

رفع آلاینده های زیست محیطی با استفاده از فناوری زیست شناسی مصنوعی

فاطمه بزرگمهر^۱، مهدی زین الدینی^۲

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد زیست فناوری مولکولی، دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران،

Fatemebozorgmehr93@gmail.com

^۲ دانشیار بیوشیمی، دانشکده شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران،

Zeinoddini52@mut.ac.ir

چکیده

هر تغییری غیر عادی که در محیط زیست ایجاد می شود، آلودگی زیست محیطی نامیده می شود، اما به طور خاص محدود به استفاده از هر گونه خرابی در کیفیت فیزیکی، شیمیایی و زیستی محیط است. دانشمندان براین عقیده اند که با استفاده از فناوری زیست شناسی مصنوعی می توان به محیط زیست خود کمک کرد. زیست شناسی مصنوعی این فرصت را به دانشمندان می دهد تا با ساخت مواد زیستی و میکروارگانیسم های جدید، شرایطی را برای حفظ محیط زیست و رفع آلودگی های زیست محیطی فراهم سازد. زیست شناسان و متخصصین حوزه زیست شناسی مصنوعی، با شناسایی توالی های ژنی که ویژگی های خاصی را به موجودات زنده می دهند، آن ها را به صورت شیمیایی و مصنوعی در آزمایشگاه طراحی و تولید می کنند و با قراردادی ژنهای مصنوعی در میکروارگانیسم هایی نظیر *E. coli* توانسته اند پروتئین های مورد نظر خود را با ویژگی ها و عملکردهای مورد نظر، تولید نمایند که خود سبب حذف آلاینده های زیست محیطی می گردد. دراین مقاله تلاش می شود، ضمن تشریح اهمیت فناوری زیست شناسی مصنوعی، خلاصه ای از روندها و فرایندهایی که طی آن دانشمندان با استفاده از روش زیست شناسی مصنوعی توانسته اند، آلاینده های زیست محیطی را حذف نمایند، ارائه گردد.

کلمات کلیدی

زیست شناسی مصنوعی، آلودگی، محیط زیست، شناسایی ژن.

۱- مقدمه

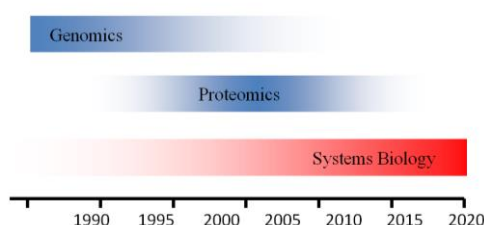
سیستم بیولوژی یا زیست شناسی سامانه ای در برگیرنده شبیه سازی های ریاضی و کامپیوتری است که بر روی واکنش های بین مواد زیستی متمرکز می شود و اولین بار در خصوص مدل سازی های کمی و سینتیک آنزیمی مورد استفاده قرار گرفت. علاوه براین این اصطلاح در مطالعات نوروفیزیولوژیک و تئوری کنترل یا سایبرنتیک استفاده شد. یکی از پیش گامان این فناوری بیولوژیست استرالیایی بنام کارل برتالانفی^۱ (۱۹۷۲-۱۹۰۱) است که نظریه عمومی تئوری سیستم ها^۲ (GST) را برای اولین بار مطرح نمود. در سال ۱۹۵۲ اولین مدل ریاضی برای نحوه ایجاد پتانسیل عمل در طول رشته آکسون ارائه گردید و در سال ۱۹۶۰ اولین مدل رایانه ای برای ضربان قلب توسط محققین این فناوری مطرح شد. در دهه های ۷۰ و ۸۰ آنالیز کنترل های متابولیکی توسعه یافت و با توسعه زیست شناسی مولکولی (دهه ۸۰)، مدل سازی های کمی مسیرهای بیوشیمیایی و

^۱ Karl Ludwig von Bertalanffy

^۲ general systems theory

زیستی به عنوان یک بخش مهم فعالیت خود را شروع نمود. در دهه ۹۰ با افزایش سرعت رایانه های محاسباتی و کامل شدن اطلاعات ژنومی، مدل های دقیق تر و کاملتر مسیرهای زیستی ارائه گردید. در سال ۱۹۹۷ گروه ماسارو تومیتو (زیست شناس مولکولی ژاپنی) توانستند اولین مقاله را در زمینه مدل سازی کمی متابولیسم سلول ارائه دهند و بعد از سال ۲۰۰۰ حوزه سیستم بیولوژی به عنوان یک رشته مستقل، با تاسیس اولین مرکز سیستم بیولوژی در سیاتل آمریکا و توکیو ژاپن، تاسیس و تشکیل شد. امروزه این فناوری به عنوان یکی دانش های نوین مطرح است (شکل ۱- راست) و به ما کمک می کند تا سیستم های زیستی را مدل سازی کرده و برای مشکلات زیستی (بیماری ها) راهکار های مناسب ارائه دهیم. ولی به موازات پیشرفت فناوری هایی نظیر سیستم بیولوژی، احتمال استفاده سوء از این علوم و ایجاد بیماری های جدید نیز مطرح می گردد. به بیان دیگر اگرچه سیستم بیولوژی دریچه روشنی را به جامعه بشری در راستای ایجاد شرایط درمانی مناسب، تغذیه سالم، زندگی بهتر و آینده ای امیدوارکننده تر، گشوده است که بیانگر اهمیت این فناوری و لزوم توسعه و گسترش آن در کشور می باشد. از سوی دیگر همین فناوری وقتی جنبه تروریسمی به خود می گیرد، به عنوان فناوری سیاه و تاریک می تواند بسیار خطرناک باشد. از سوی دیگر سیستم بیولوژی با بیولوژی سنتزی در هم گره خورده بوده و بصورت اصطلاحات چینی Yin-Yang (تاریک و روشن) تفسیر می شوند (شکل ۱- چپ). از این منظر در سیستم بیولوژی با مطالعه و بررسی ویژگی های طبیعی موجودات، در تاریکی به دنبال توسعه علوم مولکولی، شبکه ارتباطی مولکول ها به یکدیگر و کمپلکس های ارتباطی آنها می رویم. ولی در بیولوژی سنتزی با دست یابی به این علوم در خلق ماکرومولکول های و میکروارگانیسم های جدید می توان اقدام نمود.

Genomics, Proteomics & Systems Biology



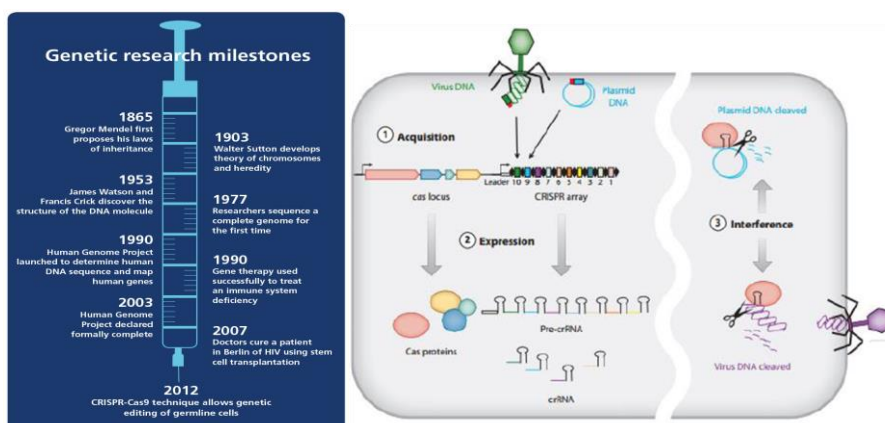
شکل ۱: سیستم بیولوژی به عنوان یک فناوری نوین (راست). ارتباط سیستم بیولوژی و بیولوژی سنتزی (چپ).

سرمایه گذاری کلانی در زمینه زیست شناسی مصنوعی به کار رفته است و پیش بینی میشود تا سال ۲۰۲۲ بازار جهانی برای برنامه های synbio ۱۳٫۹ میلیارد دلار خواهد بود. یک دلیل برای این کار (توسعه زیست شناسی مصنوعی)، توسعه ابزار ویرایش ژن CRISPR – Cas9 است که برای اولین بار در سال ۲۰۱۳ استفاده شده که جای دادن، برش و جایگزین کردن DNA در محل های خاص را مشخص می کند (Renee Cho, Earth Institute, Columbia University). لازم به توضیح است که در بین روش ها و مکانیسم های مختلف ویرایش ژنی، فناوری کریسپر از سایر روش ها پیشی گرفته است، بطوریکه مطابق شکل ۲-راست، پیشرفت تحقیقات ژنتیکی در نهایت منجر به این شد که در سال ۲۰۱۲ فناوری کریسپر به جامعه علمی معرفی گردید. در برخی منابع شروع اولین تحقیقات مرتبط با کریسپر را از سال ۱۹۸۷ اعلام کرده اند، که بیانگر وجود ایده های اولیه

در این خصوص بوده است. ولی گسترش آن از سال ۲۰۰۰ به بعد مشاهده شده است. کریسپر از نظر لغوی به معنی تناوب‌های کوتاه پالیندروم فاصله‌دار منظم خوشه‌ای (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat) که در منابع مختلف به آن اشاره شده است. سیستم کریسپر بعد از سیستم‌های ویرایش ژنی دیگر به نام‌های مگانوکلاز، ZFN، TALEN، توسعه یافت و با توجه به ویژگی‌های منحصر بفرد آن توانست توجه زیاد محققان را به خود جلب نماید بطوریکه چاپ مقالات در این زمینه رشد زیادی را نشان می‌دهد. بیشتر تحقیقات در این خصوص از نظر نوع بیماری به بیماری‌های سرطان، ایدز و هپاتیت مرتبط می‌باشد. از نظر تاریخچه کریسپر باید توضیح داد که دانشمندان برای اولین بار یک سیستم ایمنی جدید در باکتری‌ها و آرکیا را کشف کردند که به باکتری این امکان را می‌دهد که (شکل ۲-۲-چپ):

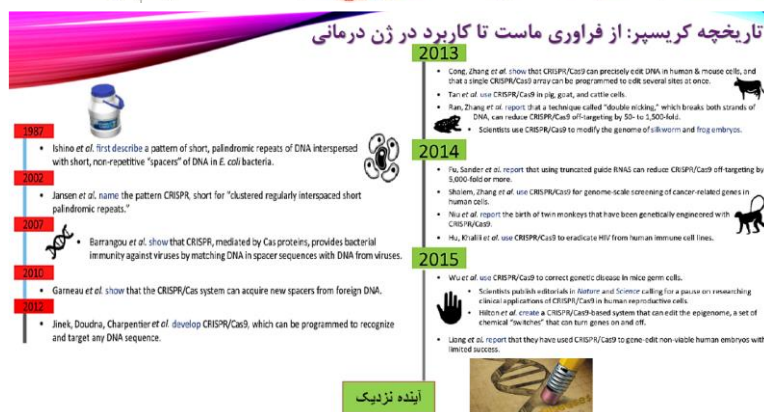
۱- از ورود DNA خارجی به ژنوم خود جلوگیری کند.

۲- همچنین DNA‌های مهاجم را مورد هدف قرار داده و آن‌ها را تخریب بکند.



شکل ۲: مسیر توسعه در تحقیقات ژنتیک که در نهایت ویرایش ژنی در سال ۲۰۱۲، ارائه گردید (راست). مسیر واقعی سیستم ایمنی باکتری‌ها و آرکی‌ها به منظور مقابله با ژنوم باکتریوفاژها (چپ).

در شکل ۳، نمای کلی از تاریخچه فناوری کریسپر از فراوری ماست تا کاربرد آن در ژن درمانی ارائه شده است. همانگونه که در شکل مشاهده می‌شود اولین مثال از ویرایش ژنی توسط ایشینو در سال ۱۹۸۷ بر روی باکتری‌های اشیریشیا کولی به منظور فراوری ماست انجام گرفت و توسعه یافت تا اینکه در سال ۲۰۱۵ Wu و همکارانش از سیستم کریسپر برای اصلاح بیماری‌های ژنتیکی در سلول‌های جنینی موش استفاده نمود. در نتیجه از این سیستمی که بطور واقعی در طبیعت انجام می‌شود، استفاده شده و در آزمایشگاه طی مراحل ارائه شده در شکل ۴ بکار گرفته می‌شود.



شکل ۳: تصویری کلی از تاریخچه کریسپر.

۱. ورود DNA خارجی

۲. سنتز و بلوغ CRISPR RNA (crRNA) که با شکل گیری کمپلکسهای پروتئینی نوکلئاز RNA-CAS

۳. شناسایی هدف توسط crRNA و تخریب DNA خارجی توسط قطعه قطعه شدن با نوکلئاز CAS

شکل ۴: ایده برداری از سیستم ایمنی باکتری ها و آرکی ها به منظور ویرایش ژنی در آزمایشگاه.

همانطور که در بالا اشاره شد، در بین سیستم های ویرایش ژنی، کریسپر از سایر روش ها پیشی گرفته و بیشتر مورد توجه محققین مربوطه قرار گرفته است. همانگونه که در شکل ۵ نشان داده شده است، سادگی اجرا، هزینه پایین، سرعت بالا، دقت زیاد و اختصاصی بودن از مهمترین دلایل محبوبیت روش کریسپر نسبت به سایر روش های ویرایش ژنی، عنوان شده است. بطوریکه هزینه تمام شده برای روش کریسپر ۲۰ تا ۴۰ دلار برای هر ژن است. درحالیکه برای دیگر روش ها این عدد معادل ۴۰۰۰ دلار برای هر ژن تخمین زده می شود.



شکل ۵: تصویری از علل برتری و محبوبیت کریسپر نسبت به سایر روش های ویرایش ژنی.

۲- دست ورزی میکروارگانیسم ها به منظور خلق ارگانیسم های کاربردی

زیست شناسان حوزه زیست شناسی مصنوعی در حال طراحی و ساخت سیستم هایی هستند که با روش های قابل پیش بینی رفتار می کنند، از قطعات قابل تعویض استفاده می کنند و در برخی موارد که با یک کد ژنتیکی توسعه یافته کار می کنند، به آن ها اجازه می دهد کارهایی را انجام دهند که هیچ ارگانیسم طبیعی نمی تواند (Wayt Gibbs on 23 May 2014). برای ساخت سلول مصنوعی دانیل گیبسون^۱ و کریگ ونتر^۲، اساساً کد رایانه ای را به شکل زندگی جدید تبدیل کردند. آن ها با گونه ای از باکتری به نام *Mycoplasma capricolum* شروع کردند و با جایگزین کردن ژنوم موجود با چیزی که خودشان نوشتند، آن را به نوع سفارشی از گونه های موجود دیگر تبدیل کردند که *Mycoplasma mycoides* نام دارد (Robert Lee Hotz, 2010). لازم به ذکر است که از فناوری ویرایش ژنی و کریسپر برای طراحی میکروارگانیسم های حذف کننده آلاینده های زیستی نیز استفاده زیادی شده است. ابزارهای ویرایش ژن از جمله کریسپر قابلیت قوی برای بهبود فرآیندهای پاکسازی زیستی مانند حذف xenobiotic، تبدیل ترکیبات سمی به ترکیبات سمی بی اثر و تجزیه آفت کش به اجزای ساده دارند (Basu et al., 2018; Hussain et al., 2018). همچنین از این فناوری برای حذف آلودگی های پلاستیکی نیز می توان استفاده نمود. ۱۶۵ میلیون تن پلاستیک به اقیانوس ها ریخته شده است و هر ساله حدود ۹ میلیون تن دیگر افزوده می شود. زیست شناسی مصنوعی می تواند راه حلی برای این مشکل آلودگی فراهم کند، هم با استفاده از تجزیه پلاستیک و هم جایگزینی آن. در سال ۲۰۱۶، محققان در ژاپن دو آنزیم را در یک باکتری شناسایی کردند که آن را قادر به تغذیه و کاهش پلاستیک PET، نوع مورد استفاده برای بطری های آب و ظروف غذا، می کرد. گزارش هایی در مورد تجزیه بیولوژیکی PET یا کاربرد آن برای حمایت از رشد میکروبی گزارش شده است. نمونه های نادر شامل اعضای *Fusarium oxysporum* filamentous fungi و *F. solani* که در یک محیط معدنی حاوی الیاف PET نشان داده شده است (اگرچه هیچ سطح رشدی مشخص نشده است) (Shosuke Yoshida, 2018) (T. nimchua, 2008). برخی از دانشمندان نیز در حال کار بر روی اصلاح ژنوم مرجان برای دادن مقاومت بیشتر به گرم شدن دمای اقیانوس ها، آلودگی و اسیدی شدن اقیانوس ها هستند. ظهور ژنومیک (یعنی ژنتیک مقیاس ژنوم) تعهد بزرگی برای بررسی مواد خام مورد نیاز برای سازش مرجانی و سازگاری با تغییر آب و هوا دارد: تغییر در توالی های ژنی و فعالیت مسیرهای واکنش مولکولی که مرجان ها را قادر می سازد تا عملکردهای زیست شناختی کلیدی تحت استرس محیطی را حفظ کنند. همچنین از این فناوری به تازگی برای کنترل صدف های طلایی که آب های آمریکای جنوبی و آمریکای لاتین را مورد هجوم قرار داده، استفاده شده است. پس از شناسایی ژن های مربوط به تولید مثل و ناباروری این گونه، دانشمندان با استفاده از فناوری کریسپر ژنوم اینگونه صدف را برای نابارور کردن ماده ها ادیت کردند. سپس این صدف ها که از نظر ژنتیکی اصلاح شده اند، در آزمایشگاه پرورش داده می شوند و جنین اصلاح شده را ایجاد می کنند که ممکن است در حیات وحش رها شوند تا ناباروری خود را در کل جمعیت گسترش دهند.

^۱Daniel Giboson

^۲Craig Venter

۳- نتیجه گیری:

امروزه فناوری زیست شناسی مصنوعی به عنوان یک دانش نوین مطرح است و به ما کمک می کند تا سیستم های زیستی را مدل سازی کنیم اما مانند هر حوزه دیگری در علوم زیستی هنوز بحثبرانگیز است. زیرا ماهیت آن دستخوش تغییر است و پتانسیل آن و خطراتش کاملاً درک نشده است. با این وجود، زیست شناسی مصنوعی در حال ایجاد برخی از راه حل های بالقوه برای حل مشکل ترین دغدغه های زیست محیطی است. از سوی دیگر با وجود خطرات بالقوه این فناوری، مزایای بالفعل آن برای این سیاره بسیار زیاد است و چون محیط ما تحت تاثیر تغییرات آب و هوا و فعالیت انسانی قرار می گیرد، باید همه گزینه ها را کشف کرده و به تمامی راه حل های ممکن نیاز داریم تا جهان خود را بهبود بخشیم.

مراجع

1. Renee Cho, Earth Institute, Columbia University; How synthetic biology can help the environment
2. Wayt Gibbs on 23 May 2014; Synthetic Life
3. Robert Lee Hotz ., 2010 ; Scientists create First Synthetic Cell
4. Basu et al.,2018;Hussain et al.,2018
5. Basu, S., Rabara, R. C., Negi, S., and Shukla, P. (2018); Engineering PGPMOs through gene editing and systems biology: a solution for phytoremediation?TrendsBiotechnol
- 6.Hussain,I.,Aleti,G.,Naidu,R.,Puschenreiter,M.,Mahmood,Q.,Rahman,M.M., et al. (2018); Microbe and plant assisted-remediation of organic xenobiotics and its enhancement by genetically modified organisms and recombinant technology: a review.
- 7.Shosuke Yoshida, Kazumi Hiraga, Toshihiko Takehana, Ikuo Taniguchi,4 Hironao Yamaji, Yasuhito Maeda, Kiyotsuna Toyohara, Kenji Miyamoto, † Yoshiharu Kimura, Kohei Oda ; A bacterium that degrades and assimilates poly(ethylene terephthalate)
- 8.T. Nimchua, H. Punnapayak, W. Zimmermann, Biotechnol. J.(2007)
- 9.T. Nimchua, D. E. Eveleigh, U. Sangwatanaroj, H. Punnapayak, J. Ind. Microbiol. Biotechnol(2008)