژنی بیوسنتزکننده Borregomycin شده است. این ترکیب از مسیر متابولیکی بیوسنتزکننده تریپتوفان دایمر به‌دست می‌آید که یکی از شاخه‌های آن تولید Borregomycin A با خاصیت ضدانعقادی و مهارکنندگی کینازی و شاخه‌ی دیگر این مسیر تولید Borregomycin B-D با فعالیت ضدسرطانی و ضدباکتریایی می‌کند. علاوه بر این با کلون خوشه ژنی Bor R در Streptomyces albus آنتی‌بیوتیک Borregomycin به تولید انبوه رسیده است.

در پژوهشی دیگر واریانت مفیدی از Plantaricin از متازنوم خاک جداسازی شده و با استفاده از پرایمرهای مخصوص این ژن و PCR، ژن‌های pln E,F,G,H انتخاب و جداسازی شده‌اند. پلانتاریسین یک پپتید کاتیونیک متعلق به خانواده باکتریوسین‌ها است که علیه اهداف پاتوژنیک عمل می‌کند. تولید پپتیدهای نوترکیب پلانتاریسین‌ها توسط Srivastava Pal & در سال ۲۰۱۴ نشان داد که این باکتریوسین نوترکیب دارای گستره فعالیت ضد میکروبی وسیعی علیه بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا است. پلانتاریسین‌ها می‌توانند با برقراری ارتباط با لایه‌های لیپیدی غشای باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی، سلول‌های قارچی و حتی توموری، آن‌ها را شدیداً تحت کنترل خود بگیرند. علاوه بر این از طریق کشت گونه‌های قابل کشت Lactobacillus plantarum می‌توان پلانتاریسین را به‌میزان قابل توجهی تولید و در تحقیقات بیوتکنولوژی پزشکی به‌کار گرفت.

به‌نظر می‌رسد فناوری متازنومیکس گام مهمی در جهت استخراج ترکیبات ضد میکروبی جدید علیه باکتری‌های مقاوم برداشته است و امکان تولید میکروارگانیسیم‌های دارای توانائی ترشح این ترکیبات در مقیاس بالا و با هزینه‌ی کم را به‌جای تولید شیمیائی آنتی‌بیوتیک‌ها فراهم و تا حد زیادی به کنترل عفونت و مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی خطرناک کمک کرده است. ▀

اخیراً ابزارهای قدرتمندی برای آنالیز توالی‌ها اجرا می‌شود که در میان آن‌ها می‌توان به MOCAT و MetAMOS اشاره کرد. از این الگوریتم‌ها می‌توان برای پردازش، مونتاژ و پیش‌بینی ژن در توالی متازنومیک استفاده نمود. این ابزار قادر است امکان تفسیر عملکردی ORF‌ها را استفاده از BLAST را فراهم کرده و بدین ترتیب ORF‌ها را تفسیر و شرح نماید.

شناسائی دقیق ژن‌های پیش‌بینی‌شده، مهمترین مرحله در جهت شناسائی پپتیدهای ضد میکروبی جدید و ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. برای دستیابی به این هدف نیاز به یک پایگاه داده‌ی مرجع وجود دارد. توالی‌های ژنی می‌توانند از پایگاه‌های داده مانند NCBI Ref Seq و یا پایگاه داده‌ی ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی (ARDB) باز یابی شوند، هر ژن حداقل با یکی از ۲۴۹ آنتی‌بیوتیک توصیف شده در ARDB که با ۱۷۳۷ گونه مرتبط است، ارتباط می‌یابد. پایگاه‌های داده علاوه بر شناسائی ژن‌های مقاومت، در شناسائی نوکلئوتیدها و واریانت‌های آمینواسیدی توالی‌ها نقش مهمی دارد.

در شناسائی ژن‌های کدکننده پپتیدهای ضد میکروبی علاوه بر جست‌وجوی تشابه توالی در پایگاه داده‌ی مرجع به‌منظور یافتن پپتیدهای جدید، یک پایگاه داده‌ی ثانویه که حاوی پپتیدها با فعالیت ضد میکروبی می‌باشد، نیز کاربرد دارد. مثالی از این پایگاه داده APDY می‌باشد که پپتیدهای ضد میکروبی مشخص شده را بر اساس خانواده، منبع و هدف تأثیر آن‌ها سازماندهی کرده است. این پایگاه شامل بیش از ۲۴۰۰ ترکیب شناخته شده می‌باشد. ۱۹۸۶ مورد دارای خاصیت ضد میکروبی، ۸۹۰ مورد ضد قارچی و ۱۴۸ مورد ضد ویروسی اند. AMPPred مثالی از یک نرم‌افزار است که با استفاده از ۵ ویژگی، فعالیت ضد میکروبی توالی‌های جدید ترجمه‌یافته را پیش‌بینی می‌کند.

## ▀ ترکیبات ضد میکروبی خاک

متازنومیکس علاوه بر شناسائی ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها، توانائی شناسائی مولکول‌های کوچک مختلف با فعالیت ضد میکروبی را نیز فراهم می‌کند. ترکیبات ضد میکروبی دارای منشأ گیاهی، حیوانی و میکروارگانیسیمی هستند. به‌نظر می‌رسد در میان آن‌ها جوامع میکروبی کارآمدترین منبع برای آنتی‌بیوتیک‌ها باشند. خاک منبع مهمی از محصولات فعال زیستی با خاصیت ضد عفونت است. برای انتخاب و جداسازی این ترکیبات تکنیک‌های متعددی از جمله ساخت کتابخانه‌ی متازنومیک، بیان ترکیبی، توالی‌یابی جمعیت میکروبی خاک و روش‌های تک‌سلولی به‌کار گرفته می‌شود. به‌طور معمول برای تهیه کتابخانه میزبان مناسب E.coli است. پس از ساخت کتابخانه، مرحله‌ی بعدی شامل شناسائی کلون توسط ژن‌های همسایه insert می‌باشد و سپس غربالگری آن‌ها بر اساس رنگ، تغییرات ظاهری و تشکیل هاله عدم رشد انجام می‌شود.

روش دیگر برای غربالگری فنوتیپ می‌تواند برپایه‌ی تعیین توالی DNA باشد. این روش به‌طور موفقیت‌آمیزی برای تشخیص مولکول‌های چندبخشی پلی‌کتاید سنتاز (PKS) و پپتید سنتازهای غیر ریبوزومی (NRPS) مورد استفاده قرار گرفته است. پژوهش‌های تک‌سلولی نیز روشی قوی برای کشف باکتری‌های محیطی محسوب می‌شود، یکی از فواید این روش آن است که ژن‌ها می‌توانند با توجه به اطلاعات

## هم‌صحبت با دکتر پوشنگ باقری؛

# بررسی سنتز و مزایای آنتی‌باکتری‌های نو ترکیب

(ندا جمالی)

نکته قابل توجه این است که این پپتیدها علاوه بر نقش آنتی‌بیوتیکی، می‌توانند نقش ترمیم‌کنندگی نیز داشته باشند و در تکثیر سلول‌ها دخالت کنند. در تحقیقات اخیر که با گروه بانک سلولی انستیتو پاستور و دانشگاه شریف در حوزه مهندسی بافت انجام داده‌ایم، یکی از پپتیدهایی که دستاورد این تحقیقات بوده است، هم به‌عنوان آنتی‌بیوتیک از بافت محافظت می‌کند و هم باعث تکثیر و ترمیم سلول‌ها می‌شود. بنابراین اگر شخصی دچار سوختگی درجه سه شده باشد یا به شکل دیگر هر سه لایه پوست خود را از دست بدهد راهی به جز پیوند زدن یا ایجاد پوست مصنوعی از طریق مهندسی بافت نیست که در هر دو حالت عفونت باعث عدم موفقیت خواهد شد، ولی در صورتی که از آنتی‌باکتریال پپتیدها استفاده شود، می‌تواند جلوی عفونت را بگیرد و همچنین به ترمیم سلولی نیز کمک کند.

### ۳. با توجه به گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی، شما چه راه‌کاری را برای کنترل بیماری‌های واگیردار در آینده پیشنهاد می‌کنید؟

یک راه‌کار مهم، تشخیص سریع عفونت به همراه نوع باکتری است. سال گذشته تکنیک این کار برای اولین بار وارد کشور شده است، اما هیچ سازمان دولتی که بتواند این روش را حمایت کند وجود ندارد. در حالی که در آمریکا و اروپا، این دستگاه در بیمارستان‌ها وجود دارد و در عرض ۲ الی ۴ ساعت و در مواردی که تشخیص بسیار سخت است، نهایتاً تا ۱۰ ساعت تشخیص انجام می‌شود.

همچنین یکی دیگر از راه‌کارها، استراتژی‌های کمیته کنترل عفونت بیمارستان‌ها و هزینه‌هایی است که برای ایزوله‌سازی اتاق مراقبت از بیماران عفونی صورت می‌گیرد. این درحالی است که عفونت بیمارستانی در هلند ۰.۳٪ درصد است ولی در آمریکا، ایران و ژاپن بین ۳۰ تا ۴۰ درصد عفونت بیمارستانی وجود دارد.

### ۴. نظر شما در مورد جانشینی آنتی‌باکتری‌های نو ترکیب به جای آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم در کشور چیست؟

در یک سری تحقیقات، ما آنتی‌باکتری‌های تجاری را کنترل کردیم و در واقع آن را با پپتیدهای آنتی‌ماکروبیال که از دستاوردهای خودمان بود مقایسه کردیم و مشاهده شد که پپتیدها موفق‌تر عمل می‌کنند و باعث ریشه‌کنی عفونت‌ها می‌شوند، در حالی که آنتی‌بیوتیک دیگر قادر به از بین بردن این باکتری نبود.

### ۵. لطفاً در مورد مکانیسم عمل این آنتی‌باکتری‌های نو ترکیب به طور مختصر توضیح دهید.

مکانیسم اصلی پپتیدهای آنتی‌ماکروبیال، حمله به غشا باکتری است. اکثر پپتیدهای آنتی‌ماکروبیال بار الکتریکی مثبت دارند. پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها در طبیعت دارای غشا با شارژ منفی‌اند اما پروکاریوت‌ها منفی‌تر هستند. از این لحاظ یک پپتید آنتی‌ماکروبیال کاتیونیک یا

دکتر کامران پوشنگ باقری، عضو هیئت علمی انستیتو پاستور و از جمله محققینی است که فعالیت زیادی برای تولید نو ترکیب پپتیدهای آنتی‌باکتریال انجام داده است. پپتیدهای آنتی‌باکتریال به دلیل مقاومت کمی که نسبت به آن‌ها در مقایسه با سایر ترکیبات ضد میکروبی گزارش شده مهم‌ترین گزینه پیش رو برای مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی هستند. تولید نو ترکیب این پپتیدها، توانایی تولید آن‌ها در مقیاس وسیع را به محققین خواهد داد.

### ۱. با عرض سلام و خسته نباشید خدمت شما استاد گرامی، لطفاً خودتان را معرفی کنید و شرح مختصری از زمینه کاری، مرتبه علمی و سایر مسئولیت‌های خود بفرمائید.

بنده کامران پوشنگ باقری فوق‌دیپلم و لیسانس علوم آزمایشگاهی، فوق‌لیسانس میکروبیولوژی و دکتری باکتری‌شناسی پزشکی هستم. زمینه کاری بنده در خصوص مهندسی پپتیدها (هر نوع پپتیدی در حوزه پیشگیری و درمان) است. بنده یک سال نماینده انستیتو پاستور در سازمان استاندارد ایران، یک سال ناظر برنامه استراتژیک انستیتو پاستور، به صورت غیررسمی ناظر تأمین اجتماعی در سه بیمارستان برای توسعه تکنولوژی‌های آزمایشگاهی (آموزش پرسنل و اضافه کردن تکنیک‌های جدید) بوده‌ام.

### ۲. لطفاً تاریخچه‌ای کوتاه در مورد تولید آنتی‌باکتری‌های پپتیدی بفرمائید و توضیحاتی در خصوص اهداف کاری خودتان بیان کنید.

بعد از کشف پنی‌سیلین و همچنین بعد از سنتز متی‌سیلین در سال ۱۹۶۱، مقاومت به این دارو دو سال بعد یعنی در سال ۱۹۶۳ گزارش شد. از آن به بعد هر آنتی‌بیوتیکی که ساخته شد، یک یا دو سال بعد از تولید، مقاومت به آن گزارش می‌شود که ظاهراً به دلیل این است که باکتری‌ها در طول تکامل خود، با موجودات و همچنین با بقیه باکتری‌ها و قارچ‌ها برخورد داشته‌اند و ابزارهای مقاومت در آن‌ها نهادینه شده است. وقتی یک باکتری که عامل عفونت می‌شود را با تجویز آنتی‌بیوتیک شیمیایی تحت فشار مولکول‌های شیمیایی آنتی‌بیوتیکی قرار می‌دهیم، با ایجاد جهش هوشمندانه که ناشی از تمرینات تکاملی می‌باشد، بعضی از این باکتری‌ها می‌توانند دچار تکامل شوند و با عنوان باکتری مقاوم در بدن بمانند و در نتیجه بعد از مدتی علائم عفونت دوباره ظاهر می‌شود.

اهداف کاری بنده این است که روی حوزه‌هایی که مردم دنیا مشکل دارند از جمله درد، عفونت، خون‌ریزی داخلی، سرطان و به‌خصوص پیش‌گیری از بیماری‌های عفونی فعالیت می‌کنم. که حدود ۵ سال است که در حوزه پپتیدهای آنتی‌ماکروبیال، ۲ سال در حوزه پپتیدهای ضد درد و ۳ سال روی پپتیدهای ضد خون‌ریزی داخلی (هیچ دارویی در دنیا برای این نوع خون‌ریزی وجود ندارد)، متمرکز شده‌ام.

از آنجایی که بنده هر سال بانک اطلاعات پابمد را بررسی می‌کنم، در جریان تمام مقالات چاپ شده در این حوزه هستم. علی‌رغم این که محققان ایرانی زیادی در زمینه پپتیدهای آنتی‌ماکروبیال کار می‌کنند، ولی هیچ کدام به صورت تخصصی نبوده است.

### ۱۰. نقش نهادهای دولتی و سیاست‌گذار در بهبود تولید آنتی‌بیوتیک‌های نو ترکیب و عملیاتی نمودن این کار چگونه است؟ برنامه شما برای استفاده از این روش در مقیاس‌های بزرگتر چیست؟

دولت می‌تواند با توجه به شروع این تحقیقات هیجان‌انگیز، در شرکت‌های دارویی و دانشگاه‌های معتبر از بسته‌های تشویقی استفاده کند تا محققان به این سمت تمایل پیدا کنند. همچنین با برگزاری سخنرانی‌های انگیزشی می‌تواند به محققان ایرانی توجه کند.

محققان بیشتر تمایل دارند دارویی که کشف یا طراحی می‌کنند تا یک مرحله پیش ببرند و بعد ادامه‌ی مراحل انجام کار را به یک شرکت بزرگتر واگذار کنند، ولی به هر حال به عبور از مرحله پیش‌بالینی نیاز است که به تازگی در ایران شروع شده و نواقص فراوانی دارد.

### ۱۱. موانع و مشکلاتی که در تولید این داروها با آن مواجه بودید را بیان کنید.

یکی از مشکلات کارشناسی میکروپشناسی سنتی است. مسئله بعدی این است که به محققانی که در زمینه‌ی طراحی و کشف دارو فعالیت دارند، به صورت سازمان یافته توجه نمی‌شود و در نهایت در بحث نگاه سازمان یافته به کشف و طراحی دارو، مسئله شرکت‌های دانش‌بنیان هستند که از لحاظ ساختار قانونی متأسفانه محدودیت‌هایی هم در زمینه عدم تخصیص وام بلاعوض و هم اجبار برای حضور یک محقق هیئت علمی ایجاد کرده‌اند. ▀

در واقع با بار مثبت، تمایل دارد به غشاء که منفی‌تر است (یعنی باکتری)، حمله کند و سوراخ‌هایی در سطح غشا ایجاد کند. در نهایت DNA باکتری فوران کرده و باکتری متلاشی می‌شود. مکانیسم‌های بعدی این است که بتوانند از بیان یک ژن ممانعت کنند یا باعث مهار پروتئین‌سازی شوند که کمتر به این مکانیسم توجه می‌شود.

### ۶. مزایا و معایب استفاده از آنتی‌باکتری‌های نو ترکیب به جای آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم چیست؟

در تحقیقات علوم پایه پزشکی، هم اکتیویته دارو و هم توکسیسیته دارو باید بررسی شود و نهایتاً در آزمایش‌های پیش‌بالینی باید دارو وارد بدن موش شود که در دوز درمانی توکسیت نیست. بنابراین هر چند ممکن است دارویی که در موش توکسیت نباشد در انسان توکسیت باشد، به هر جهت در آزمایش‌های پیش‌بالینی این مسئله بررسی می‌شود؛ بنابراین ضرری نخواهند داشت. در ضمن وقتی شخص در حال مرگ است و هدف نجات بیمار از مرگ ناشی از عفونت است، حتی در صورت وجود عوارض، نجات بیمار از مرگ مهم‌تر است. درخصوص مزایای آنتی‌بیوتیک نو ترکیب می‌توان به ریشه‌کن کردن کامل عفونت و توانایی ترمیم و تکثیر سلولی اشاره کرد.

### ۷. محصولات تولیدی تا چه حد تجاری شده‌اند؟ در صورت تجاری شدن نام آن‌ها را ذکر کنید.

با توجه به مشکل در زمینه قوانین شرکت‌های دانش‌بنیان، متأسفانه بنده حاضر به تأسیس شرکت دانش‌بنیان در این زمینه نیستم؛ مگر این که قانون اصلاح شود.

### ۹. علاوه بر مؤسسه پاستور، کدام دانشگاه‌ها و نهادهای علمی دیگری در این زمینه فعالیت دارند؟ ارتباط شما با آن‌ها چگونه است؟



## گفت و گو با دکتر قزوینی؛

## گفته می‌شود ما به اندازه‌ی کل اروپا مصرف آنتی‌بیوتیک داریم (فائزه ابوطالبی)

از مرگ حتمی موش مبتلا به عفونت استرپتوکوکی می‌باشند. دوماک پس از تحقیق درباره چندین رنگ، دخترش را که مبتلا به عفونت استرپتوکوکی وخیمی بود، شفا بخشید. همراه با دوماک، کلروس و شوسی نیز دریافتند که پرونتوزیل پاره‌ای از عفونت‌های انسانی را درمان می‌کند. پرونتوزیل، پیش‌ساز سولفونامیدها می‌باشد که در بدن به فرم فعال پارآمینوبنزن سولفونامید (سولفانیلامید) تبدیل می‌شود. این موارد قطعاً نخستین مواد ضدباکتریایی مورد استفاده بشر نبود ولی شاید اولین داروهای شیمیایی بود که در قرن بیستم به‌عنوان آنتی‌بیوتیک شناخته شده بودند. امروزه بر طبق تعریف، آنتی‌بیوتیک یک ماده شیمیایی است که توسط گونه‌های مختلف ارگانسیم‌ها و یا به روش‌های شیمیایی تولید شده و در غلظت‌های کم، رشد بقیه میکروارگانسیم‌ها را مهار می‌کند.

دکتر کیارش قزوینی، مدیر گروه میکروپشناسی و ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، میکروپشناس برجسته و یکی از محققین به‌نام در حوزه‌های مربوط به مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. ایشان با فعالیت در بیمارستان قائم (عج) مشهد و نمونه‌گیری‌های فراوان از باکتری‌های مقاوم بیمارستانی، تجربه عملی قابل توجهی در مطالعه این مسئله داشته‌است. در ادامه مصاحبه با ایشان را در رابطه با این معضل می‌خوانیم:

### با سلام، لطفاً تاریخچه‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت آنتی‌بیوتیکی بفرمایید

اولین سابقه کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها به سال ۱۹۳۵ بر می‌گردد که جرارد دوماک در مقاله‌ای تحت‌عنوان (درمان شیمیایی عفونت‌های باکتری) اعلام کرد که رنگ‌های آزو (قرمز پرونتوزیل) قادر به جلوگیری

گام دوم که سرآغاز دوران طلایی درمان ضد میکروبی نام گرفته است، کشف پنی سیلین G از صاف شده های کشت قارچ پنی سیلیوم نوتاتوم (کشف در سال ۱۹۲۹ توسط الکساندر فلمینگ) بود. در سال ۱۹۳۹ فلوری و چاین این پنی سیلین را تخلیص کردند و در سال ۱۹۴۲ پنی سیلین به عنوان ماده موثر در درمان زخم های مجروحان در جنگ جهانی دوم مورد استفاده قرار گرفت. امروزه بسیاری از آنتی بیوتیک ها توسط میکروارگانسیم های تولید کننده آنتی بیوتیک ها نظیر گونه های پنی سیلیوم، استرپتومایسس، سفالوسپوریوم، میکرومونوسپورا و باسیلوس ها تولید می شوند.

مکانسیم های عمده عملکرد آنتی بیوتیک ها بر روی میکروارگانسیم ها عبارتند از:

- مهار سنتز دیواره سلولی
- اختلال عملکرد غشای سیتوپلاسمی
- مهار سنتز پروتئین (ممانعت از رونویسی و ترجمه)
- اختلال عملکرد اسیدهای نوکلئیک
- مهار متابولیسم باکتری ها (آنتی متابولیت ها)

که باعث ایجاد مقاومت آن ها به آنتی بیوتیک های مختلف می گردد.

### لطفاً چگونگی مقاومت باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها را توضیح دهید

برخی از باکتری ها به صورت ذاتی به برخی از آنتی بیوتیک ها مقاوم هستند، برای نمونه باکتری های بی هوازی نسبت به آمینوگلیکوزیدها و باکتری های گرم منفی نسبت به وانکومایسین مقاوم هستند. ولی مشکل اصلی، مقاومت اکتسابی ارگانسیم ها است که در آن میکروارگانسیم های حساس به آنتی بیوتیک نسبت به آن ها مقاومت پیدا می کنند. چگونگی این مقاومت اکتسابی در گروه های مختلف آنتی بیوتیکی متفاوت بوده و به یک یا چند روش از ۸ مکانسیم زیر می تواند ایجاد گردد: غیر فعال سازی آنزیماتیک دارو، کاهش نفوذپذیری دارو، خروج داروهای وارد شده توسط پمپ های ایفلاکس (Efflux)، تغییر جایگاه هدف دارو بر روی میکروارگانسیم، محافظت جایگاه هدف دارو درون میکروارگانسیم، تولید بیش از اندازه مولکول هدف دارو برای غیرفعال کردن آن، بای پس یا دور زدن مهار آنتی بیوتیکی توسط ارگانسیم در شرایط In-Vivo، Bind up یا گیرانداختن آنتی بیوتیک جهت مهار فعالیت آن.

به عنوان مثال آنتی بیوتیک های خانواده بتالاکتام نظیر پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها به ترتیب شیوع، معمولاً به یکی از ۴ روش زیر نسبت به آنتی بیوتیک ها مقاوم می شوند: غیر فعال سازی آنزیماتیک دارو، تغییر جایگاه هدف دارو، کاهش نفوذپذیری دارو و خروج دارو توسط پمپ های ایفلاکس میکروارگانسیم هایی که از نظر متابولیسمی غیرفعال هستند (در حال تکثیر نیستند)، ممکن است از نظر فنوتیپی نسبت به داروها مقاوم باشند، البته سلول های جدید حاصل از آن ها کاملاً حساس هستند.

### خطر مقاومت آنتی بیوتیک چه تأثیری بر سلامت فردی دارد؟

بیماری های عفونی همواره یک تهدید جدی برای سلامت فرد و جامعه محسوب می شوند. غالباً آنتی بیوتیک ها بایستی برای درمان بیماری های عفونی و تهدید کننده حیات با تجویز پزشک استفاده شوند، از طرفی، خوددرمانی و استفاده مکرر و نابه جا از آنتی بیوتیک ها، از عوامل مهم ایجاد و ظهور باکتری های مقاوم می باشند. در چنین مواقعی نه تنها درمان به درستی انجام نمی گیرد، بلکه امکان ظهور باکتری های مقاوم در میانه مسیر درمان و نیز احتمال شکست درمان وجود دارد. به عبارتی شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی امکان درمان این بیماری ها را از ما گرفته و از آن جایی که هنوز جایگزین های مناسب و ارزانی در جهان برای مقابله با این بیماری ها وجود ندارند، مشکل مقاومت نه تنها هزینه های درمان را برای شخص و جامعه افزایش خواهد داد، بلکه بر سلامت فردی و متعاقب آن بر سلامت جامعه نیز اثرات سوء و جبران ناپذیری خواهد گذاشت.

### دلیل عدم استفاده از آنتی بیوتیک ها در موارد غیر ضروری (مانند عفونت های ویروسی) چیست؟

باید در نظر داشت که آنتی بیوتیک ها فقط قادر به درمان عفونت های باکتریایی هستند و به هیچ عنوان بر روی سایر علل عفونت از جمله عفونت های ویروسی مانند سرماخوردگی، گلودرد ویروسی، آنفلوآنزا و ... موثر نیستند. استفاده غیر ضروری از آن ها سبب بروز مقاومت در بین باکتری های فلور نرمال بدن انسان و نیز سویه های میکروبی در حال گردش در جامعه شده و دست بشر را برای درمان عفونت های باکتریایی متعاقب آن خواهد بست. علاوه بر آن، مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها می تواند سبب عوارض جانبی متعددی نظیر مشکلات گوارشی، عوارض کلیوی و کبدی، افسردگی، اضطراب، از بین رفتن فلور نرمال بدن انسان به ویژه فلور دستگاه گوارش و ... گردد.

### چرا نباید آنتی بیوتیک های مصرفی خود را برای دیگران تجویز کرد؟

هرگز آنتی بیوتیک مصرفی خود را برای دیگران تجویز نکنید و آنتی بیوتیکی را که دیگران به شما توصیه می کنند را استفاده نکنید، زیرا همانطور که گفته شد، ممکن است بر بیماری شما اثری نداشته باشد. داروی نامناسب و همچنین داروی مناسب با دوز نامناسب ممکن است درمان را به تأخیر بیندازد و سبب مقاوم شدن باکتری ها، عوارض جانبی و مشکلات متعاقب آن شوند. از طرفی برخی از آنتی بیوتیک ها در بعضی شرایط نظیر بارداری، بیماری های زمینه ای، مصرف همزمان با سایر داروها، محدوده سنی خاص و ... منع مصرف داشته و یا با دوز خاصی بایستی استفاده شوند. پس اجازه دهید پزشک پس از معاینه و بررسی های لازم و تنها در صورت نیاز، به تجویز آنتی بیوتیک مناسب برای بیماری شما اقدام کند.

### می گویند با از بین رفتن علائم بیماری و بهبود ظاهری بایستی دوره مصرف آنتی بیوتیک طبق دستور پزشک ادامه یابد، دلیلش چیست؟

هرگز نبایستی با از بین رفتن علائم بیماری و بهبود ظاهری به طور خودسرانه مصرف آنتی بیوتیک تجویز شده توسط پزشک را قطع کرد،



در سال‌های اخیر هشدار در مورد افزایش مقاومت میکروارگانیسم‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سنتی بسیار فراگیر شده است. این در حالی است که در همین دوران تلاش برای توسعه و گسترش آنتی‌بیوتیک‌ها با رکود شدیدی مواجه بوده است. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، جهان در حال وارد شدن به دوره "پسا آنتی‌بیوتیک" است، دوره‌ای که عفونت‌های معمولی که برای سالیان طولانی قابل درمان بوده‌اند، کشنده خواهند بود. ظهور این سویه‌های مقاوم، ضرورت تحقیق و معرفی انواع جدیدی از ترکیبات ضد میکروبی را افزایش داده است. در بین انواع ترکیبات معرفی شده در این زمینه، پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs)، می‌توانند کاندید مناسبی برای جایگزینی داروهای آنتی‌بیوتیکی باشند.

AMPها توسط ارگانیسم‌ها و سلول‌های مختلف موجودات زنده تولید شده و به‌عنوان جزئی از ایمنی ذاتی، وظیفه‌ی حفاظت از میزبان در مقابل پاتوژن‌ها را بر عهده دارند. برخی از AMPها مستقیماً طیف وسیعی از میکروب‌ها را می‌کشند در حالی که برخی دیگر از راه تنظیم و مودولاسیون سیستم دفاعی میزبان این کار را انجام می‌دهند. نکته قابل توجه در رابطه با این پپتیدها این است که بر روی باکتری‌های دارای مقاومت چند دارویی نیز موثر بوده و باکتری‌ها امکان بسیار کمی برای ایجاد مقاومت از خود نشان می‌دهند.

بسیاری معتقدند آینده درمان عفونت‌های باکتریایی فقط با پپتیدهای ضد میکروبی ممکن است. امروزه مطالعات بسیاری جهت استفاده از پپتیدهای ضد میکروبی مختلف به‌منظور درمان طیف وسیعی از بیماری‌های عفونی نظیر عفونت‌های پوست و بافت نرم، عفونت‌های ژنیتال و ... در مراحل مختلفی از کارآزمایی بالینی قرار دارند که امید است در آینده‌ای نزدیک وارد فاز نهایی مطالعه و بازار جهت استفاده بیماران گردند.

### آیا مقاومت آنتی‌بیوتیکی تنها در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود؟ چرا؟

از آن‌جا که انسان‌ها و سایر موجودات زنده در سراسر دنیا مهاجرت داشته و در گردش هستند، متعاقباً میکروفلور و نیز سویه‌های دارای مقاومت چند دارویی آن‌ها هم در سرتاسر جهان قابل انتشار می‌باشند. لذا در صورتی که در منطقه‌ای از جهان مقاومت میکروبی به دلیل سیاست‌های اشتباه، مصرف بی‌رویه و غیر ضروری آنتی‌بیوتیک‌ها شایع شود، این مهم می‌تواند به سایر نقاط دنیا نیز سرایت کند. بر این اساس مقاومت میکروبی یک مسئله و معضل جهانی محسوب شده و محدود به کشور خاصی در جهان نیست. لذا سازمان بهداشت جهانی از چند سال پیش با اجرای برنامه عملیاتی تحت‌عنوان سیستم نظارت جهانی بر مقاومت‌های میکروبی (GLASS)، اقدام به کنترل مصرف و جلوگیری از افزایش مقاومت‌های میکروبی در نقاط مختلف جهان به‌خصوص مناطقی نظیر ایران، پاکستان و ... که مستعد این موضوع می‌باشند، کرده است. هم‌اکنون ۶ بیمارستان بزرگ در کشور در شهرهای تهران، مشهد و اصفهان در این طرح مشارکت دارند. ■  
با تشکر از شما!

چرا که در صورت کامل نکردن دوره درمان تنها آن دسته از سویه‌های باکتریایی که حساس‌تر هستند، از بین رفته و با قطع درمان امکان رشد برای آن دسته از جمعیت میکروبی که مقاومت بالاتری داشته فراهم می‌شود که ممکن است به‌دنبال آن سبب عود بیماری با سویه‌های مقاوم‌تر و خطرناک‌تر شود.

### در کشور ما نرخ مصرف آنتی‌بیوتیک چقدر است و سیاست‌های لازم برای کنترل مقاومت آنتی‌بیوتیک تا چه حد قابل اجرا است؟

میزان مصرف آنتی‌بیوتیک در ایران ۱۶ برابر استاندارد جهانی است. پزشکان می‌گویند ۵۰ درصد مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها غیر ضروری است. مصرف آنتی‌بیوتیک در ایران آن‌قدر زیاد است که گفته می‌شود به اندازه کل قاره اروپا در ایران آنتی‌بیوتیک مصرف می‌شود. وضعیت ایران تنها در مقایسه با اروپا تکان‌دهنده نیست، بلکه در مقایسه با سایر کشورهای آسیایی نیز وضع نامناسبی داریم، تا جایی که در بین کشورهای جهان از نظر مصرف آنتی‌بیوتیک در رتبه بیستم قرار گرفته‌ایم. با این همه، برخی از متخصصان معتقدند مشکل اصلی تجویز غیرمنطقی این داروهاست، یعنی اغلب در شرایطی که ضرورتی به استفاده از آنتی‌بیوتیک نیست از آن استفاده می‌شود. مساله اما تنها آنتی‌بیوتیک‌ها نیستند، در شرایطی که استانداردهای تزریقی دنیا، ۱۱ درصد است، مصرف داروهای تزریقی در ایران به ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها، حدود ۴۵ درصد است. بررسی‌ها نشان می‌دهد سالانه حدود ۳۴۰ عدد دارو از سوی هر ایرانی مصرف می‌شود که این میزان حدود سه برابر بیشتر از استانداردهای جهانی است. تلاش برای منطقی کردن مصرف دارو به‌عنوان یکی از موارد مهم سیاست‌گذاری‌های دارویی همواره مورد توجه بوده است. طبق نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO) جهت دستیابی به مصرف منطقی دارو نیاز به استفاده از داروهایی با اثر درمانی مناسب می‌باشد که بتواند نیازهای بالینی بیماران را در محدوده جغرافیایی خاص با کمترین عوارض و کمترین هزینه برطرف کند، ضمن این‌که توجه به دوز و مدت زمان مصرف دارو از اهمیت بالایی برخوردار است. خوشبختانه در سال‌های اخیر تلاش برای اجرایی کردن برنامه کنترل مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها تحت عنوان Antimicrobial Stewardship با اهداف مختلفی نظیر کاهش مرگ و میر و عوارض جانبی ناشی از مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها، کاهش طول دوره بستری بیمار، کاهش ظهور سویه‌های دارای مقاومت چند دارویی، کاهش بروز عفونت‌های ثانویه و در نهایت افزایش طول عمر افراد در برخی از بیمارستان‌های کشور در حال اجراست.

### آیا روش‌های درمانی دیگری را می‌شناسید که بتوانند در آینده جایگزین درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها شوند؟

بر اساس آخرین برآوردهای سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۶) سالانه میزان بالایی (بیش از ۶/۷ میلیون) مرگ و میر به علت ابتلا به انواع بیماری‌های عفونی گزارش می‌شود. یکی از مهم‌ترین علل این مرگ و میرها، ظهور سویه‌های میکروبی دارای مقاومت چندگانه به آنتی‌بیوتیک‌هاست.



## بررسی روند آبی پروری سال ۲۰۱۹ در آسیا

[رقیه جعفری تراجی]

هر ساله، آبی پروری سهم خود را در تولید غذاهای دریایی

افزایش می‌دهد. تولیدات این بخش در سال ۲۰۱۶، ۱۱۰/۲ میلیون تن بوده که ارزش آن ۲۴۳/۵ میلیارد دلار است. این مقدار تولید ۵۳ درصد از عرضه غذاهای دریایی در جهان را شامل می‌گردد. بر طبق آمار فائو، ۹۰ درصد حجم تولیدات آبی پروری در آسیا تولید می‌شود. به همین منظور در این جا برای به حداکثر رساندن رشد سرمایه‌گذاری و به حداقل رساندن اثرات زیست‌محیطی، به شناسایی و تجزیه و تحلیل فرصت‌های آینده آبی پروری پرداخته می‌شود.

### مزارع مکانیزه پرورش میگو

در سال‌های اخیر فعالیت مزارع پرورش میگو در جنوب شرقی آسیا از تولید کمتر از یک میلیون تن در سال ۱۹۹۵، به تولید ۷/۸ میلیون تن در سال ۲۰۱۶ رسیده است. متأسفانه، مزارع پرورشی سنتی میگو یکی از مخرب‌ترین مناطق برای اکوسیستم‌های آب شور و دریایی، به ویژه جنگل‌های مانگرو هستند.

یک راه‌حل برای افزایش رشد میگو استفاده از سیستم مدار بسته پرورشی (RAS) است. در تایلند شرکت Charoen Pokphand Foods تا سال ۲۰۲۳ به دنبال تولید میگو پاسفید (Penaeus vannamei) در سیستم مدار بسته داخلی است که به طور چشمگیری باعث کاهش مصرف آب می‌شود. همچنین با به حداقل رساندن خطر بیماری‌هایی که به طور معمول از آب پمپ‌شده رودخانه‌های نزدیک می‌آیند، سبب کاهش آلودگی می‌گردد.

طبق گفته‌ی Premsak Wanuchsoontorn معاون اجرایی شرکت CP Foods: "در آینده، مزارع پرورش میگو به دستگاه‌های خودکار برای صرفه‌جویی در وقت و کاهش آلودگی آب وابسته خواهند شد". بیشتر شرکت‌های تحت پوشش، متوجه شده‌اند که سیستم مدار بسته پرورشی (RAS)، همراه با دستگاه خودکار، می‌تواند عملکرد را افزایش دهد.

شرکت کانادایی XpertSea، ارائه دهنده فناوری و پیشگام سیستم‌های مدیریتی تجهیزات مبتنی بر هوش مصنوعی برای بهینه‌سازی تولید است. کاهش شیوع بیماری‌ها از مزایای این فناوری است. این سیستم از فیزیک نور و یادگیری ماشین استفاده می‌کند.

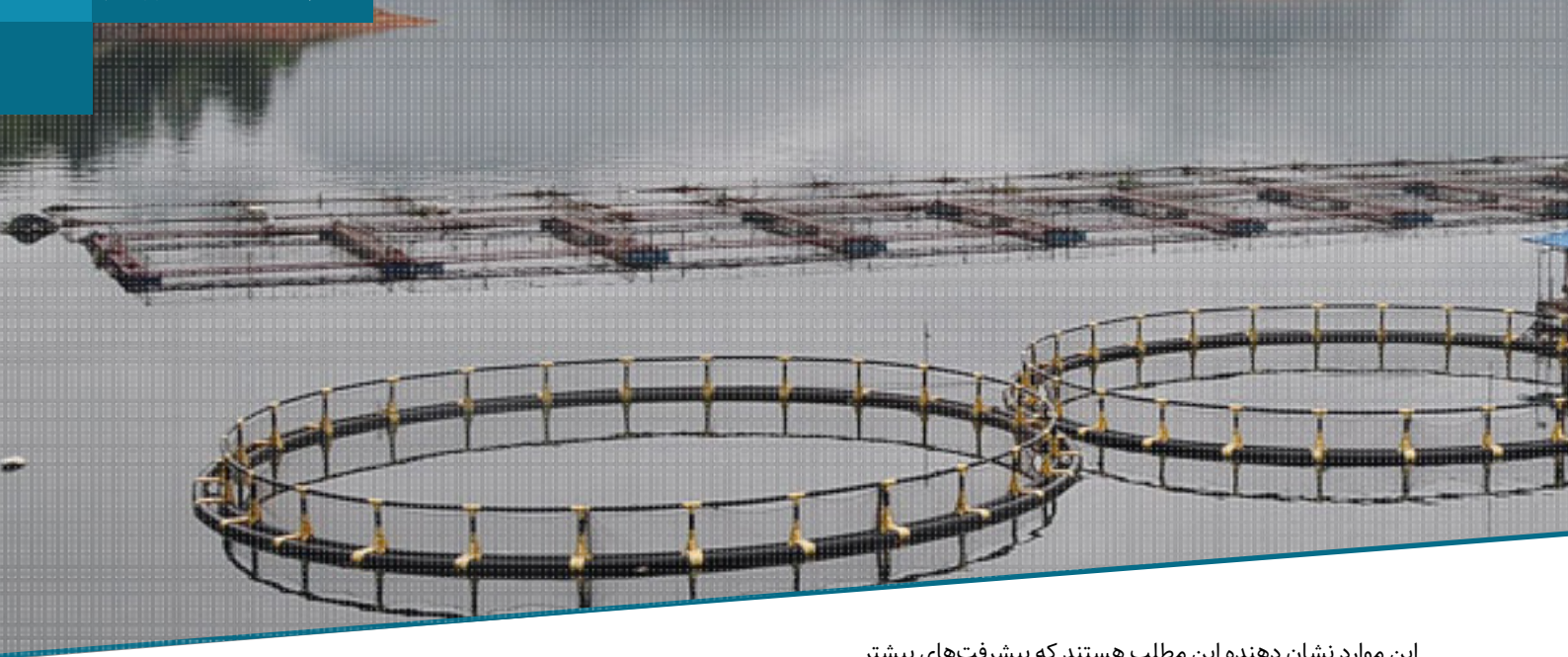
### رویکردهای غرب

با رشد طبقه‌ی متوسط جامعه در چین، هند و سایر کشورهای در حال توسعه، تقاضا برای غذاهای دریایی غربی با ارزش بالاتر، مانند سالمون آتلانتیک که به طور سنتی در نواحی سرد پرورش می‌یابند، افزایش یافته‌است. به ویژه، کشور چین، به یک وارد کننده عمده ماهی سالمون تبدیل شده‌است که سالانه ۷۰۰۰ تن از خانواده آزاد ماهیان را مصرف می‌کند.

بیشتر واردات از کشورهای شیلی، دانمارک و نروژ صورت گرفته‌است. با این حال پرورش دهندگان چینی برای کاهش وابستگی به واردات و کاهش قیمت‌ها، در تلاش هستند تا ماهی سالمون و دیگر ماهیانی که در بازه‌ی دمایی مشابه پرورش می‌یابند مانند ماهی قزل‌آلا را بیشتر پرورش دهند.

از میان پروژه‌های بلندپروازانه پرورش آزاد ماهیان، مزرعه پرورش در قفس ماهی در دریای زرد چین است که با استفاده از قفس‌هایی با ارتفاع ۳۰ متر و عرض ۱۸۰ متر و هزینه معادل ۱۴۳/۹ میلیون دلار امریکا عملیاتی شده‌است. این بزرگترین قفس شناور در جهان است که در آن می‌توان عمق را بین ۴ تا ۵۰ متر برای به دست آوردن دمای مطلوب تغییر داد.

شرکت Wanzefeng Fishery چین، اپراتور این پروژه، در نظر دارد در نهایت با برنامه تولید سالانه ۲۰ هزار تن، به هدف خود یعنی تولید یک میلیون و ۶۰۰ هزار تن سالمون تا سال ۲۰۲۰ برسد. یکی دیگر از اهداف، مزارع پرورشی تحت حمایت دولت، در نینگبو، شرق چین است که سالانه ۲۰ هزار تن با روش مدار



ذرت، سویا و گیاهان شناور مانند سنبل آبی و عدس آبی و خزه می‌باشند. تغییر جهت در این زمینه، منجر به فرصت‌های بزرگی برای تولیدکنندگان خوراک و شرکت‌ها می‌گردد. آن‌ها می‌توانند با جایگزینی موادی که اثرات زیست محیطی کمتری دارند، از جمله مخمر و جلبک که می‌توانند اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ را تولید کنند، به توسعه بیشتری فکر کنند.

تلاش‌های دیگر برای کاهش وابستگی به ماهیان ریز با نام زباله ماهی (trash fish) برای تغذیه گونه‌های مهم پرورشی در چین صورت گرفته است. مطالعات محققان دانشگاه استنفورد نشان داده که استفاده از ضایعات گیاهان فرآوری غذاهای دریایی چینی به ویژه زمانی که مواد تشکیل‌دهنده مانند جلبک یا مخمر به ترکیب اضافه می‌شود، می‌تواند وابستگی کشور چین به ماهی زباله را بین ۳۰ تا ۷۰ درصد کاهش دهد.

شرکت CP Foods تایلند، در سال ۲۰۱۷ با موفقیت محتوای پودر ماهی در تغذیه میگو را از ۳۵ درصد تنها به ۷ درصد کاهش داد. این شرکت با ترکیبی از گیاهان جانبی صنعت غذاهای دریایی و پودر ماهی شیلاتی تضمین شده به این موفقیت دست یافت.

### نتیجه‌گیری

تمام این روند به وضوح افزایش اثرات زیست محیطی آبی‌پروری آسیا را نشان می‌دهد. با توجه به اینکه بیش از ۹۰ درصد از تولیدات جهانی آبی‌پروری برعهده چین و کشورهای جنوب شرق آسیا می‌باشد، اگر نتوان این معضلات را کنترل کرد، آینده خطرناکی در پیش رو است. اما تولیدکنندگان اصلی اهمیت این موضوع را متوجه شده‌اند و اقداماتی را برای جلوگیری از اثرات زیست محیطی انجام می‌دهند.

به عنوان مثال، دولت چین، در تلاش است تا آبی‌پروری آب شیرین داخلی را به پرورش دور از ساحل آبیان دریایی تغییر دهد. و عملیات غیر قانونی و آلودگی‌های آبی‌پروری را متوقف می‌کند.

کشور ویتنام نیز با توجه به مزایای آبی‌پروری گسترده نسبت به متراکم، محصولات دریایی با بازده کمتر ولی محیط زیستی‌تر را تولید می‌کند. با این روش انتخابی اثرات زیست محیطی بر رودخانه‌ها و زیستگاه‌های مانگرو را کاهش می‌دهد.

این موارد نشان دهنده این مطلب هستند که پیشرفت‌های بیشتر در فناوری به منظور ایجاد مزارع پرورش میگو با سود بیشتر با کنترل بهتر مزارع صورت می‌گیرد.

### ظهور گوشتخواران

بر طبق آمار فائو، آبی‌پروری در آسیا که قبلاً بر پایه تولید ماهیان با تغذیه گیاهخواری مانند کپور بوده است که در میان گیاهان و جلبک رشد می‌کردند، به سمت مزارع پرورشی متراکم با تغذیه گوشتخواری مانند میگو، ماهی گروپر، ماهی تن و سالمون حرکت می‌کند.

علاوه بر این که پرورش این گونه ماهیان سودآور است، این ماهیان ضریب تبدیل غذایی بالاتری نیز دارند؛ این مقدار برای ماهی سالمون ۲:۱ است (یعنی دو کیلوگرم غذای ماهی برای افزایش یک کیلوگرم وزن ماهی نیاز است).

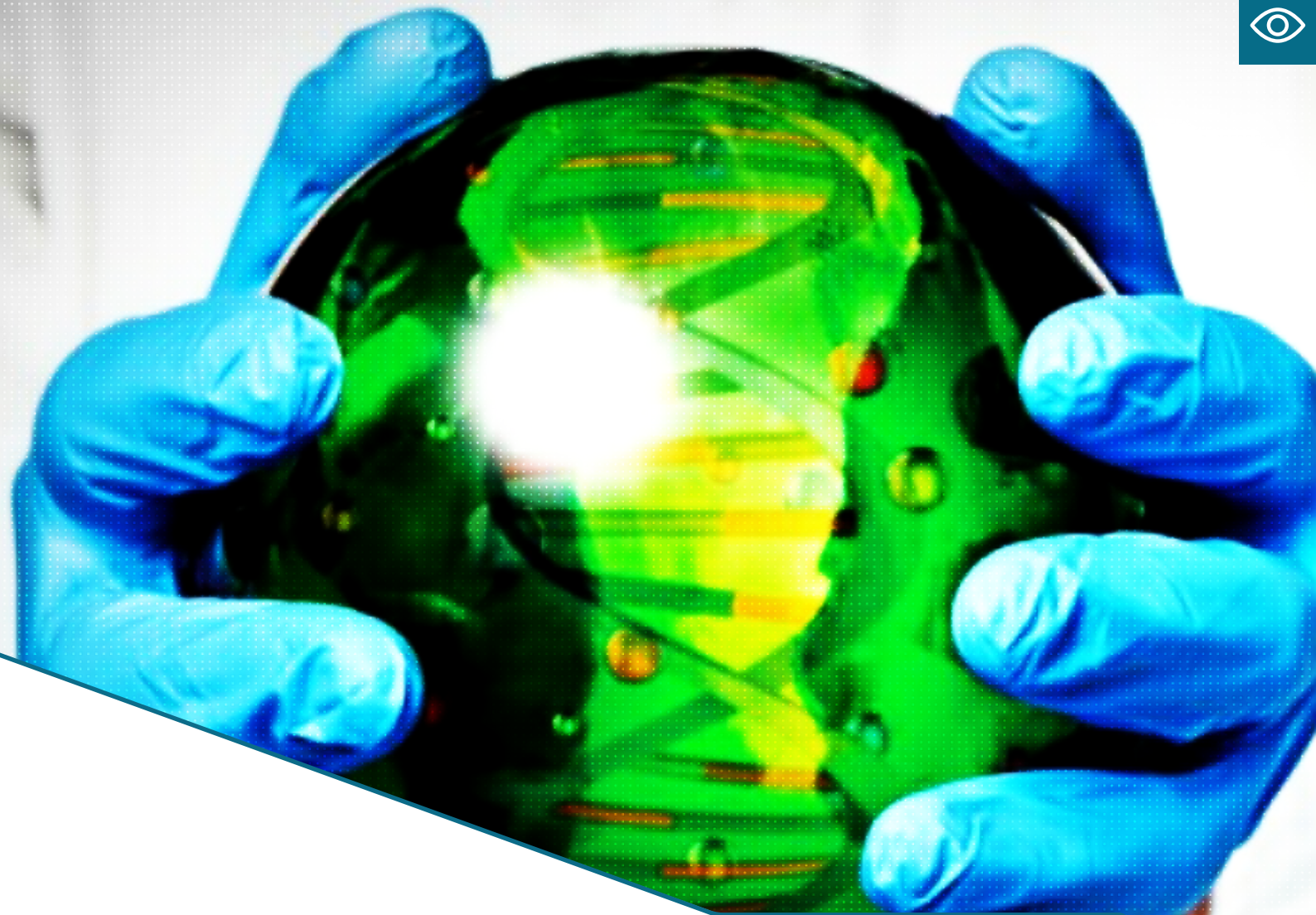
این به آن معنی است که این گونه آبی‌پروری به جای اینکه صرفاً به افزایش تولید جهانی غذاهای دریایی کمک کند، ممکن است ذخایر غذاهای دریایی وحشی را از بین ببرد. با توجه به حجم ماهیگیری و صید وحشی که از اواخر دهه ۱۹۸۰ متوقف شده است، نگرانی عمده در این زمینه کاهش تدریجی ذخایر وحشی و افزایش قیمت خوراک می‌باشد.

### تغذیه ماهی

هدف مزارع پرورشی تولید بیشتر غذاهای دریایی در حجم معینی از آب، با حداقل هزینه و در کوتاه‌ترین زمان است. اولین سیستم‌های آبی‌پروری استخرهایی ساده بوده که گونه‌های گیاهخوار مانند کپور ماهیان با کمترین یا بدون هزینه اضافی در آن پرورش می‌یافتند. هر چند، در حال حاضر کاهش قابل توجهی در سهم پرورش غذاهای دریایی بدون تغذیه وجود دارد، در آسیا همچنان این سیستم گسترده پرورشی محبوبیت خود را حفظ کرده است.

اگرچه تغذیه کپور ماهیان بر پایه گیاه است و اثرات زیست محیطی کمتری نسبت به غذاهای بر پایه پودر ماهی دارد، اما غذاهای بر پایه گیاه، به زمین بیشتر، مقدار قابل توجهی آب، کود و سوخت برای تولید و حمل و نقل نیاز دارند.

گیاهانی که برای تغذیه گیاهخواری استفاده می‌شوند شامل؛ برنج،



## نقش احتمالی «زیست‌شناسی صناعی» در آینده صنایع غذایی

محمد شجاعیه

Ginkgo BioWorks است.

Ginkgo BioWorks، شرکتی فعال در حوزه‌ی زیست‌شناسی صناعی می‌باشد که در بوستون واقع شده‌است. Ginkgo به طور مستقیم به فرآوری گوشت آزمایشگاهی نمی‌پردازد، اما محققین این شرکت میکروب‌ها را مهندسی می‌کنند تا غذا و رایحه‌های متنوعی تولید کنند.

اخیراً وبسایت The Verge درباره‌ی وضعیت گوشت کشت‌شده، ارتباط بین زیست‌شناسی صناعی، استفاده‌ی مجاز از این حوزه و آینده‌ی غذا با آگاپاکیس مصاحبه‌ای انجام داده‌است.

به نظر می‌رسد بحث پیرامون پرچسب‌زنی بر روی غذاهای مصنوعی، بازتابی فراتر از گوشت آزمایشگاهی خواهد داشت. محصولات مشابهی که شما در زیست‌شناسی صناعی به عنوان یک کل مشاهده می‌کنید کدام‌اند؟

بیش از یک دهه‌ی قبل، دامداران اصرار داشتند که مارگارین (کره گیاهی) واقعاً کره نیست و بنابراین باید در شاخه‌ی دیگری طبقه‌بندی شود. سازمان غذا و داروی آمریکا اخیراً میزبان نشستی با موضوع گوشت آزمایشگاهی است. هدف از این گردهمایی پاسخ به سؤالی مهم در همین باره بوده‌است: آیا گوشت آزمایشگاهی واقعاً گوشت است یا خیر؟

### مقدمه

گوشت‌های آزمایشگاهی در حال حاضر تمام توجهات را به خود جلب کرده‌است، ولی مطمئناً آخرین محصولی هم نخواهد بود که گرفتار چنین پرسش‌هایی می‌شود. به گفته‌ی کریستینا آگاپاکیس (Christina Agapakis)، فعال در رشته‌ی زیست‌شناسی صناعی، بسیاری از پژوهشگران در این رشته با استفاده از فناوری‌های موجود به ساخت طعم‌ها و بوهای می‌پردازند که به طور طبیعی ایجاد نمی‌شوند. آگاپاکیس، زیست‌شناس و مدیر نوآوری شرکت

نظری است، و بخش زیادی از مباحثه‌ها نیز بر سر برچسب زنی، در مقایسه با فناوری کنونی، بسیار زود هنگام مطرح شده است.

### مطلب زیادی برای گفت‌وگو در مورد این گوشت وجود دارد، ولی هنوز وارد بازار مصرف نشده است.

من فکر نمی‌کنم گوشت آزمایشگاهی به آن قیمتی در بازار نزدیک شود که بتواند با گوشت واقعی به رقابت بپردازد. تولید آن بسیار هزینه‌بر بوده و هم‌چنان مبتنی بر کشت بافت و ساخت قدم‌به‌قدم است.

دشواری‌های فنی هم وجود دارند. در هنگام تولید استیک، برای به دست آوردن بافت مناسب، ماهیچه باید از یک نظر، "ورزیده" باشد. نمی‌توان صرفاً آن را در یک ظرف رشد داد، چون بافت مناسبی ایجاد نخواهد کرد. بنابراین هنوز صحبت خاصی درباره‌ی استیک بین مردم وجود ندارد. چیزی که می‌توان ساخت، محدود است.

بخش زیادی از هزینه‌ها، صرف نیروی کار می‌شود. پس از آن، هزینه‌ی سرم و مواد لازم برای کشت آن را داریم، که کم هم نیستند.

### سرم از کجا آمد؟ مگر صحبت‌مان در مورد گوشت نیست؟!

اصولاً هیچ روشی [در این زمینه] وجود ندارد که سرم در آن استفاده نشود. این سرم از گاوهای کشتار شده به دست می‌آید. بنابراین، هم‌چنان به یکی از محصولات جانبی [صنعت] گوشت [واقعی] نیازمندیم. این صرفاً یکی دیگر از مراحل است که طی می‌شود.

### به طور کلی، مشکلات بزرگ در زمینه‌ی وسیع کردن مقیاس این نوع از پروژه‌ها کدام‌ها هستند؟

هر پروژه، چالش‌های فنی منحصر به خود را خواهد داشت. یکی از بزرگ‌ترین مشکلات افزایش مقیاس، دغدغه‌ی رقابت با چیزی است که محصول سعی دارد جایگزین آن شود. زیست‌سوخ‌ها را در نظر بگیرید. آن‌ها با این چالش باورنکردنی مواجه بوده‌اند، زیرا قیمت نفت بسیار پایین است. و به همین ترتیب، گوشت آزمایشگاهی نیز با یک چالش باورنکردنی روبه‌رو خواهد شد. گوشت ارزان است. یک فرآورده‌ی اصلی به شمار می‌رود و معمولاً رقابت با فرآورده‌های اصلی مشکل است. و البته، صنعت گوشت لابی‌های زیادی دارد. دیدن این که چه اتفاقی خواهد افتاد جالب خواهد بود.

در مورد زیست‌شناسی صنایع و آینده‌ی غذا، هیچ‌گونه راه حل سحرآمیزی وجود ندارد. هیچ چیز اثبات شده‌ای وجود ندارد. هیچ چیز اجتناب‌ناپذیر نیست. آن‌ها تکامل خواهند یافت، رشد و تغییر خواهند کرد و این که این امر چگونه رخ دهد، در طی همین مباحثات مشخص خواهد شد. امیدوارم به نقطه‌ای برسیم که در غذاهای مصنوعی نیز شاهد بازار شفاف‌ی باشیم، مانند [این جمله که از زبان فروشنده بیان شود]: «بگذارید برایتان تعریف کنم که گوشت چگونه در آزمایشگاه و کشتارگاه به عمل می‌آید.»

به طور قطع، بحث در این مورد شامل موضوعاتی فراتر از گوشت نیز می‌شود. برای مثال، میکروبی‌هایی که از لحاظ ژنتیکی مهندسی شده‌اند؛ آیا طبیعی‌اند یا مصنوعی؟ آن‌ها بر اساس مقررات موجود، برچسب "طبیعی" دریافت کرده‌اند، زیرا بسیاری از ژن‌های آن‌ها از گیاهان به دست آمده‌اند؛ اما قطعاً ابهاماتی هم این درباره وجود دارد. با این که محصولاتی که از میکروبی‌های مهندسی شده به عمل آورده می‌شود می‌تواند از نظر ژنتیکی، زیستی محسوب شود اما این چیزی نیست که بیش‌تر مردم از آن با عنوان "طبیعی" یاد کنند. این مباحثه هم‌چنان ادامه داشته و تقریباً از همان جنس بحث‌هایی است که صد سال قبل در مورد این که آیا مارگارین یک کره‌ی واقعی است یا خیر، وجود داشت.

مسئله این است که مصرف‌کننده به این که محصولات چگونه به عمل آورده می‌شوند، اهمیت می‌دهد. دلیلی برای تولید محصولات بر پایه‌ی زیست‌شناسی صنایع وجود دارد. در مورد بسیاری از محصولات، شما می‌توانید آن‌ها را طوری بسازید که بهینه‌تر (برای محیط زیست) یا اخلاقی‌تر از حد معمول باشند.

### می‌توانید مثالی از این مورد بزنید که زیست‌شناسی صنایع چگونه باعث مصرف معقول می‌شود؟

برای مثال، اگر شما بخواهید به اندازه‌ی رایحه‌ی طبیعی گل سرخ تهیه کنید که برای افزوده شدن به پودر ماشین لباس‌شویی کفایت کند، به زمینی وسیع‌تر از کل سطح کره زمین نیاز داشتید تا در آن گل سرخ پرورش دهید. بنابراین، منطقی است که اگر بتوان برخی از این ترکیبات و فرآیندهای تخمیری را به روشی دیگر به عمل آورد، هزینه‌های زیست‌محیطی و زراعی برای پرورش این عناصر ویژه کاهش می‌یابد. به علاوه، می‌توانید به چیزهایی که اکنون به این علت که در معرض خطر هستند، محدود شده‌اند دسترسی داشته باشید؛ مانند چوب صندل برای تولید عطرهای با کیفیت.

### برچسب زنی GMO بحث‌برانگیز بوده است، مگر نه؟ به خاطر ترس از این مسئله که مردم آن را به درستی متوجه نشده و محصول را خریداری نکنند؟

درست است، اما من فکر نمی‌کنم [این مسئله] از پژوهش برخاسته باشد. اخیراً مقاله‌ای درباره‌ی برچسب‌زنی GMO منتشر شد که به کاهش جبهه‌گیری مردم در برابر آن اشاره داشت. من فکر می‌کنم این بخشی از آن ترس را محدود می‌کند. همان‌طور که مستحضر هستید، «اگر شما در حال مخفی کردن چیزی از من هستید، آن باید چیز بدی باشد.» دیگر پژوهش‌ها اشاره کرده‌اند که [برچسب‌زنی] روی فروش تأثیری ندارد.

### و در مورد گوشت آزمایشگاهی، کل هدف برچسب‌زنی این است که بگوید این گوشت آزمایشگاهی است، درست است؟

این است که به مردم نشان بدهد که این گوشت چگونه ساخته می‌شود و گوشت سنتی چگونه به عمل می‌آید. علاوه بر این، در حال حاضر، گوشت آزمایشگاهی بیشتر در سطح یک گفت‌وگوی



# ارزیابی بیوسیمیلارها در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه شرق و جنوب شرقی آسیا

محمد شجاعیه

تضمین نمی‌کنند. بیوسیمیلارها چالش‌های بیشتری نسبت به ژنریک‌های معمولی دارند و بازاریابی آن‌ها نیز بسیار پیچیده‌تر است. دستورالعمل استفاده از بیوسیمیلارها در سال ۲۰۰۸ در کشور مالزی و در سال ۲۰۰۹ در دو کشور ژاپن و کره جنوبی منتشر شد.

اصطلاح بیوسیمیلار را می‌توان به عنوان یک ترکیب با شباهت بالا نسبت به محصول مخترع آن دانست اما ممکن است ساختارهای مولکولی دو محصول کمی متفاوت باشند. صنعت بیودارو که

توسعه‌ی محصولات بیولوژیک طی سه دهه گذشته به طور مداوم رشد کرده‌است. انقضای ثبت اختراع بسیاری از داروهای بیولوژیک و تمام شدن مدت حق تولید انحصاری آن‌ها توسط کارخانه‌های میدع، منجر به توسعه بیوسیمیلارها یا مشابه‌های زیستی در بسیاری از کشورهای جهان شده‌است. مقالات متعددی بیانگر این است که بیوسیمیلارها با محصولات مرجع، قابل مقایسه هستند ولی دقیقاً مشابه یکدیگر نمی‌باشند. این داروها یک نسخه عمومی از محصول نوآورانه نیستند و همسان‌سازی درمانی را نیز

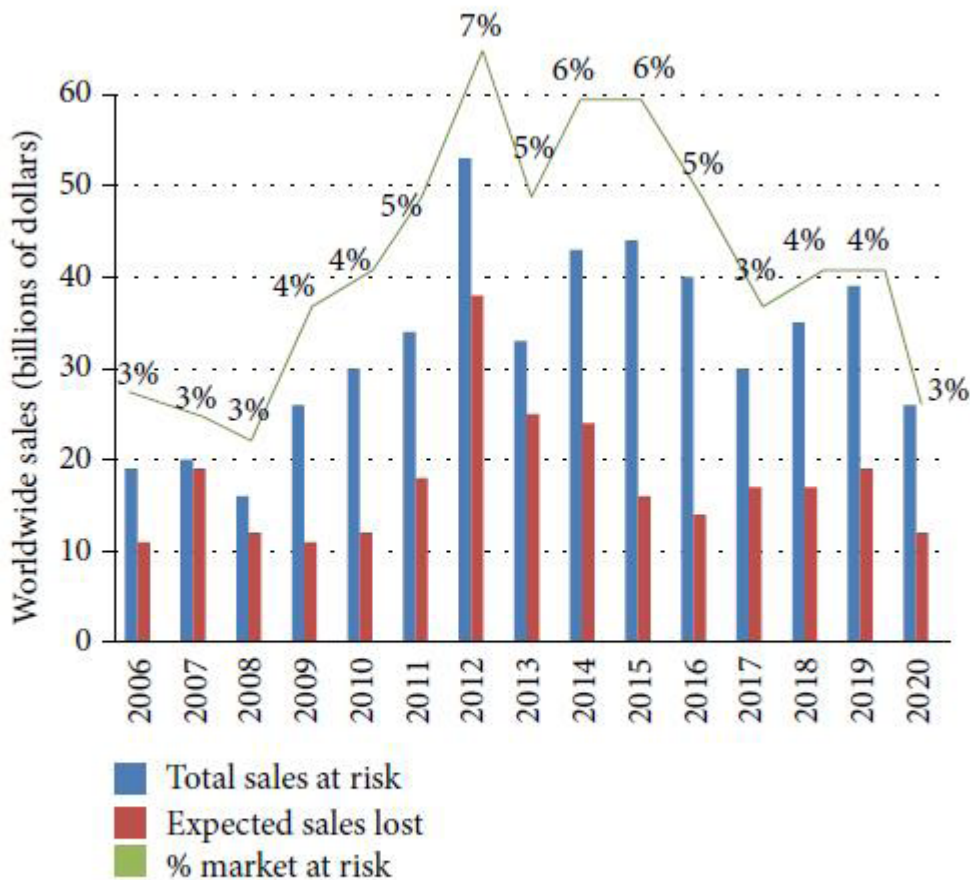


FIGURE 1: Global sales at risk due to loss of patents (2006–2020). Source: EvaluatePharma, 2014 [2].

واقع تنها ۱۲۴ مورد است.

از این تعداد، ژاپن تنها پنج مورد را شامل می‌شود که میزان مشارکت آن ۴ درصد است. بازار دارو در ژاپن در سال ۲۰۱۴ با فروش ۱۴۳ میلیارد دلاری یعنی در اختیار داشتن ۱۴ درصد از بازار جهانی، دومین بازار مهم و بزرگ دنیا پس از آمریکا به شمار می‌آید. تنها یک شرکت از ۹ شرکت فروشنده داروهای بیولوژیکی ماهیت ژاپنی دارد (epoetin alfa BS) که سهم کمی در بخش تحقیق و توسعه بیوسیمیلارها داراست و مابقی آن‌ها تحت لیسانس سایر کشورها فعالیت می‌کنند.

کره جنوبی دارای شش آزمایش بالینی و میزان مشارکت ۴/۸۳ درصدی می‌باشد. در سال ۲۰۱۵ کره جنوبی موفق به کسب رتبه دهم در صنعت دارو در جهان شد. با این حال، تولید ژنریک از لحاظ تاریخی در این بخش غلبه کرده‌است و توجه کمتری به محصولات که نوآورانه هستند یا نیاز به تحقیق و توسعه دارند، شده‌است.

در نهایت، مالزی تنها با دو آزمایش و ۱/۶ درصد مشارکت، سومین کشور مورد بررسی در این گزارش است. صنعت داروسازی یکی از بخش‌هایی است که دولت مالزی برای ارتقاء و توسعه آن برنامه‌ریزی‌های دقیقی انجام داده‌است. مالزی گزینه‌های رقابتی بهتری را برای سرمایه‌گذاران با توجه به محیط فعال خود ارائه می‌دهد. تعداد زیادی از محصولات دارویی بیولوژیک نسل اول در حال نزدیک شدن به کمال خود هستند و شرکت‌های مهم در این زمینه احتمالاً این کشور را به مکانی با ارزش مالی خوب تبدیل می‌کنند.

این آمار بدان معنا نیست که شرکت‌های این سه کشور، آزمایش‌های بالینی در سایر کشورها یا در ادارات تحقیقاتی خود را توسعه نمی‌دهند. برای مثال شواهدی وجود دارد که شرکت Celltrion در کره جنوبی هشت آزمایش بالینی را در سایر کشورها توسعه داده‌است. احتمالاً هزینه‌ها در کشورهایی با محدودیت‌های قانونی کمتر مانند کشورهای در حال توسعه، کمتر باشد و موجب سودآوری بیشتر شود.

مزیت‌های مالی زیادی برای تولیدکنندگان یک بیوسیمیلار وجود دارد، اما صاحبان اصلی مولکول و داروهای بیولوژیکی نباید فراموش شوند زیرا این شرکت‌ها همچنان محصول خود را تولید می‌کنند و به فروش می‌رسانند. پس باید مزیت رقابتی، فرآیندهای مقایسه‌ای و کانال‌های بازاریابی آن‌ها حفظ شود. با این حال، انتظار می‌رود که شاهد تغییر استراتژیک این بنگاه‌ها یعنی کاهش قیمت‌ها به منظور حفظ رقابت باشیم.

علاوه بر اینکه بیوسیمیلارها محصولات جایگزین بسیار خوبی برای داروهای بیولوژیک هستند، به دلیل کاهش ۳۶ درصدی هزینه‌ها و قیمت‌ها در مقایسه با داروی اصلی، دارای جذابیت خاصی نیز برای بیماران می‌باشند. نکته مهم و قابل توجه در این خصوص، نظارت بر روی این مواد است تا تغییرات و خطرات چشمگیر در مقایسه با محصول اصلی نداشته باشند. ▀

تولیدکننده محصولات با منشاء زیستی می‌باشد، همواره جهت پاسخگویی به نیازهای مختلف درمانی جامعه، در حال پیشرفت و توسعه بوده‌است. به طور کلی این تکامل توسط سرمایه‌گذاری‌های کلان در بخش تحقیق و توسعه ایجاد شده و موجب تولید محصولات نوآورانه با حاشیه سود و بازدهی بالا گردیده‌است. با این حال، دیدگاه ذکرشده فاصله زیادی تا وضعیت فعلی صنعت دارد زیرا صنایع مربوطه تحت فشارهای دولتی و فرسایش قیمت محصولات خود قرار گرفته‌اند. این وضعیت به دلیل تمام شدن مدت انحصار بسیاری از اختراعات بدتر شده‌است و باعث کاهش قیمت داروها و یا توقف تولید آن‌ها می‌شود. همان‌گونه که در شکل ۱ مشخص است در سال ۲۰۱۲، ۷ درصد از فروش جهانی (۵۳ میلیارد دلار) در معرض خطر ورود داروهای ژنریک قرار گرفت که به طور مستقیم با برندهای اصلی رقابت می‌کردند و باعث کاهش قیمت آن‌ها شدند. اگرچه پس از انقضای انحصارها، شیب فرسایش کمتری مشاهده می‌شود ولی انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۰ این کاهش سودآوری به ۲۵۹ میلیارد دلار برسد.

ایالات متحده، اروپا و ژاپن از جمله مناطقی هستند که بیشترین سرمایه‌گذاری را در تحقیق و توسعه محصولات بیولوژیک انجام می‌دهند. بنابراین، انتظار می‌رود که این کشورها جذاب‌ترین بازار برای توسعه محصولات بیوسیمیلار باشند. هزینه‌های مربوط به توسعه بیوسیمیلارها بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیون دلار است. این رقم در مقایسه با داروهای اصلی بیولوژیکی که هزینه آن‌ها از ۸۰۰ میلیون تا ۱/۳ میلیارد دلار متغیر است، تفاوت چشمگیری دارد. این اختلاف ممکن است موجب کاهش قیمت ۱۰ تا ۳۵ درصدی محصولات بیوسیمیلار شود. در اروپا حدود ۱۹ بیوسیمیلار مجوز مصرف دارد. این محصولات با محصولات بیولوژیک رقابت می‌کنند و قیمت آن‌ها ۳۰ درصد پایین‌تر از داروهای اصلی است. با تصویب فروش اولین بیوسیمیلار در ایالات متحده در سال ۲۰۱۵ و اتمام انحصار ثبت اختراع ۱۲ محصول زیستی در آن کشور، انتظار می‌رود بازار بیوسیمیلارها در سال‌های آینده رشد چشم‌گیری داشته‌باشد و رقابت آن‌ها با محصولات بیولوژیک افزایش یابد.

در حالی که هم‌اکنون بازار بیوسیمیلارها توسط اروپا و ایالات متحده تحت سلطه قرار گرفته‌است، در کشورهایی که زیرساخت‌های بیولوژیک دارند، این صنعت در حال رشد می‌باشد. با این حال، لازم است سایر جنبه‌های این مناطق مانند مقررات و دستورالعمل‌های بازار محلی، توسعه مناطق درمانی، حاشیه‌های اقتصادی به‌دست آمده از بخش تولید و دسترسی به زیرساخت‌های لازم در نظر گرفته شود.

کشورهای شرقی و جنوب شرقی آسیا که در این گزارش مورد نظر هستند، از نظر محیط سازمانی و تکنولوژیک بسیار توسعه‌یافته‌اند ولی در اجرای مؤثر آزمایش‌های بالینی و توسعه بیوسیمیلارها کمی تأخیر داشته‌اند. میزان مشارکت آن‌ها در آزمایش‌های بالینی مختلف بیوسیمیلارها در سراسر جهان منعکس شده‌است که در





## در گفت و گو با دکتر عباس کبریایی زاده:

# رونق تولید جان تازه ای به صنعت دارو می بخشد

محمد مهدی مقدسیان

### اگر بخواهیم، می توانیم

من به تعبیر امام خمینی که فرمودند "اگر بخواهیم، می توانیم" واقعا اعتقاد داشتم و معتقد بودم و هستم که اگر به همین نیروهایی که با کیفیت پایین کار می کنند و کارآمدی پائینی دارند اعتماد کنیم می توانند بسیار مؤثرتر و کارآمدتر از آنچه هستند باشند؛ چراکه هشت سال جنگ تحمیلی را با کسانی پشت سر گذاشتیم که بسیاری از آن ها هیچ تجربه ای نداشتند. پس در صنعت هم اگر می خواستیم، می توانستیم و با توجه به بحث اقتصاد مقاومتی که مقام معظم رهبری تأکید دارند باید دستمان را به کمر خود بگیریم بنابراین با تقویت اعتماد به نفس مبنی بر اینکه ما خودمان می توانیم کارهای بزرگ انجام دهیم و نیز بها دادن به آموزش سطوح پائینی و کارگری، کار را پیگیری کردیم. اولین محصولی که بعد از ورود من به شرکت اسوه در سال ۱۳۸۵ وارد بازار کردیم کلوییدوگرل بود که بعداً نام اسویکس را گرفت. ما مجوز تولید اسویکس را گرفتیم که باید با پلاویکس سانوفی فرانسه رقابت می کرد و این اولین شروع تولید محصولی بود. در کنار برند اروپایی مشهور و معتبر جهانی باید رقابت می کرد. ما ابتدا فرمولاسیون آن را انجام و سپس ماده اولیه را از شرکت هندی گرفتیم روی کیفیت آن کار کردیم تا از کیفیت آن اطمینان داشته باشیم و سپس فرمولاسیون آن را در اندازه صنعتی انجام دادیم. در این سال ها بخش تحقیقات خود را تقویت کردیم و روی مولکول های بسیاری کار کردیم و همه را به سمت تولید برندهای ملی بردیم. البته پروژه ICL ۶۷۰ را متوقف نکرده و کار سنتز آن تا سال ۸۶ ادامه یافت. ما توانستیم فرمولاسیون آن را انجام دهیم که اولین فرمولاسیون dispersible در ایران بود. قرص باز شونده ای بود و باید در آب باز و قابل استفاده می شد، چراکه قرص های ۵۰۰ میلی گرم بزرگ بود و قابل بلعیدن نبود.

دکتر عباس کبریایی زاده استاد داروسازی خرداد ماه ۱۳۴۵ در کویر اردستان متولد شده و در سال ۶۳ بعد از عملیات خیر در کنکور شرکت کرد و در رشته داروسازی دانشگاه تهران قبول شد

دکتر کبریایی زاده علاوه بر استادی دانشگاه، سمت های اجرایی مختلفی از جمله معاونت تحقیقات جهاد دانشگاهی دانشکده داروسازی در دوران دانشجویی، معاونت آموزشی و پژوهشی دانشکده داروسازی تهران، مدیرکل نظارت بر داروی وزارت بهداشت، مشاورت وزیر بهداشت در حوزه بیوتکنولوژی و داروهای بیولوژیک، مدیریت داروسازی اسوه، تأسیس مرکز رشد واحدهای فن آوری دارویی دانشگاه، تأسیس گروه و مرکز تحقیقات اقتصاد و مدیریت دارو و تأسیس چند شرکت دارویی تولیدکننده مواد اولیه و داروی آماده مصرف را در کارنامه خود دارد و به عرصه تحقیقات و صنعت دارو بیش از جایگاه های اجرایی علاقه دارد و در این زمینه موفقیت های زیادی به دست آورده است.

او معتقد است آنچه را که ما در صنعت داروسازی کشور به دست آورده ایم واقعا کمتر از صنایع موشکی و یا صنایع دیگرمان نبوده است چراکه ما توانستیم ۹۷ درصد از نیاز کشور را به صورت داخلی تأمین کنیم.



این‌ها به صورت دیس پرسبیل طراحی شده بود که مانند قرص جوشان است درحالی که شما اجازه استفاده از اسید یا باز در فرمولاسیون آن را ندارید چون مولکول را تخریب می‌کند به همین دلیل باید مثل قرص جوشان بدون اینکه در واکنش اسید یا باز و تولید CO<sub>2</sub> استفاده کرده باشید مصرف می‌شد. اولین تجربه ما در بحث تولید قرص‌های دیس پرسبیل کاملاً موفقیت‌آمیز بود و می‌دانستیم که زیر ذره‌بین شرکت نوآرتیس که کاشف این مولکول بود، هستیم و مواد اولیه و هم داروی ما را تست خواهند کرد. تجربه بسیار شیرینی بود که وارد رقابت با یک شرکت بین‌المللی شده بودیم.

### تولید داروهای ضد سرطان

پروژه دیگر مربوط به مطالعاتی بود که روی MS انجام داده و متوجه شدم که مولکول ایمونومدلاتور FTY720 بالقوه می‌تواند اولین داروی خوراکی MS باشد. در نگاهی به مطالعات فارماکولوژی و سم‌شناسی آن دیدم که می‌تواند هدف خوبی برای آینده باشد. لذا در پاییز سال ۸۴ دومین گروه را برای سنتز همین فینگولیمود تشکیل و در دی‌ماه سال ۸۴ سنتز آن را انجام دادیم. البته سنتز آن به پیچیدگی سنتز دفراسیروکس نبوده و کار ساده‌تری بود. شرکت نوآرتیس در سال ۲۰۱۲ موفق به کسب تأییدیه FDA آمریکا برای مصرف این ماده شد که بعداً اسم آن را فینگولیمود گذاشتند. ما که سنتز و کار فرمولاسیون آن را انجام داده بودیم وارد بازار شدیم. ایران جزو کشورهای پیشرو در تولید ژنریک این دارو بود که اختلاف قیمت زیادی با داروی مشابه خارجی داشت.

در ادامه به سمت تولید داروهای ضد سرطان حرکت کردیم که در این عرصه نیز آگزمستان و کپسیتابین، ایماتینیب و ... را تولید کردیم و با تربیت یک گروه مهندسی تلاش کردیم که داروهای ضد سرطان را در کشور تولید نماییم. بعدها موفق شدیم خط تولید مواد اولیه داروی ضد سرطان را در شرکت شیمیایی دارویی باران ایجاد نماییم.

ما از سال ۱۳۹۰ سعی کردیم استراتژی خود را پیش برده و به سمت تولید مواد اولیه ضد سرطان در کشور رفتیم. چون سرمایه اندکی برای شروع کار داشتیم سایتی را در شهرک صنعتی اشتهارد خریداری کردیم و با توجه به تجربه‌ای که طی این سال‌ها کسب کرده بودیم با جسارت، آنجا را نوسازی و بازسازی کرده و تولید آزمایشگاهی را در همین سایت و در آزمایشگاهی حدود ۴۰۰ متری

شروع کردیم. روی سنتز کپسیتابین، ایماتینیب و ... کار کرده و موفق شدیم تولید صنعتی آن‌ها را داشته باشیم. بعد مشتقات جدید که سورافینیب، سونیتینیب و ... بود را سنتز کردیم، صنعتی کردن این محصولات با توجه به این‌که داروی ضد سرطان باید در محیط کار ایزوله تولید شود و فرد تولیدکننده نباید تماسی با دارو داشته باشد با برخورداری از تجربیات گذشته و تیم باتجربه و کمک‌های جاهای مختلف، سایت را بازسازی کردیم. اولین ماده ضد سرطان را در بهمن‌ماه سال ۱۳۹۳ تولید کردیم که کپسیتابین را با مقادیر زیاد و ظرفیت تولید سالانه بیش از دو تن تولید کردیم.

### ۹۷ درصد داروی مورد نیاز کشور در داخل تولید می‌شود و تضمین سلامتی مردم بر تولید داخل استوار است

من خیلی دنبال حمایت‌ها نبوده‌ام، اعتقاد دارم اگر آدم بخواهد کاری را انجام دهد همه به او کمک خواهند کرد حالا یک عده‌ای هم سنگ می‌اندازند، ولی اعتقاد من بر این است که اگر آدم مسئولیت‌پذیر باشد و به راه خود اعتقاد و اعتماد داشته باشد موفق خواهد شد. من همیشه گفته‌ام آنچه را که ما در صنعت داروسازی کشور به دست آورده‌ایم واقعا کمتر از صنایع موشکی و یا صنایع دیگرمان نبوده چراکه ما توانستیم ۹۷ - ۹۸ درصد از نیاز کشور را به صورت داخلی تأمین کرده و این دستاورد به راحتی ایجاد نشده است. بهانه‌ها و حمله‌های واهی که کیفیت و فقر و ... را مطرح می‌کنند درست نیست و من نمی‌خواهم ادعا کنم که داروهای کم کیفیت نداشته‌ایم. وزارت بهداشت در این عرصه باید کنترل و مراقبت نماید تا این اتفاق نیفتد ولی نباید فراموش کنیم که آنچه سلامت مردم را تأمین و تضمین کرده سه درصد داروی وارداتی نبوده بلکه ۹۷ درصد تولید داخل بوده است. در مواردی گفته می‌شود که داروی ایرانی اثر ندارد، درحالی‌که ۹۹٫۸ درصد از مردم ایران داروی ضد دیابت تولید ایران مصرف می‌کنند که قند خونشان کنترل می‌شود و دو درصد از مردم متمول بالا شهری که داروی خارجی مصرف می‌کنند و صدایشان بلندتر است چون تریبون دارند، صدایشان به گوش دیگران می‌رسد. لذا اگر ما در حوزه صنعت داروسازی توانسته‌ایم به موفقیت‌هایی برسیم به همت تیم فعال و مسئولیت‌پذیر بود که سرشان را پایین انداخته و کار خود را بدون هیچ حاشیه‌ای انجام داده‌اند. به‌طور کلی روال ما این نیست که " ابروباد و مه و خورشید و فلک در کار باشند تا ما کاری انجام دهیم " و ما با ابر و باد شروع

آنچه را که ما در  
صنعت داروسازی  
کشور به دست  
آورده‌ایم واقعا کمتر  
از صنایع موشکی و  
یا صنایع دیگرمان  
نبوده چراکه ما  
توانستیم ۹۷ - ۹۸  
درصد از نیاز کشور  
را به صورت داخلی  
تأمین کرده و این  
دستاورد به راحتی  
ایجاد نشده است.

می‌کنیم که انشا الله مه و خورشید هم می‌آیند و این‌ها توصیه‌های الهی است که شما حرکت کنید ما برکت می‌دهیم.

### ■ ضرورت استفاده دانشجویان از ظرفیت خارج از کشور

این موضوع را باید جدی گرفت، من رفتن دانشجویان را ایراد نمی‌دانم و اتفاقاً از این موضوع استقبال هم می‌کنم که بروند و دنیا را ببینند و تجربه کسب نمایند و ما هم در این راستا باید سیاست جذب داشته باشیم، مانند کشور چین که وقتی نتوانست جلوی رفتن نخبه‌ها را بگیرد سیاست جذب رفته‌ها را دنبال کرد. باید دنبال آن باشیم که محققان خود را به کشور بازگردانیم و حتی به نظر من ایرادی ندارد که آنجا باشند و دانش و مهارت خود را بیاورند. کشور باید به سمت جذب ظرفیت‌ها حرکت نماید چرا که اگر بخواهد مانع خروج آن‌ها شود، حتی به صورت قاچاق خواهند رفت. بنابراین باید اجازه داد تا به راحتی رفت و آمد داشته باشند.

### ■ فرهنگ غلطِ غاز بودن مرغ همسایه!

متأسفانه بخشی از فرهنگ ما ایرانی‌ها است که فکر می‌کنیم اگر چیزی بنام خارجی ارائه شود بهتر است. در این حیطه می‌توان به صنعت شکلات کشورمان اشاره کرد که شکلات‌های ایرانی از نظر کیفیت بسیار خوب و خوشمزه هستند ولی اکثر ایرانی‌ها در سفر به دبی و دیگر کشورها شکلات می‌خرند، چرا که فکر می‌کنند شکلات خارجی، سوغات خوبی است. دلیل آن هم باورهای اجتماعی است. در حوزه دارویی بخشی از آن هم بازمی‌گردد به اینکه سهم بزرگی از صنعت داروسازی ما دولتی و وابسته به دولت است و این‌ها برای معرفی صنعت داروسازی و محصولات خودشان با پزشکان ارتباط علمی و مستمر ندارند. کاری که ما برای اسویکس انجام دادیم نشان داد که پزشکان ما تمایل دارند داروهای تولید داخل را حمایت کنند مشروط به آنکه صنعت ما کیفیت محصول تولیدی خود را به آن‌ها نشان دهد و برای آشنا کردن پزشکان با صنعت داروسازی برنامه و اقدام داشته باشد. به یاد دارم که وقتی سیتوگان و میکوفنولات را در اسوه تولید کردیم از انجمن نفرولوژی برای بازدید دعوت کردیم که دکتر عبدی و دکتر نفر و همکارانشان آمده و خط تولید ما را دیدند. دکتر عبدی در جلسه بعد به من گفتند "من واقعاً از دست این صنعت داروسازی عصبانی هستم" و وقتی من جویای دلیل این عصبانیت شدم گفت "آنچه که من در خط تولید دیدم تاکنون هیچ کس به من نشان نداده بود" و اینکه چرا صنعت داروسازی ما تلاشی برای آشنایی پزشکان با صنعت داروسازی کشور نمی‌کند. من اعتقاد دارم، این ضعف در صنعت داروسازی ما وجود دارد و البته اینکه سیاست گذاران ما به شرکت‌های خارجی خیلی بها و میدان داده‌اند. متأسفم شاهد این هستیم که شرکت‌های داروسازی خارجی در کشور ما هر کاری که دلشان می‌خواهد انجام می‌دهند و به‌عنوان مثال تورهای خانوادگی راه‌اندازی می‌کنند و از انواع روش‌های غیرحرفه‌ای و غیراخلاقی و غیرقابل قبول استفاده می‌کنند که وزارت بهداشت باید این‌ها را کنترل نماید. درحالی‌که هیچ کارخانه داروسازی در کشورمان امکان پرداخت ۵۰ میلیون تومان برای گرفتن غرفه‌ای از نمایشگاه کنگره‌ای ندارد، یک شرکت خارجی در کنگره تخصصی ۲۰۰ - ۴۰۰ میلیون

تومان برای گرفتن غرفه پرداخت کرده و رشته را وامدار خود می‌سازد. چراکه سیاست‌های وزارت بهداشت دست شرکت‌های وارداتی در ایران را در جهت تبلیغات، سرمایه‌گذاری در حیطه‌های بازاریابی و خرج‌های کلان فوق‌العاده باز گذاشته و این کم توجهی‌ها به صنعت داروسازی داخلی باعث شده که شرایط مناسبی نداشته باشیم درحالی‌که ما در اسوه شاهد بودیم که نماینده شرکت سانوفی در دفتر من گفت که "اعتقاد داریم امروز اسویکس یک برند رقیب ماست" و اگر به خودمان اعتماد کنیم این حرف خیلی بزرگی است.

### ■ مسئولیت پذیری بزرگترین عامل موفقیت

اگر بخواهم به مسیری که طی کردم نگاهی بیندازم یک نکته برایم خیلی روشن است و آن این است که تلاش کردم همیشه مسئولیت‌پذیر باشم و معتقد هستم که آدم هر جا که هست اگر مسئولیت‌پذیر باشد و کار را درست انجام دهد موفق خواهد شد. من هیچ‌وقت ابتدای کار، مسئولیت بزرگی را به کسی واگذار نمی‌کنم بلکه ابتدا یک کار خیلی کوچک به وی می‌سپارم و در صورت موفقیت کار بعدی را به او می‌دهم و همین‌طور مرحله به مرحله رشد می‌کنیم. همیشه به دانشجویان می‌گویم که وقتی ما وارد دانشکده شدیم، دیدیم که به دلیل تحریم‌ها نمی‌توانیم کتاب‌های خارجی را خریداری کنیم و برخی از کتاب‌ها هم هزینه بالایی داشتند که توانایی خرید آن‌ها را نداشتیم به همین دلیل کانون چاپ را در جهاد دانشگاهی راه‌اندازی کرده و شروع به چاپ کتاب‌ها کردیم. از این راه درآمدزایی هم داشتیم و به‌طور کلی به نظر من هر کاری حتی مرتب کردن آشپزخانه وقتی به درستی صورت پذیرد، کار خوب پیش رفته و نتایج بهتری خواهد داشت.

### ■ آینده داروسازی در کشور

ما نمی‌توانیم آینده داروسازی را از آینده کشور جدا بکنیم، صنعت داروسازی ما یک صنعت بالغ شده است و در بازار داخل قطعاً باید به صادرات و برون‌گرا شدن فکر بکنند چراکه اگر این صنعت در داخل بماند خودش، خودش را نابود می‌کند چون به رقابت‌های ناسالم افتاده و رقابت‌های کشنده رخ می‌دهد و اصطلاحاً بازارباب‌ها می‌گویند: «اقیانوسش اقیانوس قرمزی است» اقیانوس خون‌آلودی است که این‌ها از جنگ ناشی می‌شود. تصور کنید که تعداد زیادی کوسه و نهنگ را در استخری بی‌اندازید چه اتفاق خواهد افتاد، این‌ها راهی ندارند جز اینکه از همدیگر تغذیه نمایند و بازار دارویی ما در کشور نیز از نظر توان تولید بالغ شده و شرکت‌های ایجادشده باید به سمت بازار سازی منطقه‌ای حرکت نماید و مانند کشور هند و چین که سعی کردند در داخل کشورشان، صنعت را بالغ نموده و برون‌گرا نمایند عمل کنیم تا صنعت ما به کشورهای منطقه وارد شود، صنعت داروسازی کشور ما درحال حاضر با جمعیت ۵۰۰ میلیون نفری شامل عراق، روسیه، تاجیکستان و افغانستان مواجه است که اگر به این بازارها توجه نکنیم، بخشی از سرمایه‌هایمان سوخت خواهد شد و اینکه برای ورود به این بازارها باید ریسک‌پذیر باشیم و احتمال سوخت شدن بخشی از سرمایه‌گذاری را نیز در نظر بگیریم تا صنعت ما برون‌گرا شود. ■



پلاستیک های پتروشیمی ، یکی از بزرگترین اختراعات بشر هستند و به یک صنعت عمده و کالای ضروری در زندگی انسان تبدیل شده اند که در برابر تجزیه شیمیایی و طبیعی مقاومت دارد. رشد جمعیت انسانی و افزایش مصرف سالیانه ی پلاستیک باعث تجمع مقادیر زیادی از این زباله های غیر قابل تجزیه در محیط زیست شده و مشکلات زیست محیطی زیادی ایجاد کرده است .

امروزه پلاستیک ها کاربرد فراوانی در زمینه های گوناگون مانند پزشکی ، بسته بندی و... دارند و به حدی استفاده از آن ها گسترش یافته که حذف این ماده را از صنعت ناممکن کرده ، بنابراین محققان علوم زیستی همواره در پی تولید پلاستیک های زیست تخریب پذیر از منابع تجدید شونده مثل سازواره ها و گیاهان به عنوان یک راه حل جایگزین می باشند

به طور کلی بیوپلاستیک ها از پلیمرهای زیست تخریب پذیری که از منابع تجدیدپذیر مانند پلی ساکاریدها (مثلا سلولز، نشاسته و کیتین)، چربی ها، روغن ها، پروتئین ها (مانند ژلاتین و گلوتن)، پلی استرهای گیاهی / میکروبی (پلی هیدروکسی آلکانایها، مثلا پلی هیدروکسی بوتنات ها) حاصل شدند، تولید می شوند و در طی فرایند تجزیه زیستی ، پلیمرها به اجزای ساده آنها شکسته شده و از طریق چرخه های عنصری مانند چرخه های کربن و نیتروژن به دی اکسید کربن، آب و زیست توده تحت شرایط هوازی و هیدروکربن ها، متان و زیست توده در شرایط بی هوازی تبدیل می شوند.

اولین پلاستیک های زیست تخریب پذیر با منشأ زیستی در سال ۱۸۶۲، توسط یک شیمیدان و مخترع، به نام Alexander Parkensine کشف شد. این ماده از نیترات سلولز ساخته شده بود و به علت خاصیت انطباق پذیری زیادی که داشت مورد توجه عموم قرار گرفت اما به علت هزینه بالای تولید، تجاری نشد. پس از آن تا اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم تلاش های زیادی در زمینه تولید پلیمر های زیستی مختلف صورت گرفت از جمله در سال های ۱۹۳۰-PLA و ۱۹۲۰ PHB دوتا از مهمترین ترکیباتی که امروزه در این صنعت بسیار پرکاربرد هستند توسط دو شیمیدان به نام های Wallace Carothers و Maurice Lemoigne کشف شدند.

در این سالها به علت فراوانی و ارزانی قیمت نفت، تولید بیوپلاستیکها به طور جدی مورد توجه قرار نگرفت اما از دهه ی ۵۰، به علت بحران نفتی و جنبش های محیط زیستی تولید بیوپلاستیکها گسترش یافت و امروزه شرکت های Cargill و Dow Chemicals به عنوان تولید کنندگان پیشرو در صنعت تولید بیوپلاستیک PLA در ایالت متحده ی آمریکا معرفی می شوند و سالانه

حدود ۱۴۰۰۰۰۰۰ تن PLA تولید می کنند.

با توجه به انجمن بیوپلاستیک اروپا ، پلاستیک های قابل تجزیه شامل دو نوع هستند گروه اول پلاستیک هایی هستند که به طور ذاتی خاصیت تخریب پذیری دارند و به دلیل ساختمان شیمیایی خاصی که دارند به وسیله باکتری ها، آب یا آنزیمها در طبیعت تخریب می شوند، مانند پلی لاکتیک اسیدهایی که از اسید لاکتیک تولید می شوند. پیش بینی می شود این نوع پلاستیکها، به علت برتری هایی که دارند، در آینده به رقیب بسیار جدی برای پلاستیک های متداول امروزی بدل شوند .

گروه دیگر از این پلاستیک های قابل تجزیه آمیزه هایی هستند که در آنها یک ماده تخریب پذیر (مانند نشاسته) به یک پلاستیک متداول (مثل پلی اتیلن) اضافه شده و سرعت تخریب پلاستیک را افزایش می دهد. البته این نوع پلاستیکها با اینکه کمک زیادی به کاهش زباله های پلاستیکی کرده اند، جایگاه چندان محکمی ندارند زیرا در آنها همچنان از پلاستیک های متداول تخریب ناپذیر استفاده شده و استفاده ی بیش از اندازه از مواد تخریب پذیر باعث تضعیف ویژگی های پلاستیک میشود.

پلیمرهای بیوسنتیک لازم برای ساخت پلاستیک های زیست تخریب پذیر می تواند از روش های گوناگون با و ترکیبات مونومری متفاوت تولید شود. برخی از آنها به طور مستقیم از توده ی زیستی گیاه می شوند و عمدتاً شامل سلولز، نشاسته، انواع پروتئینها فیبر و چربی های گیاهی هستند و به عنوان شالوده ی مواد پلیمری و محصولات طبیعی کاربرد دارند

دسته ی دیگر موادی هستند که پس از انجام فرآیندهایی مانند تخمیر و هیدرولیز می توانند به عنوان مونومرهای مورد نیاز صنعت

## بیوپلاستیک؛ صنعتی رو به رشد

سیمین مظاهری



پلاستیک‌ها در بدن آن‌ها به تدریج تجزیه شده و بدن بافت طبیعی را در قالب پلاستیک وارد شده دوباره بازسازی می‌کند.

هزینه تولید PHAها با تولید آن‌ها در گیاهان تراریخته و کشت وسیع در زمین‌های کشاورزی به نحو قابل ملاحظه‌ای کاهش خواهد یافت این موضوع باعث شد که شرکت مونستانو در اواسط دهه‌ی ۹۰ میلادی امتیاز تولید PHA را از شرکت ICI کسب نماید و به انتقال ژن‌های باکتری به گیاهان بپردازد. مهمترین مشکل لاینحل باقی مانده در بخش فنی این پروژه، نحوه استخراج این پلیمر از بافت‌های گیاهی با روشی کم هزینه و کارآمد می‌باشد. مشکل دیگر در زمینه PHB می‌باشد که در حقیقت مهمترین گروه از PHAها بوده ولی متاسفانه شکننده است و در نتیجه برای بسیاری از کاربردها مناسب نیست.

اولین شرکت ایرانی فعالیت خود را در زمینه تولید پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر بر پایه گیاهی (نشاسته ذرت) و کیسه های زیست تخریب پذیر پایه گیاهی از سال ۱۳۹۰ آغاز نمود و در حال حاضر با به کارگیری آخرین تکنولوژی های صنعت پلیمر و ماشین آلات مدرن روز، تامین کننده کیسه‌های خرید زیست تخریب‌پذیر تمامی میادین میوه و تره بار شهر تهران، فروشگاه‌های زنجیره ای و کیسه های زباله تجزیه پذیر مناطق شهرداری می باشد.

امروزه پلاستیک‌ها در تولید انواع فرآورده‌های صنعتی، از صنعت خودرو سازی گرفته تا دنیای پزشکی، بسیار کاربردی هستند و تنها در ایران به طور متوسط سالانه قریب به ۶۰۰/۰۰۰ تن پلاستیک مصرف می‌شود. اما این مواد به عنوان زباله های مقاوم به تجزیه میکروبی، چالش‌های زیست محیطی پیچیده‌ای به وجود آورده‌اند. استفاده از پلیمرهای صنعتی باعث به وجود آمدن مشکلاتی از قبیل دفن پسماندهای جامد و همچنین گرم شدن کره‌ی زمین می‌شود. تا کنون تعداد زیادی از پلاستیک‌های میکروبی نیز در جهان تولید گردیده اما تولید آنها به علت عواملی چون بالا بودن قیمت سوپرسترا و محصول دهی کم به صورت محدود انجام گرفته و باعث شده تا این گروه از پلیمرها نتوانند با سایر پلاستیک‌ها رقابت داشته باشند.

بر اساس یکی از مطالعات انجام گرفته هزینه قابل توجه مواد اولیه علت اصلی بالا بودن قیمت پلاستیک های قابل تجزیه در مقایسه با پلاستیک‌های معمولی عنوان گردیده است. با توجه به قابلیت بازیابی اکثر پلیمرها، میتوان مواد پلاستیکی را پس از مصرف و دور انداختن مجدداً طی فرایند بازیافت مورد استفاده قرار داد. ▀

استفاده شوند. مهم ترین مثال این نوع از پلاستیک‌ها PLA و PGAها هستند که به ترتیب از مونومرهای اسید لاکتیک و آیدیر اسید گلیکولیک حاصل از تخمیر نشاسته حاصل شده‌اند. سالانه تولید PLA رو به افزایش است و آمریکا و ژاپن بزرگترین تولید کنندگان PLA در جهان هستند.

پلیمرهای زیستی همچنین می توانند از مونومرهای پتروشیمی سنتز شوند این گروه از پلی استرهای آلیفاتیک، مانند پلی وینیل (PVOH) پلیمرهای خاصی هستند که اتصالات ضعیفی دارند و نسبت به آنزیم‌هایی که سبب تجزیه زنجیره های پلیمری می‌شوند آسیب پذیرند. این ترکیبات بسیار گران تر از پلاستیک‌های پتروشیمی معمول هستند بنابراین استفاده ی محدودی در صنعت دارند و اغلب به صورت ترکیبی در کنار نشاسته، سلولز و یا کوپلیمرها استفاده می شوند.

اما مهم‌ترین ترکیبات زیستی که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند، مونومرهای زیستی هستند که توسط موجودات زنده به پلیمر تبدیل می شوند؛ باکتری‌ها از جمله موجوداتی هستند که این دسته از مواد را به صورت گرانول هایی در پیکره ی سلولی خود تولید میکنند

PHAها از جمله مهم‌ترین ترکیباتی هستند که توسط برخی میکروب‌ها مانند *Cyanobacteria*، *Alcaligenes*، *Eutrophus* تولید می‌شوند که تا ۸۰٪ از توده ی زیستی خود قادر به انباشتن پلیمر های غیر سمی و تجزیه پذیر پلی هیدروکسی آلکانوات (PHA) هستند. PHAها عموماً از زیرواحدهای بتا هیدروکسی آلکان. آت و به واسطه ی مسیری ساده با ۳ آنزیم از استیل کوآنزیم آ ساخته شده و معروفترین آنها پلی هیدروکسی بوتیرات PHB می‌باشد.

در خلال دهه‌ی ۸۰ میلادی شرکت انگلیسی ICI فرایند تخمیری را طراحی و اجرا کرد که از آن طریق PHB و سایر PHAها را با استفاده از کشت تراریخته‌ی *E. coli* که ژن‌های تولید PHA را از باکتری‌های تولید کننده این پلیمرها دریافت کرده بود تولید می‌کرد متاسفانه هزینه‌ی تولید این پلاستیک‌های زیست‌تخریب پذیر تقریباً ۱۰ برابر هزینه تولید پلاستیک‌های معمولی بود با وجود مزایای بی‌شمار زیست محیطی این پلاستیک‌ها مثل تجزیه کامل آنها در خاک طی چندماه، هزینه‌ی بالای تولید آنها از لحاظ اقتصادی اصلاً به صرفه نبود بنابراین از آن‌ها اغلب در صنعت پزشکی برای تولید بافت مصنوعی بهره برداری گردید به این صورت که با وارد کردن این



## پوست ماهی ابزاری نوین برای درمان سوختگی‌های سطحی

(حمید اسحق زاده)

در سال می باشد البته پرورش این ماهی محدود به ۴ استان یزد، سمنان، قم و خراسان جنوبی می باشد ولی کارشناسان ظرفیت تولید این ماهی در کشور را حدود ۲۰۰ هزار تن تخمین می زنند. ماهیان خاویاری نیز یکی از ماهیان بومی کشور می باشد و آبی پروری این گونه به دلیل ارزش اقتصادی بالای گوشت و خاویار از توجه ویژه ای برخوردار است ولی ضایعات فرآوری این ماهی مانند پوست و امعاء و احشاء کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. پوست این ماهی از استحکام و ضخامت خوبی برخوردار می باشد و ۱۲ درصد از پوست ماهیان خاویاری از کلاژن تشکیل شده است و در زمینه کاربرد آن برای درمان سوختگی اطلاعاتی وجود ندارد، بنابراین پوست ماهی خاویاری می تواند به عنوان یک ظرفیت بالقوه در کشور برای انجام تحقیقات پزشکی و تولیدی معرفی گردد. دانشمندان در دانشگاه Ceara برزیل به این نتیجه دست یافتند که پوست تیلپیا دارای مقادیر مشابه از رطوبت، کلاژن و استحکام با پوست انسان می باشد که می تواند در بهبود زخم های ناشی از سوختگی کمک کند. محققین در کشور چین در گذشته آزمایشاتی را روی ویژگی های درمانی پوست تیلپیا روی حیوانات آزمایشگاهی را مورد بررسی قرار داده بودند اما دانشمندان در کشور برزیل این کار را برای اولین بار روی انسان مورد آزمایش قرار دادند. دکتر Odorico de Morais یکی از محققین این طرح عنوان می کند که استفاده از پوست تیلپیا برای درمان سوختگی

محققین در برزیل در حال مطالعات اولیه برای درمان سوختگی های شدید با استفاده از پوست ماهی تیلپیا می باشند که این روش غیر متداول می تواند در کاهش درد و هزینه درمان اثر گذار باشد. پوست فریز شده خوک و حتی بافت انسان مدت ها قبل بر روی سوختگی های مختلف با هدف درمان سوختگی در کشور های توسعه یافته مورد استفاده قرار گرفته است تا باعث حفظ رطوبت در محل سوختگی شوند و در نتیجه موجب انتقال کلاژن و پروتئین به زخم جهت تسریع ترمیم سوختگی شود. اما در بعضی از مناطق مانند برزیل و کشور های در حال توسعه مانند ایران با کمبود تامین پوست انسان و خوک برای این قبیل از درمان ها مواجه هستند و ترجیح می دهند از جایگزین های مصنوعی مانند باند های پانسمانی و گاز استریل استفاده کنند که نیاز به تعویض روزانه و مداوم باند می باشد که با درد فراوان برای فرد آسیب دیده همراه است. برزیل دارای ۳ بانک تامین کننده بافت پوست انسانی می باشد که تنها یک درصد از نیاز این کشور را تامین می کند و بدین منظور متخصصین جراحی پلاستیک و سوختگی در آزمایشات بالینی به استفاده از پوست تیلپیا روی آورده اند. تیلپیا از جمله ماهیانی است که پرورش آن در سرتاسر جهان رو به گسترش می باشد و تولید جهانی این ماهی بیش از ۶ میلیون تن می باشد و در ایران نیز پرورش این ماهی در طی دو سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است و میزان تولید آن حدود ۵۰۰ تن



بیشتری مرطوب می ماند و نیاز به تعویض مداوم ندارد. پوست تیلایا مستقیماً روی نواحی سوختگی قرار می گیرد و بدون نیاز به هیچ پمادی باند روی آن کشیده می شود. زمانی که پوست تیلایا در محل سوختگی خشک شد با پوست جدید جایگزین می شود. این روش درمانی در مقایسه با روش های درمانی متداول مانند استفاده از پماد sulfadiazine منجر به کاهش هزینه درمان تا ۷۵ درصد می شود زیرا پوست ماهی ارزان و در دسترس می باشد. محققین این طرح امیدوار هستند تا با تشویق بخش خصوصی برای فرآوری پوست ماهی تیلایا بتوانند موجب رونق بخشیدن صنعت آبی پروری و پزشکی شوند. ▀

#### منبع:

<https://www.nbcnews.com/news/latino/experimental-treatment-doctors-brazil-use-fish-skin-treat-burn-victims-n۷۶۵۱۱۶>

بی سابقه است و این در حالی است که پوست ماهی معمولاً دور ریخته می شود و در واقع از این ضایعات برای افزایش بهره وری و تبدیل آن به یک محصول سودمند و کاربردی برای سلامت جامعه و صنعت پزشکی استفاده کرد. مزایایی دیگر استفاده از پوست تیلایا می تواند سرعت بخشیدن در ترمیم زخم های سوختگی در ظرف چند روز و کاهش نیاز به مسکن درد می باشد.

روند آماده سازی پوست ماهی در ابتدا استفاده از مواد استریل کننده مختلف و از بین بردن بو ماهی می باشد و سپس پرتو دهی پوست برای از بین بردن انواع ویروس ها قبل از بسته بندی و فریز کردن می باشد که می توان حدود ۲ سال در این شرایط پوست ماهی را نگهداری کرد. در آزمایشات بالینی این محصول برای درمان ۵۶ بیمار دارای سوختگی درجه ۲ و ۳ مورد بررسی قرار گرفت. بیماران تحت درمان با اندام پوشیده شده از پوست ماهی شبیه موجودات فضایی در فیلم های علمی و تخیلی به نظر می رسند. یکی از این بیماران که دارای سوختگی بازو می باشد عنوان می کند که پوست ماهی نسبت به پانسمان موثرتر می باشد و هر دو روز یکبار نیاز به تعویض آن می باشد. پوست ماهی دارای مقادیر زیاد کلژن نوع ۱ می باشد و نسبت به گاز استریل به مدت



۲



## انتشار آفت‌کش زیستی از گیاه گوجه فرنگی

در خصوص عوارض مخرب و آسیب‌های جبران‌ناپذیر زیست‌محیطی مرتبط با کاربرد بی‌رویه سموم شیمیایی در مزارع تاکنون مطالعات زیادی انجام شده این گونه سموم به دلیل طیف گسترده‌ی اثرشان و بعضاً پایداری زیاد در محیط، به غیر از آفت‌های مورد نظر بسیاری از حشرات و موجودات مفید را از بین می‌برند. بنابراین امروزه آفت‌کش‌های سازگار با محیط زیست که منشاء طبیعی دارند اهمیت زیادی یافته‌اند. این آفت‌کش‌های زیستی قادرند بدون برجای گذاشتن اثر سمی و زیان آور برای محیط زیست بطور موثری آفات را نابود کنند.

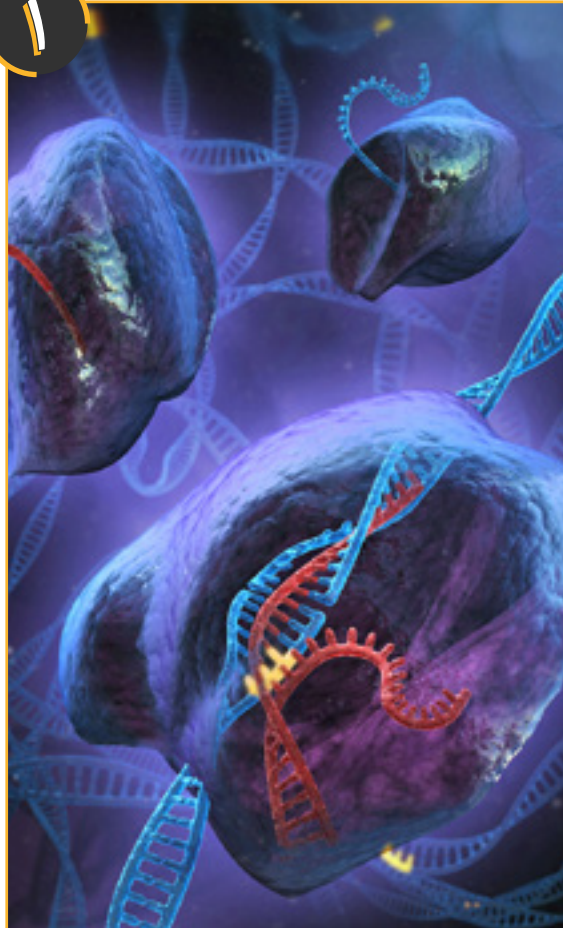
اخیراً محققین ترکیب فراری به نام هگزنیل بوتیرات (HB) را در گیاه گوجه فرنگی یافته‌اند که به منظور جلوگیری از حملات باکتریایی از گیاه منتشر می‌شود. این ترکیبات با بستن استوماتای (Stomata) گیاه نه تنها آن را در مقابل عفونت باکتری‌هایی مانند *Pseudomonas syringae* مقاوم می‌کند بلکه توان بالقوه‌ای برای حفاظت محصولات در برابر خشکی و غیره دارد. کاربرد دیگر این ترکیب کنترل فرایند رشد و رسیدن میوه است که به کشاورزان اجازه می‌دهد زمان برداشت محصول را متناسب با فصل و نیازهای بازار ترغیب کند. به علاوه این ترکیبات به علت سمی نبودن و قیمت مناسب و همچنین سنتر راحت بسیار کارآمد هستند.

۱. به روزه‌های موجود در سطح گیاهان گفته می‌شود که توسط سلول‌های لوبیایی شکل به نام سلول‌های نگهبان روزه باز و بسته می‌شوند.

۱

سیمین مظاهری

نویسنده:



## CasX جدیدترین قیچی ویرایش ژنی

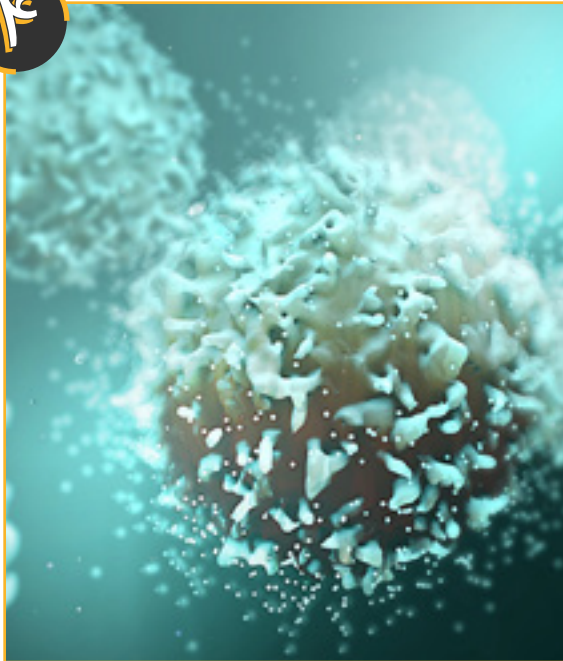
Cas9 اولین آنزیمی است که با استفاده از سیستم CRISPR-Cas کشف شده و همانند یک قیچی ژنتیکی عمل می‌کند در واقع این قیچی تکنولوژی منحصر بفردی است که این امکان را ایجاد می‌کند تا بتوان با حذف، اضافه یا جایگزین کردن بخشی از ژنوم را ویرایش نمود.

در طی هفت سال Cas9 به عنوان تنها ابزار ژنی قدرتمند برای برش و اتصال قطعات دی‌ان‌ای در انسان‌ها، گیاهان و باکتری‌ها استفاده می‌شد اما در دو سال گذشته دانشمندان دانشگاه برکلی در برخی از کوچک‌ترین باکتری‌های موجود در آب‌های زیرزمینی پروتیین دیگری مشابه کس9 کشف کردند که یک ویرایشگر ژن قوی و کارآمد برای سلول‌های باکتری و انسانی است و آن را CasX نامیدند. این پروتیین می‌تواند مانند Cas9، DNA دو رشته‌ای را برش دهد و با اتصال به دی‌ان‌ای به تنظیم بیان ژن کمک کند.

به طور کلی ایمنی زایی، تحویل و خاصیت یک ابزار ویرایشی ژنوم همه اهمیت حیاتی دارند که CasX تمام این ویژگی‌ها را دارا می‌باشد.



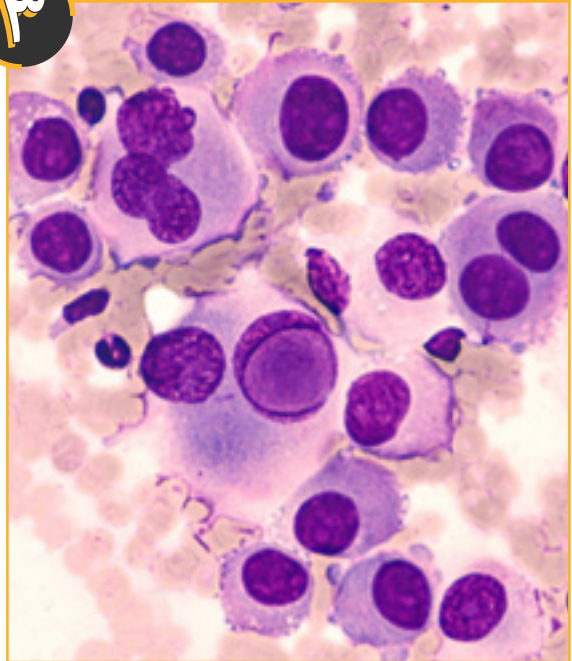
۱۴



### واکسن هایی از جنس DNA برای درمان سرطان

تومورهای سرطانی با آنتیژن‌های ویژه‌ای موسوم به نئو آنتیژن‌ها (neoantigens) قابل شناسایی هستند. در طول پیشرفت سرطان، سلول‌های زیادی دچار جهش‌های ژنتیکی می‌شوند که منجر به تولید آنتیژن‌های جدید و بروز پاسخ ایمنی می‌شود. به طور طبیعی در بسیاری از موارد گلبول‌های سفید خون قادر به تولید آنتی بادی‌های مناسب برای مبارزه با نئوآنتیژن‌های سلول‌های سرطانی نیستند و تومورهای بدخیم در بدن فرد بیمار گسترش می‌یابند بنابراین به دلیل ماهیت پویایی جهش‌های سرطانی، هدف‌قراردادن چندین نئوآنتیژن به طور همزمان برای موفقیت ایمونوتراپی حیاتی است. به دنبال این هدف محققان موسسه ویستر طی تحقیقاتی دریافته‌اند که استفاده از واکسن‌های DNA بهینه سازی شده می‌تواند در برابر چندین neoantigens تومور ایمنی ایجاد کند و به تولید سلول‌های ایمنی T + CD8 علیه نئوآنتیژن‌ها کمک کند و رشد و پیشرفت تومور را به تاخیر اندازد. آن‌ها در یک مدل آزمایشگاهی ابتدا سلول‌های توموری ریه و تخمدان را توالی‌یابی، سپس به کمک ابزارهای مولکولی پیشرفته، جهش‌ها و پروتئین‌های جهش‌یافته را شناسایی کردند. به کمک این اطلاعات پلاسمیدهای DNA که حاوی ۱۲ نوع از اپی توپ‌های نئوآنتیژن سلول‌های توموری بود طراحی و ۷ نوع واکسن DNA با ۸۴ نوع ترکیب نئوآنتیژن تولید شده را به موش‌ها تزریق کردند و مشاهده کردند که حدود ۷۵ درصد از اپیتوپ‌های این واکسن‌ها توسط سلول‌های T + CD8 مورد هدف قرار گرفته‌اند. این آزمایشات اولین قدم برای تولید واکسن‌های ضد سرطانی هستند و محققین امیدوارند بتوانند این واکسن‌ها را برای هر نوع ترکیب آنتیژنی و هر نوع توموری به طور اختصاصی تولید و به فرد بیمار تزریق کنند.

۱۳



### درمان سرطان ملانوما به کمک ویروس‌های بیماری‌زا

ملانوما یکی از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین تومورهای پوستی است که از سلول‌هایی بنام ملانوسیت در پوست منشاء گرفته و علاوه بر گسترش موضعی می‌تواند سایر بافت‌های دوردست از جمله گره‌های لنفاوی، کبد، ریه‌ها و دستگاه عصبی مرکزی را نیز گرفتار کند. درمان به موقع ملانوما به علت خطر متاستاز بالایی که دارد اهمیت زیادی داشته و محققان در پی یافتن راه‌های درمانی بهتر و سریع‌تر نسبت به درمان‌های امروزی مانند شیمی درمانی هستند. اخیراً طبق یک مطالعه منتشر شده محققان دانشگاه کارولینای شمالی موفق شدند با استفاده از یک ویروس اصلاح شده ژنتیکی به نام TVEC تقریباً ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به تومور را که قابل جراحی نیستند، درمان می‌کنند. TVEC یک ویروس Herpes تغییر یافته‌ی ژنتیکی است که حاوی فاکتور تحریک‌کننده‌ای به نام GM-CSF<sup>۱</sup> است و با تزریق مستقیم به تومورهای پوستی می‌تواند قدرت ایمنی‌زایی تومور را با ارسال سیگنال‌هایی در جهت جذب بیشتر گلبول‌های سفید افزایش می‌دهد. لازم به ذکر است که این روش درمانی عوارض خفیف و محدودی نیز دارد که شایع‌ترین عارضه‌ی جانبی آن بروز علائم آنفولانزاست که در مقایسه با عوارض جانبی شدید شیمی درمانی تا حدی قابل چشم‌پوشی است و البته این مطالعات همواره برای یافتن بهترین راه حل درمانی با کمترین عارضه ادامه دارد.

۱. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

● Gerards, M. (۲۰۱۲). International policy overview: Antibiotic resistance. ۲۰۱۱.

● Hoiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S., & Ciofu, O. (۲۰۱۰). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International journal of antimicrobial agents*, ۳۳۲-۳۲۲, (۴)۳۵.

● Singh, R., Smitha, M. S., & Singh, S. P. (۲۰۱۴). The role of nanotechnology in combating multi-drug resistant bacteria. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, ۴۷۵۶-۴۷۴۵, (۷)۱۴.

● Ventola, C. L. (۲۰۱۵). The antibiotic resistance crisis: part ۱: causes and threats. *Pharmacy and therapeutics*, ۲۷۷, (۴)۴۰.

● on antimicrobial activity of mushroom (Basidiomycetes) extracts and isolated compounds. *Planta medica*, ۱۷۱۸-۱۷۰۷, (۱۶)۷۸.

● Assis, F. V., Siqueira, F. L., Goncalves, I. E., Lacerda, R. P., Nascimento, R. A., Araujo, S. G., ... & Ferreira, J. (۲۰۱۸). Antibacterial activity of Lamiaceae plant extracts in clinical isolates of multidrug-resistant bacteria. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, ۱۶۷۰-۱۶۶۵, (۲)۹۰.

● Dīez-Pascual, A. M. (۲۰۱۸). Antibacterial Activity of Nanomaterials. *Nanomaterials*, (۶)۸ ۳۵۹.

● Dinesh, M., Roopan, S. M., Selvaraj, C. I., & Arunachalam, P. (۲۰۱۷). *Phyllanthus emblica* seed extract mediated synthesis of PdNPs against antibacterial, hemolytic and cytotoxic studies. *J Photochem Photobiol B*, ۷۱-۶۴ :۱۶۷.

● Fernando, S. S. N., Gunasekara, T. D. C. P., & Holton, J. (۲۰۱۸). Antimicrobial Nanoparticles: applications and mechanisms of action. *Sri Lankan Journal of Infectious Diseases*, (۱)۸.

● Haghi, M., Hekmatafshar, M., Janipour, M. B., Gholizadeh, S. S., Faraz, M. K., Sayyadifar, F., & Ghaedi, M. (۲۰۱۲). Antibacterial effect

منابع مقاله «مقاومت آنتی‌بیوتیکی چیست؟»  
صفحه ۲۲

● Allcock, S., Young, E. H., Holmes, M., Gurdasani, D., Dougan, G., Sandhu, M. S., ... & Torok, M. E. (۲۰۱۷). Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Global health, epidemiology and genomics*, ۲.

● Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (۲۰۱۵). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, ۴۲, (۱)۱۳.

● Davies, J., & Davies, D. (۲۰۱۰). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, ۴۳۳-۴۱۷, (۳)۷۴.

منابع مقاله «فعالیت‌های ضد باکتریایی» صفحه ۲۴

● حیدری، محسن؛ ذوالقرنین، حسین؛ سخایی، نسرين؛ میرزایی، علی؛ موحدی‌نیا، عبدالعلی. (۱۳۹۲). ارزیابی فعالیت ضد باکتریایی و ضد اکسیدانی عصاره هیدروالکلی برخی جلبک‌های سواحل خلیج فارس در استان بوشهر. *نشریه علمی پژوهشی فیزیولوژی و بیوتکنولوژی آبزیان*. ۱(۱) ۶۲-۴۹.

● دهقان، اسماعیل؛ عبادی، محمدتقی؛ نقدی‌بادی، حسنعلی؛ شهریاری، فرج‌اله؛ عزیزی، مجید و اصغری، غلامرضا (۱۳۸۸). مروری بر تکنیک‌های نوین در تولید آلکالوئیدهای ترپوانی. فصلنامه گیاهان دارویی. (۳۳) ۹، ۱۴۹-۱۶۴.

● رشیدی، مریم. (۱۳۹۲). بررسی فیتوشیمیایی عصاره هیدرواتانولی چربی‌زدایی‌شده اندام هوایی گیاه *Echinophora cinerea*. پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای. گروه داروسازی. دانشکده داروسازی. دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه.

● Agbafor, K. N., Akubuguo, E. I., Ogbashi, M. E., Ajah, P. M., & Ukwandu, C. C. (۲۰۱۱). Chemical and antimicrobial properties of leaf extracts of *Zapoteca portoriceus*. *Res J Med Plant*, (۵)۵ ۱۲-۶۰۵.

● Alves, M. J., Ferreira, I. C., Dias, J., Teixeira, V., Martins, A., & Pintado, M. (۲۰۱۲). A review

gratissimum and Toddalia asiatica extracts on selected pathogenic bacteria. *J. Med. Plant*, ۵, ۷۲۷-۷۱۷.

- Nascimento, G. G., Locatelli, J., Freitas, P. C., & Silva, G. L. (۲۰۰۰). Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Brazilian journal of microbiology*, ۲۵۶-۲۴۷, (۴)۳۱.
- Papageorgiou, V. P., Assimopoulou, A. N., & Ballis, A. C. (۲۰۰۸). Alkannins and shikonins: a new class of wound healing agents. *Current medicinal chemistry*, ۳۲۶۷-۳۲۴۸, (۳۰)۱۵.
- Patridge, E., Gareiss, P., Kinch, M. S., & Hoyer, D. (۲۰۱۶). An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. *Drug discovery today*, ۲۰۷-۲۰۴, (۲)۲۱.
- Prabuseenivasan, S, et al. (۲۰۰۶). In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. ۳۹:(۱)۶.
- Savoia, D. (۲۰۱۲). Plant-derived antimicrobial compounds: alternatives to antibiotics. *Future microbiology*, ۹۹۰-۹۷۹, (۸)۷.
- Shannon, E., & Abu-Ghannam, N. (۲۰۱۶). Antibacterial derivatives of marine algae: An overview of pharmacological mechanisms and applications. *Marine drugs*, ۸۱, (۴)۱۴.
- Shannon, E., & Abu-Ghannam, N. (۲۰۱۶). Antibacterial derivatives of marine algae: An overview of pharmacological mechanisms and applications. *Marine drugs*, ۸۱, (۴)۱۴.
- Sibi, G., Chatly, P., Adhikari, S., & Ravikurnar, K. R. (۲۰۱۲). Phytoconstituents and Their Influence on Antimicrobial Properties of *Morinda citrifolia* L. *Research Journal of Medicinal Plant*, ۴۴۱, (۶)۴۴۸.
- Silva, N. C. C., & Fernandes J. Junior, A. (۲۰۱۰). Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *Journal of*

of TiO<sub>2</sub> nanoparticles on pathogenic strain of *E. coli*. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*, ۶۲۴-۶۲۱, (۳)۳

- Holanda, M. L., Melo, V. M. M., Silva, L. M. C. M., Amorim, R. C. N., Pereira, M. G., & Benevides, N. M. B. (۲۰۰۵). Differential activity of a lectin from *Solieria filiformis* against human pathogenic bacteria. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, ۱۷۷۳-۱۷۶۹, (۱۲)۳۸.
- Ismail, R. A., Sulaiman, G. M., Abdulrahman, S. A., & Marzoog, T. R. (۲۰۱۵). Antibacterial activity of magnetic iron oxide nanoparticles synthesized by laser ablation in liquid. *Materials Science and Engineering: C*, ۲۹۷-۲۸۶, ۵۳.
- Kumarasamy, K. K., Toleman, M. A., Walsh, T. R., Bagaria, J., Butt, F., Balakrishnan, R., ... & Krishnan, P. (۲۰۱۰). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious diseases*, ۶۰۲-۵۹۷, (۹)۱۰.
- Lee, J. H., Eom, S. H., Lee, E. H., Jung, Y. J., Kim, H. J., Jo, M. R., ... & Kim, Y. M. (۲۰۱۴). In vitro antibacterial and synergistic effect of phlorotannins isolated from edible brown seaweed *Eisenia bicyclis* against acne-related bacteria. *Algae*, ۴۷, (۱)۲۹.
- Lin, C. N., Syu, W. J., Sun, W. S. W., Chen, J. W., Chen, T. H., Don, M. J., & Wang, S. H. (۲۰۱۰). A role of *ygfZ* in the *Escherichia coli* response to plumbagin challenge. *Journal of biomedical science*, ۸۴, (۱)۱۷.
- Mariita, R. M., Ogol, C. K. P. O., Oguge, N. O., & Okemo, P. O. (۲۰۱۱). Methanol extract of three medicinal plants from samburu in northern Kenya show significant antimycobacterial, antibacterial and antifungal properties. *Research Journal of Medicinal Plant*, ۶۴-۵۴, (۱)۵.
- Munyendo, W. L. L., Orwa, J. A., Rukunga, G. M., & Bii, C. C. (۲۰۱۱). Bacteriostatic and bactericidal activities of *Aspilia mossambicensis*, *Ocimum*



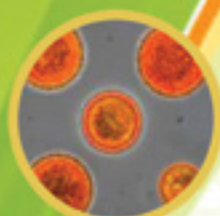
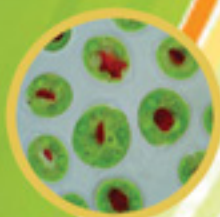




# اولین نشست تخصصی جلبک

ریاست جمهوری  
معاونت علمی فناوری  
ستاد توسعه زیست فناوری

## تدوین نقشه راه، توسعه فناوری و صنایع جانبی



### همراه با برگزاری اولین نمایشگاه تخصصی، ویژه معرفی محصولات و شرکت های فعال در حوزه جلبک

زمان: ۱۱ و ۱۲ اردیبهشت ۱۳۹۸ ، ساعت افتتاحیه: ۸:۳۰ صبح

مکان: بوشهر، دانشگاه خلیج فارس، سالن ابن سینا

تلفن دبیرخانه: ۰۷۷۳۱۲۲۲۲۳۰ فکس: ۰۷۷۳۳۴۴۶۵۱۸

وب سایت: <https://pgri.pgu.ac.ir/>

رایانامه: [international.pgri@pgu.ac.ir](mailto:international.pgri@pgu.ac.ir)

AlgaeIran2019@gmail.com بازدید از نمایشگاه برای عموم آزاد است



روابط عمومی ستاد توسعه زیست فناوری

[Biodc.isti.ir](http://Biodc.isti.ir)

۸۸۶۱۳۶۰۴