



مولکول فارمینگ، موج سوّم بیوتکنولوژی کشاورزی

سجاد مدانلوکردی¹، منصور غفّاری²

1- دانش آموخته کارشناسی ارشد مهندسی منابع طبیعی دانشگاه مازندران، 2- دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی منابع طبیعی گرگان

چکیده

مولکول فارمینگ، به عنوان صنعتی نوین در بیوتکنولوژی کشاورزی به معنی ایجاد گیاهان تراریخته به منظور تولید پروتئین های خارجی و یا دیگر ترکیبات ارزشمند دارویی و درمانی در گیاهان مهندسی ژنتیک شده می پردازد. بیشترین کاربرد آن در تولید آنتی بادی ها، آنتی ژن ها (تولید واکسن های خوراکی) و تولید بیوسوخت می باشد. طبق آمار در حدود پنجاه داروی مهم مهندسی ژنتیک شده در مقیاس تجاری در آلمان تولید می شود که از باکتری های مهندسی ژنتیک شده استخراج می شود که همچون دیگر سیستم های بارز کننده ژنهای خارجی مثل مخمرها و جانوران تغییر ژنتیک شده به سمت تولید از طریق گیاهان پیش رفته چرا که هم ارزان تر هستند و هم سالم تر می باشند و در عوض به کارگیری محیط کشت های گرانبیومت، تنها با آب و نور خورشید گیاهانی بوجود می آید که می توانند تولید کننده پروتئین های انسانی باشند. یک مثال عینی تولید پروتئین لاکاز در ذرت مهندسی ژنتیک شده می باشد یا پروتئین شیر، کازئین بتا که از گوجه فرنگی مهندسی ژنتیک شده بوجود می آید. به جهت استفاده خاص از گیاهان مورد نظر به مانند یک بیو راکتور برای پروتئین های خارجی، ژنی که پروتئین خارجی را داراست در ژنوم گیاهی مورد نظر تولید می شود و در طی مراحل بعدی رشد گیاه، مواد مورد نظر تولید می گردد. همچنین این امکان وجود دارد که گیاهان بوسیله ژنهای شاتلی (لرزنده) آلوده گردند که منجر به تولید مواد فعال می شود. تولید پروتئین های ارثی شده متشکل جدید یکی از سریعترین بخشهای در حال رشد صنعت داروسازی در دنیا با درآمدی در حدود بیست میلیارد دلار در سال می باشد. از مولکول فارمینگ به عنوان سومین موج فراگیر در عرصه بیوتکنولوژی کاربردی کشاورزی نام می برند.

واژه های کلیدی: مولکول فارمینگ، بیوتکنولوژی کشاورزی، گیاهان تراریخته، پروتئین

مقدمه



بیوتکنولوژی مفهوم گسترده ای است که به استفاده از موجودات زنده و مشتقات حاصل از آنها برای تولید محصولات مفید و سودآور می پردازد. در قرن اخیر، با افزایش اطلاعات حاصل از ژنتیک و اصلاح نباتات، بهبود عملکرد گیاه را به خصوص به لحاظ کیفیت شاهد هستیم، هم اکنون تکنولوژی جدید دی ان ای نو ترکیب اجازه تشخیص و شناسایی، جداسازی و حتی تغییر ژنها و محصولات حاصل از آنها را در موجودات زنده به منظور ایجاد واریته های تراریخت فراهم می کند. این تکنولوژی ها مکمل و افزایش دهنده دقت روشهای سنتی اصلاحی به منظور افزایش غذا، فیبر و سایر محصولات حاصل از کشاورزی هستند. موضوع محصولات اصلاح ژنتیک شده مطرح و بحث انگیز بوده است. مولکول فارمینگ کاربرد جدید دیگری از این فناوری است که اصولا با گیاهان و گاهی با جانوران مطرح می باشد، به عنوان وسیله ای برای تولید ترکیبهای که ارزش دارویی و درمانی داشته باشند مورد استفاده قرار می گیرد. لغت "فارمینگ" که مکررا مورد استفاده قرار می گیرد اشاره به استفاده از گیاهان به منظور اهداف درمانی و دارویی است اما معنای اصلی آن استفاده از جانوران برای تولید دارو می باشد. آژانس بازرسی غذای کانادا از اصطلاح گیاه دارویی شده در اسناد خود استفاده می کند و در بعضی سازمانها از اصطلاح مولکول فارمینگ گیاهی برای اجتناب از تکنیک جانوری استفاده می کنند. زیست ساختی (استفاده از ارگانیسم های زیست شناسی برای ساختن محصولات مورد نظر) و زیست درمانی (داروسازی از طریق اندام های زیستی) از دیگر اصطلاحات به کار برده شده در مقالات می باشد. محصولات مشتق گیاهی و گیاهان نوع جدید نیز در بعضی جاها به کار رفته است. مولکول فارمینگ تولید انواع مختلف پروتئین ها، آنزیم ها و ... و دیگر ترکیبات ارزشمند دارویی و درمانی در گیاهان مهندسی ژنتیک شده می پردازد. با پیشرفتهای اخیر در این زمینه از مولکول فارمینگ به عنوان سومین



موج فراگیر در عرصه بیوتکنولوژی کاربردی کشاورزی نام می برند. اولین موج بیوتکنولوژی کشاورزی، انتقال ژن در گیاهان به منظور مقاوم سازی به آفات و بیماریها بوده است. دومین موج شامل اقداماتی جهت افزودن خصیصه های برتر گیاهی بوده که به طور کلی کارآمدی زراعی گیاهان را افزایش داده همانند گوجه فرنگی های مقاوم به شوری و سومین موج، مولکول فارمینگ (گیاهی) می باشد و آن عبارت است از کشت گیاهان به عنوان کارخانه ای بیولوژیکی جهت تهیه انواع پروتئین ها به خصوص جانوری و انسانی جهت مصارف علمی و صنعتی بیشتر از آنچه به عنوان غذا، فیبر و خوراک دام مورد استفاده قرار می گیرند. از نظر تاریخی برای قرنها گیاهان از منابع اولیه برای محصولات دارویی به حساب می

آمدند. بسیاری از ترکیبهای فعال درمانی در گیاهان قرن بیستم مورد شناسائی قرار گرفت. پیشرفتهای در بیولوژی مولکولی منجر به تولید محصولات دارویی شده که از طریق تغییرات اعمال شده در ژن با مواد ژنتیکی باکتری ها برای تولید محصولات مورد نظر اعمال می شود. از این طریق مقادیر وسیعی از باکترهای ترانسژنیک شده ایجاد گردیدند و پروتئین های مورد نظر از آنها حاصل شد. چنین فناوری همچنانکه که مثلا در تولید انسولین از آن استفاده شد مولکول فارمینگ در سطح نازل و ساده آن می باشد.



شکل 1- پروتئین پستانداران در سلول گیاهی

با توجه به عامل تقاضای روزافزون و همچنین غیرعملی بودن و غیر ممکن بودن استخراج بعضی ترکیبها از مواد طبیعی شان و یا باکتری های ترانسژنیک شده و یا کشت سلولهای حیوانی ضرورت مهمی بوجود آمده تا راهی دیگر به عنوان جانشینی برای تولید این محصولات پیدا شود. علاوه بر آن با پیشرفتهای بدست آمده در زمینه تکمیل پروژه ژنوم انسانی منجر به شناسائی ژنهای بسیاری گردیده است که می توان آنها را مورد آزمایش قرار داد. خیلی مورد پسند است که این ژنهای شناسائی شده از آن دسته پروتئین هائی باشند که دارای ارزش درمانی باشند. ارگانیزم و یا منبعی که اطلاعات جدید ژنتیکی وارد آن می شود اغلب به سیستم بارزسازی تعریف می شود چراکه به عنوان سیستمی است که محصول جدیدی را ظاهر می کندچندین سیستم بارزسازی مورد تحقیق قرار گرفته و هر کدام مزایا و معایبی دارند. ایده آل آن می باشد که بتواند 1- محصول مورد نظر با کاربرد مورد نظر را تولید کند-2 از نظر هزینه به صرفه باشد 3- اجازه ذخیره مناسب و توزیع محصول مورد نظر وجود داشته باشد 4- ریسک نداشته باشد و یا حداقل ریسک کمی داشته باشد 5- وقت گیر نباشد. سیستم های بارزسازی که مورد بررسی قرار گرفته به غیر از باکتری ها عبارتند از ویروس های گیاهی، مخمر، سلول کشتی جانوری، گیاهان و جانوران ترانسژنیک شده. گیاهان از جانوران و سلول کشت جانوری به خاطر سالم تر بودن، از نظر هزینه و وقت و ذخیره سازی و توزیع از ارجحیت برخوردار است. سیستم بارزسازی گیاهی به خاطر عوامل هزینه، پیچیدگی های پروتئینی و ذخیره سازی و توزیع از سیستم بارزسازی میکروب ها هم بهتر می باشد. از سال 1982، 95 پروتئین دارای ارزش درمانی بارز داده شده در کشت سلولهای جانوری و یا گیاهی برای تولید در کشت سلولی جانوری و یا گیاهی، معتبر شناخته شد. بیوراكتورهای شامل سلولهای مورد کشت در مقادیر زیاد، نیز خیلی گران هستند و تقاضای فزاینده برای دارو محققان را بر آن داشته تا راه جدیدی برای تولید مقادیر وسیع از این نوع محصولات باشند این تحقیقات آنها را متوجه تحقیقات در استفاده از استعداد گیاهان در این زمینه کرد. پروتئین های آدمی برای اولین بار حدود بیست سال پیش در سیستم های گیاهی بارز شدند. پروتئین ها ترکیبات مولکولی ساخته شده از زیرمجموعه هائی تحت عنوان آمینو اسید می باشند. پروتئین ها می توانند در اندازه نسبتا کوچکی مثلا تنها دارای یک دوجین آمینواسید باشند و یا به بزرگی صدها آمینواسید باشند. این زنجیره از آمینواسیدها الگوهای ساختاری خاص خود را دارند و ممکن است به تغییراتی در فرم و پیوستگی آنها نیاز باشد. انسولین گرچه به عنوان یک ترکیب به هم پیوسته طویل شناخته شده است اما کاملا یک ترکیب مولکولی ساده می باشد که شامل دو زنجیره به هم پیوسته شامل 51 آمینواسید می باشد. مشابه پروتئین های ساده در فاصله سالهای 1986 و 1990 به طور موفقیت آمیزی در گیاهان بارز داده شدند. مشهورتر آنها هورمون رشد انسانی "اینترفرون"¹ (مورد استفاده از درمان انواع مختلفی از بیماری ها)، و سرم آلبومین (به عنوان ماده جانشینی برای پلاسما در شوک) بوده است. باین وجود، پروتئین ها اغلب پیچیده با ساختار سه بعدی و حاوی دو و یا زیرمجموعه می باشد. محققان در فاصله سالهای 1989 و 1990 اثبات کرده اند که گیاهان به عنوان کارخانه ای طبیعی می توانند مستعد بارزسازی این قبیل پروتئین ها باشند و به طور موفقیت آمیزی وقتی ما شاهد هستیم و می شنویم که پادتن های کاربردی در

¹ - interferon



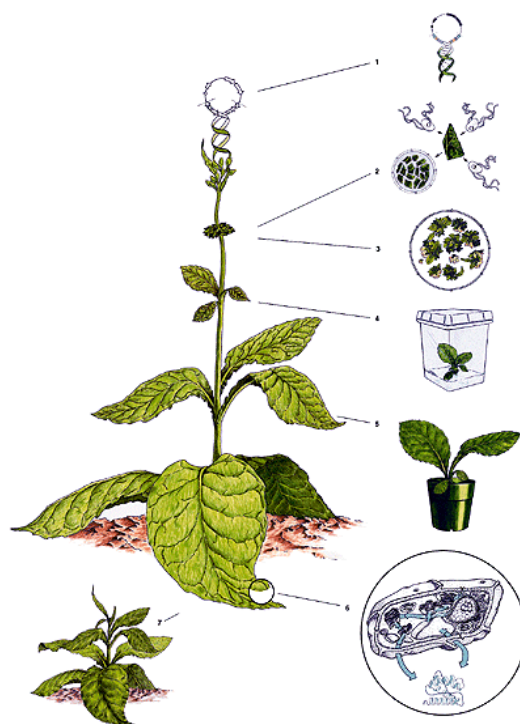
گیاهان ترانسژنیک شده بارز شده اند گسترده می شود. باکتری ها از این ظرفیت برخوردار نیستند. علاوه بر آنتی بادی ها، دیگر ترکیب ها که به طور موفقیت آمیزی بارز شده اند شامل آنزیم، هورمون ها، اینترلوکین ها، پروتئین های خون و واکسن ها می باشد. اگرچه هیچ کدام تا به حال به صورت تجاری فراهم نیامده اند. تعدادی از آنها از طریق پیمودن مراحل بعدی و در زمینه های پیش بالینی و بالینی پیشرفت هائی داشته اند. تقاضای روزافزون جهانی برای محصولات دارای ارزش درمانی به حد بی سابقه ای رسیده و توان تولید فعلی نیز به زودی در هم نوردیده می شود. طبق آمار در حدود پنجاه داروی مهم مهندسی ژنتیک شده در مقیاس تجاری در آلمان تولید می شود که از باکتری های مهندسی ژنتیک شده استخراج می شود. توسعه سیستمهای بر پایه سیستم میکروبوها اگر چه برای بعضی از داروها امکان پذیر است اما به عنوان یک تکیه گاه راضی کننده به حساب نمی آید. چراکه اولاً برای شرکتهای داروسازی بسیار گران تمام می شود و دیگر آنکه پروتئین های مورد نظر دیگر دارای ساختار پیچیده تری هستند که بتوانند در سیستمهای میکروبی ساخته شود. این نوع از پروتئین ها در حال حاضر توسط کشت سلولی جانوری حاصل می شود. اما نتایج محصولات حاصله برای بسیاری از بیماریها بسیار گران درمی آید. در آخر باید اذعان کرد اگرچه به صورت تئوری سنتز مولکول های پروتئین توسط ماشین امکان پذیر است اما تنها در سطح مولکولهای بسیار کوچکی کمتر از 30 آمینواسید انجام پذیر است. حقیقتاً تمام پروتئین های دارای ارزش درمانی بزرگتر از این اندازه هستند و برای تولیدشان به سلولی زنده نیاز است. بدین دلایل، دانشمندان در پی یافتن دیگر گزینه ها برای تولید پروتئین های دارای ارزش درمانی هستند. استفاده از گیاهان مزیتهای پرتعدادی نسبت به دیگر سیستمهای بارزسازی از خود نشان می دهد. جدول 1 مقایسه ای مابین رویه های مختلفی را بدین منظور نشان می دهد. از دو راه از گیاهان می توان استفاده کرد. یک راه وارد کردن ژن مورد نظر به یک ویروسی است که به طور عادی در گیاهان به وفور یافت می شود. مثل ویروس موزائیک تنباکوی گیاهی و راه دیگر وارد کردن ژن مورد نظر مستقیماً به دی ان ای گیاهی برای تولید گیاهان تراریخته می باشد.

جدول 1- مقایسه سیستمهای بارز سازی

سیستمهای بارز سازی	مخمر	باکتری	ویروسهای گیاهی	گیاهان تراریخته	کشت سلولهای جانوری	جانوران تراریخته
هزینه نگهداری	ارزان	ارزان	ارزان	ارزان	گران	گران
نوع ذخیره	-2 درجه سانتی گراد	-2 درجه سانتی گراد	-2 درجه سانتی گراد	درجه حرارت اتاق	کشت باید زیر گاز نیتروژن نگهداری شود	مختلف
محدودیت اندازه ژنی (پروتئین)	ناشناخته	ناشناخته	محدود	بدون محدودیت	محدود	محدود
هزینه تولید	متوسط	متوسط	پائین	پائین	بالا	بالا
بازدهی پروتئین	زیاد	متوسط	بسیار زیاد	زیاد	متوسط تا زیاد	زیاد
ریسک درمانی	ناشناخته	بله	ناشناخته	ناشناخته	بله	بله



سیستم های بارزسازی گیاه در جنبه های مختلفی از دیگر سیستمها موثرتر است. گیاهان همچون جانوران پیچیده هستند ارگانیزم چند سلولی می باشند و بدین ترتیب فرآیند سنتز پروتئین آنها بیشتر شبیه به حیوانات است تا باکتری مخمر که برای تولید پروتئین های پیچیده مستعد نیستند. دیگر مزیت استفاده از گیاهان پروتئین ها می باشد که در مقادیر بسیار زیادی در بافتهای گیاه انباشته و تولید می شوند. به علاوه استفاده از گیاه ریسک آلودگی با آفتهای جانوری مثل انواع ویروس ها را که برای آدمی مضر می تواند داشته باشد ندارد. هیچ گونه ویروس گیاهی که برای آدمی آفت زا باشند پیدا نشده است. استحصال محصولات مورد نظر از گیاهان اغلب آسانتر از باکتریهاست که آزمایشگاهی و به شدت هزینه بردار می باشند. هر جاکه گیاهان تراریخته یا گیاهان ویروسی شده بخواهد در مقیاس کشاورزی مورد رشد قرار بگیرد تنها به نور، مواد معدنی و آب نیاز خواهد داشت در حالیکه کشت سلولهای پستانداران به بیواکتورهای نیاز دارد که چندصد میلیون دلار وقتی در یک مقیاس تجاری درمی آید هزینه بر می دارد. مولکول فارمینگ در حال حاضر بدین علت تعقیب می شود که تقاضاها برای پروتئین هائی که نمی تواند در کشت سلولهای جانوری وجود داشته باشد و یا وسیله ای برای تولید پروتئین هائی هست که نمی تواند در کشت سلولهای جانوری و یا میکروبی ظاهر شود. با توجه به تقاضای روزافزون برای محصولاتی که بوسیله کشت سلولی جانوری و یا میکروبی در حال حاضر تهیه می گردد داروی درد مفاصل " انبرل"¹ یک از مثالهای اولیه در این زمینه است.



شکل 2- استفاده از گیاه به عنوان سیستم بارز کننده پروتئین های انسانی نسبت به سایر سیستمها، سالم تر، ارزان تر با بازدهی بیشتر می باشد.

¹ - Arthritis medication Enbrel® of Amge



دارو، کپی ژنتیکی یک پروتئینی است که توسط بیوراکتورها که شامل سلولهای تراریخته نوعی موش می باشد هست. در سال 1998 تولید شد و در سال 2001 تقاضا برای این دارو از توان شرکت خارج شد. افزایش ظرفیت ساخت به 450 میلیون دلار و نیازمند 5 سال برای ساختن بیوراکتور استریل 10000 لیتری دیگر می باشد. چندین بیماری دیگر آدمی نیز وجود دارد که به خاطر فقدان، کمبود و یا غیر موثر بودن آنزیم ها می باشد. مثلا مریضی "فبری"¹ یک عارضه بی نظمی نادر است که آنزیم موثر آن " آلفاگالاکتوسیداز آ" می باشد و بر متابولیسم است و موجب انباشته شدن چربی ها و کربوهیدراتها می شود. اگرچه آنزیم های تغییر ژنتیک داده شده ای مشابه این آنزیم برای بیماری " فبری" وجود دارد اما چنبن آنزیمهایی به طور بازدارنده ای گران و ظرفیت تولیدی آنها محدود می باشد. همکاریهای بزرگ بیولوژی نیز شرکت " انزاگال"² را بوجود آورد که که مدعی ساختن ظرفیت بیشتری در مقادیر بسیار بیشتری از محصولات در حال رقابتی تولیدی از سلولهای جانوری است می باشد. واکسن ها از دیگر محدوده های تحقیقی در مولکول فارمینگ می باشند. مراحل اولیه آزمایشهای کلینیکی بر روی بیماران خاص داوطلب غدد لنفاوی انجام پذیرفت. این گیاهان واکسن هائی تولید می کند که در طول 6 تا 10 هفته قابل تولید می باشند یک زمان بسیار کوتاهتری از روش های سنتی. با توجه به این نکات، کشورهای مختلفی در سراسر دنیا همچون امریکا، کانادا، استرالیا و... در تعقیب توسعه مکانیزم هائی جهت توسعه این صنعت پردرآمد هستند. محققان پیشرفتهای چشمگیری را در آینده نزدیک برای این صنعت نوظهور پیش بینی می کنند.

منابع

- 1- Jarasch , Ernst-Dieter ,**Production of Recombinant Proteins in Plants**, CEO,BioRegion Rhein-Neckar-Dreieck e.V. Im Neuenheimer Feld 582 D-69120 Heidelberg
- 2- Keys .T. Cable ,L,Farming Molecules: A Workshop Success, ITS Web Services, Office of Information Technology,Murdoch University 2004
- 3- Norris ,S,MOLECULAR FARMING , Sonya,Science and Technology Division, 2005
- 4- Agriculture and Agrifood in Canada, Research Program - Molecular Farming, Development of new high value traits for crops,2007,

Molecular farming,the third waves of Agricultural biotechnology

Sajjad Modanloo¹ , Mansour Ghafari²

1-MSc of Natural Resources Engineering, Gorgan University, 2- MSc student of Natural Resources Engineering, Gorgan University

¹ - Fabry disease

² - ENZAGAL™



Abstract

Molecular farming involves the production of novel, usually non-plant products in genetically modified plants. Biopharming refers to the production of plant-made pharmaceuticals (PMPs) by constructing transgenic plants that can cheaply produce pharmaceutical proteins (e.g. vaccines). The proteins can then be harvested and used to produce pharmaceuticals. Plant systems provide several key advantages to animal-cell-based systems for the expression of recombinant proteins. First, animal pathogens are absent, and therefore of no safety concern. Secondly, the yield of protein per wet tissue weight can be any times larger than that obtained in animal-cell-based systems. Finally, plant systems can perform most of the post-translational and co-translational modifications observed with animal-cell systems. Fourthly, and possibly most importantly in the context of the present proposal, plant systems have the potential to be far cheaper platforms for the production of medicinal proteins. Finally, and possibly most importantly, plant systems have the potential to be far cheaper platforms for the production of medicinal proteins. Recombinant protein drugs are one of the fastest growing segments of the pharmaceutical industry generating \$20 billion in annual revenues.

Key words: Molecular farming, Agricultural biotechnology, transgenic plants, protein