

منابع

1. Abdel-Misih, Sherif R.Z.; Bloomston, Mark (2010). "Liver Anatomy". *Surgical Clinics of North America*. **90** (4): 643–53.
2. Singh, Inderbir (2008). "The Liver Pancreas and Spleen". *Textbook of Anatomy with Colour Atlas*. Jaypee Brothers. pp. 592–606.
3. Zakim, David; Bover, Thomas D. (2002). *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* (4th ed).
4. Ferenci, P (2017). "Hepatic encephalopathy." *Gastroenterology report*. **5** (2): 138–147.
5. Summerskill WH, Davidson EA, Sherlock S, Steiner RE (1956). "The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation". *Q. J. Med.* **25** (98): 245–66.
6. Polson J, Lee WM (2005). "AASLD position paper: the management of acute liver failure". *Hepatology*. **41** (5): 1179–97.
7. Sherlock S, Summerskill WH, White LP, Phear EA (1954). "Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease". *Lancet*. **264** (6836): 453–7.
8. Starr, SP; Raines, D (15 December physician. **84** (12): 1353–9.
9. Chung RT, Podolsky DK (2005). "Cirrhosis and its complications". In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed.). New York, NY: McGraw-Hill. pp. 1858–69.
10. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. (2009). "Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines". *Liver Int.* **29** (5): 629–35.
11. Thumbaru, KK; Dhiman, RK; Vasishta, RK; Chakraborti, A; Butterworth, RF; Beauchesne, E; Desjardins, P; Goyal, S; Sharma, N; Duseja, A; Chawla, Y (2014). "Expression of astrocytic genes coding for proteins implicated in neural excitation and brain edema is altered after acute liver failure." *Journal of Neurochemistry*. **128** (5): 617–27.
12. Ryan JM, Shawcross DL (2011). "Hepatic encephalopathy". *Medicine*. **39** (10): 617–620.
13. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei A (2002). "Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998". *Hepatology*. **35** (3): 716–21.
14. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H (2001). "Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy". *J. Hepatol.* **34** (5): 768–73.
15. Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI (2010). "Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy". *QJM*. **103** (1): 9–16.
16. Sundaram V, Shaikh OS (2009). "Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies". *Med. Clin. North Am.* **93** (4): 819–36.
17. Gluud, Lise Lotte; Vilstrup, Hendrik; Morgan, Marsha Y. (2016). "Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. **4**: CD003044.
18. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. (1977). "Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial". *Gastroenterology*. **72** (4 Pt 1): 573–83.
19. Last PM, Sherlock S (February 1960). "Systemic absorption of orally administered neomycin in liver disease". *N. Engl. J. Med.* **262** (8): 385–9.
20. Bajaj JS (March 2010). "Review article: the modern management of hepatic encephalopathy". *Aliment. Pharmacol. Ther.* **31** (5): 537–47.

دستگاه مبدل اطلاعات دیجیتالی به زیستی برای تولید محصولات زیستی مورد تقاضا

آتنا مظفری، الهام تقی پور و علی هاتف سلمانیان*

تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده بیوتکنولوژی کشاورزی

* نویسنده مسئول: پست الکترونیکی: salman@nigeb.ac.ir

دستگاهی را معرفی کرده که قابلیت تبدیل خودکار اطلاعات توالی DNA به محصولات زیستی مورد نیاز را بدون دخالت انسان دارد. این دستگاه به طور خاص قادر به

دکتر کِریگ و نتر یکی از رؤسای طرح توالی‌یابی ژنوم انسان و نیز مجری طرح حیات مصنوعی در مقاله‌ای که در شماره اخیر مجله nature biotechnology به چاپ رسیده است،

استفاده از *E. coli lysate* برای فرایند رونویسی و ترجمه و در نتیجه عدم تشکیل مناسب آنتی بادی‌ها (عدم اضافه شدن مولکول‌های قندی یا سرهم شدن مناسب)، انتظار عملکرد فعال از آن‌ها نمی‌رفت. در قدم بعدی، تولید واکسن RNA با پتانسیل درمانی در برابر بیماری‌های عفونی در پیش گرفته شد. برای این منظور از توالی ویروس آنسفالیس اسبی ونزوئلا^۶ که به عنوان حامل مناسب مناسب واکسن‌های RNA شناخته شده است، استفاده شد. بدین منظور یک تک قالب خوانش باز (ORF) ویروس آنسفالیس اسبی ونزوئلا که کد کننده ۵ ژن ساختاری آن است حذف و ژن کد کننده هم‌گلوپتینین (HA) سروتیپ H7 از ویروس آنفلوآنزا، جایگزین ORF حذفی در حامل RNA می‌شود. در مرحله بعد رونویسی از این ساختار جدید در شرایط آزمایشگاه (*in vitro*) در مخلوط حاوی اجزای واکنش با کمک این مبدل (DBC) انجام شد و ایمنی‌زایی پروتئین مورد نظر نیز با موفقیت آزمون شد. آن‌ها همچنین به روش مشابه ساخت GFP، ذرات ویروسی آنفلوآنزا (H1N1) را با استفاده از ژن‌های کدکننده HA و NA (نورآمیداز) تولید کردند، و در نهایت تولید کامل باکتروفاژ ΦX174 به طول ۵۳۸۶ جفت باز به طور کاملاً خودکار با موفقیت در DBC انجام شد. برای مورد اخیر که ساخت یک ویروس کامل در دستور کار قرار گرفت، ابتدا توالی ژنوم به صورت دستی به دو قطعه همپوشان تبدیل شد و هر قطعه در مبدل DBC به طور جداگانه ساخته و دو قطعه مذکور توسط یک دستگاه (Gibson) در دستگاه مبدل سر هم شدند. سپس این ویروس کامل به طور شیمیایی به باکتری‌های *E. coli* مستعد منتقل شد. با رؤیت پلاک‌های باکتروفاژ صحت عملکرد دستگاه و واکنش تأیید شد.

در تمام این واکنش‌ها، بیش از ۷۰ درصد توالی‌ها بدون خطا ساخته شده بودند که قابلیت فنی بالای این دستگاه را نشان می‌داد. البته این سیستم محدودیت‌هایی هم دارد که مهم‌ترین آن‌ها، ابعاد بزرگ و غیر قابل حمل بودن آن است، که در آینده با توسعه مبدل‌های کوچک‌تر و قابل حمل می‌توان فرآورده‌های زیستی با کیفیت را با هزینه کمتر در هر نقطه‌ای که به آن نیاز است تولید کرد. همچنین تولید انبوه پروتئین‌ها و واکسن‌ها در مقیاس صنعتی با

ساختن الگوهای DNA، تکثیر آن، تبدیل آن به مولکول RNA، ترجمه آن به پروتئین و در نهایت سرهم کردن و تولید ماده فعال مورد نظر و حتی ذرات ویروسی است.

این مبدل زیستی دیجیتالی (DBC)^۱ حاصل ارتباط چندین نرم افزار و ابزار است که به وسیله مجموعه‌ای از ربات‌های کنترل کننده^۲ تنظیم می‌شود. به طور خلاصه روش کار به این صورت است که ابتدا اطلاعات توالی اسیدنوکلئیک که از طریق شبکه و به صورت دیجیتالی منتقل شده توسط یک نرم افزار^۳ که مسئولیت طراحی و بهینه سازی سرهم کردن توالی‌ها را دارد به توالی‌های اولیگونوکلئوتیدی همپوشان تبدیل می‌شود. بعد از تشخیص این اولیگونوکلئوتیدها توسط یک کنترل کننده^۴، بلاک‌ها (work cell) را به یک سازنده اولیگونوکلئوتیدی خاص^۵ تحویل می‌دهد. این سازنده اولیگونوکلئوتیدی شروع به ساخت خودکار اولیگونوکلئوتیدهای همپوشان می‌کند. در مرحله بعدی طی فرایندی، محلول آمونیم هیدروکساید-متیل آمین (AMA) موجب حذف گروه‌های حفاظتی از اولیگونوکلئوتیدهای همپوشان شده، عملاً این اولیگونوکلئوتیدها آماده اتصال به یکدیگر و سپس تکثیر می‌شوند. قطعات ساخته شده DNA در مراحل بعدی جهت پردازش و اصلاح خطاهای احتمالی بررسی شده و با کمک محلول‌های خاصی که هماهنگ با یک کنترل کننده^۶ وارد دستگاه می‌شوند، آماده مرحله بعد خواهند شد. در نهایت یک ترموسایکلر خودکار توالی‌های DNA را جهت ساخت و تکثیر این پلیمرهای زیستی (منظور همان ژن) مورد نظر سرهم می‌کند.

با استفاده از این تکنولوژی، کرگ و نتر و همکارانش توانستند تولید یک سری مواد زیستی را بدون دخالت انسان و تنها به وسیله این مبدل آزمایش کنند. از جمله ساخت یک قطعه DNA کدکننده GFP (GenBank KY199424) به طول ۱,۵ کیلوباز، که عملکرد پروتئین مربوط به این ژن با موفقیت توسط سنجش فلورسانس بررسی شد. در ادامه، تولید آنتی بادی‌های Orenca (abatacept)، Lucentis (ranibizumab) و Herceptin (trastuzumab) در دستور کار تیم قرار گرفت. البته به دلیل

¹ Digital-to-biological converter

² Hudson Robotics

³ Archetype

⁴ SoftLinks V

⁵ MerMade 192R

⁶ SoloSoft software

⁷ Venezuelan equine encephalitis virus

نیاز از زمین دسترسی پیدا کنند. به عبارت دیگر هدف اصلی، انتقال مواد مورد نیاز در سفرهای فضایی است. حتی این امکان وجود خواهد داشت که با ارسال دیجیتالی DNA موجودات فرازمینی، آن‌ها را در زمین دوباره تولید کرد! می‌توان گفت زندگی بر پایه DNA همیشه جریان خواهد داشت. علاوه بر این و نتر معتقد است که می‌تواند با چاپ DNA کدکننده هورمون انسولین، برای همیشه به درمان تزریقی دیابت پایان دهد.

کمک این سیستم قابل پیش بینی است.^۱ به نظر می‌رسد که با توسعه این روش باید مبحث تولید پروتئین‌های نوترکیب، قوانین سخت آن، کارخانه‌های عظیم پیچیده، مسیرهای طولانی خالص سازی، بسته بندی، انتقال و ... مورد بازبینی قرار گیرد.

دکتر کرگ و نتر طی مصاحبه‌ای که چند سال قبل (۲۰۱۳) با مجله گاردین انجام داده بود، مدعی شد که مبدل زیستی دیجیتالی وی در آینده به ساکنان مریخ کمک خواهد کرد تا به واکسن‌ها، آنتی بیوتیک‌ها و یا داروهای شخصی مورد

منابع

1. Boles, K.S., Kannan, K., Gill, J., Felderman, M., Gouvis, H., Hubby, B., Kamrud, K.I., Venter, J.C. and Gibson, D.G., 2017. Digital-to-biological converter for on-demand production

of biologics. Nature Biotechnology, 35(7), pp.672-675.

2. <https://www.theguardian.com/science/2013/oct/13/craig-venter-mars>

اخبار و رویدادها

سیده خورشید حیدری^۱ و وحیده حسن زاده^۲

^۱ کارشناس دانشکده زیست شناسی

^۲ عضو هیأت علمی دانشکده زیست شناسی دانشگاه تهران

شناخت فوق العاده درباره اثر سن پدر به دست می دهد.

تعویض مدفوع می تواند به پیوند عضو کمک کند

یکی از کلیدهای موفقیت پیوند اعضا را می توان در یک جای غیر متظره یافت: روده. در موش انتقال مدفوع از رد قلب پیوندی جلوگیری کرد.

علت این موفقیت می تواند این باشد که باکتری های روده به تنظیم سیستم ایمنی کمک می کنند و مانع از حمله سیستم ایمنی به بافت پیوندی می شوند. جانانان برومبرگ^۱ از دانشگاه ماری^۲ لند می گوید: کشف اینکه دقیقاً چه اتفاقی می افتد می تواند به ایجاد داروهای جدیدی جهت جلوگیری از رد عضو پیوندی منجر شود. پیوند عضو به افرادی با قلب، کلیه یا کبد از کار افتاده داده می شود.

مخاطرات دوران نوزادی با پدران پیرتر افزایش می یابد

تولد پیش رس نوزادان با پدران دارای سن ۴۵ سال یا بیشتر محتمل تر است. این یافته بر اساس آنالیز ۴۰ میلیون تولد در آمریکا بین سال های ۲۰۰۷ و ۲۰۱۶ توسط مایکل ایزنبرگ^{۵۰} و همکارانش در دانشگاه استنفورد کالیفرنیا گزارش شده است. احتمال تولد پیش رس نوزادان با پدران چهل و پنج ساله یا مسن تر ۱۴٪ بیشتر از نوزادان با پدران دارای سن بین ۲۵ تا ۳۴ سال است. همچنین احتمال بیشتری وجود داشت که آن ها در واحد مراقبت های ویژه نوزدان پذیرفته شوند. در ضمن محققان دریافتند که به طور متوسط نوزادان با پدران پیرتر خطر بالاتری برای کمبود وزن در زمان تولد دارند. ارقام نسبی اند و نه مطلق، پس حتی برای پدرهای پیرتر تعداد نوزادان نیازمند به مراقبت های ویژه همچنان کم است. تیم مطالعاتی می گوید: آنجا که بیشتر تمرکز بر سن مادران است، این مطالعه یک

⁵¹ Jonathan Bromberg
⁵² The University of Maryland

⁵⁰ Michael Eisenberg