

مهندسی متابولیک: هنر زیست شناسی تولید مواد شیمیایی مفید

عزت عسگرانی^{۱*} و سارا اسماعیلی^۲

^۱ تهران، دانشگاه الزهرا، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوتکنولوژی

^۲ تهران، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، دانشکده ژنتیک

چکیده

مهندسی متابولیک روندی برای تولید مواد شیمیایی، انواع سوخت و داروها، با ایجاد تغییراتی در مسیرهای سوخت و ساز موجودات زنده است. این روش تغییرات مفیدی در مسیرهای متابولیک برای درک بهتر مسیرهای سلولی و استفاده از آنها ایجاد می کند. کاربردهای تجاری مشوق مهندسی متابولیک برای گسترش سویه هایی به منظور تولید متابولیت های سودمند است. این روش به افزایش بیان برخی ژنها یا کاهش بعضی پروتئینهای خاص در یک مسیر متابولیکی نیاز دارد، به طوری که سلول بتواند محصول جدیدی تولید کند. با توجه به مزایای آن بر مسیرهای سنتز شیمیایی، این زمینه بیوتکنولوژی احتمالاً موجب تحول در شیوه ی تولید اقتصادی مواد مطلوب می شود.

واژه های کلیدی: مهندسی متابولیک، دستکاری ژنتیک، مسیر سنتز بیوشیمیایی، متابولیت های سودمند

* نویسنده مسئول، تلفن، ۰۲۱۸۸۰۴۴۰۵۱، پست الکترونیکی: e.asgarani@alzahra.ac.ir

مقدمه

از آنجایی که موجودات زنده به طور طبیعی این مواد شیمیایی را تولید می کنند، الگو برداری از مکانیسمهای بیوسنتز آنها برای تولید محصولات نیمه طبیعی، جایگزین خوبی برای جداسازی آنها از منابع طبیعی و سنتز شیمیایی است. مهندسی متابولیک فرایندی برای تغییر متابولیسم موجودات زنده به منظور تولید متابولیت مورد نظر به مقدار زیاد از طریق دستکاری ژنتیکی است.

استراتژی هایی برای مهندسی متابولیک: بیشتر روش های مهندسی متابولیک بر اساس روش های مهندسی ژنتیک به وجود آمده اند. از جمله ضروریات اساسی برای انجام مهندسی متابولیک داشتن دانش درباره: (۱) مسیر بیوسنتز مواد شیمیایی؛ (۲) ژن های رمزگذار آنزیم های مرتبط؛ (۳) تنظیم آنزیم هایی با توانایی بیان یا سرکوب ژن های مورد نظر در موجود میزبان؛ (۴) ایجاد جهش در ژنها از راه در زیوه (*in vitro*) یا در شیشه (*in vivo*) به منظور تغییر ویژگی های آنزیم های رمزگذاری شده؛ و (۵) گردآوری مجموعه ای از ژن ها برای بیان شدن در داخل سلول میزبان است. گرچه مخمر و باکتری به عنوان اولین میزبان ها مورد استفاده قرار گرفتند، امروزه از موجودات دیگری مانند قارچ ها، جانوران و همچنین سلولهای گیاهی برای آزمایش های مشابه استفاده می شود.

موجودات زنده با انجام واکنشهای شیمیایی متعدد، انرژی و مولکولهای مورد نیاز برای ادامه زندگی خود را تولید می کنند. برخی از مواد تولید شده در طول این فرایندها (که متابولیسم نامیده می شود) برای برنامه های کاربردی بشر مفید هستند. این مواد ارزشمند شامل متابولیت های ثانویه مانند داروهای ضد مالاریا (آرتمیسینین=artemisinin)، مواد اولیه مورد نیاز برای سنتز مولکولهای دیگر مثل لاکتیک اسید، موادی نظیر ترپنها که به مواد غذایی عطر و طعم می بخشند، سوخت های زیستی و نیز بوتانول و اتانول هستند. شیوه سنتی تهیه اینگونه مواد، استخراج مستقیم از موجودات زنده تولید کننده آنهاست. اما در بسیاری از موارد مقدار مواد مفید در سلولها بسیار کم است، بنابراین کشت ارگانیسیم ها باید در مقیاس بسیار بزرگ صورت گیرد. برای حل این مشکل، دانشمندان به سنتز شیمیایی این مواد با ارزش از نفت خام روی آورده اند. اما این استراتژی مشکلاتی نیز دارد. کاهش سریع منابع نفتی، تولید مخلوط های راسمیک و محصولات خطرناک جانبی از جمله مسائلی است که دانشمندان را به جستجوی راههای جایگزین مناسبتر برای تولید این مواد شیمیایی واداشته است.

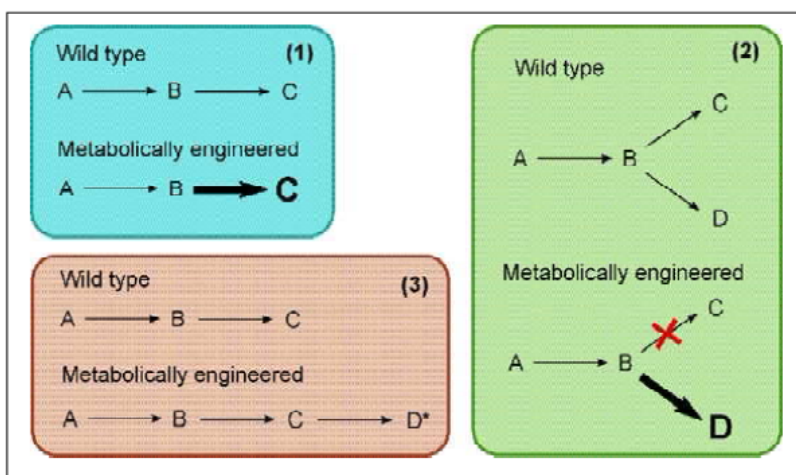
هدایت می شود. به عنوان مثال، افزایش تولید ۱،۲- پروپاندیول، که عمدتاً برای تولید پلیمرهای زیست تخریب پذیر استفاده می شود، توسط مهار کردن ژنهای لاکتات دهیدروژناز و گلیکوزیلاز است که رمزگذار آنزیم های رقابتی هستند (شکل ۱، قسمت ۲).

۳. در یک روش دیگر ژن مورد نظر از یک موجود، که به طور طبیعی محصول مورد نظر را تولید می کند، استخراج می شود و در موجودی دیگر (غیر همجنس)، که شرایط کشت راحت تر و ارزانه تری دارد، بیان می شود (شکل ۲). در این مورد، دسترسی سوبسترای مسیر مورد نظر حائز اهمیت است. بنابراین گروهی از ژنها که آنزیم های یک مسیر را رمزگذاری می کنند می توانند در میزبانی غیر همجنس با موجودی که ژن از آن استخراج شده است، بیان شوند (شکل ۲، قسمت ۳).

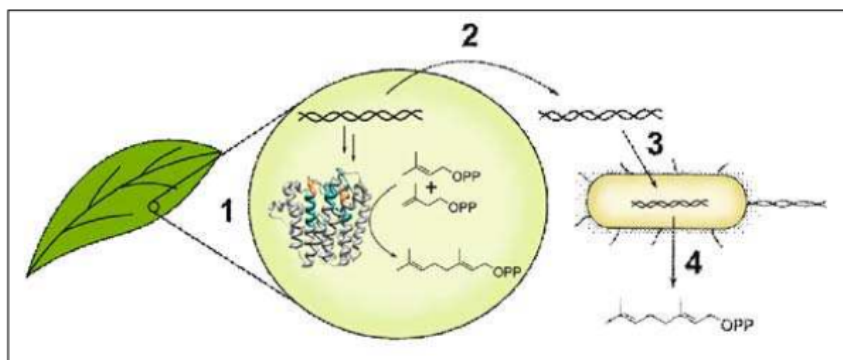
روشهای مختلف مهندسی متابولیک برای دستیابی به تولید مواد بیوشیمیایی مورد نظر، وجود دارد که برخی از آنها در ادامه با مثال توضیح داده شده اند:

۱. یکی از بهترین روش ها افزایش بیان ژنهای رمزگذار آنزیمهای با سرعت محدود در مسیر بیوستتر محصول نهایی مورد نظر است. با استفاده از این روش، محتوای ویتامین E در *Arabidopsis* (یک مدل سیستم گیاهی) توسط افزایش بیان ژن رمزگذار آنزیم توکوفرول متیل ترانسفراز (transferase methyl Tocopherol) افزایش یافته است (شکل ۱، قسمت ۱) (Penna, 1998).

۲. روش دیگر برای افزایش تولید محصول در یک مسیر متابولیکی، مهار کردن واکنش های دیگری است که سوبسترای یکسان با واکنش سنتز محصول مورد نظر دارند. در این روش، سوبسترا به سمت ماده شیمیایی مورد نظر



شکل ۱- استراتژی های مهندسی متابولیک برای تولید مواد مورد نظر: (۱) افزایش بیان آنزیم های مؤثر برای تولید ماده مورد نظر؛ (۲) محدود کردن مسیرهای رقابتی که دارای سوبسترای مشابه هستند؛ (۳) ایجاد آنزیم جدید برای تولید مواد شیمیایی غیر طبیعی (Cameron, 2000).



شکل ۲- مثالی از مهندسی متابولیک از طریق بیان ژن گیاهی در باکتری (موجود غیر همجنس): (۱) شناسایی؛ (۲) استخراج ژن آنزیم کاتالیزور واکنش مورد نظر؛ (۳) انتقال؛ و (۴) بیان ژن در موجود میزبان که منجر به تولید ماده مورد نظر می شود.

زیادی از مولکولهای مورد نظر به ماشین های متمرکز و کارآمدی تبدیل میکند (Na, 2010).

مسیر کلی هر پروژه مهندسی متابولیک، بسته به ماهیت مولکولی که هدف تولید آن است، تفاوت دارد. مواد شیمیایی به چهار دسته تقسیم می شوند. بر اساس اینکه آیا در طبیعت (طبیعی [natural]) یا غیر طبیعی ([non-natural]) و اینکه آیا توسط مسیرهای ذاتی (inherent) یا غیر ذاتی (non inherent) میکروارگانیسم ها ساخته می شوند طبقه بندی می شوند.

مواد شیمیایی طبیعی- ذاتی متابولیت های درونی میکروارگانیسم هایی هستند که از طبیعت جداسازی شده اند و بنابراین می توانند به طور طبیعی از طریق مسیر بومی (native pathway) تولید شوند. مواد شیمیایی طبیعی- غیرذاتی متابولیت هایی هستند که در طبیعت یافت می شوند، ولی توسط سویه میزبان هترولوگوس با استفاده از مسیرهای غیرذاتی وارد شده از میزبان دیگر بهتر تولید می شوند. مواد شیمیایی غیرطبیعی-غیرذاتی متابولیت هایی هستند که در طبیعت یافت نشده اند، اما می توانند توسط سویه میزبان غیرذاتی، از طریق مسیرهای بیوشیمیایی هترولوگوس، اغلب با استفاده از ترکیب ژنهایی که از منابع مختلف گرفته شده اند، تهیه شوند. مواد شیمیایی ایجاد شده (created) غیرطبیعی متابولیت هایی هستند که به علت عدم وجود مسیرهای متابولیکی و آنزیم هایی که منجر به تشکیل آنها میشوند تاکنون در طبیعت یافت نشده اند و تنها میتوانند توسط ساخت مسیرها و آنزیم های سنتزی ساخته شوند.

تعاریفی که در بالا آورده شد از دسته بندی مواد بر اساس اطلاعات موجود است. برای مثال موادی که در حال حاضر غیر طبیعی نامیده می شوند، امکان دارد روزی در طبیعت یافت شوند و به عنوان طبیعی طبقه بندی شوند. به همین ترتیب، مسیرهای ایجاد شده ممکن است در صورت کشف آنزیم های بیوسنتزی و مسیرهای متابولیکی مرتبط به عنوان مسیرهای ذاتی یا غیر ذاتی در نظر گرفته شوند (شکل ۳) (Lee, 2011).

در ادامه به برخی از روش های متداول در مهندسی متابولیک اشاره می کنیم.

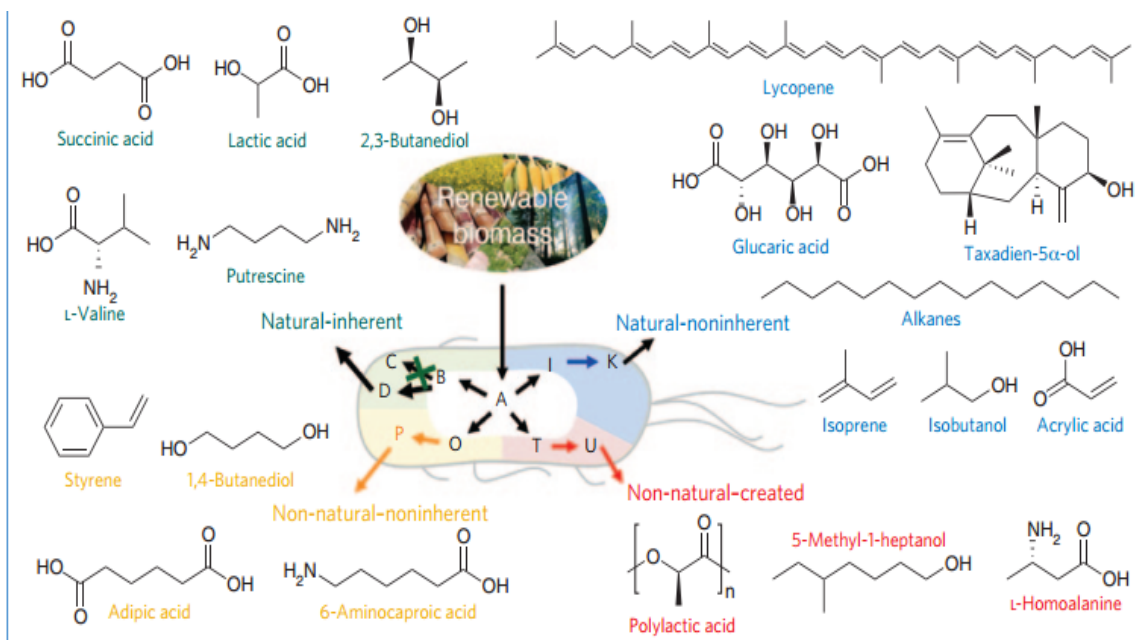
بیان ترکیبی از ژنهای رمزگذار آنزیم های کارآمد از موجود های مختلف، راه دیگر به دست آوردن محصولی است که در غیر این صورت یا تولید نمی شود و یا تولید آن اندک است. به عنوان یک مثال خوب برای این روش، می توان به تولید مولکولهای سوختی زیستی، اتیل استرهای اسید چرب (fatty acid ethyl esters) در *E. coli* اشاره کرد که توسط بیان ژنهای رمزگذار آنزیم های پیاپی در یک مسیر که از منابع مختلف مانند گیاهان و باکتری ها گرفته شده اند، انجام می شود (Lennin, 2012).

جالبترین روش برای تولید مواد شیمیایی غیر طبیعی، طراحی آنزیمی است که در طبیعت وجود ندارد. در این روش مهندسی متابولیک، باید در ژن مورد نظر جهشی ایجاد کرد که باعث تغییر در ترکیب آمینواسیدی آنزیم شود. این تغییرات ممکن است منجر به تغییر در سوبسترا و ویژگی های محصول آنزیم ها شوند، زیرا آنها وابسته به ترکیب آمینواسیدی و توالی آنها هستند.

به دو روش می توان این کار را انجام داد: (۱) ایجاد جهش هایی به صورت تصادفی و سپس انتخاب جهش مطلوب؛ (۲) ایجاد جهش هایی در نقاط از قبل تعیین شده بر اساس دانش موجود درباره مکانیسم واکنش آنها.

در روش دوم نیاز به مدل سازی محاسباتی گسترده ای از واکنش مورد نظر از لحاظ ساختار سوبستراها و محصولات، جایگاه فعال و ساختار کلی آنزیم است. این روش برای تولید آمینواسید غیر طبیعی L-homoalanine، از مواد مهم تشکیل دهنده بسیاری از داروها، از طریق ایجاد جهش هایی در نقاط مشخص از پیش تعیین شده در آنزیم گلوتامات دهیدروژناز در *E. coli*، استفاده شده است (Zhang, 2010).

سیستم های مهندسی متابولیک میکروارگانیسم ها برای مواد شیمیایی طبیعی و غیر طبیعی: میکروارگانیسمها را می توان برای تولید مواد شیمیایی مختلف از منابع تجدیدپذیر، مورد استفاده قرار داد. اما متأسفانه تکامل متابولیسم میکروبی با نتایج مورد نظر بشر سازگاری نیافته است. بنابراین میکروبهایی که از طبیعت جداسازی میشوند، در تولید مواد مطلوب بازده نسبتاً کمی دارند. مهندسی متابولیک، این کارخانه های زیستی را برای تولید مقدار



شکل ۳- متابولیت‌ها و مسیرهای ذاتی با رنگ مشکی نشان داده شده‌اند. متابولیت‌های غیر ذاتی با رنگ‌های متفاوت نشان داده شده‌اند: ذاتی - طبیعی به رنگ سبز، طبیعی - غیر ذاتی به رنگ آبی، غیر ذاتی - غیر طبیعی به رنگ نارنجی، غیر طبیعی - ایجاد شده به رنگ قرمز. A: منبع کربنی، B-I: O: واسطه‌های متابولیکی، C: محصول جانبی، D-K-B-U: محصول هدف.

افزایش هستند. مسیرهای متابولیکی که با استفاده از استراتژی‌های کامپیوتری و منطقی ساخته شده‌اند در اینجا مرور می‌شوند (Medema, 2012).

طراحی مسیر *de novo*: اولین قدم برای بازسازی مسیرهای متابولیکی برای سنتز مواد شیمیایی طبیعی - غیر ذاتی و مواد شیمیایی غیر طبیعی - غیر ذاتی، طراحی مسیر متابولیک بهینه‌ای است که منجر به تشکیل آنها می‌شود.

در مرحله بعد، بهترین آنزیم‌های کاندید که از ارگانسیم‌های مختلف منشاء گرفته‌اند می‌توانند به صورت ترکیبی برای تولید مسیر متابولیکی جدید، معرفی شوند. گاهی برطرف کردن خلاء (gap) موجود در مسیرهای متابولیکی تنها کاری است که برای ایجاد یک مسیر متابولیکی پیوسته برای تولید محصول مورد نظر، انجام می‌شود. روش پر کردن خلاء در مسیرهای متابولیکی با توسعه موفقیت آمیز سویه‌هایی برای تولید مواد طبیعی و غیر طبیعی ساده به نظر می‌رسد.

یک مثال خوب از مواد طبیعی - غیر ذاتی تولید شده به روش مهندسی متابولیک، اتیل استر اسید چرب است. اتیل استر اسید چرب جایگزینی برای سوخت دیزلی است که از

ساخت مسیرهای متابولیکی سنتزی: همان‌طور که اشاره شد، بسیاری از مواد شیمیایی نمی‌توانند توسط مسیرهای متابولیکی طبیعی تولید شوند، بنابراین برای تولید کارآمد مولکول‌های مورد نیاز به استراتژی‌های خلاقانه و ابزارهای مناسب است. در بعضی از پروژه‌های مهندسی متابولیک از آنزیم‌های شناخته شده برای کاتالیز واکنش‌های متابولیک خودشان اما با عملکرد بهتر در سویه میزبانی مرتبط استفاده می‌شود. در موارد دیگر، آنزیم‌های متعدد و مسیرهای متابولیکی موجود در طبیعت به عنوان ژنهای متنوع برای بازسازی یک مسیر سنتزی استفاده می‌شوند، منبعی که توسط تجمع داده‌های توالی ژنومی و متاژنومی و پیشرفت تکنولوژی‌های ارزان سنتز ژن حتی قدرتمندتر هم ساخته می‌شود. الگوریتم‌های کامپیوتری بر اساس داده‌های تجمع یافته آنزیمی و ژنتیکی می‌توانند به طراحی کارآمدترین مسیرهای متابولیکی با استفاده از آنزیم‌های منشاء گرفته از ارگانسیم‌های مختلف کمک کنند. طراحی پروتئین بر اساس اطلاعات مربوط به ساختار پروتئین می‌تواند منجر به تشکیل آنزیم‌هایی با عملکرد کاتالیزوری جدید شود. بنابراین، تنوع موادی که توسط مهندسی متابولیک تولید می‌شوند نامحدود و در حال

سوکسینیل کوآ آغاز می شوند. دو مسیر سنتزی برای تولید ۱،۴ بوتاندیول با ارزیابی حداکثر بازده تئوری، فاصله مسیر، از لحاظ ترمودینامیکی و تعداد مراحل غیر بومی (non-native) و جدید انتخاب شدند. ساختن این مسیرهای سنتزی در *E. coli* منجر به تولید اولین محصول بیولوژیکی 1,4 BDO از گلوکز شده است (Feldman, 2005) (McShan, 2003).

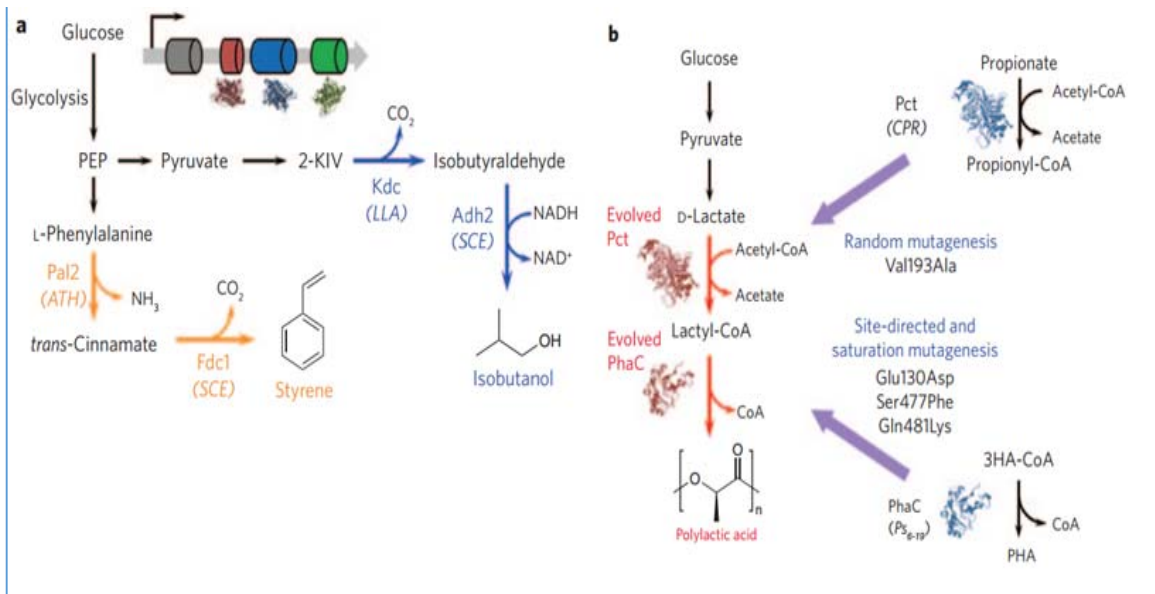
برخلاف مسیرهای متابولیکی بر اساس ساختار شیمیایی، روش هایی بر اساس دانش موجود، مسیرهای متابولیکی را بر اساس اطلاعات به دست آمده از نتایج آزمایش های انجام شده درباره واکنش ها و مسیرهای متابولیکی که در پایگاه داده های مختلف ثبت شده است، پیش بینی می کنند. در این روش ها، وقتی محصولی انتخاب می شود تمامی مسیرهای سنتزی احتمالی آن با در نظر گرفتن قوانین واکنش ها که معمولاً بر اساس طبقه بندی آنزیم هاست، طراحی می شوند. برای مثال، BNICE framework برای سنتز مسیر تولید ۳-هیدروکسی پروپانوات از پیرووات در *E. coli* استفاده شد. از این روش ها برای طراحی مسیرهای متابولیکی بهینه نیز می توان استفاده کرد. برای مثال، OptStrain برای طراحی مسیرهای متابولیکی بهینه برای تولید هیدروژن و وانیلین با حذف یک سری از واکنش ها و اضافه کردن حداقل واکنش های غیر بومی استفاده شد (Burgard, 2003).

تولید و مهندسی آنزیم برای مسیرهای سنتزی: اگر آنزیم های مسیرهایی که منجر به تولید مواد شیمیایی غیر طبیعی می شوند، شناخته نشده باشند، یک روش مناسب این است که آنزیم هایی با فعالیت مورد نظر ساخته شوند. یک روش رایج برای ایجاد آنزیم های جدید، تغییر ویژگی سوپسترای آنزیم های موجود از طریق ایجاد جهش است. برای مثال، یک سویه از *E. coli* برای تولید یک پلیمر غیر طبیعی با قابلیت تجزیه زیستی، پلی لاکتیک اسید (PLA)، ساخته شده است. پس از غربالگری آنزیم های قابل قبول که می توانند لاکتات را به پلی لاکتیک اسید تبدیل کنند، پروپونات کوآ ترانسفراز از *Clostridium propionicum*، کاندیدی برای تبدیل لاکتات به لاکتیل کوآ و PHA synthase از *Pseudomonas sp. MBEL 6-19*، کاندیدی برای پلیمریزاسیون لاکتیل کوآ به PLA، به عنوان آنزیم های الگو برای ایجاد یک مسیر جدید انتخاب شدند.

زیست توده همی سلولزی (hemicellulosic biomass) در یک سویه *E. coli* مهندسی شده با تلفیق ژنهایی از ارگانیسم های مختلف (گیاهی و باکتریایی)، تولید شده است (Steen, 2010). ترکیبی از آنزیم های وکس استر سینتاز از باکتری *Acinetobacter baylyi* و تیواسترازها از گیاهان و همچنین پیرووات دکربوکسیلاز و الکل دهیدروژناز از یک ارگانیسم تولیدکننده اتانول به ترتیب برای تولید اسیدهای چرب آزاد و اتانول استفاده شده اند. ترکیبی از این دو سیستم سویه ای از *E. coli* را ایجاد کرده که مقدار 674 mg I^{-1} اتیل استر اسید چرب از یک منبع تجدیدپذیر تولید می کند (Zhao, 2011).

پیش بینی مسیر *in silico*: وقتی که استراتژی های پر کردن خلاء مسیرهای متابولیسمی در دسترس نباشند دانشمندان باید چه تدبیری داشته باشند؟ ابزارهای زیادی برای پیش بینی مسیرهای متابولیکی سنتزی با هدف پیش بینی نتیجه این مسیرها توسعه یافته اند. این ابزارها از آنالیز وابسته به شبکه ی مسیر متابولیک استفاده می کنند. در این روش مسیر سوپسترا تا محصول، ویژگی های سوپسترا و جایگاه اتصال آن، مکانیسم واکنش، تغییرات ساختاری در ترکیب سوپسترا- محصول و ویژگی های ترمودینامیکی در نظر گرفته می شود. با کمک این ابزارها، امکان طراحی چندین مسیر متابولیکی برای بیوسنتز مواد غیرطبیعی وجود دارد. در این روش، استراتژی های پیش بینی مسیر متابولیکی طراحی شده به دو دسته تقسیم می شوند: براساس ساختار شیمیایی و بر اساس دانش و اطلاعات موجود (Yim, 2011) (Cho, 2010).

روش های مبتنی بر ساختار شیمیایی برای بازسازی راه های متابولیک چند مرحله ای بر اساس تغییرات ساختار شیمیایی از سوپسترا به محصول قابل استفاده است. مسیرهای محتمل که می توانند از طریق روشهای بر اساس ساختارهای شیمیایی پیش بینی شوند، محدود به آنزیمهای شناخته شده نیستند و شرایط متنوعی برای تولید ترکیب هدف ایجاد می کند. برای مثال، یک الگوریتم بر اساس تبدیل گروههای کاربردی، برای طراحی نوعی *E. coli* که قادر به تولید ۱،۴ بوتاندیول (یک ماده شیمیایی غیرطبیعی بسیار مهم در صنعت برای تولید پلی استرها) ایجاد شده است. بیش از ۱۰ هزار مسیر ممکن چهار تا شش مرحله ای پیش بینی شده است که با متابولیت های مهمی مانند آلفا کتو گلوئارات، استیل کوآ، گلوتامات و



شکل ۴- ساخت مسیرهای متابولیسی سنتزی در یک سویه میزبان غیرذاتی (a): یک مسیر سنتزی میتواند از روش افزایش بیان آنزیمهای هترولوگوس ساخته شود. مسیرها و آنزیمهایی که برای تولید ترکیب طبیعی-غیرذاتی (ایزوبوتانول) و ترکیب غیرطبیعی-غیرذاتی (استیرن) استفاده شده اند، نشان داده شده است. (b) ترکیبات غیرطبیعی ایجاد شده می توانند از راه ایجاد مسیرهای جدید، شامل آنزیم های ساخته شده با فعالیت مورد نظر، ساخته شوند. در شکل نمونه ای از این روش برای تولید پلی لاکتیک اسید در *E. coli* نشان داده شده است. رنگ ها همانند شکل ۱ هستند. ATH: *Adh2*, *S. Cerevisiae*, *SCE*, *Pseudomonas* sp MBEL6-19, *Ps*₆₋₁₉, *L.lactis*, *LLA*, *C.propionicum*, *CPR*, *A.thaliana*, *Pal2*, *2-Ketoacid decarboxylase:Kdc*, *ferulate decarboxylase:Fdc1*, *alcohol dehydrogenase 2*, *HA-۳*, *polyhydroxyalkanoate synthase:PhaC*, *propionate CoA transferase:Pct*, *phenylalanine:ammonia lyase*, *polyhydroxyalkanoate:PHA*, *2-Ketoisovalerate:2-KIV*, *3-hydroxyl-CoA:CoA*

های مهندسی متابولیک تجاری عبارتند از تولید آرتمسینین و پروپیونیک اسید، افزایش تولید L-valine، پیش سازهای اسید آمینه شامل اسید گلوتامیک در کورینه باکتریوم (*Corynebacterium*) و تولید سوخت زیستی مرتبط با مواد شیمیایی مانند اتانول، آلکان ها و استرهای اسید چرب (J Lee, 2012). در مطالعات اخیر دانشمندان آنزیمی را کشف کرده اند که تولید مورفین در گیاهان را تسریع می بخشد. این ژنها پتانسیل زیادی در تولید مولکولهای دارویی مشابه به روش مهندسی متابولیک در مخمر را دارند. از این ژنها می توان در تولید داروهای مخدر استفاده کرد که این موضوع باعث نگرانی می شود، اما در مجموع واضح است که مهندسی متابولیک برای انسان و همچنین طبیعت با ارائه ابزارهای زیست شناختی برای تولید مواد شیمیایی مفید به روش اقتصادی، بسیار سودمند است.

استفاده از نسخه تکامل یافته این دو آنزیم اجازه تولید تخمیری یک مرحله ای PLA در *E. coli* را داده است (شکل ۴). این مثال، نشان می دهد که ترکیب مهندسی متابولیک و مهندسی پروتئین برای ایجاد مسیری که قبلاً عملکرد مشخصی نداشته است، می تواند طیف متنوعی از مواد طبیعی و غیر طبیعی، سوخت ها و در کل موادی که قابل تولید شدن هستند را ایجاد کند (Jeong Wook lee, 2018).

نتیجه گیری

سیستم های مهندسی متابولیک در حال تبدیل به روشی مهم در تولید مواد شیمیایی مهم مانند سوخت ها، داروهای جدید، پلیمرهای زیست تخریب پذیر و غیره هستند. این روش به یک زمینه شناخته شده زیست فناوری با پتانسیل تجاری بزرگ تبدیل شده است. برخی از موفق ترین نمونه

منابع

- Burgard, A. P. (2003). a bilevel programming framework for identifying gene knockout strategies for microbial strain. *Biotechnol*, 647–657 .
- Cameron, N. E. (2000). Enhanced production of (R)-1,2-propanediol by metabolically engineered *Escherichia coli*. *Biotechnology progress*, 940–946.
- Cho, A. Y. (2010). Prediction of novel synthetic pathways for the production of desired chemicals. *BMC Syst. Biol*, 35.
- Feldman, H. D. (2005). A chemical ontology for identification of functional groups and semantic comparison of small molecules. *FEBS Lett.* , 4685–4691.
- J W Lee, D. N. (2012). Systems metabolic engineering of microorganisms for natural and non-natural chemicals. *Nature Chemical Biology*, 536–546.
- Jeong Wook lee, d. n. (2018). systems metabolic engineering of microorganisms for natural and non-natural chemicals. *nature chemical biology*.
- K Zhang, H. L. (n.d.). Expanding metabolism for total. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 6234–6239.
- Lee, J. K. (2011). Systems metabolic engineering for chemicals and materials. *Trends Biotechnol*, 370–378.
- Lennin R. M., Pflieger B. F. (2012). Microbial production of fatty acid-deriv ed. *Current opinion in biotechnology*, 1044–1053.
- McShan, D. R. (2003). predicting metabolic pathways by heuristic search. *Bioinformatics* , 1692–1698.
- Medema, M. v. (2012). Computational tools for the synthetic design of biochemical pathways. *Nat. Rev. Microbiol*, 191–202.
- Na, D. K. (2010). Construction and optimization of synthetic pathways in metabolic engineering. *Curr. Opin. Microbiol*, 363–370.
- Penna, D. S. (1998). Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering. *Science*, 2098–2100.
- Steen, E. e. (2010). Microbial production of fatty-acid-derived fuels and chemicals from plant biomass. *Nature*, 559–562.
- Yim, H. e. (2011). Metabolic engineering of *Escherichia coli* for direct production of 1,4-butanediol. *Nat. Chem. Biol.* , 445–452.
- Zhao, Y. e. (2011). Biosynthesis of isoprene in *Escherichia coli* via methylerythritol phosphate (MEP) pathway. *Appl. Microbiol. Biotechnol*, 1915–1922 .

Metabolic Engineering, The Art of Biology in Production of Useful Chemical Materials

Asgarani E.¹ and Esmaeili S.²

¹ Dept. of Biotechnology, Faculty of Biological Science, Alzahra University, Tehran, I.R. of Iran

² Faculty of Genetics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

Metabolic engineering is a process for the production of chemicals, fuels, and pharmaceuticals by altering the metabolic pathways of the organisms. This method involves useful alteration of metabolic pathways to better understand and utilize the cellular pathways. Metabolic engineering is motivated by commercial applications by which we can improve the developing strains for production of useful metabolites. This method requires overexpression or downregulation of certain proteins in a metabolic pathway, such that the cell produces a new product. Considering its advantages over the other chemical synthesis routes, this area of biotechnology is likely to revolutionize the way in which commodity chemicals are produced.

Key words: Metabolic engineering, Genetic manipulations, Production of desired chemicals, useful metabolites