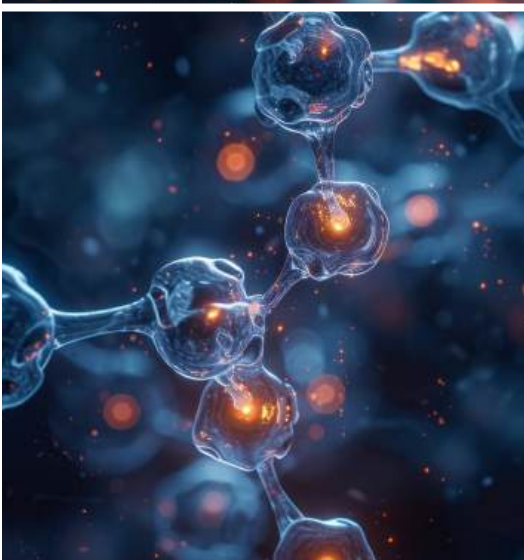
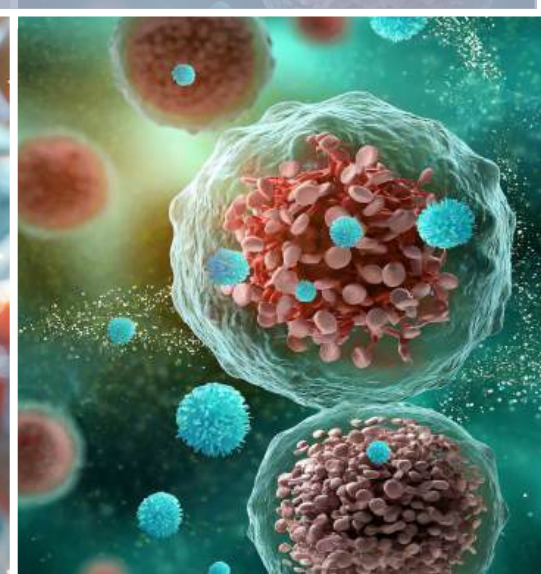
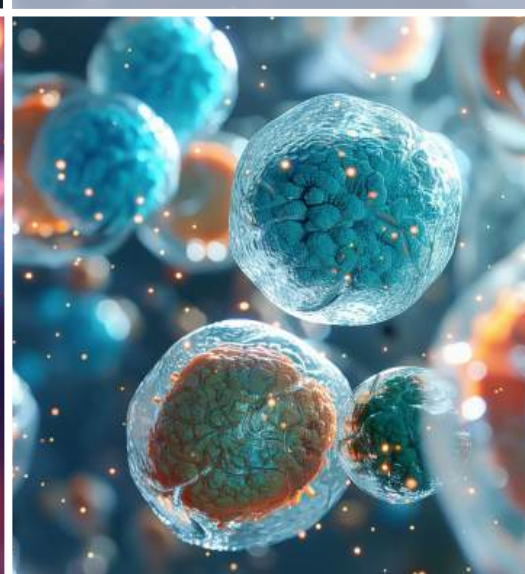




پرو و س

نشریه علمی - دانشجویی میکروبیولوژی

شماره ۲ | بهار ۱۴۰۴



پرو و سکی

شماره ۲ /
بهار ۱۴۰۴

نشریه علمی - دانشجویی
میکروبیولوژی /
گاهنامه

مدیر مسئول : مهدی وظیفه

سر دبیر : هدیه سادات میری لواسانی

استاد مشاور : دکتر زینب محسنی پور

ویراستار : الهه رضاقلی پور

طراحی و صفحه آرایی : نرگس قاسمی

هیئت تحریریه : ساقی موسسی ، امیر عطا ورزیده،

فاطمه حسینی ، زهرا سلطانی ، رضا گل محمدی ، ملینا رشیدی،

محمد حسین محسنی ، فاطمه حورا چاووش ، شیوا قدسی

فهرست

۱	سخن سردبیر
۲	روش های کشت میکروبی
۱۳	حامل های میکروبی دارورسان
۱۸	بیولیچینگ و بیوماینینگ
۲۷	فرآورده های تخمیری
۳۲	دارو های نو ترکیب میکروبی
۴۵	معرفی کنگره



سخن سردبیر:

بسیار خرسندیم از اینکه توانستیم با تلاش های مستمر و همکاری هیئت تحریریه شماره ۲ نشریه پروویروس را به حضور شما مخاطبان عزیز برسانیم . در این جلد به موضوعات جذابی مانند بیولیچینگ و بیومینینگ ، حامل های میکروبی دارو رسان و دارو های میکروبی نو ترکیب پرداختیم . امید است ما را از نظرات ارزنده خود بهره مند سازید .

کوشه چشم بگردان و مقدر گردان ما که هستیم در این دایره سرگردان
(فاضل نظری)

هدیه سادات میری لواسانی

روش های کشت میکروبی :

کشت میکروبیولوژیک یا کشت میکروبی روشی برای تکثیر ارگانیسم های میکروبی با اجازه دادن به آنها در محیط های کشت از پیش تعیین شده تحت شرایط آزمایشگاهی کنترل شده است. کشت های میکروبی روش های تشخیصی پایه و اساسی هستند که به طور گسترده به عنوان یک ابزار تحقیقاتی در زیست شناسی مولکولی مورد استفاده قرار می گیرند.

کشت باکتری هوازی در مقابل بی هوازی:

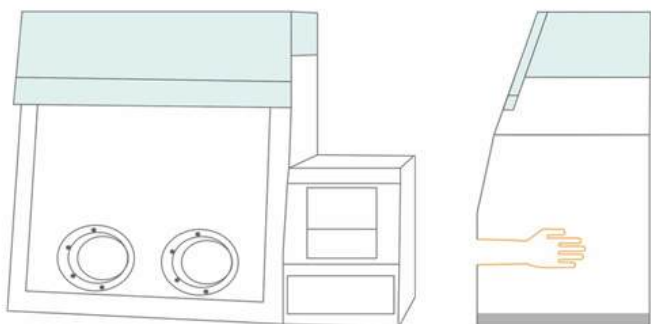
تنفس سلولی باکتری ها می تواند هوازی، بی هوازی یا هر دو باشد که می توان در دسته های زیر طبقه بندی کرد: **هوازی های اجباری** برای تنفس سلولی خود به اکسیژن نیاز دارند و بدون آن نمی توانند زنده بمانند.

میکرواُتروفیل ها به اکسیژن نیاز دارند، اما قادر به رشد در غلظت های معمولی اتمسفر نیستند. به این دلیل که آن ها با محیط هایی با مقادیر کم اکسیژن سازگار هستند. **بی هوازی های اختیاری** محیط های غنی از اکسیژن را ترجیح می دهند اما می توانند از تنفس هوازی به بی هوازی در محیط هایی که فاقد اکسیژن هستند تغییر کنند.

بی هوازی های اجباری برای تنفس سلولی خود به اکسیژن نیاز ندارند و حتی می تواند برای آن ها سمی باشد.

بی هوازی های تحمل کننده هوا برای تنفس سلولی خود به اکسیژن نیاز ندارند، اما نسبت به آن حساس نیستند این بدان معنی است که آن ها در محیط های غنی از اکسیژن رشد خواهند کرد، البته بدون استفاده از آن. شرایط کشت باید با توجه به نوع باکتری که می خواهید رشد دهید تطبیق داده شود. فراهم کردن باکتری ها با محیطی غنی از اکسیژن نباید مشکلی ایجاد کند، اما محافظت از باکتری در برابر اکسیژن در طی مراحل کشت می تواند چالش برانگیز باشد. این به دستگاه هایی نیاز دارد که قادر به ایجاد محیط های بدون اکسیژن، مانند دستگاه گلاوباکس (اتاقک های بی هوازی حاوی

دستکش) و نوع خاصی از محیط که امکان تخلیه هوا و تنظیم فشار درون محفظه وجود دارد؛ باشد.



تصویر شماره ۱: اتاقک های بی هوازی حاوی دستکش که به انکوباتور متصل هستند.

از کشت های میکروبی برای تعیین نوع ارگانیسم، فراوانی آن در نمونه مورد آزمایش یا هر دو استفاده می شود. این یکی از روش های تشخیصی اولیه میکروبیولوژی است و به عنوان ابزاری برای تعیین علت بیماری عفونی با اجازه دادن به عامل در یک محیط از پیش تعیین شده تکثیر استفاده می شود. ترکیبات اساسی محیط کشت سلولی میکروبی شامل نمک های معدنی، کربوهیدرات ها، اسیدهای آمینه، ویتامین ها، اسیدهای چرب و لیپیدها، پروتئین ها و پپتیدها، سرم و عناصر کمیاب می باشد. علاوه بر این، محیط های کشت بیشتری براساس قوام، یعنی محیط جامد، محیط جامد و محیط مایع (آبگوشت) طبقه بندی می شوند. به طور مشابه محیط مصنوعی و غیرمصنوعی طبقه بندی براساس ترکیب را تشکیل می دهند در حالی که براساس کاربرد عملکردی، هدف و کاربرد کشت سلولی میکروبی به عنوان محیط های عمومی، محیط غنی کننده و محیط انتخابی و غنی کننده طبقه بندی می شوند:

هدف از کشت:

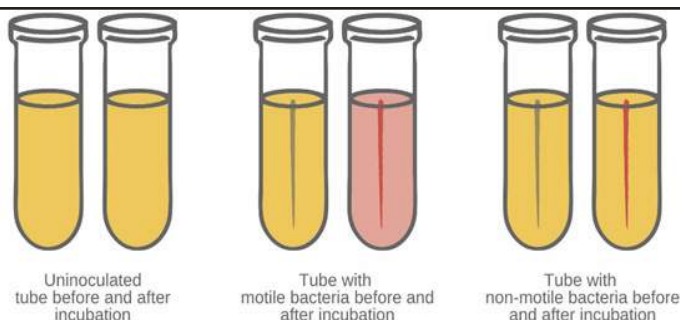
۱ - جداسازی باکتری ها

۲ - خواص باکتری ها یعنی کشت باکتری ها مرحله اولیه در مطالعه مورفولوژی و شناسایی آن است.

به‌طور یکنواخت رشد می‌کنند و کدورت عمومی مشاهده می‌شود. آگار به آن افزوده نمی‌شود.

محیط جامد: پلیت حاوی ۵ درصد آگار به همراه ترکیبات مغذی محیط کشت است که برای ازدیاد میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌شود.

محیط‌های نیمه جامد: در چنین محیط‌های نسبتاً نرمی ۰٫۷-۰٫۴ درصد آگار در آن‌ها وجود دارد؛ که در نشان دادن تحرک باکتریایی و جدا کردن گونه‌های متحرک از غیرمتحرک استفاده می‌شوند.



شکل شماره ۲: لوله‌های آزمایش قبل و بعد از انکوباتور (بررسی حرکت گونه‌های متحرک)

روش‌های کشت:

پنج روش کشت شامل:

۱- کشت خطی

۲- کشت چمنی

۳- Stroke culture

۴- Stab culture

۵- روش پورپلیت

(۱) کشت چهار مرحله‌ای یا خطی برای جدا کردن کلونی‌های منفرد، (۲) پورپلیت، (۳) spread-plating برای شمارش کلونی‌های باکتریایی قابل دوام، (۴) پوشش نرم آگار برای جدا کردن فائز و شمارش پلاک‌ها، (۵) replica-plating برای انتقال سلول‌ها از یک صفحه به صفحه دیگر در یک الگوی فضایی یکسان است. توصیه می‌شود هنگام یادگیری روش‌های مختلف کشت از سویه‌های غیربیماری‌زا استفاده شود. با پیروی از رویه‌های توصیف شده در این پروتکل،

۳- نگهداری کشت‌های ذخیره‌ای

۴- برآورد تعداد قابل دوام

۵- برای تست آنتی بیوگرام

۶- برای ایجاد آنتی ژن برای استفاده در آزمایشگاه

۷- مطالعات ژنتیکی و دستکاری‌های خاصی از سلول‌ها نیز

نیاز به کشت باکتری در آزمایشگاه دارند.

۸- کشت در محیط‌های جامد یکی دیگر از راه‌های مناسب

برای خالص‌سازی باکتری‌ها در مخلوط باکتریایی است.

محیط کشت:

محیط‌های کشت مصنوعی باید محیط‌زیست مشابه و شرایط تغذیه‌ای که در زیستگاه طبیعی یک باکتری است را فراهم کنند. یک محیط کشت حاوی آب، منبع کربن و انرژی، منبع نیتروژن، عناصر کمیاب و برخی عوامل رشد است.

کشت خالص: در آزمایشگاه، باکتری‌ها جدا شده و در محیط کشت به منظور مطالعه عملکرد یک گونه خاص رشد می‌کنند. کشت خالص جمعیتی از سلول‌ها یا رشد یک گونه میکروارگانیسم‌ها در غیاب گونه‌های دیگر است. یک کشت خالص ممکن است از یک سلول یا ارگانیسم منفرد سرچشمه بگیرد، در این صورت سلول‌ها کلون‌های ژنتیکی یکدیگر هستند. کشت‌های خالص با استفاده از انواع تکنیک‌های خاص به دست می‌آیند.

طبقه‌بندی کشت:

کشت باکتریایی را می‌توان در ۳ بخش طبقه‌بندی کرد:

۱. قوام ۲. اجزای مغذی ۳. استفاده و کاربرد

طبقه‌بندی براساس قوام:

محیط مایع: این‌ها برای استفاده در لوله‌های آزمایش در دسترس هستند.

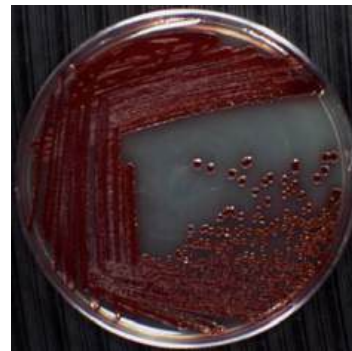
گاهی اوقات از محیط‌های مایع به‌عنوان «براث» (به‌عنوان مثال نوترینت براث) یاد می‌شود. در محیط مایع، باکتری‌ها

• به هم ریخته پاک کنید. • محل کار را با ضد عفونی کننده تمیز کنید تا آلودگی احتمالی به حداقل برسد. • یک چراغ بونزن را روشن کرده و آرام، با دقت و به عمد در منطقه میدان استریل ایجاد شده توسط جریان شعله کار کنید. • اگر با ارگانیسم‌های ۲-BSL کار می کنید، فضای کاری خود را در یک کابینت ایمنی زیستی تنظیم کنید. یک شعله نمی تواند در داخل کابینت استفاده شود زیرا گرمای شعله، جریان هوا را که برای عملکرد آن ضروری است مختل می کند. • تمام لوازم مورد نیاز برای این روش را روی سکو آزمایشگاهی نزدیک محیط استریل مرتب کنید. اطمینان حاصل کنید که تمام مواد به درستی برچسب گذاری شده اند. سازماندهی حوزه کاری برای به حداکثر رساندن کارایی و جلوگیری از حرکات غیر ضروری، زمان قرار گرفتن مواد آزمایشی در معرض آلاینده های موجود در هوا را به حداقل می رساند. • چراغ بونزن را در سمت راست خود روی نیمکت قرار دهید. • پلیت های آگار یا ظروف پتری را در سمت چپ خود قرار دهید. • کشت سلولی، لوله ها، فلاسک ها و بطری ها را در مرکز نیمکت مرتب کنید. • درپوش، فلاسک ها و بطری ها را شل کنید تا در حین دستکاری های بعدی به راحتی با یک دست باز شوند. • قبل از دست زدن به میکروارگانیسم ها، دست ها را با صابون ضد عفونی کننده و آب گرم کاملاً بشویید.	کارکنان آزمایشگاه باید بتوانند: • روش های کشت را بدون آلودگی محیط انجام دهید. • کلونی های باکتریایی را با روش streak-plating (کشت خطی) جدا کنید. • برای تعیین غلظت باکتری ها از روش های pour-plating and spread-plating (ریختن و پخش کردن) استفاده کنید. • هنگام کار با فاز از آگار دولایه استفاده کنید که شامل ریختن آگار نیمه جامد و مذاب به عنوان لایه رویی (TOP AGAR) بر سطح یک لایه آگار پایه (BOTTOM AGAR) است. • انتقال سلول های باکتریایی از یک صفحه به صفحه دیگر با استفاده از روش کشت مکرر انجام دهید replica-plating procedure. • با توجه به یک کار تجربی، روش مناسب کشت را انتخاب کنید.
	پروتکل: • یک فضای کاری امن و استریل آماده کنید. با تمام قوانین آزمایشگاهی و اقدامات احتیاطی ایمنی که هنگام کار با میکروارگانیسم ها باید انجام شود آشنا باشید. صرف نظر از طبقه بندی خطر زیستی، تمام موادی که با میکروارگانیسم ها در تماس هستند، زباله های عفونی محسوب می شوند و باید قبل از دفع آلوده شوند. دستورالعمل های ایمنی را مطابق با دستورالعمل های ارائه شده توسط بخش های بهداشت و ایمنی محیط زیست نهادی دنبال کنید و مخازن زباله مناسب را برای دفع فوری و مناسب مواد بالقوه آلوده (خطرهای زیستی) ایجاد کنید. • قبل از استفاده از آن ها برای روش های کشت، تمام ابزارها، محیط را استریل کنید. • تمام مواد را که محل کار شما را در سکو آزمایشگاه

روش کشت خطی:

جداسازی کلونی‌های باکتریایی

روش خطی برای جدا کردن کشت خالص باکتری‌ها یا کلونی‌ها از جمعیت‌های مخلوط با جداسازی ساده طراحی شده است. کلونی‌های منفرد از میلیون‌ها سلول تشکیل شده‌اند که در یک خوشه یا در یک پلیت آگار رشد می‌کنند. یک کلونی، بر خلاف یک سلول واحد، با چشم غیر مسلح قابل مشاهده است. در تئوری، تمام سلول‌های یک کلونی از یک باکتری واحد که در ابتدا روی صفحه قرار گرفته است مشتق شده‌اند بنابراین به‌عنوان یک کلون یا خوشه‌ای از سلول‌های ژنتیکی یکسان نامیده می‌شوند.



شکل شماره ۳: نمونه‌ای از کلونی‌های منفرد روی یک پلیت. کره‌های صورتی در نزدیکی مرکز صفحه مستعمرات سریشیا مارکاسنس هستند، یک پروتئوباکتریوم گرم منفی

و میله‌ای در خانواده انتروباکتریاسه. به دلیل ترجیح آن برای محیط‌های مرطوب، این میکروارگانیسم معمولاً در گوشه‌های وان حمام، در حوضه‌های سینک، در کاشی و پرده‌های دوش رشد می‌کند. سریشیا مارکاسنس به راحتی قابل تشخیص است زیرا یک رنگدانه قرمز رنگ به نام پرودیگسین تولید می‌کند. کلونی‌های این صفحه با استفاده از تکنیک صفحه خط تولید شده‌اند، با کلونی‌های تک در ربع چهارم پس از انکوباسیون در ۳۰ درجه سانتیگراد برای ۲۴ ساعت ظاهر می‌شوند. سه ربع دیگر رشد همجوشی را نشان می‌دهند که در آن سلول‌های جمع شده روی سطح آگار به کلونی‌های هم‌پوشانی تبدیل می‌شوند.

باکتری‌ها در اشکال و اندازه‌های مختلف وجود دارند. برای نمونه، سلول‌های فردی اشرشیا کلی به شکل میله با طول متوسط ۲ میکرومتر و عرض ۰٫۵ میکرومتر هستند در حالی که سلول‌های استرپتوکوک روی با قطر متوسط ۱ میکرومتر هستند.

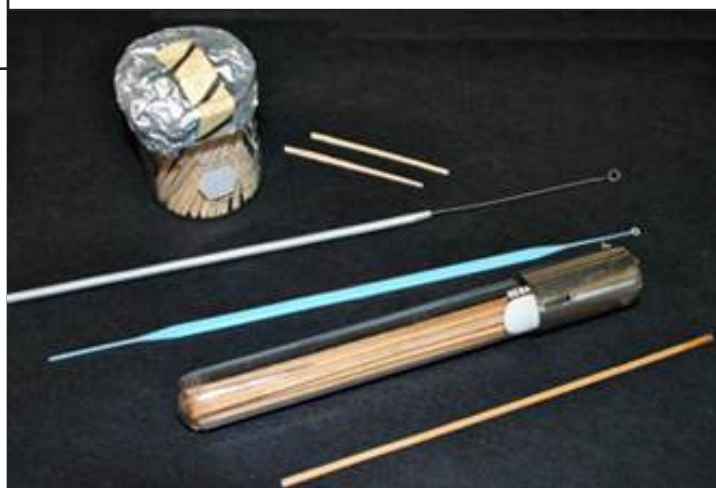
برخی از باکتری‌ها (مانند اشرشیا کلی) به‌عنوان سلول‌های منفرد وجود دارند در حالی که برخی دیگر الگوهای متمایز ارتباط را تشکیل می‌دهند. مثلاً استرپتوکوک به صورت جفت رشد می‌کند یا زنجیره یا خوشه‌ای از سلول‌ها را تشکیل می‌دهد. به‌طور کلی فرض می‌شود که یک کلونی واحد از یک سلول واحد که تحت تقسیم دوتایی قرار دارد، به وجود می‌آید. با این حال، این فرض برای باکتری‌هایی که به‌طور طبیعی به‌عنوان جفت، زنجیره یا خوشه وجود دارند یا با مکانیسم‌های دیگر تقسیم می‌شوند، درست نیست. در عوض، اگر باکتری‌های زیادی روی هم قرار بگیرند، ممکن است هم‌پوشانی سلول‌ها رخ دهد و احتمال ایجاد دو یا چند باکتری که باعث ایجاد یک کلونی واحد می‌شوند را افزایش دهد. برای جلوگیری از این عوارض هنگام توصیف یا شمارش کشت‌های باکتریایی که در یک محیط جامد رشد می‌کنند، کلونی‌ها به‌عنوان واحدهای تشکیل دهنده کلونی CFU نامیده می‌شوند.

با روش کشت خطی، مخلوطی از سلول‌ها روی سطح یک محیط مغذی نیمه جامد و مبتنی بر آگار در یک ظرف پتری پخش می‌شود به طوری که سلول‌های باکتریایی کمتر و کمتر در نقاط جدا شده در سطح محیط رسوب می‌کنند و پس از انکوباسیون به کلونی تبدیل می‌شوند. روش ۴ مرحله‌ای یا ربع برای جدا کردن کلونی‌های منفرد از مخلوط سلول‌ها در اینجا شرح داده خواهد شد.

۱- کشت خطی را می‌توان با تعدادی از ابزارهای مختلف انجام داد (شکل ۲). یک حلقه فلزی می‌تواند چندین بار استفاده شود و برای سویه‌های آزمایشگاهی معمول استفاده می‌شود. حلقه‌های پلاستیکی یکبار مصرف به صورت تجاری در دسترس هستند و بیشتر هنگام کار با سویه‌های BSL در کابینت ایمنی زیستی استفاده می‌شوند. بسیاری از دانشمندان تحقیقاتی ترجیح می‌دهند از چوب‌های چوبی یکبار مصرف و از قبل استریل شده یا خلال دندان صاف برای کشت استفاده کنند. این یک جایگزین ارزان برای حلقه‌های پلاستیکی یکبار مصرف است و می‌تواند به ویژه در هنگام کار با یک نمونه محیطی

مانند خاک که احتمالاً حاوی باکتری‌های تشکیل دهنده اسپور است، مفید باشد.

۲- چوب‌ها و خلال دندان‌های یکبار مصرف از قبل استریل شده نیازی به شعله‌ور شدن با مشعل بونسن ندارند و بنابراین از آتروسول کردن غیر ضروری باکتری‌های تشکیل دهنده اسپور و آلودگی متقابل سطوح آزمایشگاهی یا صفحات آگار با اسپورها جلوگیری می‌کنند.

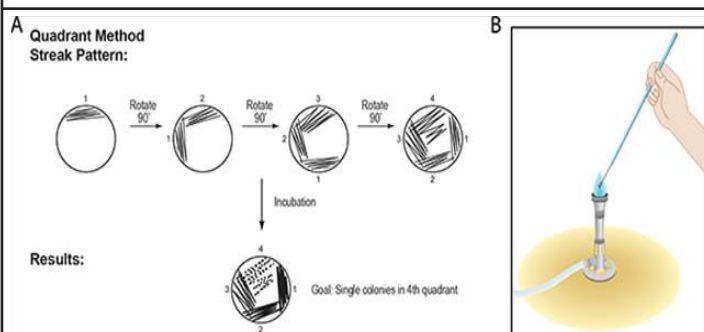


شکل شماره ۴: ابزار مورد استفاده برای تکنیک کشت خطی از بالا به پایین، نشان داده شده است خلال دندان (صاف نه گرد)، یک حلقه سیم، یک حلقه پلاستیکی یکبار مصرف و چوب‌های یکبار مصرف. ابزارهای چوبی معمولاً به یک لیوان شیشه‌ای کوچک با انتهای گسترده پایین منتقل می‌شوند و سپس با فویل پوشانده می‌شوند وقتی که قبل از استفاده به صورت اتوکلاو برای استریل کردن پوشانده می‌شوند. چوب‌ها به لوله‌های آزمایش ۱۸ میلی متری منتقل می‌شوند و سپس قبل از استفاده به صورت اتوکلاو برای استریل کردن منتقل می‌شوند.

در کشت چهار مرحله‌ای برای ربع اول، نمونه با استفاده از یک حرکت سریع، صاف، عقب و جلو (بخش A شکل ۳) در حدود یک چهارم سطح محیط جمع‌آوری و پخش می‌شود. نیمه پایینی یک صفحه معکوس را از نیمکت بلند کنید. حلقه، چوب یا خلال دندان را بارها و بارها در سطح آگار از لبه به مرکز صفحه حرکت دهید.

از یک سوسپانسیون میکروبی، یک حلقه با یک حلقه فلزی یا ۵ تا ۱۰ با یک میکروپیتور قبل از برداشتن یک سوسپانسیون

سلولی برای کشت، حتماً سوسپانسیون سلولی را مخلوط کنید. هنگام انجام این مرحله از شرایط آسپتیک استفاده کنید، نه تنها لوپ بلکه لبه بطری یا لوله را قبل و بعد از برداشتن تلقیح با شعله استریل کنید. همچنین، دو طرف لوله یا بطری را با حلقه یا انتهای میکروپیتور لمس نکنید. همچنین می‌توان سوسپانسیون سلول را به جای مناسب روی صفحه منتقل کنید و سپس از یک حلقه، چوب برای پخش آن در ربع اول صفحه استفاده کنید.



شکل ۵. (الف) تکنیک کشت خطی با استفاده از روش چهار مرحله‌ای. از یک حلقه، چوب یا خلال دندان از قبل استریل شده برای پخش نمونه در یک چهارم سطح آگار با حرکت سریع، صاف، پشت و چهارم از لبه به مرکز صفحه استفاده می‌شود. این عمل برای هر یک از چهار ربع صفحه تکرار می‌شود. پس از انکوباسیون، رشد سلول در امتداد مسیر ابزار مورد استفاده برای رسوب سلول‌ها در صفحه ظاهر می‌شود. جداسازی مکانیکی سلول‌ها در یک نمونه مخلوط با استفاده از این تکنیک باید منجر به کلونی‌های منفرد در ربع چهارم شود. کلونی‌های منفرد به‌عنوان واحدهای تشکیل کلونی (CFU) نامیده می‌شوند. (ب) هنگامی که یک حلقه فلزی برای پوشش خط استفاده می‌شود، باید قبل از تماس با تزریق یا محیط آگار با استفاده از شعله یک چراغ بونزن استریل شود. در نظر داشته باشید که داغ‌ترین قسمت شعله نوک مخروط آبی است. نگه داشتن دسته ابزار، سیم را در شعله حدود ۳-۴ اینچ از حلقه قرار دهید. آن را به اندازه کافی نگه دارید تا سیم داغ شود. سیم را حرکت دهید تا شعله به حلقه نزدیک شود. قبل از لمس تلقیح مطمئن شوید که حلقه فلزی خنک شده است.

۵- پس از اتمام ربع اول، صفحه را معکوس کرده و دوباره روی میز قرار دهید. چوب یا خمیر دندان را دور بریزید یا حلقه

روش پور پلیت:

مناسب شمارش سلول‌های باکتریایی در یک نمونه مخلوط

این روش اغلب برای شمارش تعداد میکروارگانیسم‌ها در یک نمونه مخلوط استفاده می‌شود که قبل از جامد شدن آن به یک محیط آگار ذوب شده اضافه می‌شود. این فرایند منجر به توزیع یکنواخت کلونی‌ها در سراسر محیط جامد می‌شود، زمانی که رقیق‌سازی نمونه مناسب پوشش داده می‌شود. این تکنیک برای انجام شمارش پلیت میکروبی استفاده می‌شود که در آن تعداد کل واحدهای تشکیل دهنده کلونی در داخل آگار و سطح آگار در یک پلیت واحد ذکر شده است. تعداد پلیت‌های میکروبی به دانشمندان وسیله‌ای استاندارد برای ترسیم منحنی‌های رشد، محاسبه غلظت سلول‌ها در لوله‌ای که نمونه از آن پوشش داده شده است و بررسی اثر محیط‌های مختلف یا شرایط رشد بر بقای سلول‌های باکتریایی یا نرخ رشد را فراهم می‌کند.

۱- در اطراف لبه پایین (نه درب) یک ظرف پتری استریل اما خالی باید حداقل نام شما، تاریخ، نوع محیط رشد و نوع ارگانیسم اضافه شده به محیط آگار ذوب شده نوشته شود. عامل رقیق‌سازی را در صورت رقیق‌سازی سریالی یا یک سری رقیق‌سازی‌های مکرر در نظر بگیرید که منجر به کاهش متوالی غلظت سلول‌ها در نمونه می‌شود. آماده‌سازی رقیق‌سازی سریال لازم است اگر تعداد سلول‌های نمونه از ظرفیت پلیت آگار فراتر رود، که در آن تعداد کلونی‌های قابل شمارش ۳۰ تا ۳۰۰ CFU است. اگر بیش از ۳۰۰ CFU در یک پلیت وجود داشته باشد، کلونی‌ها شلوغ و هم‌پوشانی خواهند داشت بنابراین قابل شمارش نخواهد بود.

۲- یک لوله حاوی ۱۸ میلی‌لیتر آگار ذوب شده آماده کنید.

محیط آگار باید در لوله‌های آزمایش توزیع شود و در اتوکلاو از قبل استریل شود. در همان روزی که برای آزمایش مورد نیاز است، آگار باید به مدت ۳۰ دقیقه به صورت بن‌ماری ذوب شود و سپس به حمام آب ۵۵ درجه سانتیگراد منتقل شود. آگار باید فقط به اندازه‌ای که برای آزمایش لازم است ذوب

فلزی را دوباره شعله‌ور کنید.

۶- ظرف پتری را ۹۰ درجه بچرخانید تا ربع دوم را خط بزنید. نیمه پایین یک صفحه معکوس را از سکو بلند کنید و سپس حلقه، چوب یا لوپ را به ربع اول نزدیک به پایان آخرین سری لمس کنید. با استفاده از الگوی عقب و جلو، از نیمه آخر رگه‌ها در ربع اول عبور کنید و سپس به ربع دوم خالی بروید. بعد از پر شدن ربع دوم، صفحه را برگردانید و دوباره روی میز بگذارید.

حلقه، چوب یا خلال دندان هرگز نباید به نیمه اول کشت در ربع اول برگردد که بیشتر تلقیح اولیه در آن رسوب کرده است.

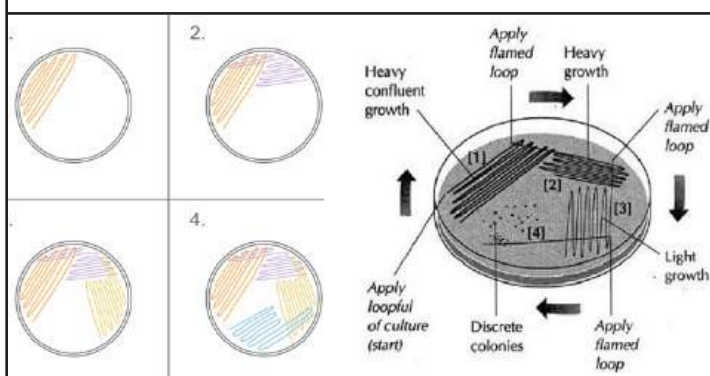
برای هر ربع باید از یک حلقه پلاستیکی جدید، چوب چوبی یا خلال دندان استفاده شود.

۷- مرحله ۶ را دو بار برای ربع سوم و چهارم تکرار کنید.

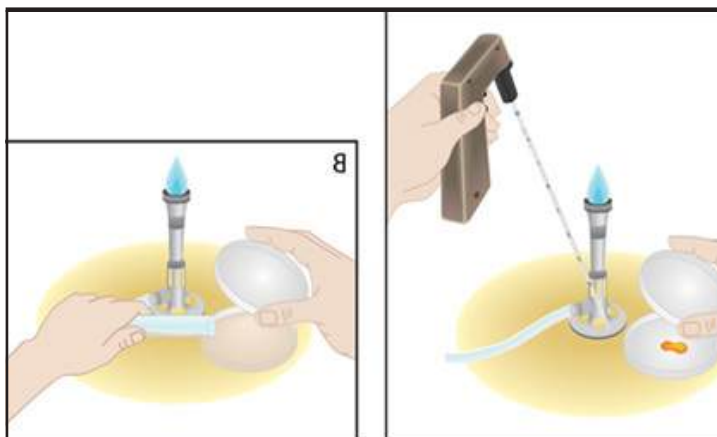
حتماً چوب یا خلال دندان را دور بریزید یا لوپ فلزی بین هر ربع را دوباره شعله‌ور کنید.

از رفتن به ربع اول در هنگام خط زدن ربع چهارم اجتناب کنید.

۸- پلیت را وارونه انکوباسیون کنید تا تراکم انباشته شده روی درب روی کلونی‌ها نریزد.



تصویر شماره ۶: مراحل کشت چهار مرحله‌ای



شود چون نمی‌تواند دوباره استفاده قرار بگیرد.

ده دقیقه قبل از ریختن پلیت‌ها، لوله‌های آگار ذوب شده باید از حمام آب ۵۵ درجه سانتیگراد به یک بلوک حرارتی روی میز آزمایشگاهی که در ۴۸ درجه سانتیگراد تنظیم شده است منتقل شوند. هنگامی که آگار به این دما می‌رسد، آماده ریختن است. اگر آگار خیلی داغ باشد، باکتری‌های موجود در نمونه ممکن است کشته شوند. اگر آگار خیلی خنک باشد، ممکن است پس از جامد شدن، محیط توده‌ای باشد.

۳- نمونه خود را آماده کنید، که باید یک کشت آبکی یا سوسپانسیون سلول‌های تولید شده توسط مخلوط کردن سلول‌های یک کلونی به بافر یا نمک باشد. نمونه‌ها را می‌توان از یک سری رقیق شده از یک نمونه به دست آورد.

حجم نمونه‌ای که باید پوشش داده شود باید بین ۰.۱ تا ۱ میلی‌لیتر باشد.

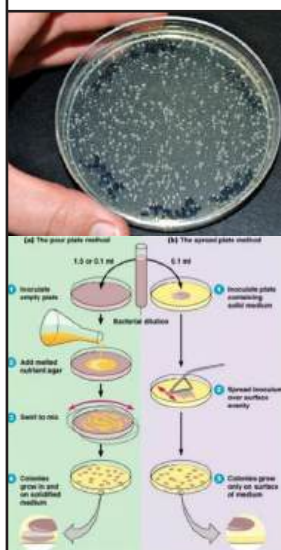
۴- درب ظرف پتری خالی را باز کنید و نمونه خود را در وسط آن بریزید (بخش A شکل ۴) و درب را ببندید. در طول این روش از تکنیک آسپتیک استفاده کنید. از یک پیپت سرولوژی استریل یا میکروپیپتور برای انتقال نمونه خود به صفحه استفاده کنید. جریان نمونه را کنترل کنید تا از صفحه خارج نشود.

۵- درپوش را از لوله آگار ذوب شده بردارید و لبه لوله باز را از شعله چراغ بونزن عبور دهید.

۶- درب ظرف پتری حاوی نمونه خود را باز کنید و آگار را با دقت بریزید (بخش B شکل ۴) و درب را ببندید سپس نمونه را با آگار با چرخش ملایم پلیت (چرخش به شکل ۸ انگلیسی) مخلوط کنید.

۷- اجازه دهید آگار قبل از معکوس کردن پلیت برای انکوباسیون کاملاً سفت شود.

شکل ۴. تکنیک پور پلیت. (الف) حجم کمی از نمونه (بین ۰.۱ تا ۱ میلی‌لیتر) به صورت بی‌حس در یک ظرف پتری خالی اما استریل با استفاده از یک پیپت سرولوژیک ۰.۵ میلی‌لیتر توزیع می‌شود. (ب) آگار ذوب شده متعادل به دمای حدود ۴۸ درجه سانتیگراد سپس با نمونه به ظرف پتری ریخته می‌شود. پس از بستن درب، صفحه به آرامی چرخانده می‌شود تا نمونه مخلوط شود و آگار ذوب شود. آگار اجازه دارد تا حدود ۳۰ دقیقه سفت شود سپس صفحات برای انکوباسیون معکوس می‌شوند. کاربرد پور پلیت: ۱- برآورد تعداد باکتری‌ها ۲- برای کشت کمی ادرار و شمارش تعداد باکتری‌های آن



مثال نتیجه با استفاده از تکنیک پور پلیت صفحه: یک نمونه ۰.۱ میلی‌لیتر آب جمع‌آوری شده از یک چشمه آشامیدنی عمومی در یک ظرف پتری خالی استریل توزیع شد. سپس جای ذوب شده اما خنک شده با نمونه در ظرف ریخته شد. آگار همچنین حاوی ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر سیکلوهگزامید برای جلوگیری از رشد مخمر و قارچ‌هایی است که ممکن است در نمونه آب وجود داشته باشد.

پس از چرخش ملایم برای مخلوط کردن، پلیت روی یک سطح صاف قرار گرفت و به آگار اجازه شد تا کاملاً سفت شود. پلیت در ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۴۸ ساعت انکوباسیون شد. نتیجه این آزمایش نشان داده شده است. به تفاوت ظاهر کلونی‌های سطحی که شکل بزرگ و دایره‌ای دارند، در مقابل کلونی‌های زیر سطحی که شکل بسیار کوچک و نامنظم دارند توجه کنید زیرا محیط جامد شده مانع از گسترش کلونی در زیر سطحی می‌شود.



شکل ۵. تکنیک صفحه پخش با یک صفحه چرخنده و پخش کننده شیشه‌ای. پس از اینکه صفحه آگار روی یک صفحه چرخنده قرار می‌گیرد، حجم کمی از نمونه (۰.۸ تا ۰.۲ میلی‌لیتر) با استفاده از میکروپیپتور به‌طور بی‌حس به مرکز

پلیت توزیع می‌شود. پخش کننده با غوطه‌ور کردن آن در یک لیوان اتانول استریل و سپس آن را از شعله‌ی چراغ بونزن عبور می‌دهد تا اتانول اضافی را تبخیر کند. قبل از تماس با نمونه، پخش کننده باید با لمس آن به آگار نزدیک لبه پلیت خنک شود. پخش کننده به آرامی از طریق نمونه در سراسر صفحه به جلو و عقب حرکت می‌کند در حالی که پلیت چرخنده به آرامی در حال چرخش است. این عمل اجازه می‌دهد تا به تدریج اما حتی گسترش نمونه در سراسر سطح آگار. پس از بستن درب، پلیت باید حداقل ۵ دقیقه بدون حرکت روی سکو قرار گیرد تا نمونه قبل از معکوس کردن پلیت برای انکوباسیون به‌طور کامل به آگار جذب شود.

روش پخش صفحه (ریختنی):

تشکیل کلونی‌های باکتریایی مجزا برای شمارش صفحه، غنی‌سازی، انتخاب یا غربالگری این تکنیک معمولاً برای جدا کردن میکروارگانیسم‌های موجود در یک حجم نمونه کوچک استفاده می‌شود که بر سطح یک صفحه آگار پخش می‌شود و در نتیجه تشکیل کلونی‌های مجزا به‌طور مساوی در سطح آگار توزیع می‌شود. علاوه بر استفاده از این تکنیک برای شمارش پلیت‌های میکروبی که در آن تعداد کل واحدهای تشکیل‌دهنده کلونی در یک صفحه واحد شمارش می‌شود و برای محاسبه غلظت سلول‌ها در لوله‌ای که نمونه از آن پوشش داده شده است؛ استفاده می‌شود. پوشش گسترده به‌طویلتر معمول در آزمایش‌های غنی‌سازی، انتخاب و غربالگری استفاده می‌شود.

دو استراتژی برای روش پورپلیت در اینجا شرح داده شده است. روش اول (الف) شامل استفاده از یک پلیت چرخنده و میله شیشه‌ای یا فلزی به شکل چوب‌هاکی یا L شکل است. روش دوم (ب)، شامل تکان دادن مهره‌های شیشه‌ای از قبل استریل شده است. هر دو حتی گسترش سلول‌ها را در سطح آگار تسهیل می‌کنند.

روش الف: پهن کردن با یک پلیت چرخنده و میله شیشه‌ای یا فلزی L شکل

۱- مانند سایر روش‌های کشت، در طراف لبه پایین (نه درب) یک پلیت آگار با حداقل نام، تاریخ، نوع محیط کشت نوع ارگانیسم را بنویسید.

اگر رقیق‌کننده‌های سریال را مورد استفاده قرار می‌دهید عامل رقیق‌سازی را در نظر بگیرید.

پلیت‌ها باید کاملاً خشک و بدون جمع شدن قطرات آب روی درب باشند و قبل از پخش شدن به دمای اتاق برسند اگر پلیت‌ها در ۴ درجه سانتیگراد ذخیره می‌شوند، آن‌ها را چند ساعت یا حتی روز قبل از یخچال خارج و در دمای محیط قرار دهید.

۲- صفحه را روی صفحه چرخنده متمرکز کنید (شکل ۵).

۳- نمونه خود را آماده کنید که باید یک کشت برات یا سوسپانسیون سلولی حاصل از مخلوط کردن سلول‌های یک کلونی به بافر یا نرمال سالین باشد. نمونه‌ها را می‌توان از یک سری رقیق شده از یک نمونه به دست آورد.

حجم نمونه‌ای که باید پوشش داده شود باید بین ۰.۸ تا ۰.۲ میلی‌لیتر باشد.

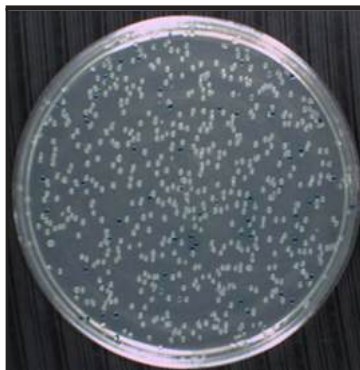
۴- درب ظرف پتری را باز کنید و نمونه خود را روی مرکز آگار قرار دهید و درب را ببندید.

در طول این روش از تکنیک آسپتیک استفاده کنید.

برای انتقال نمونه خود به صفحه از میکروپیپتور استفاده کنید. جریان نمونه را کنترل کنید تا از صفحه خارج نشود.

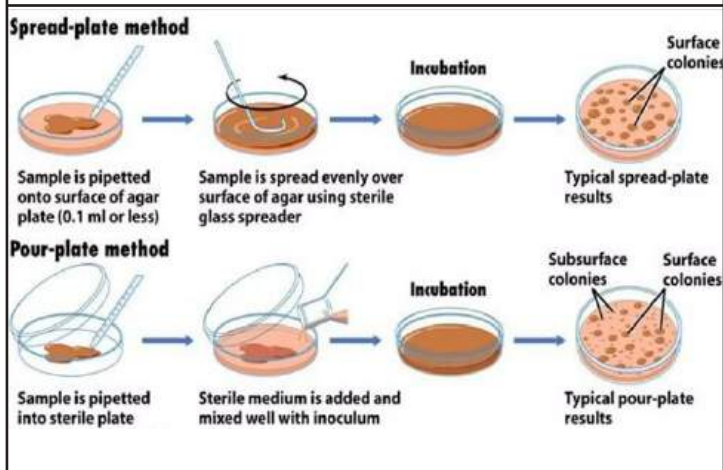
۵- میله شیشه‌ای یا میله فلزی نامیده می‌شود را در یک لیوان ۷۰ درصد (v/v) اتانول غوطه‌ور کنید.

احتیاط: هرگز یک پخش کننده داغ را در یک لیوان الکل فرو نکنید.



نتیجه مثال با استفاده از تکنیک صفحه پخش. «روش کوپاکابانا» برای قرار دادن مخلوط سلول‌های E. coli برای آزمایش غربالگری استفاده شد. در این مورد، محیط رشد (LB) حاوی X-Gal است،

بنابراین سلول‌هایی که آنزیم β -گالاکتوزیداز عملکردی را بیان می‌کنند، کلونی‌های آبی تشکیل می‌دهند درحالی که سلول‌هایی که جهش در ژن lacZ دارند و بنابراین قادر به بیان آنزیم β -گالاکتوزیداز عملکردی نیستند، کلونی‌های سفید تشکیل می‌دهند. اغلب به‌عنوان «صفحه نمایش آبی/سفید» نامیده می‌شود، دو نوع کلونی‌ها را می‌توان به راحتی از یکدیگر در یک پلیت متمایز کرد.



روش ب: پهن کردن با مهره‌های شیشه‌ای:

۱- در اطراف لبه پایین (نه درب) یک صفحه آگار با حداقل نام، تاریخ، نوع محیط رشد و نوع ارگانیسم که باید روی محیط قرار گیرد، برجسب بزنید.

۲- درب پلیت آگار را باز کنید و درب را با انگشت شست و اشاره در دست چپ خود نگه دارید. سپس لوله شیشه‌ای یا بطری حاوی مهره‌های شیشه‌ای از قبل استریل شده را باز کنید. با دست راست، لبه لوله یا بطری را با شعله استریل کنید و سپس با دقت ۱۰-۱۲ دانه شیشه‌ای استریل را روی یک صفحه آگار قرار دهید (شکل ۶). مهره‌ها را به آرامی از لوله یا بطری چند سانتی متر بالاتر از آگار بریزید تا مهره‌ها از ظرف پتری خارج نشوند.

۳- از مهره‌های شیشه‌ای با قطر ۴ میلی‌متر استفاده کنید. آن‌ها را در بطری‌های شیشه‌ای یا لوله‌های آزمایش در اتوکلاو در دمای ۱۲۱ درجه سانتیگراد در چرخه خشک (تنظیم جاذبه) به مدت ۳۰ دقیقه استریل کنید.

۴- یکی از مزایای استفاده از مهره‌ها به جای پخش کننده این است که برای شعله‌ور شدن مکرر نیازی به ظروف باز اتانول نیست.

کاربرد کشت سطحی:

کاربردها: ۱- برای تایپینگ باکتریوفاژ ۲- تست حساسیت به آنتی بیوتیک ۳- در تهیه آنتی ژن‌ها و واکسن‌های باکتریایی



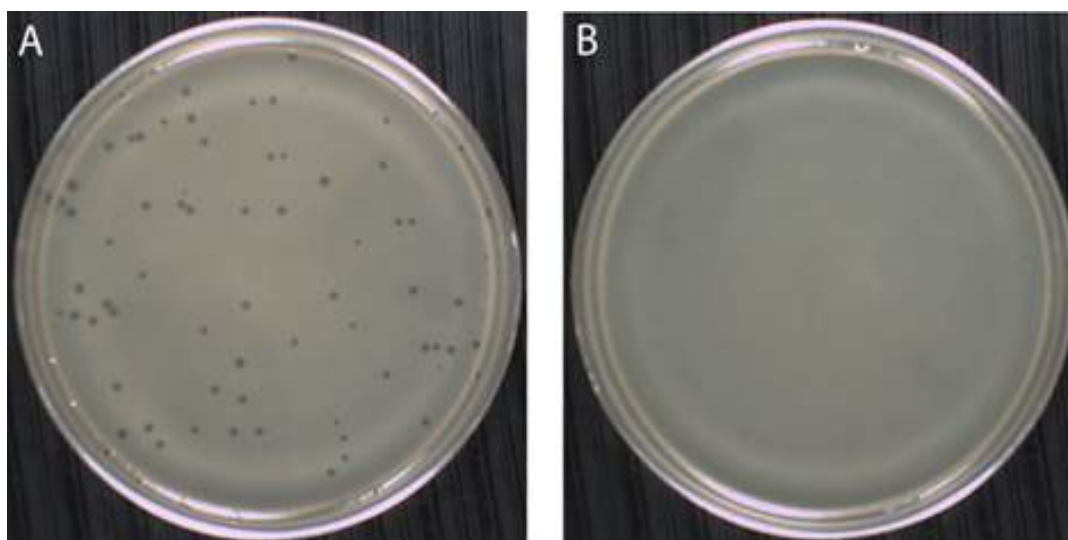
شکل ۶. تکنیک پلیت پهن با مهره‌های شیشه‌ای (روش کوپاکابانا). مهره‌های شیشه‌ای که در اتوکلاو از قبل استریل

شده‌اند روی سطح یک صفحه آگار که روی میز قرار دارد ریخته می‌شوند. حجم کمی از نمونه (۱۰۰ تا ۱۵۰ μ l) با استفاده از میکروپیپتور به‌طور بی‌حس به مرکز آگار توزیع می‌شود. با بسته شدن درب صفحه، از یک حرکت تکان دهنده افقی برای حرکت ملایم مهره‌ها به جلو و عقب در سراسر صفحه ۶ تا ۷ بار استفاده می‌شود و نمونه را پخش می‌کند. این عمل پس از چرخش صفحه ۶۰ درجه تکرار می‌شود. حرکت لرزش برای سومین بار پس از چرخش ۶۰ درجه دیگر تکرار می‌شود. هنگامی که نمونه به‌طور کامل در محیط آگار جذب شد، دانه‌ها در یک لیوان حاوی ۱۰ درصد سفید کننده ریخته می‌شوند. سپس صفحات برای انکوباسیون معکوس می‌شوند.

روش آگار دولایه:

تشکیل پلاک برای جداسازی و شمارش فاز (آزمایش پلاک)

این تکنیک معمولاً برای تشخیص و اندازه‌گیری باکتریوفاز یا ویروس‌ها باکتریایی که اندازه آن‌ها از ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر است، استفاده می‌شود. برای دیدن ذرات فاز جداگانه به میکروسکوپ الکترونی نیاز است. با این حال، وجود ذرات فاز عفونی را می‌توان به‌عنوان پلاک در یک صفحه آگار تشخیص داد (شکل ۷۸). فازها نمی‌توانند در خارج از سلول‌های باکتریایی میزبان خود تکثیر شوند، بنابراین انتشار و تشخیص نیاز به مخلوط کردن فازها و سلول‌های میزبان قبل از پوشش دارد. برای روش پوشش آگار نرم، حجم کمی، به‌طور کلی در محدوده ۵۰ الی ۲۰۰ الی، از یک تعلیق فاز به یک لوله حاوی حدود ۱۰۸ باکتری (سلول‌های میزبان) که به‌طور مساوی در ۲/۵-۳/۰ میلی‌لیتر آگار نیمه جامد (۰/۵ تا ۰/۷ درصد $[w/v]$)، از محیط کشت ذوب شده پراکنده می‌شوند، توزیع می‌شود. مخلوط حاصل روی سطح یک پلیت آگار مواد مغذی جامد (۱/۵ تا ۱/۹ درصد $[w/v]$) ریخته می‌شود. پلیت به اندازه کافی تکان داده شده است تا اطمینان حاصل شود که آگار رویی (top) کل سطح آگار زیرین (bottom) را پوشش می‌دهد. سپس صفحه روی یک سطح صاف قرار می‌گیرد تا لایه آگار بالا زمان سفت شدن داشته باشد، سپس می‌تواند در انکوباتور قرار گیرد.

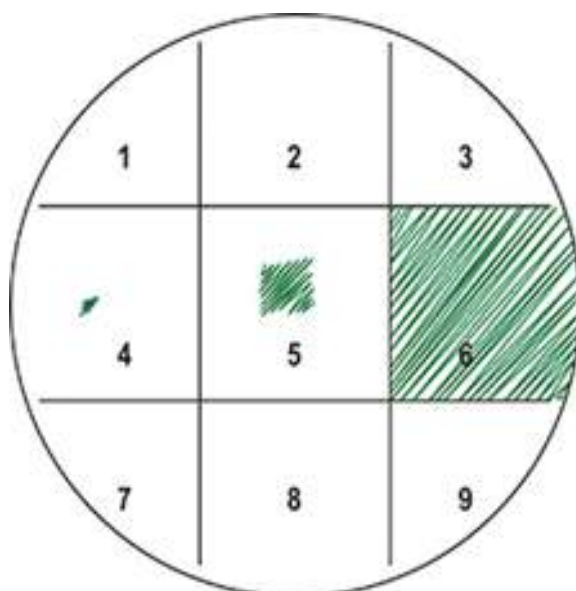


شکل ۷. تکنیک آگار دولایه برای جدا کردن و شمارش فاز براساس تشکیل پلاک‌ها (همچنین به‌عنوان آزمایش پلاک نامیده می‌شود) استفاده می‌شود. (الف) وجود فاز را می‌توان به‌عنوان مناطق پاکسازی یا پلاک‌ها در یک سوسپانسیون کلونی‌های باکتریایی که در آگار رویی رشد می‌کنند، تشخیص داد. فاز T۴ یک فاز dna دو رشته ای است که میزبان آن، E.coli را آلوده می‌کند و باعث می‌شود سلول‌های میزبان فاز نسل را لیز و آزاد کنند. پس از چندین دور عفونت و لیز سلول‌های E.coli در منطقه نزدیک اطراف سلول میزبان آلوده اصلی ناپدید می‌شوند و یک پلاک حاوی میلیاردها ذره فاز T۴ را ترک می‌کنند. فاز T۴ پلاک‌هایی تولید می‌کند که تقریباً ۱ میلی‌متر قطر دارند. در این آزمایش، ۲۰۰ الی ۵۰۰-۱۰۰ رقیق کردن یک $10^8 \times$ pfu/ml از فاز T۴ با حدود ۳۰۰ الی از سلول‌های شاخص E.coli مخلوط شد که به‌عنوان یک کشت نمایی در حال رشد و هوادهی در ۳۷ درجه سانتیگراد آماده شده بود. ره‌ر دو فاز و باکتری به یک لوله آگار رویی Enhanced haemolysis agar اضافه شدند، مخلوط شدند، سپس روی سطح یک صفحه آگار زیرین Enhanced haemolysis agar ریخته شدند. توجه داشته باشید که لازم نیست اجازه دهید فاز و باکتری‌ها قبل از کشت در این مورد جذب شوند. پس از اجازه دادن به آگار رویی برای سفت شدن بدون حرکت برای ۲۰ دقیقه، پلیت‌ها معکوس شدند و در ۳۷ درجه سانتیگراد برای ۲۴ ساعت انکوباسیون شدند. (ب) در غیاب ذرات فاز آلوده، رشد باکتری منجر به تعلیق یکدست سلول‌ها در آگار رویی می‌شود که در آن کلونی‌های مجزا قابل مشاهده نیستند. در عوض، یک چمن یکنواخت از سلول‌های باکتریایی، در این مورد E.coli در سراسر لایه آگار نرم شکل می‌گیرد.

روش صفحه کپی:

انتقال سلول‌ها برای جهش یافته‌های غربالگری و اگزوتروف‌ها

این تکنیک اجازه مقایسه رشد سلول در یک صفحه اولیه با صفحات ثانویه را می‌دهد و وسیله‌ای برای غربالگری سلول‌ها برای یک فنوتیپ قابل انتخاب ایجاد می‌کند.



Example of correct inoculation pattern:
Cell #4 = dab

Examples of incorrect inoculation patterns:
Cell #5 = patch
Cell #6 = completely filled

شکل ۸ آماده‌سازی پلیت اولیه با نمونه‌های باکتریایی. برای سازماندهی نمونه‌ها، پایین پلیت را می‌توان به یک شبکه و مربع‌های حاصل از آن شماره‌گذاری کرد. هر نمونه را می‌توان یک مربع در شبکه اختصاص داد. نمونه‌هایی از الگوهای تلقیح صحیح در مقابل نادرست نشان داده شده است. در حالت ایده آل، تعداد کمی از سلول‌ها با استفاده از یک ابزار تلقیح استریل به مرکز مربع منتقل می‌شوند (سلول شماره ۴). اشتباهات رایج تلقیح، مانند آن‌هایی که در سلول شماره ۵ («پچ») و سلول شماره ۶ («پر کردن») نشان داده شده است، منجر به رشد بیش از حد نمونه‌های باکتریایی پس از انکوباسیون می‌شود و در نتیجه مربع‌های مجاور را آلوده می‌کند.

نتیجه گیری: روش‌های کشت میکروبی شامل تعدادی از روش‌های بهینه شده است که همه آن‌ها نیاز به حفظ تکنیک در طول دست‌ورزی سلول‌ها دارند. پنج روش مختلف در این مقاله شرح داده شده است. اگرچه این تکنیک‌های کشت به‌طور معمول برای مطالعه باکتری‌ها و فاژ استفاده می‌شود، اما می‌توان آن‌ها را در کشت سلولی پستانداران و میکروارگانیسم‌های یوکاریوتی که معمولاً در ژنتیک مولکولی مانند مخمر (به‌عنوان مثال، *Saccharomyces cerevisiae*، *Candida*، *albicans*، *Schizosaccharomyces pombe*)، جلبک‌ها و پروتوزوها (به‌عنوان مثال، *Volvox*، *Chlamydomonas*، *Amoeba*، *Paramecium*) و نماتودها (به‌عنوان مثال *Caenorhabditis elegans*). همچنین تغییرات متعدد (و حتی پیچیده‌تر) هر روش کشت بسته به هدف تجربی یا ارگانیسم مورد مطالعه وجود دارد. بنابراین مهم است که نه تنها مناسب‌ترین تکنیک را برای یک آزمایش خاص یا میکروارگانیسم هدف انتخاب کنید بلکه روش را نیز متناسب کنید تا نتایج تجربی به‌طور مناسب به سوال یا مشکل تحقیق پاسخ دهد.



حامل‌های میکروبی دارورسان

ناقل‌های دارویی میکروبی:

ناقل‌های دارویی میکروبی ذرات ریز (معمولاً در نانومقیاس) هستند که از میکروب‌ها یا اجزای میکروبی برای حمل و رهاسازی داروها در بدن استفاده می‌کنند.

مزایای ناقل‌های دارویی میکروبی:

۱. هدف‌گیری خاص: می‌توان ناقل‌های دارویی میکروبی را برای هدف قرار دادن سلول‌ها یا بافت‌های خاص مهندسی کرد.
۲. سمیت کم: ناقل‌های دارویی میکروبی از مواد زیست‌سازگار ساخته می‌شوند و سمیت کمی دارند.
۳. توانایی حمل طیف وسیعی از داروها: می‌توان از ناقل‌های دارویی میکروبی برای حمل انواع مختلف داروها، از جمله داروهای ضد سرطانی، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ژن‌درمانی، استفاده کرد.
۴. قابلیت عبور از سد خونی مغزی: برخی از ناقل‌های دارویی میکروبی می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کرده و داروها را به مغز برسانند.
۵. تحریک سیستم ایمنی: برخی از ناقل‌های دارویی میکروبی می‌توانند سیستم ایمنی را برای مبارزه با سرطان یا عفونت تحریک کنند.

انواع ناقل‌های دارویی میکروبی:

- لیپوزوم‌ها: کیسه‌های کوچک و کروی هستند که از فسفولیپیدها تشکیل شده‌اند. می‌توان از لیپوزوم‌ها برای حمل داروهای محلول در آب و چربی استفاده کرد.
- نانوذرات: ذرات ریز جامد هستند که می‌توانند از مواد مختلفی مانند فلزات، پلیمرها و سرامیک‌ها

ساخته شوند. می‌توان از نانوذرات برای حمل داروهای محلول در چربی و آب استفاده کرد.

- **ویروس‌ها:** می‌توان از ویروس‌ها برای حمل و رهاسازی DNA و RNA در سلول‌ها استفاده کرد.
- **باکتری‌ها:** می‌توان از باکتری‌ها برای حمل و رهاسازی داروها در روده استفاده کرد.
- **میکروب‌های بی‌ضرر:** می‌توان از میکروب‌های بی‌ضرر مانند لاکتوباسیلوس (Lactobacillus) برای حمل داروها در روده استفاده کرد.

کاربردهای ناقل‌های دارویی میکروبی:

- **درمان سرطان:** می‌توان از ناقل‌های دارویی میکروبی برای حمل داروهای ضد سرطانی به‌طور مستقیم به تومورها استفاده کرد. این امر می‌تواند به کاهش عوارض جانبی درمان سرطان کمک کند.
- **درمان عفونت‌های باکتریایی:** می‌توان از ناقل‌های دارویی میکروبی برای حمل آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور مستقیم به محل عفونت استفاده کرد. این امر می‌تواند به افزایش اثربخشی درمان عفونت‌های باکتریایی کمک کند.
- **درمان بیماری‌های ژنتیکی:** می‌توان از ناقل‌های دارویی میکروبی برای حمل DNA و RNA به سلول‌ها برای درمان بیماری‌های ژنتیکی استفاده کرد.
- **واکسیناسیون:** می‌توان از ناقل‌های دارویی میکروبی برای حمل آنتی‌ژن‌ها به سیستم ایمنی برای تحریک پاسخ ایمنی استفاده کرد.

در دهه‌های اخیر، طراحی سیستم‌های انتقال دارو و ژن، به‌ویژه سیستم‌هایی که توانایی پاسخگویی به محرک‌های محیطی را دارند، توجه بسیاری از محققان در سراسر جهان را به خود جلب کرده است. این رشته میان‌رشته‌ای به دلیل پیچیدگی این سیستم‌های هدفمند و هوشمند، نیازمند مشارکت شیمیدانان، فیزیکدانان، مهندسان شیمی، زیست‌شناسان و پزشکان است. یکی از جذاب‌ترین رویکردها در این زمینه استفاده از نانوحامل‌های مبتنی بر باکتری است. باکتری‌ها موجودات تک سلولی ساده بدون هسته یا غشاء اندامک‌های محصور هستند. استفاده از عواملی که مشکوک هستند یا می‌دانند باعث بیماری‌های انسانی می‌شوند، با چرخاندن جدول‌ها و قرار

دادن آن‌ها برای درمان برخی بیماری‌ها، از نظر فکری رضایت‌بخش است. چندین گونه باکتری، به‌ویژه برخی از بی‌هوازی‌های اختیاری، مانند سالمونلا (*Salmonella* spp) و اشریشیا کلی (*Escherichia coli*)، به‌طور فعال بافت‌ها و اندام‌های خاص را هدف قرار می‌دهند. نسخه‌های مهندسی شده ژنتیکی باکتری‌های بی‌هوازی که پروتئین‌های خاصی را بیان می‌کنند، می‌توانند جذب افزایش یافته توسط سلول‌های پستانداران را نشان دهند و می‌توانند برای تحویل محموله‌های درمانی استفاده شوند. تکامل (Evolution) سیستم ایمنی پستانداران را طوری طراحی کرده است که به باکتری‌ها و اجزای آن‌ها با حساسیت فوق‌العاده پاسخ دهد، که اغلب بر اساس گیرنده‌های شبه Toll است. (TLR)ها نقش مهمی در شناسایی فلاژلین‌های باکتریایی و سایر مولکول‌های میکروبی دارند و این نقوش اغلب به‌عنوان جزئی از واکسن‌ها یا سیستم‌های کمکی استفاده می‌شوند. با این حال، استفاده از باکتری‌های زنده مهندسی شده در کاربردهای درمانی مملو از خطرات و دشواری است. نانوموادهای زنده مبتنی بر باکتری‌ها نه تنها می‌توانند خودشان عفونت ایجاد کنند، بلکه می‌توانند ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی را به سایر باکتری‌های ساکن بدن منتقل کنند. بنابراین باید مراقب بود که از عوارض جانبی ناخواسته در کاربرد باکتری‌های درمانی جلوگیری شود. در تحویل هدفمند، هدف اصلی تحویل داروها و محموله‌های درمانی مختلف به سلول‌های هدف است، یا برای ایجاد سمیت سلولی یا تغییر پروفایل‌های بیان ژن. پیشرفت‌های اخیر در ایمن‌سازی بر استفاده از واکسن‌های DNA و پپتیدهای چند ظرفیتی متمرکز شده است، اما این عوامل دارای چندین اشکال هستند، مانند فقدان یک فناوری تحویل کارآمد برای وارد کردن آن‌ها به داخل سلول‌ها. واکسن‌های پروتئین نوترکیب و DNA نیز دارای معایبی مانند ایمنی زایی پایین هستند. اثربخشی ناقل‌های ویروسی در انجام ایمن‌سازی باعث شده است که آن‌ها به‌عنوان اولین انتخاب برای القای پاسخ‌های لنفوسیت T در نظر گرفته شوند، اما طراحی یک سیستم تحویل بهینه مناسب واکسن ضروری است. امروزه پیشرفت‌های جدید در فناوری نانو منجر به استفاده از انواع نانوذرات برای انتقال محموله‌های مختلف به سلول‌ها برای کاربردهای تشخیصی، تصویربرداری و درمانی شده است. سلول‌های باکتریایی و اجزای آن‌ها حامل‌های بالقوه مفیدی برای انتقال اسیدهای نوکلئیک، آنتی ژن‌ها و برخی داروها هستند. اجزای باکتریایی را می‌توان ساختارهای بیومیمتیک یا با توانایی هدف‌گیری ذاتی یا توانایی مجهز شدن به لیگاندهای خاص هدف مورد نظر در نظر گرفت.



ویژگی‌های بیومیمتیک باکتری‌ها و توانایی آن‌ها برای شناسایی و تحریک سیستم ایمنی میزبان، یک مفهوم اساسی در ایمن‌سازی است. این ویژگی در مورد گونه‌های مهاجم روده مانند لیستریا مونوسیتوژنز (*Listeria monocytogenes*) و یرسینیا سودوتوبرکلوزیس که می‌توانند از طریق سطوح مخاطی واکسینه شوند برجسته شده است.

تحویل دارو یک حوزه تحقیقاتی به سرعت در حال رشد است که با انگیزه انقلاب نانو تکنولوژی، ایده آل پزشکی شخصی و تمایل به کاهش عوارض جانبی داروهای سمی ضد سرطان انجام می‌شود. در میان مجموعه‌ای گنج‌کننده از نانو ساختارها و نانوحامل‌های مختلف، نمونه‌هایی که اساساً از زیست‌شناسی الهام گرفته‌اند و از منابع طبیعی مشتق شده‌اند، ترجیح داده می‌شوند. تحویل واکسن نیز یکی از حوزه‌های فعال تحقیقاتی در این زمینه است. سلول‌های باکتریایی و اجزای آن‌ها که برای دارورسانی استفاده شده‌اند، شامل لایه کریستالی سطح سلولی معروف به «لایه S»، ارواح باکتریایی (*bacterial ghost/BG*)، وزیکول‌های غشای خارجی باکتری، و محصولات یا مشتقات باکتریایی (مانند هاگ‌ها، پلیمرها، و نانوذرات مغناطیسی) هستند. با توجه به منشأ این اجزا از میکروارگانیسم‌های بالقوه بیماری‌زا، جای تعجب نیست که آن‌ها برای واکسن‌ها و ایمن‌سازی استفاده شده‌اند. بررسی حاضر به‌طور انتقادی کاربردهای آن‌ها را با تمرکز بر مزایای آن‌ها برای تحویل داروها، ژن‌ها و واکسن‌ها خلاصه می‌کند.

لایه S باکتریایی تقریباً در تمام باستان‌ها و بسیاری از گونه‌های باکتری به‌عنوان یک پوشش سطح سلول عمل می‌کند. بسته به گونه از پروتئین‌ها یا گلیکوپروتئین‌ها ساخته شده است. ویژگی‌های مفید لایه S، مانند خودآرایی، نظم ساختاری، پایداری مکانیکی و اسمزی، ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی قابل پیش‌بینی، منجر به بهره‌برداری از آن در بسیاری از سیستم‌های دارورسانی شده است. حامل‌های حاوی Slayer کاربردهایی برای تحویل ایمونوژن‌ها و واکسن‌ها و به‌عنوان پلتفرم‌هایی برای هدف قرار دادن محموله‌های درمانی بیولوژیکی پیدا کرده‌اند. علاوه بر این، لایه‌های S به دلیل ساختار مولکولی قابل تنظیم و قابلیت تبلور مجدد، برای برخی از رویکردهای امیدوارکننده مانند مهندسی ابرمولکولی مفید هستند. الگوی یکنواخت روی سطح آن‌ها، مورفولوژی منحصر به فرد آن‌ها و وجود گروه‌های عاملی، آن‌ها را به بیوپلیمرهای مفیدی تبدیل می‌کند که می‌توانند نقش مهمی در کاربردهای بیوتکنولوژی مانند ماتریس‌های طراح، غشاهای اولترافیلتراسیون متخلخل و بسترهایی برای تثبیت ترکیبات فعال ایفا کنند.



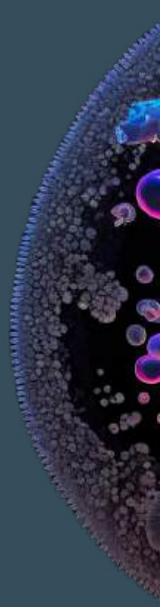
شیخ باکتریایی یک پاکت (غشا) خالی غیردنا توره است که از باکتری‌های گرم منفی منشأ می‌گیرد. «BG»ها فاقد تمام محتویات سیتوپلاسمی باکتری‌ها هستند، اما همچنان مورفولوژی سلولی کلی خود را حفظ کرده و حفظ می‌کنند و شامل تمام ساختارهای سطح سلولی اصلی هستند. «BG»ها همچنین ظرفیت بارگیری بالایی دارند که آن‌ها را به یک رویکرد امیدوارکننده برای طراحی واکسن‌های چند ظرفیتی جدید تبدیل می‌کند. علاوه بر این، لیز باکتری‌های گرم منفی با واسطه پروتئین PhiX174 منجر به از بین رفتن سیتوپلاسم و همچنین بیشتر فعالیت‌های آنزیمی می‌شود. در سال‌های اخیر، «BG»ها به‌عنوان حامل‌های غیرزنده اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها/آنتی‌ژن‌ها، داروها و محموله‌های محلول مورد توجه فزاینده‌ای قرار گرفته‌اند. مزایای اصلی استفاده از BGs به‌عنوان حامل این است که برای جلوگیری از احتمال عفونت به هیچ شرایط دنا توره‌ای نیاز نیست و بنابراین توانایی آن‌ها برای

تحریک پاسخ ایمنی به اندازه باکتری‌های زنده قوی است. «BG»ها در تحریک سیستم ایمنی بدن عالی هستند و خواص کمکی ذاتی را نشان می‌دهند. به‌عنوان مثال، BGs از *Pantoea cypripedii* به‌عنوان سیستم‌های تحویل آفت‌کش جدید حاوی قارچ‌کش چربی دوست، تبوکونازول، استفاده شده است. این ترکیب به دلیل ماندگاری در برابر شسته شدن با بارندگی و فعالیت زیاد آن در برابر عوامل بیماری‌زای گیاهان کشاورزی مفید است. به‌طور کلی ساختارهای حلقه آلی می‌توانند به بهترین وجه به غشای BG متصل شوند، که با بارگذاری BGs با رسوراترول نشان داده شد و نشان داد که این ساختار می‌تواند از آزاد شدن اکسید نیتریک از ماکروفاژهای RAW۲۶۴،۷ ناشی از خود BG جلوگیری کند. رسوراترول بارگذاری شده ده برابر کارآمدتر از رسوراترول رایگان بود. وزیکول‌های غشای بیرونی، حباب‌های غشایی دولایه لیپیدی کروی هستند که توسط فرایند ترشحی تاولی (ویزیکولی) از برخی باکتری‌های گرم منفی تولید می‌شوند که حاوی نشانگرهای بیماری‌زا و فاکتورهای حدت (ویرولانسن) هستند «OMV»ها حاوی پروتئین‌های غشای باکتریایی و همچنین مقداری مواد ژنومی هستند. وسایل نقلیه مبتنی بر OMV مانند VSSP را می‌توان برای اهداف درمانی و تولید واکسن استفاده کرد.

اندوسپورهای باکتریایی سیستم انتقال دیگری هستند که اخیراً برای تحویل پروتئین‌های درمانی، داروهای ضد سرطان، ژن‌های سیتوتوکسیک و به‌عنوان ناقل‌هایی با پتانسیل بالا برای ژن‌درمانی استفاده شده‌اند.

بیوسنتز پلیمرهای طبیعی توسط باکتری‌ها مواد جدیدی را برای کاربردهای پزشکی ایجاد کرده است. پلیمرهای مختلفی را می‌توان از باکتری‌ها جدا کرد، مانند پلی ساکاریدها، پلی آمیدها یعنی پلی، پلی اکسواسترها یا اکسواسترها یعنی پلی هیدروکسی آلکانوات‌ها، پلی استرها و پلی انیدریدهای معدنی و همه با موفقیت برای سیستم‌های دارورسانی و آزادسازی کنترل شده محموله آزمایش شده‌اند. به‌طور کلی، این پلتفرم‌های پلیمری می‌توانند توزیع دارو و تعامل با سایت‌های هدف خود را بهبود بخشند.

باکتری‌های مغناطیسی که در دهه ۱۹۷۰ توسط ریچارد پی بلیک‌مور در موسسه اقیانوس شناسی وودز هول کشف شد، جهت‌گیری‌هایی را در امتداد جهت خطوط میدان مغناطیسی زمین می‌گیرند. این توانایی از اندامک‌های درون سلولی منحصربه‌فردی به نام مگنتوزوم گرفته شده است که حاوی کریستال‌های نانومتری از مواد معدنی آهن‌دار مغناطیسی است. این مگنتوزوم‌ها را می‌توان جدا کرد و به‌عنوان نانوذرات مغناطیسی طبیعی استفاده کرد و به‌عنوان نانوحامل‌های قوی در داروها، انتقال ژن و ترانوستیک‌ها استفاده شده است.



بیولیچینگ و بیوماینینگ



در طول قرن گذشته، به موازات رشد فعالیت‌های اقتصادی، بهره‌برداری از منابع مادی به شدت رشد کرده است. در حال حاضر، طبق آخرین آمارهای موجود، در اقتصاد کشورهای غربی حدود ۲۰ تا ۴۰ تن مواد خام به ازای هر نفر در سال استفاده می‌شود. نه تنها جوامع بشری از مواد با سرعت بیشتری استفاده می‌کنند، بلکه تنوع فزاینده‌ای از مواد نیز وجود داشته و دارد. در حالی که نرخ بالای مصرف مواد بی‌شک به استانداردهای بالای زندگی در بخش‌های بزرگی از جهان کمک کرده است، توان عملیاتی عظیم آن‌ها همچنین سؤالاتی را در رابطه با پایداری استفاده فعلی ایجاد کرده است. تعدادی از محققان به خطرات کاهش ذخایر محدود منابع با عیار بالا اشاره کرده‌اند. در نهایت، تقریباً همه مواد به محیط باز می‌گردند و در نتیجه جریان‌هایی از مواد ایجاد می‌کنند که به‌طور بالقوه برای محیط زیست مضر هستند.

بیولیچینگ چیست؟

بیولیچینگ یک فناوری ساده و موثر برای استخراج فلزات از کانی‌های با عیار پایین و کنسانتره‌های معدنی است. بازیافت فلزات از کانی‌های سولفیدی براساس فعالیت باکتری‌های کمولیتوتروف، عمدتاً *Acidithiobacillus ferrooxidans* و *Thiobacillus thiooxidans* است که سولفیدهای فلزی نامحلول را به سولفات‌های فلزی محلول تبدیل می‌کنند. کانه‌ها و کانی‌های غیر سولفیدی را می‌توان توسط باکتری‌های هتروتروف و قارچ‌ها تصفیه کرد. در این موارد استخراج فلز به دلیل تولید اسیدهای آلی و ترکیبات شلاته کننده و کمپلکس کننده است که در محیط دفع می‌شود. در حال حاضر بیولیچینگ برای بازیابی مس، اورانیوم و طلا استفاده می‌شود و تکنیک‌های اصلی مورد استفاده عبارتند از *heap, dump* و *in situ leaching*. لیچینگ تانک برای تصفیه سنگ معدن طلای نسوز انجام می‌شود. بیولیچینگ همچنین پتانسیلی برای بازیافت فلزات و سم‌زدایی از محصولات زائد صنعتی، لجن فاضلاب و خاک آلوده به فلزات سنگین دارد.

روش‌های لیچینگ میکروبی به‌طور فزاینده‌ای برای بازیافت فلزات از سنگ معدن و کنسانتره‌های با عیار پایین استفاده می‌شوند که نمی‌توانند با روش‌های مرسوم از نظر اقتصادی پردازش شوند. مانند بسیاری از فرایندهای بیوتکنولوژیکی، چنین روش‌هایی ممکن است از دوران ماقبل تاریخ مورد استفاده قرار گرفته باشند و احتمالاً یونانی‌ها و رومی‌ها بیش از ۲۰۰۰ سال پیش مس را از آب معدن استخراج می‌کردند. با این حال، تنها حدود ۵۰ سال است که مشخص شده است که باکتری‌ها به‌طور عمده مسئول غنی‌سازی فلزات در آب از ذخایر سنگ معدن و معادن هستند. فرایند انحلال‌سازی بیولیچینگ نامیده می‌شود و در طبیعت هر جا که شرایط مناسب برای رشد میکروارگانیسم‌های بیولیچینگ موجود در همه‌جا پیدا شود، اتفاق می‌افتد.



بیومینینگ

بیومینینگ استخراج فلزات خاص از سنگ معدن آن‌ها از طریق روش‌های بیولوژیکی، معمولاً میکروارگانیسم‌ها است. بیومینینگ در دو مرحله انجام می‌شود که اغلب به آن‌ها بیولیچینگ و اکسیداسیون زیستی می‌گویند. بیولیچینگ معمولاً به فناوری استخراج زیستی که برای فلزات اساسی اعمال می‌شود، اشاره دارد. درحالی‌که، اکسیداسیون زیستی به‌طور معمول برای سنگ معدن و کنسانتره طلا نسوز سولفیدی اعمال می‌شود. اگرچه این یک تکنیک جدید است که توسط شرکت معدنی برای استخراج مواد معدنی معادل مس، اورانیوم و طلا از سنگ معدن آن‌ها استفاده می‌شود، اما امروزه، بیومینینگ جایگاه فزاینده‌ای را در میان علوم کاربردی معدنی موجود اشغال می‌کند. روش‌های استخراج زیستی مقرون‌به‌صرفه، غیرسمی، مؤثر هستند. با استفاده از بیوتکنولوژی، کارایی بیومینینگ را می‌توان با کمک میکروارگانیسم‌های اصلاح‌شده ژنتیکی نیز افزایش داد.

تاریخچه بیولیچینگ

سوابق تاریخی نشان می‌دهد که این روند از زمان‌های قدیم به‌طور تجربی مورد بهره‌برداری قرار گرفته است، اما بدون هیچ‌گونه شناختی از سهم بیولوژیکی در فرایند معدنچیان به سادگی اشاره کردند که آبیاری انبوهی از سنگ معدن سولفیدی یا باطله سنگ معدن حاوی مس با گذشت زمان منجر به استخراج مس شد که می‌توان آن را از محلول به صورت مس بازیابی کرد.

تا اواسط قرن بیستم شواهد قانع‌کننده‌ای به دست آمد که نشان می‌داد میکروب‌ها شرکت‌کنندگان فعال در شست‌وشوی مس و برخی فلزات دیگر از سنگ معدن بودند. سابقه استفاده از این تکنولوژی به سال‌های ۱۹۵۰ برمی‌گردد. توسعه این روش در دنیا به حدی بوده که امروزه بیش از ۲۰ درصد استخراج مس به روش میکروبی است. این تکنیک در بسیاری دیگر از کشورها مانند استرالیا، کانادا، چین، پرو، ایران و مناطق دیگر استفاده



می‌شود. این تکنیک‌ها اغلب موثرتر از کاربردهای سنتی است و حتی می‌توان از آن‌ها برای تمیز کردن باطله‌های معدن استفاده کرد. بیولیچینگ اورانیوم در قدیم به کار می‌آمد. امروزه به دلیل کاهش نرخ اورانیوم کاربرد آن کمتر شده است. اولین شواهد مستقیم از دخالت باکتری در تولید زهکشی معدن اسیدی AMD (زه‌آب اسیدی معادن) از اکسیداسیون پیریت در درزهای ذخایر ذغال سنگ قیر در برخی تحقیقات به دست آمد. مشکل AMD مرتبط با معادن زغال سنگ قیر بود. در سال ۱۹۴۷، کولمر و هینکل به این نتیجه رسیدند که اکسیداسیون آهن در AMD از نظر میکروبی ارتقا یافته است. در سال ۱۹۵۰ کولمر و همکاران، یک باکتری اسیدوفیل و اتوتروف اکسیدکننده آهن را از معدن زغال سنگ قیر AMD جدا کردند. فیزیولوژی آهن اکسیدکننده آن با جزئیات بیشتر توسط تمپل و کولمر مورد مطالعه قرار گرفت که پس از آن، این ارگانیسم را نامگذاری کردند. تیوباسیلوس باکتری‌ای است که بعدها توسط کلی و وود، به اسیدی‌تیوباسیلوس تغییر نام داد. لیتن و همکاران یک اکسیدکننده آهن اسیدوفیل و اتوتروف را جدا کردند که آن را (*Acidithiobacillus ferrooxidans*) نامیدند زیرا برخلاف *Acidithiobacillus ferrooxidans*، در آزمایشات خود گوگرد عنصری را اکسید نکرد.

میکروارگانیسم‌های دخیل در بیولیچینگ:

۱- تیوباسیلوس‌ها (*Thiobacillus*):

فعال‌ترین باکتری در بیولیچینگ متعلق به جنس تیوباسیلوس است. این‌ها میله‌های گرم منفی و بدون اسپور هستند که در شرایط هوازی رشد می‌کنند. اکثر تیوباسیل‌ها گونه‌های کمولیتواتوتروف هستند که از دی اکسید کربن اتمسفر به عنوان منبع کربن خود برای سنتز مواد سلولی جدید استفاده می‌کنند. انرژی از اکسیداسیون ترکیبات گوگرد احیا شده یا تا حدی احیا شده، از جمله سولفیدها، گوگرد عنصری و تیوسولفات به دست می‌آید که محصول نهایی اکسیداسیون سولفات است. شست‌وشوی باکتری در محیط اسیدی در مقادیر pH بین ۱٫۵ تا ۳ انجام می‌شود که در آن بیشتر یون‌های فلزی در محلول باقی می‌مانند. بنابراین گونه‌های اسیدوفیل *Thiobacillus ferrooxidans* و *T. thiooxidans* از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. سایر تیوباسیل‌ها نیز قادر به اکسید کردن گوگرد و سولفید هستند، اما آن‌ها فقط در مقادیر pH بالاتری رشد می‌کنند که در آن یون‌های فلزی در محلول باقی نمی‌مانند.

T. thiooxidans که در سال ۱۹۲۲ توسط Waksman و Joffe جدا شد، به دلیل اکسیداسیون سریع گوگرد عنصری معروف است. سایر ترکیبات گوگرد تا حدی احیا شده نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند و اسید سولفوریک تولید می‌شود و pH محیط را به ۱٫۵ تا ۱ حتی پایین‌تر کاهش می‌دهد. تولید شدید اسید سولفوریک منجر به تجزیه سریع سنگ‌ها می‌شود به طوری که ترکیبات فلزی محلول در اسید می‌توانند به عنوان سولفات به محلول منتقل شوند.

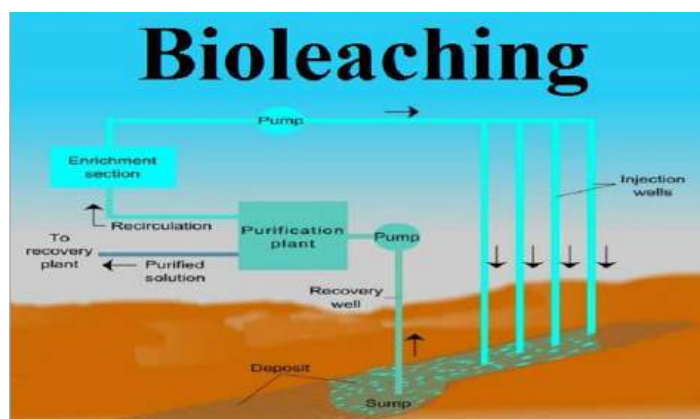
با این حال، مهم‌ترین نقش در شست‌وشوی باکتری‌ها توسط *T. ferrooxidans* ایفا می‌شود. این باکتری اولین بار در سال ۱۹۴۷ توسط کولمر و هینکل از زهکشی (نمونه برداری) معدن زغال سنگ اسیدی جدا شد. از نظر مورفولوژیکی سلول‌ها با *T. thiooxidans* یکسان هستند، اما با روند بسیار کندتر اکسیداسیون گوگرد عنصری با دومی متفاوت هستند. تفاوت *T. ferrooxidans* با سایر تیوباسیل‌ها به این دلیل است که علاوه بر دریافت انرژی از اکسیداسیون ترکیبات گوگرد کاهش یافته، آهن فرو می‌تواند به عنوان یک اهداکننده الکترون استفاده شود. در غیاب اکسیژن، *T. ferrooxidans* همچنان قادر به رشد در ترکیبات گوگرد معدنی احیا شده با استفاده از آهن فریک به عنوان یک گیرنده الکترون جایگزین است. یک نمای کلی عالی از دانش فعلی این گونه توسط Leduc و Ferroni ارائه شده است.

آهن فرو، گوگرد عنصری و سولفیدهای فلزی رشد می‌کند. در شرایط بی‌هوایی از گوگرد عنصری به عنوان گیرنده الکترون استفاده می‌شود و به H_2S کاهش می‌یابد. اعضای جنس سولفولوبوس باکتری‌های هوایی، کمولیتوتروف اختیاری هستند که آهن فرو، گوگرد عنصری و کانی‌های سولفیدی را اکسید می‌کنند. همان ترکیبات به عنوان منبع انرژی توسط *Sulfobacillus thermosulfidooxidans*، یک باکتری خودتروف اختیاری اسپورساز استفاده می‌شود. با این حال، رشد فقط در حضور عصاره مخمر رخ می‌دهد.

۴- میکروارگانیسم‌های هتروتروف:

باکتری‌ها و قارچ‌های هتروتروف که برای رشد و تامین انرژی به مکمل‌های آلی نیاز دارند، ممکن است در شست‌وشوی فلزات نقش داشته باشند. همانطور که در مورد شست‌وشوی منگنز، حل شدن فلز ممکن است به دلیل احیای آنزیمی ترکیبات فلزی بسیار اکسید شده باشد یا توسط تولید اسیدهای آلی (مانند اسید لاکتیک، اسید اگزالیک، اسید سیتریک، اسید گلوکونیک) و توسط ترکیباتی با حداقل دو گروه واکنشگر آبدوست (مانند مشتقات فنل) که در محیط کشت دفع می‌شوند و فلزات سنگین را با جابجایی مستقیم یون‌های فلزی از زمینه سنگ معدن توسط یون‌های هیدروژن و با تشکیل کمپلکس‌ها و کلات‌های فلزی محلول حل می‌کنند. میکروارگانیسم‌های هتروتروف هیچ سودی از شسته شدن فلز ندارند. در بین باکتری‌ها، اعضای سرده *Bacillus* در حل شدن فلزات موثرتر هستند و با توجه به قارچ‌ها، جنس‌های *Aspergillus* و *Penicillium* از مهم‌ترین آن‌ها هستند.

فلزات دخیل در این فرایند عبارتند از: طلا-مس-نقره-کبالت-اورانیوم-روی-نیکل



دو گونه جدید از تیوباسیل‌های اسیدوفیل توسط هوبر و استتر توصیف شده اند: *T. prosperus* نشان دهنده گروه جدیدی از باکتری‌های متحرک فلزی متحمل هالتور است. *Thiobacillus cuprinus* یک باکتری کمولیتوتوتروف اختیاری است که سولفیدهای فلز را اکسید می‌کند. این میکروارگانیسم ترجیحاً مس را از کالکوپیریت استخراج می‌کند. به دلیل ویژگی‌های فیزیولوژیکی هر دو سویه ممکن است پتانسیل خاصی در بیولیچینگ داشته باشند.

۲- لپتواسپیریلیوم (*Leptospirillum*):

Leptospirillum ferrooxidans یکی دیگر از باکتری‌های اکسید کننده آهن، کمولیتوتروف اسیدوفیل است که برای اولین بار توسط مارکوسیان از آب‌های معدن در ارمنستان جدا شد. این میکروارگانیسم مقادیر pH کمتر و غلظت‌های بالاتر اورانیوم، مولیبدن و نقره را نسبت به *T. ferrooxidans* تحمل می‌کند، اما نسبت به مس حساس‌تر است و قادر به اکسید کردن گوگرد یا ترکیبات گوگردی نیست؛ بنابراین *L. Ferrooxidans* به خودی خود نمی‌تواند به سولفیدهای معدنی حمله کند. این کار را فقط می‌توان همراه با *T. ferrooxidans* یا *T. thiooxidans* انجام دهد.

T. ferrooxidans، *T. thiooxidans* و *L. ferrooxidans* باکتری‌های مزوفیل هستند که در دمای ۲۵ تا ۳۵ درجه سانتیگراد بهترین رشد را دارند.

۳- باکتری‌های ترموفیلوس (*Thermophilic bacteria*):

باکتری‌های تیوباسیل‌مانند، به اصطلاح *Th-bacteria*، باکتری‌های گرمادوست نسبتاً خوبی هستند و روی پیریت، پنتلاندیت و کالکوپیریت در دمایی در محدوده ۵۰ درجه سانتیگراد رشد می‌کنند. آهن فرو به عنوان منبع انرژی استفاده می‌شود، اما رشد تنها در حضور عصاره مخمر مشاهده می‌شود. باکتری‌های بسیار گرما دوست که در دمای بالای ۶۰ درجه سانتیگراد رشد می‌کردند توسط بریرلی، نوریس، کاراویکو و همکارانشان جدا شدند *Acidianus brierleyi*، که قبلاً با جنس *Sulfolobus* همراه بود، یک آرکئون کمولیتوتوتروف، اختیاری هوایی، بسیار اسید دوست است که روی



کاربردهای بیولیچینگ

در طول ۲۰ سال گذشته، فرایندهای تجاری با استفاده از میکروارگانیسم‌ها برای بازیابی مواد معدنی، از شست‌وشوی نسبتاً کنترل‌نشده دیپوی مس به اکسیداسیون معدنی و شست‌وشو در توده‌های زیستی طراحی‌شده برای اکسیداسیون سنگ‌های نسوز طلا و برای بازیافت مس، پیشرفت کرده‌اند. همچنین در این مدت زمان، بیولیچینگ مخزن همزن برای بازیافت کبالت و برای اکسیداسیون زیستی سنگ معدن طلای نسوز تجاری شده است. بیولیچینگ کالکوپیریت در مخازن همزن در آستانه تجاری‌سازی است. کاربردهای تجاری بیوهیدرومتالورژی به دلیل اقتصاد فرایند مطلوب و در برخی موارد کاهش مشکلات زیست محیطی در مقایسه با فرایندهای مرسوم بازیافت فلز مانند ذوب پیشرفت کرده است. توسعه فرایند شامل شناخت اهمیت هوادهی توده‌های زیستی و بهبود در طراحی و عملکرد راکتور مخزن همزن است. همزمان، دانش میکروارگانیسم‌های کلیدی درگیر در این فرایندها، به کمک پیشرفت‌های زیست‌شناسی مولکولی برای توصیف جمعیت‌های میکروبی، پیشرفت کرده است.

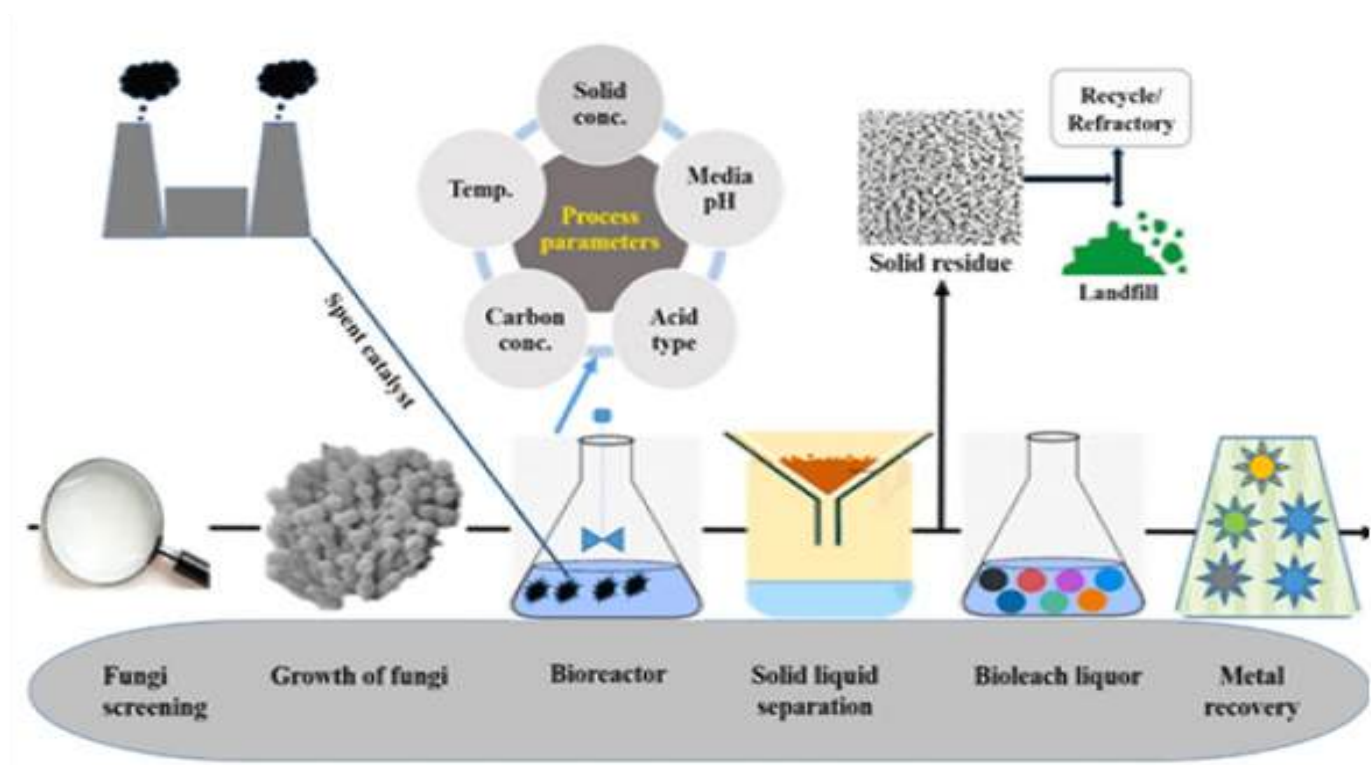
روش‌های مختلف بیولیچینگ

بازیافت فلزات گرانبها از زباله‌های جامد از طریق بیولیچینگ در سال‌های اخیر به یک کانون تحقیقاتی تبدیل شده است. بنابراین در این مطالعه، استراتژی‌های مختلفی مانند لیچینگ شیمیایی اسید سولفوریک و بیولیچینگ مخلوط کنسرسیوم برای استخراج مس از لجن آبکاری حاوی مس اتخاذ شد. نتایج نشان داد که در مقایسه با لیچینگ شیمیایی، بیولیچینگ عملکرد بسیار بهتری از خود نشان داد. در واقع، راندمان بیولیچینگ مس در هفتمین روز به ۹۴٫۳ درصد رسید (۲۱٫۱ درصد بیشتر از لیچینگ شیمیایی). نتایج همچنین نشان داد که فرایند بیولیچینگ مکانیسم‌ها و واکنش‌های بیشتری نسبت به لیچینگ شیمیایی دارد. آزمایش‌های SEM و EDX نشان داد که مورفولوژی سطح لجن پس از بیولیچینگ به طور معنی‌داری تغییر کرد و مقدار ناچیزی مس در بقایای شسته‌شده باقی ماند. علاوه بر این، بقایای شسته شده آزمایش سمی لیچینگ مشخصه را پشت سر گذاشتند و بنابراین می‌توانند به عنوان مواد اولیه غیر خطرناک برای صنعت ساختمان در نظر گرفته شوند. از این رو، اتخاذ یک فرایند لیچینگ کنسرسیومی مختلط برای استخراج مس از لجن آبکاری حاوی مس نه تنها به طور قابل توجهی آلودگی زیست محیطی را کاهش می‌دهد، بلکه از منابع فلزی نیز به طور موثرتری استفاده می‌کند.

بیولیچینگ برخلاف لیچینگ سنتی در دهه‌های اخیر به دلیل پتانسیل آن در شست‌وشوی مواد معدنی در مقیاس آزمایشگاهی و عمدتاً به دلیل کاربردهای صنعتی آن به یک جایگزین جذاب تبدیل شده است. عملیات صنعتی که برای شست‌وشوی سولفیدهای مس

اعمال می شود، تشکیل انبوهی از مواد را در نظر می گیرد که باید شسته شوند. لیچینگ سنتی نیاز به آماده سازی سنگ معدن و در درجه اول کاهش اندازه، برای به حداکثر رساندن برهمکنش مواد معدنی و آبشویی و قرار دادن یک پایه غیرقابل نفوذ برای جلوگیری از، از دست دادن لیچ و آلودگی بدنه های آبی دارد. میکروارگانیسم هایی که از عناصر معدنی (مانند گوگرد و آهن) تغذیه می کنند، ذرات فلزی مورد نظر را جدا می کنند. به عبارت دیگر باکتری ها سنگ را حل می کنند و آن را به محلولی تبدیل می کنند که توسط سیستمی از لوله ها در پایه پشته یا شیب جمع آوری می شود. انحلال مواد معدنی محصول اکسیداسیون انجام شده توسط باکتری ها از ترکیبات معدنی موجود در آن ها است و این ظرفیت متابولیکی باکتری ها همان چیزی است که اجازه می دهد که فلز مس را از محلول سولفات در مراحل کلاسیک بازیافت کرد. تنوع میکروارگانیسم های مورد استفاده در بیولیچینگ به عوامل مختلفی مانند ماده معدنی مورد شست و شو یا شرایط عملیاتی مانند pH یا دما بستگی دارد. فرایند بیولیچینگ در کپه ها (شکل ۱ را ببینید) یا در زباله ها شامل انواع مختلفی از فرایندهای فرعی فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی است که از جمله آن ها می توان به مطالعه جریان محلول، جریان گاز، جریان گرما، انتقال انتشار و دینامیک جمعیت میکروبی اشاره کرد.

در واقع بیولیچینگ تکنیکی است که فلزات را در یک محیط آبی از طریق باکتری هایی که مواد معدنی را به مقدار بیشتری نسبت به روش های معمولی آزاد می کنند، حل می کند، که می تواند از طریق اثر مستقیم بر روی ماده معدنی یا از طریق اکسیداسیون یک یون شسته شود، که گاهی اوقات به عنوان اکسید کننده عمل می کند. از کانی مورد نظر انواع مختلفی از باکتری ها وجود دارد، از جمله آن هایی که می توانند گوگرد را به اسید سولفوریک و آرسنیک را به گونه ای که برای انسان بی ضرر است اکسید کنند (که در کنار کاهش هزینه های تولید، شاخص های گوگرد و آرسنیک آزاد شده در محیط را کاهش می دهد). این فناوری به دلیل هزینه های عملیاتی پایین دارای یک سری مزیت های اقتصادی است، در حالی که در سطح زیست محیطی هیچ گونه گاز یا گرد و غبار و کنسانتره هایی که دارای سطوح بالایی از فلزات هستند (مانند روی، آرسنیک، گوگرد یا سایر فلزات سنگین دیگر) منتشر نمی شود. حاصل از فرایندهای ذوب مس) قابل درمان است.



مشکلات و چالش‌های بیولیچینگ

انباشت باطله معدن در زمین یک چالش جدی زیست محیطی است. اهمیت بازیافت فلزات سنگین، همراه با مزایای اقتصادی فلزات گرانبها و پایه، انگیزه‌ای قوی برای توسعه روش‌های پایدار برای بازیابی فلزات از باطله است. در حال حاضر، محققان در تلاش برای بهبود کارایی بازیابی فلزات از باطله با استفاده از بیولیچینگ، روشی پایدارتر در مقایسه با روش‌های سنتی هستند. این کار، وضعیت تحقیقاتی استفاده از فناوری‌های لیچینگ بیولوژیکی برای بازیابی فلزات سنگین از باطله بررسی شد. علاوه بر این، R² ۰.۵۷ CiteSpace برای تجزیه و تحلیل بصری کلمات کلیدی مطالعات مربوطه در مورد شست‌وشوی بیولوژیکی باطله استفاده شد تا به‌طور شهودی کانون‌های تحقیقاتی فعلی را ایجاد کند. ما دریافتیم که تحقیقات کنونی پیشرفت‌های اخیر را در زمینه عوامل مؤثر و داده‌های ژنتیکی میکروبی انجام داده‌اند، و همچنین نوآوری‌هایی در رابطه با بهبود میزان شست‌وشوی فلزات توسط لیچینگ بیولوژیکی همراه با سایر فناوری‌ها انجام شده است. این امر برای توسعه فناوری‌های بیولیچینگ و تولید صنعتی فلزات سنگین در باطله‌ها اهمیت زیادی دارد. در نهایت، چالش‌ها و فرصت‌های بیولیچینگ، رهنمودهایی را برای تحقیقات بیشتر توسط جامعه علمی فراهم می‌کند.

تحولات سریع اجتماعی و صنعتی منجر به افزایش تقاضا برای فلزات شده است. در نتیجه توسعه سریع صنعتی همراه با افزایش بهره‌برداری از مقادیر زیادی از منابع معدنی، آلودگی زیست محیطی باطله‌ها با سرعت نگران‌کننده‌ای در حال گسترش است. اثرات زیست محیطی باطله‌ها در نهایت به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم سلامت انسان را تهدید می‌کند. در خاک و رسوبات، آلاینده‌های شیمیایی ناشی از فعالیت‌های انسانی بیش از ۲۰۰۰ سال انباشته شده‌اند. نمونه اولیه چنین آلودگی زباله‌های معدن فلزات سنگین است. چالش‌های زیست محیطی ناشی از حجم عظیمی از باطله‌ها و زباله‌های باطله اغلب تحت الشعاع مزایای اقتصادی استخراج معادن قرار می‌گیرد. باطله‌ها حاوی مقادیر مضر از مواد سمی هستند که به‌طور بالقوه می‌توانند مشکلات جدی بهداشتی و زیست محیطی را از طریق پراکندگی هوای باطله‌های خشک شده در هوا، شست‌وشوی گونه‌های شیمیایی بالقوه سمی، فرسایش و جذب توسط سیستم آبی و تجمع زیستی ایجاد کنند.

آلودگی فلزات سنگین از باطله‌ها برای سلامت انسان و محیط زیست مضر است. مخزن لوهون، استان هنان، چین، در پایین دست منطقه معدن مولیبدن قرار دارد. یک مطالعه اخیر در مورد ارزیابی آلودگی مخزن نشان داد که مولیبدن آلاینده اصلی در آب پوشاننده مخزن است، با ضریب آلودگی تک عنصری مولیبدن که بالاترین میزان را در بین تمام فلزات سنگین با میانگین ۲/۰۵ است. به‌طور مشابه، تعداد زیادی باطله معدن طلا در مناطق ولکام و ویرجینیا در استان ایالت آزاد در آفریقای جنوبی وجود دارد. با توجه به سازمان بهداشت جهانی و استاندارد ملی آب آشامیدنی آفریقای جنوبی، تجزیه و تحلیل کیفیت آب‌های زیرزمینی در منطقه مورد نظر نشان داد که ۶۰ درصد از نمونه‌های تجزیه و تحلیل شده حاوی سرب بیش از حد استاندارد استاندارد کیفیت آب آشامیدنی و ۶۳ درصد حاوی آهن بیش از استاندارد است. ۱۰۰ درصد شامل تعداد باکتری‌های کلیفرم مدفوع بود که با دستورالعمل‌های فعلی مطابقت ندارد، و ۵۰ درصد حاوی تعداد باکتری E. coli بیش از حد استاندارد بود. از آنجایی که آب‌های زیرزمینی منبع اصلی تامین آب آشامیدنی مردم محلی است، این آلودگی سلامت آن‌ها را تهدید می‌کند. علاوه بر این، آلودگی محیط زیست به‌طور غیر مستقیم به سایر موجودات آسیب می‌رساند. در شهر Vicoso do Ceara/CE در شمال شرقی برزیل، فابیو و همکاران تأثیر یک معدن مس متروکه بر کیفیت زیست محیطی اکوسیستم را از طریق یک تجزیه و تحلیل جامع اکولوژیکی و بیوژئوشیمیایی ارزیابی کردند.

نتایج آن‌ها نشان داد که پس از ۳۰ سال هوازدگی هنوز مقدار زیادی مس در سنگ زباله معدن مس متروکه وجود دارد و زهکشی از معدن به‌طور قابل توجهی باعث کاهش بی‌مهرگان آبی و افزایش محتوای مس در موجودات زنده شد.

آلودگی فلزات سنگین ناشی از باطله‌ها نیز به‌طور جدی به منابع زمین محلی آسیب می‌زند. فعالیت‌های استخراج و فرآوری فلزات سنگین در جنوب لهستان منجر به آلودگی شدید روی و آلودگی متوسط سرب زمین‌های کشاورزی محلی و در نتیجه تولید محصولات کشاورزی در این مناطق شد. در نتیجه کاشت سبزیجات برگ سبز ممنوع شد که زیان اقتصادی قابل توجهی را به دنبال داشت.

همانطور توضیح داده شد، خطرات زیست محیطی فلزات سنگین ناشی از معادن بسیار شدید است. با این حال، باطله‌ها نیز یک منبع ثانویه مهم هستند. طلا، نقره، سرب، روی، گوگرد، ایندیم، گالیم، کادمیوم، ژرمانیوم، سلنیوم، تلوریم و سایر عناصر مرتبط به دست آمده از سنگ معدن مس چین در طی فرایند فرآوری و ذوب ۴۴ درصد از ارزش کل تولیدی مواد خام را تشکیل می‌دهند. طلای مرتبط بیش از ۳۵ درصد از ذخایر طلای چین را تشکیل می‌دهد که ۷۶ درصد طلا و ۳۲٫۵ درصد نقره توسط معادن مس تولید می‌شود. علاوه بر این، عناصر خاکی کمیاب اجزای ضروری مواد الکترونیکی و الکتریکی با تکنولوژی بالا هستند و ذخایر عناصر خاکی کمیاب طبیعی در سراسر جهان محدود است (به جز در چین). با این حال، بسیاری از باطله‌های معادن غنی از عناصر خاکی کمیاب مرتبط با مواد معدنی هستند و بنابراین چنین باطله‌ها منبع مهمی هستند. بنابراین برای رفع کمبود منابع فلزی و معضل آلودگی باطله، فناوری‌های مناسب، مؤثر و اقتصادی برای بازیافت و حذف فلزات سنگین از باطله معادن مورد نیاز است.

این موارد و مثال‌ها نشان می‌دهد علاوه بر فوایدی که بیولیچینگ دارد، چالش‌ها و مشکلات زیادی در زمینه‌های مختلف فعالیت ما را تهدید می‌کند، بنابراین باید با تمهیدات لازم به سمت این حوزه پیش رفت تا بتوان در عین استفاده از روش‌های نوین لیچینگ، از خطرات و مشکلات این روش‌ها دوری کرد.

کیفیت ماده غذایی می‌گذارند.

واژه تخمیر (Fermentation) به معنی جوشیدن (حباب دادن) ملایم است. امروزه واژه تخمیر در مورد واکنش‌ها و فراورده‌های مختلفی به کار گرفته می‌شود که در بعضی موارد صحیح به نظر نمی‌آیند، مثلاً تبدیل لاکتوز به اسید لاکتیک در شرایط بی‌هوازی بهتر صورت می‌گیرد و تخمیر واقعی است اما تبدیل الکل اتیلیک به اسید استیک به وسیله باکتری (Acetobacter) در شرایط هوازی بهتر انجام می‌پذیرد و اگر بخواهیم صحیح‌تر بگوییم باید به جای تخمیر از واژه اکسیداسیون استفاده کنیم. البته هر دو واکنش تخمیر تلقی می‌شود. البته اغلب مواد غذایی تخمیری به وسیله فعالیت اسید لاکتیک باکتری‌ها و قارچ‌ها به ویژه مخمرها و تا حد کمتری کپک‌ها تولید می‌شود. هر دو این گروه‌ها ویژگی‌های اکولوژیکی مشابهی دارند به طوری که قادر به رشد در pH و فعالیت آبی (aw) پایین هستند هرچند که تنها اسید لاکتیک باکتری‌ها و مخمرهای اختیاری می‌توانند تحت شرایط بی‌هوازی رشد و تکثیر نمایند در نتیجه این ارگانیسم‌ها غالباً در فراورده‌های تخمیری در حضور یکدیگر فعالیت می‌کنند و در برخی موارد نیز با یکدیگر همکاری دارند و یک گروه نقش ارگانیسم‌های مولد فساد را به عهده دارند. میکروارگانیسم‌های تخمیری، کربوهیدرات‌ها و مشتقات آن‌ها را به میزان زیاد به الکل‌ها، اسیدها و دی اکسید کربن تبدیل می‌کنند. علاوه بر این فرایندهای تخمیری ثبات طولانی مدت را به همراه دارند و باعث ایجاد طعم، عطر و بافت مطلوب نیز می‌شوند.

به علاوه زمانی که به میزان کافی تولید شوند، الکل‌ها و اسیدهای حاصل از تخمیر از رشد و اثر میکروارگانیسم‌های پرتئولیتیک و لیپولیتیک که قادر به فاسد نمودن مواد غذایی هستند جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این به دلیل رقابت در مصرف اجزاء غذایی موجود، بر تکثیر اثر سوء آن‌ها اثر می‌گذارند، البته در صورتی که اسیدهای تولید شده از طریق تخمیر در برابر اکسیژن قرار گیرند، ممکن است توسط کپک‌ها شکسته شده و اثر بازدارنده خود را در برابر میکروارگانیسم‌ها از دست بدهند. از ویژگی‌های میکروارگانیسم‌هایی که در امر تخمیر مورد استفاده قرار می‌گیرند این است قدرت تولید آنزیم زیادی دارند که این

استفاده از فراورده‌های تخمیری به زمان‌های بسیار دور در چین مربوط می‌شود. پاستور نشان داد تخمیر، فرایندی است که توسط موجودات زنده انجام می‌گیرد. امروزه تولید فراورده‌های تخمیری با اهداف مختلفی از جمله غنی‌سازی مواد غذایی، بهبود وضعیت گوارش، حذف مواد غیرمغذی، نگهداری مواد غذایی، ترکیبات دارویی و ... انجام می‌گیرد. میکروارگانیسم‌های مختلف، از جمله جنس‌های مختلف باکتریایی: *Corynebacterium*، *Bifidobacterium*، *Micrococcus*، *Carnobacterium*، *Lactococcus* و ...

قارچ‌ها: *Penicillium*، *Fusarium*، *Aspergillus* و ...

مخمرها: *Cyberlindnera*، *Dekkera*، *Starmerella* و ...

برای تولید محصولات تخمیری به کار برده می‌شوند. قهوه، شکلات، خمیر ترش نان، ماست، شراب، پنیر، کیمچی، میسو و ... از محصولات تخمیری اند، که در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرند. مواد غذایی تخمیری در ایران به دو روش سنتی و صنعتی تولید می‌شوند. فراورده‌های سنتی شامل ماست، پنیر، خمیر ترش نان و ... و فراورده‌های صنعتی بیشتر در ارتباط با محصولات لبنی، به ویژه ماست می‌باشند، که بعضی از آن‌ها به مرحله تولید رسیده‌اند مانند ماست میوه‌ای. فراورده‌های تخمیری زیادی در آزمایشگاه تولید و خواص آن‌ها بررسی شده که در متن به آن‌ها اشاره شده است.

مواد غذایی که به روش تخمیر سنتی تولید می‌شوند عبارتند از:

۱. نوشیدنی‌های الکلی

۲. فراورده‌های لبنی به خصوص پنیر، ماست، خامه ترش و کفیر

۳. فراورده‌های گیاهی، شاخص‌ترین آن‌ها نان از غلات و فراورده‌های برنج تخمیری، میوه‌ها، سبزی‌ها و بقولات تخمیری، زیتون پرورده و خیارشور، کلم ترش، سس سویا، پنیر سویا، کاساوا، کاکائو و قهوه تخمیری

به طور کلی استفاده از میکروب‌ها می‌تواند باعث کم شدن فعالیت آبی، تغییر pH، تولید ترکیبات بازدارنده (الکل، باکتریوسین‌ها و ...) و حذف مواد غذایی که به آسانی توسط ارگانیسم‌های فاسد کننده مصرف می‌شوند، گردد. البته امروزه در تخمیرهای غذایی، شرایط فرایند و نگهداری، محیطی را به وجود آوردند که در آن انواع خاصی از ارگانیسم‌ها رشد می‌کنند و به جای فساد تاثیر مطلوبی بر

و اجزاء نامطلوب هستند. تخمیر یکی از روش‌های مشخص برای حذف این مواد سمی در بعضی از این اقلام غذایی است. در اینجا آنزیم‌های میکروبی سبب ایجاد تغییراتی در ماده سمی می‌شوند.

۱۲. حذف گلیکوزیدهای ایجاد کننده گواتر در دانه‌های شلغم روغنی، گوسیپول در پنبه دانه، افلاتوکسین در بادام زمینی و مواد ایجاد کننده نفخ در لوبیا (رافینوز، استاکیوز، رباسکوز)

۱۳. تولید صنعتی برخی از ویتامین‌ها نظیر ریبوفلاوین، ویتامین B12، پیش سازهای ویتامین C و تولید ویتامین‌های گروه B در جریان تخمیر بعضی از مواد غذایی گیاهی از تخمیر اغلب برای حفظ غذاها، افزایش ماندگاری و بهبود طعم غذا استفاده می‌شد و به مرور تبدیل به بخش مهمی از رژیم غذایی ملت‌ها شده است. میکروارگانیسم‌های دخیل در این فرایند با انجام اعمالی از جمله سنتز ویتامین‌ها و مواد معدنی، فواید زیادی برای سلامتی دارند.

طیف گسترده‌ای از مواد خوراکی و غذاها را می‌توان با تخمیر تولید کرد. از جمله پنیر، کفیر و ماست که محصول شیر تخمیر شده هستند. همچنین فراورده‌های گوشتی نظیر سوسیس، انواع ترشی‌ها، ماهی‌های تخمیری، غذای حیوانات، سویا، سبوس برنج تخمیر شده، آجیو و غیره نیز از جمله محصولات تخمیری هستند که در ادامه به بررسی هر یک می‌پردازیم.

شیر تخمیر شده و فراورده‌های آن: شیر تخمیر شده با کاهش فشارخون، کاهش کلسترول و اثرات ضد میکروبی، بخش مهمی از تغذیه انسان می‌باشد. اکثر محصولات تخمیری بر پایه شیر از تخمیر باکتری‌های اسیدلاکتیک (LAB) تولید می‌شوند چرا که این باکتری، ماندگاری محصول را بهبود می‌بخشد و تکثیر میکروارگانیسم‌هایی که باعث فساد می‌شوند و باکتریوسین‌های ضد میکروبی را آزاد می‌کند را مهار می‌کند. از اثرات آن بر سلامتی انسان می‌توان، اصلاح میکروبیوتای روده، پیشگیری و درمان بیماری التهابی روده (IBD)، اثرات ضد سرطان زایی، کاهش کلسترول و کاهش درد شکمی در افراد مبتلا به عدم تحمل

آنزیم‌ها، واکنش‌های شیمیایی را حین تخمیر کنترل می‌کنند. درواقع یک گرم میکروارگانیسم (بر مبنای وزن خشک) که قدرت تولید آنزیم زیادی دارد، قادر است در هر ساعت ۱۰۰۰۰ گرم لاکتوز را تجزیه کند.

فواید تخمیر

۱. نگهداری و حفاظت از مواد غذایی
۲. ایجاد تنوع در رژیم غذایی
۳. جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا به ویژه توسط اسیدها و الکل‌ها
۴. افزایش اسیدیته توسط تخمیر
۵. افزایش مدت ماندگاری به دلیل حضور اسید در برخی فراورده‌ها مثل ماست و سوسیس‌های تخمیری
۶. در فرایندهای تخمیر اکثراً مقدار کمی از ماده به انرژی تبدیل شده و محصول آن الکل‌ها، اسیدهای آلی، آلدئیدها و کتون‌ها هستند.
۷. افزایش ارزش تغذیه‌ای و سلامت بیشتر برخی اقلام غذایی به خصوص محصولات گیاهی برای مصرف انسان
۸. در تخمیر به خصوص توسط کپک‌ها، پوشش غیر قابل هضم و دیواره‌های سلولی هم به‌طور فیزیکی و هم شیمیایی تجزیه می‌شوند. تخمیر سبب شکسته شدن مواد سلولزی و همی سلولزی توسط آنزیم‌ها میکروارگانیسم‌ها و تبدیل آن‌ها به اجزاء ساده که برای انسان قابل استفاده می‌باشند، بشود. برای نمونه در سورگوم سفید که تحت اثر تخمیر اسید لاکتیک قرار گرفته مقدار موجودیت آهن به دو برابر افزایش می‌یابد. این افزایش با کاهش مقدار فیتات همراه بوده که به نظر می‌رسد. فیتات در اینجا توسط آنزیم هیدرولیز شده باشد.
۹. افزایش کارایی پروتئین در اثر تخمیر در مورد غلات و دانه‌های روغنی که ناشی از در دسترس بودن پروتئین و اسیدهای آمینه می‌باشد.
۱۰. کاهش ویسکوزیته مواد تخمیری حاصل از اختلاط آرد آن‌ها با آب
۱۱. بسیاری از مواد غذایی به‌طور طبیعی حاوی مواد سمی

لاکتوز با تبدیل لاکتوز شیر به اسیدلاکتیک را نام برد.

شیری که با گونه‌های لاکتوباسیلوس تخمیر شده، با تولید پپتیدهای مهارکننده ACE و GABA، یک درمان بالقوه در برابر فشار خون بالا می‌باشد.

ماست: ماست به‌عنوان شناخته شده‌ترین ماده غذایی حاوی پروبیوتیک، یک محصول لبنی منعقد شده می‌باشد و از تخمیر اسید لاکتیک با لاکتوباسیلوس پروبولگاریکوس و استرپتوکوک ترموفیل‌ها تشکیل شده است. در طی تخمیر شیر برای تولید ماست، فولات سنتز می‌شود و قابلیت هضم پروتئین و جذب کلسیم افزایش می‌یابد.

پنیر: پنیر یک محصول تخمیری با محتوای چربی، پروتئین، کلسیم و ویتامین B بالا است. ویژگی‌های ضد سرطانی پنیر ناشی از اسیدهای لینوئیک مزدوج و اسفنگولیپیدهای موجود در آن است.

گوشت تخمیر شده و فراورده‌های گوشتی: تخمیر گوشت از قدیمی‌ترین و پرکاربردترین شکل‌های تخمیر است. تولید این محصول شامل بسیاری از تغییرات بیوشیمیایی، میکروبیولوژی و شیمیایی است. باکتری اسیدلاکتیک با کاهش پی‌اچ و تولید باکتریوسین‌ها که از رشد میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و فاسدکننده جلوگیری می‌کند، در ایمنی و ماندگاری این محصولات نقش ایفا می‌کند.

ماهی تخمیر شده: از آنجایی که میکروارگانیسم‌های زیادی در فساد ماهی نقش دارند، می‌توان از تخمیر به عنوان یک روش نگهداری از ماهی استفاده کرد که که عطر و بافت و طعم ماهی را به صورت مطلوب نگه می‌دارد. علاوه بر این، ماهی تخمیری اثرات مثبتی را روی سلامتی می‌گذارد از جمله کاهش غلظت کلسترول و افزایش غلظت DHA در جوجه‌ها. از طرفی روغن ماهی تخمیر شده نسبت به ماهی معمولی، سطح بالاتری از DHA را داراست. همچنین طی این فرایند پپتیدهای فعال زیستی توسط واکنش‌های آنزیمی تولید می‌شود.

میوه و سبزیجات: از آنجایی که میوه‌ها و سبزیجات تصفیه نشده

به راحتی فاسد می‌شوند، از تخمیر به عنوان روشی برای نگهداری میوه و سبزی استفاده می‌شود. از جمله این محصولات می‌توان به زیتون تخمیر شده، کیمچی، ترشی و غیره اشاره کرد. این نوع تخمیر عمدتاً به صورت تخمیر اسیدلاکتیک است که شامل اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها به دی‌اکسید کربن، الکل و اسیدهای آلی است که میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و موجب فساد را مهار می‌کند. آنتی‌اکسیدان‌های موجود در میوه‌ها و سبزی‌های تخمیری می‌تواند به پاکسازی رادیکال‌های آزاد مضر کمک کنند.

سویا: سویای تخمیر شده منبع مهمی از رژیم غذایی در چین، کره و ژاپن است. Miso، خمیر تخمیر شده سویا، مخلوطی از سویا است که حاوی مقادیر قابل توجهی از ویتامین‌ها، پروتئین‌های گیاهی، مواد معدنی، چربی و نمک است که در انسان به عنوان گونه‌های اکسیژن فعال و یک مهارکننده ACE عمل می‌کند.

آبجو: این نوشیدنی از رایج‌ترین و قدیمی‌ترین نوشیدنی‌های الکلی تخمیر شده است. آبجو به دلیل محتوای بالای فنل، ویتامین و ملانوئیدین، دارای ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالایی است و بنابراین نقش مهمی در پیشگیری از بیماری‌ها دارد.

مخمرها

مخمرها، قارچ‌های حقیقی هستند که از نظر مورفولوژی به صورت تک سلولی بوده و تولید مثل آن‌ها از طریق جوانه زدن یا اینکه در مورد جنس Schizosaccharomyces به وسیله تقسیم مستقیم صورت می‌گیرد. هر چند که مخمرها شکل ظاهری ساده‌ای دارند، اما این احتمال هم وجود دارد که نسبت به قارچ‌های ساده تکامل یافته‌تر باشند. زیستگاه‌های طبیعی آن‌ها، محیط‌های غنی از مواد غذایی نظیر شهد گیاهان، ترشحات گیاهی، میوه‌های در حال فساد و مایعات بدن حیوانات است. مخمرها معمولاً احتیاجات تغذیه‌ای پیچیده‌ای به ویتامین‌ها و اسیدهای آمینه نشان می‌دهند.

با وجود اینکه تعدادی از مخمرها تقریباً همیشه به صورت ارگانیسم‌های تک سلولی دیده می‌شوند اما تعداد کمی از آن‌ها می‌توانند ساختمان‌های رشته‌ای مشابه کپک‌ها تولید کنند.

بیوشیمیایی آن‌ها نامطلوب است، ارگانیزم عامل فساد باشند. نظیر زیگوساکارومایسز بایلی که قادر به رشد در فعالیت آبی (aw) نسبتاً پایین و pH کم باشد و همچنین به میزان قابل توجهی در مقابل مواد شیمیایی نگهدارنده نظیر اسید آسکوربیک، اسید بنزوئیکو اسید اتانوئیک، دی اکسید گوگرد و اتانول که به‌طور معمول جهت جلوگیری از فساد میکروبی آبمیوه، کنسانتره آبمیوه‌ها، در محصولات که در بسته‌های پلاستیکی یا بطری‌های شیشه‌ای نگهداری می‌گردند می‌تواند موجب انفجار این بسته‌ها گردد.

ترتیب تجزیه مواد

به نظر می‌رسد در میان مواد غذایی، ابتدا کربوهیدرات‌ها، سپس پروتئین‌ها و بعد از آن‌ها چربی‌ها مورد حمله میکروارگانیزم‌ها قرار می‌گیرند و در میان کربوهیدرات‌ها نیز ابتدا قندها، سپس الکل‌ها و بالاخره اسیدها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

عوامل کنترل کننده تخمیر:

۱. اسید
۲. درجه حرارت
۳. میزان الکل
۴. میزان اکسیژن
۵. مایه تخمیر (Starter)
۶. مقدار نمک

علاوه‌براین تعدادی از کپک‌ها نیز وجود دارند که می‌توانند تحت شرایط خاص و معمولاً در حضور مواد مغذی زیاد، غلظت کم اکسیژن و غلظت بالای دی اکسید کربن شکلی مشابه مخمرها را به خود بگیرند.

یک مطالعه عمده در مورد طبقه بندی مخمرها توسط Kreger-Van Rij حدود ۵۰۰ گونه مختلف را توصیف می‌نماید که به ۶۰ جنس تقسیم شده‌اند. با وجود اینکه تنوع زیادی بین مخمرها و قارچ‌های مخمر مانند وجود دارد، اما تنها تعداد به نسبت کمی از آن‌ها به‌طور معمول در تولید مواد غذایی تخمیری و میکروبی شرکت می‌نمایند. تمام مخمرهای مورد استفاده در تهیه مواد غذایی تخمیری یا متعلق به آسکومیست‌ها و یا اعضاء جنس مخمر غیر حقیقی کاندیدا می‌باشند. در اکثر موارد بر حسب شرایط محیط و به دلیل داشتن طیف وسیعی از آنزیم‌ها، انواع کمی از میکروارگانیزم‌ها فقط پروتئولیتیک، لیپولیتیک و تخمیری می‌باشند؛ به همین جهت در این بخش به معرفی مخمرها می‌پردازیم.

از مخمرهای مورد استفاده در تولید مواد غذایی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. Sacaromise cerevice که متداول‌ترین مخمر مورد استفاده در تهیه آشامیدنی‌ها و مواد غذایی تخمیری تولیدی از میوه‌ها و سبزیجات است.
۲. شیزومایسزمارکسیانوس که قادر به هیدرولیز لاکتوز تخمیر گالاکتوز است و در تولید فراورده‌های لبنی کاربرد دارد.
۳. کلوزومایسزمارکسیانوس واریته مارکسیانوس که در تولید کفیر و کومیس از محصولات لبنی تخمیری نقش دارد.
۴. کلوزومایسزمارکسیانوس واریته بولگاریکوس که در تولید ماست نقش دارد.
۵. کلوزومایسزمارکسیانوس واریته لاکتیس که در تولید دوغ کره، پنیر ایتالیایی و شیرهای تخمیری منچوریا به کار می‌رود.
۶. زیگوساکارومایسز روکسی در تخمیر محصولات گیاهی که در آن‌ها افزودن نمک یک بخش مهم فرایند است.

دانستن این مسئله مهم است که هرچند تمام این گونه‌ها نقش مهمی در تولید محصولات تخمیری مختلف ایفا می‌کنند اما آن‌ها همچنین می‌توانند در سایر محصولات که فعالیت‌های

تخمیرهای غذایی

۱. تخمیرهای لاکتیک (Lactic Acid Fermentation): در این تخمیر باکتری‌ها با استفاده از ماده غذایی موجود در محیط، اسید لاکتیک تولید می‌کنند. با تولید این اسید شرایط برای رشد میکروارگانیسم‌های حساس نامساعد شده و بدین ترتیب از رشد آن‌ها جلوگیری به عمل می‌شود. اما مقدار اسید لاکتیک تولیدی در این نوع تخمیر در حدی نیست که بتواند به تنهایی نقش حفاظت مواد غذایی را به عهده بگیرد. نقش نگهدارنده تخمیر لاکتیک در واقع ناشی از تولید چند ماده با خصوصیت حفاظت‌کنندگی و اثر سینرژیستی آن‌ها در این راستا می‌باشد. امروزه از تخمیر لاکتیک در حد وسیعی جهت تولید فراورده‌های مختلف غذایی در میان سبزی‌ها، مواد لبنی نظیر انواع پنیر و ماست و گوشت می‌گردد. تخمیر لاکتیک اساساً برای گوشت و سایر اقلام غذایی که حاوی پروتئین زیاد و مواد قندی کمی هستند مناسب نمی‌باشد اما اشکال مختلفی از این نوع تخمیر با نقش حفاظتی و یا تغییر ویژگی‌های ماده گوشتی، به خصوص در صورتی که ماده قندی در آن به کار رفته باشد؛ مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۲. تخمیرهای الکلی (Alcoholic Fermentation): این نوع تخمیر برای تولید نوشابه‌های الکلی به صورت مشخص شامل آبجو و شراب می‌باشد، استفاده می‌گردد. اما نظر به اینکه الکل نمی‌تواند نقش حفاظت‌کننده مشخص و مورد نظر را ایفا کند، عمل پاستوریزاسیون در مورد این مواد صورت می‌پذیرد. در تولید نان نیز، از این نوع تخمیر استفاده می‌شود. در اینجا هدف اصلی از تخمیر تولید دی اکسید کربن است که باعث ایجاد بافت متخلخل شود. در این محصول در اثر حرارت، قسمت اعظم الکل تولید شده جدا می‌شود. مخمر مورد استفاده برای این نوع تخمیر *Saccharomise cerevice* می‌باشد. در جریان این تخمیر مقداری اسید لاکتیک و اسید استیک نیز تولید می‌شود که می‌توانند محیط را برای فعالیت آلفا آمیلاز، تجزیه‌کننده نشاسته و فراهم آورنده قندهای ساده و تولید گاز است، فراهم کنند و همچنین میزان چسبناکی خمیر را کاهش می‌دهد.

۳. تخمیرهای الکلی - اسیدی مخلوط (Mixed Alcoholic-Acid Fermentation): از این نوع تخمیر در جریان تولید محصولات نظیر سرکه، سس سویا، کفیر، کومیس، کاکائو و قهوه استفاده می‌شود. تخمیر نیز نظیر خشک کردن و انجماد یک روش برای حفظ و نگهداری مواد غذایی می‌باشد که تقریباً بدون استثنا مواد غذایی تخمیری، حتی قبل از اینکه بشر هیچ گونه اطلاعی در زمینه میکروارگانیسم‌ها داشته باشد، در نتیجه مشاهده اثرات فعالیت آن‌ها کشف گردیدند. بدیهی است آشنایی بشر با این روش به صورت تصادفی و تجربی بوده و در اصل در جریان تولید برخی مواد خاص که از طریق تخمیر انجام می‌شود اثر محافظت‌کننده این فرایند نیز برای انسان مشخص شده است.

داروهای نو ترکیب

میکروبی



تاریخچه:

انسان‌ها از آغاز تمدن از سلول‌های کشت شده استفاده کرده‌اند. می‌توان موردی را ایجاد کرد که تخمیر دانه‌ها توسط میکروب‌ها به آبجو منجر به ظهور کشاورزی و دولت-شهرها می‌شود. برای قرن‌ها، میکروب‌ها عمدتاً برای تولید مواد مصرفی انسان از جمله نان، پنیر، الکل و سرکه استفاده می‌شدند. تا قرن بیستم بود که سلول‌های کشت شده کاربرد دارویی و صنعتی گسترده‌ای پیدا کردند. تولید در مقیاس بزرگ در ابتدا بر اساس منابع گیاهی و جانوری بود. با ظهور فناوری DNA نوترکیب و استفاده از سلول‌های کشت داده شده، تنوع زیادی از پروتئین‌ها در دسترس قرار گرفت. امروزه بیش از ۱۷۰ پروتئین نوترکیب در سراسر جهان در پزشکی استفاده می‌شود. در ابتدا، پروتئین‌های نوترکیب دارویی (Pharmaceutical Recombinant Proteins)، (PRPs) گونه‌ای طراحی شدند که تا حد امکان شبیه به پروتئین طبیعی انسانی باشند. اخیراً، انواع ژنتیکی پروتئین‌های موجود و طرح‌های پروتئینی کاملاً جدید برای ارزش‌های درمانی برتر و پایداری پروتئین ایجاد شده‌اند. این محصولات شامل محصولات همجوشی ژن برای افزایش نیمه عمر گردشی پروتئین‌های انعقادی یا آنتی بادی‌های مهندسی شده برای درمان سرطان است.

پروتئین‌های نوترکیب برای مصارف صنعتی (IRPs, Industrial Recombinant Proteins) همزمان با PRP توسعه یافتند. شامل آنزیم‌ها (پروتئازها، لیپازها، آمیلازها و غیره) و پروتئین‌های ساختاری با کاربردهای گسترده از جمله تولید مواد غذایی و نوشیدنی‌ها، تبدیل کربوهیدرات‌ها به سوخت اتانول یا بیودیزل، اجزای لباس و لوازم آرایشی، پلیمرهای زیستی، مواد پاک‌کننده و ضایعات است.

ارگانسیم‌های مختلفی مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها و گیاهان متابولیت‌های ثانویه تولید می‌کنند که به عنوان محصولات طبیعی نیز شناخته می‌شوند.

محصولات طبیعی منبعی پربار و الهام‌بخش بسیاری از عوامل پزشکی با ساختارهای شیمیایی و فعالیت‌های بیولوژیکی بسیار متفاوت از جمله فعالیت‌های ضد میکروبی، سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، ضد سرطانی و ضد التهابی بوده‌اند که بسیاری از آن‌ها به عنوان درمان توسعه یافته‌اند و کاربردهای درمانی بالقوه‌ای دارند. بیماری‌های انسانی جدای از محصولات طبیعی، توسعه اخیر فناوری DNA نوترکیب جرقه توسعه طیف گسترده‌ای از محصولات زیست دارویی مانند پروتئین‌های نوترکیب را ایجاد کرده است که پیشرفت‌های قابل توجهی را در درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها و شرایط پزشکی ارائه می‌دهد. ایده DNA نوترکیب اولین بار توسط پیترو لوبان، دانشجوی فارغ التحصیل پروفیسور دیل کایزر در گروه بیوشیمی در دانشکده پزشکی دانشگاه استنفورد ارائه شد. فناوری DNA نوترکیب تکنیکی است که امکان تولید DNA از طریق ابزار مصنوعی را فراهم می‌کند. این روش برای تغییر DNA در موجودات زنده استفاده شده است و ممکن است در آینده کاربردهای عملی‌تری نیز داشته باشد. این یک حوزه پزشکی است که در حال حاضر در مرحله اولیه تلاش هماهنگ کلی است.

محصولات طبیعی به‌عنوان متابولیت‌های ثانویه از منابع بی‌شماری، از جمله گیاهان خشکی‌زی، جانوران، موجودات دریایی، میکروارگانسیم‌ها، مهره‌داران زمینی و بی‌مهرگان منشأ می‌گیرند.

اولین مستندات استفاده از محصولات طبیعی برای بهبود سلامت انسان به سیستم پزشکی پیچیده بین النهرین باستان از ۲۹۰۰ تا ۲۶۰۰ قبل از میلاد باز می‌گردد. کشف پنی سیلین از *Penicillium notatum* توسط الکساندر فلمینگ در سال ۱۹۲۸ نشانگر تغییر قابل توجهی از گیاهان به میکروارگانسیم‌ها به عنوان منبع محصولات طبیعی بود. از آن زمان، ترکیبات مشتق از میکروارگانسیم‌ها در پزشکی، کشاورزی، صنایع غذایی و تحقیقات علمی مورد استفاده قرار گرفته است.

سال‌های اولیه تحقیقات آنتی بیوتیکی استرپتومایسین را از *Streptomyces griseus* کشف کرد. کلرامفیکل از استرپتومایسس ونزوئلا، کلترتراسایکلین از استرپتومایسس اورثوفاسینس کشف شده‌اند. با توجه به این موفقیت‌های تاریخی، شرکت‌های بزرگ داروسازی به سرمایه‌گذاری در این حوزه سنتی ادامه داده‌اند. بنابراین یک راه حل جایگزین در حال ظهور، بیان ژن‌های بیوسنتزی از تولیدکنندگان اصلی در میزبان‌های میکروبی، به ویژه باکتری‌ها و قارچ‌ها است.

بخش محصولات طبیعی تنها منطقه‌ای نیست که رشد قابل توجهی داشته است یا از محصولات درمانی تولید شده از موجودات زنده استفاده می‌کند. سلول‌های میکروبی پروکاریوتی و یوکاریوتی، در ترکیب با پیشرفت تکنیک‌های DNA نوترکیب، مسئول انفجار بیولوژیک‌ها بوده‌اند. بیولوژیک‌ها مجموعه‌ای از مولکول‌ها هستند که ترکیبات دارویی فعال آن‌ها از موجودات زنده مانند حیوانات، گیاهان، میکروارگانیسم‌ها، فرآورده‌های خونی انسان و پیوندهای بافتی مشتق شده است که برای تولید آن‌ها از طریق سنتز آلی بسیار پیچیده است. آن‌ها را می‌توان به پنج کلاس اصلی طبقه بندی کرد: (۱) آنتی بادی‌های مونوکلونال، مانند تراستوزوماب، (۲) مشتقات فاکتور خون، مانند فاکتور انعقادی (۳) واکسن؛ (۴) آنزیم‌ها؛ و (۵) پروتئین‌های نوترکیب، مانند سیتوکین‌های تعدیل کننده ایمنی.

تکنولوژی‌های درگیر در تولید داروهای نوترکیب میکروبی :

بیوتکنولوژی دارویی دارای سنت طولانی است و ریشه در قرن گذشته دارد، که برای اولین بار توسط پنی سیلین و استرپتومایسین به عنوان ترکیبات بیوسنتزی با وزن مولکولی کم به عنوان نمونه شناخته شد. امروزه، بیوتکنولوژی دارویی هنوز مبانی خود را در تخمیر و پردازش زیستی دارد، اما تغییر الگوی متاثر از بیوتکنولوژی و علوم دارویی منجر به تعریفی به روز شده است. انقلاب بیوتکنولوژی فرایندهای تحقیق، توسعه، تولید و حتی بازاریابی داروها را دوباره تغییر داد. ابزارهای قدرتمند جدید و رشته‌های علمی مرتبط با بیوتکنولوژی (ژنومیک، پروتئومیکس) امکان بررسی و بهره‌برداری از رفتار پروتئین‌ها و مولکول‌ها را فراهم می‌کند. فن‌آوری‌های DNA نوترکیب (rdNA) (مهندسی ژنتیک، پروتئین و متابولیک) امکان تولید طیف گسترده‌ای از پپتیدها، پروتئین‌ها و مواد بیوشیمیایی را از سلول‌های غیرتولیدکننده طبیعی می‌دهد. این فناوری که اکنون تقریباً ۲۵ سال از عمر آن می‌گذرد، در حال تبدیل شدن به یکی از مهم‌ترین فناوری‌های توسعه یافته در قرن بیستم است.

بیوتکنولوژی به عنوان ارگانیسم‌ها یا مولکول‌های بیولوژیکی تعریف می‌شود که در تولید صنعتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این اصطلاح شامل فرایندهایی است که برای قرن‌ها استفاده می‌شود، مانند تولید الکل همچنین کشف در سال‌های اخیر مهندسی ژنتیک. بیوتکنولوژی در فارماکولوژی، داروسازی بیوتکنولوژی نامیده می‌شود که به تولید بیوداروها می‌پردازد. اینها پروتئین‌هایی با معنای درمانی و اخیراً اسید نوکلئیک مورد استفاده در ژن درمانی هستند که به دلیل مهندسی ژنتیک یا بیوتکنولوژی سنتی تولید می‌شوند. صنعت بیوتکنولوژی در ۳۰ سال گذشته قرن بیستم به شکلی پویا در حال توسعه بوده است. امروزه بیش از ۱۰۰۰ شرکت داروسازی وجود دارد که در مجموع حدود ۵۰۰۰ داروی زیستی را تولید می‌کنند. این در حالی است که تنها ۱۰۰ مورد از این شرکت‌ها در صنعت برجستگی و معنا دارند. موفقیت پزشکی سولفونامیدها و انسولین تاکید جدیدی به این صنعت داد که با شروع تولید پنی سیلین در مقیاس صنعتی در اوایل دهه ۱۹۴۰ بیشتر تقویت شد.

فرایندهای ارائه‌شده در روش‌های تولید بیوتکنولوژیکی، درمانی و فناوری DNA نوترکیب به عنوان ابزاری اساسی برای اکثریت آن‌ها تسلط دارند و امکان توسعه و بهبود مداوم آن‌ها را فراهم می‌کنند. توسط ژنومیک، مطالعه ژنوم ارگانیسم‌ها، و پروتئومیکس، به علاوه مطالعه پروتئین‌هایی که به‌طور معمول در سلول سنتز می‌شوند، اطلاعات زیادی را تولید می‌کند که به عنوان پایه‌ای برای طراحی بیوداروهای جدید عمل می‌کند.

روند پیشرفت داروهای نوترکیب میکروبی:

پیشرفت‌های اخیر در زمینه فناوری‌های DNA نوترکیب، راه را برای تولید پروتئین‌های نوترکیب هموار کرده است که می‌توان از آن‌ها به عنوان درمان، واکسن و معرف‌های تشخیصی استفاده کرد. پروتئین‌های نوترکیب برای این کاربردها اغلب با استفاده از سیستم‌های میزبان بیان پروکاریوتی و یوکاریوتی مانند سلول‌های پستانداران، باکتری‌ها، مخمرها، سلول‌های حشرات و گیاهان تراریخته در مقیاس آزمایشگاهی و همچنین در محیط‌های مقیاس بزرگ تولید می‌شوند.

توسعه استراتژی‌های پردازش زیستی کارآمد برای تولید صنعتی پروتئین‌های نوترکیب با اهمیت درمانی و پیشگیری بسیار مهم است. به تازگی پیشرفت‌هایی در زمینه‌های مختلف پردازش زیستی صورت گرفته است و برای توسعه فرایندهای مؤثر برای تولید پروتئین‌های نوترکیب مورد استفاده قرار می‌گیرد. اینها شامل استفاده از دستگاه‌های با توان بالا برای بهینه‌سازی مؤثر فرایندهای زیستی و سیستم‌های یکبار مصرف، پردازش مداوم بالادست، کروماتوگرافی پیوسته، پردازش زیستی پیوسته یکپارچه، کیفیت توسط طراحی، و فناوری‌های تحلیلی فرایند برای دستیابی به محصول با کیفیت با بازده بالاتر است.

بیوداروها داروهای اصلی توسعه یافته در بخش دارو هستند. تقاضای بازار باعث ایجاد میزبان‌های مختلف بیان پروتئین و فناوری‌های پردازش زیستی شده است. محصولات تایید شده از سال ۲۰۱۴ تا اواسط سال ۲۰۱۸ شامل ۶۸ آنتی بادی مونوکلونال (mAbs)، ۲۳ هورمون، ۱۶ فاکتور لخته شدن، ۹ آنزیم و هفت واکسن است. پیشرفت‌ها در زمینه تولید پروتئین نوترکیب روند قبلی را تغییر داده و بازده را بسیار بیشتر و هزینه را بسیار کمتر کرده است، بنابراین امکان تولید چنین پروتئین‌هایی در مقیاس صنعتی را فراهم می‌کند و راه را برای درمان بیماری‌ها و اختلالات متعدد باز می‌کند. با کمک فناوری پروتئین نوترکیب، بیان داروهای زیستی مبتنی بر پروتئین نوترکیب با استفاده از باکتری‌ها، سلول‌های پستانداران، مخمرها، سلول‌های حشرات، گیاهان تراریخته و حیوانات تراریخته به دست آمده است.

اشریشیا کلی سرعت رشد سریع با عملکرد محصول بالا را ارائه می‌دهد. سیستم‌های مخمر (*Saccharomyces cerevisiae* و *Pichia pastoris*) تغییرات پس از ترجمه (PTMs) را ارائه می‌دهند. رده‌های سلولی پستانداران برای اکثر درمان‌های نوترکیب تایید شده استفاده شده است. در ۳ تا ۴ سال گذشته، ۶۲ ماده از ۷۱ ماده فعال بیودارویی جدید موجود در بازار پروتئین‌های نوترکیب بودند و از این تعداد، ۵۲ تا ۸۴ درصد از سلول‌های پستانداران، یک مورد از یک سیستم تراریخته، پنج مورد از *E. coli* و چهارتا از *S. cerevisiae*.

پس از توسعه موفقیت‌آمیز رده سلولی و انتخاب کلون، کشت‌های در مقیاس کوچک با استفاده از پلیت‌های میکروتیتزر، لوله‌های آزمایش، فلاسک‌های کشت بافت و فلاسک‌های تکان معمولاً برای غربالگری بیان پروتئین نوترکیب استفاده می‌شوند. پارامترهای مختلف کشت مانند ترکیب محیط کشت، pH، هم زدن، هوادهی، دما،

تراکم سلولی، غلظت القاکننده‌ها، زمان القاء و استراتژی‌های تغذیه بر سطح بیان پروتئین بسته به سیستم‌های بیان تأثیر می‌گذارند. بنابراین، ارزیابی هر یک از شرایط کشت برای بیان هر پروتئین نوترکیب و توسعه فرایندهای زیستی موثر ضروری است. اخیراً، تکنیک‌های توسعه فرایند با توان بالا (HTPD) در دسترس قرار گرفته‌اند و به‌طور موثر برای بهینه‌سازی فرایند به شیوه‌ای مقرون‌به‌صرفه مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

تکنیک‌های پردازش یکبار مصرف بالادستی و پایین‌دستی نیز برای پروتئین‌های نوترکیب استفاده شده است تا هزینه تولید و زمان فرایند به حداقل برسد. پس از توسعه موفقیت‌آمیز فرایند، تولید در مقیاس بزرگ با استفاده از سیستم‌های بیوراکتور برای برآورده کردن تقاضا برای بیوداروها انجام می‌شود. کشت دسته‌ای، تغذیه دسته‌ای و کشت پیوسته یا پرفیوژن برای تولید انبوه پروتئین‌های نوترکیب استفاده می‌شود. پردازش زیستی پیوسته نیز به عنوان یک تکنیک جدید ظهور کرده است و در توسعه فرایند بالادستی و پایین‌دستی و همچنین در ساخت پروتئین‌های درمانی مورد استفاده قرار گرفته است. مرور حاضر سیستم‌های میزبان مختلف، توسعه فرایندهای زیستی و روندهای اخیر در پردازش زیستی برای تولید داروهای زیستی مبتنی بر پروتئین نوترکیب را توصیف می‌کند.

میکروب‌های شاخص در صنعت

E. coli:

باکتری روده‌ای E. coli میکروارگانیسم انتخابی اول برای تولید پروتئین‌های نوترکیب است و به‌طور گسترده برای شبیه‌سازی، اصلاح ژنتیکی و تولید در مقیاس کوچک برای اهداف تحقیقاتی استفاده می‌شود. این تعجب‌آور نیست زیرا پیشرفت تاریخی فیزیولوژی میکروبی و ژنتیک مولکولی عمدتاً بر اساس این گونه بوده است، چیزی که منجر به تجمع مداوم و استفاده جهانی از اطلاعات و ابزارهای مولکولی (مانند فائزهای مهندسی شده، پلاسمیدها و کاست‌های بیان ژن) شده است. با این حال، موانع متعددی بر سر راه تولید پروتئین‌های با کیفیت، کاربرد آن را به عنوان کارخانه‌ای برای داروسازی نوترکیب محدود می‌کند. پروتئین‌های نوترکیب به دست آمده در E. coli فاقد تغییرات پس از ترجمه (PTMs) هستند که در اکثر پروتئین‌های یوکاریوتی وجود دارد. گلیکوزیلاسیون رایج ترین PTM است اما بسیاری دیگر مانند تشکیل پیوند دی سولفیدی، فسفوریلاسیون و پردازش پروتئولیتیک ممکن است برای فعالیت بیولوژیکی ضروری باشند. PTM‌ها نقش مهمی در تا شدن پروتئین، پردازش، پایداری، فعالیت بیولوژیکی نهایی، هدف گیری بافت، نیمه عمر سرمی و ایمنی زایی پروتئین دارند. بنابراین نسخه کمبود PMT ممکن است نامحلول، ناپایدار یا غیر فعال باشد. جالب توجه است که می‌توان PTM‌های مصنوعی را در مورد محصولات پگیله شده مانند هورمون رشد انسانی، فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت، اینترفرون‌های آلفا-2a و آلفا-2b متصل کرد، که نسخه‌های پروتئین در سرم را پایدارتر می‌کند.

از سوی دیگر، فرکانس‌هایی که کدون‌های مختلف با آن در ژن‌های E. coli ظاهر می‌شوند، با آن‌هایی که در ژن‌های انسانی رخ می‌دهند متفاوت است و این ارتباط مستقیم با فراوانی tRNA‌های خاص دارد. بنابراین، ژن‌هایی که حاوی کدون‌های کمیاب برای E. coli هستند ممکن است به‌طور ناکارآمد توسط این ارگانیسم بیان شوند و باعث خاتمه زودهنگام سنتز پروتئین یا ادغام نادرست اسید آمینه شوند، در نتیجه بازده نسخه‌های پروتئین مورد انتظار را کاهش می‌دهند. این مشکل را می‌توان با جایگزینی مکان‌دار کدون‌های کمیاب در ژن هدف توسط کدون‌هایی که بیشتر در E. coli استفاده می‌شوند، یا به‌طور جایگزین، با بیان مشترک tRNA‌های کمیاب (E. coli سویه‌های کدون BLPI) حل کرد (پلاس و روزتا برای این منظور طراحی شدند). علاوه بر این، حذف اولیه متیونین به زنجیره جانبی اسید آمینه ماقبل آخر N-ترمینال در پروتئین‌های نوترکیب نهایی تولید شده در E. coli بستگی دارد، اگرچه می‌توان آن را با استفاده از متیونین آمینوپیتیداز نوترکیب حذف کرد.

همانطور که به خوبی مستند شده است، باکتری‌هایی که پروتئین‌های نوترکیب یوکاریوتی یا پروکاریوتی را بیش از حد تولید می‌کنند، تحت تنش‌های مختلف (اصلاً متابولیک و ساختاری) قرار می‌گیرند. تحت این شرایط، پردازش پروتئین مرتبط با پاسخ‌های استرس سلولی ممکن است محصولات غیرقابل استفاده را به دلیل عدم حلالیت درآورد، و بسیاری از گونه‌های پروتئینی در مقادیر بالایی به عنوان توده‌های پروتئینی معروف به اجسام گنجاندن (lbs) رسوب می‌کنند. به‌طور خلاصه، حدود ۱۰ درصد از پروتئین‌های یوکاریوتی تمام طول آزمایش شده در این سیستم با موفقیت به شکل محلول در E. coli تولید شده‌اند.

Saccharomyces cerevisiae:

تولید در مخمر معمولاً زمانی انجام می‌شود که پروتئین هدف به شکل محلول در سیستم پروکاریوتی تولید نشود یا یک PTM خاص که برای فعالیت بیولوژیکی آن ضروری است، نتواند به‌طور مصنوعی روی محصول خالص سازی شده تولید شود. مخمر

به همان اندازه مقرون به صرفه، سریع و از نظر فنی امکان پذیر هستند که باکتری‌ها و کشت‌های سلولی با چگالی بالا نیز در بیوراکتورها قابل دستیابی هستند. حتی بیشتر، سویه‌های جهش یافته ای که مقادیر بالایی از پروتئین هترولوگ تولید می‌کنند در حال حاضر در دسترس هستند. حتی اگر مخمرها قادر به انجام بسیاری از «PTM»ها به عنوان گلیکوزیلاسیون، فسفوریلاسیون، استیلاسیون و آسیلاسیون O-linked هستند، مشکل اصلی این سیستم بیان مربوط به الگوهای گلیکوزیلاسیون مرتبط با N است که با یوکاریوت‌های بالاتر، که در آن زنجیره‌های جانبی قند از مانوز بالا متفاوت است. محتوا بر نیمه عمر سرم و ایمنی زایی محصول نهایی تأثیر می‌گذارد. اگرچه نسبت به باکتری‌ها کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است، تولید پروتئین‌های نوترکیب نیز پاسخ‌های استرس ساختاری را تحریک می‌کند و پروتئین‌های تولید شده گاهی اوقات به ترکیب اصلی خود نمی‌رسند. بینش‌های اخیر در مورد استرس ساختاری، و به‌طور کلی، پاسخ‌های سلولی به تولید پروتئین در مخمرهای نوترکیب به‌طور گسترده در جاهای دیگر مورد بررسی قرار گرفته است.

محصولات پروتئینی تایید شده تولید شده در مخمر منحصراً در *Saccharomyces cerevisiae* به دست می‌آیند. جالب است بدانید که چندین گونه مخمر غیر از *S. cerevisiae* به عنوان منابع بیودارویی و سایر پروتئین‌های مورد علاقه زیست پزشکی در حال بررسی هستند.

رده سلولی یوکاریوتی در تولید داروهای نوترکیب:

رده سلولی انسان:

در سال‌های اخیر، سه پروتئین درمانی تولید شده در رده‌های سلولی انسانی به نام‌های Dynepo-erithropoietin، Elaprased و Replagal-alfa-galactosidase A و sulfatase-۲-irudonate مورد تایید قرار گرفته است. این محصولات پروتئین‌های انسانی کاملاً گلیکوزیله هستند، بنابراین این سیستم بیان باید هنگامی که به شدت گلیکوزیلاسیون مورد نیاز است، رسیدگی شود. به‌طور کلی، داروهای زیستی نوترکیب به‌دست‌آمده از سلول‌های پستانداران، طیف وسیع‌تری از شرایط پاتولوژیک را نسبت به شرایط به‌دست‌آمده از میکروب‌ها پوشش می‌دهند، و توزیع کاربردها نسبت به مشاهده محصولات *E. coli* یا *S. cerevisiae* مغرضانه‌تر است.

عملکرد داروهای نوترکیب:

براساس نوع دارو ممکن است عملکرد متفاوتی داشته باشند، با این حال عملکرد کلی داروهای نوترکیب به شرح زیر است:

کاهش علائم بیماری: اکثر داروهای نوترکیب برای کاهش علائم بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای نمونه داروهای ضددرد و التهابی مانند آسپرین و لووفوکسام که جهت کاهش درد و التهاب در بیماران مبتلا به التهابات مختلف تجویز می‌شوند.

پیشگیری از بروز بیماری: برخی از داروهای نوترکیب برای پیشگیری از بروز بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند. مانند داروهای کاهنده کلسترول از جمله سیموستاتین که برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی تجویز می‌شود.

بهبود عملکرد بدن: برخی از داروهای نوترکیب به منظور بهبود عملکرد بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای نمونه، داروهای هورمونی مانند لووتیروکسین که برای درمان هیپوتیروئیدیسم (کم کاری تیروئید) تجویز می‌شوند.

کنترل و مدیریت بیماری: برخی از داروهای نوترکیب برای کنترل و مدیریت بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند. به عنوان مثال،

داروهای کاهنده قند خون مانند متفورمین برای کنترل سطح قند خون در بیماران مبتلا به دیابت تجویز می‌شوند.

پس از کشف چگونگی رشد باکتری‌های نوترکیب در مقیاس صنعتی و نحوه برداشت انسولین تولید شده توسط آن‌ها، زمان عرضه انسولین نوترکیب به بازار فرا رسید. در سال ۱۹۸۲ سازمان غذا و داروی Humulin، انسولین نوترکیب Eli Lilly ساخته شده از باکتری‌های اصلاح شده ویژه Genentech را تایید کرد. این اولین دارویی بود که از طریق فناوری DNA نوترکیب تولید شد و جزو اولین محصولات دستکاری شده ژنتیکی بود که در دسترس مصرف کنندگان قرار گرفت.

مثالهایی از داروهای نوترکیب مورد تایید:

به طور کلی، این نوع داروها به دو دسته تقسیم می‌شوند: داروهای تجویزی و داروهای غیرتجویزی. در زیر به برخی از داروهای نوترکیب تجویزی و غیرتجویزی اشاره شده است:

- **آسپرین:** یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) است که برای کاهش درد و التهاب و همچنین پیشگیری از بروز سکته قلبی و سکته مغزی تجویز می‌شود.
- **پاراستامول:** یک داروی ضددرد و تب است که برای کاهش درد، تب و علائم سرماخوردگی تجویز می‌شود.
- **کلرفینرامین:** یک داروی ضدهیستامین است که برای کنترل علائم آلرژی مانند آبریزش بینی، عطسه و خارش تجویز می‌شود.
- **لووفوکسام:** یک داروی «NSAID» است که برای کاهش درد و التهاب در بیماران مبتلا به التهاب مفاصل، آرتروز و التهابات مختلف تجویز می‌شود.
- **سیموستاتین:** یک داروی کاهنده کلسترول است که برای کاهش سطح کلسترول خون و پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی تجویز می‌شود.
- **لووتیروکسین:** یک داروی هورمون تیروئیدی است که برای درمان هیپوتیروئیدیسم (کم کاری تیروئید) تجویز می‌شود.
- **آلبوترول:** یک داروی برونکودیلاتور است که برای درمان بیماران مبتلا به آسم و برونشیت تجویز می‌شود.
- **اینزولین:** یک داروی هورمونی است که برای کنترل سطح قند خون در بیماران مبتلا به دیابت تجویز می‌شود.
- **دiazepam:** یک داروی ضداضطراب و آرامبخش است که برای کاهش اضطراب، تشنج و بی‌خوابی تجویز می‌شود.
- **متفورمین:** یک داروی کاهنده قند خون است که برای درمان دیابت و کنترل سطح قند خون تجویز می‌شود.

INN (نام‌های غیر اختصاصی بین المللی)	نام تجاری	سیستم تولید	PK (فارماکوکینتیک)
انسولین انسانی	هومولین اینسومان اگزوبرا	E.coli	انسولین کوتاه اثر
انسولین انسانی	نوولین	S.cerevisiae	انسولین کوتاه اثر
انسولین آسپارت	نوواپید	S.cerevisiae	آنالوگ انسولین سریع اثر
انسولین گلارژین	لانتوس	E.coli	آنالوگ انسولین طولانی اثر

جدول یک: انسولین‌های نوترکیب تایید شده برای استفاده انسانی

تولید داروی ضد لخته خون - ACTIVASE®:

Activase® دارویی است که توسط Genentech Inc تولید می‌شود. این دارو در درمان نقرز میوکارد و آمبولی ریه استفاده می‌شود و در عرض سه ساعت پس از علائم سکت به بیماران تجویز می‌شود. Activase® لخته‌ها را در رگ‌های خونی حل می‌کند.

Activase® یک آلتپلاز است که یک فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) است و در مقیاس جهانی توسط فناوری DNA نوترکیب تولید می‌شود. فعال کننده پلاسمینوژن بافتی گلیکوپروتئین است که از ۵۲۷ اسید آمینه تشکیل شده است.

توسعه واکسن‌ها و هورمون‌های نوترکیب:

واکسن‌های نسبتاً معمولی کارایی و ویژگی کمتری نسبت به واکسن نوترکیب دارند. یک روش بدون ترس و بدون درد برای انتقال ناقل‌های آدنوویروس کدکننده آنتی ژن‌های پاتوژن، از طریق انتقال بینی است که همچنین یک روش سریع و حفاظتی در برابر پاتوژن‌های مخاطی است. این به عنوان یک واکسن دارویی عمل می‌کند که در آن حالت ضد آنفلوانزا می‌تواند از طریق بیان تراریخته در راه هوایی القا شود.

تولید هورمون محرک فولیکول انسانی (FSH) در شرایط آزمایشگاهی از طریق فناوری DNA نوترکیب امکان پذیر است. FSH به‌طور قابل توجهی یک پروتئین هترودیمری پیچیده است و رده سلولی مشخصی از یوکاریوت‌ها برای بیان آن انتخاب شده است. درمان کمک باروری از طریق تحریک رشد فولیکولی، دستاورد فناوری DNA نوترکیب است. تعداد زیادی از بیماران از طریق FSH-r درمان می‌شوند. جالب‌تر از همه، نوترکیبی FSH-r و هورمون لوتئینی نیزه کننده (LH) برای افزایش تخمک گذاری و بارداری موفقیت‌آمیز بود.

تولید آنتی بادی‌ها و مشتقات آن‌ها:

سیستم‌های گیاهی اخیراً برای بیان و توسعه آنتی بادی‌های مختلف و مشتقات آن‌ها استفاده شده است. مهم‌تر از همه، از بین بسیاری از آنتی بادی‌ها و مشتقات آنتی بادی، هفت مورد به مراحل رضایت بخش نیاز رسیده‌اند. از گیاهان تنباکوی تراریخته می‌توان برای تولید IgA/G ترشحاتی کایمیریک معروف به CaroRx، CaroRx استفاده کرد. پاتوژن دهان مسئول پوسیدگی دندان به نام استرپتوکوک جهش یافته می‌تواند توسط این آنتی بادی شناسایی شود. یک آنتی بادی مونوکلونال به نام T۸۴,۶۶ می‌تواند به‌طور عاطفی برای شناسایی آنتی ژن کارسینومبریونیک عمل کند، که هنوز به عنوان یک نشانگر مشخصه عاطفی در سرطان‌های اپیتلیوم در نظر گرفته می‌شود.

یک IgG۱ تمام قد که به عنوان ضد HSV و ضد RSV شناخته می‌شود، که می‌تواند به عنوان عامل تشخیص ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)-۲-گلیکوپروتئین B عمل کند، در سلول‌های تراریخته سویا و تخمدان همستر چینی (CHO) بیان شده است. نشان داده شده است که آنتی بادی‌های هر دو منبع از انتقال وائینال HSV-۲ در موش پس از استفاده موضعی جلوگیری می‌کنند. اگر به‌طور مشابه در انسان کار شود، به عنوان پیشگیری ارزان و مؤثر در برابر بیماری‌های منتقل شده از طریق تعاملات جنسی در نظر گرفته می‌شود. ۳۸C۱۳ آنتی بادی scFv است که بر اساس نوع لنفوسیت‌های بدخیم B در رده سلولی لنفوم موش ۳۸C۱۳ به خوبی مشخص شده است. تجویز آنتی بادی به موش منجر به تولید آنتی بادی‌های ضد ایدیوتیپ می‌شود که قادر به شناسایی سلول‌های ۳۸C۱۳ هستند که به محافظت از موش‌ها در برابر سلول‌های لنفوم تزریق شده کمک می‌کند، یک چالش‌کننده است.

نشانه‌های منحصربه‌فردی که آنزیم‌ها را شناسایی می‌کنند، می‌توانند از طریق این سیستم تولید شوند، به ویژه نشانه‌های سطحی سلول‌های B بدخیم تا به عنوان یک درمان مؤثر برای بیماری‌های مشابه لنفوم غیر هوچکین در انسان عمل کنند. یک آنتی بادی مونوکلونال معروف به PIPP برای تشخیص گنادوتروپین جفتی انسان اختصاصی است. تولید آنتی بادی مونوکلونال تمام قد و مشتقات scFv و دی بادی در گیاهان از طریق تراریخت و آگروفیلتراسیون در تنباکوی تبدیل شده به صورت گذرا امکان پذیر شد. تولید تستوسترون توسط hCG تحریک شده می‌تواند توسط هر یک از این آنتی‌بادی‌ها در سلول‌های کشت شده توسط LEYDIG مهار شود و افزایش وزن رحم در موش‌ها می‌تواند به تأخیر بیفتد، که از طریق آن فعالیت hCG بررسی می‌شود. تشخیص و درمان تومورها را می‌توان با کمک آنتی بادی انجام داد.

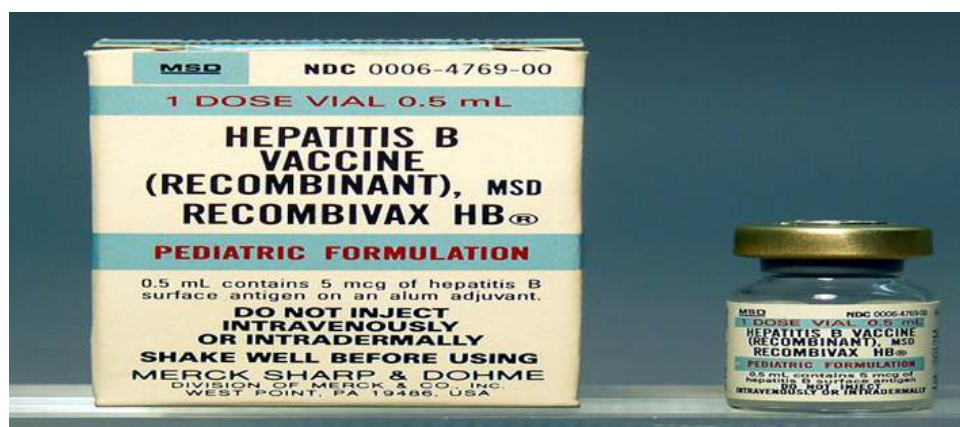
اینترون A؛ اینترفرون آلفا-۲ بی نوترکیب:

اینترون A یک داروی نوترکیب تزریقی است که برای درمان لوسمی سلول موئی استفاده می‌شود. داروهای نوترکیب با وارد کردن ژن‌های یک گونه در گونه میزبان، اغلب مخمر یا باکتری، در جایی که به‌طور طبیعی وجود ندارند، ایجاد می‌شوند.



Recombivax HB، واکسن هپاتیت B (نوترکیب):

Recombivax HB واکسنی است که در برابر هپاتیت B ایمن سازی می‌کند. واکسن‌های قبلی هپاتیت B مبتنی بر ویروس‌های مشتق شده از منابع خونی انسان است.



Roferon-A، اینترفرون آلفا-۲ا نوترکیب:

Roferon-A یک داروی تزریقی و نوترکیب است که برای درمان انواع مختلف لوسمی، ملانوم بدخیم، مولتیپل میلوما، لنفوم غیر هوچکین، سارکوم مرتبط با ایدز و هپاتیت استفاده می‌شود.



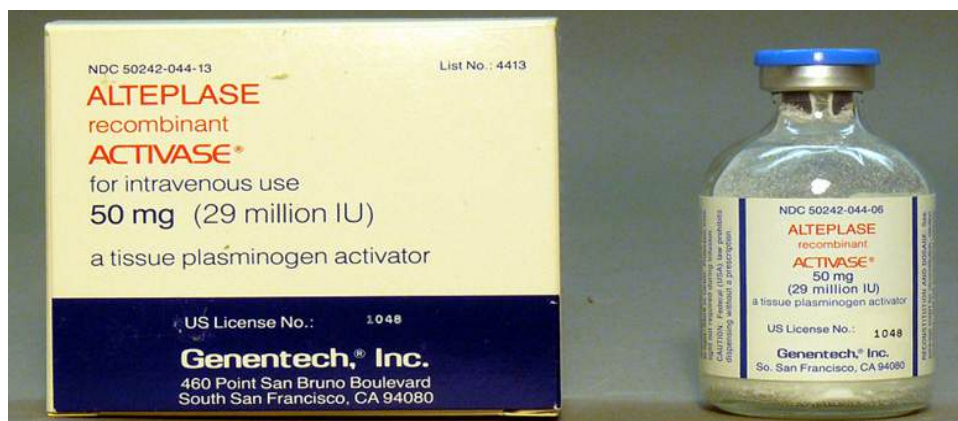
پروتروپین:

پروتروپین یک داروی تزریقی و نوترکیب است که برای درمان کودکان مبتلا به مشکلات رشد ناشی از ناتوانی در تولید هورمون رشد خود استفاده می‌شود. داروهای نوترکیب با قرار دادن ژن‌های یک گونه در گونه میزبان، اغلب مخمر، ایجاد می‌شوند.



اکتیواز:

Activase یک داروی نوترکیب است که به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. این دارو در ۱۳ نوامبر ۱۹۸۷ توسط FDA تایید شد و حاوی فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA)، آنزیمی است که به حل شدن لخته‌های خون کمک می‌کند.



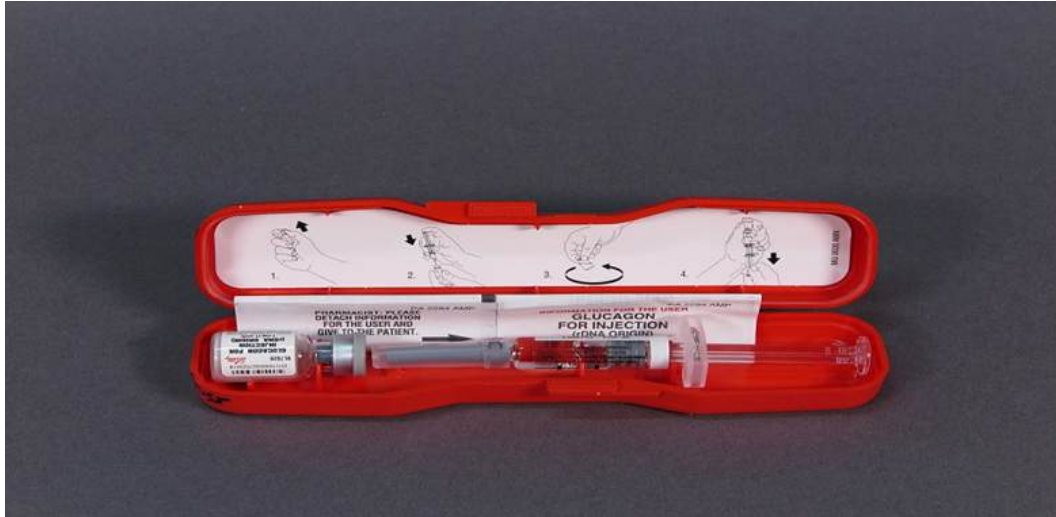
Humulin N، NPH، سوسپانسیون ایزوفان انسولین انسانی (منشا DNA نوترکیب):

هومولین انسولین انسانی است که برای درمان دیابت استفاده می‌شود. قبل از توسعه، بیماران دیابتی از انسولین جدا شده از پانکراس خوک و گاو استفاده می‌کردند مجوز آن توسط FDA در اکتبر ۱۹۸۲ همچنین آن را به اولین داروی نوترکیب مورد تایید برای استفاده در ایالات متحده تبدیل کرد.



کیت اورژانسی گلوکاگون برای قند خون پایین:

کیف لولایی پلاستیکی قرمز با برچسب چاپی سفید در بالا و برچسب کاغذی در پایین. کيس حاوی یک ویال شیشه‌ای گلوکاگون، یک سرنگ شیشه‌ای و پلاستیکی Hyporet با محلول رقیق کننده گلوکاگون، و یک درج کاغذی تا شده با اطلاعات برای کاربر است. گلوکاگون برای درمان کمای انسولین یا واکنش انسولین ناشی از هیپوگلیسمی شدید (قند خون بسیار پایین) استفاده می‌شود.



معرفی کنگره

۱_ چهارمین کنگره ملی و نخستین کنگره بین‌المللی میکروبیولوژی کاربردی، اردیبهشت ۱۴۰۴

برگزار کننده همایش: مرکز پژوهشی فرآورده‌های طبیعی و زیستی دارویی دانشگاه اصفهان و دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی در همکاری با انجمن علوم و فناوری های میکروبی ایران

حوزه های تحت پوشش: پزشکی و سلامت و زیست شناسی
محورهای همایش :

- استفاده از ترکیبات زیست فعال در حوزه محیط زیست و زیست پالایی
- استفاده از ترکیبات زیست فعال در حوزه غذا و دارو
- استفاده از ترکیبات زیست فعال در حوزه سلامت و درمان
- طراحی کیت های آزمایشگاهی با استفاده از فرآورده های میکروبی
- روش های نوین تولید ترکیبات زیست فعال

چهارمین کنگره ملی و نخستین کنگره بین‌المللی
میکروبیولوژی کاربردی
با رویکرد ویژه در

تولید و کاربرد فرآورده‌های میکروبی زیست‌فعال

زمان برگزاری: ۲۴ و ۲۵ اردیبهشت ۱۴۰۴
مهلت ارسال چکیده و مقالات: ۳۰ بهمن ۱۴۰۳

amc2025.ui.ac.ir @ amcongress.ir@gmail.com
amcongress_ir ۰۳۱۳۷۹۳۲۳۹۷

اصفهان، دانشگاه اصفهان، مرکز همایش‌های پیامبر اعظم
محورهای کنگره

- میکروبیولوژی محیط زیست و زیست‌پالایی • میکروبیولوژی پزشکی و دارویی
- میکروبیولوژی مولکولی و سیستماتیک میکروبی • زیست فناوری میکروبی
- بیوانفورماتیک و هوش مصنوعی در میکروبیولوژی
- میکروبیولوژی مواد غذایی و صنایع تخمیری • اقتصاد و کارآفرینی در میکروبیولوژی

به همراه جشنواره کسب و کار نوپا در حوزه تولیدات میکروبی



۲ _ FEMS MICRO Milan ۲۰۲۵: Congress & Exhibition

جامعه جهانی میکروبیولوژی در حال آماده شدن برای کنگره و نمایشگاه FEMS MICRO در میلان ایتالیا هستند که از تاریخ ۱۴ تا ۱۷ ژوئیه ۲۰۲۵ برگزار می شود .

موضوع این کنگره بررسی و زیر ذره بین قرار دادن تاثیر میکروبی است . این کنگره و نمایشگاه با تمرکز بر نوآوری زیست محیطی، چشم اندازهای سلامت، بیوتکنولوژی و تعامل و رشد، یک پلتفرم جامع برای یادگیری و توسعه معنادار ارائه می دهد که برای تسریع رشد حرفه ای شما طراحی شده است. این کنفرانس جایی است که جامعه میکروبیولوژیست گرد هم می آیند تا راه حل های میکروبی تاثیر گذار برای بزرگ ترین چالش های بشریت ایجاد کنند .

Şanlıer N, Gökçen BB, Sezgin AC. Health benefits of fermented foods. Critical reviews in food science and nutrition ۲۷-۵۰:۶:(۳)۵۹;۴ Feb ۲۰۱۹

Oct- ۲۰۲۱ .Soemarie YB, Milanda T, Barliana MI. Fermented Foods as Probiotics: A Review. J Adv Pharm Technol Res .PMCID: PMC۸۵۸۸۹۱۷ ;۳۴۸۲.۳۰۶:PMID .۲۰ Oct ۲۰۲۱ Epub .۲۱_۱۱۶_japtr.japtr/۱۰,۴۱۰۳:doi .۳۳۹-۳۳۵:(۴)۱۲;Dec

.Frias J, Martinez-Villaluenga C, Peñas E, editors. Fermented foods in health and disease prevention

Sivamaruthi BS, Kesika P, Prasanth MI, Chaiyasut C. A mini review on antidiabetic properties of fermented foods. ۱۹۷۳:(۱۲)۱۰:۱۳ Dec ۲۰۱۸ .Nutrients

.Van Vuuren DP, Strengers BJ, De Vries HJ. Long-term perspectives on world metal use—a system-dynamics model ۵۵-۲۳۹:(۴)۲۵;۱ Dec ۱۹۹۹ .Resources Policy

Tsezos M. The selective extraction of metals from solution by micro-organisms. A brief overview. Canadian ۴-۱۴۱:(۲)۲۴;۱ Apr ۱۹۸۵ .Metallurgical Quarterly

-۵۹۱:(۴-۳)۲۰;۱ Jul ۱۹۹۷ .Bosecker K. Bioleaching: metal solubilization by microorganisms. FEMS Microbiology reviews ۶۰:۴

Ehrlich HL. Beginnings of rational bioleaching and highlights in the development of biohydrometallurgy: A brief ۲(۲)۴;۱ May ۲۰۰۴ .history. European Journal of Mineral Processing & Environmental Protection

Olson GJ, Brierley JA, Brierley CL. Bioleaching review part B: progress in bioleaching: applications of microbial ۵۷-۲۴۹:(۳)۶۳;Dec ۲۰۰۳ .processes by the minerals industries. Applied microbiology and biotechnology

Mahajan S, Gupta A, Sharma R. Bioleaching and biomining. Principles and applications of environmental ۴۲۳-۲۰۱۷:۳۹۳ .biotechnology for a sustainable future

Sun, Jianxing et al. “Bioleaching of Copper-Containing Electroplating Sludge.” Journal of environmental ۲۰۲۱,۱۱۲۱۳۳.j.jenvman/۱۰,۱۰۶:doi .۱۱۲۱۳۳:(۲۰۲۱) ۲۸۵ .management vol

Saldaña, M.; Jeldres, M.; Galleguillos Madrid, F.M.; Gallegos, S.; Salazar, I.; Robles, P.; Toro, N. Bioleaching ۱۱۶۱۰۳۸۱۲/۱۰,۳۳۹/https://doi.org .۳۸۱۲,۱۶,۲۰۲۳ Modeling—A Review. Materials

Gao, Xiufang, et al. «Progress, challenges, and perspectives of bioleaching for recovering heavy metals from mine ۱۳-۱:(۲۰۲۱) ۲۰۲۱ tailings.» Adsorption Science & Technology

Syrvatka, Vasyl et al. “Scandium-microorganism interactions in new biotechnologies.” Trends in biotechnology ۲۰۲۲,۲,۰۰۶.j.tibtech/۱۰,۱۰۶:doi .۱۱۰۱۰۸۸:(۲۰۲۲) ۴۰,۹ .vol

پرو و س

نشریه علمی - دانشجویی میکروبیولوژی

