

مجله زیست‌شناسی ایران

جلد ۶، پیاپی ۱۱، بهار و تابستان ۱۴۰۱

صاحب امتیاز: انجمن زیست‌شناسی ایران

مدیر مسئول: دکتر محمد نبیونی	هیئت تحریریه:
سر دبیر: دکتر علی فرازمنند	دکتر ناصر آق
ویراستار: دکتر علی فرازمنند	دکتر سعید امین‌زاده
مدیر اجرایی: امیر حسین بندلی	دکتر اباصلت حسین‌زاده
آماده‌سازی جلد: یلدا آرین‌نمازی	دکتر فرشاد درویشی
ناظر چاپ: عارف آریافر	دکتر غلامرضا رکنی لموکی
چاپ: نشر گنام	دکتر علیرضا ساری

داوران:

دکتر سمیه اسمعیلی رینه، دکتر وحید اکملی، دکتر منصور افشارمحمدیان، دکتر سعید امین‌زاده، دکتر علیرضا ایرانبخش، دکتر سعیده جعفری نژاد، دکتر فرشاد درویشی، دکتر شکبیا درویشعلیپور، دکتر اتابک روحی امینجان، دکتر علیرضا ساری، دکتر سپیده سپهری، دکتر محسن شریفی، دکتر زهرا علیزاده، دکتر مرتضی عطری، دکتر عطاالله کالیبراد، دکتر ربابه لطیف، دکتر رضاندرلو، دکتر حلیمه حسن پور

آدرس: تهران، خیابان شهید یدالله کلهر، پلاک ۲۸۵- واحد ۱۷، دفتر انجمن زیست‌شناسی ایران

سایت اینترنتی: www.ibs.org.ir

سایت مجله زیست‌شناسی ایران: www.ijbio.ir

تلفکس: ۰۲۱۶۶۹۱۶۰۰۷

ریال ۷۵۰,۰۰۰

راهنمای نگارش مقاله

- الف) هدف:** مجله زیست شناسی ایران به شکل فصلنامه و هر سه ماه یکبار توسط انجمن زیست شناسی ایران منتشر می‌شود. هدف از انتشار این مجله معرفی مسائل و مفاهیم آموزشی و پژوهشی و کاربردی دانش زیست شناسی، بویژه در کشور، در زمینه‌های مختلف و متنوع علوم است، جهت افزایش سطح دانش زیست شناسی و آشنا ساختن جامعه با تحولات و چالش‌های آن در سطح ملی و بین‌المللی است.
- ب) نکات راهنما در نگارش:**
- ۱- در مقاله، قواعد دستور زبان فارسی و رسا بودن جملات مورد توجه ویژه قرار گیرد.
 - ۲- مقالات ارسالی برای چاپ در این مجله نباید قبلاً چاپ شده (مگر در شکل خلاصه در گردهماییها) و یا به طور همزمان برای چاپ به مجلات دیگر ارائه شده باشد.
 - ۳- مسئولیت درستی مطالب مندرج در مقاله بر عهده نویسنده یا نویسندگان مقاله است.
 - ۴- مجله در پذیرش، رد، و اصلاح (ویرایش و پیرایش) مقالات آزاد است.
 - ۵- استفاده از مقالات مجله با ذکر مأخذ آزاد است.
 - ۶- مقالات دریافتی توسط هیأت تحریریه با همکاری متخصصان داوری شده، در صورت تصویب با رعایت نوبت به چاپ می‌رسد. تصمیم نهایی برای چاپ مقاله توسط هیأت تحریریه صورت می‌گیرد.
- ج) روش تنظیم مقاله:** از اساتید، متخصصان و پژوهشگرانی که مایل به چاپ مقالات خود در مجله زیست شناسی ایران هستند خواهشمند است نکات زیر را در تدوین و ارسال مقاله رعایت فرمایند.
- ۱- مقالات ارسالی می‌تواند به شکل مروری و یا مقاله علمی پژوهشی در زمینه آموزش و پژوهش و نقد برنامه‌های آموزشی باشد.
 - ۲- در مقالات مروری باید مقتضیات و ضروریات ویژه این شکل از مقالات رعایت شود. انتظار می‌رود کانون توجه این مقالات مسائل روز و در عین حال عامتر علمی باشد.

- ۳- مقالات باید به زبان فارسی تهیه شوند و هر مقاله یک چکیده به انگلیسی داشته باشد.
- ۴- مقالات نباید از ۱۲ صفحه چاپ شده در مجله (حدود ۶ هزار کلمه) تجاوز کند.
- ۵- مقالات بایستی با حداقل فاصله خطوط ۱/۵ سانتیمتر و به صورت یک رو در کاغذ قطع A4 تایپ شود. حاشیه بالا و پایین و طرفین ۳ سانتیمتر در نظر گرفته شود تا امکان ویرایش آن فراهم باشد.
- ۶- هر مقاله باید دارای قسمتهای زیر باشد: عنوان مقاله، مشخصات مؤلف یا مؤلفین و آدرس دقیق همراه با شماره تلفن و email فرستنده (مسئول مکاتبات)، چکیده به فارسی و انگلیسی با ۲ تا ۵ واژه کلیدی (keywords)، و فهرست منابع.
- ۷- شکلها، جداول و نمودارها شماره گذاری و به همراه زیر نویس آنها در انتهای متن جداگانه آورده شود.
- ۸- فهرست منابع باید به ترتیب زیر به صورت الفبایی (نام خانوادگی اولین مؤلف) تنظیم و شماره هر مورد در متن داخل پرانتز آورده شود: (مقاله) نام خانوادگی مؤلف یا مؤلفین، حروف نخست نام کوچک، (سال انتشار)، عنوان مقاله، نام مجله و شماره مجله و شماره صفحات. و کتاب) نام خانوادگی مؤلف یا مؤلفین، حروف نخست نام کوچک، سال انتشار، و کتابهای ترجمه: نام کتاب، تعداد صفحات، نام خانوادگی مؤلف یا مؤلفین، حروف نخست نام کوچک، سال انتشار، نام مترجم یا مترجمین، تعداد صفحات.
- ۹- در نوشتن منابع، در صورت استفاده از منابع فارسی، ابتدا این منابع و سپس منابع خارجی آورده شود.
- ۱۰- تایپ مقاله با 2007 یا word 2003 در محیط ویندوز یک ستونی انجام شود.
- ۱۱- در صورت دسترسی به مشخصات DOI، لطفاً در پایان مقاله وارد کنید.

فهرست

- سخن سردبیر
اقتصاد زیستی: پارادایم نوین اقتصادی در عصر چالشها و پیچیدگی های جهانی..... ۱
- سیدمهدی علوی
تجربه ای از آموزش ریاضی برای دانشجویان زیست شناسی..... ۲۶
- غلامرضا رکنی لموکی
درک اثرات آموزش از دریچه زیست شناسی..... ۴۲
- علی فرازمنند
شکل گیری جهان زنده با هم-تکاملی..... ۵۸
- اتابک روحی امینجان و ربابه لطیف
عوامل مؤثر بر تمایز و تعیین جنسیت ماهیان..... ۷۸
- مجید پسندیده
نقش معدنی شدن زیستی نیتروژن مواد آلی در تجزیه بقایای محصولات کشاورزی..... ۸۴
- هوشنگ خسروی
لاکتوکوکوس لاکتیس: یک سیستم بیانی مناسب برای تولید پروتئین های هترولوک..... ۹۲
- الهه داورپناه و طاهره طاهری
استفاده از باکتریوفاژها در نسل جدید محصولات بهداشت دهان و دندان..... ۱۰۳
- راحله مجدانی و حمیده لامکان
ویژگی ها و پیامدهای توریم برای انسان و محیط زیست..... ۱۱۱
- حجیه بسطامی، فاطمه اسدی و سیمین جانی تبار
جایگاه نانوذرات طلا در تشخیص و درمان..... ۱۲۱
- سیمین جانی تبار، فاطمه اسدی و حجیه بسطامی
مروری بر فرایند پیری در گیاهان..... ۱۳۲
- فاطمه رهبرپور و سیدرضا مهرجویان
تأثیر فعالیت ورزشی بر زنجیره سنگین میوزین..... ۱۴۴
- هستی شری زاده
مروری بر بیماری صرع و همه گیر شناسی آن..... ۱۵۶
- رضا مقدسی و احمدعلی معاضدی
پیامدهای پرورش تیلایپا برای محیط زیست و سلامت انسان..... ۱۶۲
- منصوره ملکیان
مروری بر بیهوشی و تزریقات در موش آزمایشگاهی..... ۱۶۸
- روزبه فلاحی
"این یک موفقیت است": پانگولین ها به جایی که زمانی در آن متقرض شده بودند باز می گردند..... ۱۷۵
- ربابه لطیف
واکسیناسیون کووید ۱۹: راه پیش رو..... ۱۷۹
- حاتم احمدی و امیرحسین میرآقاپور
راز طول عمر بالا و مقاومت موش صحرائی برهنه به سرطان..... ۱۸۷
- فاطمه فتوحی چاهوکی و سعید امین زاده
آنزیم زایلاناز و کاربردهای آن..... ۱۸۹
- مریم صادقی اردبیلی و سعید امین زاده
میکروبیوم انسان: کارهای زیادی برای انجام دادن باقی مانده است..... ۱۹۲
- نازنین عندلیب
ماهی رنگین کمانی (guppy) چه نکاتی در مورد تکامل به ما می آموزد..... ۱۹۴
- نازنین عندلیب
توالی یابی کل ژنگان انسان با ۱۰۰ دلار..... ۱۹۶
- نازنین عندلیب
معرفی کتاب..... ۱۹۹
- علیرضا رادخواه، سهیل ایگدری و اسماعیل صادقی نژاد ماسوله

سخن سردبیر

سال میلادی جاری که رو به پایان است از سوی سازمان یونسکو سال علوم پایه و توسعه پایدار نامیده شده بود. در شماره پیشین و در نشست‌های سرتاسر سال از سوی بسیاری به این مناسبت اشاره‌ها شد و می‌شود. درخواست کردیم مقالاتی با این سمت و سو برای مجله زیست‌شناسی ایران تهیه شود. گرچه تعدادی کار با این مضمون منتشر کردیم ولی متأسفانه چندان موفق نبودیم. اما اهداف توسعه پایدار و اهمیت علوم پایه به عنوان زیربنای آشکار و پنهان آموزش و پژوهش اصیل - که می‌تواند واقعا تضمین‌کننده توسعه درازمدت علم و فناوری در کشور باشد - فقط با دوییدن به دنبال یک شعار سال و قلم زدن در ستایش و اهمیت آن برآورده نمی‌شود. و شاید هم به خاطر مشکلات کاملاً آشکاری که برای توسعه پایدار و خود توسعه علوم پایه وجود دارد انگیزه و رغبت این کار را از بسیاری می‌گیرد و انسان را دچار یاس می‌کند.

از مرور اهداف هفده گانه توسعه پایدار آسان می‌شود دید که این اهداف عمدتاً ناظر بر مسائل و مصائب دیرین بشری هستند. شاید بیشتر بحران‌های اقلیمی - زیست محیطی و بحران آب و توسعه بی‌ضابطه شهرنشینی مسائل نوظهورتری باشند که بوضوح از پیامدهای بی‌مبالاتی در برنامه‌های توسعه‌ای و نادیده گرفتن ظرفیت‌های زیستگاه‌های طبیعی، توسط فعالیت‌های انسان عصر حاضر در سطح زمین باشد، عصری که ملهم از پیامدهای مخرب انسان در سطح کره زمین بدرستی عصر بشر (antropocene) نام گرفته است. اما در کل اهداف هفده گانه معطوف - شاید بجزرات بتوان گفت در روای - حل مسائل مزمن و ملموس زندگی اجتماعی بشر است که قدمتی تاریخی دارند؛ اینها عبارت‌اند از: فراهم کردن دنیای بدون فقر، گرسنگی صفر، سلامت و رفاه خوب، آموزش با کیفیت، برابری جنسیتی، آب پاک و بهداشتی برای همه، انرژی‌های پاک و مقرون به صرفه، کار شایسته و رشد اقتصادی، صنعت و نوآوری و زیرساختها، کاهش نابرابری، برپائی شهرها و و جوامع پایدار، مصرف و تولید مسئولانه، اقدامات اقلیمی، زندگی در آب و زندگی در خشکی، نهادهای نیرومند برای صلح و عدالت و مشارکت برای دستیابی به هدف. زیست‌شناسان و دانشمندان محیط زیست - و سایر قلمروهایی که ریشه در دانش زیست‌شناسی دارند - در بخشی از نگرانی‌های مربوط به اهداف توسعه پایدار (حفظ محیط زیست و زیست‌گاه‌های طبیعی، حفظ تنوع زیستی، بهره‌گیری درست از منابع طبیعی و کشاورزی) درک و بینش بلاواسطه‌تری دارند و در این حوزه‌هاست که باید ناامید از انتظار و گفتن و هشدار دادن نباشند، با آنکه می‌دانند فقط همدلی و همراهی جدی و مداوم دانشمندان آگاه و مسئولان و سیاست‌گذاران امر توسعه کشور این تلاش‌ها می‌تواند نتیجه بخش باشند.

انجمن زیست‌شناسی ایران از طریق مجله زیست‌شناسی ایران و نیز در کنگره‌های دوسالانه اخیر خود با شعارهای زیست‌شناسی یکپارچه (بیست و یکمین کنگره سمنان) و زیست‌شناسی برای زندگی سالم و توسعه پایدار (بیست و دومین کنگره، دانشگاه شهرکرد) بنوعی در آگاهی بخشی مسائل محیط زیستی و دانش‌های مرتبط قدم برداشته است و قطعاً حسب

ماموریت و وظیفه ای که دارد همچنان در این راه تا حد توان خواهد کوشید. به امید آنکه این تلاش‌ها بتواند روشنی کوچکی برای راه بزرگ و خطیر و گاهی تاریک حفظ محیط زیست و توسعه پایدار فراهم کند.

این شماره احتمالاً آخرین شماره‌ای است که اینجانب به عنوان سردبیر در خدمت مجله زیست‌شناسی/ایران هستم و مایلیم از روسا و مدیریت، اصحاب و اعضای انجمن، بویژه از تمام استادان و همراهانی که با تهیه مقالات ارزشمند اجازه این فعالیت موثر را برای من فراهم کردند از صمیم قلب سپاسگزاری کنم. بدون این همراهان پرنفس و همدل بی‌شک یک شماره هم از این مجله به نتیجه مطلوب نمی‌رسید. اگر هم از دید و نظر برخی که از آنها آگاه نیستم قصور، خطا و اشتباهی رخ داده باشد نیز بنوبه خودم درخواست گذشت و بخشش دارم. پنج سالی که گذشت با وجود تمام مشکلات، ۱۰ شماره از دوفصلنامه زیست‌شناسی ایران را منتشر کردیم. شاید برجسته‌ترین کار در این مجموعه، انتشار شماره‌های ویژه کروناویروسها و کووید-۱۹ (شماره‌های ۶ و ۷ در سال ۱۳۹۸ در میانه دنیاگیری فلج‌کننده کرونا) قریب ۵۰۰ صفحه بود، که به خاطر حجم زیاد با هدف انتشار نسخه چاپی به قیمت پائین‌تر اندازه فونت آن را کوچکتر انتخاب کردیم و در نتیجه دوشماره با حدود ۳۵۰ صفحه منتشر شد. در این دو شماره، و شماره بعدی با همکاری بی‌دریغ و دلسوزانه تعداد زیادی از استادان دانشگاه چندصد صفحه مطلب در مورد کرونا در مجله انجمن و سپس یک کتاب نیز در همین زمینه با کمک مرکز نشر دانشگاهی منتشر کردیم. این فعالیت انجمن باید به عنوان یک رکورد در تاریخ فعالیت ترویجی انجمن زیست‌شناسی و شاید تمام انجمن‌ها ثبت شود. چرا که این فعالیت در زمانی کوتاه و بموقع، در شش ماه اول دنیاگیری کووید-۱۹، جایی که آگاهانیدن تمام اقشار جامعه از جنبه‌های علمی یک بحران ملی و جهانی فوریت داشت، انجام گرفت.

امیدوارم این مجله در کنار سایر مجلات انجمن زیست‌شناسی بتواند همچنان به کار ترویج علم زیست‌شناسی که علاوه از آنکه همیشه آبستن شگفتی‌ها در عرصه معرفت بشری است موفق‌تر عمل کند چرا که یافته‌ها و آموزه‌های زیست‌شناسی، مستقیم و غیرمستقیم در تمام عرصه‌های حیات بسیار کارآمد بوده و هست و بی‌شک پیشرفت همه جانبه در عرصه‌های معرفتی و کاربردی دانش زیست‌شناسی می‌تواند نقش بی‌بدیلی در توسعه پایدار کشور داشته باشد.

علی فرازمنند

اقتصاد زیستی: پارادایم نوین اقتصادی در عصر چالش‌ها و پیچیدگی‌های جهانی

سید مهدی علوی*

تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، گروه زیست‌فناوری مولکولی گیاهی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: mealavi@nigeb.ac.ir

چکیده

پیچیدگی یک جنبه برجسته از جهان امروز ما است که الزاماتی را بر تفکر، نهادگرایی و حکمرانی ملی و بین‌المللی تحمیل می‌کند. تقریباً تمام عرصه‌های زندگی بشر از جمله اقتصاد تحت الشعاع این پدیده قرار گرفته است. اگرچه ایده تغییر نگرش اقتصادی امر جدیدی نیست، اما الزامات و چالش‌های جامع قرن بیست‌ویکم آن را از یک "انتخاب" به یک "باید" تبدیل کرده است. وقوع بحران جهانی همه‌گیری بیماری کووید-۱۹ شاهد متقنی بر این ضرورت است که علاوه بر تاکید بر تغییر در پارادایم اقتصاد جهانی، خاستگاه آن را نیز معرفی می‌کند، یعنی علوم و فناوری‌های زیستی. پیشرفت‌های علمی در حوزه زیست‌شناسی به این واقعیت منجر شده است که به جای وابستگی به منابع طبیعی به‌عنوان ماده اولیه تولید، می‌توان آن‌ها را با کمک داده‌ها، مولکول‌ها و سامانه‌های زیستی بازتولید کرد. اکنون در آغاز قرن بیست‌ویکم به نظر می‌رسد که نوگرایی میان علوم زیستی و علوم داده به جهشی عظیم و ساختار شکنانه منجر گردیده که جهان را در آستانه یک تحول بزرگ اقتصادی قرار می‌دهد. در این جستار، سعی شده تا به‌طور اجمال به ابعاد تحول‌آفرین پیشرفت‌های علوم زیستی در نظام اقتصادی جهان و ظهور اقتصاد زیستی به عنوان بدیل اقتصاد نفتی پرداخته شود.

کلیدواژگان: اقتصاد زیستی، انقلاب زیستی، زیست‌شناسی، زیست‌فناوری، خاستگاه نوین ثروت

۱ - مقدمه

محدود آن را مطالعه کرد و حتی به پاسخ مشخصی هم رسید، اما این پاسخ، رمزگشای پیچیدگی نیست و چه بسا بر ابهامات موجود هم اضافه کند؛ چراکه نگرش کل به جزء یا بالا به پایین در چنین مواردی، به جواب درستی منتهی نمی‌شود؛ این‌ها اموری هستند که نگاه به آن‌ها نیازمند نگرش پایین به بالا یا جزء به کل است. چنین نگرشی هم، مستلزم به‌کارگیری علوم و روش‌های چندگانه است تا بتوان جامعیت موضوع را حفظ کرد و به‌طور همزمان به مطالعه کنش اجزاء و برهمکنش‌های آن‌ها پرداخت.

در هر حال، ظاهراً استراتژی بشر در عصر مدرنیته و اکنون که در پسا-مدرنیته به سر می‌بریم چیزی نبوده جز نگرش کل به جزء؛ یا به عبارتی، ساده‌سازی "امر پیچیده" (شکل ۱). بسیاری بر این باورند، و البته در عمل نیز به همین سیاق رفتار می‌کنند، که برای فهم امر پیچیده باید به ساده‌سازی آن روی آورد و از این روی، باید امر پیچیده را به مولفه‌های جزئی تقسیم کرد تا با مطالعه آن بتوان به درک حداقلی از امر پیچیده رسید؛ غافل از آن‌که درک حداقلی از امر پیچیده نمی‌تواند واجد تناسب لازم با ماهیت و محتوای آن باشد و

۱ - ۱ - اقتصاد ماهیتی پیچیده دارد: اقتصاد هم مثل بسیاری پدیده‌ها و علوم دیگر از جمله جامعه‌شناسی و زیست‌شناسی، یک سیستم پیچیده است و درست، همان الگوی تکاملی که نظم و پیچیدگی زیست‌کره را دیکته می‌کند، پیچیدگی اکوسیستم اقتصادی را نیز هدایت می‌کند (Auyang, 1999) (Beinhocker, 2006) (Mitchell, 2009) (Avi, 2017). یک سیستم پیچیده، مجموعه‌ای است از انبوه بخش‌ها یا اجزایی که بر هم اثر گذاشته و در نتیجه برهم‌کنش‌های جزئی این بخش‌ها، رفتارهای قابل‌ملاحظه‌ای شکل می‌گیرد (Beinhocker, 2006). در سیستم‌های پیچیده، ظاهراً نباید به دنبال کشف راه‌حل‌های مشخص و متقن برای چالش‌ها و ابهام‌ها بود چون اعتقاد بر این است که در چنین مواردی اصلاً راه‌حلی وجود ندارد و هرچه هست، نوعی داد-و-ستد یا به عبارتی "بده-بستان" میان اجزاء سازنده سیستم است (Sowell, 2018). گرچه همواره می‌توان اجزایی از یک سیستم پیچیده را جدا کرد و به‌تنهایی و در شرایط

¹ Complex Systems
Trade-off

توسعه چنین مدلی از اقتصاد تعادلی و ساده‌شده والراسی می‌تواند به دلیل آن باشد که بشر عموماً بر این باور بوده، و اکنون نیز هست، که منابع طبیعی نامحدودند و رشد اقتصادی و رفاه بشری می‌تواند بدون توجه به پیامدهای فعالیت‌های اقتصادی بشر بر زیست‌کره، همواره رو به رشد باقی بماند؛ و لذا موضوع "طبیعت" هیچگاه به‌عنوان مولفه‌ای قابل ملاحظه و اثرگذار بر رشد، در فرضیات و مدل‌های اقتصادی وارد نشده است (Chami et al., 2022). گرچه در دهه‌های ۶۰ و ۷۰ قرن بیستم، تلاش‌هایی از سوی اقتصاددانانی مثل ژرژسکو-روگن در این زمینه صورت گرفت و هشدارهایی نیز، درخصوص عواقب مدل‌سازی‌های اقتصادی فاقد مولفه "طبیعت" داده شد، اما به‌نظر می‌رسد چنان تلاش‌هایی در آن زمان، ساختارشکنانه تلقی می‌شد و البته، جلوتر از رویه‌های زمان خود نیز بوده است (Gowdy and Mesner, 1998).

اکنون در قرن بیست‌ویکم، ضرورت توجه به مولفه‌های جدید، که "طبیعت و محیط‌زیست" یکی از مهم‌ترین آنهاست، در رشد و توسعه اقتصاد جهانی بسیار ملموس است (Raworth, 2017). در واقع، باید پذیرفت که تحقق رشد اقتصادی به قیمت استثمار و نابودی طبیعت، نمی‌تواند فرایندی پایدار باشد. باور رایج در اقتصاد که معتقد است "طبیعت" و منابع طبیعی بخشی از سرمایه اقتصادی است، باید تغییر یابد و به این حقیقت دست یابد که "طبیعت" مکمل سرمایه است و نه بخشی از آن و مهم‌تر آن‌که این سرمایه طبیعی، عامل اصلی محدودکننده رشد اقتصادی است (Chami, et al., 2022). به عقیده لواندوفسکی^۳ و همکاران (۲۰۱۸)، صنعتی‌شدن جوامع نتیجه فرآیندهای فنی و اقتصادی است که بشر را قادر ساخته تا به استثمار و استحصال منابع طبیعی (فسیلی) دست یازد و همین هم، باعث گذار از جامعه کشاورزی به جامعه صنعتی شد. با این حال، استفاده بی‌حدوحصر از آن پیامدهای مخربی برای محیط‌زیست به‌همراه داشته است؛ چراکه منابع فسیلی حاصل از زیست‌توده^۴ که از طریق فرآیندهای زمین‌شناختی در طی چندین میلیون تا میلیارد سال پیش حاصل شده‌اند، محتوای کربن بالایی دارند و با سوختن هر تن نفت فسیلی یا زغال سنگ و تبدیل آن به انرژی، حدود ۰/۸ تن کربن اکسید

در نتیجه سبب فهم نادرست آن می‌گردد، که به نوبه خود، موجب برانگیختن کنش‌های نامناسب یا اتخاذ رویه نامناسب در برخورد با امر پیچیده می‌شود.

مثال شاخص چنین رویکردی را در حوزه‌های مختلف از جمله در اقتصاد می‌توان یافت. بسیاری بر این باورند که اقتصاد برای مدل‌سازی دقیق بسیار پیچیده است، بنابراین برای دستیابی به یک بینش اقتصادی، مطلوب‌تر آن می‌دانند که به یک مدل ساده‌شده و حداقلی اکتفا کنند؛ مثل مدل تعادلی والراس^۱ (Beinhocker, 2006). به باور آن‌ها، همین فرضیات و مدل‌های ساده‌شده قادرند چیزهای زیادی در مورد اقتصاد به ما بیاموزند؛ حال آن‌که تجربه‌های یکصد سال اخیر در فرضیه‌پردازی‌ها و مدل‌های اقتصادی نشان می‌دهد که چنین باوری اساساً فاقد وجهت علمی بوده و با برون‌دادهای عینی هم فاصله بسیاری دارد (Sowell, 2018)؛ به‌ویژه از زمان بحران مالی سال ۲۰۰۸، تشکیک‌های جدی در صحت برخی مفروضات اساسی علم اقتصاد به‌وجود آمده است (Arthur, 2014) (Nielsen, 2014). ماحصل اتخاذ چنین رویکردی در طول قرن بیستم به یک حوزه پیچیده مثل اقتصاد، وقوع عوارض بزرگ جهانی و رخ‌دادهای بی‌سابقه در اکوسیستم پیچیده حیات بوده است؛ مثل وقوع تغییرات اقلیمی (Chami et al., 2022).



شکل ۱- یک طرح هنری برای نمایش تبدیل پیچیدگی به سادگی. این طرح از پوستر *turning complexity to clarity* که توسط Bilal Al Mashta برای آژانس ارتباطات "W" در سوئد طراحی شده، الهام گرفته شده و بازطراحی شده است (برگرفته از <https://in.pinterest.com/pin/52706258115843476>).

¹ Walras
² Biosphere
³ Lewandowski
⁴ Biomass

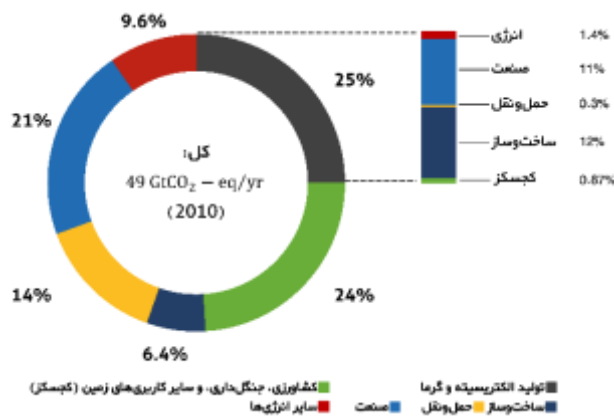
در این میان، اعتقاد بر این است که تکیه بر پیشرفت‌های حاصله در علم زیست‌شناسی می‌تواند چنین نیازی را پاسخ گوید و علاوه بر تامین نیازهای شناخته شده کنونی، منابع جدید و راه‌حل‌های نوینی را برای پاسخگویی به نیازهای آتی و عموماً ناشناخته بشر نیز، فراهم آورد (Chui, et al., 2020) (Chami, et al., 2022).

۱-۲- بنیاد نهادن اقتصاد بر بستر زیست‌شناسی

نیکلاس ژرژسکو-روگن^۳ یکی از این معدود اقتصاددانانی بود که به مدد دانش بسیط در ریاضی، آمار و اقتصاد، نظریه جدیدی در پاسخ به کمبودهای اقتصاد سنتی طرح کرد که مبتنی بر فرضیه تکامل داروینی و قانون آنتروپی بود و اکنون از آن به‌عنوان سنگ‌بنای اقتصاد زیستی یاد می‌شود (Gowdy and Mesner, 1998). ژرژسکو-روگن به‌دلیل به‌کارگیری قانون آنتروپی، یا قانون دوم ترمودینامیک که استعاره‌ای است برای فعالیت اقتصادی، شهرت یافته است. او قانون آنتروپی را "اقتصادی‌ترین ماهیت در بین تمام قوانین طبیعی" و "ریشه‌های اقتصادی" توصیف می‌کند. او اقتصاد مبتنی بر آنتروپی که می‌تواند از ویژگی‌هایی مثل برگشت‌ناپذیری، نامعین‌بودن، و کمپایی واقعی برخوردار باشد را در تضاد شدید با مدل خطی و مکانیکی فرآیند اقتصادی می‌داند و تصویری کاملاً متفاوت از اقتصاد ارائه می‌دهد که نسبت به نمودار مرسوم در اقتصاد که در آن هیچ تأثیری بر سیستم‌های خارجی یا منابع دیده نمی‌شود، متفاوت است.

می‌شود و ۳ تن دی‌اکسیدکربن (CO_2) در جو آزاد می‌شود. غلظت اتمسفری گازهای گلخانه‌ای اصلی، یعنی دی‌اکسیدکربن (CO_2)، متان (CH_4) و اکسید نیتروژن (N_2O) از سال ۱۷۵۰ به ترتیب ۴۰٪، ۱۵۰٪ و ۲۰٪ افزایش یافته است که عمدتاً ناشی از احتراق سوخت‌های فسیلی، جنگل‌زدایی و انتشار گازهای گلخانه‌ای خاک‌زاد است. به‌عبارت دیگر، نزدیک به ۵۰٪ کربن آزاد شده در جو، محصول فرایندهای اقتصادی ناکارآمد در تولید انرژی (شامل الکتریسیته و گرما) و غذاست (Lewandowski, et al., 2018) (علوی و حبیبی رضایی، ۱۴۰۰) (شکل ۲).

لاجرم، پارادایم اقتصادی موجود که عموماً بر مدل خطی "برداشت، تولید، مصرف و اسراف" بنا نهاده شده است، به یک بازنگری اساسی نیاز دارد. به‌جای این‌که اقتصاد، یک سیستم مکانیکی در حال تعادل فرض شود، باید آن را یک اکوسیستم متشکل از کنش‌ها، استراتژی‌ها و باورهایی بدانیم که برای بقا رقابت می‌کنند. نتیجه همه این‌ها، می‌تواند رویکردی باشد که مسائل اقتصادی را درون سیستمی واقع‌بینانه، پویا و در حال تغییر، ارگانیک و همیشه در حال تکامل نظاره می‌کند (Beinhocker, 2006). در این پارادایم نوین، علاوه بر تکیه بر راه‌حل‌های طبیعت-محور، باید با اتخاذ دیگر راهکارهای نوین بتوان تغییرات قابل توجهی در زنجیره‌های تامین مرسوم ایجاد نمود و مولفه‌های رشد اقتصادی را بهبود بخشید.



شکل ۲- کل انتشار گازهای گلخانه‌ای انسانی (گیگاتن معادل CO_2 در سال، $\text{GtCO}_2\text{-eq/year}$) از بخش‌های اقتصادی در سال ۲۰۱۰. بخش انرژی و کشاورزی روی هم رفته، نزدیک به ۵۰٪ از تولید گازهای گلخانه‌ای را برعهده دارند (برگرفته و بازطراحی شده از Lewandowski, et al., 2018)

¹ Take, Make, Use and Lose
² Nature-based Solutions (NBS)
³ Nicholas Georgescu-Roegen

تنظیم آفات، گرده افشانی، تنظیم تهدیدهای طبیعی، و خدمات فرهنگی (از جمله ارزش‌های معنوی، مذهبی و زیبایی‌شناختی، تفریح و اکوتوریسم). در این میان، یک دسته سه‌تایی از خدمات اکوسیستم وجود دارد که در حال حاضر بیشترین توجهات را در سراسر جهان به خود معطوف کرده و پیش‌بینی می‌شود تقاضا برای این خدمات به طور خاص با گذشت زمان به رشد خود ادامه دهد؛ این خدمات عبارت‌اند از کاهش تغییرات اقلیمی، خدمات آبخیزداری و حفاظت از تنوع زیستی (Ecosystem_service, 2021) (Mengist, et al., 2022).

بر اساس یک تحقیق مهم که در سال ۱۹۹۷ در مجله نیچر به‌چاپ رسید، ارزش سالانه مزایای زیست‌محیطی جهانی در آن زمان، بالغ بر ۳۳ تریلیون دلار تخمین زده شد؛ برآوردی که تقریباً دو برابر تولید ناخالص جهانی در همان زمان بوده است (Costanza, et al., 1997). در سال ۲۰۱۴، نویسنده این تحقیق (رابرت کوستانزا^۱) و همکاران، این ارزیابی را مجدداً انجام دادند و ارزش کلی خدمات اکوسیستم جهانی را بین ۱۲۵ تا ۱۴۵ تریلیون دلار در سال برآورد کردند که چیزی نزدیک به دو برابر تولید ناخالص جهان در همان سال بوده است (Costanza, 2014)؛ البته ناگفته پیداست که ارزش واقعی اکوسیستم طبیعی و تنوع زیستی موجود در آن، غیرقابل محاسبه و برآورد است. طبق برآوردهای کوستانزا، خسارت سالانه وارده به خدمات اکوسیستم به دلیل تغییر کاربری زمین، معادل ۲۰/۲-۴/۳ تریلیون دلار می‌باشد (Ecosystem_service, 2021).

این همه تغییرات و خسارت‌ها که بر اکوسیستم طبیعی زمین وارد شده ناشی از مطلوبیت‌خواهی و منفعت‌طلبی انسان است (Raworth, 2017)؛ یعنی همان نکته‌ای که در نظریات اقتصاددانان سنتی مثل جک تورگو و جرمی بنتهام به وضوح خودنمایی می‌کند (Beinhocker, 2006). این مطلوبیت‌طلبی و گسترش بهره‌برداری بی‌حد و حصر از طبیعت به مدد ابزار و آلاتی صورت می‌گیرد که مبتنی بر دانش بشری ابداع شده و روانه بازارهای تجاری گردیده است. ژرژسکو-روگن با وام‌گرفتن از آلفرد لوتکای^۲ زیست‌شناس، اصطلاح "اندام‌های برون-تنی"^۳ را برای اشاره به تنوع به‌ظاهر

در دهه ۱۹۷۰، ژرژسکو-روگن واژه "اقتصاد زیستی" را برای توصیف رویکردی جدید در علم اقتصاد، وارد ادبیات اقتصادی کرد و اظهار داشت: "این اصطلاح به این منظور است که ما منشأ زیستی فرآیند اقتصادی را به‌طور مستمر در ذهن داشته باشیم و در نتیجه، مشکل موجودیت بشر را در مواجهه با اندوخته محدودی از منابع در دسترس که به‌طور نامتوازن توزیع شده و به‌طور نابرابر تصاحب شده‌اند، مورد توجه قرار دهیم". با تغییر نگرش به اقتصاد زیستی، او عملاً دو مولفه محیط‌زیست و جامعه، که از فعالیت‌های اقتصادی انسان تاثیر می‌پذیرند، را به قلمرو اقتصاد وارد کرد (Gowdy and Mesner, 1998) (Raworth, 2017).

اکنون، به‌وضوح اثبات گردیده که محیط‌زیست و اکوسیستم نه تنها خود، یک دارایی غیرقابل-ارزش‌گذاری برای بشر به‌شمار می‌رود (Raworth, 2017) بلکه، اقتصاد نفت-پایه نیز به عاملی برای تخریب و خسارت وارد کردن به این دارایی ارزشمند و بی‌بدیل تبدیل شده است. نه تنها انسان، که همه دیگر ارگانیسم‌های زنده مدیون خدمات اکوسیستم^۴ هستند (Dietz, et al., 2022) (Mengist, et al., 2022). مراد از خدمات اکوسیستم، آن دسته از موایبی هستند که مستقیماً توسط اکوسیستم در دسترس انسان قرار می‌گیرد و تمام جنبه‌های رفاه بشر اعم از فیزیکی، اجتماعی و اقتصادی را فراهم می‌سازند. از آن جمله می‌توان به پالایش هوا و آب توسط گیاهان اشاره کرد؛ تجزیه زباله توسط میکروب‌ها، گرده‌افشانی گل‌ها توسط زنبورها و جلوگیری از فرسایش خاک توسط ریشه درختان نیز، از دیگر مثال‌ها می‌باشند (Mengist, et al., 2020). بنا بر گزارش "ارزیابی اکوسیستم هزاره"^۵ سازمان ملل در سال ۲۰۰۵، تاکنون بیست و چهار سرویس خاص اکوسیستم شناسایی و ارزیابی شده‌اند. این خدمات اکوسیستمی در چند دسته طبقه‌بندی می‌شوند که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: تولید مواد غذایی (در قالب گیاهان زراعی، دام، شیلات، آبی‌پروری و غذاهای وحشی)، فیبر (به شکل الوار، پنبه، کنف و ابریشم)، منابع ژنتیکی (زیست‌شیمی-کالاها^۶، داروهای طبیعی)، آب شیرین، تنظیم کیفیت هوا، تنظیم اقلیم، تنظیم چرخه آب، تنظیم فرسایش، تصفیه آب و تصفیه پسماند، تنظیم بیماری،

¹ Bioeconomics

² Ecosystem Services

³ Millennium Ecosystem Assessment

⁴ Biochemicals

⁵ Costanza, Robert

⁶ Alfred James Lotka

⁷ Exosomatic organs

تضاد و تقابل رخ دهد. وی نتیجه نهایی اقتصاد سنتی را چیزی نمی‌داند جز برجای گذاشتن آلودگی در جهان (Georgescu-Roegen, 1971). به گفته ژرژسکو-روگن، پایداری هر خرده سیستمی باید بر اساس پایداری کل سیستمی که آن را در بر می‌گیرد قضاوت شود، نه فقط بخشی از آن؛ و از این روی، او پایداری زیست-کره به مثابه یک سیستم پیچیده و پویا، را منوط به اصل پایداری هر جزء آن می‌داند که اقتصاد نیز، یکی از این اجزاء به شمار می‌رود. ژرژسکو-روگن می‌نویسد: شاید زمین بتواند حتی چهل و پنج میلیارد انسان را پشتیبانی کند، اما مطمئناً نه تا بی‌نهایت. بنابراین باید پرسیم که "زمین تا کی می‌تواند جمعیتی بالغ بر چهل و پنج میلیارد نفر را پشتیبانی کند؟" و اگر جواب مثلاً هزار سال است، باز هم باید پرسیم که "پس از آن چه خواهد شد؟" (Gowdy and Mesner, 1998).

بنابراین، اگر قرار باشد بدیل زیستی این اقتصاد آلوده‌کننده نفت-پایه کنونی ظهور کند، که مطابق نظریه سولو و اصلاحات بعدی رومر، وابسته به دانش و فناوری است (Beinhocker, 2006)، باید بتوان بجای تولید زباله و آلودگی یا حداقل در کنار تولید زباله زیست-تخریب‌پذیر، به فرآیندهای چرخشی رسید که هر محصول نهایی می‌تواند در چرخه تولید مجدد وارد شده و به مصرف برسد. چویی و همکاران (۲۰۲۰) بر این باورند که این بدیل بی‌رقیب بر بستر زیست‌شناسی استوار گشته و رخدادی را پیش‌بینی می‌کنند که از آن به "انقلاب زیستی" یاد می‌کنند.

۲- مبانی نظری

۲-۱- فهم زیستی: نگاهی کل‌نگر به اقتصاد زیستی

چنان‌که پیشتر مورد اشاره قرار گرفت، اقتصاد درهم‌تنیدگی عمیقی با اجتماع و محیط‌زیست دارد (Raworth, 2017) و همین نگاه جامع، منجر به طرح ایده اقتصاد زیستی شده است (Georgescu-Roegen, 1971) (Gowdy and Mesner, 1998). از سوی دیگر، اگر بخواهیم درک مبسوط و دقیقی از اقتصاد زیستی به‌عنوان یک علم منطق-پایه مبتنی بر ارزش‌های سیستمیک، و با مفهوم و کارکردی که امروز از آن انتظار می‌رود به‌دست آوریم، نمی‌توانیم آن را منفک و

بی‌پایان این همه "آلات جداشونده" (از جمله وسایل متنوع حمل‌ونقل، چاقو و حتی ساختارهای اجتماعی مثل باشگاه‌های تفریحی و شرکت‌ها) که انسان برای گسترش دامنه و حوزه فعالیت خود اختراع کرده، به ادبیات اقتصادی افزود. او بسیاری از آشفته‌گی‌های کنونی را که در آن گرفتار آمده‌ایم، مثل ویرانی گسترده زیست‌محیطی و "نابرابری‌های خسارت‌بار" را به سیر تکامل برون‌تنی انسان نسبت می‌دهد. ژرژسکو-روگن معتقد است که پیشینه دور-دراز بشر در استفاده از این اندام‌های برون-تنی باعث ایجاد "اعتیاد" او به راحتی و لذت شده (تعبیری که آلدوس هاکسلی^۱ نیز در رمان معروفش "دنیای قشنگ نو" به آن اشاره‌ای عمیق دارد) و با اشتیاقی وسواس‌گونه همواره به دنبال "چیزهای" بیشتر و بهتر است؛ این همان هدف غایی در اقتصاد سنتی و عامل تعادل‌بخشی به اقتصاد والرایی است یعنی رسیدن به مطلوبیت و رضایت؛ حال آن‌که جهان با محدودیت انرژی و ماده در دسترس برای تولید این حجم عظیم و پایان‌ناپذیر اندام‌های برون-تنی مواجه است (Gowdy and Mesner, 1998).

نکته اصلی نظریه ژرژسکو-روگن این است که فرآیند اقتصادی، برخلاف نگاه سنتی اقتصاد که آن را یک آنالوگ مکانیکی فرض می‌کند، یک فرآیند آنتروپیک است که نتیجه مستقیم و نهایی آن، به طبیعت و محیط‌زیست برمی‌گردد (Georgescu-Roegen, 1971). متأسفانه، برخلاف تحسین و تمجیدهای به‌عمل آمده از نظریه مقدماتی او در باب "مصرف‌کننده و تولید"، نظریه متاخر او در باب "اقتصاد زیستی"، که به‌شدت از اقتصاد نئوکلاسیک انتقاد می‌کند، مورد بی‌مهری و بی‌توجهی اقتصاددانان و مجامع اقتصادی قرار گرفت. آن دسته از اقتصاددانانی که نسبت به کارهای متاخر وی دلسوز هستند، معمولاً بر این باورند که او "نور را دیده بود". محوریت اشتغالات ذهنی و فکری ژرژسکو-روگن حول مسئله "ارزش‌گذاری" می‌چرخید و او را به این باور رسانده بود که انتخاب‌های گونه ما در مورد استفاده از منابع و توزیع دستاوردهای اقتصادی به چارچوب ارزش‌گذاری ما بستگی دارد. این موضوع، سبب می‌شود تا میان ارزش‌گذاری لذت‌گرایانه (منفعت‌طلبانه) شخصی، که از باورهای بنیادین اقتصاد نئوکلاسیک به‌شمار می‌رود، و ارزش‌گذاری اجتماعی و زیست‌محیطی (Raworth, 2017)

¹ detachable limbs
² Aldous Huxley
³ Brave New World

حیوان-انسان و انسان-وحشی می‌باشد؛ البته در عصر پسا-انسان‌محوری^۵ همین سه‌گانه می‌تواند در مرزبندی میان بدن-فرابدن^۶، زنده-نیمه‌زنده، انسان-ماشین، و حیوان-ماشین نیز به کار رود (Thacker, 2005) (Jagodzinski, 2020). این اصل مرکزی زندگی و مرزهای بیانی آن، باهم، بستری را شکل می‌دهند که مبنای تفکر درباره زندگی و انواع آن، محسوب می‌شود (Thacker, 2005).



شکل ۳- سه‌گانه "فلسفه زیستی"، "هنر زیستی" و "منطق زیستی" یا به اختصار "فهم زیستی"، ادراکی است که می‌تواند اساس پیچیدگی موضوعات زیستی را با رویکردی فلسفی توضیح دهد و با یاری گرفتن از هنر زیستی، از دل این پیچیدگی‌ها راهی برای کشف و ابراز اسرار حیاتی بگشاید؛ رمزگشایی از این اسرار تنها به زبان ریاضی امکان‌پذیر گشته که همچون سایر زمینه‌های علمی مثل شیمی و فیزیک، جهان ناملموس و رازآلود زیستی را به دنیایی ملموس بدل ساخته و منجر به خلق و پیدایش بسیاری از فرآورده‌ها و خدمات مورد نیاز انسان شده است (مفهوم‌سازی و طراحی توسط نویسنده صورت گرفته است).

۲-۱-۲- هنر زیستی

در سه‌گانه روح-گوشت-الگو، وجهی که با ویژگی‌های عصر ما، یعنی عصر شبکه‌ها و پیچیدگی‌ها، بیشتر در تناسب می‌باشد، وجه "الگویی" آن است (Thacker, 2005). به نظر می‌رسد اکنون انسان به قابلیت‌هایی دست یافته که می‌تواند رمز نهفته در الگوهای زیستی را به کمک الگوریتم‌های ریاضی بگشاید، آن‌ها را به داده‌های قابل استفاده درآورد و به مقیاس کشد؛ حاصل چنین قابلیت شگرفی، قدرت یافتن بر اموری است که تا پیش از این ناممکن بوده‌اند، مثل خلق اندام‌های برون-تنی کاملاً جدید مبتنی بر الگوهای زیستی و

مجزا از سایر مبانی زیستی یعنی "فلسفه زیستی" و "هنر زیستی" بررسی کنیم. این هر سه با هم، درک جدیدی به دست می‌دهند که ما از آن به عنوان "فهم زیستی"^۳ تعبیر می‌کنیم. بنابراین، فهم زیستی مورد نظر ما در این مقاله، مبتنی است بر سه پایه فلسفه زیستی، هنر زیستی و منطق زیستی^۴ که مجموعاً، سه‌گانه‌ای را شکل می‌دهند که ریشه در تغییر نگرش و جهان‌بینی نسبت به علم زیست‌شناسی داشته، غنا و قوتش را از هنر و طراحی خلاقانه وام می‌گیرد و ثمره‌اش که عبارت است از بسیاری فرآورده‌ها و خدمات نوین و پایدار، بر الگوهای منطقی ریاضی استوار است که منطق بسیاری از دیگر الگوهای غیرزیستی یا دیجیتالی نیز می‌باشد (هراری، ۲۰۱۸) (شکل ۳)؛ امری که نهایتاً به همجوشی دنیای اطلاعات و جهان زیست‌شناسی منجر شده و پدیدآورنده انقلاب زیستی است (Chui, et al., 2020).

۲-۱-۱- فلسفه زیستی

تا کره (۲۰۰۵) در مقاله‌ای تحت عنوان "فلسفه زیستی برای قرن ۲۱" به طور مفصل به شرح سه‌گانه‌ای می‌پردازد که از آن به روح-گوشت-الگو یاد می‌کند. از دید وی، روح همان روان یا اصل سازماندهی حیات است که در شکل یا هیات گیاه، حیوان و انسان ظهور می‌یابد و حیات جان‌دار، پویایی و سرزندگی را از آن می‌گیرد؛ بدون روان، حیات زنده معنایی ندارد. گوشت، ماده خام است؛ مکانیسمی فاقد تفکر؛ ارگانیسمی که به گفته دکارت همان ماشین بدون شعور است. متمایز از این دو، الگو است که به نظر می‌رسد پدیده‌ایست این-زمانی و پسا-مدرن، و بستریست برای سایبرنتیک، فرضیه اطلاعات و خودسازماندهی. موضوع سازماندهی از آن جهت مهم است که در میان فلاسفه و به خصوص ارسطو، از آن به وجه متمایزکننده گیاه، حیوان و انسان یاد می‌شود؛ به عبارت روشن‌تر، ارسطو معتقد بوده است که گیاه، حیوان و انسان گرچه در ذات مادی و عناصر تشکیل‌دهنده، یگانه و مشابهند اما، در نحوه سازماندهی متفاوتند و همین هم سبب تمایز آن‌ها از هم می‌شود. لذا در سه‌گانه روح-گوشت-الگو، نوعی مرزبندی نهفته است که تبیین‌گر موجودیت‌های زنده-غیرزنده، آلی-غیرآلی، جاندار-بی‌جان،

¹ BioPhylosophy
² BioArt

⁴ BioLogic
⁵ Eugène Thacker
⁶ Soul, Meat, Pattern
⁷ Post-Antropocentric
⁸ Extended body

^۳ فهم زیستی عبارتی است برآمده از حروف ابتدایی کلمات "فلسفه"، "هنر" و "منطق" زیستی. این عبارت از هیچ منبع علمی اقتباس نشده است.

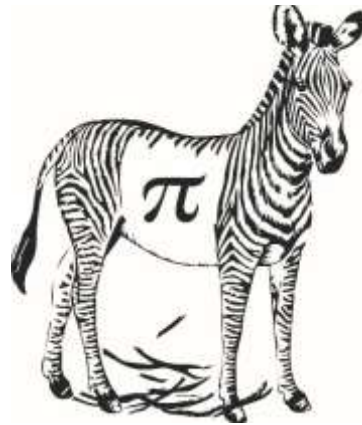
اختیار به‌طور کل از دست انسان خارج گردیده و داده‌ها بر زمین مسلط خواهند شد.

بروکس اظهار می‌دارد "در دنیایی که پیچیدگی آن در حال افزایش است، اتکا به داده‌ها می‌تواند تعصبات شناختی را کاهش دهد و الگوهایی را روشن سازد که ما هنوز متوجه‌شان نشده‌ایم" (Brooks, 2013). داده‌گرایی^۳ یا کیش اطلاعات یک گرایش ایدئولوژیک نوین است که بر فلسفه "ارزش داده و اطلاعات" بنا نهاده شده است. این گرایش به اصطلاح ایدئولوژیک، بر این باور است که آزادسازی جریان داده‌ها، ارزش والای جهان هستی است که می‌تواند کلید نوزایی علم باشد (هراری، ۲۰۱۵).

هراری (۲۰۱۸) معتقد است که تلفیق میان زیست‌شناسی و علوم رایانه سرآغاز سلسله تحولاتی است که می‌تواند به ظهور نظریه فراگیر واحد بیانجامد؛ به عقیده وی، زیست‌شناسی توانسته موجودات زنده و ساختارهای حیات را به شکل الگوواره‌های^۴ یکسان (متشکل از واحدهای ساختاری DNA و پروتئین) تبیین کند که یاگودزینسکی^۵ از آن‌ها به‌عنوان نم-افزار^۶ یاد می‌کند (Jagodzinski, 2020). از سوی دیگر، علوم رایانه هم پایه الگوواره‌های الکترونیکی و اطلاعاتی، شامل نرم-افزارها^۷ و خشک-افزارها^۸ (هوش مصنوعی) را فراهم ساخته است. این همه، در ترکیب با سخت-افزارها^۹ قادرند تا اشکال و هیات‌های بسیار جدیدی را خلق کنند که تاکنون بی‌سابقه بوده است (شکل ۵). هراری (۲۰۱۸) همچنین، معتقد است که پایه این هر دو نوع از الگوواره‌های زیستی و الکترونیکی، در ریاضیات نهفته شده و از این حیث، الگوواره‌های الکترونیکی به راحتی به فتح الگوواره‌های زیستی نایل خواهند آمد و بدین ترتیب، ماهیت مشترکی از الگوواره‌ها ظهور و بروز خواهد یافت که عملاً، مرز میان موجود زنده و غیرزنده، انسان و ماشین، و حتی محسوس و نامحسوس را در هم خواهد شکست (Stamato, et al., 2022) (هراری، ۲۰۱۸). ما امروز، ردپای "الگوها" را در علوم زیستی (ژنتیک و ژنومیکس)، سلامت (صنعت

دربدارنده الگوهای خشک دیجیتالی، و پیشگویی و خلق آینده (شکل ۴).

دیوید بروکس^۱ در مقاله‌ای که در فوریه ۲۰۱۳ در نیویورک تایمز منتشر گردید، اظهار می‌دارد که: "اگر از من بخواهند فلسفه رو به رشد روز را توصیف کنم، من آن را داده‌گرایی می‌نامم".



شکل ۴- در ادبیات علمی، بیان الگوهای زیستی در قالب فرمول‌های ریاضی دارای پیشینه‌ای ۷۰ ساله است. اولین بار در سال ۱۹۵۲، آلن تورینگ^۲ ریاضی‌دان و پدر علم کامپیوتر، یک مدل ریاضی را پیشنهاد کرد که اصول ساده بیوفیزیکی تشکیل الگو در طول فرایند مورفوژنز (شکل‌زایی) را توصیف می‌کرد. تجزیه و تحلیل ریاضی و شبیه‌سازی‌های کامپیوتری این سیستم به‌ظاهر ساده نشان می‌دهد که مدل تورینگ مجموعه‌ای گیج‌کننده از الگوها، از جمله لکه‌ها و راه-راه‌ها را تولید می‌کند که در پوست حیوانات، علائم رنگدانه‌ای در بافت‌ها، ساختار اندام و ایجاد برآمدگی‌های انگشت-مانند در بافت روده مشاهده می‌شود. این مدل بعدها توسط شواهد تجربی نیز به‌اثبات رسید (Schneil, 2016). به مدد توسعه فناوری اطلاعات و تلفیق آن با زیست‌شناسی، امکان رمزگشایی از الگوهای زیستی مولکولی فراهم گشته و در مجموع، باور جدید و عمیقی به ارزش داده‌ها پدید آورده است. داده‌باوری یا کیش اطلاعات، باور پذیرفته‌شده جدیدی است که همه آثار حیاتی، از جمله انسان، را نوعی واحد پردازش اطلاعات می‌داند. به گفته هراری (۲۰۱۵)، یک داده‌باور باید "از طریق پیوند هرچه بیشتر با وسایل و رسانه‌های انتقال داده و اطلاعات و نیز تولید و مصرف هر چه بیشتر اطلاعات، گردش اطلاعات را به حداکثر برساند". وی معتقد است که نتیجه‌گیری منطقی این فرایند این است که در نهایت انسان به الگوریتم‌ها اجازه دخالت در امور حیاتی و خصوصی‌اش را خواهد بخشید و عنان

¹ David Brooks
² Alan Turing
³ Dataism
⁴ Algorithms
⁵ Jan Jagodzinski
⁶ Wetwares
⁷ Softwares
⁸ Drywares
⁹ Hardwares

^{۱۱} ژنومیکس عبارت است از مطالعه ژن‌ها و عملکرد آن‌ها و نیز، روش‌های مرتبط به آن‌ها. ژنوم از محتوای کامل ژنتیکی یک موجود زنده، یعنی DNA آن، تشکیل شده است.

زیست‌فناوری)، فناوری (زندگی مصنوعی، هوش مصنوعی، شبکه‌ها)، جنگ (ترور-زیستی، اپیدمی‌های در حال ظهور) و حتی دیدگاه‌های علمی نوین (پیچیدگی زیستی) می‌بینیم (Thacker, 2005). بنابراین، کشف الگوهای زیستی، مرحله جدیدی در انقلاب شناختی بشر محسوب می‌شود و شاید خود، انقلابی بس بزرگتر از انقلاب شناختی در ۷۵,۰۰۰ سال قبل باشد که منجر به تسلط انسان خردمند (*Homo sapiens*) بر کره زمین شد و عصر انسان‌محوری یا آنتروپوسن را پدید آورد (هراری، ۲۰۱۸) (شکل ۵).

زیست‌فناوری)، فناوری (زندگی مصنوعی، هوش مصنوعی، شبکه‌ها)، جنگ (ترور-زیستی، اپیدمی‌های در حال ظهور) و حتی دیدگاه‌های علمی نوین (پیچیدگی زیستی) می‌بینیم (Thacker, 2005). بنابراین، کشف الگوهای زیستی، مرحله جدیدی در انقلاب شناختی بشر محسوب می‌شود و شاید خود، انقلابی بس بزرگتر از انقلاب شناختی در ۷۵,۰۰۰ سال قبل باشد که منجر به تسلط انسان خردمند (*Homo sapiens*) بر کره زمین شد و عصر انسان‌محوری یا آنتروپوسن را پدید آورد (هراری، ۲۰۱۸) (شکل ۵).



شکل ۵- در عصری که به نظر می‌رسد پس از ۷۵,۰۰۰ سال، تحول شناختی نوینی در اثر هم‌آمیزی زیست‌شناسی و هوش مصنوعی در حال رخدادن است، مرزبندی‌های جدیدی هم در عرصه حیات در حال ظهور و بروز است که می‌تواند تبیین‌گر زنده-غیرزنده، حیوان-ماشین، انسان-حیوان، انسان-وحشی و دیگر انواع باشد. این نمایش‌های جدید و در عین حال غریب، ریشه در تسلط بشر بر درک الگوهای زیستی و تبدیل آن به فرم ریاضی و به‌کارگیری این الگوی ریاضی در ساخت اندام‌های برون‌تنی نوینی است که نه می‌توان آن را زنده نامید و نه غیرزنده. راست: یک حلزون از سلسله جانوران (برگرفته از: <https://www2.lehigh.edu/news/a-superglue-inspired-by-snail-mucus>).

چپ: "نظافتچی" اثر پاتریشیا پیچینی (۲۰۱۹). پیچینی مجسمه‌های انسان‌واره‌ای خلق می‌کند که رابطه بین امر مصنوعی و طبیعی را بررسی می‌کند. او از مجموعه‌ای از مواد از جمله سیلیکن، چرم و موی انسان استفاده می‌کند تا جهان‌های فریبده‌ای خلق کند که در آن علم و اسطوره، تخیل و واقعیت، انسان، ماشین و طبیعت در هم تنیده می‌شوند (برگرفته از: <https://echogonewrong.com/solo-exhibition-by-patricia>).

اگر در موج اول شناختی، قدرت ارتباط بین ال‌ذهانی انسان‌های خردمند سبب تسلط آن‌ها بر زمین و توسعه ساختارهای اجتماعی و اقتصادی متنوع گردید، این بار قدرت الگوواره‌ها و شکل‌گیری شبکه‌ای عظیم از بی‌نهایت الگوواره مختلف زیستی و غیرزیستی بر حیات بشر مسلط خواهد شد. بر این اساس، می‌توان ادعان داشت که همه چیز، از هنر و ادبیات گرفته تا اقتصاد و زیست‌شناسی، بر پایه ریاضیات استوار گردیده و با این زبان مشترک، می‌توان میان حیطه‌های مختلف علمی سیر کرد و یکی را به دیگری تبدیل کرد.

از دیدگاه داده‌گرایی، غزل حافظ، آمیب، مخمر ساکارومایسس سرویزه و حتی انسان، صرفاً نمونه‌های متفاوتی از جریان اطلاعات اند که می‌توان همه آن‌ها را بر مبنای مشترکی تحلیل کرد (شکل ۶). به‌عبارت دیگر، در این حیطه جدید، زیست‌شناسی هنر است و هنر نیز می‌تواند قامت زیستی به‌خود گیرد؛ کما این‌که رابطه زیست‌شناسی با اقتصاد نیز، بر پایه همین اشتراک الگوواره‌ای به‌کلی دگرگون شده و اقتصاد زیستی را پدید آورده است. با این اوصاف، اکنون امکانی فراهم گشته تا هر نوعی از اطلاعات را بر اساس این زبان مشترک ترجمه کرد و آن را در قالبی متفاوت عرضه کرد. هنر زیستی و رابط‌های مغز-ماشین^۲ دو نمونه عینی و تجربی از این تحول جریان داده محسوب می‌شوند که از یک منطق ریاضی پیروی می‌کنند.

۲-۱-۳- منطق زیستی

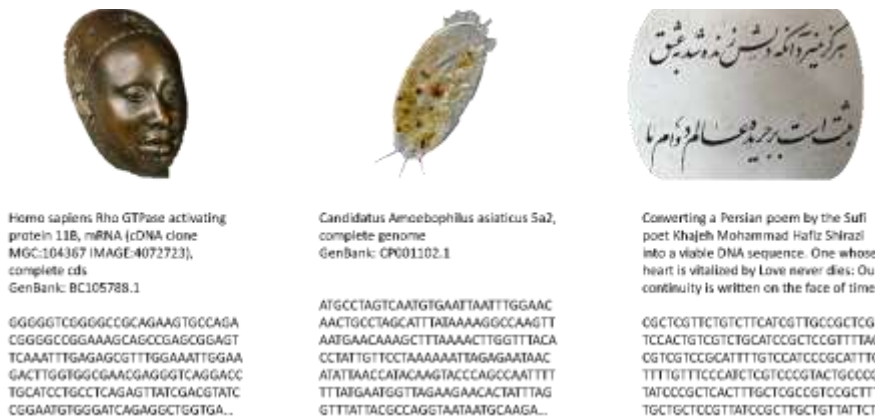
شاید بتوانیم تلفیقی میان تقسیم‌بندی یاگودزینسکی (۲۰۲۰) در شکل‌گیری نو ترکیب-گونه‌های جدید حاصل از "خشک-افزارها"، "نم-افزارها"، "نرم-افزارها" و "سخت-افزارها" در حوزه "هنر-زیستی"، با سه‌گانه تاکر در "فلسفه زیستی" برقرار سازیم؛ به‌عبارت دیگر اگر آن "چیز-

^۱ زیست‌فناوری (Biotechnology) عبارت است از ادغام زیست‌شناسی و مهندسی به‌منظور دست‌یابی به استفاده از موجودات زنده، سلول‌ها و بخش‌های آن‌ها و نیز آنالوگ‌های مولکولی برای تولید فرآورده‌ها و خدمات مورد نیاز بشر. اصطلاح زیست‌فناوری اولین بار توسط کارولی ارکی (Károly Ereky) در سال ۱۹۱۹ استفاده شد و منظور از آن، تولید فرآورده‌ها از مواد خام با کمک موجودات زنده بوده است.

^۲ Bhiccomplexity
^۳ Anthropocene
^۴ Brain-machin interfaces

بدن" و غیره را ممکن خواهد ساخت (Jagodzinski, 2020) (شکل ۷). دقیقاً در همین نقطه است که آهنگ تکامل برون-تنی^۳ بشر تندتر می‌شود. همچنان که ژرژسکو-روگن در نظریه اقتصاد زیستی بیان داشته بود (Georgescu-Roegen, 1971)، انسان علاوه بر تکامل زیستی، دچار نوعی تکامل برون-تنی هم شده است؛ یعنی تکاملی که در آن اندام‌ها به جای این‌که به صورت تنی^۴ به ارث برسند، در خارج از بدن ساخته می‌شوند و سپس مورد استفاده قرار می‌گیرند.

افزارهای "یاگودزینسکی را در امتداد "جزء الگویی" سه‌گانه تا کر فرض کنیم، خواهیم توانست الگوهای زیستی را به‌عنوان "نم-افزاری" قلمداد کنیم که در تلفیق با "خشک-افزاری" که از آن به‌عنوان الگوواره‌های دیجیتالی یاد می‌کنیم، می‌تواند به شکل‌گیری زیست‌شناسی مصنوعی و خلق بسیار از اندام‌های برون-تنی یا اگزوسوماتیک بیانجامد؛ یعنی یک رابطه هم-تکاملی میان فناوری و درک ماده زنده برقرار می‌سازد که مرز زندگی را به ورای "ماده زنده" کشیده و خلق نوترکیب-گونه‌های جدید^۱ مثل "نیمه-زنده"، "فرا-



شکل ۶- بیان پدیده‌های مختلف بر اساس الگوواره مشترکی به نام DNA. از ویژگی‌های بارز عصر داده‌گرایی آن است که انسان خردمند (*Homo Sapiens*) را قادر ساخته تا همه پدیده‌های حیاتی را برپایه الگوهای اطلاعاتی بنا نهد و از این حیث، قدرت یافته تا عملاً مرز میان موجودات هستی را محو نماید. در این شکل، سه نماد مختلف اعم از محسوس (انسان و آمیب) و نامحسوس (شعری از لسان‌الغیب حافظ شیرازی) بر اساس یک الگوی مشترک یعنی DNA بیان شده‌اند. لذا، چنین ادعا می‌شود که تسلط بشر بر الگوها و داده‌ها او را قادر می‌سازد تا نامحسوس و ناملموس را به محسوس و ملموس تبدیل کند و بر این اساس، دایره قدرت شناختی او در باب پدیده‌های مادی و غیرمادی جهان وسعت خواهد گرفت. چپ: ماسکی از جنس مس متعلق به اوبالوفون^۵ دوم، پادشاه قبیله یوروبا^۶ (قرن چهاردهم میلادی) در نیجریه (برگرفته از https://en.wikipedia.org/wiki/Obalufon_Alalayemore). در پروژه HapMap که با هدف تهیه نقشه هاپلوتایپی ژنوم انسان و توصیف الگوهای رایج تنوع ژنتیکی انسان، در قالب یک کنسرسیوم بین‌المللی صورت پذیرفت، نمونه‌هایی از DNA افراد قبیله یوروبا نیز مورد استفاده قرار گرفته بوده است (برگرفته از https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/index.shtml). توالی بخشی از ژن ARHGAP11B که سبب قابلیت شناختی انسان خردمند شده است، در پایین تصویر نمایش داده شده است (برگرفته از <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/BC105788.1?report=fasta>). وسط: یک آمیب به‌عنوان نمادی از یک موجود تک‌سلولی و بخشی از توالی ژنومی آن. الگوی ساختاری این موجود ساده نیز، مشابه با موجود پیچیده‌ای مثل انسان است که برپایه DNA قابل بیان است (برگرفته از <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/CP001102.1?from=513&to=1946&report=fasta>). راست: یک بیت شعر از شاعر نامدار ایران، حضرت لسان‌الغیب حافظ شیرازی، که مبین "امر نامحسوس" است. اکنون به‌مدد توسعه فناوری، انسان قادر گشته تا این امر نامحسوس را نیز برپایه الگوی DNA که سازنده حیات زنده است، به امر محسوس بدل سازد (Stamato, et al., 2022).

^۱ نوترکیب-گونه‌های جدید، اشکال نوینی از موجودیت زمینی هستند که در نتیجه همجوشی هوش مصنوعی، زیست‌شناسی و سایر فناوری‌های پیشرفته حادث خواهند شد مثل زنده-نیمه‌زنده، انسان-ماشین و حیوان-ماشین.

^۲ Extended-body
^۳ Exosomatic rhythm of evolution
^۴ Somatic
^۵ Obalufon II
^۶ Yoruba



شکل ۷- منطق زیستی اشاره‌ایست به کاربردهای حاصل از تلفیق الگوهای زیستی با الگوهای ریاضی؛ به عبارت دیگر، بیان ریاضی الگوهای زیستی، امکانات بی‌شماری پدید می‌آورد که به کمک آن می‌توان نوترکیب-گونه‌های جدیدی تولید کرد. این اشکال جدید، دامنه گسترده‌ای را پوشش می‌دهند اعم از مواد و ابزارهای جدید کاملاً زیستی تا رابط‌های زیستی-ماشینی و بافت‌ها و اعضای بدن انسان و حیوان. چنین امکان وسیعی در کنار خدمات نوین گسترده‌ای که به یمن رمزگشایی الگوهای زیستی پدید خواهند آمد، بشر را قادر می‌سازد تا نظام اقتصادی کاملاً جدیدی برپا سازد که بدیل اقتصاد نفتی قلمداد می‌گردد. این نظام اقتصادی نو، اقتصاد زیستی نام دارد (مفهوم‌سازی و طراحی توسط نویسنده صورت گرفته است).

دانش و فناوری در علوم زیستی و زیست فناوری مدرن، که عمدتاً طی قرن بیستم و دو دهه اخیر در قرن بیست و یکم رخ نموده است. انبوهی از نوآوری‌های اخیر، مانند CRISPR-Cas9 برای ویرایش ژن‌ها و پیشرفت‌های حاصله در برنامه‌ریزی مجدد سلول‌ها به کمک سلول‌های بنیادی، سبب شده‌اند تا با درک جدیدی از زیست‌شناسی، راهکارها، مواد و ابزارهای جدیدی برای بهسازی زیست در اختیار گیریم و همچنین، به شیوه‌های کم‌هزینه‌تری برای توسعه پایدار دست یابیم (چیویی و همکاران، ۲۰۲۰).

از سوی دیگر، نوترکیبی میان این پیشرفت‌ها و نوآوری‌ها در علوم زیستی با توسعه شتابان سایر بخش‌های علمی مثل علوم محاسباتی، اتوماسیون و هوش مصنوعی، موج جدیدی از نوآوری‌های ساختار شکن را سبب شده است که می‌تواند پاسخگوی چالش‌های فراگیر جهانی از جمله تغییرات اقلیمی، کاهش تنوع زیستی و تامین امنیت غذایی باشد و تاثیر قابل توجهی بر اقتصاد جوامع انسانی، از سلامت گرفته تا غذا، کشاورزی، انرژی و سایر کالاهای مصرفی، برجای گذارد. این فرآیند همگرایی "از طبیعت به نوآوری" منجر به ظهور فرآورده‌ها و فرآیندهای جدید و پایدار خواهد شد و بدین ترتیب آغازگر تغییر پارادایم‌های اقتصادی، اجتماعی و سیاسی خواهد بود. این نوزایی در علم و فناوری، به یکپارچگی علوم زیستی با علوم داده خواهد انجامید (هراری، ۲۰۱۸) و رنسانسی را پدید خواهد آورد که عنوانی

این تکامل برون-تنی انسان کاملاً مبتنی بر فناوری است و از زمان انقلاب صنعتی شتاب گرفته است. به گفته ژرژسکو-روگن، انسان با در اختیار گرفتن فرایند تکامل برون-تنی، عملاً از تکامل زیستی فراتر رفته است. وی معتقد است که حتی ابداع سایر انواع ابزار برون-تنی مثل نهاد بازار، پول، اعتبار و شرکت‌های مختلف، در پاسخ به همین تکامل تدریجی برون-تنی انسان خردمند (*Homo Sapiens*) پدیدار شده‌اند (Mayumi, 1993). و این‌گونه است که رفته‌رفته مرز میان انسان و نایسان^۱ یا غیرانسان^۲ به زوال می‌گراید و اشکال نوینی از خلقت در زمین پدیدار می‌شود؛ امری که موجبات وقوع انقلاب زیستی^۳ را فراهم ساخته است.

۲-۲- زمان

منتظر هیچ‌کس نمی‌ماند؛ انقلابی در شرف وقوع است

مواجهه جهانی و سپس مقابله موفقیت آمیز زیست‌شناسان و دانشمندان علوم زیستی با همه‌گیری COVID-19، اعلان موجودیتی بود که نشان از ورود زیست‌شناسی و علوم زیستی به مرحله جدیدی از بالندگی و اثرگذاری است. سرعت شگفت‌آوری که در تولید کیت‌های تشخیص سریع ویروس کرونا و نیز انواع متعددی از واکسن‌های سنتی و نسل جدید (بر پایه اسید نوکلئیک) شاهد بودیم - که در هیچ‌یک از ادوار گذشته تاریخی متناظری برای آن نمی‌توان سراغ گرفت - ممکن نگشت مگر به مدد توسعه و انباشت

^۱ نایسان یا inhuman به موجود فاقد ترجم، مهربانی یا شفقت گفته می‌شود (برگرفته از: <https://www.inhuman-merriam-webster.com/dictionary/>). مراد از نایسان سیستم‌ها، شبکه‌ها، رسانه‌ها و فناوری‌های بشر-ساخت است که در برخی حوزه‌ها به جای انسان می‌نشینند.

^۲ غیرانسان یا nonhuman به هر موجودی غیر از موجود انسانی اطلاق می‌شود (برگرفته از: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/nonhuman>).

^۳ Biorevolution

^۴ کریسپر-کس^۹. تناوب‌های کوتاه پالیندرومی فاصله‌دار منظم خوشه‌ای و پروتئین ۹ مرتبط با CRISPR. این ابزار از یک قطعه کوچک RNA با یک توالی کوتاه "راهنما" استفاده می‌کند که به دنباله‌ای هدف از DNA و به آنزیم Cas9 متصل می‌شود. آنزیم Cas9، توالی DNA هدف را در محل مورد نظر برش می‌دهد و بدین ترتیب، امکان افزودن یا حذف مواد ژنتیکی را فراهم می‌کند.

قابلیت‌های نوینی در ساخت رابط‌های زیستی-رایانه‌ای در حال رشد است که بطور مثال قادر خواهند بود عملکرد حسی مغز را به آن بازگردانند یا از DNA برای ذخیره‌سازی داده‌ها استفاده کنند.

۳-۳- تأثیرگذاری مستقیم و غیرمستقیم بالقوه قابل توجه

تا ۶۰ درصد از نهاده‌های فیزیکی اقتصاد جهانی می‌تواند به صورت زیستی تولید شود -حدود یک سوم این نهاده‌ها، مواد زیستی مثل چوب یا حیواناتی هستند که به‌عنوان غذا پرورش داده می‌شوند، و دو سوم باقی‌مانده، غیرزیستی هستند، مثل پلاستیک یا سوخت، که به‌طور بالقوه می‌تواند با استفاده از علوم زیستی و زیست‌شناسی تولید یا جایگزین شود. بنابراین، ممکن است نوآوری‌های زیستی تا ۶۰ درصد از نهاده‌های فیزیکی را تحت تأثیر قرار دهند. اگرچه تا دستیابی به پتانسیل کامل آن فاصله زیادی پیش رو داریم اما حتی اندک پیشرفت‌ها در این زمینه هم، می‌تواند اقتصاد، جوامع و زندگی ما، از جمله آنچه می‌خوریم و می‌پوشیم، داروهایی که مصرف می‌کنیم، سوخت‌هایی که استفاده می‌کنیم، و نحوه ساخت دنیای فیزیکی مان را متحول کند. در سلامت انسان، حداقل ۴۵ درصد از بار بیماری‌کنونی جهان را می‌توان با استفاده از علمی که امروزه قابل تصور است، برطرف کرد.

۳-۴- امکان‌پذیر شدن یک خط-سیر مشخص از کاربردها

در این دورنمای کاربردها، حدود ۴۰۰ مورد-کاربردی، عمدتاً در حوزه‌های سلامت و عملکرد انسان، کشاورزی، آبی‌پروری و غذا، فرآورده‌ها و خدمات مصرف‌کننده، مواد، شیمی-کالاها و انرژی، را می‌توان بر شمرده که تقریباً تولید زیستی همه آن‌ها از نظر علمی امکان‌پذیر است. این موارد، که بیش از نیمی از آن‌ها خارج از حوزه سلامت انسان است، به‌تنهایی می‌توانند تأثیر مستقیم اقتصادی تا ۴ تریلیون دلار در سال ظرف ده تا ۲۰ سال آینده ایجاد نمایند. البته اگر، اثرات بالقوه غیرمستقیم و تجمعی آن‌ها را نیز در نظر بگیریم و اثر نوآوری‌های جدیدی که در آینده نزدیک ظهور خواهند کرد را نیز به حساب بیاوریم، پتانسیل کامل این حوزه می‌تواند بسیار بزرگ‌تر باشد.

وقوع این دستاوردهای شگرف، منجر به شکل‌گیری جریانی پایدار در اقتصاد جهانی خواهد شد که بسیاری از زنجیره‌های

شایسته‌تر از "انقلاب زیستی" نمی‌توان بر آن نهاد (چیوی و همکاران، ۲۰۲۰).

۳- دستاوردهای کلی انقلاب زیستی

۳-۱- افزایش توانایی بشر در شناخت و مهندسی حیات

توسعه علوم و فناوری‌های پیشرفته، ظهور الگوریتم‌های محاسباتی و روباتیک، سبب شده‌اند تا نوآوری‌های زیستی در چهار عرصه گسترش یابند: (۱) شناخت، اندازه‌گیری و مهندسی مولکول‌های زیستی (۲) مهندسی سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌ها به‌عنوان سامانه‌های زیستی (۳) ابداع آلات و ادوات درون-تنی و برون-تنی مصنوعی در قالب رابط‌های زیستی-ماشینی و (۴) استفاده از سلول‌ها یا مولکول‌هایی مانند DNA برای محاسبه که به توسعه محاسبات زیستی می‌انجامد. این‌همه، در کنار ظهور روش‌های جدید دست‌ورزی و ویرایش ژن‌ها (از جمله CRISPR) و نیز توان‌یافتن بشر در برنامه‌ریزی مجدد سلول‌ها سبب می‌شود تا شناخت دقیق‌تری از حیات به‌دست آوریم و قادر شویم تا ظهور اشکال جدیدی از حیات را امکان‌پذیر سازیم. تاکنون، کلیه این حوزه‌ها با پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای، چه در سطح پایلوت و عرضه نمایی و چه در ابعاد اقتصادی و تجاری، مواجه بوده‌اند.

۳-۲- ایجاد قابلیت‌های جدید تحول‌آفرین

این نوآوری‌ها پنج قابلیت جدید بالقوه تحول‌آفرین ایجاد می‌کنند: (۱) روش‌ها و ابزارهای نوین زیستی قادرند بخش بزرگی از مواد فیزیکی مورد نیاز در اقتصاد جهانی را، البته با عملکرد بهتر و پایداری بیشتر، تولید نمایند؛ (۲) افزایش کنترل و دقت در روش‌ها و کارکردها در سراسر زنجیره ارزش، سبب خواهد شد تا درجات بالاتری از شخصی‌سازی، چه در توزیع و تحویل و چه در توسعه و مصرف، رخ دهد؛ (۳) توانایی مهندسی و برنامه‌ریزی مجدد ارگانیسم‌های انسانی و غیرانسانی در حال افزایش است که به‌طور بالقوه می‌تواند منجر به پیش‌گیری و درمان بیماری‌ها و همچنین بهبود عملکرد در شیوه‌های کشاورزی و تولید غذا شود؛ (۴) روش‌های جدید زیستی در تلفیق با اتوماسیون، یادگیری ماشین، و تکثیر داده‌های زیستی، منجر به افزایش کشفیات علمی، ارتقای توان عملیاتی و بهبود بهره‌وری در طی فرآیند تحقیق و توسعه می‌شوند؛ و (۵)

¹ Gene manipulation and editing

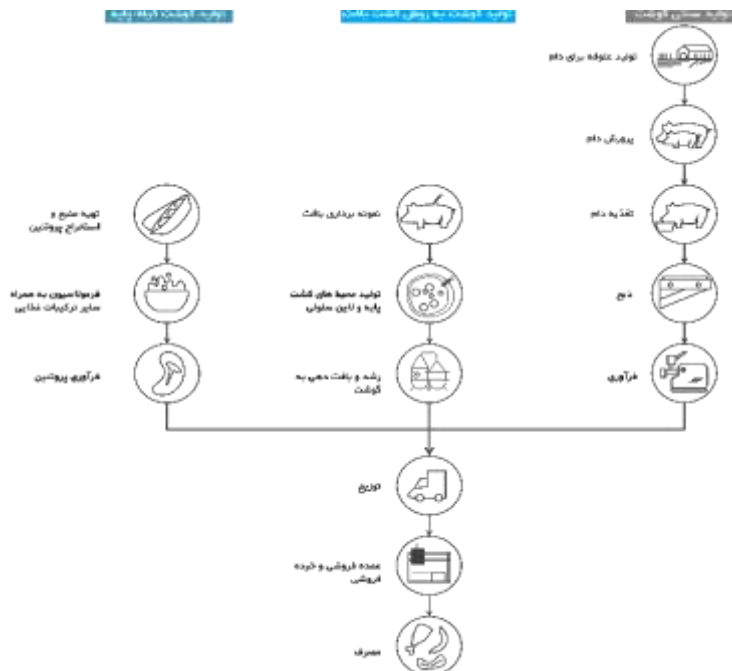
تحول در زنجیره‌های ارزش شده و ایجاد مدل‌های تجاری و بازیگران جدید را تقریباً در همه بخش‌ها تسریع خواهد کرد (چیویی و همکاران، ۲۰۲۰).

به استناد موسسه جهانی مک‌کینزی^۱، تخمین زده می‌شود که در ده تا ۲۰ سال آینده، کاربردهای زیستی می‌توانند تأثیر مستقیم اقتصادی سالانه در حدود ۲ تا ۴ تریلیون دلار در سطح جهان داشته باشند (شکل ۹). کاربردهای زیستی را می‌توان در دو دسته کلی طبقه‌بندی کرد: دسته‌ای که دربرگیرنده بینش‌های نوین حاصل از توالی‌یابی و تجزیه و تحلیل داده‌های زیستی هستند، و دسته دیگر که مرتبط است با دست‌ورزی حیات از طریق مهندسی ژنتیک، سلول، و بافت. دسته اول -یعنی تجزیه و تحلیل داده‌های ژنومی، میکروبیومی، عصبی، و سایر داده‌های زیستی و بینش‌های علمی حاصله جهت بالا بردن دقت و شخصی‌سازی محصولات و خدمات در مقیاسی بی‌سابقه- عمدتاً منجر به تأثیرات اقتصادی کوتاه‌مدت خواهد شد.

ارزش موجود را از اساس دگرگون خواهد ساخت (مثل زنجیره ارزش گوشت) و بعلاوه، محصولات و خدمات بسیار نوینی را به بازار عرضه خواهد داشت که نتیجه آن، زوال بسیاری از کسب‌وکارهای موجود در اقصی نقاط جهان می‌باشد (مثل دام‌داری‌ها، کشتارگاه‌ها و قصابی‌ها) (شکل ۸). این جریان نوین اقتصادی پایدار، تحت عنوان "اقتصاد زیستی" شناخته می‌شود.

۴- دستاوردهای اقتصاد زیستی

چنان‌که پیش از این نیز مورد اشاره قرار گرفت، علوم زیستی اکنون به مرحله جدیدی از رشد رسیده است که در آن کاربردها دارای زیربنای علمی کافی و از لحاظ اقتصادی به‌صرفه هستند؛ به‌طوری‌که، پیش‌بینی می‌شود در ده تا ۲۰ سال آینده، تأثیرات اقتصادی مستقیم ناشی از پذیرش آن‌ها حاصل شود. این تنها یکی از امواج تأثیرگذار خواهد بود و احتمالاً در نتیجه نفوذ نوآوری‌های زیستی به بخش‌های بالادست، پایین‌دست و به سایر حوزه‌های فرعی اقتصاد، تأثیرات به‌مراتب گسترده‌تری حاصل خواهد شد که منجر به

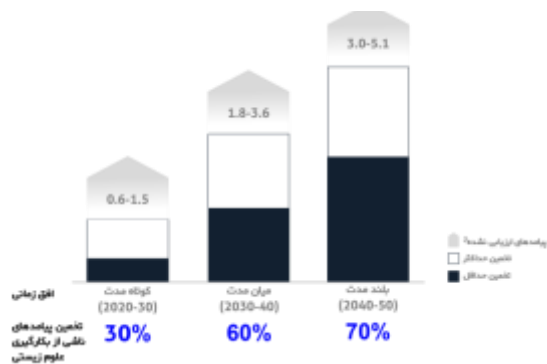


شکل ۸- زنجیره ارزش گوشت یکی از مثال‌های شاخص از دگرگونی‌های بنیادینی است که در عرصه اقتصاد در حال وقوع است. اکنون به‌مدد نوآوری‌های ساختارشکن زیستی و تلفیق آن با سایر علوم، سرعت و هزینه خلق فناوری‌های نو کاهش یافته و زمینه را برای تحول‌آفرینی در اقتصاد فراهم ساخته است. این همه، نویدبخش جایگزینی اقتصاد نفت-پایه با اقتصاد زیست-پایه خواهد شد (چیویی و همکاران، ۲۰۲۰)

¹ McKinsey Global Institute

احتمالاً در ده تا ۲۰ سال آینده، بیش از نیمی از تاثیر مستقیم، خارج از حوزه سلامت و عمدتاً در حوزه کشاورزی و محصولات مصرفی خواهد بود.

مطالعه مک‌کینزی همچنین نشان می‌دهد که بیشترین ارزش‌های مربوط به نوآوری‌های زیستی در یک تا دو دهه آینده، در چهار حوزه رخ می‌دهد که در آن‌ها بسیاری از کاربردها، از نوآوری‌های زیستی پدید می‌آیند. این چهار حوزه شامل (أ) سلامت و عملکرد انسان، (ب) کشاورزی، آبی‌پروری و غذا، (ج) فرآورده‌ها و خدمات مصرف‌کننده و (د) مواد، شیمی-کالاها و انرژی می‌باشد.



شکل ۹- ارزش اقتصادی مستقیم حاصل از نوآوری‌ها و کاربردهای زیستی طی ده تا ۲۰ سال آینده، می‌تواند تقریباً ۲ تا ۴ تریلیون دلار باشد. پیامدهای ارزیابی‌نشده، آن دسته از تاثیرات اقتصادی هستند که به‌طور غیرمستقیم و در اثر نفوذ و گسترش نوآوری‌ها و کاربرد فناوری‌های زیستی در سایر حوزه‌ها و بخش‌های اقتصادی حاصل خواهند آمد (چیویی و همکاران، ۲۰۲۰).

بخشی از گستره و سهم تاثیرات اقتصادی در حوزه سلامت و عملکرد انسان و نیز در خدمات و محصولات مصرف‌کننده، مربوط به تاثیرات ناشی از رابط‌های زیستی-ماشینی خواهد بود. کاربردها در برخی زمینه‌های دیگر از جمله زمینه‌های رفع آسیب‌های زیست‌محیطی، آموزش، امنیت و اکتشافات فضایی نیز می‌توانند در مسیر پذیرش قرار بگیرند (شکل ۱۱).

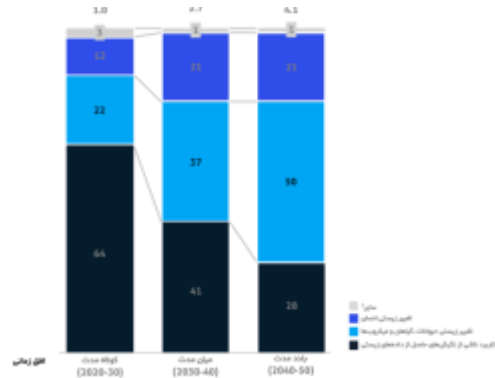
محاسبات سریع‌تر و استفاده روزافزون از هوش مصنوعی و ارتقای سطح پیچیدگی روش‌های تحلیل داده‌ها، سبب گشته تا بینش‌های بیشتری را از داده‌های زیستی به‌دست آوریم و قادر به پیش‌بینی روابط و فرآیندهای زیستی گردیم. به‌عنوان مثال در کشاورزی، استفاده از مجموعه‌های بزرگ داده‌های ژنتیکی و میکروبی، ما را قادر خواهد ساخت تا بتوانیم زراعت را در جهت دستیابی به‌دست‌آورد موردنظر تحت شرایط محلی کاملاً مشخص و معطوف-به-مکان، متناسب‌سازی کنیم. با استفاده از مجموعه‌ای از داده‌های مشابه، می‌توان محصولات و خدمات را بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی مصرف‌کنندگان و ترکیب میکروبیوم آن‌ها متناسب‌سازی کرد.

در واقع، طی ده سال آینده، حتی اگر پیشرفت بیشتری هم در روش‌های مهندسی حیات صورت نگیرد، باز ارزش‌های عظیمی از طریق تجزیه و تحلیل حجم فوق‌العاده بالای داده‌های زیستی، که از هم‌اکنون در حال تولیدند، ایجاد خواهد شد. بر اساس تخمین موسسه جهانی مک‌کینزی، این ارزش می‌تواند بین ۴۰۰ تا ۹۰۰ میلیارد دلار باشد. با این حال، این احتمال نیز وجود دارد که پیامدهای ناشی از دسته دوم برنامه‌های کاربردی-مهندسی حیات- رشد سریع‌تری پیدا کند. همچنان‌که راه‌های غلبه بر چالش‌های علمی (و مقرراتی و تجاری) کشف می‌شوند، روش‌های مهندسی حیات مانند CRISPR نیز، ارزش‌های ایجاد شده از قبل، ناشی از تجزیه و تحلیل داده‌های زیستی، را تقویت می‌کنند (شکل ۱۰). در میان مدت -از ۲۰۳۰ تا ۲۰۴۰- وضعیت تغییر خواهد کرد و مهندسی زیستی می‌تواند بیشترین تاثیر مستقیم سالانه (حدود ۶۰ درصد) را به خود اختصاص دهد. تخمین زده می‌شود که این تاثیر می‌تواند بین ۹۰۰ تا ۲/۲ تریلیون دلار در سال باشد (چیویی و همکاران، ۲۰۲۰).

برآوردهای موسسه جهانی مک‌کینزی نشان می‌دهد که بیشترین تاثیر مستقیم در علوم زیستی و حوزه‌های انسان-محور بروز پیدا خواهد کرد. حوزه سلامت و عملکرد انسان دارای بیشترین پیشرفت‌های علمی و مشخص‌ترین خط-سیر از تحقیق تا کاربرد است. در این حوزه، علوم مربوطه توسعه یافته و بازار عموماً پذیرای نوآوری‌ها و اختراعات جدید می‌باشد. با این حال، بر اساس موارد-کاربردی بررسی شده، تاثیرات این حوزه می‌تواند بسیار گسترده‌تر باشد:

^۱ مجموعه کامل میکروب‌های یک سیستم زیستی (نظیر روده یا پوست انسان و یا خاک اطراف مزارع) در یک نقطه زمانی خاص.

و مصرف بی‌رویه کودها و سموم شیمیایی شده است، و به‌خطر افتادن بهداشت و سلامت بشر، همه‌جاوی یک پیام روشن و واضح می‌باشند: جهان اکنون در دهه سوم قرن بیست و یکم مواجه با پدیده‌های سترگ و ابرچالش‌هایی است که نیاز به اقدام فوری و ابتکار عمل آنی دارد. محیط‌زیست زمین، تنوع زیستی و حتی بقا بشر در معرض تهدید جدی قرار دارد و این همه، تغییر در سیستم‌های تولید و توزیع غذا، طراحی مجدد مدل‌های کسب‌وکار، تعیین استانداردهای سخت‌گیرانه در برابر تولید و مصرف سوخت‌های فسیلی و تشویق مصرف‌کنندگان برای تغییر تقاضا به سمت محصولات زیست-تخریب-پذیر و فرآورده‌هایی که از بار مسئولیت اجتماعی بالاتری برخوردارند را هشدار می‌دهد (علوی و حبیبی رضایی، ۱۴۰۰).



شکل ۱۰- کاربردهای مبتنی بر بینش حاصل‌آمده از داده‌های زیستی بیشترین سهم از تأثیر اقتصادی ایجاد شده در کوتاه‌مدت را تشکیل می‌دهند. سایر پیامدهای اقتصادی ممکن است از حوزه‌هایی شامل خوانش حالات مغز برای کنترل تجهیزات خارجی، سنتز DNA، پروتئین‌ها و میکروب‌ها به‌دست آیند. اعداد به‌صورت درصد می‌باشند (چیبوی و همکاران، ۲۰۲۰).

۵- اقتصاد

آنجا می‌روید که فرصت رویش نوآوری فراهم آید

۱-۵- موضوع اقتصاد زیستی چقدر مهم است؟

اگر بخواهیم تنها یک ویژگی برای جهان امروز برشماریم، باید به مواجهه آن با "ابرچالش‌ها" اشاره نماییم. ابرچالش‌ها معمولاً مزمن و سخت-درمان‌اند، پیچیده و بی‌پایانند و نهایتاً این که هم از منظر شیوه پرداختن به آن‌ها و هم یافتن راه‌حل کنترلشان، نامطمئن به‌نظر می‌رسند. در تحقیق برای پاسخ به این ابرچالش‌ها، که هسته اصلی همه آن‌ها زیست‌شناسی است، مانند بحران COVID-19، از دست رفتن تنوع زیستی و امنیت غذایی، و همچنین ارائه راه‌حل برای مسائل متنوع دیگر، مانند فرسودگی زنجیره تامین و آلودگی‌های شیمیایی، مشخص گردیده که اقتصاد زیستی، فرصت‌های عظیمی را می‌تواند پیش روی جامعه بشری بگذارد. موفقیت در غلبه بر همه‌گیری COVID-19، ظرفیت عظیم و بلا منازع زیست‌فناوری مدرن در برون رفت از یک بحران عظیم جهانی و پیش‌گیری از تعمیق بحران اقتصادی جهان در هزاره سوم را بخوبی نشان داد (Scordato, et al., 2017) (Kelly, et al., 2021).

وقوع چالش‌های بزرگی مثل تغییرات اقلیمی که عمدتاً ناشی از مصرف گسترده سوخت‌های فسیلی و فرآورده‌های نفت-پایه می‌باشد، شیوه‌های کشاورزی ناکارآمد که منجر به جنگل‌زدایی‌های وسیع، بیابان‌زایی، آلودگی منابع آب شیرین

وقوع این چالش‌های خطرناک که پیامدهای سختی را برای جهان به‌همراه داشته است روشن می‌سازد که مدل‌های اقتصادی موجود، دیگر کارایی ندارند و اگر بر همین سیاق پیش برویم، آینده‌ای برای حیات بشر بر کره زمین نمی‌توان تصور بود (UNDP, 2022). سیستم اقتصادی فعلی ما نتوانسته است ارزش‌های طبیعی را پاسداری کند و محیط‌زیست زمین را حفظ نماید و بنابراین، انتظار می‌رود که بتوانیم به مدل اقتصادی جدید و کارآمدتری دست یابیم: نوعی مدل اقتصادی مبتنی بر طبیعت یا به‌عبارتی، اقتصاد زیستی چرخشی.

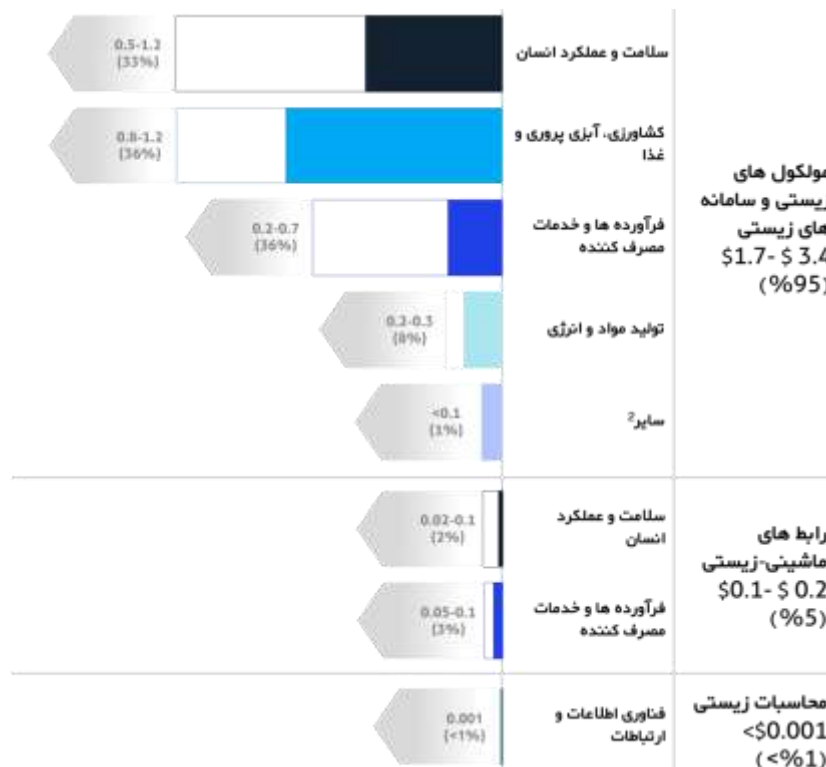
۲-۵- تبیین اجمالی اقتصاد زیستی

توسعه اقتصاد زیستی نشان‌دهنده حرکت از محصولات نفت-پایه به محصولات، سوخت و انرژی زیست-پایه است و بنابراین، می‌تواند به عنوان راهی برای مقابله با ابر-چالش تغییرات اقلیمی تلقی شود. با این حال، مفهوم اقتصاد زیستی را می‌توان برای رفع دیگر بزرگ-چالش‌های مرتبط با امنیت غذایی، سلامت، بازسازی صنعتی و امنیت انرژی نیز به عاریت گرفت. بنابراین، به‌نظر می‌رسد اقتصاد زیستی را می‌توان به‌عنوان یک پدیده عمومی در نظر گرفت که طیف گسترده‌ای از فناوری‌ها و بخش‌های اقتصادی، مانند بخش‌های کشاورزی، آبی‌پروری، جنگلداری، انرژی زیستی، شیمی-کالاها، مواد و بخش‌های بهداشت و سلامت را در بر می‌گیرد. با این وجود، تأکید بر این نکته مهم است که گذار به یک اقتصاد زیستی پایدار یک مسیر از پیش تعیین

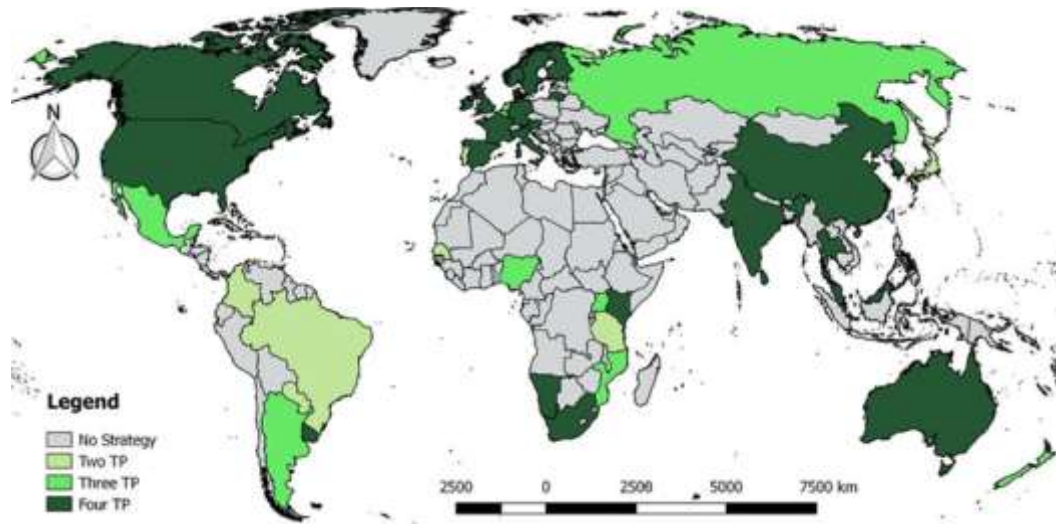
تضمین امنیت غذایی، مدیریت پایدار منابع طبیعی، کاهش استفاده از منابع فسیلی و جایگزینی مواد نفت-پایه، کاهش تغییرات اقلیمی و سازگاری با آن، و کمک به ایجاد شغل و توسعه مناطق روستایی. در نتیجه، اقتصاد زیستی انعطاف‌پذیری و رقابت‌پذیری را بهبود می‌بخشد، راه‌حل‌های سیستمی طولانی‌مدت ارائه می‌دهد و منجر به گذار صحیح از اقتصاد نفتی می‌شود. در این زمینه، فرض بر این است که اقتصاد زیستی می‌تواند یکی از مهم‌ترین اولویت‌های جامعه جهانی برای دستیابی به برابری در توزیع ثروت، کاهش فقر و تقویت رفاه اجتماعی باشد. اقتصاد زیستی مفهومی است که کاملاً منطبق بر اهداف هفده‌گانه سازمان ملل برای پایداری، یکپارچگی و احترام به محیط‌زیست می‌باشد. امروزه، بسیاری از کشورهای جهان استراتژی‌های اقتصاد زیستی خود را به تنهایی یا به شکل مشارکتی (مانند اتحادیه اروپا و OECD و کشورهای حوزه آلپ) توسعه داده‌اند که اهمیت استراتژیک اقتصاد زیستی را نشان می‌دهد (Dietz, et al., 2022) (شکل ۱۲).

شده نیست بلکه برعکس، اقتصاد زیستی یک امکان و ظرفیت باز در افق آینده است؛ در واقع، اقتصاد زیستی یک روند انتقال اجتماعی و اقتصادی است که به زمان نیاز دارد و تحقق درست آن، کاملاً بستگی دارد به سیاست‌گذاری‌ها و تصمیم‌سازی‌هایی که در سطح محلی، منطقه‌ای یا جهانی اتخاذ می‌کنیم و نیز، تلاش‌های منظم و هماهنگی که بتواند طیف وسیعی از بازیگران و ذینفعان را در بخش‌های مختلف به هم پیوند دهد (Scordato, et al., 2017).

اقتصاد زیستی، به‌طور خلاصه، یک مفهوم نسبتاً جدید سیاسی، اقتصادی و اجتماعی نوظهور برای دستیابی به توسعه پایدار است و به‌طور خلاصه، از ویژگی‌های زیر برخوردار است: الف) مبتنی بر نوآوری است، ب) در آن به‌کمک پیشرفت‌های فناورانه، تلفیق منابع زیستی و اقتصادی صورت می‌گیرد، و ج) در کنار رشد اقتصادی، توسعه پایدار جهانی را نیز هدف‌گذاری می‌کند. بدین استناد، انتظار می‌رود که اقتصاد زیستی بتواند پاسخگوی پنج موضوع کلیدی باشد:



شکل ۱۱- پیامدهای اقتصادی بالقوه مستقیم ناشی از تحولات زیستی. به‌نظر می‌رسد بیش از نیمی از تأثیر مستقیم تحولات زیستی، خارج از حوزه سلامت و عمدتاً در کشاورزی، خدمات و فرآورده‌های مصرف‌کننده و سایر زمینه‌ها رخ خواهد داد. ارقام به تریلیون دلار ارائه شده‌اند. سایر پیامدهای اقتصادی ممکن است از حوزه‌هایی شامل دفاع و امنیت، رفع آسیب‌های زیست‌محیطی و آموزش و تربیت نیروی ماهر و متخصص به‌دست آیند (چیبویی و همکاران، ۲۰۲۰).



شکل ۱۲- نقشه تطبیقی از ۴۱ کشور که نسبت به تدوین استراتژی ملی اقتصاد زیستی خود اقدام کرده‌اند. رنگ‌ها نشان‌دهنده سطوح مختلفی از استراتژی می‌باشد. خاکستری نمایانگر کشورهایی است که فاقد هرگونه استراتژی در زمینه اقتصاد زیستی هستند؛ سبز پسته‌ای بیانگر کشورهایی است که استراتژی ملی آن‌ها فقط به دو روند گذار به اقتصاد زیستی اشاره دارد؛ سبز روشن و تیره نیز، به ترتیب نشان‌دهنده کشورهایی با سه و چهار روند گذار به اقتصاد زیستی می‌باشند (Dietz, et al., 2022)

گذاشتن تأثیرات مخرب زیست‌محیطی، رقم خواهد خورد و تحقق جامعه به اصطلاح "پسا-نفت" را امکان‌پذیرتر خواهد ساخت. این به معنای بهبود بهره‌وری و ایجاد ارزش افزوده بیشتر در زنجیره تأمین است. طبق تخمین اتحادیه اروپا در سال ۲۰۱۵، اجرای اقتصاد چرخشی تا سال ۲۰۳۰، منجر به کاهش ۵۰ درصدی ضایعات غذایی خواهد شد و نسبت بازیافت زباله‌های شهری و زباله‌های بسته بندی شده به ۶۵ درصد خواهد رسید (Biernat, 2019).

۵-۳- تعریف اقتصاد زیستی

در بیانیه اجلاس جهانی اقتصاد زیستی در سال ۲۰۲۰، اقتصاد زیستی این گونه تعریف شده است: "اقتصاد زیستی عبارتست از تولید، استفاده و حفاظت از منابع زیستی از جمله، دانش‌ها، علوم، فناوری‌ها و نوآوری‌های مربوطه، برای ارائه اطلاعات، محصولات، فرآیندها و خدمات در تمام بخش‌های اقتصادی با هدف دستیابی به یک اقتصاد مفید و پایدار" (Boldt, et al., 2020).

از نگاه مفهومی، آنچه که اقتصاد زیستی را شاخص می‌سازد، اتکای آن به منابعی است با خاستگاه زیستی که (أ) تجدیدپذیر باشند، (ب) میزان کمی از گازهای گلخانه‌ای را منتشر کنند یا از این نظر خنثی باشند، (ج) بتوان به‌طور مکرر (آبشاری) از آن‌ها در فرآیندهای تولید استفاده نمود و (د)

اقتصاد زیستی اصولاً به زیست‌توده وابسته است. همانطور که در مثلث ارزش زیست‌توده نشان داده شده است (شکل ۱۳)، بسته به هدف و کاربرد مورد نظر از زیست‌توده، سطوح مختلفی از ارزش افزوده ممکن است به دست آید. قاعده این مثلث بر انرژی حاصل از زیست‌توده بنا نهاده شده است که از نظر اندازه بزرگ است اما، ارزش افزوده محدودی را ارائه می‌دهد. راس مثلث، بر عکس، نشان دهنده استفاده از زیست‌توده برای تولید داروهایی است که اگرچه از نظر کمیت، کوچک هستند اما از نظر ارزش، بسیار در خور توجه‌اند. حرکت از قاعده مثلث به سمت راس آن، از طریق تجزیه آبشاری زیست‌توده و تبدیل منابع زیستی به شیمی-کالاها و مواد واسط با ارزش‌تر، به معنای تولید محصولاتی است که به‌طور فزاینده‌ای ارزش بیشتری می‌یابند (Annelink and Harmsen, 2010).

استفاده از زیست‌توده به عنوان یک محرک مهم در توسعه اقتصادی، به پیشرفت در علوم زیستی و زیست‌فناوری و اجرای راه‌حل‌های نوآورانه بستگی دارد. هر چه پیشرفت‌های بزرگ‌تر و سریع‌تری در این زمینه به‌وقوع بپیوندد، شرایط مطلوب‌تری برای استفاده بهینه از زیست‌توده فراهم می‌آید و در نتیجه، رشد اقتصادی پایدارتری، بدون فشار بر منابع طبیعی و بدون برجای

محصولات با ارزش افزوده بالا را به بازار ارائه می‌دهند. بنابراین، به نظر می‌رسد مهم‌ترین فعالیت‌های لازم برای توسعه اقتصاد زیستی، عبارت خواهند بود از (أ) تحقیق و نوآوری باز، (ب) اتخاذ یک سیاست منسجم و تدوین استراتژی‌های مشخص اقتصاد زیستی در سطح ملی، منطقه ای و بین‌المللی، و (ج) تعریف روابط میان‌بخشی. هدف غایی اقتصاد زیستی نیز باید متمرکز باشد بر ایجاد و توسعه بازارهای جدید و افزایش رقابت‌پذیری در کل اقتصاد.

۴-۵- جنبه‌های گذار از اقتصاد نفتی به اقتصاد زیستی

تاکنون، دو رویکرد نظری در باب جنبه‌های گذار به اقتصاد زیستی ارائه شده است (Hinderer, et al., 2021):

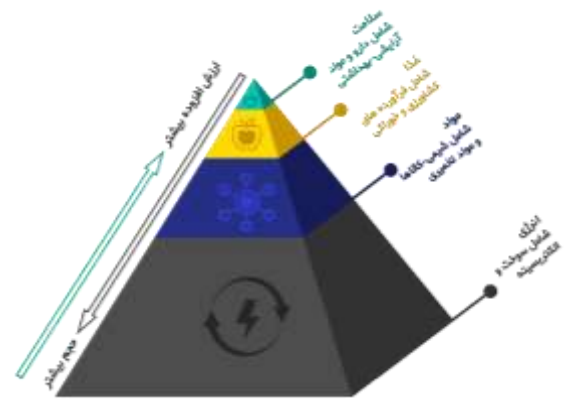
۱- رویکرد گذار مبتنی بر فناوری، که اهمیت نوآوری در زیست‌فناوری، افزایش تولید زیست‌توده و همچنین بهره‌وری منابع را برجسته می‌کند.

۲- رویکرد گذار اجتماعی-اکولوژیکی^۲ که نوآوری اجتماعی را از طریق مشارکت جامعه مدنی، کاهش تقاضای منابع (کاهش مصرف) و تولید زیست‌توده کشاورزی-اکولوژیکی ارتقا می‌دهد.

دیدگاه مبتنی بر فناوری بر اهمیت نوآوری‌های فناورانه برای گذار به اقتصاد زیستی تأکید می‌کند. اساس این نوآوری‌ها، تحقیقات دانشگاهی در زمینه فناوری‌های زیستی است که راه را بر کاربردهای صنعتی آن‌ها باز می‌کند. از این رو، همکاری بین مؤسسات تحقیقاتی و بخش صنعت، می‌تواند منجر به تبدیل نتایج تحقیقات به محصولات زیست-پایه رقابت‌پذیر در بازارهای فعلی شود. استارت‌آپ‌های اقتصاد زیستی (اغلب منشعب از مؤسسات تحقیقاتی) نقش حیاتی در تجاری‌سازی و انتشار این فناوری‌های جدید و جایگزینی استانداردهای صنعتی نفت-پایه بازی می‌کنند. به استناد دیدگاه مبتنی بر فناوری، بدون پیشرفت فناوری و خلق نوآوری، فرآورده‌های زیست-پایه یا در دسترس نخواهند بود و یا به دلیل فقدان کارایی ارزش آفرین، قابل رقابت در بازار نخواهند بود.

به نظر می‌رسد روایت گذار فناورانه، بر گفتمان فعلی اقتصاد زیستی تسلط داشته باشد چراکه، ردپای آن را می‌توان در بسیاری از سیاست‌های اقتصاد زیستی در سراسر جهان دید

پتانسیل بالایی برای تولید محصولات نهایی با خواص مفید مثل، سمیت کم یا فاقد سمیت، ثبات بالاتر، دوام و مقاومت بالاتر و مصرف محدود آب داشته باشند.



شکل ۱۳- در یک اقتصاد زیستی چرخشی، زیست‌توده منبع اولیه برای خلق ارزش افزوده محسوب می‌شود. مثلث (هرم) ارزش زیست‌توده بیانگر سطوح مختلفی از ارزش است که می‌توان از این منبع اولیه بدست آورد. این سطوح ارزش، از فرآورده‌های زیستی حجیم اما کم ارزش (قاعده هرم) شروع شده و به تدریج و طی فرایند تجزیه آبشاری زیست‌توده به مواد کم حجم تر اما دارای ارزش بیشتر تبدیل می‌شوند (راس هرم). اولین سطح ارزش زیست‌توده، به انرژی اختصاص دارد که خود، شامل سوخت، آتش، الکتریسیته، گرما و سوخت زیستی می‌شود. در سطح دوم، از زیست‌توده می‌توان مواد مختلف شامل شیمی-کالاها، کودها و مواد حاصل از تخمیر بدست آورد. سطح سوم اختصاص به غذا و خوراک دام و طیور و آبزیان دارد. در بالاترین سطح هرم، مواد بسیار با ارزش حاصل می‌شود که در حوزه سلامت، بهداشت و درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند مثل مواد دارویی و آرایشی-بهداشتی (بازطراحی شده و برگرفته از (Annevelink and Harmsen, 2010)).

اقتصاد زیستی باید شامل بخش‌های کشاورزی، جنگلداری و شیلات و کلیه بخش‌های مرتبط با اقتصاد (تولید غذا، خوراک، چوب و کاغذ، سوخت‌های زیستی و غیره) باشد. رویکرد جدید به این مدل اقتصادی نو، باید همراه باشد با پیاده‌سازی نوآوری (تحقیق و نوآوری در رابطه با بسیاری از بخش‌ها و صنایع مختلف) و ترکیب آن با کاربردهای صنعتی زیست‌فناوری.

اولویت اقتصاد زیستی، باید رشد اقتصادی حاصل از صنایع سنتی و جدید (نوظهور) با اتکا بر زیست‌توده و مواد زیستی باشد. این رشد اقتصادی از طریق ایجاد زنجیره‌های ارزش جدید مبتنی بر منابع زیست-پایه محقق خواهد شد که

¹ Technology-Based Bioeconomy Transition

² Socio-Ecological Bioeconomy Transitiio

با مطالعه نظرات و دیدگاه‌های ذینفعان مختلف حوزه اقتصاد زیستی از مراجع حاکمیتی، بخش صنعت و مراکز دانشگاهی، هیندرر^۲ توانست نتیجه بگیرد که چهار نوع رخداد مختلف در گذار به اقتصاد زیستی نقش دارند:

۱ - رخدادهای سیاست-محور^۳: آن دسته از رخدادهای که مرتبطاند با تدوین سیاست‌های ملی و بین‌المللی مشتمل بر نقشه راه و اهداف روشن و دقیق، همچنین تدوین مقررات و استانداردهای مربوط به تولید و مصرف فرآورده‌های زیست-پایه در چشم‌انداز نظام توسعه پایدار.

۲ - رخدادهای صنعت-محور^۴: آن بخش از رخدادهای که منجر به تسهیل سرمایه‌گذاری و تامین مالی پروژه‌های تحقیق-توسعه و پروژه‌های تولیدی شده، تولید فرآورده‌ها و خدمات زیستی رقابت‌پذیر را تسهیل می‌کند، سبب تسهیل ورود آن‌ها به بازار مصرف می‌شود، و نیز منجر به افزایش مالیات بر فرآورده‌های نفت-پایه شده و حذف یارانه محصولات نفتی را هدف می‌گیرد.

۳ - رخدادهای نوآوری-محور^۵: رویدادهایی که منجر به تولید و مرتبط‌ساختن انواع زیست‌توده گیاهی، آبی و حیوانی می‌شوند و نیز آن دسته از فناوری‌های کلیدی و نو که به توسعه پالایشگاه‌های زیستی انجامیده، ابداع فرآورده‌های جدید زیست-پایه را ممکن می‌سازند و می‌توانند به جذب بیشتر کربن کمک کنند. همچنین، آن دسته از رویدادها که به توسعه اکوسیستم اقتصاد زیستی کمک می‌کند و منجر به شبکه‌سازی در این حوزه می‌گردد.

۴ - رخدادهای جامعه-محور^۶: آن دسته از وقایع و رویدادها که موجب شکل‌گیری درک مشترکی میان ذینفعان در خصوص ماهیت و محتوای اقتصاد زیستی، رشد و پایداری می‌شود، آگاهی مصرف‌کنندگان را در خصوص ارزش محصولات زیست-پایه در مقابل فرآورده‌های نفت-پایه بالا می‌برد، و جامعه را در خصوص نتایج پیامدهای گذار به اقتصاد زیستی مطلع ساخته و مشارکت آن‌ها را در این فرایند گذار برمی‌انگیزد.

(به‌عنوان مثال این رویکرد، چشم‌انداز اصلی در استراتژی اقتصاد زیستی اتحادیه اروپا و سازمان همکاری و توسعه اقتصادی است).

با این حال، برخی منتقدین بر این عقیده‌اند که موضوع پایداری و پارادایم رشد سبز که مورد نظر ژرژسکو-روگن بوده است، در این رویکرد گم شده است (Mills, 2015). همچنان‌که پیشتر اشاره شد، ژرژسکو-روگن معتقد بود که بر اساس قوانین ترمودینامیک، هر فعالیت اقتصادی آنتروپیک است و منجر به مصرف منابع می‌شود. بنابراین، حتی مصرف زیست‌توده هم می‌تواند منجر به افزایش آنتروپی و تولید آلودگی گردد. بدین استناد، اقتصاد زیستی را نمی‌توان از نظر اکولوژیک، فی‌نفسه پایدار در نظر گرفت، اما باید پایداری را به عنوان یک هدف بنیادین در آن لحاظ کرد. با این حال، امکان این که بر اساس سیاست‌های فعلی اقتصاد زیستی بتوان همزمان به رشد اقتصادی هدفمند و اهداف پایداری دست یافت، کمی دور از ذهن می‌نماید. اما برای موفقیت در عمل، لازم است تا تلفیقی میان این دو دیدگاه یا حداقل برخی از عناصر کلیدی این دو دیدگاه (به عنوان مثال، درک پایداری، تولید زیست‌توده، نگاه به طبیعت، استفاده از منابع، رفتار مصرف‌کننده، نوآوری، سطح منطقه‌ای، مقیاس راه‌حل‌های فناوری، مشارکت و بودجه تحقیقاتی) صورت گیرد.

در واقع، نشانه‌هایی وجود دارد که برخی از این عناصر ممکن است قابل ترکیب با یکدیگر باشند؛ به عنوان مثال، بهبود بهره‌وری منابع، که مربوط است به رویکرد مبتنی بر فناوری، و ترویج الگوهای مصرف پایدار، که مربوط است به رویکرد اجتماعی-اکولوژیکی. با این حال، برای تلفیق این دو رویکرد، ممکن است نیاز به ایفای نقش قوی‌تر دولت‌ها باشد تا بتوان به یک عملکرد دوگانه رسید: از یک سو، ایفای یک نقش "توانمندساز" با هموار کردن زمینه برای فرآورده‌های زیست-پایه و جبران آن بخش از معایب رقابتی این فرآورده‌ها، در مقایسه با محصولات نفت-پایه؛ از سوی دیگر، ایفای یک نقش "محدودساز" برای اطمینان از انطباق با اهداف پایداری اکولوژیکی و اجتماعی (Hinderer, et al., 2021).

¹ Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)

² Hinderer

³ Policy-driven events

⁴ Industry-driven events

⁵ Innovation-driven events

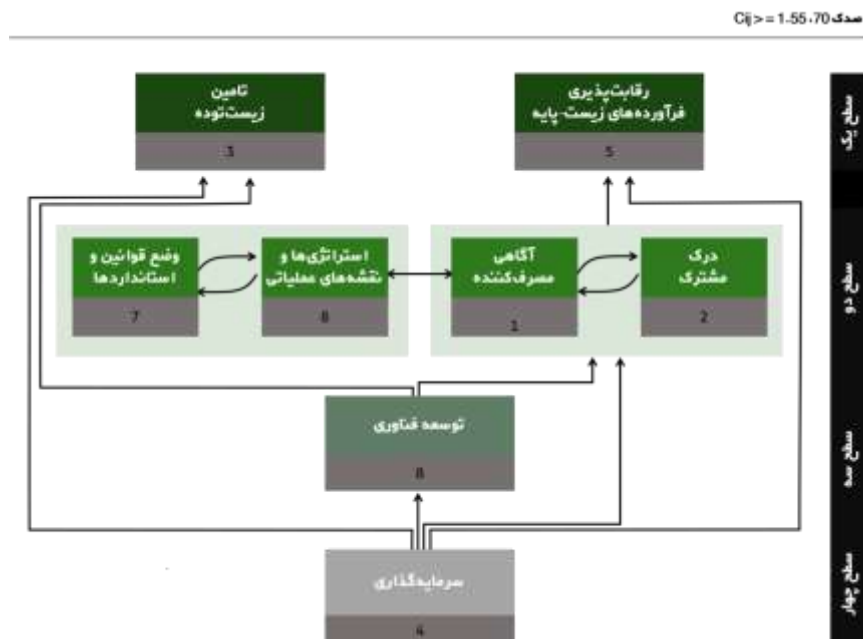
⁶ Society-driven events

می‌گیرد که نشان از اهمیت جامعه و پذیرش اجتماعی در موضوع گذار به اقتصاد زیستی دارد و در سوی دیگر، رخدادهای سیاستی شامل استراتژی‌ها و نقشه‌های عملیاتی به‌انضمام وضع مقررات و استانداردها واقع می‌شود که بیان‌گر نیاز مبرم به وضع سیاست‌های تسهیل‌گر برای موفقیت در این گذار اقتصادی است.

این دسته‌بندی رخدادهای، به‌خوبی رابطه سینرژیستی و تقویت‌کننده رویکردهای به‌ظاهر نامتجانس (رویکرد گذار مبتنی بر فناوری در برابر رویکرد گذار اجتماعی-اکولوژیکی) را در گذار به اقتصاد زیستی بر ملا می‌سازد و بر نقش مرکزی مصرف‌کنندگان و سیاست‌گذاران در هماهنگ‌سازی پیشرفت‌های فناورانه برای دستیابی به یک اقتصاد زیستی پایدار تاکید می‌ورزد. در واقع، آمادگی اجتماعی به همراه وضع قوانین و استانداردهای مطلوب، کمک می‌کند تا جریان توسعه فناوری به سمت تامین زیست‌توده حرکت کند. مشارکت عموم جامعه در چنین گفت‌وگوهای سبب می‌شود تا از یک سو آگاهی جمعی ارتقا یابد و از دیگر سو، زمینه برای پذیرش سیاست‌های حاکمیتی فراهم شود.

در میان این رخدادهای، ضرورت اجرای انواع سیاستی و صنعتی از درجه اولویت بالاتر برخوردار است. این رخدادهای، بر اساس نوع پیامدهای حاصله و تاثیرپذیری از پیشامدها، در ۴ سطح دسته‌بندی می‌شوند. در قاعده این سطوح، سرمایه‌گذاری جای می‌گیرد. این رخداد گرچه وابسته به هیچ پیشامدی نمی‌باشد اما، پیامدهای گسترده‌ای بر سایر رخدادهای در سایر سطوح می‌گذارد (شکل ۱۴). این در حالی است که رخدادهایی مثل تامین زیست‌توده و رقابت‌پذیری فرآورده‌های زیست-پایه که در سطح ۱ جای گرفته‌اند هیچ پیامدی ایجاد نمی‌کنند اما از پیشامدهای متعددی متاثر می‌شوند. بنابراین، می‌توان چنین استنباط نمود که در موضوع گذار به اقتصاد زیستی، سرمایه‌گذاری یک رخداد زیربنایی و کلیدی است در حالی که، تامین زیست‌توده و رقابت‌پذیری فرآورده‌های زیست-پایه را می‌توان پیامد نهایی چنین رخدادی تلقی کرد.

در میانه این دو سطح زیرین و زیرین، توسعه فناوری در سطح سوم قرار می‌گیرد که مستقیماً از رخداد سرمایه‌گذاری تاثیر می‌پذیرد. در قلب این رده‌بندی (سطح ۲)، دو دسته رخداد واقع می‌شوند که از پیشامدهای یکسان متاثر شده و پیامدهای مشابهی را بار می‌آورند. در یک طرف، رخدادهای اجتماعی شامل درک مشترک و آگاهی مصرف‌کننده قرار



شکل ۱۴- نمودار چند سطحی فرایند گذار به اقتصاد زیستی. هر کادر نشان‌دهنده یک رخداد است؛ اعداد نمایش داده شده در پایین هر رخداد، نمایان‌گر درجه فوریت آن می‌باشد که از نظرسنجی از خبرگان و ذینفعان حوزه اقتصاد زیستی حاصل شده است. هر فلش نشان‌دهنده تاثیرگذاری میان دو رخداد مرتبط به هم است و جهت فلش بیانگر تاثیرگذاری یکی بر دیگری است

مشارکت علوم اجتماعی در تبیین صحیح شیوه گذار نیز باید افزایش یابد.

به عنوان نتیجه کلی، می‌توان اذعان داشت که در فرایند گذار به اقتصاد زیستی، اهمیت دادن به برنامه‌های سرمایه‌گذاری اختصاصی برای متوقف نشدن مرحله گذار، بسیار ضروری‌تر است از اتکا به برنامه‌های عمومی حمایت از نوآوری. در واقع، به منظور پرکردن شکاف احتمالی در تامین مالی پروژه‌های سبز، باید پیش از آن که به سیاست‌های توسعه فناوری اندیشیده شود، مسیر سرمایه‌گذاری را تسهیل کرد که این خود، می‌تواند توسعه بازارهای پیشرو برای نوآوری‌های زیست‌محیطی را نیز تسهیل کند. علاوه بر این، سیاست‌ها و استانداردهای سرمایه‌گذاری پایدار به عنوان عاملی برای توسعه سرمایه‌گذاری خطرپذیر پایدار عمل می‌کنند، که به موفقیت استارت‌آپ‌های پایدار کمک می‌کند و به نوبه خود، نقش مهمی در فرآیند گذار به اقتصاد زیستی دارد. نکته مهم پایانی این است که اکنون زمان حرکت از استراتژی به عمل است و در این فرایند عمل، عنصر سرمایه‌گذاری است که قدرتمندترین اهرم برای آغاز فرایند انتقال محسوب می‌شود.

۶ - ملاحظاتی در باب اقتصاد زیستی

با نگاهی جامع به ماهیت اقتصاد زیستی که در پرتو پیشرفت‌های خیره‌کننده علوم زیستی و تلفیق آن با سایر علوم و فناوری‌ها مثل علوم داده و هوش مصنوعی ظهور یافته، می‌توان پذیرفت که در مقایسه با اقتصاد نفت-پایه امروزی، قرابت و نزدیکی بیشتری میان اقتصاد زیستی و الزامات زیست‌محیطی وجود دارد؛ گرچه به عقیده برخی منتقدان، هنوز هم این مدل، همانی نیست که با همه ضوابط و استانداردهای زیستی طبیعت یگانگی داشته باشد (Hinderer, et al., 2021). بنابراین، تلاش‌های آگاهانه، هدفمند و مستمری باید معطوف گردد تا با سیاست‌گذاری‌های مناسب و به‌موقع و آگاهی بخشی عمومی، بتوان این تناسب و یگانگی را ارتقا بخشید و به مدل اقتصادی طبیعت‌گراتری رسید. در این مسیر گذار، ضرورت توجه به ملاحظات و مخاطرات احتمالی ناشی از تسلط بشر بر اسرار و رموز خلقت، امر بایسته و شایسته‌ای است. گرچه بزرگنمایی غیرواقعی از پیامدهای این رخداد علمی ممکن است جامعه انسانی را از بسیاری از دستاوردهای مثبت آن محروم سازد، اما نمی‌توان احتمال

از منظر قوت اثرگذاری بر پیامدهای نهایی، ماتریس اثرات متقابل رخدادهای نشان می‌دهد که در میان رخدادهایی که ریشه در سرمایه‌گذاری دارند، قوی‌ترین اثر ناشی از رابطه متقابل توسعه فناوری و رقابت‌پذیری فرآورده‌های زیست-پایه است که در واقع، دومین رابطه متقابل قوی در کل تحلیل بوده است. از این رو، می‌توان چنین استنباط کرد که تأثیر متقابل بین این سه رخداد صنعت-محور (سرمایه‌گذاری، توسعه فناوری و رقابت‌پذیری فرآورده‌های زیست-پایه)، بر اهمیت نقش بخش خصوصی در فرآیند گذار به اقتصاد زیستی تأکید می‌کند.

به استناد مطالعه هیندرر و همکاران (۲۰۲۱)، چنین به نظر می‌رسد که تدوین استراتژی‌های اجرایی برای گذار به اقتصاد زیستی همراه با قانون‌گذاری و استانداردسازی، در دومین سطح از مدل فرآیند گذار قرار دارند (و بر این اساس بیشتر یک نتیجه اند تا یک نقطه شروع). اگرچه هر سیاست‌گذاری مایل است تا چنین استراتژی‌هایی را به عنوان گام آغازین هر فرآیند انتقالی در نظر گیرد، اما نتایج نشان می‌دهد که با پذیرش کلی چنین استراتژی‌هایی در سراسر جهان، اولین گام مهم قبلاً برداشته شده است. اکنون، زمان آن است تا بر اساس پیشرفت‌های فناورانه در حال ظهور، سیاست‌گذاران اقتصاد زیستی بر پایه استراتژی‌های موجود اقدام نمایند و با تنظیم و همسوسازی آن‌ها، نسبت به پیاده‌سازی برنامه‌های عملی که قادر به تامین الزامات اقتصاد زیستی باشند، اهتمام ورزند. چنین اقداماتی، اساساً متفاوتند با برنامه‌هایی که برای چندین دهه در تقویت اقتصاد نفت-پایه معتبر بوده‌اند.

در این گذار جدید، به جای استراتژی‌ها، سرمایه‌گذاری‌ها نقطه کانونی و گلوگاه تلقی می‌شوند که می‌توانند مانع از تحول و گذار شوند. در صورتی که این مانع بر طرف شود، پیشرفت فناوری حاصله، رقابت‌پذیری محصولات زیست-پایه را افزایش می‌دهد و مسئولین، سیاست‌های اقتصاد زیستی را در جهت سازماندهی تحول در راستای نیازهای جامعه سوق می‌دهند. برای هم‌سو کردن همه رخدادهای مورد نیاز در یک مسیر قابل گذار، به سیاست‌های اختصاصی اقتصاد زیستی نیاز است و در عین حال، سیاست‌گذاران باید همه ذینفعان مرتبط را در این فرآیند انتقال مشارکت دهند. برای این منظور، باید تمرکز ویژه‌ای بر فعالان اجتماعی و پذیرش اقدامات پیشنهادی آن‌ها صورت گیرد. علاوه بر این،

با این همه، از آنجا که اقتصاد زیستی مفهومی کاملاً پیچیده است، مسئله حکمرانی بر اقتصاد زیستی نیز می‌تواند به همان اندازه پیچیده باشد. در این میان، نباید از خاطر نهان داشت که ماهیت پیچیده و درهم‌تنیده زیست‌شناسی ایجاب می‌کند که به موضوع مخاطرات احتمالی آن توجه شود. زیست‌شناسی همچنان که سرشار از امکانات و فرصت‌ها است، مملو از مخاطرات نیز می‌باشد. این حوزه علمی، قادر است تا زندگی را به‌کمک درمان‌های نوآورانه مناسب‌سازی شده با ژنوم و میکروبیوم ما حفاظت و حراست کند. اما همزمان، می‌تواند بزرگترین تهدید هم برای زندگی محسوب شود اگر، از آن برای تولید سلاح‌های زیستی یا ویروس‌هایی استفاده شود که قادرند برای همیشه محیط‌زیست را سمی کنند. حتی این احتمال می‌رود که برخی از مخاطرات منحصربه‌فرد مرتبط با زیست‌شناسی، بیش از مزایای بالقوه برخی از کاربردهای آن باشند.

مسائل مربوط به حفظ حریم خصوصی و محرمانگی داده‌ها که پیش از این، مناقشات زیادی را در حوزه‌های دیجیتال و هوش مصنوعی پشت سر نهاده، در حوزه زیست‌شناسی، جایی که داده‌های جمع‌آوری شده از بدن‌ها و مغزهای ما دیگر شخصی و حساس دانسته نخواهد شد، می‌تواند بسیار بحث‌برانگیزتر باشند. چنین به نظر می‌آید که با یک تغییر پارادایم مستقل از دیجیتال مواجه هستیم. ما می‌توانیم یک کامپیوتر را از برق بکشیم؛ اما زیست‌شناسی، زمانی که رها شد دیگر به راحتی قابل کنترل نیست.

موجودات زیستی بر اساس ذاتشان، خود-پایدارساز^۱ و خود-هماندساز^۲ هستند. ویروس‌های دست‌ورزی‌شده-ژنتیکی و میکروب‌های زنده، گیاهان و حیوانات ممکن است تا دراز مدت قادر به بازتولید و حفظ خود باشند. مهندسی ژنتیک دائمی و برگشت‌ناپذیر است. ژن‌درمانی سلامت فرد را برای همیشه تغییر می‌دهد و ویرایش ژرم‌لاین نیز، بر همه نسل‌ها و نتاج یک فرد تاثیر می‌گذارد.^۳ آنگاه که جعبه

بروز مخاطرات ناشی از بی‌مسئولیتی یا انحصارطلبی بسیاری از افراد، گروه‌ها و دولت‌های منفعت‌طلب را نیز نادیده گرفت.

آلدوس هاکسلی^۱ زمانی بسیار دورتر از امروز، در سال ۱۹۳۱، چنین تصویری از جهان پاد-آرمانی^۲ تحت سلطه مهندسی ژنتیک و روان‌شناسی را در رمان معروفش "دنیای قشنگ نو"^۳ ارائه کرده است (شکل ۱۵). وقایع این رمان در سال ۲۵۴۰ میلادی در شهر لندن می‌گذرد و آرمان‌شهری را به تصویر می‌کشد که تحت نوعی حکمروایی جهانی قرار دارد و در آن، مهندسی ژنتیک به آفرینش انسان‌های شخصی-سازی شده و با ویژگی‌های از-پیش-تعیین شده منجر می‌شود؛ دانش روان‌شناسی به طرز حیرت‌انگیزی اعتلا یافته و تنها هدف انسان، ایجاد مطلوبیت، رضایت، سعادت و از میان بردن رنج‌های غیرضروری است. در این دنیای آرمانی^۴ اما، عناصری نیز نابود شده‌اند که نقطه محوری هویت بشر امروزی را تشکیل می‌دهند (Huxley, 1931).

از زمان نگارش رمان هاکسلی تاکنون، که علوم زیستی با پیشرفت‌های شگرفی مواجه گردیده و مهندسی ژنتیک هم عملاً به واقعیت پیوسته و خدمات بی‌شمار و ارزشمندی به جامعه بشری ارائه کرده است، نزدیک به ۹۰ سال گذشته است. در این میان، ملاحظات و دغدغه‌های جهانی برای نظارت، کنترل و مهار دست‌ورزی‌های بشر بر ماده ژنتیکی، سبب شکل‌گیری معاهدات و کنوانسیون‌های بین‌المللی متعددی شده که می‌توانند "نقاط اتکای مطمئنی" برای حکمرانی مسائل اقتصاد زیستی باشند. کنوانسیون تنوع زیستی^۵ (CBD) و دو موافقت‌نامه تکمیلی آن، یعنی پروتکل کارتاگنا^۶ (CP)، مربوط به انتقال ایمن، جابجایی و استفاده از موجودات زنده تغییر یافته ناشی از زیست‌فناوری مدرن (CP)، ماده ۱)، و پروتکل ناگویا^۷ (NP)، مربوط به "[...] تقسیم منصفانه و برابر منافع ناشی از استفاده از منابع ژنتیکی [...]". [NP، ماده ۱)، از این جمله‌اند که می‌تواند به‌عنوان دستورالعمل‌های بین‌المللی برای استراتژی‌های اقتصاد زیستی پایدارتر مورد توافق قرار گیرد (Böbner, et al., 2021).

¹ Aldous Huxley

² Dystopian World

³ Brave New World

⁴ Utopian World

⁵ The Convention on Biological Diversity (CBD)

⁶ Cartagena Protocol (CP)

⁷ Nagoya Protocol (NP)

^۱self-sustaining

^۲self-replicating

^{۱۱} ویرایش ژرم‌لاین عبارت است از ویرایش یک جنین، تخم یا اسپرم به گونه‌ای که تغییرات در همه نسل‌های آینده به ارث برسند.

زیستی و در نتیجه تأثیرات آن‌ها، بسته به عوامل متعددی از جمله رویکرد جامعه نسبت به مخاطرات احتمالی فناوری‌های زیستی و نوآوری‌های ساختار شکن، می‌تواند متفاوت باشد. در گذار از آزمایشگاه به بازار سه مرحله وجود دارد: تحقیقات علمی، دسترس پذیر بودن تجاری، و گسترش مقیاس (توزیع کلان).

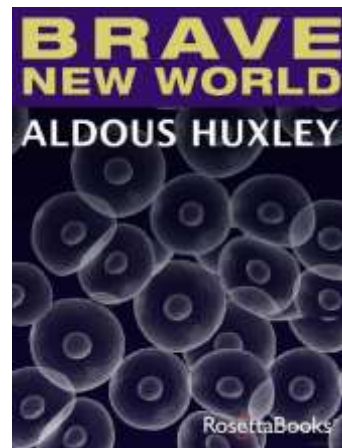
علم نیاز به سرمایه‌گذاری و اثبات مدعا دارد. برنامه‌های کاربردی تولیدشده نیاز به ارائه ارزش پیشنهادی بهتر در برابر پیشنهادات موجود دارند، ضمن آن که باید مقیاس پذیر نیز باشند. از آن پس، عروج یا افول برنامه‌های نو و تأثیر نهایی آن‌ها به درک و احساس عمومی جامعه و مکانیسم‌های حاکم بر کاربرد آن‌ها بستگی خواهد داشت. حدود ۷۰ درصد از کل تأثیر بالقوه نوآوری‌های زیستی در عرصه اجتماعی و اقتصادی، می‌تواند به نگرش‌های اجتماعی و مکانیسم‌های به‌کار گرفته شده برای کنترل استفاده آن‌ها، مانند مقررات و استانداردها، بستگی داشته باشد.

نکته قابل توجه دیگر نیز، آن است که ذینفعان و مشارکت‌کنندگان باید آگاهی خود در مورد اقتصاد زیستی را ارتقاء بخشند. نوآوران، کسب‌وکارها، دولت‌ها و شهروندان باید سواد و فهم زیستی داشته باشند تا بتوانند به نوآوری زیستی به‌صورت مداوم پاسخ دهند و ریسک‌های احتمالی را در برابر منافع حاصل از نوآوری‌های زیستی ارزیابی کنند. انتخاب‌هایی که این ذینفعان انجام می‌دهند، بر اندازه و دامنه مزایایی که انقلاب زیستی برای اقتصادها، جوامع و سیاره زمین دارد، تأثیر می‌گذارد (چیویی و همکاران، ۲۰۲۰).

۷ - نتیجه‌گیری

از زمانی که آدام اسمیت در ۱۷۷۶ نظریه "منشا ثروت ملل" را منتشر ساخت تا نزدیک ۲۰۰ سال بعد، یعنی سال ۱۹۵۶، نظریه‌پردازی‌های اقتصادی حول محوریت توزیع ثروت در جریان بود و عموماً تلاش خبرگان اقتصادی مثل جک تورگو، هنریش گوسن، لئون والراس، و ویلفردو پارو و حتی برخی از متأخرین اقتصادی قرن بیستم، مثل پائول ساموئلسن و کنت ارو، بر تبیین ریاضی فرایندهای اقتصادی موثر بر این توزیع ثروت، متمرکز بوده است. بالاخره در ۱۹۵۶، رابرت

پاندورا باز شود،^۱ اما کنترل کمی روی اتفاقات بعدی خواهیم داشت؛ چراکه دسترسی به این ابزارها ممکن است نسبتاً ارزان و آسان باشد و احتمال استفاده‌های نادرست را افزایش دهد. بنابراین، مخاطرات نوآوری‌های زیستی پاسخ جدی و سنجیده‌ای از سوی دولت‌ها، دانشمندان، سازمان‌های نظارتی و جامعه می‌طلبد. یک چالش بزرگ در اینجا این است که با هنجارهای قضایی متفاوتی مواجه هستیم، مانند شیوه‌های کلی پرداختن به مخاطرات، پیش‌گیری از خطر و رقابت‌های تجاری و سیاسی. بنابراین، تفکر جدیدی مورد نیاز است؛ شاید باید توجهمان را معطوف کنیم به این‌که چگونه امواج پیشین فناوری با مخاطرات مربوط به خودشان، مثل روش DNA نوترکیب در همین حوزه زیست‌شناسی، مدیریت شده‌اند.



شکل ۱۵- جلد کتاب رمان "دنیای قشنگ نو" اثر آلدوس هاکسلی، نویسنده شهیر بریتانیایی. وی کار نگارش این رمان را در سال ۱۹۳۱ به پایان برد و انتشارات RosettaBooks آن را در ۱۹۳۲ به چاپ رسانید. نسخه الکترونیکی این کتاب، مجدداً در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۱۰ از سوی همین انتشارات منتشر گردید. هاکسلی در این رمان، به تصویرسازی ویران‌شهری می‌پردازد که مردمانش تحت حکمروایی یک نظم گسترده جهانی و به‌مدد مهندسی ژنتیک و علم روان‌شناسی در اوج مطلوبیت‌های غریزی و آرامی بشری هستند اما در ازای آن، بسیاری از عناصری که ماهیت درونی انسان را تعریف می‌کند را از دست داده‌اند.

موضوع مهم دیگر درخصوص ملاحظات مربوط به اقتصاد زیستی، تفاوت در زمان تأثیرگذاری پیامدهای حاصل از پیشرفت‌های زیستی است. زمان‌بندی پذیرش نوآوری‌های

^۱ باز شدن جعبه پاندورا به معنی ایجاد مصائب و مشکلات است. جعبه پاندورا اشاره دارد به افسانه‌ای که معتقد است خدای پرومتئوس، آتش را از بهشت دزدید تا به نسل بشر که در اصل فقط از مردان تشکیل شده بود ببخشد. برای مجازات بشریت، خدایان دیگر اولین زن، پاندورا را خلق کردند. زئوس به عنوان هدیه به او جعبه‌ای داد که به او گفته شد هرگز آن را باز نکند. با این حال، هنگامی که زئوس از دیده‌ها پنهان گشت، پاندورا درپوش جعبه را برداشت و تمام مشکلات بر جهان هجوم آوردند و هرگز دوباره بازپس گرفته نشدند. فقط امید در جعبه مانده بود که آن هم، زیر درپوش گیر کرده بود. بنابراین هر چیزی که معمولی به نظر می‌رسد اما ممکن است نتایج مضر غیرقابل پیش‌بینی به همراه داشته باشد را می‌توان جعبه پاندورا نامید. برگرفته از منبع زیر:
"Pandora's box." Merriam-Webster.com Dictionary. <https://www.merriam-webster.com/dictionary/Pandorasbox>. Accessed 4/21/2022

از آن‌جا که زیست‌شناسی مصنوعی^۱ کمک خواهد کرد تا بتوان جایگزین‌های ایمن و زیست-تخریب‌پذیری را برای بسیاری از مواد طبیعی تولید کرد، می‌توان امیدوار بود تا خاستگاه دانش اقتصاد، روز به روز رنگ و بوی زیستی بیشتری به‌خود گیرد. به‌خصوص آن‌که، از همجوشی میان حجم عظیم داده‌ها و الگوهای زیستی با داده‌های خشک دیجیتال به کمک هوش مصنوعی، بینش‌های علمی جدیدی حاصل خواهد آمد که خود منشا ثروت برای افراد، شرکت‌ها و جوامعی خواهد شد که صاحب داده‌های زیستی اند.

به‌نظر می‌رسد فناوری‌های حوزه امیکس مثل ژنومیکس، ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، لپیدومیکس، میکروبیومیکس و بسیاری انواع دیگر امیکس، می‌روند تا به مولفه‌های کلیدی در بهبود و تکامل "اکنومیکس" بدل شوند (شکل ۱۶). این تحولات، روی هم رفته، رخداد بی‌سابقه‌ای در تاریخ حیات بشر را رقم خواهند زد که موسسه جهانی مک‌کینزی از آن به "انقلاب زیستی" یاد می‌کند. مطالعه مک‌کینزی به‌خوبی نشان می‌دهد که زیست‌شناسی در آینده‌ای نه‌چندان دور، به زمامدار تحولات اقتصادی جهان بدل خواهد شد و منشا نوین ثروت ملل خواهد بود (چیویی و همکاران، ۲۰۲۰).

سولو توانست برپایه نظرات جوزف شومپیتر و در تکمیل نظرات وی، دانش را به‌عنوان عامل اصلی تولید ثروت طرح کند که بعدها توسط پائول رومر، در قالب نظریه "رشد درون‌زاد" بسط داده شد (Beinhocker, 2006). تقریباً همزمان با سولو، نیکلاس ژرژسکو-روگن به طرح مباحثی در باب ارزش‌گذاری اقتصاد مشغول بود و اثبات این موضوع که بر خلاف دیدگاه‌های سنتی، اقتصاد را نمی‌توان یک سیستم بسته دینامیکی در نظر گرفت، بلکه اقتصاد به‌مثابه یک سیستم باز است که از قانون آنتروپی تبعیت می‌کند و لاجرم، اثر فرایندهای اقتصادی بر جامعه و محیط زیست را نباید از دیده دور نگه داشت (Georgescu-Roegen, 1971) (Gowdy and Mesner, 1998) (Raworth, 2017). در نتیجه، فرایندی به‌نام "اقتصاد زیستی" را مطرح نمود که اشاره دارد به لزوم توجه به محدودیت منابع طبیعی جهان و آثار زیانبار مدل‌های سنتی اقتصاد بر محیط‌زیست، در نتیجه برداشت‌های مستمر و بی‌رویه منابع (Georgescu-Roegen, 1971).

با توسعه دانش و رشد فناوری، به‌خصوص دانش زیست‌شناسی و فناوری‌های زیستی، اکنون جهان در موقعیتی قرار گرفته که می‌توان به تاثیر این پیشرفت‌ها در فرایندهای اقتصادی امیدوار بود. گرچه این رخداد تماماً هم‌راستا با مدل اقتصاد زیستی ژرژسکو-روگن نمی‌باشد اما،



شکل ۱۶- امیکس یک اصطلاح عمومی برای فناوری‌هایی است که امکان شناسایی و تعیین کمیت مجموعه کاملی از مولکول‌ها (به‌عنوان مثال، پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و لیپیدها) را در یک سیستم زیستی (سلول، بافت، اندام، مایع زیستی یا ارگانیسم) و یک نقطه زمانی خاص فراهم می‌کنند؛ مثل فناوری ژنومیکس، ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس و غیره. به استناد موسسه جهانی مک‌کینزی، امیکس‌ها نقش کلیدی در آینده تحولات اقتصادی و توسعه اقتصاد زیستی برعهده دارند (طرح توسط نویسنده ایده‌پردازی و اجرا شده است).

^۱ زیست‌شناسی مصنوعی (Synthetic Biology, SynBio) یک حوزه تحقیقاتی بین‌رشته‌ای است که به دنبال ایجاد اجزاء، دستگاه‌ها، سامانه‌های زیستی، یا بازطراحی سامانه‌های زیستی موجود در طبیعت است. این شاخه علمی، دامنه وسیعی از روش‌شناسی‌های شاخه‌های دیگر را در بر می‌گیرد که عبارتند از زیست‌فناوری، مهندسی ژنتیک، زیست‌شناسی مولکولی، مهندسی مولکولی، زیست‌شناسی سامانه‌ها، علوم غشایی، بیوفیزیک، مهندسی شیمی و زیست‌شناختی. مهندسی برق و کامپیوتر، مهندسی کنترل و زیست‌شناسی تکاملی. به علت افزایش توانایی‌های مهندسی ژنتیک و کاهش هزینه‌های سنتز و توالی‌یابی DNA، حوزه زیست‌شناسی مصنوعی به‌سرعت در حال رشد است. در ۲۰۱۶، بیش از ۳۵۰ شرکت در ۴۰ کشور به‌طور فعال در کاربردهای مرتبط با زیست‌شناسی مصنوعی دخیل بوده‌اند؛ به‌گونه‌ای که تخمین زده می‌شود که تمام این شرکت‌ها دارای ارزش بازاری خالص ۳/۹ میلیارد دلاری باشند.

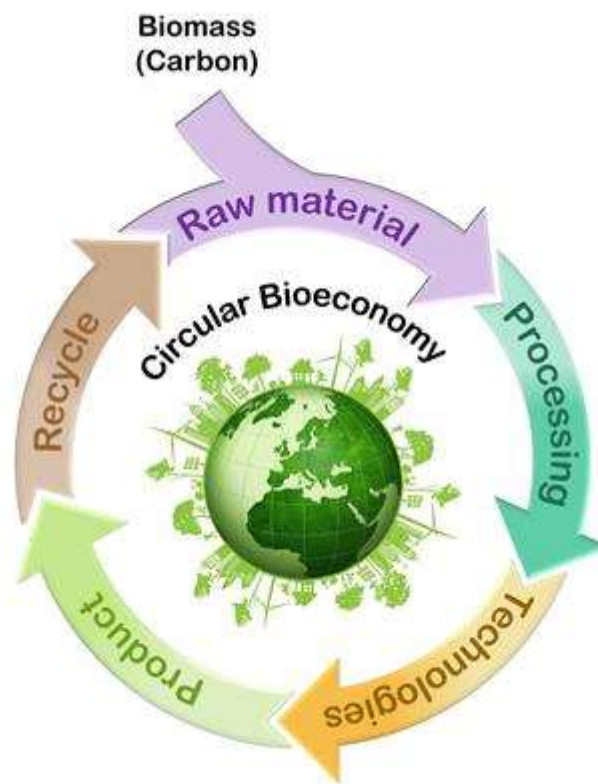
مربوطه، آگاهانه و فعالانه برخورد نمایند و نسبت به وضع مقررات اجرایی و نظارتی در این خصوص و همچنین، آگاه سازی عمومی جامعه بکوشند.

با این همه، از آنجا که زیست‌شناسی خود-پایدارساز و خودهماندساز است، بر همه ذینفعان حوزه علوم زیستی و اقتصاد زیستی فرض است تا نسبت به ملاحظات و مخاطرات احتمالی ناشی از سوء استفاده یا خطاهای سهوی

منابع

- چیویی، میکائیل، اورس، ماتیاس، مانیکا، جیمز، ژنگ، آلیس و نیست، تراورس (۲۰۲۰). *انقلاب زیستی، نوآوری‌های تحول‌آفرین در اقتصاد، اجتماع و زندگی ما*. ترجمه سید مهدی علوی. تهران: انتشارات پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری.
- علوی، سید مهدی و حبیبی رضایی، مهرا (۱۴۰۰). *اقتصاد زیستی، انقلابی نوظهور از جنس اقتصادی و نه از گونه سیاسی*. نامه علوم پایه (۴)، ۳۲-۶۰.
- هاکسلی، آلدوس. (۱۹۳۱). *دنیای قشنگ نو*. ترجمه سعید حمیدیان. تهران: انتشارات نیلوفر.
- هراری، یوال نوح. (۲۰۱۸). *۲۱ درس برای قرن ۲۱*. ترجمه سودابه قیصری. تهران: انتشارات کتاب پارسه.
- هراری، یوال نوح. (۲۰۱۵). *انسان خداگونه*. تهران: فرهنگ نشر نو.
- Alavi, Seyed Mehdi and Habibi Rezaei, Mehran (1400). Bioeconomy: An impending economic revolution but not a political one. *Name-ye-Oloom-e Paye* (4), 32-60. [In Persian]
- Annevelink, B., & Harmsen, P. (2010, Oct.). *Biorefinery*. Retrieved Aug. 06, 2022, from BBE: <https://www.biobasedeconomy.nl/wat-is-biobased-economy/themas/bioraffinage/v2/>
- Arthur, W. B. (2014, 06 26). *Santafe Institute*. Retrieved 08 01, 2022, from <https://www.santafe.edu/news-center/news/sfmm-arthur-complexity-economics>
- Auyang, S. (1999). *Foundations of Complex-system Theories In Economics, Evolutionary Biology, and Statistical Physics*. Cambridge : Cambridge University Press.
- Avi, M. (2017). Complex systems biology. *J. R. Soc. Interface.*, 14, 1-9. doi:http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2017.0391
- Beinhocker, E. D. (2006). *The Origin of Wealth: Evolution, Complexity, and the Radical Remaking of Economics*. Boston, Harvard Business Press.
- Biernat, K. (2019). Introductory Chapter: Objectives and Scope of Bioeconomy. In K. Biernat, & K. Biernat (Ed.), *Elements of Bioeconomy* (p. 187). London, United Kingdom: IntechOpen Limited. doi:http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88966
- Boldt, C., Kambach, K., Reich, M., & Teitelbaum, L. (2020). *Expanding the Bioeconomy*. Berlin: Secretariat of the Global Bioeconomy Summit 2020.
- Böbner, S., Johnson, F. X., & Shawoo, Z. (2021). Governing the Bioeconomy: What Role for International Institutions? *Sustainability*, 13(286), 24. doi:https://doi.org/10.3390/su13010286
- Brooks, D. (2013, Feb. 4). Opinion. *The Philosophy of Data*. New York: The New York Times. Retrieved from <https://www.nytimes.com/2013/02/05/opinion/brooks-the-philosophy-of-data.html>
- Chami, R., Cosimano, T., Fullenkamp, C., & Nieburg, D. (2022). Toward a Nature-Based Economy. *Front. Clim.* 4: 855803. doi: 10.3389/fclim.
- Chui, Michael, Evers, Matthias, Manyika, James, Zheng, Alice, and Nisbet Travers (2020). *The Bio Revolution Innovations transforming economies, societies, and our lives*. Translated by Seyed Mahdi Alavi. Tehran: National Research Institute of Genetic Engineering and Biotechnology. [In Persian]
- Costanza, R., d'Arge, R., de Groot, R., Farber, S., Grasso, M., Hannon, B., Limburg, K., Naeem, S., O'Neill, R. V., Paruelo, J., Raskin, R. G., Sutton, P. & van den Belt, M. (1997). The value of the world's ecosystem services and natural capital. *Natur*, 387(6630), 253-260. doi:10.1038/387253a0. S2CID 672256
- Costanza, R., de Groot, R., Sutton, P., van der Ploeg, S., Anderson S. J., Kubiszewski, I., Farber S. & Turner, R. K. (2014). Changes in the global value of ecosystem services. *Global Environmental Change*, 26, 152-158. doi:10.1016/j.gloenvcha.2014.04.002.
- Dietz, T., Börner, J., Förster, J., & von Braun, J. (2022). Governance of the Bioeconomy in Global Comparison. In D. Thrän, & U. Moesenfechtel, *The bioeconomy system* (p. 379). Berlin, Germany: Springer. doi:doi.org/10.1007/978-3-662-64415-7_23
- Ecosystem_service*. (2021, March). (Wikimedia Foundation Inc.) Retrieved Aug. 08, 2022, from wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Ecosystem_service
- El-Chichakli, B., von Braun, J., Barben, D., & Philp, J. (2016, Jul. 16). Five cornerstones of a global bioeconomy. *Nature*, 535, 3.
- Georgescu-Roegen, N. (1971). *The Entropy Law and the Economic Process*. Cambridge, USA: Harvard University Press.
- Gowdy, J., & Mesner, S. (1998). The Evolution of Georgescu-Roegen's Bioeconomics. *Review of Social Economy*, 56(2), 136-56. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/29769942>
- Harari, Yuval Noah. (2018). *21 lessons for the 21st century*. Translated by Soodabeh Gheysari. Tehran: Ketab-e Parseh Publishing House. [In Persian]
- Harari, Yuval Noah. (2015). *Homo Deus*. Tehran: New Publishing Culture. [In Persian]
- Hinderer, S., Brändle, L., & Kuck, A. (2021). Transition to a Sustainable Bioeconomy. *Sustainability*, 13, 8232-8248. doi:https://doi.org/10.3390/su13158232
- Huxley, Aldous. (1931). *Brave new world*. Translated by Saeed Hamidian. Tehran: Nilufar Publications. [In Persian]

- Jagodzinski, J. (2020). Thinking 'The End of Times': The Significance of Bioart|BioArt for Art|Education. In J. Jagodzinski, *Pedagogical Explorations in a Posthuman Age* (p. 327). Switzerland: Springer International Publishing.
- Kelly, J., LeProust, E., Xu, X., Emmanuel, E., Fox, K., Kinyagia, B., . . . Fox, C. (2021, Dec. 09). *Why sharing data is crucial for progress in bioeconomy*. Retrieved Aug. 06, 2022, from world economic forum: <https://www.weforum.org/agenda/2021/12/why-sharing-data-and-benefits-is-crucial-for-bioeconomy/>
- Lewandowski, I., Gaudet, N., Maier, J., Tchouga, B., & Vargas-Carpintero, R. (2018). Context. In I. Lewandowski (Ed.), *Bioeconomy shaping the transition to a sustainable, biobased economy* (p. 355). Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG.
- Mayumi, K. (1993). The Exosomatic Mode of Human Evolution, and a Clarification of Nicholas Georgescu-Roegen's Thoughts on Entropy, the Economic Process, Dialectics and Evolution. *Methodus*, 88-92.
- Mengist, W., Soromessa, T., & Feyisa, G. L. (2020). A global view of regulatory ecosystem services: existed knowledge, trends, and research gaps. *Ecological Processes*, 9. doi:<https://doi.org/10.1186/s13717-020-00241-w>
- Mills, E. (2015). *The Bioeconomy, a primer*. the Netherlands: Transnational Institute and Hands on the Land. doi:10.13140/RG.2.2.22561.71525
- Mitchell, M. (2009). *Complexity: A Guided Tour*. New York: Oxford University Press.
- Nielsen, R. (2014, 04 01). *whistlinginthewind*. Retrieved 07 30, 2022, from <https://whistlinginthewind.org/2014/04/01/economists-and-their-assumptions/>
- Raworth, K. (2017). *Doughnut Economics: 7 Ways to Think Like a 21st Century Economist*. White River Junction, Vermont: Chelsea Green Publishing.
- Schnell, S. (2016, 3 14). *Biophysical Society*. Retrieved 7 27, 2022, from <https://www.biophysics.org/blog/pi-is-encoded-in-the-patterns-of-life>
- Scordato, L., Bugge, M. M., & Mart, A. (2017). Directionality across Diversity: Governing Contending Policy Rationales in the Transition towards the Bioeconomy. *Sustainability*, 9(206), 14. doi:10.3390/su9020206
- Sowell, T. (2018). *Intellectuals and Society*. United States: Basic Books.
- Stamato, L., Higgins, E., Prottoy, H. M., Asgarali-Hoffman, S., Scheifele, L., Dusman, L., Hamidi, F. (2022). Raaz: A Transdisciplinary Exploration at the Intersection of Bioart, HCI, and Community Engagement. *Front. Comput. Sci.*, 17. doi:10.3389/fcomp.2022.830959
- Thacker, E. (2005). Biophylosophy for the 21st century. *Ctheory Journal, Issue: 1000 Days of Theory*.
- UNDP. (2022, Aug. 06). *Don't choose extinction*. Retrieved from <https://dontchooseextinction.com/en/>



تجربه ای از آموزش ریاضی برای دانشجویان زیست‌شناسی

غلامرضا رکنی لموکی*

تهران، دانشگاه تهران، دانشکده‌گان علوم، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: rokni@ut.ac.ir

چکیده

در این مقاله به تجربه ای ۱۵ ساله از آموزش ریاضی عمومی در دانشکده زیست‌شناسی دانشگاه تهران پرداخته می‌شود. برای اشاره به جنبه‌های ساختاری مورد استفاده، به طور موجز، به ادبیات موضوع پرداخته شده است. این مقاله ضمن دوری از وقایع نگاری و یا بیان خاطرات، به چارچوب عقلانی تغییرات پیشنهادی پرداخته است.

کلیدواژگان: ریاضی، آموزش، زیست‌شناسی

۱. مقدمه

تعداد واحد: هر کدام ۲ واحد و در مجموع ۴ واحد برای دو نیمسال تحصیلی

محتوای ریاضی عمومی ۱ و ۲: رشته‌های مختلف زیست‌شناسی سطوح متفاوتی داشتند ولی وجه مشترک آنها حساب دیفرانسیل و انتگرال توابع یک و چند متغیره، جبر خطی، آمار مقدماتی، و معادلات دیفرانسیل بوده است.

مجموع تعداد واحد‌های محتوای معادل در سایر رشته‌ها: از ۹ واحد تا ۱۱ واحد

دیپلم دانشجویان ورودی: اغلب قریب به اتفاق «علوم تجربی»

در برابر این چارچوب، و ارزیابی اولیه مستندات آموزشی، به بررسی جنبه‌های انسانی موجود پرداختم.

تعداد دانشجویان متقاضی این درس: ۱۱۴ نفر

ترکیب دانشجویان: نو دانشجویان و دانشجویان بازمانده از این درس از سالهای قبل

محل برگزاری کلاس: نه چندان مناسب برای تمرکز و نامناسب برای یادداشت برداری درس ریاضی عمومی

دیدگاه دانشجویان نسبت به ریاضی عمومی: نامساعد

دیدگاه دانشجویان نسبت به مدرسین ریاضی عمومی: نامساعدتر از دیدگاه آنان نسبت به درس ریاضی عمومی دیدگاه اساتید دانشکده زیست‌شناسی نسبت به اهمیت درس ریاضی عمومی: بسیار گسترده، از اهم واجبات، تا چیزی غیر ضروری و حتی اتلاف وقت

در شهریور ماه ۱۳۸۶، سومین نیمسال حضور در دانشگاه تهران، وظیفه تدریس ریاضی عمومی ۱ دانشکده زیست‌شناسی، از جانب ریاست دانشکده ریاضی و به پیشنهاد معاون آموزشی وقت، دریافت شد. مقرر شد که همه توان، دانش، تجربه و هنر (۱) موجود در این زمینه به کار بسته شود. در اینجا با یک مسیر روبرو می‌شویم. محتوای مورد انتظار، شنوندگان هدف، نظام آموزشی به عنوان ناظر، مدرس به عنوان مجری، و نتیجه‌ای که باید قابل ارزیابی باشد. همه این جزئیات در سایر درسها نیز وجود داشته است، ولی چیزی در آموزش ریاضی عمومی برای رشته زیست‌شناسی در سال ۲۰۰۷ را چنان خاص می‌کند که نیازمند یک طرح دقیق باشد. علت چنین خاص بودن را در بخش ۲ خواهیم دید.

گرچه سرفصل چنین درسی در همه رشته‌های دانشگاهی محتوایی تقریباً مشابه دارد، ولی به جهت حساسیتی (۲) که در خصوص این درس اعلان شده بود، برای آمادگی این تدریس و درک بهتر حساسیت اعلان شده، برای دریافت سرفصل درس ریاضی عمومی ۱ دانشکده زیست‌شناسی درخواست داده شد. پس از دریافت سرفصل این درس، این نکته روشن شد که بدون داشتن سرفصل درس دوم یعنی ریاضی عمومی ۲ دانشکده زیست‌شناسی نمی‌توان طرحی موفق برای تدریس درس پیش‌نیاز یعنی ریاضی عمومی ۱ ارائه کرد. پس از دریافت سرفصل‌های این دو درس، مشخصات آنها به شرح زیر فهرست شد.

عنوان: ریاضی عمومی ۱ و ریاضی عمومی ۲

موجز چند دیدگاه انگشت شمار در چند دهه اخیر به عنوان مقدمه ای برای طرح موضوع می پردازیم.

در کارسای و کمپیس (۲۰۱۰) این موضوع مورد بحث قرار می گیرد که چگونه این ایده شکل گرفته است که پیچیدگی های بسیاری که در زیست‌شناسی دیده می شود با قواعد ساده منتج از ریاضیات قابل توضیح خواهد بود. سپس در ورای این ایده آرمانی، به این موضوع می پردازد که چگونه با آموزش ریاضی محور می توان فهم بهتری از زیست‌شناسی را فراهم کرد، و در این راستا مدخل «روش علمی» را به عنوان ابزار شناختی دانشمندان در برابر «روش های نمایشی» مرسوم مطرح می سازد. چنین اختلافی قهرا شکافی را میان آموزش و پژوهش ایجاد می کند. البته، اگر این اختلاف در جامعه ای به امری رایج بدل شود به اختلافی تاریخی میان پژوهش های جامعه مذکور و پژوهش های جوامع علمی مجهز به روش علمی می انجامد. این رخداد امری فراتر از دشوار نمودن آموزش است و نتیجه اش پسرفت و توقف پیشرفت است. به علاوه کارسای و کمپیس (۲۰۱۰) تاکید می کنند که چاره ای نیست جز کمی نمودن همزمان آموزش و پژوهش زیست‌شناسی و با این دیدگاه، بر پژوهش بر اساس جستار تاکید می ورزد. در این میان به تفاوت مهمی میان تکنسین ها (که جزئیات زیادی را فرا می گیرند) و دانشمندان (که با توجه به قواعد کلی و مجهز به روش علمی به اکتشاف می پردازند) اشاره می کنند. به عنوان یک راه حل برای رسیدن به روش علمی، کارسای و کمپیس (۲۰۱۰) به دانشگاه تِنسی اشاره می کنند که به درس های عمومی زیست‌شناسی مباحث کمی را افزودند، و درسهای ریاضی متناسب با نیازهای آموزش زیست‌شناسی بازتعریف شدند. این مسیری است که انتظار می رفت که در تجربه ۱۵ ساله موضوع این مقاله که در بخش ۱ سرآغازش بیان شد طی شده باشد. ورود به این دنیای جدید، درک اولیه و مسیر پژوهشی در زیست‌شناسی را به گونه ای معنی دار و محسوس نسبت به روشهای قدیمی دگرگون می کند. یکی از جنبه های مشکل ساز ورود به زیست‌شناسی با استفاده از ابزار کمی زمانی رخ می دهد که تسلطی نسبی بر ابزار و مفاهیم ریاضی مورد استفاده فراهم نشده باشد. در این راستا به اهمیت درک درست از ابزار زیست‌شناسی و نیز هموار

دیدگاه نظام آموزشی دانشگاه نسبت به درس ریاضی عمومی دانشکده زیست‌شناسی: مکانیکی، درس هایی که برای قبولی باید در سامانه نمره آنها بالای ۱۰ ثبت شده باشد.

دیدگاه دانشکده ریاضی در خصوص ارائه این درس ها: پر ددرس، بهتر است به کسی واگذار شود که از این ددرسها خبر ندارد تا وقتی که صبرش به اتمام رسد و درخواست کند که کار به فرد دیگری سپرده شود. درس ریاضی عمومی ۱ و ۲ دانشکده زیست‌شناسی تنوع بسیار زیادی در تخصیص مدرس داشته است.

دیدگاه مدرسین پیشین این درس ها: بهتر است پس از یکبار از خودگذشتگی و انجام وظیفه، بار چنین درسی به عهده دیگری گذارده شود. در انجام ناچارانه نیز با «درستی و نرمی به هم در» پیش رفتن چاره کار است. این شیوه ها در برخی موارد به بحرانهایی تاریخی (۲) نیز می انجامید.

برای کسی که از دوره کارشناسی، مهمترین فعالیت علمی اش نظریه کنترل، دستگاه های دینامیکی، و کاربردهای واقعی آنها بوده است، و یکی از زمینه های فعالیتش ریاضیات زیستی است و تا حدودی با دیدگاه های سده بیست و یکم در زیست‌شناسی آشناست، قراردان این وجه ها در کنار این حقیقت که «ریاضیات پیشرفته در سده بیست و یکم از ملزومات زیست‌شناسی است، و مهمتر اینکه در سده بیست و یکم زیست‌شناسی یکی از عناصر الهام بخش گسترش ریاضیات است» (۳) بسیار دشوار بوده است. شرایط ذکر شده در بالا به هیچ وجه با دانسته های عمومی در خصوص ارتباط زیست‌شناسی و ریاضیات و نیز با دیدگاه نویسنده نسبت به حساب دیفرانسیل و انتگرال (۴) همخوانی نداشت.

۲. در جهان چه خبر است

لازم است به این موضوع نیز پردازیم که چالش آموزش ریاضیات عمومی برای رشته های زیست‌شناسی در جهان چگونه بوده است. در ورای همه ایده پردازی های ریاضیاتی در زیست‌شناسی می توان به دکارت-گالیله و نیوتن-اوایلر اشاره کرد (رکنی، ۱۳۹۹)، ولی در اینجا به بررسی بسیار

¹ (Karsai and Kampis, 2010)

در دیدی دیگر توسط اسلی و زولدوسمارچیز (۲۰۲۱)^۶ چالش‌های آموزش کاربردهای ریاضی در سایر علوم از منظر آموزگاران در قالب‌های کمی و کیفی مورد مطالعه قرار گرفته است. نتیجه آموزش کاربردهای ریاضی توسط آموزگاران ریاضی در این پژوهش افزایش علاقه مندی دانش‌آموزان مقطع متوسطه مورد مطالعه نسبت به ریاضی و نیز افزایش انگیزه آنها برای مطالعه این درس بوده است. دو چالش بزرگ گزارش شده عبارت بودند از *زمان ناکافی* و *مهارت ناکافی آموزگاران ریاضی برای آموزش کاربردهای ریاضی*. انتظار می‌رفته که در تجربه ۱۵ ساله موضوع این مقاله که در بخش ۱ سرآغازش بیان شد به این دو چالش توجه ویژه ای گردد. مارشال و دوران (۲۰۱۸)^۷ به این موضوع اشاره کرده اند که بسیاری از مراکز آموزشی توصیه می‌کنند که برنامه ریاضی الزامی برای رشته زیست‌شناسی باز بینی شوند. برای ارزیابی این دیدگاه، به بررسی ریاضیات مورد استفاده در تحقیقات زیست‌شناسی پرداخته است. از مطالعه مقالات کمی و کیفی مربوطه، که در سطوح مختلف از ریاضی بهره برده اند، چنین دریافت شده است که زیست‌شناسان به گونه ای ویژه نیازی پایه ای به آمار توصیفی، آمار استنباطی، مدل‌سازی ریاضی، و حسابان دارند به طوری که به جای کسب مهارت‌های تکنیکی، به درکی مفهومی برسند که با برنامه‌های آموزش ریاضی و آمار وابسته به گرایش و رشته زیست‌شناسی مورد نظر قابل پی‌گیری باشند. بحث مارشال و دوران (۲۰۱۸) با این اعلان از ادلشتین-کشت (۲۰۰۵) آغاز می‌شود که زیست‌شناسی آینده بر پایه مدل، آمار و ریاضی استوار است.^۸ این موضوع در (رکتی، ۱۳۹۹) با ژرف‌نگری چنین مطرح شده است که در آینده تشخیص اینکه زیست‌شناس ریاضیدان نیست غیر ممکن می‌شود. توصیه‌های مارشال و دوران (۲۰۱۸) برای آموزش شامل مفاهیم آمار تنظیم شده برای زیست‌شناسی، مدل‌سازی ریاضی و ابزار مربوطه از حساب دیفرانسیل و انتگرال، ترکیب ریاضی با زیست‌شناسی، آمار و حسابان چند متغیره، جبر خطی، سری‌های زمانی، و دستگاه‌های دینامیکی است. به علاوه، او مدل‌سازی را هسته اصلی آموزش ریاضی برای زیست‌شناسی دانسته است. این عنوان اخیر از جمله پای

نمودن مسیر فعالیت‌های ریاضی محور در زیست‌شناسی بر اساس درک درست از مفاهیم زیست‌شناسی تاکید شده است. در مقوله مدل‌سازی، اشاره ای که به نیاز به فرضیات زیست‌شناختی می‌کند کاملاً قابل قبول است. در حوزه حسابان، البته چندان نظر مشخصی ارائه نشده است ولی به الهام بخش بودن زیست‌شناسی برای ریاضی به خوبی اشاره شده است. با جزییاتی که کارسای و کمپیس (۲۰۱۰) مطرح می‌کنند، نیاز به آموزش ریاضی مناسب را، در دنیای جدید پژوهش‌های زیست‌شناسی، برای پژوهشگران زیست‌شناسی ضروری می‌سازد. این ضرورت در هومفیر (۲۰۱۷) و مای (۲۰۰۴)^۱ نیز بیان شده اند. وچموث و دیگران (۲۰۱۷)^۲ این باور عمومی را مطرح کردند که دانشجویان زیست‌شناسی بر خلاف سایر رشته‌های علوم با دیدگاه منفی‌تری به ریاضی گرایش دارند. در کنار این باور و این دانسته که دیدگاه مثبت در یادگیری و به کار بستن ریاضی بسیار موثر است، به سه عامل احساس عاطفی نسبت به ریاضی، چشم‌انداز ریاضی، و شایستگی درک شده از ریاضی^۳ ارجاع داده اند. وچموث و دیگران (۲۰۱۷) برای آزمون این باور به مطالعات میدانی برای بعد احساس عاطفی نسبت به ریاضی پرداخته اند. دریافت نهایی این بود که ۴ زوج عامل (آسانی، سختی)، (راحتی، دشواری)، (رضایتبخش، نا امیدکننده)، (خوش‌آیند، ناخوش‌آیند)^۴ احساس دانشجویان علوم (شامل دانشجویان زیست‌شناسی) را نسبت به ریاضی شکل می‌دهد. با توجه به این امر درمی‌یابیم که انتخاب منبع، نگارش سرفصل، و نوع رویکرد ما در ارزیابی دانشجویان بر احساس آنها نسبت به ریاضی، تاثیر می‌گذارد. دریافتی ضمنی از این مطالعه نشان می‌دهد که روگرفت برنامه‌ها و سرفصل‌ها برای ساختن یک برنامه موفق در آموزش ریاضی عمومی برای دانشجویان زیست‌شناسی، روشی قابل قبول نیست. برای این منظور، در طرح برنامه ای شامل همه جنبه‌های مربوطه، لازم است که با دانشکده زیست‌شناسی همراه شده و به تجربیات مربوطه ساختاری داده شود. مفهوم سختی موضوع درسی در مقایسه ریاضی، زیست‌شناسی و سایر علوم از چند منظر در سطح مدارس توسط غفور و سرابی (۲۰۱۵)^۵ بررسی شده است.

¹ (Hofmeyr, 2017), (May, 2004)

² (Wachsmuth, et al., 2017)

³ the emotional disposition toward mathematics, the vision of mathematics, the perceived competence of mathematics

⁴ (easy, hard), (comfortable, uncomfortable), (satisfactory, frustrating), (pleasant, unpleasant)

⁵ (Ghafoor and Sarabi, 2015)

⁶ (Asli and Zsoldos-Marchis, 2021)

⁷ (Marshall and Duran, 2018)

⁸ "the new biology is largely a biology based on models, data, and mathematics" (Edelstein-Keshet, 2005)

یک دانشگاه نیست و دیگر مراکز نیز چنین تجربه ای دارند و برای بر طرف کردنش لازم است که راهکارهایی گام به گام برداشته شود. یکی از راهکار های پیشنهادی قرار دادن آموزش های عمومی مانند «شبکه عددی ملی» ایالات متحده آمریکا در برنامه آموزش های ریاضی دانشجویان زیست‌شناسی دانشگاه هم‌لمین^۱ بوده است. در تجربه دیگر و موفق تر، ساترنویت (۲۰۱۹)،^۲ با وارد نمودن الزامی مفاهیم پایه ریاضی و آمار در سرفصل درس وراثت، نسبت به روشهای غیر کمی مرسوم، به نتیجه ای بهتر در آموزش مفاهیم زیست‌شناسی دست یافتند. مقوله موفقیت در آموزش ریاضی برای دانشجویان ریاضی با عامل های پیچیده ای مانند با دوام بودن، با معنی بودن، کارآمد بودن، و با انگیزه بودن سنجیده می شود. بررسی این عامل ها قطعاً نیازمند مطالعاتی دقیق است. اما پارامتری که ترکیبی از تمام اینها را نشان می دهد- هر چند ممکن است مشخص کننده هر کدام از آنها به تنهایی نباشد- خود نمره دانشجویان در درس ریاضی است. در پژوهشی که توسط فریمن و دیگران (۲۰۱۴)^۳ صورت گرفت، مقوله یادگیری فعال^۴ در علوم، مهندسی و ریاضی مود بررسی قرار گرفت و با مطالعات میدانی نشان داده شد که دانشجو در روش های تدریس قدیمی (غیر فعال)، در حوزه های ذکر شده، ۱.۵ برابر بیش از یادگیری فعال با احتمال ردی مواجه است. تعریف آموزش فعال نیز با یک همه پرسی از تعدادی محدود، ولی در سطح جغرافیایی وسیع، به صورت زیر ساخته شد. «یادگیری فعال، به عنوان نقطه مقابل گوش فرادن به یک خبره، دانشجویان را در فرایند یادگیری در قالب فعالیت ها و یا گفتگوها درگیر می کند و بر فرا اندیشی و فعالیت های گروهی تاکید می کند (فریمن و دیگران، ۲۰۱۴)». در مقابل، تدریس قدیمی عبارت است از ارائه پیوسته مدرس و محدود بودن فعالیت دانشجو به یادداشت برداری و پرسش و پاسخ موردی (فریمن و دیگران، ۲۰۱۴). چکیده تمهیدات اندیشیده شده در تجربه ۱۵ ساله مورد بحث این مقاله، که سرآغازش در بخش ۱ گفته شد، برای فعال بودن یادگیری

ثابت مباحث مطرح شده در جدول ۳ و بخش ۴ این مقاله بوده است. در آیکنز (۲۰۲۱)^۱ بر این نکته تاکید شده است که دستگاه های دینامیکی از ملزومات مطالعات زیست‌شناسی آینده است و برای تسلط بر این رشته اخیر در سطحی پیشرفته به حسابان نیاز است، در حالی که بسیاری از دانشجویان زیست‌شناسی نسبت به ارزش ریاضی در رشته خود ناآگاهند. در این مطالعه نشان داده شد که چگونه دو درس بیوحسابان بر دیدگاه، علاقه، و انگیزه دانشجویان زیست‌شناسی در استفاده از ریاضی اثری سازنده داشته است. سرفصل های دو درس مورد نظر در ایتون و هایلندر (۲۰۱۷)^۲ معرفی شده اند که شامل مباحثی مانند توابع نمایی، حلقه های پسخور، برازش داده ها در مدل های داده شده، مهارت های کامپیوتری، تفکر منطقی و برنامه نویسی، مشتق و مفهوم آن، مدل های رشد جمعیتی مانند مدل لجستیک، ظرفیت محیط، تحلیل تعادلها، پایداری، دینامیک تغییر اقلیم، مدیریت دینامیک جمعیت، حدها و کرانها بوده اند. طرح پانزده ساله اجرا شده در دانشگاه تهران، طی سال های ۲۰۰۶ تا ۲۰۲۱ با سرفصلی غنی تر، چنین نتیجه ای را در عمل تایید کرده است. اشاره به جونز و دیگران (۲۰۰۹)^۳ نشان می دهد که ریاضیات مورد نیاز برای زیست‌شناسی بسیار پیشرفته تر از حسابان معمولی است و پژوهشگران زیست‌شناسی باید برای سطحی وسیع تر از مهارت های ریاضی آماده باشند.

انجمن زیست‌شناسی سلولی ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۶ نامه یک مدرس زیست‌شناسی سلولی را منتشر کرد که از مشکلات دانشجویانش در استفاده از مهارت های اولیه ریاضی در کلاسهایش گله مند بود (ماکارویچ و پیرس، ۲۰۱۶)^۴. تعجب این مدرس زیست‌شناسی از این منظر نیز بود که گویا وجود تشکیلات آموزش ریاضی و تعامل دانشکده های ریاضی، زیست‌شناسی و شیمی در این زمینه چندان مفید واقع نشده است. پاسخ انجمن زیست‌شناسی سلولی به این مدرس گویای این بوده که این مشکل مختص

¹ (Aikens, 2021)

² (Eaton and Highlander, 2017)

³ (Jones, et al., 2009)

⁴ (Makarevitch and Pierce, 2016)

⁵ National Numeracy Network, "an organization that offers its members a network of individuals, institutions, and corporations united by the common goal of quantitative literacy for all citizens," (Makarevitch and Pierce, 2016): <http://www.nnn-us.org/> Retrieved on 29th Aug. 2022.

⁶ Hamline University: <https://www.hamline.edu/>

⁷ (Satterthwait, 2019)

⁸ (Freeman et al., 2014)

⁹ Active Learning

¹ Traditional Lecturing

دانشجو در کلاس درس ریاضی عمومی در بخش‌های بعدی به گفته خواهند آمد.

در دیدگاهی کاملاً متفاوت بلومیرت (۲۰۲۲)^۱ نسبت به حضور ایدئولوژیک ریاضی در علوم هشدار می‌دهد. از این دیدگاه، علم عبارت است از دانشی منضبط و ساختنی و قرائت جاری از علم را در قالب ترکیب انتخاب منطقی^۲ - که نتیجه اش فرض «علمی بودن برابر با ریاضیاتی بودن است»، زیر عنوان ایدئولوژی و بازکننده درهای تمامیت خواهی - مورد انتقاد قرار می‌دهد. علت این پدیده را با ارجاع به (آمادی، ۲۰۰۳)^۳ رقابت‌های تسلیحاتی جنگ سرد می‌خواند. لازم است به این نکته توجه شود که منظور از حضور ریاضیات و نیاز به ریاضی برای پژوهش‌های زیست‌شناسی به معنی بی‌اعتبار خواندن گذشته و یا روش‌های مرسوم نیست. ریاضیات مانند سایر مهارت‌های اندیشه‌گرایانه بشر حاصل تجربه است و در کنار سایر مهارت‌های تجربی قرار می‌گیرد نه در جایگاهی برتر یا ویژه. بنا بر این دیدگاهی که بلومیرت (۲۰۲۲) با رخدادش مقابله می‌کند، موضوع تجربیات ذکر شده در این مقاله نخواهد بود.

در کنار چنین دیدگاه‌هایی استفاده درست/نادرست از ریاضی در زیست‌شناسی نیز مورد اشاره قرار گرفته است. از جمله می‌توان به (مای، ۲۰۰۴)^۴ اشاره کرد که حضور مفاهیم و ابزارهای ریاضی در زیست‌شناسی را شامل آمار، جستجوی الگو، بیوانفورماتیک، مدلسازی دینامیکی، و بسیاری دیگری از این موارد فراگیر می‌خواند. رابرت مای، به عنوان تحصیل کرده ریاضی و فیزیک نظری و کاشف ویژگی‌های پیچیده نگاشت لگستیک (مای، ۱۹۷۶)^۵؛ از اهمیت ریاضی در زیست‌شناسی به خوبی با خبر است و حد فاصل میان داروین و جنکینز (۱۸۶۷)^۶؛ را با دریافت‌های ریاضی از نتایج مدل پر می‌کند و قانون هاردی-

وینبرگ، (اندروز، ۲۰۱۰)^۷؛ را در جایگاه قانون اول نیوتن در حرکت قرار می‌دهد. این دیدگاه مای (۲۰۰۴) در دیگر منابع مانند (هومفیر، ۲۰۱۷) نیز تایید شده است. رابرت مای (۲۰۰۴)، حوزه‌های مختلف ریاضی را در جایگاه‌های متنوعی قرار می‌دهد. به عنوان مثال، در خصوص توالی یابی ژن‌ها، به دوران تیکوبراه ای، کپلری و نیوتنی قائل است و ذات ریاضی را در این مرحله تفکری روشن می‌خواند، نه بیشتر و نه کمتر^۸. در این مرحله، مای، نسبت به استفاده از ابزارهای از پیش تعیین شده و مدل‌های متنوع در دسترس بدون داشتن ایده‌های روشن ریاضی در پس‌زمینه هشدار جدی می‌دهد. حلقه اتصال مفقوده مورد اشاره او به وجود ایده‌ها، درک و شهود ریاضی، و دانستن ارتباط میان فرضیات و نتایج بستگی دارد^۹. از دیدگاه مای (۲۰۰۴) این هشدار به نقش ذاتی ریاضی در زیست‌شناسی مربوط نیست، بلکه به چگونگی استفاده از ابزارهای ریاضی و تجهیزات محاسباتی پیشرفته مربوط است و در این خصوص به مغایرت‌های پیش‌بینی مدل‌ها با واقعیت می‌پردازد. مثال‌های وی نشان می‌دهد که در برخی مواقع مدل‌های پیچیده تر و در برخی مواقع مدل‌های ساده تر بهتر عمل کرده‌اند. بنابراین تفاوت، نه در پیچیدگی در برابر سادگی، بلکه در درک درست مسیر فرض-به-نتیجه نهفته است. این جنبه از این هشدارها، حساسیت آموزش ریاضی و نیاز به استوار بودنش را بیش از پیش آشکار می‌کند. برای درک بهتر دیدگاه مای، می‌توان به محدودیت‌های مدل‌سازی اشاره شده توسط هلمداهل و باکی (۲۰۲۰)^{۱۰} توجه کرد.

یکی از جنبه‌های مهم آموزش مناسب ریاضی برای زیست‌شناسی، دوری از استفاده از ابزارهای ناقصی است که به علت ناآشنایی پژوهشگر نسبت به مفاهیم پایه و کلاسیک ریاضی در پیش گرفته می‌شود. یکی از مثال‌های بسیار جدی از این دست در دوره معاصر انتشار مدل (روش) ریاضی‌تای برای^{۱۱} محاسبه سطح زیر خم سوخت و ساز^{۱۲} است (تای، ۱۹۹۴، ۱۹۹۴)^{۱۳}. نگاهی به این اثر نشان می‌دهد

¹ (Blommaert, 2022)

² Rational Choice

³ (Amadae, 2003)

⁴ (May, 2004)

⁵ (May, 1976)

⁶ (Jenkin, 1867)

⁷ (Andrews, 2010)

⁸ "Here mathematics is seen in its quintessence: no more, but no less, than a way of thinking clearly." (May, 2004).

⁹ "Removing this link means that we arguably are seeing an increasingly large body of work in which sweeping conclusions—

"emergent phenomena"—are drawn from the alleged working of a mathematical model, without clear understanding of what is actually

going on ... I think this can be worrying." (May, 2004)

¹⁰ (Hölm Dahl and Buckee, 2020)

¹¹ Tai's mathematical model (Tai, 1994).

¹² Metabolic Curve

¹³ (Tai, 1994, 1994)

آن (۵) یک تغییر ممکن چیزی نبود جز تغییر دیدگاه مدرس، اینکه مدرس فقط توانا به تغییر خود، یا تطبیق خود، و یا تحول خود است. این دیدگاه از مفهوم تحول که «همه چیز در جریان است» (۶)، به این منجر شد که دریافت پیشنهاد تدریس در دانشکده زیست‌شناسی، یک گذر باشد. خواه گذری کوتاه و خواه بلند، تحول ایجاد شده در محل خدمت و نیز تحول خود مدرس در پایان مسیر مهم بوده است.

برای ایجاد تغییر آتی و نیز تضمین گسترش سازنده آن در آتی، تیمی متشکل از معاونت آموزشی دانشکده زیست‌شناسی و دانشکده ریاضی، و مدرسین احتمالی درس‌های ریاضی دانشکده زیست‌شناسی تشکیل شد. بخش مدرسین این تیم اصولاً باز بوده و در هر سال/نیمسال ممکن بود تغییر کند ولی سیاست‌های کلی دو دانشکده از طریق معاونت‌های آموزشی و مسئول ساماندهی^۳ اعمال می‌شد. این مسئولیت شامل بررسی محتوای ارائه شده توسط مدرس پیشنهادی، چگونگی ارزیابی و نیز مثال‌های واقعی زیست‌شناختی که مورد استفاده قرار می‌گرفت بوده است. مجموعه این فعالیت‌ها چیزی بیش از ارائه یک درس ۲ واحدی و سپردن زمام آن به نفر بعدی بود، گذری که باید پیموده می‌شد چندان کوتاه نبود. با توجه به ۱۵ سال همکاری با دانشکده زیست‌شناسی و ارائه (یا نظارت بر ارائه) کلاس‌های درس ریاضی عمومی در قالب‌های متنوع برای تعداد زیادی دانشجو، بررسی تحول ایجاد شده در قالب گزارشی کوتاه و قابل مقایسه با دیدگاه‌های ارائه شده در ادامه این مقاله ارائه می‌شود.

بدیهی است که نقد و اظهار نظر همکاران و متخصصین امر بر این تجربیات و کارهای انجام شده و دیدگاه‌هایی که در این نوشته عرضه می‌شود باز است. بی‌گمان سردرگمی‌های آغازین در پیمایش این گذر و دستاوردهای پایانی پیمایش، جای مناسبی برای گفتگوهای سازنده خواهد بود. البته اگر پیمایش این گذر (و یا نمونه مشابه آن) نبود، شاید همچنان همان برنامه ریاضی عمومی قدیمی (و یا تصحیح چند ساعته/روزه سرفصل آن)، از یک مدرس به دیگری دست به دست می‌شد. آنچه رخ داد، نشستی چند ساعته و

که درکی از تاریخ مفهوم انتگرال‌گیری و کوچکترین سابقه یادگیری آن در ذهن پژوهشگر وجود ندارد. روش پیشنهادی چیزی نیست جز بیان ناقص انتگرال‌گیری عددی (به صورت تقریبی) با بیانی ناقص و برخی اشتباهات نوشتاری که از روی ناآگاهی از تاریخچه ریاضی عمومی، آن را به نام خود «روش‌تای» می‌خواند. توجه به اعتراض‌ها و نکته‌های مورد اشاره بندر (۱۹۹۴)، ولورز (۱۹۹۴)، موناکو و اندرسون (۱۹۹۴، ۱۹۹۴)، و شانون و وونز (۱۹۹۴) و پاسخ‌های نویسنده (تای، ۱۹۹۴، ۱۹۹۴) نشان می‌دهد که این عدم‌آشنایی (ویا بیگانگی) چه مقدار عمیق، مخرب و نیز چند جانبه است.

۳. ما چه کردیم

پس از جستاری کوتاه از سابقه نیازها و آرمانهای آموزش ریاضی برای زیست‌شناسی، باز می‌گردیم به مسئله‌ای که در بخش ۱ بیان شد. همانگونه که در بخش ۲ دیده شد، بسیاری از چالش‌های پیش‌روی نیاز مطرح شده در بخش ۱، نسبتاً با نیازهایی که در دیگر دانشگاه‌های جهان دیده می‌شد همزمان بوده است. توجه داشته باشیم که موضوع اصلی درک نیاز زیست‌شناسی به ریاضی در سده بیست و یکم نیست، زیرا پیش از این نیز به این آگاهی رسیده بودیم. مسئله فراهم کردن آموزش عمومی ریاضی مناسب و استوار برای پژوهشگران آینده است. اولین چالش کوتاه بودن زمان تا آغاز اقدام بود. با توجه به اینکه درس ریاضی عمومی ۱ باید از مهر ماه ۱۳۸۶ آغاز می‌شد، و اینک شهریور ۱۳۸۶ است، امکان تغییر هیچ کدام از مشخصات و شرایط بیان شده در بخش ۱ وجود نداشت، مگر یکی. سرفصل‌ها و محتوا در نظام آموزشی به سادگی به طور رسمی قابل تغییر نیستند، و تغییر غیر رسمی آنها نیز قابل توجیه/اتکا نیست. دانشجویان ورودی، نوع دیپلم آنها و سطح دانش ریاضی پیش از دانشگاه آنها اصولاً در کنترل دانشگاه و مدرس نیست. تعداد کلاسها و تعداد دانشجویان کلاس را مدرس تعیین نمی‌کند. محل برگزاری کلاس به امکانات دانشکده زیست‌شناسی بستگی دارد. تغییر دیدگاه دانشجویان، دیدگاه نظام آموزشی، دیدگاه دانشکده زیست‌شناسی، و نیز دانشکده ریاضی در این خصوص محتمل به نظر نمی‌رسید.

^۱ (Bender, 1994) (Wolvers, 1994) (Monaco and Anderson, 1994, 1994) (Shannon and Owens, 1994)

^۲ Trajectory

^۳ نویسنده این مقاله

در پایان نیمسال بدون رخدادهای شانس محور، هر دانشجویی نمره متناسب با تلاش خود را احراز کرد بدون اینکه شاهد بحرانی باشیم. به طور کلاسیک و ظاهراً بی‌عیب به سرانجام رسیدیم. ولی این سرانجام برای نگارنده، به عنوان مدرسی تحول محور، دلچسب نبود. باید این بساط کهنه را جمع کرد و طرحی نو (۸) در انداخت و در آستانه ایستاد (۸).

در بخش ثابت تیم تشکیل شده در دانشکده زیست‌شناسی - پس از آن نیمسال تحصیلی - به این نتیجه رسیدیم که چارچوب درس‌های ریاضی عمومی ۱ و ۲ برای دانشکده زیست‌شناسی - نا هماهنگ از نظر سرفصل، تعداد واحد‌ها و محتوای مورد انتظار - به هیچ وجه مناسب نیست. نتیجه گیری به قرار زیر بود که برای اصلاح وضعیت کلی مهارت‌های ریاضی برای دانشجویان دانشکده زیست‌شناسی، نیازمند طرح‌های نوین و اندیشیده هستیم، و نه اجرای بهتر طرح‌های کهنه (۹). این درک هم‌نوا با اعلان اهمیت نوآموزی توسط جلال‌الدین محمد بلخی است. / از محقق تا مقلد فرق هاست، کین چو داود است و آندیگر صداست، منبع گفتار این سوزی بود، و آنمقلد کهنه آموزی بود (مثنوی معنوی - دفتر دوم).

۲.۳. نیمسال دوم به بعد

از نیمسال دوم سال تحصیلی ۱۳۸۶-۸۷ تا پایان نیمسال نخست سال تحصیلی ۹۳-۱۳۹۲، ارائه درس ریاضی عمومی ۱ و ۲ دانشکده زیست‌شناسی در قالب قدیمی ۲ واحدی برای کلاسی به طور متوسط حدود ۵۰ تا ۱۰۰ نفره، تقریباً با همان مختصات، انجام شد. در طول این زمان، با مدرسین پیشنهادی برای برگزاری بهتر جلسات این درسها، محتوای آنها، ارزیابی و نیز مثال‌های مربوط هماهنگی می‌شد. از تجربیات حاصل از ارائه درسهای ریاضیات زیستی در سطح کارشناسی و تحصیلات تکمیلی در دانشکده ریاضی - با ارائه همزمان - و از مطالعات جاری در قطب بیومت دانشگاه تهران در دانشکده ریاضی، برای ارتقاء و تنظیم برنامه ریاضی عمومی دانشکده زیست‌شناسی بهره گرفته می‌شد. بیشترین استفاده در این خصوص به دریافت مدلسازی، سطح ریاضی عمومی مورد نیاز، و مثال‌های ملموس مربوط بود.

یا چند روزه برای نگاشتن یک سرفصل نبود، تعاملی انسانی میان همه پایوران آموزش شامل کارشناسان، مدیران، مدرسین، و مسئولین بود. علی‌رغم همه اختلاف نظر‌ها، ارتقاء جایگاه آموزش ریاضی عمومی در دانشکده زیست‌شناسی اصلی مشترک بود. بنابر این، دستاورد های واقعی این دوره (۶) پژوهشگران جوان و به روز آینده هستند. در این جهان بینی تلاشم این بود که از دستور سعدی شیرازی پیروی کنم. به راه بادیه رفتن به از نشستن باطل، و گر مراد نیابم به قدر وسع بکوشم (دیوان اشعار سعدی، غزل ۴۰۵).

۱.۳. نیمسال نخست

چهره درخشان دانشجویان در نخستین مواجهه بیشتر به کسانی شباهت داشت که برای دیدن تردستی به سالن نمایش آمده اند تا یادگیری حساب دیفرانسیل و انتگرال. نظم بخشیدن به کلاس و تضمین تداوم آن برای کل نیمسال، مقابله با این پیش فرض که نتیجه کار بیش از آنکه به تلاش در راستای یادگیری بستگی داشته باشد به بخت و اقبال بستگی دارد، از دشواری‌های صورت بندی شکل اولیه کلاس بوده است. این مقررات در کلاس بر حسب اولویت اعلان می‌شد و دانشجویان کم‌کم، هر چند ظاهری و یا مکانیکی، و نه لزوماً قلبی و روحی، به درس توجه می‌کردند. چند هفته ای پس از آغاز این تعامل، دانشجویان ضمن رخصت خواهی، از شیوه ارزیابی و نمره پرسیدند. پاسخ من به آنها کوتاه و روشن بود، اگر در نمره کل عددی بزرگتر مساوی $20(x/100)$ را می‌خواهید ($0 \leq x \leq 100$)، از هر فعالیت شامل (تکلیف هفتگی، ماهیانه، میانترم، پایان ترم) دست کم $x\%$ را باید انجام دهید: هیچ‌شناسی در کار نیست، همه چیز تنها به تلاش بستگی دارد. این گفتگو که چندین بار تکرار شد، ترجیح بند نمایش آن نیمسال شد. هر چند این شعبده آن (۵) تردستی (۷) نبوده بود که دانشجویان برای دیدنش به سالن آمده بودند، ولی شیوه طرح موضوعات حسابان که تا حدودی بر پژوهشها و شیوه‌های شخصی استوار بود و چند گامی با روش‌های سنتی و مرسوم فاصله داشت، و نیز پاسخ‌های من به پرسشهای جنبی، برای آنها به اندازه کافی غریب می‌نمود که احساس بودن در برابر یک نمایش برای آنها به صورتی ناخودآگاه جلب‌کننده تصویر شود.

محتوای گفتگوی سه ساعته در اسفند ۱۳۹۲	
 <p>مجلس عالی انجمن ریاضیات ریست شناسی پروپوز علوم مجلس عالی ریاضیات ریست شناسی - انجمن ریاضیات ایران و علوم انسانی معاون ریاضیات ریست شناسی پایان ۱۳۹۲ شماره ۱۳۱۱ انجمن ریاضیات ریست شناسی ایران</p> <p>یادداشت: این سند برای اطلاع‌رسانی در مورد برنامه‌های آموزشی و پژوهشی در زمینه ریاضیات ریست شناسی در مقطع کارشناسی در سال تحصیلی ۱۳۹۲-۹۳ تهیه شده است. هدف از این سند، آشنایی دانشجویان با رشته ریاضیات ریست شناسی و همچنین اطلاع‌رسانی در مورد فرصت‌های آموزشی و پژوهشی موجود در این رشته است. این سند به عنوان راهنمای کلی برای دانشجویان در مقطع کارشناسی در رشته ریاضیات ریست شناسی در سال تحصیلی ۱۳۹۲-۹۳ تهیه شده است.</p> <p>آیا ریاضیات ریست شناسی؟ به عنوان مهم‌ترین سوال در این زمینه، می‌تواند مطرح شود. این رشته، یکی از رشته‌های جدید و نوین در حوزه ریاضیات است که با تلفیق ریاضیات و علوم انسانی در پی کشف و شناخت پدیده‌های پیچیده و غیرخطی است. این رشته، برای دانشجویانی که به دنبال یادگیری عمیق و کاربردی ریاضیات هستند، گزینه مناسبی است.</p> <p>آیا ریاضیات ریست شناسی؟ به عنوان مهم‌ترین سوال در این زمینه، می‌تواند مطرح شود. این رشته، یکی از رشته‌های جدید و نوین در حوزه ریاضیات است که با تلفیق ریاضیات و علوم انسانی در پی کشف و شناخت پدیده‌های پیچیده و غیرخطی است. این رشته، برای دانشجویانی که به دنبال یادگیری عمیق و کاربردی ریاضیات هستند، گزینه مناسبی است.</p>	<p>آیا عنوان «ریاضیات زیست‌شناسی» به عنوان چهارچوبی مستقل قابل طرح است؟</p> <p>سطح ریاضیات مورد نیاز برای رشته زیست‌شناسی در مقاطع مختلف آموزشی و پژوهشی چیست؟</p> <p>برنامه پیشنهادی «ریاضی برای زیست‌شناسی» چند واحدی باید باشد و مختصات طراحی چگونه باید در نظر گرفته شود؟</p> <p>علت اقبال یا شک و تردید به ریاضی در بین دانشجویان زیست‌شناسی چیست؟ و علت هجوم دانشجویان ریاضی به مسائل زیست‌شناسی چیست؟</p> <p>آیا ریاضی برای زیست‌شناسی الزامی است، مفید است، غیر ضروری است، مضر است، موجب کج فهمی است، و یا تنها زینتی است؟</p> <p>آیا ریاضی می‌تواند متعرض زیست‌شناسی شود؟</p> <p>آیا منابع ریاضی برای رشته‌های زیست‌شناسی جدا از منابع عمومی در ریاضی است؟</p> <p>مقایسه زیست‌شناسی با سایر رشته‌های علوم تجربی از دیدگاه ریاضی چگونه است؟</p> <p>آیا مکاشفات فلسفی - تاریخی - شناختی خاصی بر موارد مورد بحث بالا متصور است</p>

سپس حدود ۲ ساعت بحث و بررسی چند جانبه پیرامون پرسشهای بنیادی مطرح انجام شد. پرسش‌های بنیادی مطرح شده در این جلسه در زیر فهرست شده‌اند.

در نیمسال‌های نخست و دوم سال تحصیلی ۹۵-۱۳۹۴، ارائه درس ریاضی عمومی ۱ و ۲ دانشکده زیست‌شناسی در قالب قدیمی ۲ واحدی با کلاسهای پر تعداد، با همکاری و هماهنگی دیگر مدرسين انجام شد. این آخرین سال ارائه درس ریاضی عمومی دانشکده زیست‌شناسی در این قالب قدیمی بود. تحول مورد انتظار در جدی‌تر گرفتن آموزش ریاضی دانشکده زیست‌شناسی دانشگاه تهران رخ داد ولی اجرا و سازماندهی این تحول نیازمند زمان بود.

همزمان با این تحولات، برنامه ریاضیات عمومی دانشکده شیمی و رشته بیوتکنولوژی نیز در دست تغییر و تحول بود. بر این اساس، در راستای هماهنگی‌های مورد نیاز برای ارائه یکپارچه درسهای ریاضی عمومی، از سال تحصیلی ۹۶-۱۳۹۵، ارائه درس ریاضی عمومی ۱ و ۲ به طور مشترک برای دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده شیمی، و گروه بیوتکنولوژی در قالب‌های ۳ واحدی با همکاری گروهی اساتید آغاز شد و تا پایان سال تحصیلی ۰۱-۱۴۰۰ ادامه داشت.

رایزنی با دانشکده زیست‌شناسی یک نیمسال به طول انجامید و با انجام مطالعات مربوطه توسط دانشکده ریاضی برای ساماندهی به آموزش ریاضیات در دانشکده زیست‌شناسی دانشگاه تهران موافقت شد. همچنان، فعالیت‌های قطب بیومت دانشگاه تهران- مستقر در دانشکده ریاضی- الهام بخش مناسبی برای این منظور بود. نتیجه مطالعات مربوط به آموزش ریاضی برای مقطع کارشناسی دانشکده زیست‌شناسی به دوسطح پیشنهادی انجامید. در سطح نخست، دو درس الزامی ۳ واحدی در ریاضیات عمومی، و در سطح دوم دروس اختیاری قابل اخذ از دانشکده ریاضی. برای اجرای سطح دوم تنها موفقیت در اجرای سطح نخست شرط لازم بود. ولی برای اجرای سطح نخست، راه‌درازی در پیش بود. تحول مورد انتظار به زودی با صحنه نهادن دانشکده زیست‌شناسی بر اهمیت ریاضی و جدی‌تر گرفتن آموزش ریاضی آغاز شد.

برای آشنایی دانشکده زیست‌شناسی با این طرح پیشنهادی، در تاریخ هفتم اسفند ماه ۱۳۹۲ جلسه‌ای با حضور اساتدان دانشکده زیست‌شناسی با عنوان «ریاضیات برای زیست‌شناسی» برگزار گردید. یک ساعت نخست جلسه به بیان نظرات به دست آمده و بررسی پرسشهای بنیادی سپری شد.

محتوا و روش ارائه این درس مقدمه ای است برای اجرای برنامه نوین صحنه گذارده شده ریاضی عمومی. محل جدید برگزاری کلاسها در دانشکده زیست‌شناسی با امکانات مناسب تخته، ویدئو پروژکتور و نورپردازی مناسب تعیین گردیده بود.

۳.۳. جزئیات آموزشی درس های ۳ واحدی جدید

در رشته های ریاضی و فیزیک، و نیز برخی رشته های فنی مهندسی، پس از حسابان یک و چند متغیره، دانشجوی این فرصت را دارد تا در درس های بعدی پایه های اصلی فهم حسابان پیشرفته را که توپولوژی و آنالیز ریاضی، و هندسه است بیاموزد. در رشته های زیست‌شناسی، پس از درس های حسابان یک و چند متغیره، چنین موقعیتی برای درک حسابان پیشرفته، که برای همه دانشجویان فراهم باشد در

دسترس نیست و تنها به علاقه فردی دانشجوی برای شرکت در درسهای پیشرفته تر ریاضی در قالب های شنونده آزاد، کهاد و یا رشته دوم بستگی دارد. بر این اساس و نیز بنا بر اهمیتی که توپولوژی پایه در درک پیشرفته حساب دیفرانسیل و انتگرال دارد نخستین بحث درس با توپولوژی پایه آغاز شد. برای این منظور نیازی نبود که درسی مفصل در حوزه توپولوژی عمومی ارائه شود. مفاهیم اولیه مانند، نقطه درونی، نقطه انباشتگی، نقطه مرزی، نقطه بیرونی، نقطه تنها، مجموعه باز، بسته، درون، بستار، و مرز برای خط حقیقی و فضاهای اقلیدسی حقیقی، $R^n, n \geq 1$ ، با مثال های متنوع و ملموس بیان شدند. سپس ویژگی های همبندی، همبند مسیری، همبند ساده، فشردگی، و محدب بودن مطرح شدند. در بحث دوم، در دیدگاهی مستقل، به مفهوم دستگاه های اعداد و رشته زیر از آنها پرداخته شد.

اعداد مختلط \rightarrow اعداد حقیقی \rightarrow اعداد گویا \rightarrow اعداد درست \rightarrow اعداد طبیعی
 $N \rightarrow Z \rightarrow Q \rightarrow R \rightarrow C$

ویژگی های شمارایی و خوش ترتیبی N ، گروه بودن Z ، میدان بودن Q ، R ، و C ، چگال بودن Q و Q^C در R ، تمامیت ترتیبی و تمامیت متری R ، و تمامیت متری و تمامیت جبری C ، میدان مرتب بودن Q و R ، میدان مرتب نبودن C ، و عدم تمامیت ترتیبی و متری Q مورد بحث قرار گرفتند. سپس مفهوم شمارا بودن Q ، ناشمارا بودن R ، Q^C ، و C ، مفهوم اعداد جبری و شمارا بودن آنها مطرح شدند. در پایان ارتباط میان مبحث نخست و دوم تشریح شد.

(۲) از نظر زبان نوشتاری اصیل بوده و ترجمه ای نباشد و زبان آن (فارسی یا انگلیسی) روشن و با دانش زبانی متوسط قابل فهم باشد.

(۳) دارای بیان شکلی و تصویری مناسب باشد تا دانشجویان با تصویر سازی ذهنی مفاهیم را درک کنند.

(۴) با توجه به نوع نگاه این درس و نیاز های ریاضی، رشته های زیست‌شناسی دانشکده زیست‌شناسی مورد بحث، تا حد ممکن بیشتر مباحث مورد نیاز را پوشش دهد.



(۵) نویسنده در این زمینه پر تجربه باشد و کتابش از نظر بین المللی وزین شناخته شده باشد.

در نتیجه این فعالیت ۱۵ ساله، دانشجویان رشته های زیست‌شناسی، علاوه بر کسب دانشی عمومی از حساب دیفرانسیل و انتگرال در درس های ریاضی عمومی ۱ و ۲، علاقه خود را به موضوعات مرتبط با ریاضی مانند معادلات دیفرانسیل، جبر خطی، علوم کامپیوتر، و دستگاه های دینامیکی گسترش دادند که موجب رخداد جریانی دو طرفه میان دانشجویان و اساتید دانشکده های ریاضی و زیست‌شناسی گردید.

علی رغم همه پیش داورى ها در خصوص سطح ورودی های رشته های دانشکده زیست‌شناسی در زمینه مفاهیم ریاضی، این دو مبحث با استقبال خوب دانشجویان و شرکت فعال آنها در مباحث مطرح شده به خوبی پیشرفت (۱۰). در ادامه، سنت مرسوم آموزش حساب دیفرانسیل و انتگرال و سرفصل های مربوطه شامل جبر خطی مقدماتی و مقدمات معادلات دیفرانسیل بر پایه کتابی مناسب ارائه گردید. انتخاب کتاب مرجع بر پایه چند ویژگی زیر انجام شد.

(۱) محتوای ریاضی برای دانشجویان نو ورود به طور متوسط قابل فهم باشد.

جدول ۱- کتاب‌های اصلی و کمکی پیشنهاد شده برای تدریس حسابان سال اول رشته‌های زیست‌شناسی

ردیف	۱	۲
جایگاه برای این درس	اصلی	کمکی
نویسنده	Claudia Neuhauser 	سیاوش شهشهبانی 
عنوان کتاب	Calculus for Biology and medicine	حساب دیفرانسیل و انتگرال جلد ۱ و ۲ (ویراست دوم)
ویرایش	1 st ed.(200), 2 nd ed. (2004), 3 rd ed. (2011), 4 th ed. (2018)	چاپ اول (۱۳۸۸) - چاپ یازدهم (۱۴۰۰)
ناشر	Prentice Hall (Pearson)	انتشارات فاطمی
تخصص نویسنده	Mathematician, mathematical biologist, computational biology, interface of ecology and evolution, Distinguished McKnight University Professor, Howard Hughes Medical Institute Professor, and Morse-Alumni Distinguished Teaching Professor	ریاضی دان، متخصص هندسه و توپولوژی، پیشرو ریاضیات زیستی و سازنده سنجه ویژه زیست‌شناسی، استاد برجسته دانشگاه صنعتی شریف

بدین ترتیب، بر پایه منبع ستون یکم جدول ۱ بیشتر مباحث طرح شده قابل ارائه بوده است و مباحث باقی مانده بر پایه منبع ستون ۲ ارائه می‌شده است. در مجموع ارائه محتوا از توپولوژی پایه تا قضیه اساسی حساب دیفرانسیل و انتگرال انجام می‌گرفته است. لازم به ذکر است که دانشجویان علاقه مند این امکان را داشته‌اند تا با مطالعه کتاب‌هایی دیگر که در بخش مراجع و کتابنامه اشاره می‌شدند، دانش و مهارت خود را در جنبه‌های متنوع حسابان ارتقاء دهند.

۴.۳. روش ارزیابی و روش جذاب نگهداشتن کلاس

یکی از جنبه‌های مدرن آموزش حساب دیفرانسیل و انتگرال وجود ماشین حساب‌های پیشرفته است که بسیاری از جنبه محاسباتی را پوشش می‌دهند و به دانشجویان اجازه می‌دهند که بر ابتکارات و خلاقیت‌های خود متمرکز شوند. به دانشجویان رشته زیست‌شناسی اجازه داده می‌شد که همواره یک برگه یادداشت کمکی شامل جدول‌ها و فرمول‌های مورد نیاز را با خود به همراه داشته باشند. در نتیجه،

ارزیابی دانشجویان با احتساب این که این ابزار کمکی را به همراه دارد انجام می‌گرفته است. ارزیابی نهایی دانشجویان به طور معمول به صورت جدول ۲ بوده است. بر اساس این جدول، موفقیت دانشجویان در این درس هم‌ارز با میزان فراگیری وی بوده و پدیده شانس یا بخت و اقبال تأثیری قابل توجه نداشته است.

برای جذاب نگذاشتن درس ریاضی عمومی ۱ و ۲ برای دانشجویان زیست‌شناسی، حسب موضوع درس از مواردی کاربرد وی به ویژه در مدلسازی و دستگاه‌های دینامیکی، که برخی از آنها در جدول ۳ عنوان شده‌اند، استفاده می‌شده است. مجموعه کامل از موارد کاربردی که مورد استفاده قرار می‌گرفت بیش از ردیف‌های جدول ۳ می‌باشد. در بخش ۴ برخی از مثال‌های بنیادی مورد بحث قرار گرفته‌اند.

هماهنگ با آنچه که در (رکنی، ۱۳۹۹) تأکید گردید که در سده بیست و یکم، تشخیص اینکه یک زیست‌شناس ریاضیدان نیست غیر ممکن است.

جدول ۲- درصد‌های پیشنهادی برای ارزیابی نهایی

ردیف	عنوان	توضیح	متوسط درصد پیشنهادی (قابل تطبیق)
۱	فعالیت مستمر	انجام و تحویل تمرینات هفتگی، شرکت در مباحثات کلاس	۵٪
۲	آزمون‌های دوره‌ای	آزمون‌ها بر حسب مبحث، در قالب یک یا چند فصل	۱۰٪
۳	انجام پروژه‌های فصلی (فردی یا گروهی)	مربوط به کاربرد حسابان فراگرفته شده در مسائل واقعی زیست‌شناسی	۱۰٪
۴	آزمون میانترم	در قالب حدود ۴۰٪ اولیه از حجم کل درس	۲۵٪
۵	آزمون پایان‌ترم	۸۰٪ از ۶۰٪ باقی مانده از ردیف ۴ به علاوه ۲۰٪ مجدداً از ۴۰٪ ردیف ۴	۵۰٪
نهایی		کل درس	۱۰۰٪

جدول ۳- برخی مثالهای کاربردی و جالب در مسیر یادگیری ریاضی عمومی ۱ و ۲ رشته‌های زیست‌شناسی

ردیف	عنوان	توضیح	تقریباً صرف وقت در یک نیمسال (دقیقه)
۱	نمودار انشعاب گونه‌ها	استفاده از مقوله‌های تاشدگی خم‌های تعادل برای بیان منشعب شدن رسته‌ها	۱۵
۲	ناپیوستگی در اثرات پارامتری	در معادلات ریاضی مربوط به اکولوژی، اثرات مخرب یا سازنده پارامترهای تابعی	۱۰
۳	بقا و انقراض گونه‌ها	نقش شکل تابع تحول جمعیتی بر سازوکار بقا و انقراض - مانند اثر آلی	۱۰
۴	رقابت/همزیستی/شکارگری	به عنوان مثال‌های کاربردی در بحث معادلات دیفرانسیل/دیفرانس	۳۰
۵	رشد گیاهان	توصیف هندسی رشد گیاهان به عنوان کاربردی از توابع مقدماتی	۱۰
۶	ظهور و افول زیست‌بوم‌ها	مثال‌هایی کاربردی از حسابان برای توصیف سازوکارهای افول زیست‌بوم‌ها	۱۵
۷	غلظت گازها و سازوکار تنفس	استفاده از خم کانتور برای توصیف ترازهای غلظت و نقش آنها در تنفس زیست‌بوم	۱۵
۸	سایبرنتیکس	مثالی از ارتباط حسابان با دانش ارتباط مخابراتی موجود زنده با ماشین	۲۰
۹	ریابیک	مثالی از ارتباط حسابان با دانش نوین ساخت ماشین‌های هوشمند	۱۵
۱۰	پیچیدگی	کاربرد نظریه توابع چند متغیره در درک مفهوم پیچیدگی در مفاهیم زیست‌شناسی	۲۰

ایجاد انگیزه، فعال نگه‌داشتن دانشجویان، و مرتبط ساختن مهارت‌های ریاضی عمومی با تجربیات زیست‌شناختی مطرح شده اند، نقشی مهم در درونی‌سازی تجربیات محدود یکساله آنها و حفظ علاقه مندی در آینده داشتند. از جمله آنها می‌توان به فرض ارگودیسیستی، قانون وراثت مندلی و تکامل اشاره کرد. برای مثال‌های مناسب بیشتر می‌توان به (هورتون و دیگران، ۲۰۱۳)، (زاپوکان، ۲۰۱۸) و (موری، ۲۰۰۷) مراجعه کرد.

یکی دیگر از روش‌های فعال نگه‌داشتن دانشجویان در کلاس و جلوگیری از یک طرفه‌گویی در کلاس ریاضی عمومی در طرح جدید، پرسش آغاز کلاس در برخی

تعداد قابل توجهی از دانشجویان دانشکده زیست‌شناسی با آموزش ریاضی عمومی این دوره ۱۵ ساله، که در راستای کهد، رشته دوم، و یا ورود به رشته‌های دانشکده ریاضی در تحصیلات تکمیلی بسیار موفق عمل کردند. برخی از آنها نیز که در فعالیت‌های حل تمرین دانشکده ریاضی فعال بوده اند، قابل تمایز با دانشجویان دانشکده ریاضی نبودند.

۴. چند مثال بنیادی

مواردی که در جدول ۳ آمده اند و نیز مواردی دیگر مشابه آنها، که به عنوان مثال‌های بنیادی در طی دو درس ۳ واحدی ریاضی در دانشکده زیست‌شناسی برای رشته‌های زیست‌شناسی، شیمی و زیست‌فناوری و بیوتکنولوژی در راستای

¹ (Horton, et. al, 2013) (Zakopane, 2018), (Murray, 2007)

مورد استقبال دانشجویان درس ریاضی عمومی ۱ و ۲ دانشکده زیست‌شناسی قرار می‌گرفته است. یکی دیگر از جنبه‌های مهم که مورد استقبال دانشجویان بوده است، امکان استفاده از همه ابزارهای محاسباتی موجود و به کار بستن اندیشه ریاضی با امکانات محاسباتی روز بوده است. در یک آزمونک (کوئیز) به دانشجویان اجازه داده شد که برای حل مسئله از همه ابزارهای فناورانه و نیز شبکه‌های علمی استفاده کنند. این رویداد از پیش به آگاهی همه دانشجویان رسیده بود.

دانشجویان دست کم به یک ابزار محاسباتی (فبلت) مجهز بودند. بیشتر دانشجویان به بیش از یک وسیله محاسباتی (فبلت-تبلت-...) مجهز بودند و برخی از آنها تا ۵ وسیله محاسباتی (فبلت-تبلت-لپ‌تاپ-ساعت هوشمند-ماشین حساب-گوشی هوشمند-...) با خود آورده بودند. نتیجه این جلسه یک نمره آزمونک نبود. تلاشی بود برای درک این موضوع که دیگر قرار نیست در درک نیاز خود از ریاضی در زیست‌شناسی محدود به قیدهای غیر ضروری باشیم و اینکه ابزارهای محاسباتی در هسته اصلی قضیه‌های بنیادی ریاضیات قرار دارند.

جلسات بوده است. نتیجه بحث عموماً به این می‌انجامد که لازم است در زمینه ریاضی کلیدواژه جدیدی را فراگیریم. در جدول ۴ چند نمونه آورده شده است. بحث پیرامون روش‌های ورود به این پرسش‌های آغاز کلاس نیازمند نوشته دیگری است. مجموعه کامل از پرسش‌های آغازی کلاس که مورد استفاده قرار می‌گرفت بیش از ردیف‌های جدول ۴ می‌باشد.

برای نشان دادن ساختار مورد نیاز مهارتها و اندیشه ریاضی در زیست‌شناسی، از برخی متخصصینی که مسیر مطالعه زیست‌شناسی را طی کرده اند دعوت می‌شد تا در برخی جلسات طی حدود ۱۰ تا ۱۵ دقیقه درباره تجربیات ریاضی خود در زیست‌شناسی به صورت مستقیم و یا غیر مستقیم با دانشجویان صحبت کنند. ساختار این قطعه‌های زمانی به صورت گفتاری یکطرفه از نوع تد بوده است، هرچند به اندازه سخنرانی‌های تد برای آمادگی اش زمینه چینی نمی‌شد. افراد مدعو شامل برخی اساتید و نیز دانشجویان دکتری بودند که به مرحله پژوهش نرسیده بودند. در این زمینه می‌توان از سایر متخصصین، حتی خارج از دنیای آکادمیک، نیز کمک گرفت.

در طی سالهای بازنگری و اجرای طرح جدید، فعالیت‌های بخش ۴.۳ و بخش ۴ و محتواهای جدول‌های ۲ و ۳ و ۴

جدول ۴- برخی پرسش‌های آغاز کلاس

ردیف	پرسش	کلیدواژه مورد نیاز
۱	چگونه می‌توان تشخیص داد که مدرس ریاضی شما یک انسان است نه یک ربات؟	نظریه پیچیدگی، پیچیدگی و سادگی در سیستمهای زیستی، دستگاه‌های زیستی پیچیده، سادگی پنهان در پیچیدگی زیستی
۲	چه عاملی نقش انفجاری را در گسترش رسته‌های زیستی را در ۷۵۰ میلیون سال پیش ایفا کرد؟	نظریه انشعاب، انشعاب نقطه حدی، انشعاب چنگکی
۳	تغییر ترکیب آبزیان درون یک دریاچه، چه تاثیری بر اکوسیستم اطراف در بیرون دریاچه دارد، و تغییر ترکیب جانوری در اکوسیستم اطراف در بیرون یک دریاچه، چه تاثیری بر درون دریاچه خواهد داشت؟	نوسانگرهای زیستی با همیوخی ضعیف
۴	چه ارتباط یا تفاوتی میان مفهوم تکامل فناوری در طی زمان و مفهوم تکامل موجودات زنده وجود دارد؟ آیا فناوری بر تکامل گونه انسان خردمند تاثیر داشته است؟	دستگاه‌های دینامیکی پارامتری شده، هم ارزی توپولوژیک
۵	آیا اکولوژی به صورت یک دستگاه ریاضی قابل مطالعه است؟	سیستم تئوری اکولوژیکی

۵. طرحی برای آینده

باید توجه داشت که گسترش نقش ریاضی در علوم طبیعی مختص به زیست‌شناسی نیست. در سطحی برابر زمین‌شناسی و شیمی نیز با مقوله آموزش ریاضیات پایه و عمومی و مشکلات مربوطه روبروست. می‌توان به (فرگوسن، ۱۹۹۴ و ۲۰۱۳)^۱ و (هیچکاک، ۲۰۰۷)^۲ به عنوان یک نقطه شروع نگریست. بر همین اساس، در این طرح دانشجویان رشته‌های زیست‌شناسی، بیوتکنولوژی، و شیمی در کنار هم در یک کلاس قرار داشتند. یکی از نکات مهم در این زمینه که مورد توجه قرار گرفت این بود که علی‌رغم حضور یکجای این دانشجویان در کلاس درس، برای موفقیت در ایجاد انگیزه و رخداد تجربه‌ای موفق از فعالیت ریاضی در دانشجویان، دو کار دیگر لازم بود که انجام شود. نخست اینکه جلسات حل تمرین و رفع اشکال دانشجویان بر حسب رشته آنها متفاوت در نظر گرفته می‌شد. این موضوع در کوتاه مدت به حفظ یکپارچگی ذهنی دانشجویان کمک می‌کرد، هر چند انتظار می‌رود که در دراز مدت این قید برداشته شود. دوم اینکه در ارزیابی پایانی دانشجویان، بخش مهارت‌های عمومی میان همه رشته‌ها مشترک در نظر گرفته می‌شده است. ولی در بخشی که کاربردها مورد بحث و ارزیابی قرار می‌گرفت، مدل‌ها و فرمول‌ها برای رشته‌های یک دانشکده جداگانه و متفاوت با دیگری در نظر گرفته می‌شد. این امر تصحیح برگی‌ها را کمی دشوار تر می‌نمود، ولی برای دانشجویان در بخش کاربرد، تجربه‌های ظاهری^۳ بیگانگی با موضوع در جلسه آزمون رخ نمی‌داد.

هر چند به موقع اهمیت بهبود آموزش ریاضی عمومی را در زیست‌شناسی دریافتیم، ولی، مانند بسیاری از موارد دیگر، اگر به آن توجهی فعال و پیگیرانه نشود، از گردونه پیشرفت جهانی در این راستا پس خواهیم افتاد. تصور غالب در زمینه ریاضیات در زیست‌شناسی این است که با صرف وقت چند ساعته، اگر تعارفانه‌نگوییم چند دقیقه، که بیشترش صرف تایپ می‌شود، می‌توان برنامه ریاضی عمومی را برای هر رشته‌ای از جمله زیست‌شناسی ریخت و در حصار این غلبه هیچ توجهی به این نداریم که موضوع بحث، آموزش برای انسان‌هایی است که نمی‌توان آنها را برنامه‌ریزی کرد. قرار نیست که دانشجوی زیست‌شناسی سر تعظیم در برابر

ریاضی فرود بیاورد. درستش این است که برای دانشجوی رشته زیست‌شناسی هنر ریاضی ورزی همچون مهارت استفاده از میکروسکوپ باشد بدون نیاز به تبلیغ، هر دانشجوی زیست‌شناسی کسب هنر استفاده از میکروسکوپ را با هر پیچیدگی فنی، ضروری می‌داند. برخی بهتر ولی همه مقداری از این هنر بهره‌مندند. هدف این است که ریاضی، بدون نیاز به تبلیغ، اگر نگوییم فشار دیکتاتور مآبانه حصاربانان ریاضی، به ابزاری طبیعی بدل گردد و هر دانشجوی زیست‌شناسی حسب توان از آن بهره‌گیرد. نه همه مثل هم در یک اوج و نه پذیرش هیچ از برای کسی.

۶. پی‌نوشت‌ها

(۱) در زمینه توان، دانش، تجربه و هنر بر تجربه آموزش خود باید تکیه کرد. تجربه پنج نیمسال تدریس ریاضی عمومی و معادلات دیفرانسیل به دانشجویان رشته‌های غیر ریاضی، از بهمن ۱۳۸۲ تا پایان تابستان ۱۳۸۵، در دانشگاه مازندران همراه بود. در این مدت تلاش وافر برای بازتعریف و بیان مفاهیم این درس‌ها و انجام پژوهشهایی در این زمینه شد که در سال‌های بعد پایه‌های شیوه تدریس ریاضیات عمومی ام‌بر آنها بنا گردید. در سال نخست حضور در دانشگاه تهران، در دو نیم‌سال متوالی برای یک گروه تقریباً ۵۰ نفره از دانشجویان دانشکده شیمی درس‌های معادلات دیفرانسیل و ریاضی عمومی ۲ را که مجموعاً ۶ واحد درسی بودند، ارائه کردم. در کنار تجربه‌های جاری تدریس برای رشته ریاضی، و بر پایه تجربیات قبلی، این فرصت مناسبی برای به روز نمودن روش‌های آموزشی در موقعیت جدید بود. در این یکسال در قالب ۶ واحد درسی مذکور درس‌های فراوانی آموخته شد که در جای خود قابل بحث اند. در مسیر کسب هنر، در طی سال‌های تحصیلی آغازی از مهر ۱۳۸۷ و مهر ۱۳۸۸ بنا به درخواست دانشکده داروسازی و پیشنهاد معاون آموزش وقت دانشکده ریاضی تدریس حساب دیفرانسیل و انتگرال در دانشکده داروسازی بر تجربیات افزود. این فرصتی بود تا تجربیات در خصوص ریاضی عمومی مورد نیاز رشته‌های مرتبط با علوم زیستی توسعه یابد. آغاز تدریس در دانشکده داروسازی، به جز فضای آموزشی که بسیار مناسب‌تر بود و به جز تعداد

^۱ (Ferguson, 2013), (Ferguson, 1994)^۲ (Hitchcock, 2007)^۳ زیرا در حالت کلی، پس از کسب سطحی از دانش، رشته‌ها نسبت به هم بیگانه به نظر نمی‌رسند.

مرحله ارزیابی، مقوله آموزش ریاضی عمومی برای دانشکده زیست‌شناسی را به امری با حساسیت بالا تبدیل نموده بود.

(۳) دیدگاه‌های مربوط به اهمیت ریاضی در زیست‌شناسی و تاثیر متقابل آنها در (رکنی، ۱۳۹۶، ۱۳۹) و (کوهن، ۲۰۱۷)^۲ تشریح شده‌اند و در اینجا از تکرار آنها خودداری می‌شود. در (هوفیر، ۲۰۱۷) ادعا شده است که در دهه‌های بعدی، ریاضی و زیست‌شناسی پیشانی پیشتازی یکدیگر خواهند بود.

(۴) حساب دیفرانسیل و انتگرال یکی از بزرگترین دستاوردهای بشری است. در کنار صابون و پنی سیلین که عمر متوسط انسانها را افزایش دادند، حساب دیفرانسیل و انتگرال با ایجاد سازوکارهای منتج به فناوری در مکانیک، ترمودینامیک، و الکتروپدینامیک رفاه را در زندگی انسان‌ها چندین برابر نمود. این تاثیر، در نهایت، مهندسی و فناوری را دگرگون کرد. از منظر پزشکی، فردی چون گالیله پدر علم ارتوپدی شده و دکارت تاثیر بسزا در تاریخ علم پزشکی بجا گذارد.

(۵) در ادبیات ایرانی، «آن» گاهی به متمرکزترین نقطه ذهن و غایی‌ترین هدف اشاره دارد. این درک از استفاده از تکرار «آن» در کتاب کیمیای هستی شفیعی کدکنی در قالب درک نمادها و نشانه‌های نظم/نثر فارسی تشریح شده است.

(۶) گفته مشهور هراکلیتوس یونانی (*Ἡρακλείτος* — *παντα* *εἰσι*) مبنی بر همه چیز در جریان است (*παντα* *ρει*) الهام بخش نظریه پردازانی بود که حرکت را امری اصیل و جاری در طبیعت و مهمترین روش شناخت می‌دانسته‌اند. از جمله می‌توان به مولوی، کانت، هگل و مارکس اشاره کرد.

(۷) یکی از اشکالات تدریس غیر فعال و یکطرفه ریاضی، ایجاد این ایده در دانشجویان، به ویژه دانشجویان رشته‌های زیست‌شناسی موضوع این طرح، است که مهارت‌های حل مسئله توسط مدرس نوعی تردستی است و کسب آن اگر

دانشجویان که بسیار بیشتر بود (بین ۱۰۰ تا ۱۳۰ نفر)، شباهت بسیاری به دانشکده زیست‌شناسی داشت. تفاوت مهم دیگر سه واحدی بودن درس و همراهی جدی دانشکده داروسازی برای ارتقاء مهارت‌های ریاضی دانشجویان شان بود. این همراهی منجر به گام‌هایی برای همکاری‌های پژوهشی میان دو دانشکده و ایده‌های شایسته‌ای برای پژوهش‌های ریاضیات زیستی در قالب قطب بیومت دانشگاه تهران بوده است. پرداختن به تجربیات این دو سال نیازمند فرصت مناسبی است تا به همه جنبه‌هایش توجه شود، که البته در این مقوله نمی‌گنجد. پس از این تجربه میانی در دانشکده داروسازی، به معاون آموزشی دانشکده ریاضی پیشنهاد گردید که برای بهبود آموزش ریاضیات عمومی دانشکده زیست‌شناسی اقدامی جدی صورت گیرد. زیرا تا اینجای کار، حسابان دانشکده زیست‌شناسی چند پله تا دانشکده داروسازی فاصله داشت.

(۲) حساسیت ایجاد شده به عدم کارایی رابطه سه‌گانه دانشجو-مدرس-نظام آموزشی مربوط می‌گردد. علی‌رغم وجود همه عناصر، دانشجوی مستعد، مدرس آگاه، نظام آموزشی دقیق، دانشکده ریاضی در جنب دانشکده زیست‌شناسی، همچنان پایه‌های آموزش ریاضی عمومی برای دانشکده زیست‌شناسی استوار نبود. برای دریافتی از یک تجربه در سایر کشورها به (مارکروچ و پیرز، ۲۰۲۲)^۱ مراجعه کنید. مدرس، دلبستگی به فعالیت بدون ساختار مناسب را نداشته، دانشجو در خصوص فعالیت بدون ساختار مناسب انگیزه جدی نداشته، و نظام آموزشی به کل فعالیت به صورت مکانیکی نگاه می‌کرده است. در چنین شرایطی، کوچکترین اختلال دستگاه در حال کارکرد ظاهراً قابل قبول را به پدیده‌ای غیر قابل قبول تبدیل می‌کند، و این اولین منبع ایجاد حساسیت بوده است. دومین منبع ایجاد حساسیت مربوط می‌گشته به داشتن/نداشتن سازوکاری معقول برای ارزیابی دانشجویان، که البته گاهی نامعقول هم می‌شده و بحران‌هایی تاریخی می‌آفرید، مانند گذر از مسیر ابرام-انکار دانشجو-استاد برای تغییر نمره. این دو عامل، حساسیت، در شرایط اجرایی کلاس در طول ترم شامل انگیزه‌ها و پویایی آنها و نیز حساسیت‌های پیش‌آمده در

¹ (Makarevitch and Pierce, 2022)

² (Cohen, 2017)

نوشته رنه دکارت، اولین فیلسوف نوگرای غرب، با عنوان ساده شده «گفتار در روش هدایت درست عقل» مورد نقد قرار گرفته است. این رساله دکارت توسط محمد علی فروغی ترجمه شده است و با پیشگفتاری با عنوان «سیر حکمت در اروپا» توسط انتشارات زوار منتشر گردید. پیشگفتار چنان طولانی شد که اصل مطلب چون پیوست پیشگفتار خود بدل شد.

(۱۰) پیازه هندسه ذاتی انسان را در بدو تولد از نوع توپولوژیک می‌داند که پس از چندی به صورت پروژکتیو، و در نهایت به صورت متریک در می‌آید. برای دانشجویان رشته های زیست‌شناسی که نسبت به سایر دانشجویان رشته های ریاضی و فنی از آموزش ریاضی سبک تری برخوردار بودند، انتظار می‌رود که در درک مفاهیم توپولوژیک رغبت بیشتری نشان دهند. نویسنده این امر را در تفاوت تدریس ریاضی عمومی برای رشته های ریاضی، فنی و زیست‌شناسی به صورت معنی‌داری مشاهده کرده است.

ناممکن نباشد، ممکن است به زحمتش نیرزد. به همین دلیل، طرح کلاسی فعال در زمینه ریاضی عمومی که هدف آن لزوماً بیان خطابه ای مدرس نبوده، بلکه تجربه ای فعال و چند جانبه (کلاس-دانشجو-گروه های دانشجویی-مدرس) باشد، ذهنیت تردستی را دور می‌سازند و مهارت‌های ریاضی را در سطحی قابل اکتساب نمایان می‌کند.

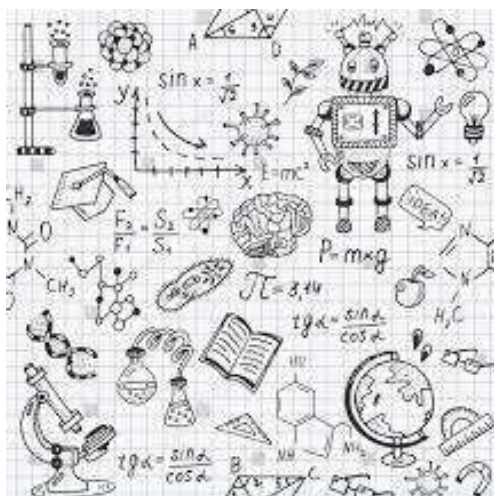
(۸) در ایران نوین، این عبارت که باید این بساط کهنه را جمع کرد و طرحی نو در انداخت، منسوب به قائم مقام فراهانی است. این عبارت و نیز اینکه «ایستادن در آستانه کاری بس سترگ است» در مجموعه کتابهای «تاملی بر ایران» نوشته جواد طباطبایی مورد اشاره و بحث قرار گرفته اند.

(۹) این ایده که می‌توان روش های اشتباه را برای دستیابی به دستاوردی درست مدیریت کرد، و یا با تکیه بر روش های کهنه می‌توان به نوگرایی خردمندانه رسید، و یا اینکه ممکن است با بیگانگی با سنت به نوگرایی دست یافت در

منابع

- سیاوش شهشهانی، حساب دیفرانسل و انتگرال (دو جلد) ویراست ۱ چاپ یکم (۱۳۸۸) ویراست ۲ چاپ یازدهم (۱۴۰۰).
- نیما یزدان بخش، حسابان برای علوم زیستی ۲، ارتباطات اجتماعی، ۱۳۹۶.
- غلامرضا رکنی لموکی، ارمان زیست‌شناسی برای ریاضی در سده بیست و یکم، مجله زیست‌شناسی، انجمن زیست‌شناسی ایران، جلد ۱، شماره ۱، صص. ۱۹-۲۹، ۱۳۹۶.
- غلامرضا رکنی لموکی، نمایی از رابطه زیست‌شناسی و ریاضی: از سده هفدهم تا بیست و یکم، جلد ۴، شماره ۸، صص. ۷-۲۵، ۱۳۹۹.
- Melissa L. Aikens, Carrie Diaz Eaton, and Hannah Callender Highlander, The Case for Biocalculus: Improving Student Understanding of the Utility Value of Mathematics to Biology and Affect toward Mathematics, CBE—Life Sciences Education, 20:ar5, 1–14, 2021.
- Mike Aitken, Bill Broadhurst, and Stephen Hladky, Mathematics for Biological Scientists 1st Edition, Garland Science, 2009.
- Sonja N. Amadae, Rationalizing Capitalist Democracy: The Cold War Origins of Rational Choice Liberalism, University of Chicago Press, 2003.
- Christine A. Andrews, The Hardy-Weinberg Principle, Nature Education Knowledge, vol. 3, no. 10:65, 2010.
- Abdallah Asli and Iuliana Zsoldos-Marchis, Teaching applications of Mathematics in other disciplines: teachers' opinion and practice. Acta Didactica Napocensia, 14(1), 142-150, 2021.
- Ralf Bender, Determination of the area under a curve, Diabetes Care, vol. 17, no. 10, 1223, 1994.
- Jan Blommaert, Mathematics and its ideologies (An anthropologist's observations), Semiotic Review, no 3: ppen Issue, 2022.
- Joel E. Cohen, Mathematics Is Biology's Next Microscope Only Better; Biology Is Mathematics' Next Physics, Only Better, PLoS Biol, vol.2, o. 12, e439, 2017.
- Carrie D. Eaton and Hannah C. Highlander, The Case for Biocalculus: Design, Retention, and Student Performance, CBE—Life Sciences Education, 16:ar25, 1–11, 2017.
- Leah Edelstein-Keshet, Adapting mathematics to the new biology, in: Lynn A Steen (editor), Math & Bio 2010: Linking Undergraduate Disciplines, MMA, 63-73, 2005.
- John Ferguson, Introduction to Linear Algebra in Geology, Springer, 1994.
- John Ferguson, Mathematics in Geology, Springer, 2013
- Kunnathodi Abdul Gafoor and M. K. Sarabi, Nature of Mathematics that Impacts Difficulties in learning it: A Comparison of Student Perspectives on Learning School Subjects from Kerala, All India Association for Educational Research Annual cum

- International Conference on Standards and Benchmarks for Excellence in Learning, Teaching and Research, Department of Education, University of Kerala, 26-28, Nov. 2015.
- Godfrey H. **Hardy**, The Integration of Functions of a Single Variable, (Cambridge: University Press, 1905.
- Frank L. **Hitchcock**, Differential Equations in Applied Chemistry, Hitchcock Press, 2007.
- Scott **Freeman**, Sarah L. Eddy, Miles Mc Donough, Michelle K. Smith, Nnadozie Okoroafor, and Hannah Jordt, Active learning increases student performance in science, engineering, and mathematics, PNAS, vol. 111, no. 23, 8410-8415, 2014.
- Jan-Hendrik S. **Hofmeyr**, Mathematics and biology, South African Journal of Science, vol. 13, no. 3/4, 2017.
- Inga **Holmdahl** and Caroline Buckee, Wrong but Useful — What Covid-19 Epidemiologic Models Can and Cannot Tell Us, New England Journal of Medicine, Perspective, 1-4, 2020.
- Robert M. **Horton** and William H. Leonard, Some Applications of Mathematics for the Biology Classroom, The American Biology Teacher, vol. 75, no. 4, 2013.
- Fleeming **Jenkin**, Review of 'The origin of species', The North British Review, 46, pp. 277-318, 1867.
- Douglas. S. Jones, Michael J. Plank, and Brian. D. Sleeman, Differential equations and mathematical biology, 2nd ed., Taylor & Francis, 2009.
- Jürgen **Jost**, Mathematical Methods in Biology and Neurobiology, Springer, 2014.
- Istvan **Karsai** and George Kampis, The Crossroads between Biology and Mathematics: The Scientific Method as the Basics of Scientific Literacy, BioScience, vol. 60, no. 8, 2010.
- Irina **Makarevitch** and William Pierce, Biology Students Struggling with Math, American Society for Cell Biology, <https://www.ascb.org/careers/office-hours-edcomm-2/>, April 1st 2016, Retrieved on 1st Aug. 2022.
- Jill A. **Marshall**, Pablo Duran, Are biologist getting the mathematical training they need in college?, Biochemistry and Molecular Biology Education, vol. 46, no. 6, 612-618, 2018.
- Robert M. **May** and George F. Oster, Bifurcations and dynamic complexity in simple ecological models. The American Naturalist Vol. 110, July-August 1976.
- Robert M. **May**, Uses and Abuses of Mathematics in Biology, Science 303, 790-793, 2004.
- Jane H. **Monaco** and Randy L. Anderson, Addendum Monaco's and Anderson's letter, Diabetes Care, vol. 17, no.10, 1226-1227, 1994.
- Jane H. **Monaco** and Randy L. Anderson, Tai's formula is the trapezoidal rule, Diabetes Care, vol. 17, no.10, 1224-1225, 1994.
- Paul **Monk**, Lindsey J. Munro, Maths for Chemistry: A chemist's toolkit of calculations, 2nd ed., Oxford University press, 2010.
- James D. **Murray**, Mathematical Biology: I. An Introduction, 3rd ed., Springer, 2007.
- Claudia Neuhauser, Calculus for Biology and medicine, Pearson, 1st ed.(200), 2nd ed. (2004), 3rd ed. (2011), 4th ed., 2018.
- Donna **Satterthwait**, Making biology count: integrating mathematics into the teaching of inheritance, Journal of Biological Education, vol. 53, no. 1, 92-97, 2019.
- Anthony G. **Shannon** and D. R. Owens, Modeling metabolic curve, Diabetes Care, vol. 17, no.10,1225, 1994.
- Mary M. **Tai**, A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves, Diabetes Care, vol. 17, no. 2, 152-154, 1994.
- Mary M. **Tai**, Reply from Mary tai, Diabetes Care, vol. 17, no. 2, 1225-1226, 1994.
- Yasuhiro **Takeuchi**, Yoh Iwasa, and Kazunori Sato, Mathematics for Ecology and Environmental Sciences, Springer, 2007.
- Lucas P. **Wachsmuth**, Christopher R. Runyon, John M. Drake, and Erin L. Dolan, Do Biology Students Really Hate Math?, CBE—Life Sciences Education, 16:ar49, 1–10, 2017.
- Thomas M. S. **Wolvers**, Comments on Tai's mathematical model, Diabetes Care, vol. 17, no.10,1223-1224, 1994.
- Zakopane-Końskie, Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Proceedings of the Twenty Fourth National Conference on, Zakopane-Końskie, 3–7 September, 2018.



Understanding the Effects of Education Through the Lens of Biology

H. Moriah Sokolowski¹ and Daniel Ansari

www.nature.com/npjscilearn npj Science of Learning (2018) 10:(17)3

درک اثرات آموزش از دریچه زیست‌شناسی

ترجمه: علی فرازمند

تهران، دانشگاه تهران، دانشکده‌گان علوم، دانشکده زیست‌شناسی

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: afarazmand@ut.ac.ir

چکیده

مداخلات آموزشی اولیه با هدف از بین بردن شکاف در سطوح پیشرفت بین کودکان انجام می‌شود. با این حال، مداخلات اولیه تفاوت‌های فردی در جمعیت‌ها را از بین نمی‌برد و اثرات مداخلات اولیه، علی‌رغم تغییرات میانگین جمعیت بلافاصله پس از مداخله، اغلب با گذشت زمان از بین می‌رود. در اینجا، ما عوامل بیولوژیکی را مورد بحث قرار می‌دهیم که به درک بهتر این موضوع کمک می‌کند که چرا مداخلات آموزشی اولیه شکاف‌های پیشرفت را از بین نمی‌برند. کودکان مداخلات آموزشی را متفاوت تجربه می‌کنند و به آنها پاسخ می‌دهند. این تفاوت‌های فردی پایدار نتیجه مکانیسم‌های بیولوژیکی است که از تعامل بین استعدادهای ژنتیکی و گنجاندن تجربه در زیست‌شناسی ما پشتیبانی می‌کند. بر این اساس، ما استدلال می‌کنیم که مفهوم‌سازی اهداف مداخلات آموزشی به‌عنوان تغییر میانگین و محدود کردن توزیع معیار خاصی از پیشرفت تحصیلی که فرض می‌شود بسیار مهم است (مانند نمره آزمون استاندارد) قابل قبول نیست. هدف اصلی مداخلات آموزشی، به جای هدف برابر کردن عملکرد دانش‌آموزان، به حداکثر رساندن پتانسیل در سطح فردی و در نظر گرفتن کلیدوسکوپی از نتایج آموزشی باشد که افراد در آن متفاوت هستند. علاوه بر این، به جای استفاده از مداخلات کوتاه مدت به امید دستیابی به دستاوردهای بلندمدت، مداخلات آموزشی باید در طول توسعه پایدار باشد و اثربخشی بلندمدت و نه کوتاه مدت آنها ارزیابی شود. به طور خلاصه، این مقاله نشان می‌دهد که چگونه تحقیقات بیولوژیکی برای ارزیابی مجدد چگونگی مفهوم‌سازی موفقیت آموزشی در سراسر توسعه و بنابراین چه پیامدهای سیاستی ممکن است ترسیم شود، ارزشمند است.

کلیدواژه‌گان: مداخلات آموزشی، تفاوت‌های فردی، استعداد ژنتیکی، وراثت‌پذیری، تعامل ژن-محیط، همبستگی ژن-محیط

مقدمه

(۱۲-۱۰). در کشورهای در حال توسعه، بیش از ۲۰۰ میلیون کودک زیر پنج سال، با مراقبت‌های بهداشتی محدود یا بدون آن، تغذیه نامناسب، و آموزش ناکافی فقر را تجربه می‌کنند. ۱۳ این شرایط کمبود اقتصادی با پیامدهای منفی در سراسر توسعه، از جمله کاهش موفقیت در مدرسه مرتبط است (۱۴). در نتیجه، محققان همچنان از تغییرات سیاستی برای بهبود برابری در داخل و در سراسر سیستم‌های آموزشی حمایت می‌کنند (۱۵).

واژه برابری با مفهوم برابری در زمینه آموزش اشتباه گرفته شده است. محققان، مربیان و سیاست‌گذاران این تمایز را به طور عمیق مورد بحث قرار داده‌اند. (۱۶-۱۸) به طور خلاصه، برابری در آموزش به ارائه منابع برابر و فرصت‌های یادگیری برای همه دانش‌آموزان اشاره دارد. اگرچه در یک

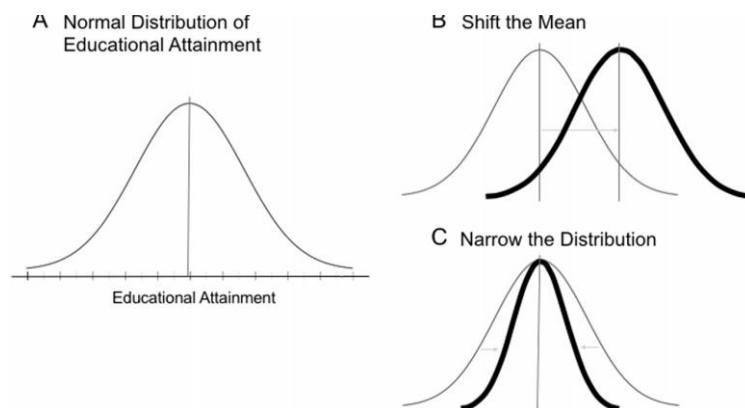
آموزش و پرورش کودکان در طول رشد آنها سنگ بنای اصلی ایجاد یک جامعه موفق است (۱-۳). به منظور آگاه‌سازی سیاست‌گذاران آموزشی در مورد چگونگی به حداکثر رساندن موفقیت راهبردهای آموزشی، مؤلفه‌های مختلف سیستم‌های آموزشی از دیدگاه‌های مختلف، مانند روانشناسی شناختی، علوم اعصاب و ژنتیک به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (۴-۹). با این حال، دلایلی که می‌توانند به توضیح اینکه چرا برخی از کودکان در مدرسه رشد می‌کنند و برخی دیگر از مدرسه عقب می‌مانند، کمک کند، نامشخص است. یک عامل کلیدی در توضیح اینکه چرا برخی از کودکان در مدرسه عملکرد بهتری نسبت به سایرین دارند این است که کودکان در محیط‌های ناهمگون رشد می‌کنند و سیستم‌های آموزشی متفاوتی را تجربه می‌کنند

حتی پس از مداخلات (به عنوان مثال، بین کودکان خانواده‌هایی با وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین و بالا SES (socioeconomic status)) ادامه دارد (۲۹،۳۳-۳۲). با بهبود پیشرفت تحصیلی در کودکان خانواده‌هایی با SES پایین مرتبط است، (۲۶-۲۸) این پیشرفت‌ها به اندازه کافی بزرگ نبودند تا تفاوت‌های گروهی را از بین ببرند (به عنوان مثال، شکاف بین دانش‌آموزان خانواده‌های با SES بالا و پایین را کاهش دهند) ۳۲ و ۳۳. تفاوت‌های فردی در هر دو گروه SES بالا و پایین حتی پس از مداخلات آموزشی اولیه نیز وجود دارد. (۳۴-۳۷) روی هم، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مداخلات آموزشی اولیه برای جبران شرایط نامطلوب یادگیری که توسط بسیاری از کودکان تجربه می‌شود کافی نیست. اگرچه ممکن است که اصلاح بیشتر مداخلات اثربخشی آنها را بهبود بخشد، تفاوت در استعدادها و تجربیات اولیه قبل از تولد و پس از زایمان آنها، احتمالاً بر پاسخگویی کودک به مداخلات آموزشی خاص نیز تأثیر می‌گذارد. در نتیجه، اصلاح انتظارات و اهداف مداخلات آموزشی اولیه ممکن است سودمندتر باشد. بنابراین، چه اهداف و انتظاراتی برای تأثیرات مداخلات آموزشی اولیه ممکن است واقع بینانه‌تر باشد؟ در ادامه، ما در مورد آنچه در مورد اثرات مداخلات آموزشی بر افراد و همچنین جمعیت افراد تحت مداخلات آموزشی به عنوان یک کل شناخته شده است بحث می‌کنیم. سپس بحث می‌کنیم که چگونه مطالعه ژنتیک ممکن است درک ما را از اثرات آموزش نشان دهد. ما با بحث در مورد پیامدهای چنین داده‌هایی برای سیاست آموزشی پایان می‌دهیم.

نگاه این عادلانه به نظر می‌رسد، اغلب تأکید شده است که برخی از دانش‌آموزان برای دستیابی به دستاوردهای مشابه به منابع بیشتری نسبت به دیگران نیاز دارند. بنابراین، با توجه به اینکه دانش‌آموزان با نابرابری در توانایی‌ها و فرصت‌ها وارد می‌شوند، ممکن است برابری منابع منصفانه نباشد. در نتیجه، مفهوم حقوق صاحبان سهام بیشتر مرتبط است. برابری در آموزش مفهوم توزیع مجدد منابع با هدف از بین بردن نابرابری سیستماتیک معیارهای نتیجه است، به عنوان مثال، دسترسی دانش‌آموزان کم درآمد به معلمان استثنایی و بودجه اضافی برای ارائه آموزش با کیفیت بالا به این جمعیت و به طور ایده آل کاهش شکاف‌های پیشرفت. در واقع، هدف اولیه آموزش افزایش برابری و کاهش شکاف پیشرفت است.

مکرراً توصیه شده است که مداخلات آموزشی باید از اوایل کودکی آغاز شود تا پیشرفت تحصیلی در دراز مدت بهبود یابد. گزارش‌های اقتصادی (۱۳،۱۹،۲۰) نشان می‌دهد که اعمال مداخلات زودهنگام در خانواده‌های محروم، بیشترین نرخ بازده اقتصادی درازمدت را فراهم می‌کند (۲۱). در دهه ۱۹۶۰، تیم‌های تحقیقاتی برنامه‌های مداخله زودهنگام متعددی را اجرا کردند (۲۰). این مداخلات از مداخلات در مقیاس کوچک و موضوع خاص (۲۲-۲۵) تا برنامه‌های عمومی فشرده و بزرگ را شامل می‌شد (۲۶-۲۹). به طور کلی، فراتحلیل اندازه اثر از این مداخلات، بهبودهای اساسی در معیارهای پیامد آموزشی گزارش شده است (۳۰،۳۱).

با وجود این، نگرانی‌های مرتبط در مورد اثربخشی مداخلات آموزشی اولیه همچنان وجود دارد، زیرا تفاوت‌های گروهی،



شکل ۱- هدف مداخلات آموزشی تغییر میانگین و کم کردن شکاف نتایج تحصیلی است. (A) توزیع نرمال پیشرفت تحصیلی. (B) میانگین را تغییر دهید. (C) توزیع را محدود کنید تا شکاف پیشرفت بین کودکان در دو انتهای پایین و بالای توزیع کاهش یابد

همسویی و عدم همسویی بین اهداف و آثار آموزش

اندازه‌گیری‌های پیامد آموزشی، مانند آزمون‌های استاندارد خواندن و ریاضی، گوناگونی عملکردی را که در حیطه توزیع نرمال جمعیت قرار می‌گیرد، نشان می‌دهد. این توزیع نرمال توضیح می‌دهد که چگونه کودکان در یک جمعیت در حول یک نتیجه مورد علاقه تغییر می‌کنند (شکل a). این بدان معناست که توانایی یک کودک در مقایسه با سایر افراد جامعه جایگاهی نسبی دارد. موقعیت‌های نسبی یک معیار پیامد آموزشی برای کودکان در یک جمعیت به‌عنوان «ترتیب رتبه‌بندی» نامیده می‌شود (۳۶ و ۳۸). دو هدف اصلی برنامه‌های مداخله آموزشی اولیه وجود دارد: یک هدف کمک به همه کودکان برای بهبود نمرات خود است (یعنی تغییر میانگین توزیع) (شکل b). هدف دیگر کاهش شکاف پیشرفت بین کودکان در انتهای پایین و بالای توزیع است (یعنی محدود کردن توزیع) (شکل c). اگرچه یک هدف قابل ستایش است، اما مداخلات آموزشی اولیه ممکن است در واقع توزیع دستاوردهای آموزشی را محدود نکنند، زیرا تفاوت‌های فردی را در بین جمعیت‌ها حذف نمی‌کنند، (۳۴-۳۷) همانطور که اسکار و مک کارتنی اشاره کردند (۳۶):

«باید رویدادهای محیطی را که به طور متوسط رشد همه کودکان را تقویت یا به تأخیر می‌اندازند، از رویدادهایی که باعث تنوع در بین کودکان می‌شوند، متمایز کرد. می‌تواند یک «اثر اصلی» وجود داشته باشد که تفاوت بین گروه‌هایی را که به‌طور طبیعی یا تجربی به روش‌های متفاوتی با آن‌ها رفتار می‌کنند، نشان دهد. در بین گروه‌های کودکان هنوز تفاوت‌های فردی بسیار زیادی وجود دارد که برخی از آنها در پاسخ به تیمار به وجود می‌آیند. (۳۶) بنابراین، وجود یک ترتیب رتبه‌ای از توانایی‌ها حتی پس از مداخله (از جمله زمانی که همه از مداخله بهره‌مند شده‌اند) باقی می‌ماند.

مطالعه پیگیری را در مورد کودکان خانواده‌های کم درآمدی - که در پروژه کارولینا آبکدریان شرکت کردند - در نظر بگیرید. این مطالعه، حتی سال‌ها بعد، نشان داد که کودکانی که مداخله آموزشی پیش‌دبستانی دریافت کرده‌اند، پیشرفت تحصیلی بالاتری نسبت به کودکان گروه کنترل آموزش ندیده داشتند. (۳۹) در واقع، میانگین نمرات استاندارد وابسته به سن از گروه روان‌آموزشی Woodcock-Johnson گزارش شده در این مطالعه نشان داد که نمرات استاندارد برای

خواندن، ریاضی، زبان نوشتاری و دانش در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل ۵ تا ۷ امتیاز بیشتر بود. اما تفاوت کمی در واریانس نمرات در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل وجود داشت. این نشان می‌دهد که شکاف بین کودکان دارای بالاترین و کمترین امتیاز بدون توجه به اینکه آیا گروهی از کودکان مداخله را دریافت کرده‌اند یکسان بوده است. به عبارت دیگر، تفاوت‌های بین فردی زیادی در پاسخ به مداخلات وجود دارد.

نکته مهم این است که این تداوم رتبه بندی در جمعیت به این معنی نیست که هر یک از کودکان رتبه خاص خود را حفظ می‌کنند. بلکه به این معنی است که تفاوت‌های فردی پابرجاست. در واقع، کودکان ممکن است به دلایل مختلفی به مداخلات واکنش متفاوتی نشان دهند. شکل ۱ یک راه را نشان می‌دهد که یک مداخله ممکن است یک توزیع را جمع و جورتر کند، یعنی اینکه منحنی از هر دو طرف باریک می‌شود. با این حال، مطمئناً قابل تصور است که مداخلات ممکن است یک انتهای توزیع را تغییر دهد. به عنوان مثال، در یک مداخله اساسی خواندن، کودکی که قبلاً یک کتاب خوان ماهر است، ممکن است کمتر از کودکی که هنوز خواندن را یاد نگرفته است، بهره‌مند شود. این می‌تواند به تطابق بین مداخله و توانایی فرد بستگی داشته باشد. با این حال، حتی کودکانی که مداخله‌ای را با سطح مهارت مشابهی شروع می‌کنند، ممکن است به مداخله بسیار متفاوت پاسخ دهند. در تحقیقات تجربی در مورد مداخلات خواندن و ریاضی، تقریباً ۵٪ از کودکان به عنوان "مقاومت‌کننده در آموزش" برچسب خوردند، زیرا آنها به مداخلات پاسخ ندادند (۳۴، ۳۵).

خیلی مهم، این بدان معنی است که یک ترتیب رتبه‌ای در جمعیت قبل و بعد از مداخله وجود خواهد داشت و مرتبه پاسخگویی به یک مداخله وجود خواهد داشت. به عبارت دیگر، مداخلات آموزشی تفاوت‌های فردی یک جمعیت را از بین نمی‌برد. به این ترتیب، انتظار اینکه یک مداخله آموزشی خوب، میانگین جمعیت را تغییر دهد، اما توزیع واقعی عملکرد در یک حوزه آموزشی معین را به شدت محدود نخواهد کرد، واقع بینانه است. هنگامی که به تأثیرات آموزش فکر می‌کنیم، مهم است که استنباط‌های مربوط به افراد را با استنباط‌های مربوط به جمعیت دانش‌آموزان در

یک سیستم آموزشی اشتباه نگیریم. تمرکز این مقاله بر روی اثرات سطح جمعیت آموزش و محدودیت‌های آن است.

این تمایز بین تأثیر یک مداخله بر میانگین در مقایسه با تفاوت‌های فردی فراتر از کلاس درس یا کودکان در سیستم آموزشی یک کشور خاص وجود دارد. مطالعات مقایسه‌ای بین‌المللی نشان می‌دهد که میانگین تفاوت‌هایی در پیشرفت تحصیلی بین کشورها وجود دارد، (۱۱، ۱۲)، اما این به این معنی نیست که شکل توزیع عملکرد در معیارهای نتیجه آموزشی از نظر کیفی بین کشورها متفاوت است. در واقع، در سطح جمعیت، عملکرد به طور معمول در هر دو کشور توزیع خواهد شد، اما سطح متوسط عملکرد ممکن است بین کشورها متفاوت باشد. این پیامدهای مهمی برای تعریف مشکلات یادگیری در داخل و بین کشورها دارد. برای مثال، اگر دو کشور با میانگین پیشرفت‌های متفاوت در ریاضیات، هر دو کودکان را به‌عنوان مشکلاتی در یادگیری ریاضی تعریف کنند که نمرات ریاضی آن‌ها در ۱۰ درصد پایین جامعه قرار می‌گیرد، آن‌گاه شیوع ناتوانی‌های یادگیری ریاضی در هر دو کشور یکسان خواهد بود. با این حال، میانگین سطح پیشرفت ریاضی کودکان دارای مشکلات به اصطلاح ریاضی در این دو کشور متفاوت خواهد بود. بنابراین، این امکان کاملاً برای کودکانی که در نظر گرفته می‌شوند در یک کشور دارای مشکلات یادگیری ریاضی هستند، با توجه به توزیع کشور دیگر (به طور متوسط با عملکرد بالا) در محدوده نرمال عملکرد قرار دارند. بنابراین، حتی با وجود امکان تفاوت‌های زیاد در میانگین دستیابی بین جمعیت‌ها، تغییرپذیری در اطراف میانگین‌ها احتمالاً بدون تغییر باقی می‌ماند.

مکانیسم بیولوژیکی زیربنای تفاوت‌های فردی

چه چیزی می‌تواند این یافته رایج را توضیح دهد که مداخلات آموزشی اولیه میانگین توزیع را تغییر می‌دهد اما تفاوت‌های فردی را در جمعیت حذف نمی‌کند؟ اهمیت زیست‌شناسی و به طور خاص ژنتیک برای درک رفتار انسان برای دهه‌ها مطرح شده است. در واقع، نویسندگان متعددی به اهمیت جدی گرفتن زیست‌شناسی در نظریه‌های توسعه اشاره کرده‌اند (۴۰-۴۵). در راستای این موضوع، در اینجا پژوهشی از حوزه ژنتیک ارائه می‌کنیم که پتانسیل روشن کردن مکانیسم‌های بیولوژیکی زیربنایی را دارد که

ممکن است کمک کند. ما اثرات مداخلات آموزشی اولیه را درک می‌کنیم.

یکی از قدیمی‌ترین نقاط مناقشه در تاریخ روان‌شناسی، بحث سرشت-پرورش است (۴۴-۴۶) جنبه‌ی سرشت این بحث معتقد است که تنوع در رفتار فقط از ژن‌ها ناشی می‌شود (G). طرف پرورش دهنده این بحث استدلال می‌کند که تنوع در رفتار فقط از تجربیات ناشی می‌شود (E). با این حال، دهه‌ها تحقیق که هم ژنتیک و هم تجربیات اولیه را مورد بررسی قرار می‌دهد، مشخص می‌کند که تلقی سرشت و پرورش به‌عنوان یک دوگانگی بی‌معنی و بیهوده است. (۴۷-۵۱) در حال حاضر، این سؤال از دوگانگی سرشت در مقابل پرورش به سؤالاتی در مورد چگونگی درک این موضوع تغییر کرده است که چطور زیست‌شناسی می‌تواند درک ما را از تأثیرات پرورش، مانند مداخلات آموزشی، آگاه کند. از این به‌عنوان «سرشت پرورشی» یاد شده است (۵۲).

در علوم اجتماعی، از جمله روان‌شناسی و آموزش، سوگیری شدیدی نسبت به چشم انداز «پرورش» و تردید در نظر گرفتن «سرشت» به‌عنوان عامل احتمالی وجود دارد که می‌تواند تفاوت‌های فردی را در پاسخ به مداخلات آموزشی توضیح دهد (۵۳). یک نمونه از این سوگیری شدید نسبت به دیدگاه «پرورش»، این ایده بسیار رایج است که تغییر نحوه نگرش فرد به یادگیری خود می‌تواند توانایی تحصیلی او را تغییر دهد. به طور خاص، استدلال شده است که برخی از افراد دارای "ذهنیت تثبیت شده" هستند، به این معنی که آنها معتقدند که توانایی‌های آنها ایستاست، در حالی که افراد دیگر دارای "ذهنیت رشد" هستند و در نتیجه، معتقدند که توانایی‌های آنها می‌تواند در طول زمان بهبود یابد. تحقیقات نشان داده است که افراد دارای طرز فکر رشد بیشتر به دنبال چالش‌ها هستند و در مواجهه با چالش‌ها استقامت می‌کنند. (۵۴) (تحقیقات روان‌شناختی همگرا/ویژگی شخصیتی به نام ثبات قدم را بررسی کرده است که توسط داک‌ورث به عنوان پشتکار و اشتیاق برای اهداف بلندمدت تعریف شده است. تحقیقات نشان داده است که ثبات قدم پیش‌بینی کننده پیشرفت تحصیلی و موفقیت بعدی زندگی است (۵۵) و (۵۶). این یافته‌ها محققان و مربیان را به تلاش برای بهبود پیشرفت تحصیلی با پرورش ذهنیت رشد یا ثبات قدم سوق داده است. با این حال، یک فراتحلیل اخیر که اثربخشی مداخلات ذهنی را بر پیشرفت تحصیلی مورد بررسی قرار

داد، نشان داد که مداخلات ذهنی تنها تأثیر ضعیفی بر پیشرفت تحصیلی بعدی دارد (۰۵۷ و ۰۵۸). یک توضیح برای این اثرات ضعیف این است که این تصور که می‌توان با راه حل‌های سریع، مانند تفکر متفاوت یا برخورد با چالش‌های آموزشی با جدیت بیشتر، بر تفاوت‌های فردی غلبه کرد مشکل‌ساز است زیرا بر تصورات نادرست مرتبط با "فرض پرورش" تکیه دارد (۶۱-۵۹). این فرض پرورشی فرض می‌کند که تفاوت‌های فردی هیچ‌مبنای بیولوژیکی ندارند، و بنابراین به راحتی می‌توان با آنها غلبه کرد. با این حال، این ایده که یک برنامه مداخلات می‌تواند بر تفاوت‌های فردی غلبه کند، با آنچه در مورد زیربنای بیولوژیکی یادگیری می‌دانیم (به زیر مراجعه کنید) و همچنین با داده‌های مربوط به تغییرات ناشی از مداخله آموزشی (در بالا بحث شد) در تضاد است. این مسائل در یک پست وبلاگ اخیر بیشتر برجسته شده است که در آن بحث می‌کند که «ما نباید فراموش کنیم که زبان آموزان همه متفاوت هستند و نقاط قوت و ضعف متفاوتی خواهند داشت. داشتن ذهنیت رشد به این معنا نیست که می‌توان بر هر نقطه ضعیفی غلبه کرد.» (۶۲).

این سوگیری نسبت به «پرورش» و بی‌اعتنایی به توضیح تفاوت‌های فردی که به عوامل بیولوژیکی ارجاع می‌دهند، ممکن است با این تصور غلط توضیح داده شود که در نظر گرفتن عوامل بیولوژیکی به این معنی است که رفتار و تفاوت‌های فردی تعیین شده و نیز ثابت است. در ادامه، برخی از مفاهیم کلیدی بیولوژیکی را که برای توضیح تفاوت‌های فردی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، تحلیل می‌کنیم و سعی می‌کنیم برخی از تصورات غلط رایج مرتبط با آنها را از بین ببریم.

وراثت‌پذیری

یکی از تصورات غلط رایج مرتبط با تحقیقات در زمینه ژنتیک این است که اصطلاح "وراثت‌پذیری" به معنای "وراثت ژنتیکی" است. وراثت‌پذیری به این اشاره دارد که چه مقدار تنوع در یک صفت (که فنوتیپ نیز نامیده می‌شود) در یک جمعیت از تنوع ژنتیکی بین افراد ناشی می‌شود. وراثت‌پذیری از اینکه چه نسبتی از فنوتیپ یک فرد تحت تأثیر ژن‌های او است چیزی نمی‌گوید. بعلاوه، حتی زمانی که مقدار تنوع ژنتیکی در یک جمعیت ثابت بماند، سنجش‌های وراثت‌پذیری می‌تواند تغییر کند. به عنوان مثال،

تخمین‌های وراثت‌پذیری معمولاً از مطالعه دوقلوها به دست می‌آید. به طور خاص، با مقایسه همبستگی در عملکرد دوقلوهای تک تخمکی از نظر ژنتیکی یکسان با دوقلوهای غیر همسان و دو تخمکی، می‌توان به طور غیرمستقیم تخمین زد که چقدر از تنوع بین افراد تحت تأثیر شباهت ژنتیکی است (۶۴). در چنین تحقیقاتی، به طور ارثی تفاوت در همبستگی بین دوقلوهای تک تخمکی و دو تخمکی دو برابر تعیین شده است. ۶۴٪ در حالی که چنین مطالعاتی تخمینی آماری از سهم تنوع ژنتیکی در تغییرپذیری رفتاری مشاهده شده ارائه می‌دهند، اما در واقع شامل اندازه‌گیری تأثیر ژنها بر رفتار نیست. وراثت‌پذیری یک معیار جمعیتی است، نه یک فرآیند علمی در یک فرد.

تصور نادرست دیگر این است که وراثت‌پذیری با شکل‌پذیری یا تغییرپذیری رابطه منفی دارد. معیارهای وراثت‌پذیری بالا نشان نمی‌دهد که صفت رفتاری در افراد ثابت است و نمی‌تواند توسط محیط تغییر کند یا اینکه یک ویژگی رفتاری خاص تحت تأثیر یک نوع ژنتیکی خاص تعیین شده است. نکته مهم و شاید خلاف شهود، این است که برآورد وراثت‌پذیری بالاتر مستلزم برابری بیشتر شرایط محیطی است (۶۵). اگر وراثت‌پذیری یک صفت ۱۰٪ باشد، این همیشه به این معنی است که هیچ‌گونه تغییری در محیط وجود ندارد (یعنی محیط عادلانه است). در اینجا ذکر این نکته ضروری است که این مفهوم برابری زیست محیطی چیزی در مورد کیفیت محیط زیست نمی‌گوید. در واقع، اگر یک سیستم آموزشی ضعیف دقیقاً به همان شیوه در یک جمعیت اجرا شود، عادلانه است و وراثت‌پذیری پیشرفت تحصیلی نزدیک به ۱۰٪ خواهد بود.

توجه به این حقیقت که تحقیقات نشان می‌دهد پیشرفت تحصیلی دارای وراثت‌پذیری بالایی است، در زمینه آموزش اهمیت ویژه‌ای دارد. در واقع، اثرات وراثت‌پذیری احتمالی

یک صفت در یک مطالعه همیشه با همان صفت در مطالعات دیگر مرتبط نبودند (۸۲ و ۸۳). دلایل این تکرارناپذیری، مانند اندازه ناکافی نمونه، فقدان ابزار آماری لازم برای کنترل مقایسه‌های چندگانه گسترده، تفاوت‌های محیطی بین گروه‌ها، و فقدان ویژگی در اندازه‌گیری معیارهای پیامد رفتاری، فراتر از محدوده این مقاله است (برای بررسی، به مراجع ۷۹، ۸۲-۸۴ مراجعه کنید). اخیراً، با افزایش حجم نمونه مورد استفاده برای تخمین همبستگی بین واریانت‌های ژنتیکی و فنوتیپ‌های پیچیده رفتاری، پیشرفت‌هایی برای غلبه بر این محدودیت‌ها حاصل شده است. در واقع، محققان از GWAS برای پیوند واریانت‌های ژنتیکی به تفاوت‌های فردی در معیارهای پیشرفت تحصیلی مانند تعداد سال‌های تحصیل (۷۰ و ۹) هوش (IQ) (۷۱ و ۶۹) و حتی معیارهای شناختی تخصصی‌تر مانند خواندن (۷۴) و توانایی ریاضی استفاده کرده‌اند (۷۳) رابطه بین «سال‌های تحصیل» و سه SNPs از GWAS (۷۰) اصلی که «سال‌های تحصیل» را اندازه‌گیری می‌کند، چندین سال بعد در مطالعه‌ای تکراری (۹) با افزایش حجم سه برابر نمونه، کوچک هستند (ضریب تعیین $R^2 \approx 0.02$ ؛ این معادل تقریباً ۱ ماه تحصیل در هر آلی است). اگرچه، این تحقیق در مراحل اولیه است، تحقیقات GWAS نشان داده است که برخلاف نظریه‌های قبلی مبتنی بر اثرات ژن‌کاندید، ژن‌های زیادی که هر کدام نسبت کمی از واریانس را توضیح می‌دهند، با معیارهای نتیجه مرتبط هستند.

اخیراً، محققان شروع به استفاده از مجموعه‌ای از گونه‌های ژنتیکی (معمولاً SNP) انتخاب شده از کل ژنوم با استفاده از نتایج GWAS به عنوان اقدامات پیش‌بینی کرده‌اند. به طور خاص، از داده‌های GWAS برای محاسبه امتیاز ژنتیکی مرکب برای مجموعه‌ای از ژن‌ها استفاده می‌شود. این اغلب به عنوان نمره چند ژنی در سراسر ژنوم (genome-wide GPS: polygenic score) شناخته می‌شود که به یک ویژگی خاص مربوط می‌شود (۷۲). GPS عددی است که از مجموعه‌ای از واریانت‌های ژنتیکی وزن‌دار (به عنوان مثال SNP‌های وزن‌دار) در بسیاری از لوکوس‌های ژنتیکی که به بهترین وجه یک ویژگی خاص مانند پیشرفت تحصیلی را پیش‌بینی می‌کنند، تشکیل شده است. با استفاده از GWAS برای ترسیم پیش‌بینی‌کننده‌های چند ژنی یک اندازه‌گیری نتیجه، امتیاز GPS را می‌توان با نمونه‌های متفاوت و

است، نه قطعی. شواهد متاآنالیز نشان داده است که اثرات ژنتیکی در زمینه‌ها متفاوت تغییر می‌کند (۶۶). به طور خاص، فراتحلیل Tucker-Drob و Bates نشان داد که در ایالات متحده، جایی که پیشرفت تحصیلی به شدت با SES ارتباط دارد (۶۷)، وراثت‌پذیری به عنوان تابعی از SES متفاوت است. در مقابل، کشورهایی با سیاست‌های اجتماعی که دسترسی یکنواخت‌تر به آموزش با کیفیت بالا را تضمین می‌کنند (مانند کشورهای اروپای غربی و استرالیا)، هیچ تعاملی بین وراثت‌پذیری و SES نشان ندادند. به عبارت دیگر، پیشرفت تحصیلی در جمعیت کشورهای دارای برابری بیشتر در سیاست آموزشی، وراثت‌پذیری بیشتری گزارش شده است (۶۵ و ۶۸).

ژنتیک و پیشرفت تحصیلی

یافته‌های متداول تکرار شده از مطالعات دوقلو مبنی بر اینکه پیشرفت تحصیلی قابل وراثت است، محققان را به بررسی ارتباط بین ژنوم انسان و اندازه‌گیری‌های نتیجه آموزشی سوق داده است (۷۴-۶۹). اخیراً، اندازه‌گیری تنوع در ژن‌ها در کل ژنوم افراد، و سپس ارتباط دادن این تنوع در ژن‌های واقعی را به تغییرپذیری رفتاری، ممکن شده است (۷۵-۷۸). مطالعات ژنوم گسترده (GWAS) با استفاده از یک روش آماری پیچیده برای شناسایی مجموعه‌ای از واریانت‌های ژنتیکی در کل ژنوم انسان (همه DNA ما) همبستگی آنها را با سنجش پیامدهای رفتاری مانند پیشرفت تحصیلی می‌سنجد. (برای شرح مفصل GWAS، رجوع کنید به شماره ۷۹). به طور معمول، هر GWAS میلیون‌ها واریانت ژنتیکی (پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی؛ SNP) را به طور همزمان بررسی می‌کند. قابل توجه است که این «میلیون‌ها» SNP مستقل نیستند زیرا اغلب از طریق پیوستگی ترجیحی با یکدیگر مرتبط هستند. ۸۰ محققان از این داده‌ها برای شناسایی گونه‌های ژنتیکی استفاده می‌کنند که ممکن است به تفاوت‌های فردی در جمعیت در یک ویژگی رفتاری مورد علاقه کمک کند. مزیت اصلی GWAS این است که رویکردی بی‌طرفانه است که به جای انتخاب پیشینی گونه‌های ژنتیکی خاص [یعنی رویکرد ژن‌کاندید (۸۱)] به انواع ژنتیکی مرتبط با معیار نتیجه در کل ژنوم، متکی است. نقطه ضعف مهم GWAS عدم تکرارپذیری بوده است. به طور خاص، مشخص شده که واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با

کاملاً به محیط آموزشی نسبت داد. این به دلیل این واقعیت است که عوامل بیولوژیکی در تبیین تفاوت های فردی در پیشرفت تحصیلی نقش اساسی دارند. بنابراین، رابطه بین زن‌ها و پیشرفت تحصیلی نیاز به مفهوم سازی تمایز بین دو هدف مداخلات آموزشی، یعنی تغییر میانگین و محدود کردن دامنه توزیع را بیشتر برجسته می‌کند.

تعامل زن-محیط

در حالی که مطالعات GWAS و نمرات GPS حاصل برای درک بهتر نقش زیست‌شناسی در نتایج رفتاری مفید است، تکرار این نکته مهم است که زن‌ها و محیط به طور مستقل عمل نمی‌کنند (۸۹). در واقع، با در نظر داشتن این تأثیرات ژنتیکی بر تفاوت های فردی در پیامدهای آموزشی هنوز نباید با این فرض که این صفات ارثی و در نتیجه تثبیت شده هستند برابر گرفته شود (۴۹) اینکه یک صفت صد در صد وراثت پذیر است به این معنی نیست که این ویژگی کاملاً با تفاوت در توالی های DNA افراد توضیح داده می‌شود زیرا زن‌ها مستقل از تأثیرات محیطی عمل نمی‌کنند. بلکه، فعل و انفعالات پویای پیچیده ای بین استعداد های ژنتیکی و قرار گرفتن در معرض محیطی (تعامل زن-محیط) به اندازه گیری های پیامدهای رشدی متفاوتی منجر می‌شود (۵۰ و ۹۰). برای دهه‌ها، دانشمندان توضیح داده‌اند در حالی که زن‌ها (یعنی توالی DNA یک فرد) و محیط (یعنی تجربه در طول عمر) ممکن است مانند اجزای مستقلی به نظر برسند که به‌طور بی‌همتابی بر فنوتیپ‌ها تأثیر می‌گذارند، اما ابدا چنین نیست. این ژنتیک یا محیط تنها نیست که بر رفتار تأثیر می‌گذارد، بلکه هر دو هستند. بعلاوه، اثر افزایشی زن‌ها به اضافه محیط‌ها (G+E) برای توضیح تفاوت‌های فردی در فنوتیپ‌ها کافی نیست. رابطه معکوس فرضی بین ژنتیک و عوامل محیطی، تحقیقات گسترده و متمایزی را که نشان می‌دهد زن‌ها و تجربیات تأثیر یکدیگر را بر صفات دگرگون می‌کنند نادیده می‌گیرد (۵۱، ۷۰). بنابراین، رابطه پیچیده پویا بین عوامل ژنتیکی و محیطی منجر به نتایج خاصی در رشد و نمو می‌شود که محققان را به توسعه اصطلاح کلی «تعامل زن-محیط» سوق داد (۵۰، ۷۹، ۹۱، ۹۲).

در ادامه، چگونگی ارتباط چندین مؤلفه «تعامل زن و محیط» را با پیشرفت تحصیلی مورد بحث قرار می‌دهیم. تعامل زن-محیط یک اصطلاح گسترده است که تأثیر ژنتیک، همبستگی

کوچک‌تری از افراد برای پیش‌بینی معیارهای نتیجه دقیق‌تر استفاده کرد. به عنوان مثال، از این روش برای پیوند دادن واریانت های ژنتیکی از یک مطالعه بزرگ GWAS به اندازه گیری های خاص پیشرفت تحصیلی استفاده شده است (۹، ۷۰، ۷۲). بلسکی و همکاران (۷۲) یک GPS را برای هر فرد از "گروه Dunedin" در نیوزلند برای دستیابی آموزشی را محاسبه کردند. این GPS از GWAS مشتق شده است که پیش‌بینی‌کننده‌های ژنتیکی مولکولی «سال‌های تحصیل» را در بیش از ۱۰۰۰۰۰ نفر شناسایی کرد (۷۰) و در نمونه بزرگ‌تری از تقریباً ۳۰۰۰۰۰ نفر تکرار شد (۹). مرتبط با «سال‌های تحصیل» در بسیاری از لوکوسهای ژنتیکی که با اندازه‌های اثر که از مطالعه Okbay و همکاران (۹) GWAS تخمین زده شد، وزن می‌شوند. مطالعه، یک GPS مشتق شده از Rietveld و همکاران ۷۰ تا ۹ درصد از واریانس نمرات پیشرفت تحصیلی را در سنین ۷، ۱۲ و ۱۶ (۸۷) توضیح داد. این امتیاز GPS همچنین با توانایی شناختی عمومی و SES خانواده مرتبط بود. با این حال، هیچ مدرکی مبنی بر تعامل GPS با توانایی شناختی عمومی یا SES برای پیش‌بینی پیشرفت تحصیلی وجود نداشت. اخیراً، یک مطالعه GWAS با ۱٫۱ میلیون نفر، ۱۲۷۱ SNP مستقل مرتبط با پیشرفت تحصیلی را شناسایی کرد (۸۸). این SNPs ها برای محاسبه امتیاز پیش‌بینی چند ژنی استفاده شد که ۱۱ تا ۱۳ درصد واریانس در پیشرفت تحصیلی و ۷ تا ۱۰ درصد واریانس عملکرد شناختی را در نمونه‌های مستقل را توجیه می‌کند (۸۸). در عملکرد شناختی در نمونه‌های مستقل ۸۸. اگرچه تکنیک‌های جدید مورد استفاده در این مطالعات هنوز در مراحل ابتدایی خود هستند، اما بینش ارزشمندی را ارائه می‌دهند که بدون شک بین تفاوت‌های فردی در ژنتیک و تنوع پیشرفت تحصیلی رابطه وجود دارد. رویکردهایی مانند GPS به ما کمک می‌کند تا درک کنیم که زیست‌شناسی نقش مهمی در توضیح تفاوت های فردی در پیامدهای مهم تمام عمر ما دارد.

در چارچوب بحث حاضر، این داده‌ها شواهد قانع‌کننده‌ای ارائه می‌کنند که با فرض رایجی که پرورش می‌تواند تفاوت‌های فردی را در یک جمعیت حذف کند، با مکانیسم بیولوژیکی مرتبط با یادگیری در تضاد است. در واقع، اگرچه تجربه مداخلات آموزشی مطمئناً بر معیارهای نتیجه آموزشی تأثیر می‌گذارد، تفاوت‌های فردی در توانایی را نمی‌توان

ژن-محیطی، محیط ممکن است نقش بیشتری در دوران کودکی و نوجوانی در مقایسه با دوران نوزادی و اوایل کودکی داشته باشد.

در نظر گرفتن این تغییرات رشدی در ماهیت فعل و انفعالات بین ژن-محیطی، در بستر آنچه اثربخشی طولانی مدت مداخلات اولیه شناخته شده است، مهم است. تحقیقات در مورد اثرات بلندمدت آموزش اولیه نشان داده است که اگرچه مداخلات میانگین توزیع نرمال یک معیار پیامد پیشرفت تحصیلی را در کوتاه مدت تغییر می دهد، اما در نهایت توزیع به سمت میانگین قبل از مداخله تغییر می کند (شکل ۱a). مطابق با این، مشخص شده است که نتایج بلندمدت مداخلات اولیه ناامید کننده است، زیرا بهبودهای کوتاه مدت چشمگیر در موفقیت مدرسه کودکان در طول زمان محو می شود، (۹۵،۹۶،۹۷،۹۸، ۲۰) نشان دهنده اینکه سرمایه گذاری در مداخله آموزشی اولیه برنامه ها همیشه به پیشرفت های طولانی مدت در موفقیت های مدرسه ای بعدی و موفقیت در زندگی نمی انجامند. تا همین اواخر، مکانیسم های زیربنایی اثرات محو شدن یک معما بود. با این حال، کار اخیر نشان می دهد که بخش بزرگی از اثرات محو شدن در مداخله آموزش ریاضی با تفاوت های از قبل موجود (مانند SES و توانایی تحصیلی قبل از مداخله) بین کودکان قابل توجه است، نه اینکه عوامل مدرسه ای مانند سطوح پایین آموزش در کلاس درس در میان باشد. (۹۵،۹۹)

این داده ها نشان می دهد که نتایج ریاضی درازمدت کودکان به شدت تحت تأثیر صفات فردی پایدار در سراسر رشد است. این یافته ها ضرورت در نظر گرفتن اینکه چگونه استعداد های بیولوژیکی با محیط آموزشی پویا همبستگی و تعامل دارند را برجسته می کند. به طور خاص، قابل قبول است که تغییرات رشدی در همبستگی های ژن-محیط می تواند تا حدی، محو شدن مداخلات آموزشی را توضیح دهد. به طور خاص، کودکان خردسالی که به عنوان یک جمعیت، توانایی نسبتاً محدودی برای انتخاب محیط خود دارند (مثلاً باید به مدرسه بروند، والدین آنها کنترل قابل توجهی بر رفتار آنها دارند، و غیره: همبستگی ژنوتیپ-محیط منفعل)، خیلی قوی تر تحت تأثیر ورودی های محیطی هستند، حتی اگر با ژنوتیپ هایشان همخوانی نداشته باشند. این یک توضیح بالقوه برای دستاوردهای کوتاه مدت مشاهده شده و تغییر در میانگین کلی توزیع در پی یک

ژن-محیطی، و تعاملات ژن-محیط را در بر می گیرد. این مکانیسم های بیولوژیکی که زمینه ساز تعامل ژن-محیط در طول زمان رشد هستند، برای کمک به توضیح اینکه چرا تفاوت های فردی حتی پس از مداخلات آموزشی اولیه همچنان برجا می مانند، استفاده می شود.

همبستگی ژن-محیطی و محو شدن مداخلات آموزشی

اسکار و مک کارتنی نظریه ای از توسعه ارائه کردند که ژنوتیپ ها مستقیماً تجربه را هدایت می کند. به طور خاص، نویسندگان پیشنهاد می کنند که ژنتیک یک فرد، رفتار او را در طول رشد هم به طور مستقیم و هم از طریق تجربه پیش بینی می کند. (۳۶) اگرچه این مشارکت نظری مهم بدون انتقاد و استدلال های متقابل نیست، (۹۳،۹۴) پایه ای حیاتی برای راه ارتباط بین ژن ها و محیط ها برای پیش بینی رفتار مرتبط برپا می کند.

در واقع، ژنتیک و محیط یک فرد به طرق مختلف در سراسر رشد همبستگی دارند. همبستگی ژن-محیط می تواند **منفعل**، **برانگیزنده** یا **فعال** باشد. همبستگی های غیرفعال ژن-محیط ناشی از ایجاد محیطی توسط والدین است که تحت تأثیر صفات ارث پذیر خودشان است. قابل ذکر است که تحت این شرایط، اثر ژنوتیپ کودک دچار محدودیت های ارثی می شود. همبستگی های محرک ژن-محیط زمانی حاصل می شود که رفتار موروثی یک فرد واکنش محیطی را برمی انگیزد. همبستگی های فعال ژن-محیط زمانی رخ می دهد که یک فرد دارای شیب وراثتی یک محیط خاص را انتخاب می کند. فرض بر این است که اهمیت نسبی این همبستگی های ژن-محیط در طول رشد تغییر می کند (۳۶). همبستگی های ژن-محیط غیرفعال ممکن است بر رفتار در دوران نوزادی و اوایل کودکی تأثیر بیشتری بگذارد، در حالی که همبستگی های برانگیزنده و فعال ژن-محیطی ممکن است در دوران کودکی و نوجوانی مهم تر شود. این به این دلیل است که در مراحل بعدی زندگی، کودکان می توانند بوم هائی را انتخاب کنند که به بهترین وجه با ژنوتیپ آنها مطابقت دارد (۹۳،۹۴). در مقابل، یک نوزاد خردسال قادر به انتخاب محیط های متناسب با ژنوتیپ خود نیست و بنابراین همبستگی های غیرفعال ژن-محیط در اوایل رشد غالب است. در نتیجه، در ظرفیت همبستگی های

حقیقتاً غیرممکن است. در این مورد ژن‌های والدینی که به فرزندان منتقل نمی‌شوند، محیطی را که کودک تجربه می‌کند شکل می‌دهند. این یافته تا حد زیادی با این تصور که اسکار و مک‌کارتنی (۳۶) مطرح کرده‌اند، مطابقت دارد که «ژن‌ها مسیر تجربیات انسانی را هدایت می‌کنند».

شکی نیست که استفاده از نمرات چند ژنی در ارتباط با تأثیرات محیطی برای افزایش درک پیوند پیچیده بین ژنتیک و پیشرفت تحصیلی مفید است. با این حال، همچنین پیشنهاد شده است که جامعه می‌تواند از استفاده از اطلاعات مربوط به نمره چند ژنی در آموزش بهره‌مند شود. یک مقاله اخیر نشان داد که نمرات پلی ژنیک "می‌تواند هم در جامعه و هم در علم برای تخمین پتانسیل ژنتیکی و همچنین خطر در رابطه با همه حوزه‌های عملکرد، از جمله توانایی‌های شناختی و ناتوانی‌ها، شخصیت و سلامت و بیماری مفید باشد" (ص ۱۳۷۳) (۱۰۲). این می‌تواند به طور خاص در زمینه آموزش برای شناسایی مکانیسم‌های بیولوژیکی مفید باشد که ممکن است به مریبان کمک کند تا بفهمند چرا یک دانش‌آموز در یک حوزه آموزشی خاص با مشکل مواجه است. نکته مهم این است که در نظر گرفتن نمرات چند ژنی ممکن است به مریبان کمک کند تا با دقت بیشتری در مورد محیط فکر کنند. به عنوان مثال، یک کودک ممکن است نمره چند ژنی بالایی داشته باشد اما با این وجود در مدرسه مشکل داشته باشد، در حالی که کودک دیگری ممکن است نمره چند ژنی پایینی داشته باشد اما در مدرسه عالی باشد. این مثال‌های متضاد باید انگیزه‌ای برای تحلیل محیط‌هایی باشد که این کودکان تجربه می‌کنند. علاوه بر این، دانش محیط‌هایی که این کودکان تجربه می‌کنند ممکن است درک ما را از اینکه کدام محیط‌ها در برابر اثرات ژنتیک محافظت می‌کنند (بافری) یا از بروز محدودیت‌های بیولوژیکی که یک یادگیرنده با خود به محیط آموزشی می‌آورد جلوگیری می‌کند. جای تعجب نیست که ترس‌های اجتماعی هست که نمرات ژنتیکی ممکن است برای اهداف بهنجاری استفاده شود (۱۰۳). بهنجاری اصطلاحی است که در اواخر دهه ۱۸۰۰ ابداع شد و به این ایده اشاره دارد که ژنتیک می‌تواند با کنترل آمیزش‌ها برای افزایش کیفیت انسان، انتخاب صفات مطلوب در جمعیت، در بهنجاری استفاده شود (۱۰۴). این ترس‌های اجتماعی در مورد استفاده از نمرات چند ژنی برای بهبود آموزش ناشی از این سوء تفاهم است که این

مداخله آموزشی است. با این حال، در طول زمان رشد، کودکان شروع به انتخاب محیط‌هایی می‌کنند که بیشتر با ژنوتیپ‌هایشان مطابقت دارد و بنابراین محیط‌هایی را انتخاب می‌کنند که با قوت‌ها و توانایی‌های ذاتی آنها بازی می‌کند، که منجر به تأثیر کمتر محیطی و در نتیجه حفظ تأثیرات مداخلات آموزشی می‌شود. این تغییر از همبستگی ژن-محیط منفعل به فعال در طول زمان رشد ممکن است برای درک رگرسیون میانگین به سطوح قبل از مداخله مهم باشد. در کل تحقیقات روی همبستگی‌های ژن-محیط یکی از قانع‌کننده‌ترین شواهدی است که نشان می‌دهد چگونه بررسی اثرات مداخلات آموزشی از طریق دریچه زیست‌شناسی برای درک چگونگی تجربه و واکنش کودکان به مداخلات آموزشی مفید است.

همبستگی ژن-محیط برای فنوتیپ‌های مرتبط با نتایج آموزشی گزارش شده است. به عنوان مثال، امتیاز چند ژنی برای پیشرفت تحصیلی، که در بالا مورد بحث قرار گرفت، با موفقیت فرد در زندگی بعدی و همچنین SES خانه‌ای که فرد در آن متولد شده است، مرتبط است (۷۲، ۱۰۰). احتمالاً انواع خاصی از فرزندپروری را دریافت می‌کند، پاسخ‌های خاصی را برمی‌انگیزد و جنبه‌های خاصی از محیط‌ها را انتخاب می‌کند.

در راستای مفهوم همبستگی ژن-محیط، یک مطالعه اخیر بررسی کرده است که آیا واریانت‌های ژنتیکی والدین که به کودک منتقل نمی‌شوند، بر پیشرفت تحصیلی کودک تأثیر می‌گذارند یا خیر (۱۰۱). به طور خاص، یک مطالعه GWAS در مورد پیشرفت تحصیلی (۹) برای محاسبه نمرات چند ژنی برای والدین استفاده شد که فقط شامل واریانت‌های ژنتیکی بود که به کودکان منتقل نشده بود (یعنی واریانت‌های ژنتیکی غیرقابل انتقال). این مطالعه نشان داد که امتیاز چند ژنی محاسبه شده با استفاده از انواع ژنتیکی غیرقابل انتقال تقریباً ۳۰ درصد از واریانس پیشرفت تحصیلی کودکان را تشکیل می‌دهد که با امتیاز چند ژنی محاسبه شده با استفاده از واریانت‌های قابل انتقال توجیه می‌شود. محققان به این نتیجه رسیدند که واریانت‌های ژنتیکی در والدین که به کودک منتقل نمی‌شوند، بر پیشرفت تحصیلی کودک تأثیر می‌گذارند. آنها این تأثیر غیرمستقیم بر پیشرفت تحصیلی را «پرورش ژنتیکی» می‌نامند (۱۰۱). یافته‌هایی از این دست نشان می‌دهند که جدا کردن پرورش از سرشت

تعجب نیست که یک رتبه بندی از توانایی‌ها دیده شود و اینکه کودکان به مداخلات آموزشی واکنش متفاوتی نشان می‌دهند.

پژوهش زیست‌شناختی در تفسیر و پالایش پژوهش مداخله‌ای چه نقشی می‌تواند ایفا کند؟

این مقاله بررسی کرد که چگونه یک درک جامع از تعامل ژن-محیط می‌تواند به توضیح تفاوت‌های فردی در نتایج مداخلات آموزشی کمک کند. در ادامه، ما نشان می‌دهیم که چگونه می‌توان از تحقیقات بیولوژیکی برای مفهوم‌سازی مجدد اثرات مداخلات آموزشی استفاده کرد.

تحقیقات نشان داده است که کشورهایی که بیشترین برابری آموزشی را دارند بالاترین امتیاز را در معیارهای استاندارد شده پیشرفت دارند (۱۱۱، ۱۱۰). در نتیجه، هدف مهم سیستم‌های آموزشی در جوامع و کشورها بهبود برابری است. بهبود عدالت آموزشی قطعاً اولین گام مهم در جهت بهبود جامعه است. با این حال، علاوه بر فراهم کردن فرصت‌های عادلانه برای همه کودکان صرفنظر از موقعیت اجتماعی آنها، شاید بزرگ‌ترین بینشی که می‌توانیم از حوزه زیست‌شناسی به دست آوریم، پذیرش وجود تفاوت‌های فردی است، حتی زمانی که سطح بالایی از برابری وجود دارد. با دستیابی به برابری در آموزش، تعجب آور نیست که کودکان هم سطح به موفقیت نمی‌رسند، زیرا کودکان مختلف به ورودی‌های متفاوتی نیاز دارند. عدالت آموزشی با هدف ارائه منابع فردی و برای دستیابی به نتایج یکسان بدون توجه به موانع فردی و شرایط شروع است. بنابراین، هدف ذاتی برابری آموزشی آن است که در یک اندازه گیری نتیجه آموزشی، همه کودکان در یک سطح عمل کنند. با این حال، تحقیقات در زمینه زیست‌شناسی نشان می‌دهد که حتی با یک سیستم کاملاً عادلانه، ما همچنان تفاوت‌های فردی را خواهیم یافت و بنابراین نباید انتظار دستاوردهای مساوی داشته باشیم. به عبارت دیگر، عدالت واقعی قابل دستیابی نیست، زیرا نمی‌توان انتظار داشت که یک سیاست آموزشی همه دانش‌آموزان را به یک سطح برساند. در این زمینه، مهم است که اذعان کنیم که برابری به معنای این نیست که همه می‌توانند به یک نتیجه آموزشی دست یابند، بلکه تنها به این معناست که برای هر فرد ورودی‌ها و محیط‌های فردی فراهم می‌شود.

امتیازها تعیین‌کننده و نه احتمالی هستند. در واقع، دانش پایه در مورد تأثیر متقابل بین ژنتیک و تجربه، پایه و اساس ضروری برای حمایت از بحث ارزشمند کاربرد علوم ژنتیک برای تطبیق مداخلات برای تک تک دانش‌آموزان است.

برهمکنش ژن-محیط

از نظر انتقادی، تجربیات، ژنتیک و نحوه ارتباط آنها با یکدیگر تمام تصویر نیست. در واقع، کودکان با بیش از فقط مجموعه‌ای از ژن‌ها و تجربیات بی‌شمار مرتبط، وارد مدرسه می‌شوند. به طور خاص، علاوه بر همبستگی‌های ژن-محیط، کارهای اخیر، برهمکنش‌های دینامیکی پیچیده‌ای بین استعدادهای ژنتیکی و محیط‌های اولیه را نشان داده است. این فعل و انفعالات روش غیر معینی را که ژن‌ها بر پیامدهای رفتاری در سراسر رشد تأثیر می‌گذارند برجسته می‌کند. (۱۰۵-۱۰۷، ۷۸، ۷۵، ۷۳، ۷۲) همه افراد دارای توالی‌های DNA هستند که به تجربیات بی‌شماری (یعنی محیط‌ها) در طول عمر پاسخ می‌دهند. طولی از DNA شامل یک ژن به محیط پاسخ می‌دهد. به طور خاص، بسته به تجربه، بیشتر یا کمتر از محصول ژنی خود (به عنوان مثال، RNA، پروتئین) را تولید می‌کند. ناملايمات اولیه با پیامدهای بیولوژیکی و روانشناختی منفی در سراسر رشد مرتبط بوده است. (۱۰۹، ۱۰۸). مجموعه تحقیقاتی رو به رشدی نشان داده است که استعدادهای ژنتیکی با برهمکنش با مواجهه‌های محیطی بر پیامدهای رفتاری تأثیر می‌گذارد (۵۱، ۴۷). این را می‌توان به عنوان استعدادهای ژنتیکی که رابطه بین تجربه اولیه و پیامدهای فنوتیپی بعدی را تعدیل می‌کند، مفهوم سازی کرد. قلمرو مطالعاتی برهمکنش ژن-محیط به دلیل اندازه نمونه مورد استفاده، ارزیابی‌های متفاوت از محیط‌ها و نتایج رفتاری، و روش‌های آماری ناسازگار مورد انتقاد قرار گرفته است (۴۸). علی‌رغم این محدودیت‌های مهم، این مجموعه از تحقیقات نشان می‌دهد که برای درک تفاوت‌های فردی در رفتار، مهم است که راههائی را که استعداد ژنتیکی کودکان با تجربیات اولیه آنها در طول دوره رشد تعامل دارند را در نظر بگیریم. بنابراین، بررسی تأثیر تعاملات ژن-محیط بر اجزای مختلف پیشرفت تحصیلی ممکن است مثر ثمر باشد. در واقع، این مجموعه از تحقیقات نیاز به در نظر گرفتن این موضوع را نشان می‌دهد که هر کودکی با یک سابقه محیطی به محیط آموزشی می‌رسد که استعداد ژنتیکی وی را تعدیل می‌کند. بنابراین، جای

توانایی‌های مرتبط با آموزش است. ما باید انتظار داشته باشیم که افراد بسته به نقاط قوت و ضعف خود، برای هر معیار پیشرفت تحصیلی در بخش‌های مختلف توزیع قرار بگیرند. در نتیجه، بازسازی سیاست آموزشی برای پذیرش تفاوت‌های فردی و ایجاد مجموعه‌ای متنوع‌تر از فرصت‌های آموزشی مهم است (۱۱۲). فراتر از آموزش مهارت‌های پایه در خواندن و ریاضی که به افراد اجازه می‌دهد به اعضای موفق جامعه تبدیل شوند، مهم است که به دانش‌آموزان فرصت‌های آموزشی متنوعی ارائه شود تا بتوانند اشیانهائی را در سیستم آموزشی بیابند که به بهترین وجه با استعدادها و تجربیات ژنتیکی آن‌ها تناسب داشته باشد تا بتوانند در آن رشد کنند و موفق شوند.

در نهایت، تحقیقات در مورد تأثیر متقابل ژن-محیط نشان می‌دهد که توالی ژنتیکی یک فرد باید به عنوان زمینه ای برای طیف وسیعی از پیامدهای رفتاری بالقوه در نظر گرفته شود. در این زمینه پیشنهاد شده است که محیط به عنوان یک "سوئیچ کم نور" برای استعدادها ژنتیکی عمل می‌کند (۱۱۳). این برای ارزیابی موفقیت تحقیق مداخله مهم است. به طور خاص، مداخلات آموزشی باید برای کمک به هر یک از کودکان در بهینه سازی محدوده فردی بالقوه خود استفاده شود (شکل ۲ را ببینید). به طور حیاتی، موقعیت یک فرد در یک ترتیب رتبه بندی بسته به اندازه گیری نتیجه تحصیلی متفاوت خواهد بود. به عنوان مثال، یک فرد ممکن است در صدک ۸۰ در توانائی محاسبه باشد اما از نظر سواد در صدک ۵۰. به این ترتیب، هیچ ترتیب رتبه‌ای برای یک فرد وجود ندارد، بلکه تعداد نامتناهی رتبه‌بندی وجود دارد که به اندازه گیری نتیجه آموزشی خاصی که در نظر گرفته می‌شود بستگی دارد. با گفتن این موضوع، ما می‌خواهیم اذعان کنیم که بین معیارهای IQ و پیشرفت تحصیلی در بسیاری از حوزه‌های یادگیری رابطه قابل توجه و قابل تکرار وجود دارد.

علاوه بر این، به خوبی ثابت شده است که بهره هوشی ارثی است. (۱۱۴). با این حال، تحقیقاتی وجود دارد که نشان می‌دهد بهره هوشی به طور کامل وراثت پذیری نتایج آموزشی را توضیح نمی‌دهد (۱۱۵).

این انتظار که آموزش می‌تواند دامنه توزیع نتایج آموزشی را محدود کند، این واقعیت را نادیده می‌گیرد که مکانیسم‌های بیولوژیکی (که در بالا توضیح داده شد) که از یادگیری در سراسر دوره رشد حمایت می‌کنند، تفاوت‌های فردی ایجاد می‌کنند. در واقع، تحقیقات قبلی که از GPS، GWAS، همبستگی‌های ژن-محیط، و روش‌های برهمکنش ژن-محیط برای پیش‌بینی پیشرفت تحصیلی استفاده کرده بود، شواهد زیادی فراهم کرده که نشان می‌دهد استعدادها بیولوژیکی مستقیماً با تفاوت‌های فردی در کیب نتایج آموزشی مرتبط است. این بدان معناست که یکسان سازی محیط آموزشی تفاوت‌های فردی در پیشرفت تحصیلی را از بین نخواهد برد. بنابراین، ما باید نحوه ارزیابی پیشرفت تحصیلی را دوباره مفهوم سازی کنیم. این امر برای اجرای انتظارات و سیاست‌های آموزشی واقع بینانه و دلسوزانه ضروری است.

به منظور ارزیابی مجدد پیشرفت تحصیلی، ابتدا باید واژه پیشرفت تحصیلی را تعریف کرد. پیشرفت تحصیلی اغلب به عنوان یک معیار منفرد اندازه گیری می‌شود، مانند میانگین نمرات مدرسه یا معدل نمره (GPA) که تصور می‌شود بیش از همه معرف توانایی عمومی است. با این حال، دامنه توزیع واحدی برای «دستیابی آموزشی» وجود ندارد. در واقع، برای بسیاری از زیرشاخه‌های مهارت‌های مرتبط با پیشرفت تحصیلی، توزیع‌های بی‌شماری (با در نظر گرفتن جمعیت مورد علاقه، هر یک از آنها تقریباً به توزیع نرمال نزدیک می‌شوند) وجود دارد. چندین نمونه از زیرشاخه‌های سنجش آموزشی ممکن عبارتند از توانایی ریاضی، توانایی خواندن، ظرفیت حافظه کاری یا توانایی موسیقی. اگر دانش آموزی در ریاضیات خیلی خوب عمل کند، به طور خودکار به این نتیجه نمی‌رسد که این فرد مهارت خواندن قوی هم داشته باشد یا در کلاس هنر بدرخشد. یک هدف بلند مدت برای ارزیابی اثربخشی مداخلات آموزشی باید ارزیابی چگونگی ارتباط یک مداخله با بسیاری از معیارهای مختلف پیشرفت تحصیلی باشد. بنابراین، به جای مفهوم سازی پیشرفت تحصیلی در یک توزیع با استفاده از یک معیار واحد مانند معدل، باید در بسیاری از توزیع‌های مختلف مفهوم سازی شود. بنابراین، پیشرفت تحصیلی باید به عنوان یک اصطلاح فراگیر تعریف شود که شامل بسیاری از معیارهای متمایز از



شکل ۲- سمت چپ این شکل، توزیع نرمال سه اندازه گیری پیامد آموزشی را نشان می‌دهد. تک تک کودکان هر کدام طیفی از نمرات دارند که ممکن است مستعد قرار گرفتن در آن باشند. محدوده‌ای از سه کودک نمونه با رنگ‌های سبز، آبی و قرمز برجسته شده‌اند. یک محدوده فرضی که نشان دهنده میزان تغییر میانگین توزیع است با رنگ خاکستری برجسته می‌شود. هدف آموزش می‌تواند کمک به هر کودک برای دستیابی به حداکثر امتیاز در محدوده فردی خود در این معیارهای پیامد آموزشی خاص باشد. در سمت راست شکل نمرات سه فرزند و میانگین گروهی از جمعیت در صورت دستیابی به این هدف آموزشی را نشان می‌دهد. نمرات نتیجه آموزشی برای سه کودک نمونه با دایره‌هایی در انتهای سمت راست محدوده پتانسیل فردی هر کودک به تصویر کشیده می‌شود. خط نقطه چین در سمت راست نشان می‌دهد که اگر همه کودکان به حداکثر امتیاز بالقوه خود دست یابند، میانگین گروه در کجا قرار می‌گیرد

حصول اطمینان از اینکه کودکان دارای پایه ای محکم در مهارت‌های پایه در موضوعات اصلی آموزشی هستند، هدف آموزش باید تقویت لذت و انگیزه کودکان برای یادگیری باشد. به عبارت دیگر، یک هدف از مداخلات آموزشی بیشینه کردن پتانسیل‌ها در سطح فردی برای انواع گسترده ای از اندازه گیری‌های نتایج آموزشی عاطفی و شناختی باشد نه اینکه هدف سوق دادن میانگین کلی یا باریک کردن دامنه توزیع دستاوردهای آموزشی گسترده تر باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مداخلات آموزشی با هدف بهبود معیارهای پیامد آموزشی، به‌ویژه در کودکانی که از محیط‌های فقیر هستند، ناامیدکننده است. محققان و سیاستگذاران تلاش کرده‌اند تا با بهبود عدالت در محیط آموزشی تلاش کنند تا شکاف پیشرفت بین کودکان را کاهش دهند. با این حال، تحقیقات به طور مداوم گزارش کرده‌اند که مداخلات آموزشی اولیه تفاوت‌های فردی را در یک جمعیت از بین نمی‌برد (۳۶). شواهد بررسی شده در این مقاله نشان می‌دهد که تأثیر متقابل

بنابراین، درحالی که مهم است بدانیم که ضربیب هوشی تغییرپذیری را در مجموعه‌ای از معیارهای پیامد آموزشی پیش‌بینی می‌کند، برخی تفاوت‌های فردی در درون و در بین حوزه‌های آموزشی وجود دارد که نمی‌توان آنها را با بهره هوشی توضیح داد. به عبارت دیگر، دو فرد با بهره هوشی یکسان ممکن است در حوزه‌های مختلف یادگیری در طول دوران تحصیلی خود برتر باشند. ما استدلال می‌کنیم که به جای تلاش برای برابر کردن عملکرد یادگیرندگان در یک مجموعه محدود از حوزه‌های یادگیری آگاهی از این تفاوت‌ها ضروری است. در مجموع این داده‌ها نشان می‌دهد که مداخله‌ای که میانگین یا موقعیت تک تک کودکان را در یک ترتیب رتبه بندی تغییر می‌دهد- اما وجود مرتبه را از بین نمی‌برد- نباید منفی تفسیر شود، به این معنی که توانایی فردی ثابت است. در عوض، زمان پذیرش تفاوت‌های فردی و حمایت از نقاط قوت و ضعف از طریق آموزش فرا رسیده است. علاوه بر این، آموزش و پرورش نیازی به تلاش برای هر کودک برای دستیابی به حد بالای محدوده خود برای تمام اندازه گیری‌های نتیجه آموزشی ندارد. بلکه فراتر از

آموزش به عنوان یک کل و همچنین به مداخلات آموزشی هدفمند تأثیر می‌گذارد. بعلاوه تعامل ژن و محیط یک فرآیند پویا و مداوم در طول کل طول عمر است، نه یک رویداد ایستا مانند یک مداخله آموزشی. با توجه به این موضوع، فرض اینکه یک نوع قرار گرفتن در معرض محیطی کوتاه مدت (مانند مداخله آموزشی کوتاه مدت) به دستاوردهای بلندمدت دست یابد، بی‌معنی است. در عوض، این احتمال وجود دارد که اجرای مداخلات پایدار اثرات محو شدن را کاهش دهد. بنابراین، ما توصیه می‌کنیم که پژوهشگران مداخلات آموزشی باید به سمت اعمال تغییراتی در محیط آموزشی حرکت کنند که به مداخلات کمک می‌کند تا اثرات مفید بلندمدت‌تری (یعنی کاهش اثرات محو شدن) در سطح فردی کودک، نه در سطح گروهی داشته باشند. مداخلات آموزشی باید دامنه توانایی‌های بالقوه هر کودک را مشخص کند و به هر کودک کمک کند تا بالقوه خود را به دست آورد. در مجموع، یافته‌های بررسی شده در بالا به وضوح نشان می‌دهند که در سطح جمعیت، مهم‌ترین هدف سیاست آموزشی پیاده‌سازی سیستم‌های عادلانه است که فرصت‌هایی را برای افراد در جامعه فراهم می‌کند تا به سطوح پیشرفت فردی خود در قالب رنگارنگی از پیامدهای آموزشی بالقوه دست یابند. تحقیقات بیولوژیکی بررسی شده در این مقاله به وضوح نشان می‌دهد که سیستمی که اصرار دارد که همه دانش‌آموزان می‌توانند به سطوح آموزشی یکسانی از دستاوردهای آموزشی برسند، به شدت پتانسیل اثرات محیطی را بیش از حد برآورد می‌کند، و بنابراین فاقد توجه کافی به تفاوت‌های فردی و تنوع انسانی است.

میان استعدادهای ژنتیکی و قرار گرفتن در معرض محیط در طول زمان رشد بر نحوه پاسخ کودکان به مداخلات آموزشی تأثیر می‌گذارد. برای مثال، روش‌های GWAS و GPS نشان می‌دهند که تفاوت‌های فردی در زمینه‌های ژنتیکی، تنوع بین کودکان را از نظر پیشرفت تحصیلی پیش‌بینی می‌کند (۹۶،۶۹،۷۰،۷۲). علاوه بر این، این تفاوت‌های فردی پایدار نتیجه مکانیسم‌های بیولوژیکی است که از تأثیر متقابل بین استعدادهای ژنتیکی و قالب کردن تجربه در پتانسیل زیست‌شناسی ما، نه مشکلی با محیط آموزشی، حمایت می‌کند. در حال حاضر، برخی اهداف مداخلات آموزشی را به عنوان تلاشی برای تغییر میانگین و محدود کردن توزیع معیارهای خاص پیشرفت تحصیلی (مانند معدل) - که تصور می‌شود بیش‌ترین معرف توانایی فردی است - مفهوم‌سازی می‌کنند. ما توصیه می‌کنیم اصطلاح «دستیابی به تحصیل» و اهداف مداخلات آموزشی را دوباره مفهوم‌سازی کنید. اصطلاح «دست‌آورد تحصیلی» باید یک اصطلاح کلی باشد که طیف وسیعی از معیارهای پیامد آموزشی قابل اندازه‌گیری خاص را در بر می‌گیرد. هدف اولیه مداخلات آموزشی باید به حداکثر رساندن پتانسیل هر کودک در تمام معیارهای پیامد آموزشی باشد. نکته قابل توجه، حداکثر کردن پتانسیل نباید صرفاً به منظور بهینه‌سازی موفقیت کودک باشد. در عوض، نقش آموزش باید تسهیل توانایی کودکان در انتخاب محیط‌هایی باشد که با ژنوتیپ‌هایشان همسو باشد. علاوه بر این، محققان، مربیان و سیاست‌گذاران باید از این واقعیت آگاه باشند که هر کودکی با داشتن یک سن از تجربه متقابل بین استعدادهای ژنتیکی و قرار گرفتن در معرض محیطی خاص وارد سیستم آموزشی می‌شود. سابقه زندگی طی شده هر کودک از تعامل ژن-محیط بر نحوه پاسخ کودک به

منابع

1. Jamison, E. A., Jamison, D. T. & Hanushek, E. A. The effects of education quality on income growth and mortality decline. *Econ. Educ. Rev.* 26, 772-789 (2007).
2. Checchi, D. Inequality in incomes and access to education: a cross-country analysis (1960-95). *Labour* 17, 153-201 (2003).
3. Hanushek, E. A. & Kimko, D. D. Schooling, labor-force quality, and the growth of nations. *Am. Econ. Rev.* 90, 1184-1208 (2000).
3. Posner, M. I. & Rothbart, M. K. Influencing brain networks: implications for education. *Trends Cogn. Sci.* 9, 99-103 (2005).
4. Ansari, D. Culture and education: new frontiers in brain plasticity. *Trends Cogn. Sci.* 16, 93-95 (2012).
5. Kroeger, L. A., Brown, R. D., & O'Brien, B. A. Connecting neuroscience, cognitive, and educational theories and research to practice: a review of mathematics intervention programs. *Early Educ. Dev.* 23, 37-58 (2012).
6. Ritchie, S. J., Bates, T. C. & Deary, I. J. Is education associated with improvements in general cognitive ability, or in specific skills? *Dev. Psychol.* 51, 573-582 (2015).
7. Shakeshaft, N. G. et al. Strong genetic influence on a UK nationwide test of educational achievement at the end of compulsory education at age 16. *PLoS ONE* 8, e80341 (2013).
8. Okbay, A. et al. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature* 533, 539-542 (2016).
9. Munoz, M. A. & Dossett, D. Equity and excellence: the effect of school and sociodemographic variables on student achievement. *J. Sch. Leadersh.* 120-132 (2001).

10. Gorard, S. & Smith, E. An international comparison of equity in education systems. *Comp. Educ.* 40, 15–28 (2004).
11. Alegre, M. À. & Ferrer, G. School regimes and education equity: some insights based on PISA 2006. *Br. Educ. Res. J.* 36, 433–461 (2010).
12. Engle, P. L. et al. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet* 369, 229–242 (2007).
13. Ferguson, H., Bovaird, S. & Mueller, M. The impact of poverty on educational outcomes for children. *Paediatr. Child Health* 12, 701–706 (2007).
14. Duncan, G. J., Magnuson, K. & Votruba-Drzal, E. Moving beyond correlations in assessing the consequences of poverty. *Annu. Rev. Psychol.* <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044224> (2017).
15. Espinoza, O. Solving the equity-equality conceptual dilemma: a new model for analysis of the educational process. *Educ. Res.* 49, 343–363 (2007).
16. Omoeva, C. Mainstreaming equity in education. Issues Paper Commissioned by the International Education Funders Group. FHI 360 Education Policy and Data Center / Education Equity Research Initiative (2017).
17. Mann, B. Equity and equality are not equal. The Education Trust. <https://edtrust.org/the-equity-line/equity-and-equality-are-not-equal/> (2014).
18. Karoly, L. A., Kilburn, R. M., Cannon, J. Proven benefits of early childhood interventions. Santa Monica, CA: RAND Corporation (2005).
19. Barnett, W. S. Effectiveness of early educational intervention. *Science* 333, 975–979 (2011).
20. Heckman, J. J. Invest in Early Childhood Development: Reduce Deficits, Strengthen the Economy, 1–2 (The Heckman Equation Project, Chicago, 2012).
21. Brunyé, T. T. et al. Learning to relax: evaluating four brief interventions for overcoming the negative emotions accompanying math anxiety. *Learn. Individ. Differ.* 27, 1–7 (2013).
22. Lovett, M. W., Lea, L., Steinbach, K. A., & Palma, M. De. Development and evaluation of a research-based intervention program for children and adolescents with reading disabilities. *Perspect. Lang. Lit.* 40, 21–31 (2014).
23. Park, D., Ramirez, G. & Beilock, S. L. The role of expressive writing in math anxiety. *J. Exp. Psychol. Appl.* 20, 103–111 (2014).
24. Supekar, K., Iuculano, T., Chen, L. & Menon, V. Remediation of childhood math anxiety and associated neural circuits through cognitive tutoring. *J. Neurosci.* 35, 12574–12583 (2015).
25. Luster, T. & McAdoo, H. Family and child influences on educational attainment: a secondary analysis of the high/scope Perry Preschool data. *Dev. Psychol.* 32, 26–39 (1996).
26. Mughal, M. K., Ginn, C. S., Perry, R. L. & Benzies, K. M. Longitudinal effects of a two-generation preschool programme on receptive language skill in low-income Canadian children to age 10 years. *Early Child Dev. Care* 186, 1316–1326 (2016).
27. Campbell, F. A., Ramey, C. T., Pungello, E., Sparling, J. & Miller-Johnson, S. Early childhood education: young adult outcomes from the Abecedarian Project. *Appl. Dev. Sci.* 6, 42–57 (2002).
28. Robinson, L. E., Palmer, K. K. & Bub, K. L. Effect of the children's health activity motor program on motor skills and self-regulation in head start preschoolers: an efficacy trial. *Front. Public Health* 4, 173 (2016).
29. Nores, M. & Barnett, W. S. Benefits of early childhood interventions across the world: (Under) investing in the very young. *Econ. Educ. Rev.* 29, 271–282 (2010).
30. Camilli, G., Vargas, S., Ryan, S. & Barnett, W. S. Meta-analysis of the effects of early education interventions on cognitive and social development. *Teach. Coll. Rec.* 112, 579–620 (2010).
31. Burger, K. How does early childhood care and education affect cognitive development? An international review of the effects of early interventions for children from different social backgrounds. *Early Child. Res. Q.* 25, 140–165 (2010).
32. Dietrichson, J., Bøg, M., Filges, T. & Klint Jørgensen, A.-M. Academic interventions for elementary and middle school students with low socioeconomic status: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Educ. Res.* 87, 243–282 (2017).
33. Fuchs, D. & Fuchs, L. S. Introduction to response to intervention: what, why, and how valid is it? *Read. Res. Q.* 41, 93–99 (2006).
34. Torgesen, J. K. Individual differences in response to early interventions in reading: the lingering problem of treatment resisters. *Learn. Disabil. Res. Pract.* 15, 55–64 (2000).
35. Scarr, S. & McCartney, K. How people make their own environments: a theory of genotype → environment effects. *Child Dev.* 54, 424–435 (1983).
36. Maccoby, E. E. Parenting and its effects on children: on reading and misreading behavior genetics. *Annu. Rev. Psychol.* 51, 1–27 (2000).
37. Tucker-Drob, E. M. & Briley, D. A. Continuity of genetic and environmental influences on cognition across the life span: a meta-analysis of longitudinal twin and adoption studies. *Psychol. Bull.* 140, 949–979 (2014).
38. Campbell, F. A. & Ramey, C. T. Effects of early intervention on intellectual and academic achievement: a follow-up study of children from low-income families. *Child Dev.* 65, 684–698 (1994).
39. Bjorklund, D. F. & Pellegrini, A. D. Child development and evolutionary psychology. *Child Dev.* 71, 1687–1708 (2000).
40. Geary, D. C., Berch, D. B., Mann Koepke, K. (EDs.), Evolutionary origins and early development of number processing. In: *Mathematical Cognition and Learning*, vol 1. Elsevier Academic Press, San Diego, CA (2015).
41. Scarr, S. Developmental theories for the 1990s: development and Individual Differences. *Child Dev.* 63, 1–19 (1992).
42. Gottlieb, G., Wahlsten, D. & Lickliter, R. in *Handbook of Child Psychology* (eds Lerner, R. M. & Damon, W.) 210–258 (John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2007).
43. Hollingworth, L. S. *Gifted Children: Their Nature and Nurture* (Macmillan, New York, 1926).
44. Pastore, N. *The nature-nurture controversy*. (King's Crown Press, Oxford, England, 1949).
45. Leahy, M. A. Nature-nurture and intelligence. *Genet. Psychol. Monogr.* 17, 236–308 (1935).
46. Meaney, M. J. Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child Dev.* 81, 41–79 (2010).

47. Charney, E. Genes, behavior, and behavior genetics. *WIREs Cogn. Sci.* 8, e1405 (2016).
48. Moore, D. S. & Shenk, D. The heritability fallacy. *WIREs Cogn. Sci.* 8, 1–8 (2016).
49. Rutter, M., Moffitt, T. E. & Caspi, A. Gene–environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J. Child Psychol. Psychiatry* 47, 226–261 (2006).
50. Sokolowski, M. B. & Wahlsten, D. in *Methods in Genomic Neuroscience* (eds Chin, H. R. & Moldin, S. O.) 1–25 (CRC Press, Boca Raton, FL, 2001).
51. Miller, G. W. & Jones, D. P. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol. Sci.* 137, 1–2 (2014).
52. Pinker, S. *The Blank Slate: The Modern Denial of Human Nature* (Viking, New York, 2002).
53. Dweck, C. S. *Mindset: the new psychology of success* (Random House, New York, 2006).
54. Duckworth, A. L., Peterson, C., Matthews, M. D. & Kelly, D. R. Grit: perseverance and passion for long-term goals. *J. Pers. Soc. Psychol.* 92, 1087–1101 (2007).
55. Duckworth, A. *Grit: the power of passion and perseverance* (Scribner/Simon & Schuster, New York, US, 2016).
56. Sisk, V. F., Burgoyne, A. P., Sun, J., Butler, J. L. & Macnamara, B. N. To what extent and under which circumstances are growth mind-sets important to academic achievement? Two meta-analyses. *Psychol. Sci.* 29, 549–571 (2018).
57. Yeager, D. S. et al. Where and for whom can a brief, scalable mindset intervention improve adolescents' educational trajectories? <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/MD2QA> (2018).
58. Harris, J. R. Where is the child's environment? A group socialization theory of development. *Psychol. Rev.* 102, 458–489 (1995).
59. Harris, J. R. *The Nurture Assumption: Why Children Turn Out the Way They Do.* (Free Press, New York, 1998).
60. Harris, J. R. *The Nurture Assumption: Why Children Turn Out the Way They Do.* (Free Press, New York, 2009).
61. Brookman-Byrne, A. Fostering a growth mindset. Blog on Learning and Development. <http://bold.expert/fostering-a-growth-mindset/> (2018).
62. Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B. & Gottesman, I. I. Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol. Sci.* 14, 623–628 (2003).
63. Falconer, D. Quantitative genetics in Edinburgh: 1947–1980. *Genetics* 133, 137–142 (1993).
64. Colodro-Conde, L., Rijdsdijk, F., Tornero-Gómez, M. J., Sánchez-Romera, J. F. & Ordoñana, J. R. Equality in educational policy and the heritability of educational attainment. *PLoS ONE* 10, e0143796 (2015).
65. Tucker-Drob, E. M. & Bates, T. C. Large cross-national differences in gene×socioeconomic status interaction on intelligence. *Psychol. Sci.* 27, 138–149 (2016).
66. Sirin, S. R. Socioeconomic status and academic achievement: a meta-analytic review of research. *Rev. Educ. Res.* 75, 417–453 (2005).
67. Branigan, A. R., McCallum, K. J. & Freese, J. Variation in the heritability of educational attainment: an international meta-analysis. *Soc. Forces* 92, 109–140 (2013).
68. Sniekers, S. et al. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat. Genet.* 49, 1107–1112 (2017).
69. Rietveld, C. A. et al. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science* 340, 1467–1471 (2013).
70. Marioni, R. E. et al. Molecular genetic contributions to socioeconomic status and intelligence. *Intelligence* 44, 26–32 (2014).
71. Belsky, D. W. et al. The genetics of success: how single-nucleotide polymorphisms associated with educational attainment relate to life-course development. *Psychol. Sci.* 27, 957–972 (2016).
72. Chen, H. et al. A genome-wide association study identifies genetic variants associated with mathematics ability. *Sci. Rep.* 7, 40365 (2017).
73. Luciano, M. et al. A genome-wide association study for reading and language abilities in two population cohorts. *Genes Brain Behav.* 12, 645–652 (2013).
74. Savitz, J., Solms, M. & Ramesar, R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav.* 5, 311–328 (2006).
75. Sokolowski, H. M. et al. The *Drosophila* foraging gene human orthologue PRKG1 predicts individual differences in the effects of early adversity on maternal sensitivity. *Cogn. Dev.* 42, 62–73 (2017).
76. Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R. & Moffitt, T. E. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Focus* 8, 398–416 (2010).
77. Gialluisi, A., Guadalupe, T., Francks, C. & Fisher, S. E. Neuroimaging genetic analyses of novel candidate genes associated with reading and language. *Brain Lang.* <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.07.002> (2016).
78. Anreiter, I., Sokolowski, H. M. & Sokolowski, M. B. Gene-environment interplay and individual differences in behavior. *Mind Brain Educ.* <https://doi.org/10.1111/mbe.12158> (2017).
79. Slatkin, M. Linkage disequilibrium—understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat. Rev. Genet.* 9, 477–485 (2008).
80. Tabor, H. K., Risch, N. J. & Myers Richard, M. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat. Rev. Genet.* 3, 1–7 (2002).
81. Williams, S. M. et al. Problems with genome-wide association studies. *Science* 316, 1840–1842 (2007).
82. Kraft, P., Zeggini, E. & Ioannidis, J. P. A. Replication in genome-wide association studies. *Stat. Sci.* 24, 561–573 (2009).
83. Li, M. et al. Enrichment of statistical power for genome-wide association studies. *BMC Biol.* 12, 73 (2014).
84. Dudbridge, F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet.* 9, e1003348 (2013).
85. Euesden, J., Lewis, C. M. & O'Reilly, P. F. PRSice: polygenic risk score software. *Bioinformatics* 31, 1466–1468 (2015).
86. Selzam, S. et al. Predicting educational achievement from DNA. *Mol. Psychiatry* 22, 267–272 (2017).

87. Lee, J. J. et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat.Genet.* 50, 1112–1121 (2018).
88. Plomin, R., DeFries, J. C. & Loehlin, J. C. Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychol. Bull.* 84, 309–322 (1977).
89. Boyce, W. T. et al. Social stratification, classroom climate, and the behavioral adaptation of kindergarten children. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 17168–17173 (2012).
90. Boyce, W. T. & Kobor, M. S. Development and the epigenome: the ‘synapse’ of gene-environment interplay. *Dev. Sci.* 18, 1–23 (2015).
91. Caspi, A. & Moffitt, T. E. Gene–environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 583–590 (2006).
92. Baumrind, D. The average expectable environment is not good enough: a response to scarr. *Child Dev.* 64, 1299–1317 (1993).
93. Jackson, J. F. Human behavioral genetics, scarr’s theory, and her views on interventions: a critical review and commentary on their implications for African American children. *Child Dev.* 64, 1318–1332 (1993).
94. Bailey, D. H. et al. Fadeout in an early mathematics intervention: constraining content or preexisting differences? *Dev. Psychol.* 52, 1457–1469 (2016).
95. Protzko, J. The environment in raising early intelligence: a meta-analysis of the fadeout effect. *Intelligence* 53, 202–210 (2015).
96. Seeman, T. et al. Education, income and ethnic differences in cumulative biological risk profiles in a national sample of US adults: NHANES III (1988–1994). *Soc. Sci. Med.* 66, 72–87 (2008).
97. Ramey, C. T. & Ramey, S. L. Effective early intervention. *Ment. Retard.* 30, 337–345 (1992).
98. Bailey, D. H., Watts, T. W., Littlefield, A. K. & Geary, D. C. State and trait effects on individual differences in children’s mathematical development. *Psychol. Sci.* 25, 2017–2026 (2014).
99. Domingue, B. W., Belsky, D., Conley, D., Harris, K. M. & Boardman, J. D. Polygenic influence on educational attainment: new evidence from the national longitudinal study of adolescent to adult health. *AERA Open* 1, 1–13 (2015).
100. Kong, A. et al. The nature of nurture: effects of parental genotypes. *Science* 359, 424–428 (2018).
101. Krapohl, E. et al. Multi-polygenic score approach to trait prediction. *Mol. Psychiatry* 23, 1368–1374 (2018).
102. Bliss, C. *Social by nature: the promise and peril of sociogenomics.* (Stanford University Press, Stanford, California, 2018)
103. Galton, F. Eugenics: its definition, scope, and aims. *Am. J. Sociol.* 10, 1–25 (1904).
104. Peper, J. S., Brouwer, R. M., Boomsma, D. I., Kahn, R. S. & Hulshoff Pol, H. E. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Hum. Brain Mapp.* 28, 464–473 (2007).
105. Hill, W. D. et al. Molecular genetic contributions to social deprivation and household income in UK biobank. *Curr. Biol.* 26, 3083–3089 (2016).
106. Canli, T., Ferri, J. & Duman, E. A. Genetics of emotion regulation. *Neuroscience* 164, 43–54 (2009).
107. McLaughlin, K. A. et al. Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 112, 5637–5642 (2015).
108. Bick, J. & Nelson, C. A. Early experience and brain development. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 8, e1387 (2017).
109. Sahlberg, P. Education policies for raising student learning: The Finnish approach. *J. Educ. Policy* 22, 147–171 (2007).
110. PISA. PISA 2015 results in focus. OECD. <https://doi.org/10.1787/9789264266490-en> (2016).
111. Asbury, K. & Plomin, R. *G is for Genes: The Impact of Genetics on Education and Achievement* (Wiley Blackwell, Chichester, 2013).
112. Moore, D. S. Behavioral epigenetics. *WIREs Syst. Biol. Med.* 9, 1–8 (2016).
113. Plomin, R. & von Stumm, S. The new genetics of intelligence. *Nat. Rev. Genet.* <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.104> (2018).
114. Rimfeld, K., Kovas, Y., Dale, P. S. & Plomin, R. Pleiotropy across academic subjects at the end of compulsory education. *Sci. Rep.* 5, 11713 (2015).

شکل‌گیری جهان زنده با هم-تکاملی

اتابک روحی امینجان^{۱*} و ربابه لطیف^۲

^۱ همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

^۲ سمنان، دانشگاه سمنان، پردیس فرزنانگان

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: a.roohiaminjan@basu.ac.ir

چکیده

بعد از مه‌بانگ بزرگ و سپس تشکیل کره زمین، شرایط لازم برای پیدایش موجودات زنده بر روی کره زمین فراهم آمد. در طی زمان گونه‌های مختلف موجودات زنده تکامل یافته و روی کره زمین ظاهر شده‌اند. با افزایش تعداد گونه‌ها، برهمکنش‌های بین آنها نیز افزایش یافته است. برهمکنش‌های بین گونه‌ها، سرعت تکامل را افزایش داده و منجر به هم-تکاملی گونه‌های برهمکنش‌کننده با هم شده است. بخش بسیار زیادی از تکامل مربوط به هم-تکاملی گونه‌ها با یکدیگر است. به تازگی مشخص شده است که هم-تکاملی بسیار فراگیرتر، پویاتر و گسترده‌تر از آن چیزی است که در گذشته تصور می‌شد. چهار نکته اساسی در مورد هم-تکاملی موجودات زنده وجود دارد: موجودات زنده پیچیده برای زنده ماندن و تولیدمثل به برهمکنش‌های متقابل نیاز دارند؛ اکوسیستم‌های غنی از گونه‌ها بر پایه برهمکنش‌های متقابل ساخته شده‌اند؛ هم-تکاملی به شکل‌های مختلف انجام می‌شود و نتایج زیست‌محیطی متفاوتی را ایجاد می‌کند؛ و برهمکنش‌های بین گونه‌ای به صورت موزاییک‌های جغرافیایی سرنوشت هم-تکاملی را مشخص می‌کند. فعالیت‌های انسانی شامل پاره پاره کردن زیستگاه‌ها، شکار و صید بیش از حد، ترجیح دادن یک گونه به گونه دیگر، وارد کردن گونه‌های غیربومی به اکوسیستم‌های آسیب‌پذیر و ...، اغلب با تغییر ماهیت و شدت برهمکنش‌های بین گونه‌ای، روند هم-تکاملی را مختل می‌کند.

کلیدواژگان: ابرجمعیت، مسابقه تسلیحاتی، موزائیک جغرافیایی هم-تکاملی، هم-تکاملی دوتایی، هم-تکاملی منتشر

مقدمه

هم-تکاملی (coevolution) به تکامل مشترک دو یا چند گونه یا ژنگان^۱ به دلیل برهمکنش بین آنها اشاره دارد. این برهمکنش‌ها شامل رقابت بین گونه‌ای، همبازی و برهمکنش‌های بین «مصرف‌کنندگان» و «مصرف‌شوندگان» (شامل روابط شکارچی/طعمه، گیاهخوار/گیاه و انگل/میزبان) و همچنین برهمکنش‌های دیگر مانند تقلید (mimicry) است. هم-تکاملی تأثیرات عمیقی بر گوناگونی موجودات زنده و تکامل ویژگی‌های آنها داشته است (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی، فرآیند تکامل متقابل است که بین جفت گونه‌ها یا در میان گروه‌های گونه‌ای هنگام برهمکنش آنها با یکدیگر اتفاق می‌افتد. فعالیت‌های حیاتی هر گونه‌ای که در برهمکنش‌ها شرکت دارد، بر گونه‌های دیگر فشار انتخابی وارد می‌کند. به عنوان مثال، در یک رابطه برهمکنشی شکارچی-طعمه، ظهور طعمه با سرعت فرار بیشتر می‌تواند بر گونه شکارچی فشار انتخابی وارد کند. بنابراین، فقط افراد

بعد از مه‌بانگ بزرگ (Big Bang) در جهان هستی در حدود ۱۳/۷ میلیارد سال پیش، به تدریج ماده از انرژی به وجود آمد. اتم‌ها و مولکول‌های تشکیل شده به تدریج به هم پیوستند و ستاره‌ها و سیاره‌ها را به وجود آوردند. منظومه شمسی که شامل کره زمین می‌باشد در حدود ۴/۵۵ میلیارد سال پیش تشکیل شد. کره زمین در ابتدای پیدایش حالت مذاب داشته است ولی با گذر زمان سرد شده و حالت جامد پیدا کرده است. به تدریج روی کره زمین شرایط لازم برای پیدایش موجودات زنده ایجاد می‌شود. در طی زمان گونه‌های مختلف موجودات زنده تکامل یافته و روی کره زمین ظاهر شده‌اند. با افزایش تعداد گونه‌ها، برهمکنش‌های بین آنها نیز افزایش یافته است. برهمکنش‌های بین گونه‌ها، سرعت تکامل را افزایش داده و منجر به هم-تکاملی گونه‌های برهمکنش‌کننده با هم شده است. در نهایت هم-تکاملی باعث شکل‌گیری ساختار کنونی حیات روی کره زمین شده است (Broecker, 2012).

¹ genome

چنانچه پاسخ‌های تکاملی دو گونه به یکدیگر تأثیری روی برهمکنش آنها با سایر گونه‌ها نداشته باشد، به چنین تغییراتی هم-تکاملی گونه‌ای (specific coevolution) یا هم-تکاملی دوتایی (pairwise) گفته می‌شود. هم-تکاملی منتشر (diffuse coevolution) یا صنفی (guild coevolution) زمانی اتفاق می‌افتد که تغییر ژنتیکی حداقل در یک گونه روی برهمکنش آن با دو یا چند گونه دیگر تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، ژنوتیپ‌هایی از خیار که میزان بالای از ماده شیمیایی کوکوروبیتاسین را تولید می‌کنند باعث افزایش مقاومت در برابر کنه‌ها و در عین حال باعث جلب بیشتر سوسک‌های خیار می‌شوند؛ این مثال موردی از همبستگی منفی ژنتیکی با مقاومت گیاه در برابر افت است. حمله شپشک‌ها به گیاهان سماق باعث می‌شود که این گیاهان بیشتر در معرض حمله سوسک‌های شاخک‌دراز ساقه‌خوار قرار بگیرند اما هرچه مقاومت در برابر شپشک‌ها بیشتر باشد حمله سوسک‌های شاخک‌دراز نیز کمتر می‌شود (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی باعث سازماندهی جوامع زیستی می‌شود. این سازماندهی می‌تواند به روابط بسیار تخصصی در بین گونه‌ها، مانند روابط بین گرده‌افشان‌ها و گیاهان، بین شکارچیان و شکارها، بین انگل‌ها و میزبان‌ها و ... منجر شود. همچنین ممکن است باعث تکامل گونه‌های جدید در مواردی شود که جمعیت‌های یگانه از ابرجمعیت‌های (metapopulations) در حال برهمکنش، برای مدت طولانی جدا باشند (Thompson and Rafferty, 2020).

چگونگی برهمکنش بین گونه‌ها نه تنها به ماهیت ژنتیکی کنونی گونه‌های درگیر بستگی دارد بلکه به جهش‌های جدید، ویژگی‌های جمعیتی هر گونه و ترکیب جامعه در حال برهمکنش نیز بستگی دارد. در شرایط اکولوژیک خاص (مانند برهمکنش‌های خاص شکارچی-شکار یا روابط خاص بین رقیب‌ها برای به دست آوردن یک منبع)، یک برهمکنش ستیزگرانه (antagonistic interaction) می‌تواند برای افزایش ستیز (antagonism) در بین دو گونه تکامل پیدا کند. در فرآیندی شبیه به مسابقه تسلیحاتی (arms race)، گونه‌ها روش‌های دفاع و حمله را به دست می‌آورند. در شرایط اکولوژیک دیگر (مانند برهمکنش‌های خاص انگل-میزبان)، ممکن است ستیز کاهش یابد (Thompson and Rafferty, 2020).

علاوه بر برهمکنش‌های ستیزانه، هم‌تکاملی با وجود

با سرعت دوندگی بالا از جمعیت شکارچی یا افرادی که سازگاری‌هایی را برای گرفتن طعمه با روش‌های دیگر دارند، می‌تواند زنده بمانند و ژن‌های خود را به نسل بعدی منتقل کند (Thompson and Rafferty, 2020). بسیاری از جنبه‌های تکامل، شامل برهمکنش‌های انگل‌ها و میزبان‌ها، شکار و شکارچی، رقابت کنندگان و همیارها، از نوع هم-تکاملی است. گونه‌های برهمکنش‌کننده، انتخاب را بر یکدیگر تحمیل می‌کنند و به طور پیوسته ویژگی‌های یکدیگر و تاریخچه حیات را تغییر می‌دهند. این روند تغییرات تکاملی متقابل که توسط انتخاب طبیعی ایجاد می‌شود، شبکه حیات را شکل داده و در نتیجه جهانی را به وجود آورده است که نه تنها میلیون‌ها گونه را دربر دارد بلکه ده‌ها میلیون برهمکنش بین گونه‌ای را نیز شامل می‌شود. هم‌تکاملی شبکه حیات را شکل می‌دهد (Thompson, 2010).

هم-تکاملی به چندین فرآیند اشاره دارد. یکی از اشکال هم-تکاملی، گونه‌زایی هماهنگ (cospeciation) یا انشعاب هماهنگ گونه‌های برهمکنش‌کننده (مانند میزبان و انگل) است. هر جا این اتفاق افتاده باشد، تبارزایی (phylogeny) مشابه برای کلادهای میزبان و انگل (یا مسیرهای تکاملی) وجود خواهد داشت. گونه‌زایی هماهنگ می‌تواند ناشی از برهمکنش بین گونه‌ها باشد یا ممکن است ناشی از تاریخ مشترک جدایی جغرافیایی باشد، با این فرض که واگرایی و جدایی تولیدمثلی با سرعت مشابهی در هر دو گروه تکامل یابد. همسانی دو تبارزایی نشان دهنده تاریخ طولانی برهمکنش و فرصت سازگاری دوطرفه است. تغییر میزبان (host switching) را می‌توان از الگوهای ناهماهنگ تبارزایی میزبان و همزیست استنباط کرد. گونه‌زایی هماهنگ و تغییر میزبان در حشرات گیاهخوار، باکتری‌های همزیست و انگل‌ها دیده شده است. به عنوان مثال، به نظر می‌رسد که شپش‌های مرتبط با موش‌های کیسه‌دار (gopher) و برخی از پرندگان دریایی تا حد قابل توجهی به صورت هماهنگ با هم، گونه‌زایی کرده‌اند و باکتری‌های درون‌زیست و همیار (Buchnera) تبارزایی هماهنگی با شته‌های میزبان‌شان دارند (Futuyma, 2009).

در اغلب موارد، هم-تکاملی به تغییرات ژنتیکی در ویژگی‌های گونه‌های برهمکنش‌کننده اشاره دارد که به صورت دوطرفه به یکدیگر فشار تکاملی وارد می‌کنند - یعنی سازگاری متقابل نسب به یکدیگر به دست می‌آورند.

آنها به جای ورود به داخل گل، با بریدن سایر قسمت‌های گیاه تقلب می‌کنند (Thompson and Rafferty, 2020).

در موارد دیگر، رفتار یا شکل ظاهری چندین گونه ممکن است برای تقویت محافظت همپارانه آنها همگرا شود (تقلید مولرین Mullerian mimicry). در تقلید مولرین، دو یا چند جاندار نامطبوع یا خطرناک غیرخویشاوند، سیستم‌های هشداردهنده مشابه دارند. به عنوان مثال، چندین گونه از پروانه‌های جنس *Heliconius* که برای شکارچیان خوشمزه نیستند، با ظاهری شبیه به یکدیگر تکامل یافته‌اند (شکل ۲). علاوه بر این، ممکن است یک گونه طوری تکامل پیدا کند که رفتار یا شکل ظاهری گونه دیگر (گونه مدل) را تقلید کند تا از حفاظت‌های گونه مدل بهره‌برداری کند (تقلید باتسین Batesian mimicry). در تقلید باتسین، سیستم هشدار دهنده یک جاندار نامطبوع یا خطرناک (مدل)، توسط یک جاندار بی‌ضرر (مقلد) تقلید می‌شود. مقلد از مزایای حفاظتی مدل برخوردار می‌شود زیرا شکارچیان آن را با مدل اشتباه می‌گیرند. این استراتژی تکاملی برای مارهای غیرسمی سودمند بوده است، نظیر تقلید رنگ در شاه مار قرمز (*Lampropeltis triangulum elapsoides*) غیرسمی از مارهای مرجانی سمی (Thompson and Rafferty, 2020) (شکل ۳).



شکل ۲- تقلید مولرین: پروانه‌ها؛ پروانه‌های *Heliconius* تقلید مولرین را نشان می‌دهند، شکلی از تقلید که در آن یک یا چند گونه سیستم‌های هشدارتی تقریباً مشابهی را نشان می‌دهند. در این مورد، الگوی بال و رنگ آمیزی در بین گونه‌ها بسیار شبیه به نظر می‌رسد (Encyclopedia Britannica, 2022a).

برهمکنش‌های دیگر نیز اتفاق می‌افتد. برهمکنش‌ها یا با خصوصیات درون گروه‌های تشکیل شده از گونه‌های غیرخویشاوند ممکن است همگرا شوند و به گونه‌های مختلف اجازه دهند تا از منابع ارزشمند بهره‌برداری کنند یا از افزایش حفاظت برخوردار می‌شوند. هنگامی که یک برهمکنش بین دو گونه تکامل می‌یابد، دیگر گونه‌های جامعه ممکن است صفاتی شبیه به صفات گونه‌های درگیر در برهمکنش پیدا کنند، که نتیجه آن ورود گونه‌های جدید به برهمکنش خواهد بود. این نوع از همگرایی گونه‌ها به طور معمول در تکامل برهمکنش‌های همپارانه (mutualistic interactions)، شامل روابط بین گرده‌افشان‌ها (مانند زنبورها) و گیاهان و روابط بین مهره‌داران (مانند پرندگان و خفاش‌ها) و میوه‌ها، اتفاق افتاده است (Thompson and Rafferty, 2020).

برخی از گونه‌هایی که وارد برهمکنش‌های همپارانه می‌شوند، تبدیل به همیار (mutualist) می‌شوند و از این رابطه سود می‌برند، در حالی که برخی دیگر از گونه‌ها تبدیل به فریبکار (cheater) شده و از رابطه سوء استفاده می‌کنند. در بسیاری از برهمکنش‌های بین زنبورهای گرده‌افشان و گیاهان، زنبورها شهد را از اندام‌های تولیدمثلی گیاه جمع‌آوری می‌کنند و اغلب در این فرآیند، گرده به بدنشان می‌چسبد. وقتی زنبورها به طرف فرد دیگری از همان گونه گیاهی پرواز می‌کنند، ممکن است با قرارگیری گرده روی کلاله، گیاه را بارور کنند. در مقابل، برخی از زنبورهای پشمالو (bumblebees)، نظیر گونه *Bombus terrestris*، شهد را از گیاه به دست می‌آورند بدون اینکه گرده را منتقل کنند (شکل ۱).



شکل ۱- زنبور پشمالوی *Bombus terrestris* در حال شهدخواری از بافت گیاه میزبان (Thompson and Rafferty, 2020).



شکل ۳- تقلید باتسین: مارهای مرجانی؛ مار مرجانی سمی شرقی (*Micrurus fulvius*) (سمت چپ)، شاه مار غیرسمی (*Lampropeltis polyzona*) (سمت راست)، و مار مرجانی کاذب نیمه سمی با نیش خفگی (*Oxyrhopus*) (پایین) (Encyclopedia Britannica, 2022b).

نتیجه هم-تکاملی با سایر گونه‌ها متنوع شده باشند (Lake, 2009). در طول تاریخ حیات، انتخاب طبیعی بارها و بارها به افرادی که از کل ژنگان‌های سایر گونه‌ها برای زنده ماندن و تولیدمثل بهره‌برداری می‌کنند، شانس بیشتری داده است (جدول ۱) (Thompson, 2010).

میتوکندری واضح‌ترین مثال است. همه موجودات زنده پیچیده برای تولید انرژی در سلول‌های خود به میتوکندری وابسته هستند. شواهد محکمی وجود دارد که میتوکندری از هم-تکاملی باکتری‌های باستانی با یوکاریوت‌های اولیه تکامل یافته است (Cavalier-Smith, 2009). رابطه میتوکندری و میزبان آن سرانجام به قدری زیاد و عمیق شده است که میتوکندری به عنوان گونه باکتری در نظر گرفته نمی‌شود. بلکه، از آن با عنوان اندامک نام می‌برند (Thompson, 2010). گیاهان از نظر ژنتیکی حتی پیچیده‌تر هستند، زیرا بیشتر گیاهان به سه ژنگان هم-تکامل یافته نیاز دارند: یک ژنگان هسته‌ای، یک ژنگان میتوکندریایی و یک ژنگان کلروپلاست که از سیانوباکتری‌ها تکامل یافته و اکنون فتوسنتز را در گیاهان انجام می‌دهد (Archibald, 2009). از این رو، گیاهان، حداقل یک مجموعه هم-تکامل یافته چند گونه‌ای از سه گونه قدیمی هستند (Thompson, 2010).

تعداد اندکی از گیاهان و جانوران وابستگی خودشان را به برهمکنش‌های میان گونه‌ای قطع کرده‌اند اما بیشتر آنها برای زنده ماندن و تولیدمثل در طبیعت به چندین ژنگان دیگر نیاز دارند. اکثر گونه‌های گیاهی بدون قارچ‌های میکوریزی متصل به ریشه‌هایشان که به جذب مواد مغذی کمک می‌کنند

هم-تکاملی یک فرآیند پیچیده است که در بسیاری از سطوح بیوسفر رخ می‌دهد. هم-تکاملی ممکن است در شرایطی ظاهر شود که یک گونه با چند گونه دیگر برهمکنش نزدیک داشته باشد، مانند برهمکنش بین کوکوی اروپایی یا کوکوی معمولی (*Cuculus canorus*) و گونه‌های میزبان آن (شکل ۴)؛ یا ممکن است شامل بسیاری از گونه‌ها باشد، مانند روابط بین گیاهان میوه‌دار و پرندگان؛ همچنین ممکن است در بین بعضی از زیرگروه‌های یک گونه اتفاق بیفتد (Thompson and Rafferty, 2020).



شکل ۴- پرنده میزبان در حال پرورش جوجه کوکوی معمولی (*Cuculus canorus*) (Newson, 2022).

نیاز موجودات زنده پیچیده برای زنده ماندن و تولیدمثل به برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی

همه موجودات زنده پیچیده نتیجه هم-تکاملی بین دو یا چند گونه هستند. شواهد بسیاری وجود دارد که حتی ساده‌ترین موجودات تک‌سلولی نیز ممکن است به طور مستقیم در

انتخاب طبیعی است که به طور مستقیم به آن دسته از افرادی که می‌توانند از کل ماده ژنتیکی گونه‌های دیگر بهره‌برداری کنند، برتری می‌بخشد. تولیدمثل گیاه واضح‌ترین مورد در این زمینه است، زیرا عمل جفت‌گیری در گیاهان اغلب به گونه‌های دیگر نیاز دارد. گیاهان با استفاده از جانوران به عنوان گرده‌افشان، حرکت گامت‌های خود را از فردی به فرد دیگر برون‌سپاری کرده‌اند. به طور کلی، زندگی روی زمین بدون توانایی موجودات زنده برای تکامل با انتخاب گونه‌های دیگر و ایجاد مشارکت‌های هم-تکاملی، بسیار متفاوت با وضعیت کنونی می‌بود (Thompson, 2010).

شکل‌گیری اکوسیستم‌های غنی از

گونه‌ها براساس برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی

در هنگام توصیف سازماندهی جوامع زیستی، اغلب بر رقابت و شکارگری تمرکز می‌شود و شاید زندگی انگلی و تنها چند مورد همیاری مانند گرده‌افشانی ذکر شود. این موضوع باعث ایجاد این تصور می‌شود که جوامع زیستی به طور عمده شامل روابط ستیزانه در میان گونه‌ها و تعدادی نیز برهمکنش‌های حاشیه‌ای هستند. این دیدگاه به طور کامل یکی از اساسی‌ترین واقعیت‌های زیست‌شناسی را نادیده می‌گیرد: برهمکنش‌های قوی حاصل از هم-تکاملی، اغلب همیاری، پایه همه اکوسیستم‌های غنی از گونه‌ها را تشکیل می‌دهند. بدون این برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی، اکوسیستم‌های بسیار متنوع بلافاصله فرو می‌ریزند (Thompson, 2010).

در جوامع خشکی، بیشتر سازمان‌یابی‌ها به وسیله همزیستی‌های حاصل از هم-تکاملی، در زیر زمین و نزدیک به سطح اتفاق می‌افتد. گل‌سنگ‌ها، حاصل از برهمکنش‌های ناشی از هم-تکاملی قارچ‌ها با جلبک‌ها، بخش مهمی از توالی اولیه در بسیاری از اکوسیستم‌ها هستند. میکوریزها، که حاصل از برهمکنش‌های ناشی از هم-تکاملی قارچ‌ها با گیاهان هستند، در ریشه اکثر گیاهان ایجاد می‌شوند و بر تغذیه و رشد گیاه تأثیر می‌گذارند. ریزوبیوم‌ها، که حاصل از برهمکنش‌های ناشی از هم-تکاملی باکتری‌ها با گیاهان هستند، در ریشه حبوبات و برخی گیاهان دیگر ایجاد می‌شوند و نیتروژن را تثبیت می‌کنند که برای رشد گیاه در دسترس قرار می‌گیرد. اگرچه این برهمکنش‌ها اغلب

یا بدون گرده‌افشان‌هایی که به تولیدمثل آنها کمک می‌کنند، به سرعت در طبیعت منقرض می‌شوند. جانوران معمولاً به مجموعه‌ای از همزیستی‌های روده برای کمک به تغذیه متکی هستند (Thompson, 2010).

جدول ۱- برخی از برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی که برای تنوع بخشیدن به شبکه حیات بسیار مهم بوده‌اند (Thompson, 2010).

مثال	تاکسون ۱	تاکسون ۲	پیامدهای اکولوژیکی
بقا و رشد			
میتوکندری‌ها	یوکاریوت‌ها	باکتری‌ها	انرژی سلولی
کلروپلاست‌ها	یوکاریوت‌ها	سیانوباکتری‌ها	فتوسنتز
صخره‌های مرجانی	مرجان‌های دریایی	داینو فلاژله‌ها	فتوسنتز
گل‌سنگ‌ها	قارچ‌ها	سبز/ سیانوباکتری‌ها	تغذیه
میکوریزها	گیاهان	قارچ‌ها	تغذیه گیاه
ریزوبیوم‌ها	گیاهان	باکتری‌ها	تثبیت نیتروژن در خاک
همزیستی‌های روده	جانوران	باکتری‌ها	هضم غذا در جانور
همزیستی‌های روده	موریانه‌ها	آغازیان / جانوری / باکتری‌ها	توانایی هضم سلولز
باغ‌های قارچ	مورچه‌ها	قارچ‌ها	کشاورزی توسط مورچه‌ها
همزیستی شیمیایی	باکتری‌ها	بی‌مهرگان	مسکونی شدن دودکش‌های مناطق عمیق دریا
رقابت	بسیاری از تاکسون‌ها	بسیاری از تاکسون‌ها	تنوع اکولوژیک
تولیدمثل			
گرده‌افشانی	گیاهان	جانوران	تولیدمثل جنسی در گیاهان
پراکنش بذر	گیاهان	جانوران	تولیدمثل جنسی در گیاهان
زندگی انگلی	میزبان‌ها	انگل‌ها	انتخاب برای تولیدمثل جنسی

بنابراین، انتخاب طبیعی، گونه‌ها را به شیوه‌ای کلی با «محیط محلی» آنها سازش نمی‌دهد. بیشتر تکامل ناشی از نوعی از

موجودات زنده فراهم کرده است، در نتیجه باعث تنوع بیشتر حیات می‌شود. روند هم-تکاملی باعث ایجاد تنوع چشمگیر از حیات و شیوه زندگی در زمین شده است و بعد از هر دوره از انقراض توده‌ای (mass extinction) در طول تاریخ زمین دوباره شکوفا شده است (Thompson, 2010).

هم-تکاملی اشکال مختلفی دارد و منجر به گوناگونی زیستی می‌شود

انواع گوناگون شیوه زندگی که امروزه در همه جوامع زیستی دیده می‌شود از گوناگونی فرآیند هم-تکاملی ناشی شده است. همان‌طور که شکل‌ها یا جهت‌های تغییر مختلف برای تکامل وجود دارد، برای هم-تکاملی هم شکل‌ها و جهت‌های تغییر متفاوتی وجود دارد. با مطالعات گسترده برهمکنش‌ها در دهه‌های اخیر، مشخص شده است که فرآیند هم-تکاملی دارای اشکال قابل شناسایی متعددی است (جدول ۲). شدیدترین شکل هم-تکاملی ستیزانه، تشدید هم-تکاملی (coevolutionary escalation) است که باعث ایجاد «رقابت تسلیحاتی» بین شکار و شکارچی می‌شود. انتخاب به نفع افرادی است که نسبت به سایر افراد نسبت بیشتری از انرژی را به دفاع یا ضد دفاع اختصاص می‌دهند. روند هم-تکاملی ادامه می‌یابد تا زمانی که توسط سایر الزامات، مانند نیاز به رقابت با سایر گونه‌ها، یافتن جفت یا پرورش فرزندان متوقف شود. اینکه چگونه انتخاب طبیعی باعث ایجاد تعادل بین همه این تقاضاهای متناقض می‌شود، در محیط‌های مختلف، متفاوت است و منجر به ایجاد الگوهای پیچیده جغرافیایی در سطح دفاع و ضد دفاع در گونه‌های برهمکنش‌کننده می‌شود (Hanifin et al., 2008). در مقیاس‌های زمانی طولانی‌تر زمین‌شناسی، این رقابت‌های تسلیحاتی هم-تکاملی منجر به ایجاد برخی از گوناگونی‌های زیستی شده است (Segraves, 2010).

برهمکنش‌های ستیزانه نیز به روش‌های ظریف‌تری با هم تکامل پیدا می‌کنند. انگل‌ها و میزبان‌ها اغلب با انتخاب فرم‌های ژنتیکی نادر با هم تکامل می‌یابند (Lively, 2010). انگل‌های محلی اغلب با فرم‌های نادر ژنتیکی جمعیت میزبان محلی خود سازگار نمی‌شوند.

همیارانه هستند، اما تحت برخی شرایط محیطی نیز می‌توانند ستیزانه باشند و در نتیجه روابط پیچیده هم-تکاملی را در این گونه‌ها در پایه شبکه غذایی ایجاد کنند (Piculell et al., 2008).

به طور مشابه، برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی، بنیان شبکه‌های غذایی اقیانوسی را تشکیل می‌دهد. بسیاری از گوناگونی‌های زیستی در اقیانوس‌ها در اطراف مرجان‌های تولیدکننده صخره‌های مرجانی تشکیل شده است که با داینوفلاژله‌ها رابطه همیارانه دارند. در حقیقت، بحرانی‌تر شدن موضوع زیست محیطی سفید شدن مرجان‌ها در بسیاری از صخره‌های مرجانی نتیجه از بین رفتن این داینوفلاژله‌ها و در نتیجه مرگ مرجان‌هاست (Weis, 2008).

در اقیانوس آزاد، جوامع پلانکتونی در پایه شبکه غذایی به برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی در میان گونه‌های کوچک که به تازگی به طور دقیق مورد مطالعه قرار گرفته است وابسته‌اند. سیانوباکتری‌های جنس *Prochlorococcus* یکی از موجودات مهم فتوسنتزکننده در اقیانوس آزاد هستند و براساس برخی از برآوردها فراوان‌ترین موجودات فتوسنتزکننده روی زمین هستند. ژن‌های مسئول فتوسنتز در این گونه‌ها شواهدی از انتقال مکرر بین ژنگان سیانوباکتری و ژنگان ویروس‌های همزیست با آنها را نشان می‌دهند (Lindell et al., 2004, 2007). نتیجه این امر توزیع پیچیده ژن‌های فتوسنتزی در میان این میزبان‌های مهم از نظر اکولوژی و در حال تکامل با ویروس‌ها می‌باشد (Sharon et al., 2009).

در مناطق بسیار عمیق اقیانوس که هرگز نور خورشید به آنجا نمی‌رسد، جوامع به طور مستقیم براساس نوع دیگری از برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی ساخته شده‌اند. هنگامی که دودکش‌های اعماق دریا، گوگرد و متان را به داخل آب می‌ریزند، این مواد شیمیایی توسط گونه‌های میکروبی تخصص یافته که همزیست با نرم‌تنان دوکفه‌ای، میگو، شکم‌پایان، پرتاران و کرم‌های لوله‌زی هستند، به انرژی قابل استفاده تبدیل می‌شوند. این گونه‌ها پایه شبکه حیات پیرامون این دودکش‌ها را تشکیل می‌دهند (Nakagawa and Takai, 2008).

تقریباً در همه جای کره زمین، برهمکنش‌های حاصل از هم-تکاملی امکان بهره‌برداری از محیط‌های جدید را برای

جدول ۲- روش‌های مختلفی که در آن جمعیت‌های محلی گونه‌ها با هم تکامل می‌یابند (Thompson, 2010).

نوع برهمکنش	نوع هم-تکاملی	نوع انتخاب طبیعی
همیاری	هم-تکاملی کننده	کامل جهت‌دار، تثبیت کننده
همیاری	هم-تکاملی کننده	همگرا جهت‌دار، تثبیت کننده
ستیز غذایی	هم-تکاملی کننده	تشدید جهت‌دار
ستیز غذایی	هم-تکاملی شکل‌ساز	چند نوسانی
ستیز غذایی	هم-تکاملی متناوب	نوسانی
رقابت	هم-تکاملی کننده	جابجا جهت‌دار
ستیز غذایی	ستیز ضعیف شده	جهت‌دار

در نتیجه، این فرم‌های ژنتیکی نادر نسبت به میزبان‌های معمول‌تر ژنتیکی، بقاء یا تولیدمثل بیشتری دارند. همراه با افزایش فرم نادر میزبان در جمعیت، انتخاب طبیعی به نفع فرم‌هایی ژنتیکی از انگل عمل می‌کند که قادر به حمله به فرم در حال افزایش میزبان باشد. در طی زمان، انتخاب در جمعیت‌های میزبان و انگل نوسان می‌کند و در ابتدا یکی و سپس شکل ژنتیکی دیگری از میزبان و انگل را ترجیح می‌دهد. سرانجام، جمعیت‌های میزبان و انگل فرم‌های ژنتیکی متعددی را انباشه می‌کنند (یعنی به طور فزاینده چند شکل می‌شوند). تکامل تولیدمثل جنسی ممکن است نتیجه این شکل متداول هم-تکاملی باشد (Lively, 2010). برخلاف ماده‌های غیرجنسی، یک ماده جنسی فرزندان تولید می‌کند که از نظر ژنتیکی با او متفاوت باشند و یک یا چند فرد از آن فرزندان ممکن است از نظر ژنتیکی نادر باشند که تا حدودی در برابر حمله انگل‌های محلی مصون بمانند (Thompson, 2010).

علی‌رغم تصور اشتباه رایج، هم-تکاملی نیازی به همزیستی پایدار گونه‌ها ندارد و نیازی به افزایش هماهنگی متقابل ندارد. انگل‌ها می‌توانند تکامل پیدا کنند و توانایی بیماری‌زایی بیشتر یا کمتری را به دست آورند که بستگی به تاریخچه زندگی آنها دارد. سازگاری داروینی (Darwinian)

(fitness) ژنوتیپ انگل با میانگین موفقیت تولیدمثلی یک فرد از آن ژنوتیپ اندازه‌گیری می‌شود. بهره‌برداری بیشتر از میزبان، اگر چه شانس زنده‌مانی انگل را کاهش می‌دهد، اما اغلب موفقیت تولیدمثلی انگل یا زادگان آن را افزایش می‌دهد تا زمانی که انگل یا فرزندان آن بتوانند قبل از مرگ میزبان فعلی به میزبان جدید فرار کنند. تکامل انگل، براساس انتخاب فردی (individual selection)، ممکن است منجر به کشندگی بالا شود که نتیجه آن از بین رفتن جمعیت میزبان خواهد بود. انقراض جمعیت میزبان، سازگاری نسبی ژنوتیپ‌های انگلی را تغییر نمی‌دهد و بنابراین برای کاهش بیماری‌زایی عمل نمی‌کند. با این حال، انتخاب گروه (group selection) ممکن است باعث ایجاد بیماری‌زایی کمتر شود. اگر انگل‌های با قدرت بیماری‌زایی بیشتر نسبت به جمعیت‌های کم خطرتر باعث انقراض بیشتر شوند، ممکن است گونه انگل برای بیماری‌زایی کمتر تکامل یابد. اگرچه انتخاب فردی در اکثر گونه‌ها از انتخاب گروهی قوی‌تر است، اما ساختار جمعیت برخی از انگل‌ها می‌تواند فرصتی را برای انتخاب گروه ایجاد کند که بر تکامل آنها تأثیر بگذارد (Futuyma, 2009).

فرآیند مشابهی از انتخاب نوسانی، به نام تناوب هم-تکاملی، ممکن است هنگامی اتفاق بیفتد که چندین شکار (یا میزبان) با یک یا چند شکارچی (یا انگل) تکامل پیدا کنند (Thompson, 2006). در این حالت از هم-تکاملی چند گونه‌ای، یک گونه شکارچی با گذشت زمان از نظر ژنتیکی برای ترجیح نسبت به گونه‌های خاص شکار تغییر می‌کند و قدرت دفاعی گونه‌های شکار با گذشت زمان به طور ژنتیکی نوسان می‌کند. در طی این فرآیند، انتخاب طبیعی شکارچیان را برتری می‌دهد که به گونه شکار محلی با کمترین سطح دفاع حمله می‌کنند. این امر باعث افزایش دفاع در جمعیت شکارهایی می‌شود که مورد حمله شدید قرار گرفته‌اند که نتیجه آن تغییر شکل ژنتیکی شکارچی است تا به سایر گونه‌های میزبان با دفاع کمتر حمله کند. در طی دوره‌های طولانی مدت، ترجیحات مبتنی بر ژنتیک برای میزبان به طور پیوسته در هر جمعیت شکارچی تغییر می‌کند و سطح دفاع در هر گونه شکار به طور مداوم کم و زیاد می‌شود. این شکل از انتخاب، توانایی ایجاد گروه‌های هم-تکامل از شکارچیان و شکارها را، با ترکیبات متفاوتی از گونه‌های برهمکنش کننده در زمان‌های مختلف در تاریخ

برخی از برهمکنش‌های ستیزانه حتی ممکن است برای کاهش ستیز در شرایط اکولوژیکی خاص تکامل یابند. دهه‌ها پیش، تصور می‌شد که انگل‌ها و میزبان‌ها به تدریج با هم تکامل پیدا می‌کنند تا به سطوح پایین‌تری از ستیز برسند، اما اکنون مشخص شده است که این فرآیند در شرایط خاصی رخ می‌دهد. اگر یک انگل فقط با انتقال مستقیم از میزبان ماده به فرزندانش گسترش یابد، انتخاب طبیعی به نفع اشکال کمتر بیماری‌زای انگل عمل خواهد کرد - یعنی ستیز کاهش خواهد یافت. دلیل این امر آن است که انگل‌های کمتر بیماری‌زا پیش از توانایی تولیدمثل، میزبان را نمی‌کشند و انگل می‌تواند فرزندان خود را به فرزندان میزبان منتقل کند. اگر، انگل‌ها از طریق شیوع عفونی (به عنوان مثال، توسط یک عطسه میزبان روی دیگری) گسترش یابند، در این صورت انتخاب طبیعی اغلب به نفع اشکال بیماری‌زای انگل عمل می‌کند. این انگل‌ها نسخه‌های زیادی از خود را با هزینه میزبان تولید می‌کنند و سپس به سرعت به میزبانان جدید گسترش می‌یابند. از این رو، انگل‌ها می‌توانند برای بیماری‌زایی کمتر یا بیشتر تکامل پیدا کنند که تا حدی به نحوه گسترش آنها از یک میزبان به میزبان دیگر بستگی دارد (Thompson, 2010).

پژوهش‌ها در ارتباط با تکامل بیماری‌زایی انگل‌ها، نشان داده است که عوامل دیگری علاوه بر نحوه انتقال انگل می‌توانند بر تکامل بیماری‌زایی تأثیر بگذارند. این موارد شامل میزان آلودگی میزبان توسط سایر انگل‌ها، میانگین زمان بین آلودگی و انتقال به میزبان بعدی و نحوه عملکرد انتخاب روی میزبان می‌باشد (Alizon et al., 2009).

در نقطه مقابل برهمکنش‌های ستیزانه، گونه‌های همیار باعث افزایش سازگاری داروینی برای یکدیگر می‌شوند، اما این کار را با بهره‌برداری متقابل از یکدیگر انجام می‌دهند. در حالت‌های شدید همیاری، یک جفت گونه برهمکنش‌کننده، مانند همزیست دستگاه گوارش و میزبان آن، ممکن است طوری با هم تکامل پیدا کنند که مکمل یکدیگر بشوند و به معنای واقعی کلمه بدون یکدیگر زنده نمانند. این حالت به طور معمول در برهمکنش‌های همیارانه‌ای وجود دارد که در آن همزیست‌ها در داخل بدن میزبان زندگی می‌کنند و به طور مستقیم به فرزندان میزبان منتقل می‌شوند (Moran et al., 2008).

تکامل، دارد (Nuismer and Thompson, 2006). در یکی از مقالات مهم در مورد هم-تکاملی، Ehrlich و Raven در سال ۱۹۶۴ آنچه را که از آن به بعد «فرار و انشعاب» هم-تکاملی (escape and radiate) نامیده می‌شود، معرفی کردند - فرآیندی که در آن تغییرات تکاملی برهمکنش‌های زیست محیطی بین گونه‌ها را به طور موقت کاهش یا حذف می‌کند. با استفاده از این مفهوم در مورد گیاهان و حشرات گیاهخوار، این پژوهشگران اظهار کردند که در پاسخ به انتخاب گیاهخواران، یک گونه گیاهی ممکن است مکانیسم‌های دفاعی جدید به دست آورد که باعث می‌شود بتواند از گیاهخواری فرار کرده، سپس با گونه‌زایی باعث ایجاد کلادی از گونه‌های مقاوم شود. بعد از آن، یک یا چند گونه از گیاهخواران به روش انشعاب سازشی با مکانیسم‌های دفاعی این گیاهان سازگار می‌شوند و از این کلاد گیاهی تغذیه می‌کنند. در این سناریو، تنوع تکاملی گیاهخواران و گیاهان توسط برهمکنش‌های آنها افزایش می‌یابد (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی در رقابت، با سایر اشکال روابط ستیزانه متفاوت است، زیرا این برهمکنش برای سازگاری هر دو گونه مضر است. بنابراین فشار انتخاب هم-تکاملی بر روی رقیب‌ها به نفع افرادی است که ویژگی‌های آنها در هنگام استفاده از منابع محدود، باعث ایجاد رقابت کمتر با گونه‌های دیگر می‌شود. ویژگی‌های این گونه‌های رقیب در اکوسیستم‌های محل رقابت جابجا می‌شوند. از این رو، با مطالعه چندین جمعیت از گونه‌های بالقوه رقیب، می‌توان سرخ‌هایی را برای هم-تکاملی از طریق جابجایی صفات یافت. شواهد اولیه مربوط به رقابت از مشاهداتی به دست می‌آیند که نشان می‌دهند تفاوت صفات گونه‌ها در مناطقی که به طور مشترک با هم حضور دارند بیشتر از مناطقی است که فقط یکی از گونه‌ها وجود دارد یا تفاوت صفات از نظر جغرافیایی براساس ترکیب گونه‌ای قابل پیش‌بینی است (Schluter, 2010). این اختلافات ممکن است شامل واگرایی در صفات (به عنوان مثال، اندازه بدن)، زیستگاه‌های مورد استفاده توسط گونه‌های رقیب یا زمانی از سال باشد که گونه‌ها از یک زیستگاه خاص استفاده می‌کنند و همچنین ممکن است شامل چندین شکل انتخاب غیر از رقابت باشد (Pfenning and Pfenning, 2009).

اندازه دهان، میانگین و واریانس منابع مصرفی (به عنوان مثال، اندازه شکار) را تعیین می‌کند. چون رقابت برای منابع محدود، سازگاری فرد را کاهش می‌دهد، ژنوتیپ‌های گونه اول که از منبعی متفاوت از منبع گونه دوم استفاده می‌کنند، به احتمال زیاد فراوانی ژنوتیپ‌های گونه اول افزایش یافته و میانگین فنوتیپ آنها (و استفاده از منبع) از گونه‌های دیگر فاصله می‌گیرد. در حالت تعادل تکاملی، گونه‌های مختلف همچنان در استفاده از منابع به میزان بیشتر یا کمتر، بسته به فراوانی منابع مختلف، همپوشانی خواهند داشت، اما واریانس هر گونه (وسعت منابع مورد استفاده) به احتمال زیاد کمتر از گونه‌های منفرد خواهد بود. سه یا چند گونه ممکن است تکامل پیدا کنند و از نظر فنوتیپ (به عنوان مثال، اندازه) و منبع مورد استفاده با یکدیگر تفاوت پیدا کنند. این تغییرات هم-تکاملی می‌تواند باعث همزیستی شود. با این حال، اگر رقابت بین گونه‌ها نامتقارن باشد (به عنوان مثال، اگر افراد بزرگتر سازگاری افراد کوچکتر را بیشتر کاهش دهند) گونه قوی به گونه ضعیف همگرا می‌شود، از منابع آن استفاده کرده و آن را «در مسیر» انقراض قرار می‌دهد.

شواهد قابل توجهی، به طور عمده از مهره داران، از نظریه هم-تکاملی پشتیبانی می‌کند. به عنوان مثال، گونه‌های خویشاوند همجای سهره‌های داروین، دارکوب‌ها و برخی از حیوانات دیگر، گوناگونی غذایی یا ریززیستگاه‌های کمتری نسبت به گونه‌های غیر خویشاوند در جزیره‌ها دارند. شواهدی برای پاسخ تکاملی به رقابت با استفاده از جابجایی صفت (character displacement) ارائه می‌شود - تفاوت بیشتر دو گونه در جایی که با هم زندگی می‌کنند نسبت به مکان‌هایی که هر کدام به تنهایی زندگی می‌کند. برخی از دریاچه‌های به جا مانده از یخچال‌های عصر یخبندان در شمال غربی آمریکای شمالی دارای یک گونه منفرد از آبنوس ماهیان (گروه گونه‌ای *Gasterosteus aculeatus*) هستند که هم در نزدیکی بستر و هم در سطح آب تغذیه می‌کنند. در دریاچه‌های دیگر، دو گونه همزمان تکامل یافته‌اند. در مقایسه با حالت انفرادی، گونه‌های همزیست واگرا شده و از نظر ریختی و رفتار تخصص یافتگی دارند: یکی از گونه‌ها از طعمه‌های کف‌زی تغذیه می‌کند در حالی که گونه دیگر از پلانکتون‌ها تغذیه می‌کند. آزمایشات نشان داده است که رقابت بین فنوتیپ‌های مشابه، رشد نوزادان را بیشتر از

اما هم-تکاملی منجر به تخصص‌یافتگی شدید دوطرفه در همه برهمکنش‌های همیارانه نمی‌شود. در همیاری‌های بین گونه‌های آزادی مانند همیاری گیاهان با گرده‌افشان‌ها و بذریاکنان، تخصص‌یافتگی غیرمعمول است. به نظر می‌رسد که نبود تخصص شدید، نتیجه فرآیند هم-تکاملی باشد (Thompson, 2005). ممکن است متناقض به نظر برسد که هم-تکاملی در واقع به نفع گروه‌های بزرگ‌تری از گونه‌های برهمکنش‌کننده نسبت به جفت گونه‌های بسیار تخصص یافته عمل می‌کند (Thompson, 2010). دلیل آن گرداب هم-تکاملی (coevolutionary vortex) است. همیاری در میان گونه‌های آزادی، در طول زمان، به گونه‌های دیگر گسترش می‌یابد و شبکه‌های پیچیده از برهمکنش‌ها را ایجاد می‌کند. هم-تکاملی همراه با عملکرد به نفع شریک‌های مکمل (مانند گل‌ها و مرغ مگس)، به طور همزمان از دیگر گونه‌های خویشاوند یا غیرخویشاوند که برای بهره‌برداری از برهمکنش با همگرایی بر روی همان صفات تکامل می‌یابند، حمایت می‌کند. در یک جامعه به خوبی مطالعه شده در کاستاریکا، ۶۵ گونه شب‌پره با ۳۱ گونه گیاهی از خانواده‌های مختلف دارای همگرایی برای ویژگی‌های گل، سازش یافته برای گرده‌افشانی شب‌پره‌ها، برهمکنش دارند (Haber and Frankie, 1989). چگونگی شکل‌دهی شبکه‌های بزرگ‌تر از گونه‌های برهمکنش‌کننده توسط هم-تکاملی، در حال حاضر یکی از فعال‌ترین حوزه‌های پژوهشی در زمینه هم-تکاملی است و هنوز چیزهای زیادی برای یادگیری وجود دارد (Jordano, 2010).

هم-تکاملی گونه‌های رقیب

داروین استدلال کرد که برای گونه‌های متفاوت، رقابت عامل مهم انتخاب طبیعی برای سازش با زیستگاه‌ها یا منابع مختلف است. در واقع، یک دیدگاه مشترک در اکولوژی جامعه این است که گونه‌های همزیست از نظر غذا یا سایر اجزای نیچ‌های اکولوژیکی خود متفاوت هستند و این تفاوت‌ها برای همزیستی گونه‌ها در دراز مدت ضروری هستند (Futuyma, 2009).

مدل‌های کمی ژنتیکی تکامل در ارتباط با رقابت‌کنندگان فرض می‌کنند که در هر یک از دو یا چند گونه، یک ویژگی وراثتی و متغیر از نوع پیوسته، مانند اندازه بدن حیوان یا

گونه بعید است، زیرا هزینه یک ویژگی به اندازه کافی مفید، در نهایت از سود آن بیشتر می‌شود. در عوض، ویژگی‌های شکار و شکارچی ممکن است به یک حالت پایدار حد واسط تکامل یابند. شاید بر خلاف شواهد، گونه‌ها در حمله یا دفاع مهارت کمتری به دست آورند؛ به عنوان مثال، یک گونه شکار ممکن است سطح دفاعی پایین‌تری را کسب کند اگر به خوبی در برابر شکارچی دفاع کند و شکارچی کمیاب شود، به عامل ضعیف‌تری در انتخاب طبیعی نسبت به هزینه انرژی دفاع تبدیل می‌شود. در برخی مدل‌ها، هم تراکم جمعیت و هم میانگین ویژگی‌های هر دو گونه ممکن است به طور نامحدود، یا در چرخه‌های پایدار محدود یا به طور آشفته تغییر کند و حتی ممکن است منجر به انقراض شود (Futuyma, 2009).

هنگامی که مصرف‌کننده از چندین گونه قربانی تغذیه می‌کند، یا قربانی مورد حمله چندین گونه مصرف‌کننده قرار می‌گیرد، هم-تکاملی منتشر ممکن است بر نتیجه تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، اگر یک همبستگی ژنتیکی منفی بین مقاومت میزبان در برابر گونه‌های مختلف انگل وجود داشته باشد، مقاومت در برابر هر گونه انگل «هزینه» خواهد داشت، در نتیجه انتخاب طبیعی بسته به فراوانی نسبی دو انگل در زمان و مکان متفاوت بوده و مقاومت میزبان در برابر هر انگل محدود خواهد بود. مستندسازی هم-تکاملی منتشر می‌تواند بسیار دشوار باشد و اغلب ممکن است به کندی انجام شود. چون گونه‌های شکار دارای ویژگی‌هایی مانند رنگ‌آمیزی استتاری، بد مزه بودن و سرعت فرار هستند که محافظت در برابر بسیاری از گونه‌های شکارچی را فراهم می‌کنند و شکارچیان نیز ویژگی‌هایی دارند که آنها را قادر می‌سازند تا بسیاری از گونه‌های شکار را صید کنند؛ تغییر در فراوانی نسبی شکارچیان (یا شکارهای) مختلف ممکن است انتخاب را تا حد زیادی تغییر ندهد. در طول «انقلاب دریایی مزوزوئیک»، دودمان سخت‌پوستان و ماهی‌هایی که قادر به خوردن پوسته‌های سخت بودند، تکامل یافتند و بسیاری از گروه‌های نرم‌تنان برای ویژگی‌هایی (مانند پوسته‌های ضخیم‌تر و خارها) که شکار کردن آنها را دشوارتر می‌کردند، تکامل یافتند. این تغییرات منعکس‌کننده هم-تکاملی منتشر هستند، اما ناتوانی ما در نسبت دادن تغییرات در یک گونه به تغییرات در هر گونه دیگر، تشخیص فرآیند هم-تکاملی را دشوار می‌کند (Futuyma, 2009).

فئوتیپ‌های متفاوت کاهش می‌دهد. یکی از موارد نادر جابجایی اکولوژیکی صفت که برای حشرات گزارش شده است، مربوط به جمعیت‌های دو گونه سوسک کرگدنی (*Scarabaeidae: Chalcosoma*) می‌باشد؛ در جمعیت‌های همجا با همپوشانی کم، تفاوت اندازه بین افراد دو گونه نسبت به جمعیت‌های ناهمجا بیشتر است. با این حال، نشان داده نشده است که این تفاوت‌ها ناشی از رقابت برای منابع باشد (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی رقابت‌کنندگان می‌تواند برخی از الگوها را در ساختار جامعه زیستی توضیح دهد. به عنوان مثال، تفاوت در اندازه بدن یا ساختارهای تغذیه‌ای بین جفت گونه‌های همجای شاهین پرند خوار، پستانداران گوشتخوار و سهره‌های دانه‌خوار گالاپاگوس بیشتر از مکان‌هایی است که گونه‌ها به طور تصادفی حضور دارند. در یک نمونه قابل توجه از هم-تکاملی، مجموعه‌های متعادل اکولوژیکی و ریخت‌شناختی گونه‌های مارمولک جنس *Anolis* هستند که به طور مستقل در هر یک از چهار جزیره مجمع‌الجزایر آنتیل بزرگ (Greater Antilles) تکامل یافته‌اند (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی مصرف‌کنندگان و قربانیان

ممکن است این تصور وجود داشته باشد که شکارچیان و طعمه‌ها، گیاهخواران و گیاهان، انگل‌ها و میزبانان آنها در یک «مسابقه تسلیحاتی» تکامل یابند، به این ترتیب که قربانی همیشه برای افزایش توانایی به منظور مقاومت، دفاع یا فرار تکامل پیدا کند و مصرف‌کننده نیز همیشه برای پیدا کردن قربانی و حمله به آن تکامل یابد. با این حال، پویایی هم-تکاملی ممکن است پیچیده‌تر از این باشد، زیرا عواملی مانند هزینه‌های سازگاری و هم-تکاملی منتشر وجود دارد. شواهد قابل ملاحظه‌ای این فرض را تأیید می‌کند که توسعه بیشتر یک ویژگی دفاعی یا تهاجمی، هزینه‌هایی را به دلیل تداخل این ویژگی با عملکردهای دیگر تحمیل می‌کند یا به طور ساده انرژی مورد نیاز برای توسعه این ویژگی نیاز به هزینه دارد (Futuyma, 2009).

پویایی جمعیت و سیر تکامل ویژگی به پارامترهای زیادی بستگی دارد و اغلب به شرایط شروع تکامل حساس هستند. یک مسابقه تسلیحاتی نامحدود یا تشدید ویژگی‌های دو

هم-تکاملی شکارچیان و شکار

ژنوتیپ‌های مقاوم گندم توصیف شده است. انتخاب در سیستم‌های ژن-به-ژن ممکن است وابسته به فراوانی باشد: چون با افزایش فراوانی آلی از انگل که با رایج‌ترین آلی میزبان مطابقت دارد، آلی‌های نادر میزبان به دلیل ایجاد مقاومت در برابر اکثر انگل‌ها مزیت انتخابی پیدا می‌کنند و فراوانی آنها افزایش می‌یابد. ترکیب ژنتیکی جمعیت‌های محلی احتمالاً در هر زمان متفاوت است، زیرا این پویایی‌های ژنتیکی نوسانی ممکن است خارج از فاز باشند، مگر اینکه جمعیت‌ها با جریان ژنی بالا به هم ارتباط داشته باشند. تنوع جغرافیایی در ترکیب ژنتیکی برای ترماتودها و حلزون‌ها، ترماتودها و ماهی‌ها، میکروسپوریدین‌ها و *Daphnia* و قارچ‌های انگلی و گیاهان گزارش شده است. در اکثر این جفت‌های انگل-میزبان، جمعیت‌های انگل به بهترین وجه با جمعیت محلی میزبان خود سازگار هستند، که نشان می‌دهد انگل‌ها سریع‌تر از میزبان خود سازگار می‌شوند (Futuyma, 2009).

سازگاری یک ژنوتیپ انگل را می‌توان با تعداد میزبان‌های بالقوه‌ای که در مقایسه با سایر ژنوتیپ‌ها آلوده می‌کند، اندازه‌گیری کرد. سرعت انتقال به میزبان‌های جدید متناسب با نرخ تولیدمثل انگل است، که به نوبه خود اغلب (اگرچه نه همیشه) قدرت بیماری‌زایی انگل را برای میزبان تعیین می‌کند. برای مثال، احتمال انتقال یک ویروس توسط پشه تابعی از فراوانی ذرات ویروسی در خون میزبان است. با این حال، اگر میزبان خیلی زود بمیرد، به عبارت دیگر اگر انگل‌ها قبل از انتقال بمیرند، احتمال انتقال کاهش می‌یابد. چنین عوامل متضادی منجر به ایجاد یک سطح تعادل تکاملی از کشندگی می‌شود که توسط عوامل متعدد به ویژه نحوه انتقال تعیین می‌شود. اگر انتقال «عمودی» باشد، یعنی فقط به فرزندان افراد آلوده، سازگاری انگل متناسب با تعداد فرزندان زنده مانده میزبان خواهد بود و انتخاب به نفع ژنوتیپ‌های انگلی بی‌خطر و نسبتاً غیرکشنده عمل خواهد کرد. اگر انتقال «افقی» باشد، یعنی در بین میزبان‌های همان نسل، سطح تعادل کشندگی احتمالاً بالاتر خواهد بود، زیرا (الف) سازگاری یک انگل به تولیدمثل موفق میزبان آن بستگی ندارد و (ب) احتمال اینکه یک میزبان توسط ژنوتیپ‌های مختلف انگل که برای انتقال به میزبان‌های جدید رقابت می‌کنند، آلوده شود، بیشتر است. همان‌طور که توسط این نظریه پیش‌بینی می‌شود، در میان گونه‌هایی از نماتودهایی که

تنوع جغرافیایی در ماهیت و شدت برهمکنش‌های بین‌گونه‌ای، از بهترین شواهد موجود برای هم-تکاملی می‌باشد. به عنوان مثال، شکل مخروط‌های درخت کاج *Pinus contorta* در بین جمعیت‌ها متفاوت است، بسته به اینکه بذرخوار اصلی آن، سنجاب قرمز (*Tamiasciurus hudsonicus*)، وجود داشته یا وجود نداشته باشد. در رشته‌کوه‌های بدون سنجاب قرمز، سهره‌های نوک قیچی قرمز (گروه گونه‌ای *Loxia curvirostra*) بذرخواران اصلی هستند. در این مناطق، مخروط کاج به نحوی دچار تکامل شده است که استخراج بذر توسط این پرندگان کاهش یابد؛ شکل و اندازه منقار سهره‌ها نیز برای افزایش استخراج بذر از مخروط دچار تکامل شده است. با این حال، چنین شواهدی از هم-تکاملی در مقایسه با شواهد سازش یک طرفه نادر هستند. برای مثال، جمعیت‌های مدیترانه‌ای زنبورهای انگلی براکونید *Asobara tabida* نسبت به جمعیت‌های شمال اروپا، ظرفیت بقای بالاتری در برابر دفاع میزبان دارند. اگرچه یکی از میزبانان آن، *Drosophila melanogaster* الگوی جغرافیایی تا حدودی موازی در دفاع از خود نشان می‌دهد، اما به نظر می‌رسد که کلاین (cline) در *Asobara* نه با هم-تکاملی، بلکه با این واقعیت که *D. melanogaster* میزبان اصلی آن در جنوب، نسبت به میزبان اصلی شمالی، *D. subobscura*، دفاع قوی‌تری دارد (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی برهمکنش‌های میزبان-انگل

تکامل برهمکنش‌های بین میزبان‌ها و انگل‌ها (از جمله ریزجانداران بیماری‌زا) می‌تواند از چندین جنبه با برهمکنش‌های شکارچی-شکار متفاوت باشد. بهبود صفت شکارچی یا شکار (مانند اندازه یا چابکی) بدون در نظر گرفتن ژنوتیپ در گونه حریف احتمالاً سازگاری را افزایش می‌دهد، در حالی که برهمکنش‌های انگل-میزبان بیشتر تحت تأثیر «ژن-به-ژن» قرار می‌گیرند، برهمکنش‌هایی که در آن هر آلی برای مقاومت میزبان با یک آلل ظرفیت انگل برای غلبه بر مقاومت میزبان، مطابقت دارد. این نوع رابطه ژن-به-ژن برای چندین برهمکنش گیاه-قارچ و برای رابطه بین مگس گندم (*Cecidomyiidae: Mayetiola destructor*) و

وسيله شباهت شیمیایی گیاهان مرتبط تسهیل شده است، با مواردی تأیید می‌شود که در آن روابط تبارزایی بین گونه‌های حشرات (مانند شپشک‌های *Blepharida*) بیشتر با شباهت‌های شیمیایی میزبان همسانی دارد تا روابط تبارشناختی. الگوهای تنوع ژنتیکی در توانایی سوسک‌های برگ میزبان-ویژه جنس *Ophraella* برای تغذیه و تکوین روی گیاهان غیرمیزبان، همه در خانواده Asteraceae، نشان‌دهنده پتانسیل ژنتیکی بیشتری برای سازگاری با گیاهانی است که نزدیک‌ترین خویشاوندی را با میزبان معمولی حشره دارند (Futuyma, 2009).

اگرچه سازگاری‌های فیزیولوژیک، مورفولوژیک، رفتاری و ریختی حشرات با گیاهان میزبان بسیار و آشکار است، اما نشان دادن اینکه ویژگی‌های گیاهی به دلیل انتخاب برای عملکردهای دفاعی آنها تکامل یافته است، دشوارتر بوده است. بسیاری از ویژگی‌های شیمیایی و ریختی گیاهان در کاهش حمله یا آسیب توسط برخی یا بسیاری از گونه‌های حشرات تأثیر دارند، اما برخی از پژوهشگران استدلال کرده‌اند که آنها در واقع به دلایل فیزیولوژیکی یا به عنوان دفاعی در برابر پستانداران گیاهخوار تکامل یافته‌اند. با این حال، نشان داده شده است که هم ترکیبات شیمیایی گیاهان (به عنوان مثال، فورانوکومارین‌ها) و هم ویژگی‌های ریختی (مانند تریکوم‌ها) ایجاد کننده تفاوت‌های سازگاری در بین ژنوتیپ‌ها به دلیل تأثیر آنها بر حشرات گیاهخوار هستند و توزیع بسیاری از ترکیبات گیاهی در بافت‌ها مطابق با کارکردهای دفاعی می‌باشد. با این حال، نمونه‌های کمی از تنوع جغرافیایی سازشی برای دفاع گیاهان در رابطه با فراوانی یا ماهیت حشرات گیاهخوار خاص وجود دارد. در یکی از اندک نمونه‌های احتمالی هم-تکاملی در سطح جمعیت، جمعیت هویج وحشی (*Pastinaca sativa*) از نظر فورانوکومارین‌های سمی با هم تفاوت دارند و کرم‌های هویج وحشی (*Depressaria pastinacella*) با جمعیت میزبان محلی خود سازگاری دارند (Futuyma, 2009).

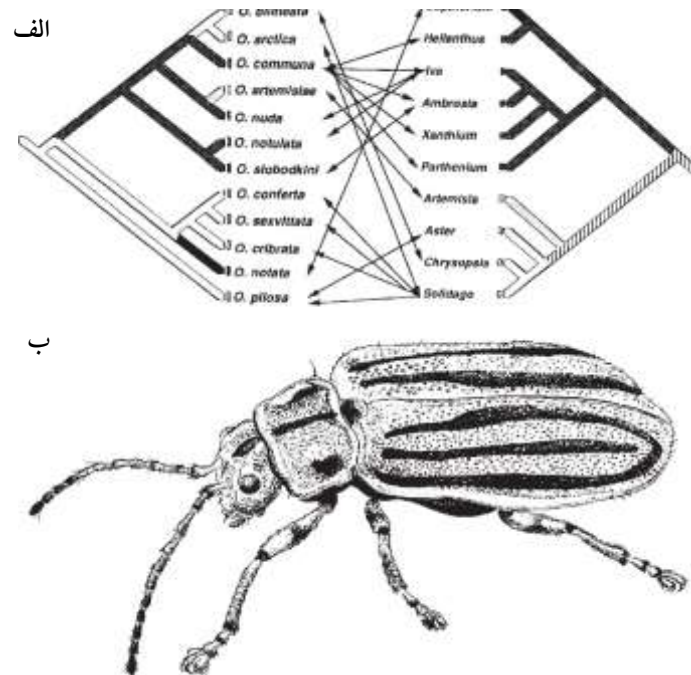
مدل فرار-و-انشعاب (Raven و Ehrlich (escape-and-radiate) برای هم-تکاملی بین گیاهان و حشرات گیاهخوار تا حدودی پذیرفته شده است.

زنبورهای انجیر را آلوده می‌کنند (Agaonidae)، آنهایی که به طور عمده به صورت افقی منتقل می‌شوند، نسبت به آنهایی که به صورت عمودی منتقل می‌شوند، باعث کاهش بیشتر سازگاری میزبان خود می‌شوند (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی گیاهخواران و گیاهان

بسیاری از هزاران گونه حشرات گیاهخوار به طور نسبی یا بسیار میزبان-ویژه هستند و از گونه‌های گیاهی نزدیک به هم - گاهی فقط یک گونه - تغذیه می‌کنند. این میزبان-ویژه بودن به طور عمده نتیجه واکنش‌های رفتاری به ویژگی‌های گیاهی است، به‌ویژه بسیاری از «مواد شیمیایی ثانویه» که تاکسون‌های گیاهی را متمایز می‌کنند. حشرات اغلب به ترکیبات موجود در گیاهان غیرمیزبان به عنوان بازدارنده برای تخمگذاری یا تغذیه و به ترکیبات خاصی در گیاهان میزبان به عنوان محرک واکنش نشان می‌دهند. مواد شیمیایی گیاهی نه تنها ممکن است از تغذیه جلوگیری کنند، بلکه با عمل به عنوان سم یا تداخل در هضم، سازگاری حشرات را کاهش می‌دهند. به طور کلی تصور می‌شود که تفاوت‌های شیمیایی و سایر تفاوت‌های موجود در میان گیاهان برای میزبان-ویژه شدن در حشرات انتخاب می‌شوند، با این فرض که هزینه‌های فیزیولوژیکی برای سازگاری با ویژگی‌های مختلف گیاه، سود و زیان را تحمیل می‌کند؛ با این حال، تنها تعداد کمی از مطالعات ژنتیکی و فیزیولوژیکی این فرضیه را تأیید کرده‌اند. سایر مزایای پیشنهادی برای میزبان-ویژه بودن شامل استفاده از گیاهان خاص به عنوان مکان‌های قرار ملاقات برای جفت‌گیری، کارایی بیشتر در یافتن میزبان و فرار شکارچی با چندین روش، مانند ذخیره‌سازی ترکیبات دفاعی گیاهی است (Futuyma, 2009).

مطالعات تبارشناختی نشان داده است که ارتباط بین برخی از کلادهای حشرات و کلادهای گیاهی بسیار قدیمی است و اغلب به اوایل ترشیاری و در برخی موارد به کرتاسه یا حتی ژوراسیک مربوط می‌شود. با این وجود، تنها چند نمونه از همسانی گونه‌زایی و تبارزایی توصیف شده است. در بیشتر موارد، بسیاری از گونه‌زایی‌ها در یک کلاد حشره پس از گونه‌زایی در گیاهان میزبان رخ داده است، اما گونه‌های جدید حشرات به گونه‌های گیاهی نزدیک به میزبان اجدادی جابجا شده‌اند (شکل ۵). اینکه این جابجایی‌های میزبان به



شکل ۵- (الف) تبارزایی سوسک‌های برگ جنس *Ophraella* (سمت چپ) و گیاهان میزبان آنها (سمت راست)، براساس توالی DNA. فلش‌ها هر گونه سوسک را به گیاه میزبان وصل کرده‌اند. طرح‌های مختلف نشان دهنده چهار قبیله *Asteraceae* است که گیاهان میزبان در آنها قرار دارند. توجه داشته باشید که اکثر جایجایی‌های میزبان در ارتباط با گونه‌زایی سوسک در بین گیاهان یک قبیله بوده است. عدم همسانی بین تبارزایی حشرات و گیاهان میزبان آنها یکی از چندین نشانه مبنی بر گونه‌زایی ناهماهنگ سوسک‌ها و گیاهان است. این دودمان‌های گیاهی تنها معدودی از قبیله‌های *Asteraceae* و جنس‌های درون هر قبیله را نشان می‌دهند. (ب) سوسک برگ *O. sexvittata*، که از گونه‌های *Solidago*، از قبیله *Astereae* تغذیه می‌کند (Futuyma, 2009).

جدید گیاهی و سازگاری‌های ضد حشرات مورد نیاز است (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی همیاری

در برهمکنش‌های همیارانه در بین گونه‌ها، هر گونه از دیگری به عنوان منبع استفاده می‌کند. یعنی هر یک از دیگری بهره‌برداری می‌کند و میزان بهره‌برداری تعیین کند که یک برهمکنش همیارانه یا انگلی باشد. همیاری شامل برهمکنش بین دو موجود زنده آزادی، مانند گیاهان و جانوران گرده‌افشان، و همزیست‌هاست. در همزیستی یکی از گونه‌ها، بخش زیادی از چرخه زندگی خود را روی یا درون بدن گونه دیگر می‌گذرانند. میکروب‌ها در بسیاری از همزیستی‌ها نقش دارند. همیارها اغلب برای برقراری رابطه همیاری سازشهایی دارند، مانند ساختارهای تولیدکننده شهد در برگ گیاهان، که مورچه‌های دفاع‌کننده از گیاهان در برابر علفخواران را جلب می‌کنند، یا گره‌های ریشه حبوبات، که

بیشتر دودمان گیاهانی که به طور مستقل برای ایجاد کانال‌های لاتکس یا رزین (بازدارنده‌های قوی برای اکثر حشرات) تکامل یافته‌اند، غنای گونه‌ای بیشتری نسبت به گروه‌های خواهری بدون کانال خودشان دارند، بنابراین این فرضیه را پشتیبانی می‌کند که روش‌های دفاعی جدید در گیاهان، سرعت گونه‌زایی را افزایش می‌دهد. به همین ترتیب، کلادهای حشرات گیاهخوار به طور کلی متنوع‌تر از گروه‌های خواهری غیرگیاهخوار خود هستند. کلادهای سوسک‌های گیاهخوار که تصور می‌شود با بازدانگان مرتبط هستند، گونه‌های کمتری نسبت به گونه‌های خواهری خود دارند که به نهاندانگان منتقل شده‌اند، شاید به همین دلیل است که تنوع بیشتری دارند. تنوع چندین تاکسون پروانه که از گیاهان خانواده *Apiaceae* با دفاع شیمیایی احتمالاً «پیشرفته» تغذیه می‌کنند، بیشتر از گونه‌هایی است که از گیاهان خانواده *Apiaceae* با دفاع «ابتدایی» تغذیه می‌کنند، مشابه با تفاوت در تنوع گیاهان میزبان، اما تجزیه و تحلیل تبارشناسی برای تأیید افزایش نرخ تنوع به وسیله دفاع‌های

را دور می‌زند و تعداد زیادی تخم می‌گذارند که لاروها بیشتر دانه‌ها یا همه آنها را مصرف می‌کنند. فریب و تقلب در برخی از گیاهان نیز تکامل یافته است، مانند ثعلب‌ها که هیچ پاداشی برای زنبورهای بی‌ریا که از آنها بازدید می‌کنند، ندارند؛ ثعلب‌های دیگر از فرمون جنسی ماده یک گونه حشره تقلید می‌کنند، بنابراین نرهای آن حشره از طریق «جفت شدن» با گل، گرده‌افشانی را انجام می‌دهند (Futuyma, 2009).



شکل ۶- الف) یک پروانه یوکا ماده (*Tegeticula yuccasella*) در حال بازدید از گل و تخم‌گذاری، گرده‌ها را به داخل لوله کلاله گل یوکا (*Yucca*) انتقال می‌دهد (Encyclopedia Britannica, 2022c)؛ ب) در همیاری بین پروانه یوکا و گیاه یوکا، لارو پروانه از برخی - اما نه همه - دانه‌های گیاه تغذیه می‌کند و از غلاف‌های بذر گیاه به عنوان پناهگاه استفاده می‌کند. در عوض، پروانه‌های بالغ به عنوان گرده‌افشان گیاه عمل می‌کنند (Encyclopedia Britannica, 2022d).

محل سکونت و تغذیه باکتری‌های ریزوبیومی تثبیت کننده نیتروژن هستند. در برخی از همزیستی‌های شدید، همزیست به عنوان یک اندام یا اندامک عمل می‌کند، مانند باکتری‌های میزبان-ویژه که در داخل سلول‌های ویژه‌ای در بدن شته‌ها وجود دارند و اسیدهای آمینه ضروری را برای میزبان خود تولید می‌کنند (Futuyma, 2009).

برای هر همیار، رابطه برهمکنشی هم سود و هم هزینه دارد. برای مثال، حبوبات نیتروژن را از ریزوبیوم‌ها به دست می‌آورند اما انرژی و مواد را برای همزیست‌ها مصرف می‌کنند. رشد بیش از حد ریزوبیوم‌ها رشد گیاه را تا حدی کاهش می‌دهد که سازگاری آن را کاهش می‌دهد. به همین ترتیب، تکثیر بیش از حد میتوکندری یا پلاستیدها، که از باکتری‌های همزیست منشاء گرفته‌اند، تناسب سلول یوکاریوتی یا موجود زنده حامل آنها را کاهش می‌دهد. بنابراین، انتخاب همیشه به نفع مکانیسم‌های حفاظتی برای جلوگیری از بهره‌برداری بیش از حد توسط یک همیار عمل خواهد کرد. اینکه آیا عملکرد انتخاب روی یک همیار مانع بیش بهره‌برداری از میزبان شود یا نه، بستگی به این خواهد داشت که سازگاری یک همیار چقدر به سازگاری میزبان وابسته است. هنگامی که یک همیار می‌تواند به راحتی از یک میزبان به میزبان دیگر جابجا شود، همان طور که حشرات گرده‌افشان می‌توانند از گیاهی به گیاه دیگر جابجا شوند، با شکست تولیدمثلی هر یک از میزبانان دچار مشکل نخواهد شد، و ممکن است خودخواهی یا بیش بهره‌برداری ایجاد شود. برای مثال، بسیاری از حشرات گرده‌افشان «تقلب» می‌کنند. لارو پروانه‌های یوکا (*Tegeticula*) از دانه‌های در حال تکوین یوکا در گل‌هایی که مادرانشان گرده‌افشانی کرده‌اند، تغذیه می‌کنند (شکل ۶). با این حال، چندین گونه از *Tegeticula* به طور مستقل رفتار گرده‌افشانی را از دست داده‌اند و در گل‌هایی تخم‌گذاری می‌کنند که سایر گونه‌ها قبلاً گرده‌افشانی کرده‌اند. علاوه بر این، گونه‌های گرده‌افشان در هر گل فقط چند تخم می‌گذارند تا لاروها تمام دانه‌های در حال رشد را مصرف نکنند. این محدودیت تولیدمثلی در پاسخ به یک تاکتیک دفاعی گیاه تکامل یافته است، به طوری که گیاه از تکوین میوه‌های حاوی بیش از چند تخم جلوگیری می‌کند و میوه از گیاه جدا می‌شود. با این حال، گونه‌های «متقلب» *Tegeticula* با تخم‌گذاری پس از دوره بحرانی برای سقط میوه، دفاع گیاه

می‌تواند سازوکارهای دفاعی در برابر کوکو ایجاد کند، مانند توانایی تشخیص تخم‌های غیرخودی و بیرون انداختن تخم‌هایی که تنها تفاوت جزئی با تخم‌های خودش دارد (این که این توانایی رد تخم‌ها با تکامل به وجود آمده است با این واقعیت نشان داده شده است که در ایسلند، جایی که کوکو وجود ندارد، دم‌جنبانک‌های ابلق و پیپت‌های چمنزار تخم‌های کوکو را می‌پذیرند که توسط پژوهشگران در لانه‌های آنها قرار داده شده‌اند). با گسترش ژن دفاعی در سراسر جمعیت میزبان، ژنوتیپ‌هایی از کوکوها که توانایی تولید تخم‌هایی همسان با تخم‌های میزبان جدید دارند، توسط انتخاب طبیعی پشتیبانی می‌شوند (Thompson, 2009a).

کوکو با تغییر میزبان، با تعدادی از گونه‌های پرندگان در بریتانیا در حال هم-تکاملی است. برخی از میزبانان فعلی آنها، از جمله گنجشک‌های پرچین، دفاع کمی در برابر کوکوها دارند و تخم‌های کوکو را رد نمی‌کنند، که ممکن است نشان دهنده جدیدتر بودن این میزبان‌ها باشد. برخی از میزبان‌های بالقوه دیگر که کوکوها در حال حاضر در لانه آنها تخم‌گذاری نمی‌کنند، هر گونه تخم‌هایی را که دقیقاً شبیه تخم‌های آنها نیست به شدت رد می‌کنند و این نشان می‌دهد که این گونه‌های پرنده ممکن است در گذشته نزدیک میزبان کوکو بوده باشند اما پس از تکامل دفاعی در برابر آنها توسط کوکوها رها شده‌اند. در طول چندین نسل، این میزبانان سابق احتمالاً دفاع خود را از دست خواهند داد زیرا فشار تکاملی برای حفظ سازوکارهای دفاعی آنها کاهش یافته است - آنها دیگر توسط کوکوها مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. در بریتانیا از دست دادن این نوع دفاع، پرندگان میزبان بالقوه را بار دیگر هدف استفاده کوکوها قرار خواهد داد و در نتیجه روند تناوب هم-تکاملی میان میزبانان ادامه خواهد یافت (Thompson, 2009a).

هم-تکاملی در میان گروه‌هایی از گونه‌ها

هم-تکاملی اغلب شامل تعداد زیادی از گونه‌ها می‌باشد، اما مطالعه بسیاری از این برهمکنش‌های هم-تکاملی بسیار دشوارتر از روابط دوطرفه یا تناوبی است.

انتقال عمودی یک همیار به نفع محدودیت و منافع متقابل عمل می‌کند، همان طور که به نفع کشندگی کمتر در انگل‌ها عمل می‌کند، زیرا سازگاری همزیست با موفقیت تولیدمثلی میزبان متناسب است. این اصل می‌تواند توضیح دهد که چرا درون همزیست‌ها مانند باکتری‌های شته‌ها یا zooxanthellae مرجان‌ها (یا میتوکندری یوکاریوت‌ها) با نرخ‌های متناسب با رشد میزبان‌شان تقسیم می‌شوند. می‌توان تصور کرد که ممکن است برای میزبان‌ها مکانیسم‌هایی برای جلوگیری از انتقال افقی همزیست‌ها تکامل یابد و در نتیجه شرایطی را حفظ کنند که تحت آن «خودخواهی» برای همزیست مضر باشد (Futuyma, 2009).

هم-تکاملی یک گونه با چند گونه (تناوب هم-تکاملی)

در فرآیندی به نام تناوب هم-تکاملی (coevolutionary alternation)، یک گونه با چند گونه دیگر با جابجایی در میان گونه‌هایی که با آنها در طی چندین نسل برهمکنش دارد، تکامل می‌یابد. کوکوی اروپایی (*Cuculus canorus*) نمونه‌ای از این نوع هم-تکاملی است. این کوکو نوعی انگل تولیدمثلی است، تخم‌های خود را در لانه پرندگان دیگر می‌گذارد و برای پرورش جوجه‌های خود به این میزبان‌ها وابسته است (شکل ۷). چهار گونه میزبان اصلی کوکو در بریتانیا شامل پیپت‌های چمنزار (*Anthus pratensis*)، سسک نیزار (*Acrocephalus scirpaceus*)، دم‌جنبانک ابلق (*Motacilla alba yarrellii*) و گنجشک پرچین (*Prunella modularis*) می‌باشد (Thompson, 2009a).

جمعیت‌های کوکو سازگاری‌های زیادی را به دست آورده‌اند که آنها را قادر می‌سازد تا میزبان‌های خود را برای پرورش جوجه‌هایشان فریب دهند؛ چشمگیرترین این سازش‌ها تولید تخم‌هایی است که شبیه تخم‌های میزبان‌شان است. کوکو می‌تواند تخم‌هایی تولید کند که از نظر رنگ بسیار شبیه به تخم پیپت‌های چمنزار، سسک نیزار یا دم‌جنبانک ابلق است. سه ژنوتیپ مختلف کوکو مسئول تولید این سه رنگ مختلف تخم هستند، بنابراین کوکوها از نظر رنگ تخم، فنوتیپ چندشکلی دارند. این ژنوتیپ‌ها در جمعیت‌های کوکو حفظ می‌شوند زیرا انتخاب طبیعی به طور پیوسته در حال تغییر به نفع ژنوتیپ‌های مختلف است. این امر به این دلیل اتفاق می‌افتد که پس از چندین نسل، گونه میزبان

ممکن است با رابطه بین چند گونه جانوری و گیاهی آغاز شده باشد، اما گونه‌های دیگر به طور همگرا تکامل یافته‌اند و ویژگی‌های مشابهی را برای بهره‌برداری از روابط موجود به دست آورده‌اند (Thompson, 2009a).

هم-تکاملی بین پرندگان و گونه‌های گیاهی میوه‌دار حتی پیچیده‌تر از هم-تکاملی بین گل‌ها و گرده‌افشان‌ها یا بین مدل‌ها و مقلدها است، زیرا بسیاری از گونه‌های گیاهی توانایی تولید میوه‌های گوشتی برای پراکنش توسط پرندگان را به دست آورده‌اند و بسیاری از گونه‌های پرندگان برای خوردن میوه‌ها به عنوان بخشی از رژیم غذایی سازگار شده‌اند. در حدود نیمی از ۲۸۱ خانواده خشکی‌زی شناخته شده از گیاهان گلدار شامل گونه‌هایی با میوه‌های گوشتی هستند. در حدود یک سوم از ۱۳۵ خانواده پرندگان خشکی‌زی و یک پنجم از ۱۰۷ خانواده پستانداران خشکی‌زی شامل برخی از گونه‌های نیمه یا به طور کامل میوه‌خوار هستند. علاوه بر این، تکامل این برهمکنش‌ها محدود به روابط بین گونه‌ها در جوامع محلی نیست. بسیاری از پرندگان میوه‌خوار هر سال هزاران مایل مهاجرت می‌کنند و به نظر می‌رسد رسیدن میوه‌های بسیاری از گونه‌های گیاهی در مناطق معتدل در زمان اوج مهاجرت پرندگان در پاییز می‌باشد. در نتیجه، تکامل برهمکنش‌های بین پرندگان و میوه‌ها در محدوده‌های جغرافیایی بسیار وسیعی رخ می‌دهد. این برهمکنش‌ها، گونه‌های بیشتری را در جوامع بیشتر نسبت به هر شکل دیگری از رابطه بین گونه‌ها به هم مرتبط می‌کند. این برهمکنش‌ها نشان می‌دهند که حفاظت از گونه‌ها مستلزم یک دیدگاه جغرافیایی، حتی جهانی، در مورد چگونگی حفظ برهمکنش‌های بین گونه‌ها در جوامع زیستی می‌باشد (Thompson, 2009a).

هم-تکاملی ژن-به-ژن

هم-تکاملی ژن در برابر ژن (gene-for-gene coevolution)، که به آن هم-تکاملی ژنی جورشونده (matching-gene coevolution) نیز گفته می‌شود، شکل خاصی از تغییر تکاملی دوطرفه براساس این ایده است که اگر یکی از اعضای یک رابطه هم-تکاملی ژنی داشته باشد که بر رابطه تأثیر بگذارد، عضو دیگر ژنی برای مبارزه با آن خواهد داشت. این ژن‌ها به صورت دوطرفه تکامل می‌یابند و پایه ژنتیکی انواع خاصی



الف



ب

شکل ۷- الف) تخم کوکوی اروپایی (*Cuculus canorus*) (در سمت چپ) در لانه یک سسک نیزار (*Acrocephalus scirpaceus*) (Encyclopedia Britannica, 2022e)؛ ب) جوجه کوکوی اروپایی که جوجه‌های سسک نیزار را از لانه بیرون انداخته و توسط یک سسک نیزار بالغ که آن را به عنوان جوجه خود پذیرفته است، تغذیه می‌شود (Encyclopedia Britannica, 2022f).

نمونه‌هایی از این گروه‌های بزرگ‌تر از گونه‌های هم‌تکامل شامل بسیاری از پروانه‌ها هستند که با گیاهان تولیدکننده گل‌های نمایان و پرندگان میوه‌خواری که با گیاهان تولیدکننده میوه‌های گوشتی و کوچک برای پراکنده کردن دانه‌هایشان، تکامل یافته‌اند. بسیاری از این برهمکنش‌ها

هم-تکاملی برهمکنش‌ها

به صورت تغییرات پیوسته موزائیک‌های جغرافیایی

شاید یکی از بزرگ‌ترین تغییراتی که در سال‌های اخیر در درک ما از هم-تکاملی رخ داده است، این باشد که اکنون مشخص شده است هم-تکاملی یک فرآیند گسترده اکولوژیکی است و چیزی نادر نیست و در دوره‌های زمانی کنونی نیز قابل مشاهده است. می‌توان شواهدی از هم-تکاملی را با مطالعه برهمکنش‌های یکسان در مکان‌های مختلف مشاهده کرد. هر گروه از گونه‌ها که در یک جامعه محلی با هم برهمکنش دارند، یک آزمایش کوچک هم-تکاملی بالقوه است. هر جمعیت محلی از گونه‌ها اغلب از نظر ژنتیکی از سایر جمعیت‌های همان گونه‌ها متمایز است؛ و هر یک از آن جمعیت‌ها به روش‌های منحصر به فردی با گونه‌های دیگر برهمکنش دارند، زیرا هر محیطی فشار انتخابی منحصر به فردی را تحمیل می‌کند (Thompson, 2010). در نتیجه، گونه‌های برهمکنش‌کننده اغلب در برخی از بخش‌های دامنه جغرافیایی خود با هم تکامل می‌یابند؛ در جایی که انتخاب دوطرفه است، نقاط داغ هم-تکاملی (coevolutionary hotspots) ایجاد می‌شود، اما در قسمت‌های دیگر که انتخاب دوطرفه وجود ندارد، نقاط سرد هم-تکاملی ایجاد می‌شود (شکل ۸). یک انگل ممکن است در برخی از محیط‌ها فشار انتخابی قوی بر جمعیت میزبان خود تحمیل کند، اما در جاهای دیگر به صورت همسفره با همان گونه میزبان زندگی کند. حتی اگر یک برهمکنش در همه جا تکامل یابد، ممکن است به روش‌های مختلف در اکوسیستم‌های متفاوت این کار انجام شود. این موزائیک‌های جغرافیایی انتخاب و نقاط داغ و سرد هم-تکاملی، به نوبه خود، به طور پیوسته با ظاهر شدن و ناپدید شدن صفات جدید در جمعیت‌ها از طریق جهش، جریان ژن، رانش ژنتیکی تصادفی و پویایی فراجمعیت‌ها تغییر شکل می‌دهند (Thompson, 1994, 2005). در نتیجه برهمکنش‌های هم-تکاملی به صورت موزائیک جغرافیایی همیشه در حال تغییر نمود پیدا می‌کنند نظریه موزائیک جغرافیایی هم-تکاملی چارچوبی را برای مطالعه چگونگی عملکرد این فرآیندها برای شکل‌دهی سازش و ایجاد گوناگونی در برهمکنش‌های میان گونه‌ای فراهم می‌کند (Thompson, 2010).

از هم-تکاملی را فراهم می‌کنند. این رابطه بین گیاهان و تعدادی از انگل‌های آنها از جمله قارچ‌های زنگ، نماتودها، باکتری‌ها، ویروس‌ها و یک گونه حشره اثبات شده است (Thompson, 2009b).

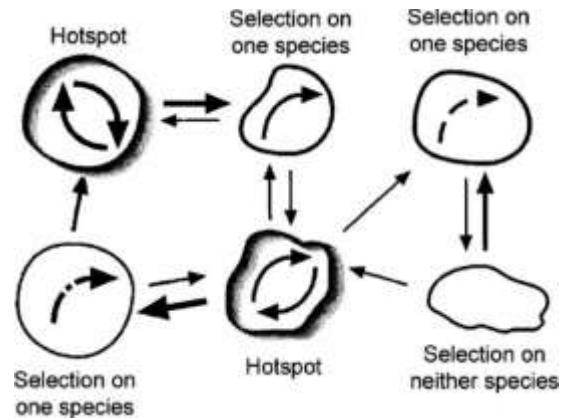
فرآیند هم-تکاملی ژن-به-ژن زمانی آغاز می‌شود که جمعیت انگل با گیاه میزبان جدیدی روبرو می‌شود. اکثر افراد میزبان قادر به تشخیص وجود انگل نخواهند بود. با این حال، برخی از افراد میزبان ممکن است یک ژن جهش یافته داشته باشند، که در این سناریو ژن مقاومت نامیده می‌شود؛ این ژن به آنها اجازه می‌دهد تا ماده‌ای را که انگل منتشر می‌کند، شناسایی کنند. میزبان پس از آگاهی از خطر انگل، واکنش نشان می‌دهد تا از حمله انگل جلوگیری کند. ژن مقاومت مزیتی را برای گیاهان حامل آن به ارمغان می‌آورد و به افراد اجازه می‌دهد زنده بمانند و ژنوتیپ خود را به نسل‌های آینده منتقل کنند. افرادی که این ژن را ندارند نمی‌توانند در برابر تهاجم انگل مقاومت کنند و می‌میرند، بنابراین قادر به انتقال ژنوتیپ خود نیستند. در نتیجه، ژن مقاومت جدید در میان جمعیت گیاه گسترش می‌یابد. در این مرحله ممکن است به نظر برسد که انگل فریب خورده است، اما در واقع ممکن است بتواند این فرار ژنتیکی میزبان را با یک ترفند ژنتیکی خودش دور بزند. اگر جهشی در ژنی ایجاد شود که کد کننده محصولی است که میزبان شناسایی می‌کند، محصول ژن تغییر می‌کند و میزبان دیگر نمی‌تواند در برابر انگل مقاومت کند. گسترش این ژن جهش یافته در جمعیت انگل با انتخاب طبیعی پشتیبانی خواهد شد. پس از آن یک مسابقه ژنتیکی رفت و برگشتی بین دو گونه می‌تواند رخ دهد، زیرا برای میزبان جهش دیگری در ژنی می‌تواند ایجاد شود که به او اجازه می‌دهد انگل را شناسایی کند و انگل به این مانور دفاعی با یک تغییر ژنتیکی پاسخ می‌دهد تا از شناسایی جلوگیری کند. بنابراین، جمعیت میزبان و انگل با انباشته شدن این ژن‌های جورشونده تکامل می‌یابند (Thompson, 2009b).

در کشاورزی، روابط ژن-به-ژن با انتقال ژن‌های مقاومت جدید به تمام گیاهانی که منطقه وسیعی را پوشش می‌دهند، حفظ می‌شود. در جمعیت‌های طبیعی، ژن مقاومت جدید به صورت جهش در یک فرد ظاهر می‌شود و سپس در نسل‌های بعدی توسط انتخاب طبیعی در سراسر جمعیت پخش می‌شود (Thompson, 2009b).

شود. در یک جمعیت دیگر، تکامل یک ژن قدرتمند برای مقاومت میزبان در برابر این انگل ممکن است باعث انقراض جمعیت محلی انگل شود. در جمعیت‌های دیگر، دو گونه ممکن است به همزیستی خود ادامه دهند، اما به روش‌های متفاوتی تکامل یابند. در طی یک دوره طولانی، برخی از سازگاری‌ها در این جمعیت‌ها به جمعیت‌های دیگر گسترش می‌یابند و جهت کلی هم-تکاملی را در بین گونه‌های انگل و میزبان تحت تأثیر قرار می‌دهند. این الگو در برهمکنش‌های بین شکارچیان و طعمه‌ها و بین رقیب‌ها و همپارها نیز وجود دارد (Thompson, 2016).

برای اینکه برخی از اشکال هم-تکاملی در یک سطح جغرافیایی رخ دهد، بسیاری از جمعیت‌های گونه‌های برهمکنش‌کننده باید در مقیاس محلی و همچنین در محدوده‌های جغرافیایی وسیع (ابرجمعیت‌ها) وجود داشته باشند. اگر یک گونه به چند جمعیت کاهش یابد، موزاییک جغرافیایی برای سازش‌های گوناگون که به فرآیند هم-تکاملی کمک می‌کند، کاهش می‌یابد (Thompson, 2016).

هم‌اکنون مطالعات بسیار خوبی در مورد این موزاییک‌ها وجود دارد. به عنوان مثال، سنجاب‌ها در بسیاری از مناطق آمریکای شمالی و اوراسیا با مخروطیان تکامل یافته‌اند، اما در جاهایی که سنجاب‌ها حضور ندارند، این درختان با سهره‌های نوک قیچی تکامل پیدا کرده‌اند. ویژگی‌های مخروطیان و سهره‌های نوک قیچی فقط انواعی از تفاوت‌های جغرافیایی را نشان می‌دهند که مورد انتظار است که در مناطق دارای سنجاب در مقایسه با مناطق بدون سنجاب مشاهده شود (Benkman, 2010). سمندرهای سمی و مارهای گارتری که آنها را می‌خورند از نظر جغرافیایی در غرب آمریکای شمالی از جنبه میزان دفاع شیمیایی در سمندرها و توانایی مارها برای سم‌زدایی این دفاع‌های شیمیایی متفاوت هستند (Hanifin et al., 2008). هویج وحشی و کرم‌های آفت آن، که تنها در چند صد سال گذشته از اروپا به آمریکای شمالی وارد شده‌اند، از جنبه دفاع شیمیایی که توسط گیاهان در برابر این حشرات به کار گرفته شده و آنزیم‌های سم‌زدایی موجود در حشرات که با این دفاع شیمیایی مقابله می‌کنند، به صورت موزاییک جغرافیایی با هم تکامل پیدا کرده‌اند (Zangerl and Berenbaum, 2003). مرغ مگس و گل‌های *Heliconia* در بین جزایر کارائیب به گونه‌ای متفاوت هستند که نشان دهنده تفاوت در



شکل ۸- نمایش نموداری برخی از اجزای اصلی موزاییک جغرافیایی هم-تکاملی بین یک جفت گونه. برهمکنش‌های داخل جوامع محلی به صورت فلش در داخل دایره‌ها نشان داده شده است و نشان دهنده انتخابی است که روی یک یا هر دو گونه عمل می‌کند. زوایای مختلف فلش‌ها نشان دهنده تفاوت بین جوامع در نحوه عملکرد انتخاب بر روی گونه‌ها است. تفاوت در ضخامت فلش‌ها نشان دهنده تفاوت در قدرت یا نوع انتخاب طبیعی است. فلش‌های بین جوامع نشان‌دهنده جریان ژن است؛ ضخامت فلش‌ها نشان‌دهنده میزان جریان ژن است. در این نمودار، نقاط داغ هم-تکاملی (یعنی جوامعی که در آنها انتخاب بر روی گونه‌های برهمکنش‌کننده دوطرفه است) در داخل ماتریس وسیع‌تری از نقاط سرد هم-تکاملی (یعنی جوامعی که در آنها انتخاب یا بر روی گونه‌های برهمکنش‌کننده عمل نمی‌کند یا دوطرفه نیست) قرار دارند (Thompson, 2010).

مطالعه برهمکنش‌های در حال تکامل در جوامع زیستی طبیعی نشان داده است که پویایی درازمدت هم-تکاملی در محدوده‌های جغرافیایی بزرگ رخ می‌دهد. این نظریه، براساس مشاهداتی است که یک گونه می‌تواند به شیوه‌های متفاوت در مناطق جداگانه با گونه‌های دیگر سازش یافته و تخصصی شود. گونه‌ای که در یک برهمکنش بین گونه‌ای در یک منطقه جغرافیایی درگیر است ممکن است در منطقه جغرافیایی دیگر حضور نداشته باشد. این موزاییک جغرافیایی در برهمکنش‌های در حال تکامل، مواد خام را برای جهت کلی هم-تکاملی فراهم می‌کند (Thompson, 2016).

برخی از جمعیت‌های محلی ممکن است نقش چندانی در جهت کلی تکامل مشترک بین دو یا چند گونه نداشته باشند، در حالی که سایر جمعیت‌ها ممکن است برای این فرآیند بسیار مهم باشند. یک فرم بسیار خطرناک از یک انگل که به تازگی وارد یک جمعیت محلی شده است می‌تواند باعث انقراض جمعیت میزبان خود و در نتیجه باعث انقراض خود

گیاهان، حشرات و قارچ‌های مختلف، شکل‌های گوناگون گل‌ها، شکل‌های متفاوت رشد در گیاهان و رژیم‌های غذایی گاه به‌طور شگفت‌انگیز تخصصی جانوران - از برهمکنش‌های میان گونه‌ای به وجود آمده‌اند. همان‌طور که Raven و Ehrlich پیشنهاد کردند، ممکن است تعداد گونه‌ها نیز با هم-تکاملی افزایش یافته باشد. هم-تکاملی در میان رقیب‌ها می‌تواند تنوع گونه‌ها را در جوامع افزایش دهد و مجموعه‌هایی از گونه‌های تخصصی ایجاد کند که منابع را بین خودشان تقسیم می‌کنند (Futuyma, 2009).

برهمکنش‌های اکولوژیکی آنها در اکوسیستم‌های مختلف است (Temeles and Kress, 2003).

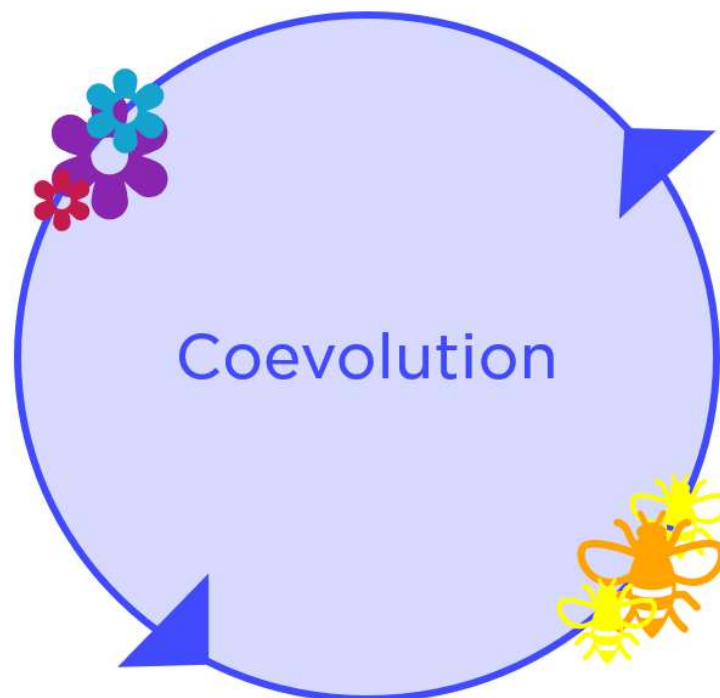
نتایج هم-تکاملی

هم-تکاملی بدون شک تأثیرات عمده‌ای بر تاریخ و تنوع حیات کره زمین داشته است. بسیاری از تفاوت‌های سازشی در میان موجودات زنده - هزاران ترکیب سمی دفاعی در

منابع

- Alizon, S., Hurford, A., Mideo, N., Van Baalen, M. (2009). Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *Journal of Evolutionary Biology*, 22: 245–259.
- Archibald, J.M. (2009). The origin and spread of eukaryotic photosynthesis: evolving views in light of genomics. *Botanica Marina*, 52: 95–103.
- Benkman, C.W. (2010). Diversifying coevolution between crossbills and conifers. *Evolution: Education and Outreach*, 3(1): 47–53.
- Broecker, W.S., Langmuir, C.H. (2012). *How to build a habitable planet: the story of Earth from the Big Bang to humankind*. Princeton University Press.
- Cavalier-Smith, T. (2009). Predation and eukaryote cell origins: a coevolutionary perspective. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41: 307–322.
- Encyclopedia Britannica (2022a). Müllerian mimicry: butterflies. Url: <https://www.britannica.com/science/Mullerian-mimicry/images-videos#/media/1/396909/127842>. Accessed 31 August 2022.
- Encyclopedia Britannica (2022b). Müllerian mimicry: coral snakes. Url: <https://www.britannica.com/science/Mullerian-mimicry/images-videos#/media/1/396909/110726>. Accessed 31 August 2022.
- Encyclopedia Britannica (2022c). Yucca moth (*Tegeticula yuccasella*). Url: <https://www.britannica.com/science/coevolution/images-videos#/media/1/124291/8906>. Accessed 31 August 2022.
- Encyclopedia Britannica (2022d). Mutualism: yucca moth. Url: <https://www.britannica.com/science/coevolution/images-videos#/media/1/124291/8907>. Accessed 31 August 2022.
- Encyclopedia Britannica (2022e). European cuckoo egg in a reed warbler nest. Url: <https://www.britannica.com/science/coevolution/images-videos#/media/1/124291/138578>. Accessed 31 August 2022.
- Encyclopedia Britannica (2022f). Fledgling European cuckoo being fed by an adult reed warbler. Url: <https://www.britannica.com/science/coevolution/images-videos#/media/1/124291/138580>. Accessed 31 August 2022.
- Futuyma, D.J. (2009). Coevolution. In: Resh, V.H., Cardé, R.T. (eds), *Encyclopedia of insects*. Academic press, 175–179.
- Haber, W.A., Frankie, G.W. (1989). A tropical hawkmoth community: Costa Rican dry forest Sphingidae. *Biotropica*, 21: 155–172.
- Hanifin, C.T., Brodie, E.D.J., Brodie E.D.I. (2008). Phenotypic mismatches reveal escape from arms-race coevolution. *PLOS Biology*, 6: e60.
- Jordano, P. (2010). Coevolution in multispecific interactions among free-living species. *Evolution: Education and Outreach*, 3(1): 40–46.
- Lake, J.A. (2009). Evidence for an early prokaryotic endosymbiosis. *Nature*, 460: 967–71.
- Lindell, D., Jaffee, J.D., Coleman, M.L., Futschik, M.E., Axmann, I.M., Rector, T., Kettler, G., Sullivan, M.B., Steen, R., Hess, W.R., Church, G.M., Chisholm, S.W. (2007). Genome-wide expression dynamics of a marine virus and host reveal features of co-evolution. *Nature*, 449: 83–86.
- Lindell, D., Sullivan, M.B., Johnson, Z.I., Tolonen, A.C., Rohwer, F., Chisholm, S.W. (2004). Transfer of photosynthesis genes to and from Prochlorococcus viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101: 11013–11018.
- Lively, C.M. (2010). Antagonistic coevolution and sex. *Evolution: Education and Outreach*, 3: 19–25.
- Moran, N.A., McCutcheon, J.P., Nakabachi, A. (2008). Genomics and evolution of heritable bacterial symbionts. *Annual Review of Genetics*, 42: 165–90.
- Nakagawa, S., Takai, K. (2008). Deep-sea vent chemoautotrophs: diversity, biochemistry and ecological significance. *FEMS microbiology ecology*, 65(1): 1–14.
- Newson, s. (2022). British Trust for Ornithology. Url: <https://www.bto.org/our-science/publications/peer-reviewed-papers/breeding-ground-correlates-distribution-and-decline>. Accessed 31 August 2022.
- Nuismer, S.L., Thompson, J.N. (2006). Coevolutionary alternation in antagonistic interactions. *Evolution*, 60: 2207–17.

- Pfennig, K., Pfennig, D. (2009). Character displacement: ecological and reproductive responses to a common evolutionary problem. *The Quarterly Review of Biology*, 83: 253–76.
- Piculell, B.J., Hoeksema, J.D., Thompson, J.N. (2008). Interactions of biotic and abiotic environmental factors on an ectomycorrhizal symbiosis, and the potential for selection mosaics. *BMC Biology*, 6: 23.
- Schluter, D. (2010). Resource competition and coevolution in sticklebacks. *Evolution: Education and Outreach*, 3: 54–61.
- Segraves, K.A. (2010). Branching out with coevolutionary trees. *Evolution: Education and Outreach*, 3(1): 62–70.
- Sharon, I., Alperovitch, A., Rohwer, F., Haynes, M., Glaser, F., Atamna-Ismaeel, N., Pinter, R.Y., Partensky, F., Koonin, E.V., Wolf, Y.I., Nelson, N., Béjà, O. (2009). Photosystem I gene cassettes are present in marine virus genomes. *Nature*, 461(7261): 258–262.
- Temeles, E.J., Kress, W.J. (2003). Adaptation in a plant-hummingbird association. *Science*, 300(5619): 630–633.
- Thompson, J.N. (1994). *The coevolutionary process*. University of Chicago press.
- Thompson, J.N. (2005). *The geographic mosaic of coevolution*. Chicago: University of Chicago Press.
- Thompson, J.N. (2006). Mutualistic webs of species. *Science*, 312(5772): 372–373.
- Thompson, J.N. (2009a) Coevolutionary alternation. In: *Encyclopedia Britannica*. Url: <https://www.britannica.com/science/coevolutionary-alternation>. Accessed 31 August 2022.
- Thompson, J.N. (2009b) Gene-for-gene coevolution. In: *Encyclopedia Britannica*. Url: <https://www.britannica.com/science/gene-for-gene-coevolution>. Accessed 31 August 2022.
- Thompson, J.N. (2010). Four central points about coevolution. *Evolution: Education and Outreach*, 3(1): 7–13.
- Thompson, J.N. (2016) Geographic mosaic theory of coevolution. In: *Encyclopedia Britannica*. Url: <https://www.britannica.com/science/geographic-mosaic-theory-of-coevolution>. Accessed 31 August 2022.
- Thompson, J.N., Rafferty, J.P. (2020). Coevolution. In: *Encyclopedia Britannica*. Url: <https://www.britannica.com/science/coevolution>. Accessed 31 August 2022.
- Weis, V.M. (2008). Cellular mechanisms of Cnidarian bleaching: stress causes the collapse of symbiosis. *Journal of Experimental Biology*, 211: 3059–66.
- Zangerl, A.R., Berenbaum, M.R. (2003). Phenotype matching in wild parsnip and parsnip webworms: causes and consequences. *Evolution*, 57(4): 806–815.



عوامل مؤثر بر تمایز و تعیین جنسیت ماهیان

مجید پسندیده*

ساری، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، گروه علوم دامی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: majidpasandideh@gmail.com

چکیده

یکی از مهم‌ترین عوامل در تجاری‌سازی و تکثیر کارآمد گونه‌های ماهی، توانایی کنترل جنسیت است که روی تولید مثل، رشد و کیفیت محصول تأثیر می‌گذارد. اهمیت نسبت جنسی متعادل برای مدیریت تولید بیشتر است، زیرا امکان توسعه برنامه‌های پرورش مناسب را فراهم می‌کند. با این حال، تولید جمعیت‌های تک‌جنسی در برخی از گونه‌ها مطلوب است، زیرا وجود دوشکلی جنسی، به دلیل تأثیر در رشد یا شروع زمان بلوغ جنسی، حتی در رنگ یا شکل، می‌تواند یک جنس را ارزشمندتر سازد. جنسیت در ماهی تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی زیادی است. بر خلاف پستانداران و پرندگان، که ژن‌های اصلی بسیار حفاظت شده از طریق یک شبکه ژنتیکی مشخص مسئول تمایز گوناد هستند، مکانیسم‌های تعیین جنسیت متنوعی در ماهی گزارش شده است. در حال حاضر، شش ژن اصلی مختلف (*sox3* و *sdY*، *amhr2*، *amhy*، *gsdf*، *dmY*) گزارش شده که در تعیین جنسیت ماهی نقش دارند. شایع‌ترین عامل محیطی مؤثر بر جنسیت ماهی، دماست که در تنظیم بیان ژن‌های درگیر در غدد جنسی اثر می‌گذارد. هدف این مقاله، بررسی عوامل ژنتیکی و محیطی مؤثر بر جنسیت ماهی و نیز کاربرد کنترل جنسیت در گونه‌های تجاری است.

کلیدواژگان: تعیین جنسیت، ساختار ژنتیکی، عوامل محیطی، ماهی

مقدمه

تولید جمعیت‌های تک‌جنسی در آبی‌پروری به دلایل متعددی حائز اهمیت‌اند. در بسیاری از گونه‌های ماهی، یک جنس از دیگری سریع‌تر رشد می‌کند. جنس نر تیلاپیا و گربه ماهی روگامی نسبت به ماده‌ها سریع‌تر رشد می‌کنند. این در حالی است که وضعیت مغایری در مورد رشد کپور علفخوار، قزل‌آلای رنگین‌کمان و سایر آزاد ماهیان و کپور ماهیان وجود دارد؛ در این گونه‌ها جنس ماده با سرعت بیشتر نسبت به جنس نر رشد می‌کند. در این موارد پرورش تک‌جنسی، می‌تواند تولید را افزایش دهد (خوش خلق و فراستی، ۱۴۰۰).

بعضی از گونه‌های ماهی قبل از رسیدن به اندازه مطلوب، در اندازه‌های کوچک و در سن جوانی به بلوغ می‌رسند. این مورد می‌تواند تولید را کاهش دهد زیرا تولیدمثل ناخواسته باعث ایجاد جمعیت انبوهی از ماهیان خواهد شد و تراکم‌های بالاتری را در آبگیرهای پرورشی حاصل می‌کند و همچنین در اثر فعالیت جنسی ماهیان ذخیره شده انرژی تلف می‌شود. از سوی دیگر، در بعضی از کشورها،

ماهی‌ها با حدود ۳۰/۰۰۰ گونه، که نیمی از مهره‌داران را شامل می‌شوند، تقریباً در همه زیستگاه‌های آبی پراکنده شده‌اند. دو نوع جنسی در ماهیان وجود دارد: (۱) هرمافرودیسیم؛ که حداقل برخی از افراد یک جمعیت هم اسپرم و هم تخمک را همزمان یا در مراحل متوالی زندگی تولید می‌کنند (۲) گونوکوریسم؛ که در آن هر فرد در زمان تمایز جنسی اولیه تبدیل به جنس نر یا ماده می‌شود (Devlin and Nagahama, 2002).

در حال حاضر، آبی‌پروری سریع‌ترین بخش در حال رشد برای تولید غذای حیوانی است و راه حلی پایدار برای امنیت غذایی جهان به شمار می‌رود. توانایی کنترل جنسیت یکی از مهم‌ترین عوامل تجاری‌سازی و تکثیر کارآمد گونه‌های ماهی است که در تولید مثل، رشد و کیفیت محصول تأثیرگذار است. کنترل جنسی به دلیل تأثیر بر مدیریت، بهره‌وری و اقتصاد دامپروری یکی از مهم‌ترین و هدفمندترین حوزه‌های تحقیقات آبی‌پروری به شمار می‌رود.

¹ Hermaphroditism
² Gonochorism

درصد از گونه‌ها هترومورفیسم‌های کروموزوم مرتبط با جنس را نشان می‌دهند (Budd et al., 2015).

خود ژن‌های تعیین‌کننده جنسیت بسته به نقش نسبی آنها در تعیین جنسیت و/یا تمایز، ممکن است به‌عنوان سوئیچ‌های «اصلی» بالادست یا تمایزکننده‌های پایین‌دست در نظر گرفته شوند. در حالی که در پستانداران، ژن اصلی تعیین‌کننده جنسیت (SRY)، در منطقه تعیین‌کننده جنسیت-Y قرار دارد، مشخص شده است که تنوع بسیار زیادی در ژن‌های اصلی تعیین‌کننده جنسیت در ماهی وجود دارد (Heule et al., 2014). در حال حاضر، شش ژن اصلی مختلف در ماهی‌ها گزارش شده‌اند که عبارت‌اند از: *amhr2*، *amhy*، *gsdf*، *dmY* و *sox3* و *sdY*.

ژن *dmY*^۵ اولین مورد گزارش شده در ماهی است که مسئول تعیین جنسیت ماهی *مداکای ژاپنی* (*Oryzias latipes*) است. عامل رونویسی *dmY* قبل از تمایز جنسی در سلول‌های سوماتیک اطراف سلول‌های زایای بیضه بیان می‌شود. پس از آن در تکثیر سلول‌های زایا و تمایز سلول‌های پیش‌سرتولی به سلول‌های سرتولی نقش دارد (Matsuda et al., 2002). پروتئین‌های *gsdf*، *amhy* و *amhr2* اعضای از ابرخانواده TGF-β^۶ هستند که در پیام‌رسانی و کنترل تکثیر سلولی نقش دارند.

ژن *gsdf*^۷ در آبشار تعیین جنسیت در پایین دست *dmY* قرار دارد که نقش اصلی تعیین جنسیت را در *Luzon ricefish* (*Oryzias luzonensis*) بر عهده دارد. ژن *amhy*^۸ در شروع و پس از تمایز گونادها در سلول‌های سرتولی نرهای XY ماهی *Patagonian pejerrey* (*Odentesthes hatchery*) بیان می‌شود. این ژن در آبشار نموی نرها در بالادست *amh* قرار دارد که یک ژن تعیین‌کننده جنسیت نر است (Hattori et al., 2012).

در *بیرماهی بادکنکی*، ژن *amhr2*^۹ در سلول‌های سوماتی اطراف سلول‌های زاینده بیان می‌شود و تصور می‌شود که ژن اصلی تعیین جنسیت در این گونه باشد. این ژن حاوی یک نوع SNP خاص در منطقه کیناز *amhr2* در کروموزوم X است که فعالیت هورمون *amh* را کاهش می‌دهد، بنابراین در حالت هوموزیگوت باعث ماده شدن جاندار می‌شود

معرفی گونه‌های خارجی با ارزش آبری پروری، به علت وجود فشارهای اکولوژیکی و مسائل مرتبط با حفاظت ذخایر بومی به سختی صورت پذیرفته و یا به کل ممنوع‌اند. از این رو، کنترل جنسی صحیح ماهیان می‌تواند بر این مشکلات غلبه کند (خوش‌خلق و فراستی، ۱۴۰۰). تعیین جنسیت در ماهی تحت تأثیر ژنتیک (GSD)^۱ و نیز محیط (ESD)^۲ است که در این مقاله به ترتیب بررسی می‌شوند.

مبانی ژنتیکی تعیین جنسیت در ماهی

تعیین جنسیت ژنتیکی را می‌توان در دو دسته کلی دسته بندی کرد: نخست تعیین جنسیت کروموزومی (CSD)^۳، که در آن جنسیت توسط ژن‌های مرتبط با جنسیت، که روی کروموزوم‌های جنسی قرار دارند، کنترل می‌شود. و دوم تعیین جنسیت چند ژنی (PSD)^۴ که ژن‌های تعیین‌کننده جنسیت روی تمام کروموزوم‌ها پراکنده می‌شوند، اگرچه در بیشتر موارد اثرات ژنتیکی با اثر عمده مشاهده می‌شود (Budd et al., 2015). تعیین جنسیت در بیشتر جانداران به صورت تک عاملی پایدار و تحت تأثیر ژنتیک است، مانند پستانداران (XX/XY) و پرندگان (ZZ/ZW)؛ در حالی که در ماهیان تعداد قابل توجهی از سیستم‌های تعیین جنسیت وجود دارند. اکثر گونه‌های ماهی فاقد کروموزوم‌های جنسی هترومورفیک متمایز هستند، که نشان می‌دهد آنها در مراحل اولیه تمایزند.

رایج‌ترین سیستم‌های تعیین جنسیت ژنتیکی در ماهی، هوموگامتی ماده (XX/XY) و هوموگامتی نر (ZZ/ZW) هستند، اما گاهی اوقات نبودن کروموزوم Y یا W (سیستم‌های X0 یا Z0) مثلاً در *Chilean galaxiid*، یا انتقال/همجوشی با یک کروموزوم اتوزومی (سیستم‌های XX/XY1Y2 یا X1X2/Y) مثلاً در گرگ ماهی، یا حتی نمایش کروموزوم‌های متعدد و کاملاً مشتق شده (WXZ) مثلاً در *پلاتی ماهی* دم شمشیری نیز مشاهده می‌شوند (Budd et al., 2015). در برخی از گونه‌های نزدیک حتی در بین گونه‌های خواهر (یعنی تیلاپیا)، هر دو سیستم XX/XY و ZZ/ZW شایع هستند که نشان‌دهنده وقوع تغییرات مکرر در طول رویدادهای تکامل و گونه‌زایی است. با این حال، در اکثر گونه‌های ماهی، کروموزوم‌های جنسی تفاوت اندکی دارند و تنها ۷

¹ Genetic sex determination

² Environmental sex determination

³ Chromosomal sex determination

⁴ Polygenic sex determination

⁵ DM-domain gene on the Y chromosome

⁶ Transforming growth factor beta

⁷ Gonadal soma derived growth factor

⁸ Y chromosome-specific anti-müllerian hormone

⁹ Antimüllerian hormone receptor type 2

(Kamiya et al., 2012).

عوامل محیطی مؤثر بر جنسیت ماهی

ماهی‌ها به شدت به محیط خود وابسته هستند بنابراین تحت تأثیر تغییرات مختلف محیطی قرار می‌گیرند. محیط می‌تواند فرآیند توسعه غدد جنسی را در گونه‌های حساس به محیط تحریک یا تعیین کند؛ همچنین می‌تواند در مراحل بعدی، یعنی زمانی که غدد جنسی تمایز نیافته‌اند و نسبت به محرک‌های خارجی بسیار ناپایدار هستند، مؤثر باشد. محیط با غلبه بر ژنتیک یا برهمکنش با آن، می‌تواند سرنوشت غدد جنسی را به جنس مخالف تغییر دهد (Baroiller et al., 2009).

تراکم افراد

به نظر می‌رسد عامل اصلی تأثیرگذار بر نسبت جنسی در مارماهی تراکم است، به طوری که ازدحام باعث افزایش نسبت نرها می‌شود (Davey and Jellyman, 2005).

pH

نشان داده شده است که آب اسیدی ($pH=6/2$) باعث القای جمعیت تک جنسی (تماماً نر) در ماهی‌های دم شمشیری شده است در حالی که در pH پایه یعنی $7/8$ جمعیت تقریباً تک جنسی (۹۸٪ ماده) حاصل شده است. به طور کلی در pH اسیدی نسبت جمعیتی نر و در pH نرمال نسبت جنسیتی ماده افزایش می‌یابد (Baroiller et al., 2009).

وضعیت اجتماعی

کنترل اجتماعی تعیین جنسیت فقط در دو گونه، *paradise fish* و *Midas cichlid* اثبات شده است. در یک آزمایش روی ماهیان پارادیس، افراد منزوی تبدیل به نر شدند و افراد در وضعیت متراکم تبدیل به ماده شدند. از آنجا که نرهای بالغ بزرگتر از ماده‌ها هستند، پیشنهاد شده است اندازه نسبی بدن یک تعیین‌کننده اولیه جنسیت است، به طوری که افراد کوچک به جنس ماده و ماهیان بزرگتر به نر متمایز می‌شوند. نرهای بزرگ در حفاظت از محل پرورش کارآمدتر خواهند بود. بنابراین افراد پرخاشگر سریعتر رشد کرده و نر می‌شوند. از این مشاهدات، نتیجه گرفته شد که تعاملات اجتماعی می‌تواند رشد و تمایز جنسیتی را کنترل کند (Francis and Barlow, 1993). با این حال، مطالعات میدانی در دریاچه آپویو، هیچ ارتباطی بین اندازه بزرگ و نرینگی

ژن *sdY*^۱ به جایگاه‌های جنسی ماهی قزل‌آلای رنگین‌کمانی مرتبط است و برای تمایز بیضه ضروری است (Yano et al., 2012). ژن *sox3*^۲ در تمایز گونادهای ماهی *مداکا* (*Oryzias dancena*) نقش دارد. سطح بیان *sox3* در بیضه گریه ماهی راه‌رونده (*Clarias batrachus*) بیشتر از تخمدان‌ها بود که نشان می‌دهد *sox3* ممکن است نقش احتمالی در تنظیم رشد و عملکرد بیضه داشته باشد (Rajakumar and Senthilkumaran, 2014).

تصور می‌رود که بسیاری از این ژن‌های اصلی تعیین‌کننده جنسیت با شبکه‌ای از ژن‌های پایین‌دست - که به‌طور خاص در تمایز غدد جنسی شرکت دارند - همکاری می‌کنند (Piferrer et al., 2012). به عنوان یک مدل کلی برای مهره‌داران غیرپستاندار، تمایز جنسی نر می‌تواند تحت تأثیر بیان بالای یک عامل رونویسی بسیار حفاظت‌شده، به عنوان مثال *dmrt1*^۳ باشد، که در ترکیب با عامل رونویسی *sox9* برای تشکیل بیضه فعالیت می‌کند (Smith et al., 2009). همچنین تمایز جنسی ماده توسط *cyp19a*^۴ القاء می‌شود که خود با عامل رونویسی مرتبط با ماده، که *foxl2*^۵ نامیده می‌شود، بازخورد مثبت دارد (Guiguen et al., 2010). ژن *cyp19a* آروماتاز گوناد را رمزگذاری می‌کند که تبدیل آندروژن‌ها به استروژن را کاتالیز می‌کند و تصور می‌شود در تمایز تخمدان‌ها و تغییر جنسیت در ماهی نقش اساسی دارد. ژن *foxl2* در هنگام تمایز تخمدان بیان می‌شود که در رشد فولیکولی و عملکرد تخمدان دخیل است (Guiguen et al., 2010). ژن‌های دیگر مانند *rspo*^۶ و *wnt*^۷ در تخمدان، همچنین *amh* و *gsdf* در بیضه، به ترتیب در مسیرهای پیام‌رسانی β -catenin و $TGF-\beta$ به منظور ارتقای تمایز جنسی و متعاقباً نمو غدد جنسی نقش دارند (Heule et al., 2014). اینکه دقیقاً چگونه این ژن‌ها برای هماهنگ کردن نمو غدد جنسی، به ویژه در تخمدان‌ها، برهم‌کنش دارند، یک سؤال اصلی در مورد تمایز جنسی است و احتمالاً بین گونه‌های مختلف متنوع است.

¹ Sexually dimorphic on the Y chromosome gene 3² SRY-related HMG-Box³ Doublesex and mab-3 related transcription factor 1⁴ Cytochrome P450 aromatase⁵ Forkhead box protein L2⁶ r-spondin 1⁷ wnt-signalling protein

به مدت ۸ هفته پس از تخم‌ریزی اعمال شد، نسبت‌های جنسی متعادل (۵۵/۲ درصد ماده) را ایجاد نمود (Strüssmann *et al.*, 2008). در *Japanese flounder* و *Southern flounder* در دمای کم (به ترتیب در ۱۵ و ۱۸ درجه سانتی‌گراد) و دمای بالا (۲۷ تا ۲۸ درجه سانتی‌گراد) نسبت جنسیتی نر افزایش می‌یابد، در حالی که نسبت جنسی متعادل در پرورش در دمای متوسط (به ترتیب در ۲۰ و ۲۳ درجه سانتی‌گراد) دیده می‌شود. به نظر می‌رسد دما فقط روی افراد XX اثرگذار است و باعث ایجاد فنوتیپ‌های نر می‌شود، اما افراد XY را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و هیچ‌گاه جنس ماده به وجود نمی‌آید (Luckenbach *et al.*, 2009).

بررسی مولکولی اثر دما بر تعیین جنسیت

بسیاری از ژن‌های انواع ماهی‌ها به محیط و به ویژه دما حساس هستند. در یک تحقیق، ژن‌های اصلی درگیر در تمایز جنسی تیلاپیا در شرایط طبیعی و تحت تیمار با دما مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، بیان ژن‌های اصلی در تعیین جنسیت ماهی تحت تأثیر دما قرار گرفتند (Baroiller *et al.*, 2009).

در هنگام تمایز تخمدان سطح بیان *cyp19a1* در ماده‌های تیلاپیا XX افزایش می‌یابد. بعکس، هنگامی که فرزندان XX با دمای بالای نرساز (با شروع ۱۰ روز پس از لقاح) تحت تیمار قرار گرفتند، سرکوب *cyp19a1* در روز ۱۷ پس از لقاح مشاهده شد و بیان این ژن کاهش یافت. همچنین بیان ژن *foxl2* در دمای بالای نرساز، کاهش یافت. بیان ژن *dmrt1* در نرهای تیلاپیا XY در ۹ روز پس از لقاح افزایش می‌یابد. به همین صورت، میزان بیان ژن *dmrt1* در افراد XX ماهی تیلاپیا تحت دمای بالا در ۱۵ روز پس از لقاح بسیار افزایش یافت. بیان ژن *amh* در جنس نر XY تیلاپیا و نیز در غدد جنسی ماهی‌های XX که تحت تأثیر دما قرار گرفتند، افزایش یافت. رونوشت ژن *igf1*^۳ و پروتئین آن در بیضه‌ها و تخمدان‌های تمایز یافته ماهی تیلاپیا از ۱۰ روز پس از لقاح شناسایی شده است. هنگامی که ماهی‌های XX تحت تیمار دما بالای نرساز قرار گرفتند، حدود ۱۷ روز بعد از لقاح، بیان *igf1* به شدت افزایش یافت (Baroiller *et al.*, 2009).

پیدا نکرد و بنابراین از فرضیه قبلی پشتیبانی نمی‌کند (Oldfield *et al.*, 2006). از دلایل تناقض در نتایج این مطالعات می‌تواند شرایط کنترل شده در مطالعه اول و همچنین تفاوت ژنتیکی جمعیت‌های مورد مطالعه باشند.

کمبود اکسیژن (hypoxia)

گورخرماهی متعلق به نوع بدون تمایز ماهیان است زیرا همه غدد جنسی بین ۱۰-۱۲ روز تا ۲۳-۲۵ پس از لقاح شروع به تمایز به تخمدان می‌کنند. در این سن، در نیمی از ماهیان تخریب غدد جنسی همراه با رشد بیضه رخ می‌دهد، در حالی که در بقیه ماهی‌ها تخمدان به توسعه خود ادامه می‌دهد. تمایز و بلوغ نهایی جنسی به ترتیب در ۴۲-۴۰ و ۶۰ روز پس از لقاح رخ می‌دهد. اگرچه گورخرماهی یکی از بهترین مدل‌های ماهی ثبت شده (توالی کامل ژنگان) است، اما شگفت‌آور است که حالت تعیین جنسیت آن هنوز ناشناخته است و نشانگرهای مرتبط با جنسیت هنوز مشخص نشده‌اند. در مورد تمایز جنسی گورخرماهی، هم سیستم‌های XX/XY و هم پلی‌ژنیک در کنار عوامل محیطی مختلف پیشنهاد شده‌اند. تیمارهای هایپوکسمیک (اکسیژن کم؛ ۰/۸ میلی‌گرم اکسیژن بر لیتر) که در گورخرماهی انجام شده است، باعث ایجاد جمعیت نر (۷۴/۴٪ نر) در مقایسه با گروه کنترل نورموکسیک (اکسیژن نرمال؛ ۵/۸ میلی‌گرم اکسیژن بر لیتر) با تولید ۶۱/۹٪ نر شده است. هایپوکسی در پستانداران می‌تواند باعث آپوپتوز شود. آپوپتوز در گورخرماهی باعث ناپدید شدن گسترده تخمک‌ها در دوره انتقال از تخمدان به بافت بیضه می‌شود (Lawrence *et al.*, 2008).

دما

شایع‌ترین عامل محیطی که بر جنس تأثیر می‌گذارد دماست. دوره حساس به دما قبل از شروع تمایز بافتی غدد جنسی رخ می‌دهد. در اکثر گونه‌های حساس به دما، با افزایش دما، نسبت نرها افزایش می‌یابد. اما در برخی گونه‌ها مانند گربه‌ماهی و قزل‌آلا، با افزایش دما، نسبت جنسی ماده افزایش می‌یابد (Ospina-Alvarez and Piferrer, 2008). در ماهی *Menidia*، دمای انکوباسیون کمتر از ۱۹ °C باعث ایجاد ۱۰۰٪ ماهیان ماده شد در حالی که افزایش دمای ۲۹ °C باعث ایجاد ۱۰۰٪ نر می‌شود. دمای متوسط (۲۵ °C) که

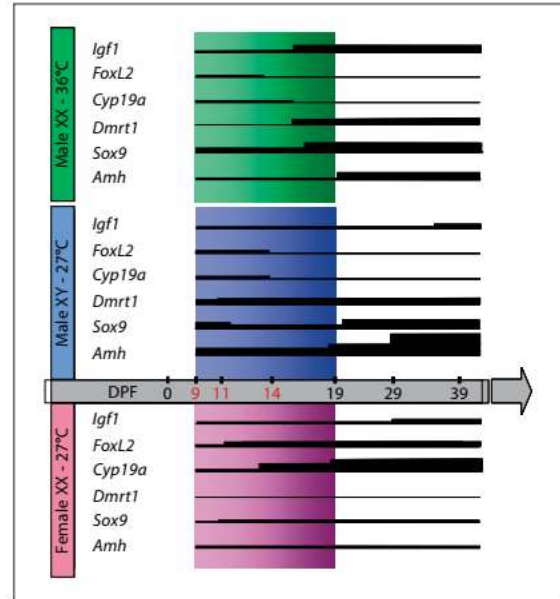
¹ down-regulation

² up-regulated

³ Insulin-like-growth factor 1

محیطی نیز به طور آشکاری در مسیرهای مربوط به تمایز گوناگوناها نقش دارند. به طور خلاصه، اهداف کنترل جنسی در ماهی عبارتند از: ۱- جلوگیری از بلوغ زودرس و تولید مثل کنترل نشده (به عنوان مثال، در ماهی تیلاپیا)؛ ۲- تمایل به پرورش جمعیت‌های تک‌جنسی به دلیل تفاوت در نرخ رشد و ارزش اقتصادی جنس‌ها (به عنوان مثال، تیلاپیا، میگو)؛ ۳- کاهش تأثیر جنسیت فنوتیپی بر کیفیت محصول (به عنوان مثال، ماهی آزاد اقیانوس اطلس، صدف)؛ ۴- افزایش ثبات سیستم‌های جفت‌گیری (به عنوان مثال، تغییر جنسیت در هامورها)؛ ۵- حفاظت از محیط زیست (به عنوان مثال، گونه‌های غیر بومی یا گونه‌های بهبود یافته ژنتیکی).

اطلاع از ساختار ژنتیکی تعیین جنسیت برای کنترل نسبت جنسی و اجرای برنامه‌های اصلاح نژاد مناسب است. با کنترل عوامل محیطی به خصوص دما می‌توان به جمعیت‌های تک‌جنسی ماهی دست یافت که از نظر سرعت رشد نسبت به جنس دیگر برتری دارند. همچنین تفاوت‌های جنسی در کیفیت گوشت و درصد لاشه تأثیرگذار است. بلوغ جنسی همبستگی نزدیکی با درصد لاشه و نرخ رشد دارد به طوری که به هنگام بلوغ جنسی در ماهی، نرخ رشد کم می‌شود و درصد لاشه کاهش پیدا می‌کند. با تولید جمعیت‌های تک‌جنسی می‌توان بخشی و یا تمام مشکلات مربوط به تفاوت‌های جنسیتی، بلوغ جنسی و تولیدمثل ناخواسته را برطرف نمود.



شکل ۱- بیان ژن‌های اصلی درگیر در تمایز جنسی تیلاپیا در شرایط طبیعی و تحت تیمار با دما را نشان می‌دهد. بیان در غدد تناسلی نرها XY (آبی)، ماده‌ها XX (سبز) و ماده‌هایی که در اثر دمای بالا تبدیل به نر شده‌اند (صورتی) و XX ماده‌هایی که در اثر دمای بالا تبدیل به نر شده‌اند (سبز) نشان داده شده است. ضخامت خطوط نشان دهنده سطوح بیان است. پیکان نمایانگر روزهای بعد از لقاح (DPF) است که دوره زمانی بحرانی برای تمایز جنسیت با رنگ قرمز نشان داده شده است.

جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

تمایز و تعیین جنسیت در ماهی مانند یک صفت پیچیده است، چون عوامل ژنتیکی زیادی در آن شرکت دارند. عوامل

منابع

- دانه‌م رکس. آ. (۱۴۰۰). زیست فناوری در آبی‌پروری و شیلات: دیدگاه‌های ژنتیکی. ترجمه: خوش خلق م.ر. و فراستی س. انتشارات دانشگاه گیلان. ۷۶۸ ص.
- Baroiller, J.F., D'Cotta, H. and Saillant E. 2009. Environmental effects on fish sex determination and differentiation. *Sexual Development*, 3: 118-35 .
- Budd, A.M., Banh, Q.Q., Domingos, J.A. and Jerry, D.R. 2015. Sex Control in Fish: Approaches, Challenges and Opportunities for Aquaculture. *Journal of Marine Science and Engineering*, 3(2): 329-355 .
- Davey, A.J.H. and Jellyman, D.J. 2005. Sex determination in freshwater eels and management options for manipulation of sex. *Reviews in Fish Biology and Fisheries*, 15: 37-52.
- Devlin, R.H., and Nagahama, Y. 2002. Sex determination and sex differentiation in fish: an overview of genetic, physiological, and environmental influences. *Aquaculture*, 208: 191-364.
- Francis, R.C. Barlow, G.W. 1993. Social control of primary sex differentiation in the Midas cichlid. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 90: 10673-10675.
- Guiguen, Y., Fostier, A., Piferrer, F. and Chang, C.F. 2010. Ovarian aromatase and estrogens: A pivotal role for gonadal sex differentiation and sex change in fish. *General and Comparative Endocrinology*, 165: 352-366.
- Hattori, R.S., Murai, Y., Oura, M., Masuda, S., Majhi, S. K. and Sakamoto, T. 2012. A Y-linked anti-Müllerian hormone duplication takes over a critical role in sex determination. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 109: 2955-2959 .

- Heule, C., Salzburger, W. and Böhne, A. 2014. Genetics of sexual development: An evolutionary playground for fish. *Genetics*, 196: 579–591.
- Kamiya, T., Kai, W., Tasumi, S., Oka, A., Matsunaga, T. and Mizuno, N. 2012. A trans-species missense SNP in *Amhr2* is associated with sex determination in the tiger pufferfish, *Takifugu rubripes* (fugu). *PLoS Genetics*, 8:e1002798 .
- Lawrence, C., Ebersole, J.P. and Kesseli, R.V. 2008. Rapid growth and out-crossing promote female development in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Biology of Fishes* 81: 239–246 .
- Luckenbach, J.A., Borski, R.J., Daniels, H.V. and Godwin, J. 2009. Sex determination in flatfishes: mechanisms and environmental influences. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 20: 256–263 .
- Matsuda, M., Nagahama, Y., Shinomiya, A., Sato, T., Matsuda, C. 2002. A Y-specific, DM-domain gene, *DMY*, is required for male development in the medaka (*Oryzias latipes*). *Nature*, 417: 559–563.
- Oldfield, R.G., McCrary, J. and McKaye, K.R. 2006. Habitat use, social behaviour and female and male size distributions of juvenile Midas cichlids, *Amphilophus cf. citrinellus*, in Lake Apoyo, Nicaragua. *Caribbean Journal of Science*, 42: 197–207.
- Ospina-Alvarez, N. and Piferrer, F. 2008. Temperature-dependent sex determination in fish revisited: prevalence, a single sex ratio response pattern, and possible effects of climate change. *PLoS ONE* 3:e2837 .
- Piferrer, F., Ribas, L. and Díaz, N. 2012. Genomic approaches to study genetic and environmental influences on fish sex determination and differentiation. *Marine Biotechnology*, 14: 591–604.
- Rajakumar, A. and Senthilkumaran, B. 2014. Expression analysis of *sox3* during testicular development, recrudescence, and after hCG induction in catfish, *Clarias batrachus*. *Sexual Development*, 8: 376–386.
- Smith, C.A., Roeszler, K.N., Ohnesorg, T., Cummins, D.M., Farlie, P.G., Doran, T.J. and Sinclair, A.H. 2009. The avian Z-linked gene *dmrt1* is required for male sex determination in the chicken. *Nature*, 461: 267–271.
- Strüssmann, C.A., Kitahara, A. and Yamashita, M. 2008. Role of apoptosis in temperature-dependent sex determination of pejerrey *Odontesthes bonariensis*. *Cybum* 32: 77–79.
- Yano, A., Guyomard, R., Nicol, B., Jouanno, E., Quillet, E. and Klopp, C. 2012. An immune-related gene evolved into the master sex-determining gene in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Current Biology*, 22: 1423–1428 .

نقش معدنی شدن زیستی نیتروژن مواد آلی در تجزیه بقایای محصولات کشاورزی

هوشنگ خسروی*

کرج، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، مؤسسه تحقیقات خاک و آب

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: hkhosravi@areeo.ac.ir

چکیده

یکی از فرآیندهای مهم چرخه نیتروژن معدنی شدن است که توسط ریزجانداران انجام می‌شود و نقش مهمی در حاصلخیزی خاک دارد. تجزیه بقایای آلی با نسبت مقدار کربن به نیتروژن (C/N) خاک ارتباط دارد. بقایای گیاهان تیره نخود، سبزیجات، علف‌های هرز و کودهای دامی با C/N کمتر، سرعت تجزیه بیشتری داشته و ضمن تجزیه آنها مقادیر بیشتری نیتروژن آزاد می‌شود. بقایای غنی از لیگنین و خشبی همانند نخل، باگاس نیشکر، بقایای غلات و بقایای چوبی با C/N بالاتر، تجزیه کندتری دارند. عدد C/N=۲۴ به عنوان یک معیار در بحث تجزیه مواد آلی و معدنی شدن نیتروژن در نظر گرفته می‌شود. اگر بقایای محصولی همانند گلش گندم با C/N=۸۰ به خاک اضافه شود ریزجانداران برای تنظیم نسبت C/N و در نتیجه تأمین نیتروژن مورد نیاز از ذخیره نیتروژن خاک استفاده می‌کنند و باعث کمبود موقت نیتروژن می‌شوند. اگر بقایای یک محصول همانند یونجه جوان با C/N=۱۳ به خاک اضافه شود مازاد نیتروژن آن به گیاه خواهد رسید. بنابراین مدیریت بقایای گیاهی و تناوب کشت دارای اهمیت زیادی در حاصلخیزی خاک دارد. در عمل برای جلوگیری از بروز کمبود نیتروژن در گیاه، به بقایای آلی با محتوای نیتروژن کم، نیتروژن باید به صورت کود شیمیایی به خاک اضافه شود. در برخی مناطق، بقایای محصول قبلی سوزانده می‌شود که این عمل موجب کاهش مواد آلی و حاصلخیزی خاک و افزایش گازهای گلخانه‌ای می‌شود. با توجه به مقدار کم مواد آلی خاک‌های کشور و اقلیم خشک، اعمال شیوه‌های مدیریتی برای حفظ و افزایش مواد آلی خاک‌ها ضروری است.

کلیدواژگان: معدنی شدن، آمونیاک، نترات، کربن، کلش، ازت.

مقدمه

پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک و با اعداد اکسیداسیونی مختلف وجود دارد. در جدول ۱، اشکال مختلف نیتروژن و اعداد اکسیداسیونی مرتبط با آنها ارائه شده است. تقریباً تمام نیتروژن مورد نیاز گیاهان از اشکال معدنی آن یعنی نترات و آمونیوم تأمین می‌شود. برای اینکه نیتروژن، توسط موجودات زنده قابلیت استفاده داشته باشد چرخه آن پویا باشد تا اکوسیستم‌های مختلف کره زمین به فعالیت طبیعی خود ادامه دهند. عمده گردش نیتروژن از طریق فرآیندهای زیستی صورت می‌گیرد. ریزجانداران و عمدتاً، باکتری‌ها و قارچ‌ها نقش مهمی در چرخه نیتروژن و تغییر و تبدیلات آن ایفاء می‌کنند.

مهمترین مراحل فرآیندی منجر به تغییر و تبدیلات نیتروژن، شامل معدنی شدن^۱ (تبدیل نیتروژن آلی به غیر آلی)، توقف^۲ (جذب و آسیمیله شدن اشکال غیر آلی نیتروژن بوسیله میکروب‌ها و سایر موجودات خاکزی)، نترات‌سازی^۳

سطح وسیعی از زمین‌های کشاورزی ایران در مناطق خشک و نیمه‌خشک واقع شده‌اند و میزان کربن آلی آنها کمتر از یک درصد است. برای بهبود خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خاک، مقدار بهینه کربن آلی در خاک حداقل بین ۲ تا ۳ درصد برآورد شده است. بعلاوه با توجه به مصرف روز افزون کودهای شیمیایی، عدم برگشت بقایای گیاهی به خاک و سوزاندن آنها، سالانه از مقدار ماده آلی خاک‌ها به میزان قابل توجهی کاسته شده و در نتیجه باعث کاهش حاصلخیزی خاک شده است. تقریباً نیمی از ترکیب شیمیایی ماده آلی خاک‌ها، کربن است و بقیه به درصد شامل اکسیژن ۳۹، نیتروژن و هیدروژن هر کدام ۵ و فسفر و گوگرد هر کدام ۰/۵ است (شکل ۱).

در بین عناصر یاد شده، نیتروژن از جایگاه ویژه‌ای برخوردار بوده و یکی از مهم‌ترین عناصر ضروری مورد نیاز موجودات زنده بوده و در سلول به شکل آمینواسیدها و اسیدهای نوکلئیک یافت می‌شود. نیتروژن در خاک به اشکال هوموس،

¹ Mineralization
² Immobilization
³ Nitrification

نیتروژن است. معدنی شدن نیتروژن به تبدیل نیتروژن آلی به اشکال غیر آلی عمدتاً از طریق تجزیه^۳ مواد آلی و بقایای گیاهی اطلاق می‌شود. معدنی شدن شامل دو مرحله آمونیاک‌سازی^۲ و نیترات‌سازی است. آمونیاک‌سازی، تبدیل شدن نیتروژن آلی، به یون آمونیوم (NH_4^+) است. آمونیوم غنی از انرژی و ناپایدار است و به سرعت در شرایط هوازی به نیتريت و نیترات تبدیل می‌شود. بقایای گیاهان و جانوران شامل پروتئین و اسیدهای نوکلئیک، در خاک توسط گروه-های مختلف میکروبی تجزیه و در نهایت نیتروژن موجود در آنها به آمونیوم تبدیل می‌شود. آمونیوم تولید شده در مرحله آمونیاک‌سازی ممکن است جذب کلوئیدهای خاک شده یا مستقیماً توسط ریزجانداران و بعضی گیاهان جذب شود. همچنین ممکن است در خاک‌های با pH بالا به صورت آمونیاک از خاک متصاعد شود. آمونیوم در نهایت ممکن است به نیتريت و سپس نیترات تبدیل شود. نیترات‌سازی یا نیتراتی شدن، اکسیداسیون میکروبی NH_4^+ و تبدیل شدن به نیترات است.

این فرآیند نیز طی دو مرحله صورت می‌گیرد، در مرحله اول ابتدا آمونیوم به نیتريت تبدیل می‌شود. این مرحله عمدتاً توسط نیتروزوموناس، یک باکتری هوازی اجباری و شیمیواتروف، در مرحله دوم، نیتريت بوسیله باکتری‌های گروه نیتروباکتر به نیترات تبدیل می‌شود.

(تبدیل آمونیوم به نیتريت و سپس نیترات)، نیترات زدایی^۱ (تبدیل نیترات به اکسید نیترو و نیتروژن مولکولی) و تثبیت نیتروژن^۲ (تبدیل نیتروژن مولکولی به آمونیوم و سپس ترکیبات آلی) هستند (شکل ۲).

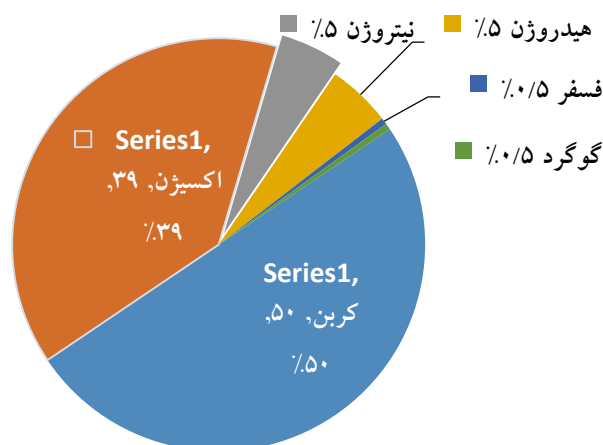
جدول ۱- اعداد اکسیداسیونی مختلف نیتروژن در خاک

ترکیب نیتروژنی	فرمول شیمیایی	حالت اکسیداسیونی
نیترات	NO_3^-	+۵
دی‌اکسید نیتروژن (گازی شکل)*	NO_2	+۴
نیتريت	NO_2^-	+۳
اکسید نیتريك (گازی شکل)	NO	+۲
اکسید نیترو (گازی شکل)	N_2O	+۱
نیتروژن مولکولی (گازی شکل)	N_2	۰
آمونیاک (گازی شکل)	NH_3	-۳
آمونیم	NH_3^+	-۳
نیتروژن آلی	R NH_3	-۳

*اشکال گازی هم به صورت آزاد در اتمسفر خاک و هم به شکل محلول در آب خاک وجود دارند

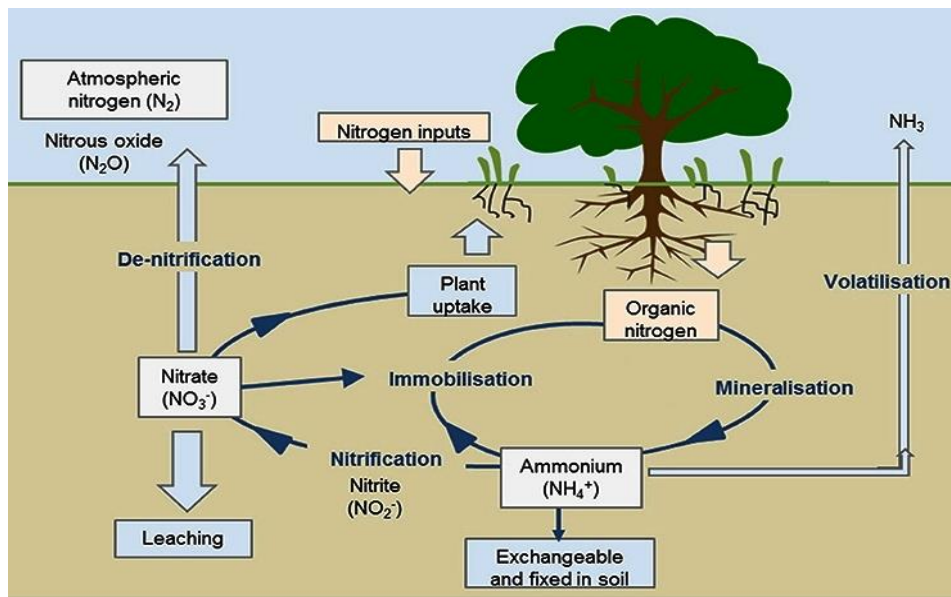
مفهوم معدنی شدن نیتروژن

معدنی شدن نیتروژن یکی از مهمترین فرآیندهای چرخه

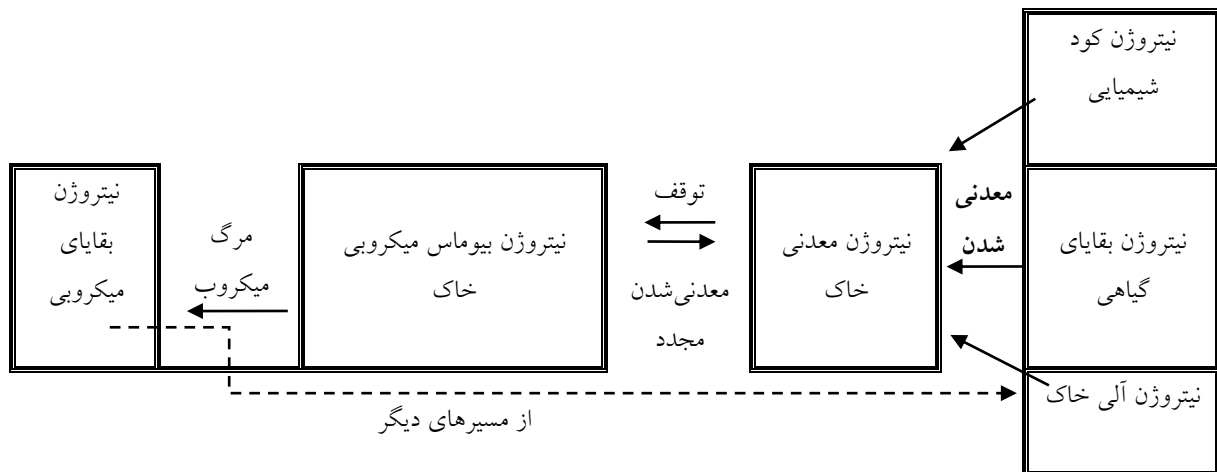


شکل ۱- ترکیب تقریبی ماده آلی خاک

¹ Denitrification
² Nitrogen Fixation
³ Degradation
⁴ Amonification



شکل ۲- چرخه نیتروژن



شکل ۳- مسیره‌های معدنی شدن منابع مختلف نیتروژنی

آمونیاک‌سازی و نیترات‌سازی، توسط موجودات خاکزی صورت می‌گیرد.

لذا هر عاملی که تعداد و فعالیت این موجودات را تحت تاثیر قرار دهد، قطعاً بر سرعت معدنی‌شدن نیز تاثیرگذار خواهد بود (شکل ۴). شرایط محیطی از جمله دما، رطوبت، اسیدیته، شوری، تهویه و نوع بقایا اثرات زیادی بر تعداد و فعالیت ریزجانداران نیترات‌ساز دارد. طیف گسترده‌ای از میکروب‌های خاکزی شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها، اکتینومیست-ها و مخمرها در تجزیه بقایای حاوی نیتروژن دخالت دارند

به طور طبیعی توأم نیتروباکتر و نیتروزوموناس در طبیعت با هم ارتباط نزدیکی دارد و این در تنظیم میزان نیتريت (که برای گیاه سمی است)، مسئله مهمی به شمار می‌رود. مسیره‌های معدنی‌شدن منابع مختلف نیتروژنی در شکل ۳ ارائه شده است.

مدیریت عوامل مؤثر بر معدنی‌شدن مواد آلی نیتروژن‌دار

هر دو مرحله معدنی‌شدن ترکیبات آلی نیتروژن‌دار یعنی

به طور کلی شوری باعث افزایش پتانسیل آب خاک و به هم خوردن تعادل یونی شده و در نتیجه بر میکروپها تاثیر سوء می‌گذارند، لذا شوری خاک با اثر منفی بر رشد ریزجانداران مرتبط باعث کاهش معدنی شدن می‌شود.

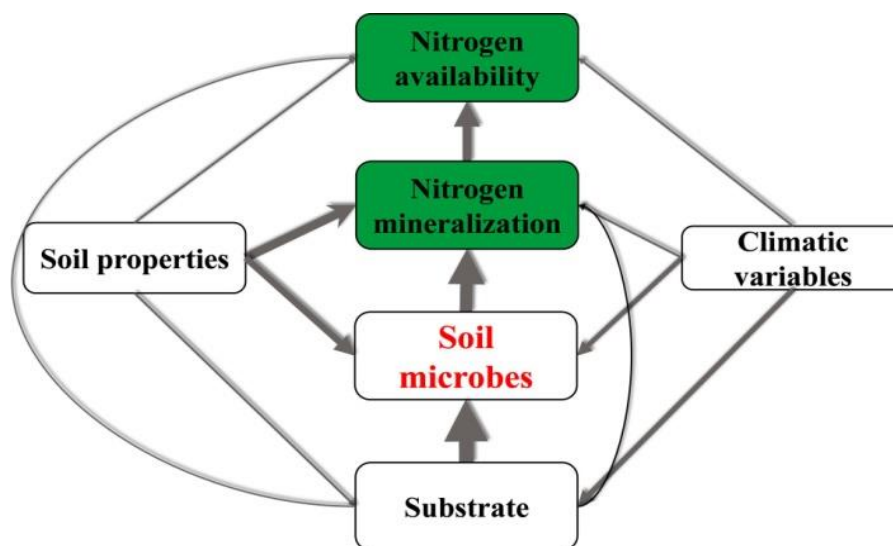
روش تنظیم نسبت کربن به نیتروژن (C/N)

معدنی شدن کربن و نیتروژن دو فرآیند مکمل یکدیگرند و این مسئله اهمیت زیادی در کیفیت حاصلخیزی خاک دارد. کربن حدود نیمی از وزن خشک سلول موجودات زنده را شامل می‌شود و منشا آن از CO_2 هوا است. از کل کربنی که به شکل ترکیبات آلی تولید می‌شود، ۹۵ درصد به خاک بر می‌گردد که عمدتاً توسط ریزجانداران تجزیه شده و مجدداً به CO_2 تبدیل می‌شود. بخش عمده کربن آلی که به خاک بر می‌گردد، به صورت بقایای گیاهی است. ترکیبات اصلی بقایای گیاهی شامل سلولز، همی سلولز، لیگنین، پروتئین، قندها و اسیدهای آلی می‌باشند.

بقایای گیاهی که حاوی نیتروژن آلی هستند توسط ریزجانداران تجزیه و معدنی می‌شوند. تجزیه بقایا ارتباط معنی‌داری با مقدار نسبت کربن به نیتروژن یا C/N آنها دارد. نسبت C/N هر ماده، نسبت جرم کربن آلی به جرم نیتروژن آلی آن ماده است. این ماده می‌تواند در خاک، ماده آلی، گیاه، یا سلول‌های ریزجاندار باشد.

و هر کدام از آنها نیازهای اکولوژیک متفاوتی دارند. مثلاً اکتینومیست‌ها در دماها و pHهای بالاتر و البته رطوبت‌های کمتر فعال هستند. برخی باکتری‌ها در شرایط بی‌هوازی ترکیبات آلی را تجزیه می‌کنند. اکثر ریزجانداران تجزیه‌کننده، شرایط معمولی را برای فعالیت بهینه ترجیح می‌دهند. لذا بهترین دمای حدود ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد و رطوبت بهینه حدود ۷۰ تا ۱۰۰ درصد ظرفیت زراعی بهترین رطوبت و pH محدوده خنثی تا کمی قلیایی بهترین محدوده برای فعالیت این ریزجانداران در تجزیه بقایاست. بهینه pH خاک برای معدنی شدن حدود خنثی است بطوری‌که نیترات‌سازها عمل نیترات‌سازی را در pH کمتر از ۶ انجام نمی‌دهند.

اثر تهویه خاک در معدنی شدن نیتروژن و نیترات‌سازی بسیار زیاد است و شرایط بی‌هوازی خاک ممکن است باعث تلفات مقدار زیادی نیتروژن به صورت دنیتریفیکاسیون شود. افزایش تراکم خاک تأثیری غیرمستقیم بر معدنی شدن نیتروژن دارد و موجودات زنده‌ای را که در چرخه نیتروژن نقش دارند محدود می‌کند و با کاهش فعالیت میکروبی منجر به کاهش معدنی شدن نیتروژن می‌شود. شخم زدن خاک و مدیریت بقایای گیاهی موجب تأثیر بر جمعیت، فعالیت و وزن توده زنده میکروبی، میزان رطوبت، وزن مخصوص ظاهری، تخلخل خاک، توزیع عناصر غذایی و پایداری ساختمان خاک می‌شود.



شکل ۴- معدنی شدن مواد آلی

همچنین با افزایش میزان رطوبت، میزان نیتروژن معدنی بیشتر شد. در عمل برای جلوگیری از این اتفاق و ممانعت از بروز کمبود نیتروژن در گیاه، همراه با مواد آلی که محتوای نیتروژن آنها کم است، نیتروژن باید به صورت کود شیمیایی به خاک اضافه شود. در اینجا واژه عامل نیتروژن تعریف می‌شود. عامل نیتروژن یعنی تعداد واحدهای نیتروژن معدنی لازم برای اینکه تجزیه ۱۰۰ واحد ماده آلی بدون نیاز به مصرف نیتروژن معدنی خاک انجام شود. به طور کلی دیده شده که ریزجانداران تجزیه‌کننده برای تجزیه ۱۰۰ واحد ماده آلی به ۱/۶ واحد نیتروژن نیاز دارند. در صورتی که میزان نیتروژن موجود در مواد آلی کمتر از نیتروژن مورد نیاز ریزجانداران تجزیه‌کننده باشد، ریزجانداران مقدار کمبود نیتروژن را از خاک دریافت نموده، باعث کاهش نیتروژن معدنی خاک می‌شوند. در جدول ۱ نسبت C/N برخی بقایای گیاهی و عامل نیتروژن ارائه شده است.

مقدار کود مورد نیاز برای تجزیه کامل بقایای گیاهی

در جدول ۲ نسبت C/N برخی بقایای گیاهی و مقدار کود نیتروژنی مورد نیاز برآورده شده است.

در مقادیر C/N کمتر همانند بقایای یونجه، شبدر و چمن نیتروژن کافی در بقایا برای تجزیه آنها توسط ریزجانداران تجزیه‌کننده وجود دارد. در حالی که در مقادیر بالاتر C/N مانند کاه و کلش گندم، جو و ذرت، مقدار نیتروژن موجود در بقایا تکافوی نیاز ریزجانداران تجزیه‌کننده را نمی‌دهد، لذا ریزجانداران برای تأمین نیتروژن مورد نیاز، نیتروژن معدنی خاک (نیترات و آمونیم) را جذب می‌کنند. اگر در شرایطی که محصول کشت شده است، افزودن بقایا با نسبت C/N بالا صورت گیرد، جذب نیتروژن معدنی توسط ریزجانداران باعث کمبود نیتروژن در محصول می‌شود؛ زردی ایجاد شده در کشت‌های دوم پس از برداشت محصول اول که بدون توجه به این موضوع ایجاد می‌شود به همین سبب می‌باشد.

در عمل برای جلوگیری از بروز کمبود نیتروژن و در واقع تأمین نیتروژن مورد نیاز ریزجانداران تجزیه‌کننده بایستی نیتروژن معدنی به صورت کود شیمیایی به خاک اضافه شود یا مدتی طولانی باید اجازه داد تا تجزیه بقایا کامل شود و سپس اقدام به کشت محصول بعدی نمود. به طور کلی بقایای

ریزجانداران خاک دارای نسبت C/N حدود هشت به یک هستند و برای نگهداری این نسبت در بدن خود به منابع کربن و نیتروژن نیاز دارند. در طی تجزیه ماده آلی، مقداری از کربن در بدن موجود زنده ذخیره و بقیه آن طی فرآیند تنفسی به CO_2 و انرژی تبدیل می‌شود.

به عنوان یک قاعده کلی مقدار ۱۶ قسمت از کربن، برای تنفس ریزجاندار و هشت قسمت هم برای نگهداری نسبت C/N بدن آن مورد استفاده قرار می‌گیرد که در مجموع عدد ۲۴ را معیاری برای سنجش تجزیه بقایا در نظر می‌گیرند. بنابراین اگر بقایای یک محصول همانند یونجه رسیده با $C/N=25$ به خاک اضافه شود در نتیجه فعالیت ریزجانداران چیزی از کربن و نیتروژن به خاک اضافه نمی‌شود. اما اگر بقایای محصولی همانند کلش گندم با $C/N=80$ به خاک اضافه شود ریزجانداران برای تنظیم نسبت $C/N=24$ و در نتیجه تأمین نیتروژن مورد نیاز خود از ذخیره نیتروژن خاک استفاده می‌نمایند. این مسئله را توقف نیتروژن گویند این توقف تا زمان مرگ ریزجاندار و تجزیه بدن آن و در واقع معدنی‌شدن ادامه خواهد داشت. حال اگر بقایای یک محصول همانند یونجه جوان با $C/N=13$ به خاک اضافه شود مازاد نیتروژن آن به گیاه خواهد رسید و یا اینکه به ریزجانداران برای ادامه تجزیه باقی مانده بقایا خواهد رسید. در هر حال اضافه کردن ترکیبات و بقایای آلی با $C/N > 24$ موجب کمبود موقت نیتروژن (توقف) و بقایای آلی با $C/N < 24$ موجب مازاد موقت نیتروژن (معدنی‌شدن) می‌شود. بنابراین مدیریت بقایای گیاهی و تناوب کشت اهمیت زیادی دارد زیرا بقایای با C/N کم موجب تجزیه سریع و کم شدن خواص پوششی و محافظتی بقایا می‌شود، از طرف دیگر تجزیه بقایا برای آزادسازی عناصر و تشکیل مواد آلی نیز مهم است. بنابراین کیفیت بقایای گیاهی از نظر تجزیه مهم هستند مثلاً مقدار زیاد نیتروژن، مقادیر کم لیگنین و سلولز و در نتیجه C/N کم موجب افزایش شدت معدنی‌شدن می‌شود. بدون توجه به ترکیب بقایا، مثلاً در حالت C/N کم ممکن است نیتروژن از طریق آبشویی، روان آب سطحی، نیترات زدایی و آمونیفیکاسیون از دسترس گیاه خارج شود و یا در حالت C/N بالا گیاه با کمبود نیتروژن مواجه شود. گزارش شده که در اثر افزودن بقایای گندم، سویا، ذرت، پنبه و کلزا در سطوح مختلف رطوبتی، بیشترین میزان توقف نیتروژن مربوط به بقایای گندم و پنبه (دارای C/N بالاتر) بود.

تجزیه بهتر و کوتاه کردن زمان تجزیه، بقایا را با دیسک یا گاوآهن با خاک مخلوط می‌شود.

چرا بقایای محصولات کشاورزی نباید سوزانده شوند؟

متأسفانه کشاورزان در برخی مناطق برای اینکه عملیات کشت محصول بعدی راحت‌تر انجام شود و همچنین در مواردی برای مبارزه با آفات و علف‌های هرز، بقایای محصول قبلی را می‌سوزانند (شکل ۶).

این مسئله باعث از دست رفتن منابع کربن و نیتروژن خاک و در نتیجه کاهش ذخیره مواد آلی و کاهش حاصلخیزی خاک می‌شود.

گیاهان حدود ۴۰ درصد کربن دارند و برای تجزیه ۱۰۰ واحد بقایای گیاهی ریزجانداران به ۱/۶ واحد نیتروژن نیاز دارند. به عنوان مثال در جدول یک کاه و کلش گندم که C/N آن حدود ۸۰ است، ۱۰۰ کیلوگرم آن برای تجزیه شدن به ۱/۱ کیلوگرم نیتروژن خالص به صورت کود شیمیایی نیاز دارد که اگر بخواهیم این نیتروژن را به صورت اوره مصرف کنیم میزان ۲/۴ کیلوگرم کود اوره نیاز است. حال اگر میزان بقایای گندم پس از برداشت محصول حدود سه تن در هکتار باشد باید ۷۲ کیلوگرم در هکتار کود اوره مصرف شود.

باتوجه به جدول فوق و دانستن میزان بقایا در هر هکتار می‌توان مقدار کود شیمیایی نیتروژنی مورد نیاز را محاسبه کرد. هنگام مصرف کود برای تجزیه بقایا، بهترین میزان رطوبت خاک در حد گاو رو شدن است. سپس به منظور

جدول ۱- مقدار کود نیتروژنی مورد نیاز برای تنظیم نسبت C/N در بقایای گیاهی مختلف و سایر مواد آلی*

مقدار کود نیتروژنی مورد نیاز برای تجزیه کامل ۱۰۰ کیلوگرم ماده مورد نظر		فاکتور نیتروژن	C/N	نوع بقایا
نیترات آمونیم	کیلوگرم اوره			
۴/۲۹	۳/۲۶	۱/۵	۴۰۰	تراشه چوب
۳/۸۳	۲/۶۱	۱/۲	۱۰۰	باگاس نیشکر
۳/۳۷	۲/۵۶	۱/۱۸	۹۵	ضایعات نخل
۳/۱۴	۲/۴۰	۱/۱	۸۰	کلش گندم
۳/۱۴	۲/۴۰	۱/۱	۸۰	کلش جو
۳/۱۴	۲/۰۹	۱/۱	۸۰	کلش برنج
۲/۷۷	۲/۰۲	۰/۹۷	۶۳	سورگوم
۲/۶۳	۱/۹۵	۰/۹۳	۶۰	انواع برگ
۲/۵۵	۰/۹۹	۰/۸۹	۵۷	ساقه ذرت
۱/۳۲	۱/۰۰	۰/۴۶	۳۵	میوه جات
۰/۶۳	۰/۴۸	۰/۲۲	۲۹	کاه نخود
۰	۰	۰	۲۵	سبزیجات
۰	۰	۰	۲۵	علف های هرز
-	-	مازاد نیتروژن	۲۱	شبدرد
-	-	مازاد نیتروژن	۲۰	بقایای باغچه
-	-	مازاد نیتروژن	۲۰	بقایای چمن
-	-	مازاد نیتروژن	۱۷	بقایای لگوم ها
-	-	مازاد نیتروژن	۱۳	یونجه رسیده

• برای محاسبه دقیق مقدار نیتروژن مورد نیاز می‌بایستی مقدار نیتروژن و کربن ماده مورد نظر محاسبه شود

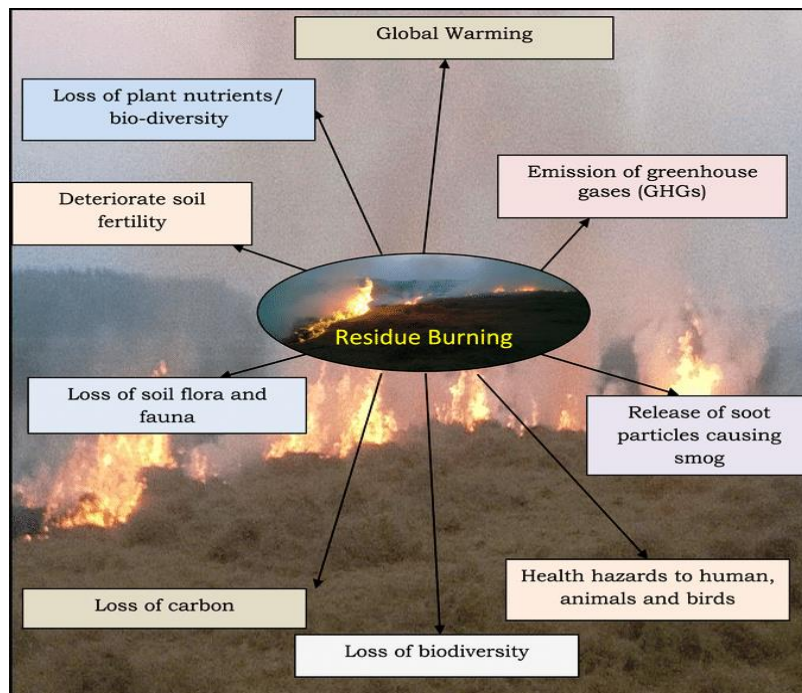
لازم به ذکر است که ماده آلی یکی از شاخص‌های مهم کیفیت خاک است و فقط حدود پنج درصد خاک‌ها دارای ماده آلی بالای ۱/۵ درصد هستند و در بیش از ۶۰ درصد خاک‌های ایران میزان آن کمتر از ۰/۵ تا حداکثر یک درصد است. برآورد شده که سوزاندن بقایای شلتوک برنج، ۳/۹ میلیون تن از کربن آلی، ۵۹۰۰۰ تن نیتروژن آلی، ۲۰۰۰۰ تن فسفر و ۳۴۰۰۰ تن پتاسیم را می‌سوزاند. باتوجه به محتوای اندک مواد آلی خاک‌های کشور، اعمال شیوه‌های مدیریتی در راستای حفظ و افزایش مواد آلی خاک‌ها نظیر مدیریت بقایای بعد از برداشت محصول و بویژه خودداری از سوزاندن آنها، از اقدامات ضروری در سیستم کشاورزی کشور محسوب می‌شود. سوزاندن بقایا همچنین موجب آلوده شدن هوا، مشکلات تنفسی و ورود گازهایی همانند CO ، CO_2 ، N_2O ، NO_2 و SO_2 به اتمسفر می‌شود. هر کشاورزی تصور می‌کند که زمین و بقایای محصول جزء دارایی‌های فقط خودش بوده و مختار است که آنها را بسوزاند درحالی که این بقایا می‌توانند کاربردهای فراوان دیگری نیز داشته باشند (شکل ۷).



شکل ۵- اختلاط بقایا با خاک برای تجزیه بهتر بقایا



شکل ۶- نمایی تأسف برانگیز از سوزاندن کاه و کلش



شکل ۷- اثرات مخرب سوزاندن بقایا بر خاک و محیط زیست

خاک‌های کشور، توصیه می‌شود کاه و کلش و بقایای محصول برداشت شده پس از اضافه کردن مقدار مناسبی از کود نیتروژنی با خاک مخلوط و نیز رطوبت در حد مناسب فعالیت میکروب‌ها تأمین گردد. مقدار کود نیتروژنی مورد نیاز، به نوع بقایا و میزان آنها در هر هکتار بستگی داشته و با توجه به اطلاعات ارائه شده در این نوشتار می‌توان مقدار آن را تعیین کرد.

مزایا و اثربخشی

مزایای برگرداندن بقایای محصولات کشاورزی به خاک به شرط تأمین نیتروژن مورد نیاز برای معدنی‌شدن مواد آلی، شامل افزایش کربن آلی، نفوذپذیری، قدرت نگهداری آب در خاک، افزایش تعداد جمعیت ریزجانداران مفید و تنوع میکروبی خاک، افزایش ظرفیت تبادل کاتیونی و افزایش میزان حاصلخیزی خاک است. رعایت نکات این مقاله بویژه تأمین نیتروژن مورد نیاز ریزجانداران، اثربخشی تجزیه بقایای محصولات کشاورزی را افزایش خواهد داد.

مسئله سوزاندن بقایای محصولات تا سال‌ها مورد توجه سیاست‌گزاران قرار نگرفته بود اما اخیراً، این موضوع مورد بحث قوه مقننه قرار گرفته و حاصل آن تصویب ماده ۲۰ لایحه هوای پاک است. در بخشی از ماده ۲۰ لایحه مذکور آمده است که سوزاندن بقایای گیاهی اراضی زراعی پس از برداشت محصول ممنوع است و طبق مواد قانونی ۲۲ و ۳۳ قانون نحوه جلوگیری از آلودگی هوا و ماده ۶۸۸ قانون مجازات اسلامی با مجرمین برخورد خواهد شد. همچنین وزارت جهاد کشاورزی مکلف است مفاد این ماده را به اطلاع بهره‌برداران بخش کشاورزی، عشایری و منابع طبیعی برساند.

رهیافت ترویجی

در بسیاری از مناطق کشور، پس از برداشت محصول اعم از گندم، جو، ذرت، سورگوم و سایر محصولاتی که دانه، میوه یا هر قسمتی از آنها به عنوان محصول اصلی و نهایی از مزرعه خارج می‌شوند، باقیمانده محصول شامل کاه و کلش و غیره را می‌سوزانند. با توجه به محتوای اندک مواد آلی اکثر

منابع

- ۱- اخوان فومنی س. و شعبانپور م. ۱۳۹۵. اثر تراکم بر معدنی‌شدن نیتروژن خاک در مراحل زمانی مختلف. نشریه مدیریت خاک و تولید پایدار ۶(۲): ۶۷-۷۲.
- ۲- برومند رضازاده ا.، رضوانی مقدم پ.، نصیری محلاتی م. و لکزیان ا. ۱۳۹۶. بررسی اثر کیفیت بقایای گیاهی بر روند معدنی‌شدن نیتروژن در خاک در شرایط رطوبتی متفاوت. نشریه بوم‌شناسی کشاورزی. ۹(۲): ۸۰۴-۷۹۴.
- ۳- فلاح، ع.، بشارتی ح. و خسروی ه. ۱۳۸۵. میکروبیولوژی خاک (ترجمه). انتشارات آبیژ. تهران، ایران. ۱۷۹ صفحه.
- ۴- میرزاشاهی ک. بازرگان ک. ۱۳۹۴. نشریه فنی مدیریت ماده آلی خاک شماره ۵۳۵. مؤسسه تحقیقات خاک و آب.
5. Amabelia Silvia del Pino Machado (Autor) Estimating Nitrogen Mineralization Potential of Soils and the Effect of Water and Temperature and Crop Residues on Nitrogen Net Mineralization. Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>.
6. Chen, B., E. Liu, Q. Tian, C. Yan and Y. Zhang. 2014. Soil nitrogen dynamics and crop residues. A review. *Agron. Sustain. Dev.* 34:429-442.
7. Kumar, P. and Joshi, L., 2013. Pollution caused by agricultural waste burning and possible alternate uses of crop stubble: a case study of Punjab. In *Knowledge systems of societies for adaptation and mitigation of impacts of climate change* (pp. 367-385). Springer, Berlin, Heidelberg.
8. Robertson, G.P. and P.M. Groffman. 2015. Nitrogen transformations. Pages 421-446 in E.A. Paul, editor. *Soil microbiology, ecology and biochemistry*. Fourth edition. Academic Press, Burlington, Massachusetts, USA.
9. Smil, V. 1999. Crop Residues: Agriculture's Largest Harvest. *BioScience* 49 (4): 299-308.
10. USDA NRCS. 2011. **Carbon to nitrogen ratios in cropping systems**. USDA Natural Resources Conservation Service, East National Technology Support Center, Greensboro, NC, in cooperation with North Dakota NRCS.
11. Walworth, J. 2013. Nitrogen in the soil and environment. College of Agriculture and Life Sciences. The University of Arizona Cooperative Extension.

لاکتوکوکوس لاکتیس: یک سیستم بیانی مناسب برای تولید پروتئین های هترولوگ

الهه داورپناه و طاهره طاهری*

تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش ایمونوتراپی و تحقیقات واکسن لیثمانیا

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: Tahereh_t@yahoo.com

چکیده

لاکتوکوکوس لاکتیس (*L. lactis*) یک باکتری گرم مثبت از گروه باکتریهای اسید لاکتیک LAB (Lactic Acid Bacteria) است که قدمت طولانی در فرآوری و تولید محصولات لبنی دارد. ویژگیهای منحصر بفرد این باکتری، از جمله رشد سریع، تراکم بالای سلولی، قابل استفاده بودن در صنایع تخمیری، عدم تشکیل اجسام انکلوزن (Inclusion body)، نمایش سطحی (Surface display)، عدم تولید اندوتوکسین، فقدان فعالیت پروتئازی خارج سلولی و دارا بودن کمترین فعالیت پروتئازی داخل سلولی، و مهمتر از همه قابلیت ترشح خارج سلولی پروتئین ها، باعث شده تا به عنوان یک میزبان بی خطر و مناسب برای تولید پروتئینهای نوترکیب یوکاریوتی، در تحقیقات و صنعت مورد استفاده قرار گیرد. این باکتری از یک سو یک کارخانه سلولی برای تولید طیف گسترده ای از آنتی ژنهای پروتئینی و از سوی دیگر به عنوان میزبانی مناسب برای تحویل یا رساننده پروتئینهای درمانی و مولکولهای فعال زیستی به داخل سلول به شمار می آید. برای این منظور، وکتورهای بیانی اختصاصی و سویه های باکتریایی متعددی برای بیان و تولید پروتئینهای نوترکیب طراحی شده اند که در این مقاله مروری به شرح آنها توصیف شده اند.

واژگان کلیدی: لاکتوکوکوس لاکتیس، سیستم بیان پروتئین.

باکتری های اسید لاکتیک ((Lactic Acid Bacteria (LAB)

کاربردهای صنعتی و پزشکی تهیه شده است. حداقل سه نوع کاربرد مختلف برای باکتریهای LAB عنوان شده است که شامل استفاده از آن ها در تولید پروتئین های مهم اقتصادی، تولید پروتئین های فعال زیستی در غذاها و تهیه واکسن های زنده اند. از مزایای استفاده از این دسته از باکتری ها در تهیه و تولید واکسن به کم هزینه بودن و تجویز آسان آن ها می توان اشاره کرد.

این باکتریها از طرف اتحادیه اروپا و سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به عنوان باکتریهای بی خطر ((Generally Recognized As Safe (GRAS شناخته شده اند و از نظر درجه غذایی (Food grade) به طور گسترده ای در صنایع تخمیر مواد غذایی به ویژه پنیر، ماست و مواردی از این قبیل مورد استفاده قرار می گیرند. همچنین به دلیل تولید اسید لاکتیک نقش مهمی در حفظ مواد غذایی و فرآورده های تخمیر شده دارند. علاوه بر این، برخی از سویه ها با تولید باکتریوسین، خاصیت نگهدارندگی بیشتری دارند، از این رو نقش آنها را در صنایع غذایی قوت می بخشد. باکتریهای LAB شامل جنسهای مختلفی از جمله: لاکتوباسیلوس (*Lactococcus*)، لاکتوباسیلوس (*Lactobacillus*)، استرپتوکوکوس (*Streptococcus*)، کارنوباکتریوم

باکتری های اسید لاکتیک (LAB) باکتری هایی گرم مثبت و غیربیماری زا هستند که کربوهیدرات های تخمیر شده را به اسید لاکتیک تبدیل می کنند (۳۳). در این باکتریها مسیر متابولیکی ناشی از تخمیر گلوکز ممکن است به یکی از دو حالت همگن (Homofermentative) یا ناهمگن (Heterofermentative) صورت گیرد. در حالت اول دو مولکول لاکتات (به عنوان مثال درباکتریهای استرپتوکوک و لاکتوکوک) تولید می شود و در دومی، لاکتات، اتانول و دی اکسید کربن (به عنوان نمونه در باکتری های *Leuconostoc* و برخی از لاکتوباسیل ها) تولید می شود (۳۰). این باکتریها بر روی سطوح بدن، سطوح مخاطی و روده یافت می شوند. در روده بزرگ، سبب کاهش pH شده و فعالیت باکتری های پروتئولیتیک را مهار می کنند، همچنین با پوشاندن سطح سلول های پوششی روده، به باکتری های بیمارزا اجازه رشد و فعالیت نمی دهند (۲). چرا که، pH اسیدی باعث حل شدن اسیدهای آلی می شود و در نتیجه غشای سلولی شکسته شده، و منجر به تخریب عامل بیماری زا می شود. امروزه به کمک روش های کلاسیک و با استفاده از فناوری های جدید انواع مختلفی از گونه های نوترکیب LAB با

میزبانی بی‌خطر و مطلوب برای تولید پروتئین‌هایی با عملکرد ایده‌آل مورد توجه بیشتری قرار داده است. امروزه این باکتری به‌طور گسترده‌ای در بیوتکنولوژی برای تولید پروتئین‌های هترولوگ در مقیاس بالا مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مزایای باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس برای تولید پروتئین نوترکیب (۱۷)

دلایل مختلفی برای مناسب بودن باکتری *L. lactis* جهت بیان و تولید پروتئین‌های نوترکیب (بخصوص پروتئین‌های غشایی) وجود دارد که عبارت‌اند از:

۱ - این باکتری دارای رشد سریع و تراکم سلولی بالایی است، به‌ویژه هنگامی که تحت pH کنترل شده رشد می‌کند. همچنین قادر به تحمل اکسیژن است اما فسفوریلاسیون اکسیداتیو را انجام نمی‌دهد. در مقابل، قند را در شرایط بی‌هوازی به لاکتات تخمیر می‌کند که این امر سبب می‌شود که در درون فرماتورها که فضای کافی برای هوادهی باکتری وجود ندارد تخمیر در مقیاس بالا براحتی انجام شود. علاوه بر آن، این باکتری می‌تواند در میکروپلیتهای ۹۶ خانه‌ای کشت داده شود و با سیلیکون یا روغن معدنی پوشانده شود، که برای آزمایشات با توان بالا (High-throughput) بسیار ایده‌آل است.

۲ - این میکروارگانیسم تنها دارای یک غشای سلولی است که باعث می‌شود هدف‌گذاری و انتقال پروتئین درون‌زاد (Endogenous) براحتی انجام شود. مزیت دیگر تک‌غشایی بودن آن این است که پروتئین‌های غشایی بیان شده مستقیماً در دسترس سوبستراها، مهارکننده‌ها و نشانگرها قرار می‌گیرند که به مطالعات عملکردی آن در کل سلول کمک می‌کند.

۳ - این باکتری فاقد هر گونه اندوتوکسین بر سطح غشای سلول بوده و دارای ویژگی نمایش آنتی‌ژن‌ها بر سطح سلول (Surface display) بدون نیاز به مراحل کلونینگ و تکنولوژی ترشح خارج سلولی پروتئین‌ها می‌باشد.

۴ - در مقایسه با *E. coli* که تخمین زده شده است ۷۰ درصد پروتئین‌های تولید شده به شکل اجسام انکلوزن (inclusion body) نامحلول بیان می‌شوند، بیان پروتئین‌های غشایی یوکاریوتی در لاکتوکوکوس لاکتیس منجر به تشکیل اجسام انکلوزن نمی‌شود.

(*Carnobacterium*) و *انتروکوکوس* (*Enterococcus*) هستند (۳۰). لاکتوکوکوس لاکتیس بهترین گونه در میان لاکتوکوک‌ها و پرمصرف‌ترین باکتری در میان باکتری‌های تخمیرکننده مواد غذایی در سراسر جهان است (۹). همچنین، باکتری‌های LAB بویژه لاکتوکوکوس‌ها و لاکتوباسیل‌ها به‌عنوان ناقل‌های تحویل و رساننده (Delivery) پروتئین‌های درمانی در توسعه راهکارهای جدید درمان و پیشگیری نیز کاربرد دارد.

لاکتوکوکوس لاکتیس

علی‌رغم باور عمومی، این باکتری ابتدا در اجزای مختلف گیاهانی مانند اوکالیپتوس، نخود فرنگی، ذرت و نیشکر کشف شد و گمان می‌رفت که یک باکتری خفته باشد که پس از مصرف توسط نشخوارکنندگان، در دستگاه گوارش آنها فعال شده و تکثیر می‌یابد. اما در واقع، در نشخوارکنندگان پس از مصرف گیاهان، باکتری *L. lactis* به غدد پستانی رفته و در آنجا تجمع پیدا کرده و در نهایت به درون شیر راه می‌یابد (۱).

سویه لاکتوکوکوس لاکتیس دارای زیرگونه‌های *lactis*، *cremoris* و *hordniae* است (۶). دو زیرگونه *lactis* و *cremoris* به‌طور وسیعی در صنایع و علوم پزشکی کاربرد دارند. زیرگونه *lactis* قادر است در دمای ۴۰°C و pH=9.2 رشد کند، اما *cremoris* فاقد این توانایی است (۲۹). در طی دو دهه اخیر، پیشرفتهای چشمگیری در جهت توسعه ابزارهایی برای شناسایی خصوصیات مولکولی این باکتری از جمله ترانسفورماسیون، دخول و یا حذف ژن، همچنین توسعه سیستم‌های بیانی و تنظیم بیان ژن حاصل شده است (۸).

از این باکتری به‌طور گسترده‌ای برای بیان پروتئین‌های هترولوگ به‌عنوان کاندید دارو یا واکسن‌های پیشگیری کننده استفاده می‌شود و حتی می‌توان آن را جایگزین مناسبی برای سیستم‌های بیانی پرکاربرد دیگر از جمله هم‌مای گرم منفی آن یعنی *E. coli* دانست (۳۸). برای تولید پروتئین‌های نوترکیب با ساختارهای فضایی طبیعی، انجام تغییرات مناسب پس از ترجمه با صرف حداقل هزینه و تشکیل باندهای دی‌سولفیدی در پروتئین‌های درون‌زاد (Endogenous) طبیعی همیشه چالش برانگیز بوده است. خواص منحصر به فرد باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس و تنوع بالا در ناقل‌های کلونینگ و بیانی القا شونده، آن را به‌عنوان

هنگام ترجمه سرکوب کند. در نتیجه، فرآیند ترجمه متوقف و ریبوزوم در آغاز فعالیت، در مواجهه با کدونهای نادر، جدا می‌شود. البته این مشکل براحتی با جایگزین کردن ۱۰-۱۵ کدون غنی از GC در ابتدای پروتئین با کدونهای غنی از AT از طریق PCR، که معمولاً توسط لاکتوکوکوس لاکتیس استفاده می‌شود، قابل اصلاح است. راهکار دیگر برای غلبه بر این مشکل، بهینه‌سازی کدون کل توالی ژن مورد نظر است. البته با استفاده از این روش، می‌توان جایگاه‌های برش آنزیم و برجسب‌هایی برای خالص‌سازی پروتئین نیز در توالی ژن تعبیه کرد.

۲ - یکی دیگر از ضعف‌های باکتری *L. lactis*، میزان نسبتاً پایین ترانسفورماسیون آن است. به این معنی که پس از ترانسفورماسیون تعداد کمی از سلولهای تغییرشکل یافته به دست می‌آید. البته، با به کارگیری مقدار بیشتری DNA و یا استفاده از یک سویه مناسب *E. coli* به عنوان میزبان حدواسط، می‌توان بر این مشکل فائق آمد، زیرا وکتورهای بیانی در این باکتری بخوبی تکثیر می‌یابند.

۳ - مشکل دیگر این باکتری، مقاومت نسبتاً زیاد لاکتوکوکوس در برابر ترکیبات لیزکننده است. دلیل آن این است که لاکتوکوکوس‌ها نسبتاً کوچک و کروی شکل بوده و دیواره سلولی ضخیم دارند. از این رو، برای جداسازی DNA پلاسمید، دیواره باکتری باید با استفاده از لیزوزیم در دمای ۵۰°C تخریب شود.

استفاده از لاکتوکوکوس لاکتیس

به عنوان ناقل‌های مخاطی برای تحویل پروتئین‌های دارویی

چون سطوح مخاطی بدن اولین جایگاه تعامل بین میکروارگانیسم‌ها و بدن است، سلولهای مخاطی اصلی‌ترین معبر برای ورود پاتوژنها هستند. مصرف یک واکسن یا دارو از راه مخاطی ساده‌تر بوده و می‌تواند پاسخ ایمنی کارآمدتر و با کمترین عوارض جانبی نسبت به واکسنهای سیستمیک را ایجاد کند. مشکل عمده این روش، تجویز مقدار زیاد (۸) پروتئین است زیرا مقداری از آن در سطوح مخاطی مانند دستگاه گوارش تخریب می‌شود. از این رو، توسعه ناقل‌های (Vector) جدید که قادر به انتقال مؤثر مولکولها به بافت‌های هدف باشند یک نیاز و یک چالش بیوتکنولوژی است. از طرفی، به طور کلی ایمن‌زایی پروتئین‌های محلول وقتی به صورت خوراکی یا استنشاقی مصرف می‌شوند اندک است،

۵ - وجود پروموتورهای قوی و قابل تنظیم در لاکتوکوکوس لاکتیس امکان بیان پروتئین‌های سمی را فراهم می‌سازد. در *E. coli*، بسیاری از پروموتورها ذاتاً دچار نشتی هستند، به این معنی که حتی در صورت عدم القا، تا حدودی رونویسی صورت می‌گیرد که اغلب با فشار انتخابی به تخریب یا پایین نگاه داشتن میزان پلاسمیدها می‌شود. اما در *L. lactis* به دلیل استفاده از پروموتورهای قوی، هیچ فشار انتخابی به منظور نگهداری پلاسمیدها وجود ندارد، بنابراین پلاسمیدها پایدار هستند.

۶ - سطح بیان در باکتری را می‌توان با غلظت القاکننده خارجی کنترل کرد. بیان کنترل شده پروتئین تحت پروموتورهای قوی، به ویژه برای بیان پروتئین‌های سمی مفید است، زیرا می‌تواند سطح بیان را تعدیل کند تا امکان بیان متوسط پروتئین برای جلوگیری از مرگ سلولی فراهم شود. ۷- به دلیل فعالیت نسبتاً ضعیف پروتئین‌سازی در این باکتری، پروتئین‌های غشایی بیان شده در لاکتوکوکوس لاکتیس اغلب پایدارند.

۸- ژنگان باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس کوچک (2.3 ~ Mbp) است و در حدود 2310~ پروتئین را رمزگذاری می‌کند. اندازه کوچک ژنگان سبب کاهش بخش‌های اضافی و تکراری (Redundancy) شده که این خود سبب تسهیل در مطالعات عملکردی پروتئین‌های بیان شده می‌شود. زیرا پروتئین‌های درون زاد با عملکرد مشابه احتمالاً وجود ندارند. همچنین به دلیل عدم حضور ناخالصی‌ها و طبعاً عدم نیاز به فرآیند حذف آنها، تخلیص پروتئین‌های بیان شده راحت‌تر صورت می‌گیرد.

مجموع این ویژگی‌ها همراه با امکان لیوفیلیزه کردن و به حالت محلول در آمدن دوباره باکتری، استفاده از آن را در تحقیقات و صنعت آسان کرده است.

محدودیت‌های باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس (17)

در کنار مزایای ذکر شده، این باکتری نقاط ضعف‌هایی نیز دارد که غلبه بر آنها براحتی امکان‌پذیر است.

۱ - یکی از معایب سیستم بیانی لاکتوکوکوس لاکتیس، استفاده از کدون غنی شده با نوکلئوتیدهای AT (محتوای GC برابر 35-37 درصد) است که این می‌تواند بیان ژن‌هایی با کدون غنی از GC را به دلیل نیاز به tRNA‌های نادر در

با ظرفیت (High-throughput) امکان پذیر شده است، اما ساختار سه بعدی تعداد اندکی (کمتر از ۲۰۰) از پروتئین‌های غشایی تاکنون شناخته شده است (۸). از طرفی میزان بیان اکثر پروتئینهای غشایی پایین است، و برای مطالعات عملکردی و ساختاری نیاز به بیان مقدار فراوانی از پروتئین است. تولید غلظت بالایی از پروتئینهای غشایی یوکاریوتی بیان شده، یک چالش بزرگ در تحقیقات ساختاری و عملکرد آنها به شمار می‌آید. اما در ۱۰ سال اخیر ثابت شده است که لاکتوکوکوس لاکتیس می‌تواند یک میزبان بسیار مناسب برای تولید انبوه پروتئینهای غشایی فعال (Functional) باشد.

سیستم‌های بیانی

و تولید پروتئینهای نو ترکیب در لاکتوکوکوس لاکتیس

خوشبختانه با تعیین توالی ژنتیکی چهار سویه فاقد پلاسمید از این باکتری (MG1363، IO-1، KW2، IL1403)، دانش کافی از بیولوژی و ژنتیک آن به دست آمده است و همین دستاوردها یکی از دلایل پیشرفت این باکتری به عنوان یک ابزار مناسب برای تولید پروتئین است. از این رو، امروزه این باکتریها به عنوان یک میزبان برای بیان پروتئینهای نو ترکیب هومولوگ و هتروولوگ به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود (۲۲). برای افزایش بیان و تولید پروتئین نو ترکیب هتروولوگ، علاوه بر انتخاب سویه باکتری، شرایط مختلفی از جمله دما، حجم سوسپانسیون، نوع و کتور و نیز جایگاه تولید پروتئین باید بهینه سازی شود. معمولاً تولید پروتئین، در هر دو مقیاس حجم بالا (در فرمانتور) و حجم کم (در فلاسک یا ارلن) صورت می‌گیرد (۱۹). البته براساس گزارشات، شرح پروتئینهای نو ترکیب در فرمانتور با pH کنترل شده به مقدار قابل توجهی بیشتر از فلاسک است (۳۴). از طرفی، تجمع لاکتات در محیط کشت مانع از رشد و تولید محصول می‌شود، اما با کنترل pH سوسپانسیون می‌توان بر این محدودیت فائق آمد (۱۶). در شرایط بهینه با استفاده از لاکتوکوکوس لاکتیس بیش از ۲۰ mg/L پروتئین قابل تولید است (۲۴). جدول ۱ لیستی از پروتئینهای نو ترکیب را که در این باکتری تولید شده است نشان می‌دهد. البته میزان تولید پروتئین‌های نو ترکیب در *L. lactis* وابسته به کارایی رونویسی پرموتورها است.

اما می‌توان با مهندسی ژنتیک یا با اتصال آن به یک باکتری میزان آن را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش داد.

از سوی دیگر، محققان باکتریهای بیماری‌زای ضعیف شده مانند مشتقات مایکوباکتریوم و سالمونلا را برای تعامل با سطوح مخاطی تولید کرده اند. متأسفانه این باکتریها می‌توانند پتانسیل بیماری‌زایی خود را بازیابند و به همین دلیل در کودکان و بیماران دچار نقص سیستم ایمنی قابل استفاده نیستند (۴). از این رو، یکی از مزیت‌های مهم لاکتوکوکوس لاکتیس استفاده از آن به عنوان یک وکتور زنده برای انتقال داروهای مبتنی بر پروتئین به شیوه‌ای کاملاً امن است، زیرا همان طور که ذکر شد این میکروارگانیسم در انسان غیرتهاجمی، غیربیماری‌زا و بی‌خطر هستند (۴). بعلاوه، داده‌های کنونی نیز نشان می‌دهد که باکتریهای اسید لاکتیک، بویژه لاکتوکوکوس‌ها و لاکتوباسیل‌ها، کاندیدهای عالی به عنوان یک ناقل تحویل یا رساننده (Delivery) پروتئینهای درمانی، به منظور پیشگیری و یا درمان بیماریها در انسان هستند (۱۳، ۴۱).

استفاده از لاکتوکوکوس لاکتیس

برای بیان پروتئینهای غشایی هتروولوگ

پروتئینهای غشایی طیف گسترده‌ای از فعالیت‌ها را در فرآیندهای حیاتی، از جمله رشد و تقسیم سلولی، حفظ یکپارچگی و انسجام سلول، انتقال انرژی، تعامل و میانکشی‌های بین سلولی و انتقال بین غشایی را برعهده دارند. بنابراین، پروتئین‌های غشایی مهم‌ترین گروه پروتئینها از نظر اهداف دارویی محسوب می‌شوند. تقریباً ۲۵ درصد ژنهای شناسایی شده در ژنوم یوکاریوتها، پروتئینهای متصل به غشاء (Integral membrane proteins) را رمزگذاری می‌کنند. با وجود اهمیت عملکرد این پروتئینها و کاربرد آنها در بیوتکنولوژی، مطالعه پروتئینهای غشایی به دلیل عدم دسترسی به شکل طبیعی آنها در سلولها و نیز خاصیت آب‌گریزی آنها دشوار است (۸). بعلاوه، بیان این پروتئینها غالباً با مشکلاتی روبروست، که عبارت‌اند از: ۱) وقتی در سیستمهای هتروولوگ نظیر: باکتریها، مخمرها، سلولهای حشرات، سلولهای پستانداران و تخمک‌های زنوپوس، بیان می‌شوند سمی هستند؛ ۲) به میزان کم و در فضایی محدود بین محیط و غشاء بیان می‌شوند؛ ۳) اغلب به صورت اشتباه یا بدون پیچش و تاخوردگی (Unfold) تولید می‌شوند. اگر چه امروزه تولید ساختارهای سه بعدی از پروتئینهای محلول

جدول ۱- لیست تعدادی از پروتئین‌های نوترکیب بیان شده در باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس

منابع	محصول	فرمانتور یا حجم	موقعیت زیر سلولی	پروموتور یا پلاسمید	پروتئین	سویه
[15]	~2.5 g/L	Fermenter	Sec	170 inducible promoter	Staphylococcus aureus nuclease	MG136 3
[34]	~2.2-2.5 mg/L	Fermenter	Sec	pLB145 and pVE8124-7// ZitR-regulated Pzit	Staphylococcal HtrA protein	MG136 3
[3]	-	200 ml	Sec	-	Pediocins	NZ9000
[26]	-	Fermenter	-	P170 promoter	Chimeric fusion protein (GMZ2'.10C)	MG136 3
[37]	1 to 40 mg/L	Fermenter/ 1 L	Sec	-	Plasmodium falciparum antigens	MG136 3
[36]	~25 mg/L	Fermenter/ 1-5L	Sec	pSS1	PfCSP4/38	MG136 3
[35]	1.88 g/L	Fermenter/ 1 L	-	pNZ8048	1,2-propanediol	NZ9000
[24]	-	-	Sec	pNZ8148	Human IFN α -2b	NZ3900
[21]	6.7 g/L	Fermenter	Sec	pTD6	Butanedione	MG136 3

استرپتوکوکوس کرموریس (*Streptococcus cremoris*) اشاره کرد که به وسیله آن پروتئین نوکلئاز از *استافیلوکوکوس اورئوس* (*Staphylococcus aureus*) را در سه سطح سلولی مختلف (سیتوپلاسمی، متصل به دیواره و ترش‌جی) در *L. lactis* تولید کردند. مقدار پروتئین تولید شده ۲/۵-۳ میلی گرم بود که احتمالاً به دلیل تعداد نسخه‌های کم پلاسمید و نیز فعالیت پروتئاز خارج سلولی HtrA در *L. lactis* است (۳۲). از آنجایی که این دسته از پروموتورها به صورت یکنواخت و پایدار پروتئین هترولوگ را تولید می‌کنند و نیازی به افزودن القا کننده ندارند، مقرون به صرفه هستند. از طرفی، در مواردی که تعداد زیادی مسیر متابولیکی باید تغییر داده شوند تنها از این دسته از پروموتورها می‌توان کمک گرفت.

سیستم های تنظیمی قابل القا (Inducible promoters) تا به امروز، پروموتورهای قابل القای متعددی در لاکتوکوکوس لاکتیس شناخته شده اند که یا به وسیله عوامل محیطی مانند دما (از طریق شوک حرارتی) یا pH یا القا کننده هایی همچون روی یا نیسین (nisin) تنظیم می‌شوند (۲۲). مثلاً، سیستم القایی P170 با استفاده از ویژگیهای باکتریهای LAB مبتنی بر اسیدپتید محیط طراحی شده اند. این پروموتور خود القا شونده است و زمانی القا می‌شود که pH محیط به حدود ۶ یا کمتر برسد. در واقع، پروموتور P170 با کاهش pH محیط کشت باکتری در فاز ایستای رشد، خود به خود القا شده و سبب تولید مقدار فراوانی پروتئین نوترکیب می‌شود (۱۸). همچنین، سیستم های بیانی قابل القایی همچون P(Zn)ZitR و

در حال حاضر، سیستم های بیانی متنوعی در لاکتوکوکوس لاکتیس برای بیان و کنترل تولید پروتئینهای نوترکیب هترولوگ اعم از سیستمهای بیانی نهادی بیان شونده غیرالقایی (Constitutive) و القا شونده (Inducible) به هر دو شکل طبیعی یا ساختگی (Synthetic) توسعه یافته اند. ابتدا پروموتورهای غیرالقایی از کتابخانه ژنگانی باکتری جدا شدند که سطح بیان متغیری را نشان می‌دادند. مشکل سیستم های غیرقابل القا، تجمع پروتئین در سیتوپلاسم است. سپس، پروموتورهای القا پذیر در لاکتوکوکوس لاکتیس کشف شدند که با سایر سویه ها برای بیان ژنهای اینترلوکینها، آنتی ژنها و آنزیمها سازگاری یافتند. در اکثر مواقع، به دلیل قابل کنترل بودن بیان پروتئین در یک زمان خاص، استفاده از پروموتورهای القا شونده به پروموتورهای غیرقابل القا ترجیح داده می‌شوند (۳۸). در ادامه، عمومی ترین سیستمهای تنظیمی استفاده شده در لاکتوکوکوس لاکتیس شرح داده شده است.

پروموتورهای با بیان نهادی (Constitutive)

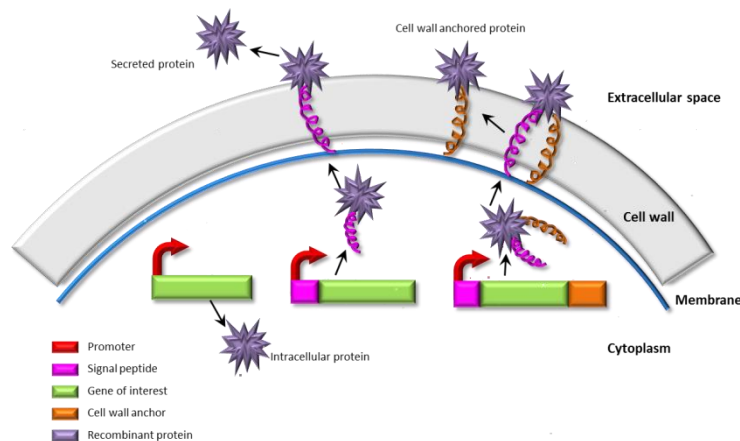
تاکنون ۳۸ پروموتور دائماً بیان شونده در *L. lactis* شناسایی شده است که ظرفیت بیان متفاوتی دارند. در این میان P32 و P45 پروموتورهای رایج مورد استفاده اند. همچنین پروموتورهای قویتری نیز نظیر پروموتورهای P2، P3، P5 و P8 نیز کشف شدند که کارایی رونویسی آن ها بالاتر از پروموتور P45 است (42). از موارد دیگر می‌توان به P59 از باکتری

یک پپتید کوچک (۳۴ اسیدآمینه ای) باکتریوسین یا ضد میکروبی پایدار درمقابل گرمات که بیوستت آن توسط اپرون *nis* که حاوی یک دسته ۱۱ تایی (*nisABTCIPRKE-*) (FG) از ژنهاست رمزگذاری می‌شود که بر روی کروموزوم قرار دارد.

اولین ژن یعنی *nisA* رمز کننده پیش ساز (Precursor) نیسین است و ژنهای دیگر پروتئینهایی را سنتز می‌کنند که یا مستقیماً در تغییرات، انتقال و پردازش نیسین (*nisC nisB*) و یا در ایجاد ایمینی در مقابل آن (*nisE nisG*) و یا در تنظیم بیان ژنهای نیسین (*nisI nisF*) نقش دارند. نیسین با اتصال به لیپید II در غشاء باعث ایجاد منافذی در آن و نشت مولکول‌های کوچک مانند ATP از سلول و در نهایت مرگ سلول می‌شود. به علت طیف وسیع میزبان‌های تحت تأثیر نیسین، از آن به عنوان نگهدارنده غذایی استفاده می‌شود. در سیستم NICE از عناصر تنظیمی موجود در اپرون نیسین (*PnisA, nisK, nisR*) استفاده شده است. ژن *nisA* برای ژن ساختمانی نیسین رمزگذاری می‌شود. اما *nisRK* برای یک سیستم دوجزئی که مسئول القا ژنهای دیگر در میان خوشه ژنی است رمزگذاری می‌شوند. ژن *nisK* یک پروتئین هیستیدین کیناز را تولید می‌کند که در غشای سیتوپلاسمی قرار دارد و به عنوان یک رسپتور برای ملکول نیسین عمل می‌کند و به محض دریافت نیسین، دچار فسفوریلاسیون خودبخودی شده و گروه فسفات را به *nisR* منتقل می‌کند و *nisR* نیز منجر به القای رونویسی دو پروموتور *PnisA* و *PnisF* در خوشه ژنی *nisin* می‌شود (۳۸).

Zirex وجود دارند که هر دو براساس در دسترس بودن روی (Zinc) تنظیم می‌شوند، از این رو "سیستم روی" خوانده می‌شوند، یعنی براساس حضور روی به ترتیب سرکوب و القا می‌شوند. پروموتور اپرون *zit* در باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس به نام *PznZitR* با حضور روی تنظیم می‌شود. در غیاب روی، رپرسور رونویسی *ZitR* غیرفعال شده و RNA پلیمراز می‌تواند به پروموتور *Pzn* متصل می‌شود. در مقابل، در سیستم بیانی *Zirex* وقتی غلظت مناسبی (غیر سمی) از روی استفاده شود، پروموتور استرپتوکوکال *Pczd* (که به وسیله رپرسور *SczA* تنظیم شده) فعال شده و سطح بیان را بالا می‌برد (۲۳، ۲۸). همچنین گروه دیگری، با تلفیق دو سیستم *NICE* و *Zirex* توانستند به طور موفقیت آمیزی پروتئینهای مختلفی را تولید کنند (28).

بدون شک، موفق‌ترین و متداولترین سیستم بیانی القا پذیر شناخته شده برای تولید پروتئینهای هترولوگ در لاکتوکوکوس لاکتیس، سیستم بیانی *NICE* (*Nisin-controlled expression system*) است که به کمک یک پروموتور قابل القا با نیسین کنترل و تنظیم می‌شود. این سیستم در سال ۱۹۹۵ توسط *Kuipers* و همکاران معرفی شد. سیستم بیانی *NICE* برای بیان پروتئینهای هومولوگ و هترولوگ در مقیاس انبوه، بیان پروتئینهای غشایی پروکاریوتی و یوکاریوتی، ترشح پروتئین، بیان ژنهایی با محصولات سمی و بررسی ژنهای ضروری بسیار مناسب است. یکی از دلایل اصلی توسعه این سیستم بیانی این است که براساس یک سیستم تنظیمی دو جزئی کار می‌کند. نیسین



شکل ۱- شکل شماتیک تولید پروتئین نوترکیب هترولوگ در سه جایگاه مختلف زیر سلولی، داخل سلول، ترشحي به خارج سلول و ترشحي و متصل به دیواره سلول باکتری.

سخت و پر آنزیم فضای خارج سلولی است، اما از طرفی، برای آزاد سازی پروتئین نوترکیب تجمع یافته در درون سلول به فضای خارج سلول، سلول باید لیز شود.

— **وکتورهای pSEC:** وکتورهایی هستند که قادر به ترشح پروتئین نوترکیب تولید شده به فضای بیرون از سلول هستند. این شیوه بیان، امکان انتشار پروتئین در فضای خارج سلولی و تعامل مستقیم با محیط را فراهم می‌سازد. این استراتژی براساس رهایی پروتئین‌ها به محیط خارج سلول از طریق یک پپتید راهنما صورت می‌گیرد. از آنجایی که تنها یک پروتئین ترش‌شی در *L. lactis* وجود دارد، لذا از پپتید راهنما آن (USP45) جهت ترشح پروتئین‌های نوترکیب کمک گرفته می‌شود. اخیراً از پپتید راهنما SPK1 گرفته شده از باکتری *پدیوکوکوس پنتاسئوس* (*Pediococcus pentosaceus*) در ترشح پروتئین‌ها از باکتری نوترکیب *L. lactis* نیز استفاده شده است که کارایی ترش‌شی بالاتری نسبت به پپتید راهنما USP45 دارد، اما میزان پروتئین تولید شده کمتر است. از سوی دیگر، می‌توان با اضافه کردن پپتید LEISSTCDA به ابتدای پپتید راهنما باعث افزایش کارایی ترشح شد. همچنین مشخص شده است که بیان همزمان پروتئین مورد نظر با پروتئین PrsA از *باسیلوس سوبتیلیس* (*Bacillus subtilis*) منجر به افزایش ترشح پروتئین می‌شود. این ویژگی از آن جهت اهمیت دارد که PrsA یک پروتئین ترش‌شی است که با خاصیت چارپرونی تخریب پروتئین‌های ترش‌شی را کاهش می‌دهد (۲۰). البته با استفاده از این سیستم، پروتئین‌های رها شده بلافاصله پس از ترشح توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک تجزیه می‌شوند. از آنجائی که این باکتری تنها یک پروتئین (HtrA) دارد، بنابراین شانس تجزیه شدن پروتئین هترولوگ بسیار کم است. از طرفی می‌توان با ایجاد جهش، عملکرد این پروتئین را مختل کرد و میزان پروتئین ترشح شده را افزایش داد. به طور کلی، شکل ترش‌شی پروتئین به علت تخلیص ساده تر، تولید بیشتر و برهمکنش بهتر با هدف بر شکل سیتوپلاسمی آن ارجحیت دارد.

— **وکتورهای pCWA:** در برخی از موارد، وقتی که تولید سیتوپلاسمی و ترش‌شی پروتئین‌های ایمونوژن پاسخ ایمنی مناسبی را نشان نمی‌دهند، اتصال پروتئین بیان شده به غشا گزینه مناسب تری است (۷، ۱۴، ۴۱)، که ترکیبی

پروموتور PnisA، پرکاربردترین سیستم القا پذیر پروتئین در لاکتوکوکوس لاکتیس و باکتریهای گرم مثبت دیگر است. ژنهای مورد نظر در درون پلاسمید و در پایین دست پروموتور PnisA کلون می‌شوند و پلاسمید نوترکیب حاصل در باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس سویه NZ9000 که ژنهای nisRK را بر روی کروموزوم خود حمل می‌کنند ترانسفورم می‌شود. افزودن مقدار مناسب نیسین (1-10 ng/ml)، زیر حد مهار کنندگی) به عنوان القا کننده به محیط کشت، بیان ژنهای کلون شده تحت کنترل PnisA در سویه‌های حاوی nisRK را القا می‌کند. با این حال، برای تولید صنعتی، افزودن نیسین پرهزینه است و درمورد تولید پروتئینهای دارویی، به فرآیندهای پایین دستی برای حذف آن مورد نیاز است (۲۷).

سطوح یا موقعیتهای مختلف زیر سلولی برای بیان پروتئین
قطعاً، موقعیت پروتئین بیان شده در باکتری تأثیر زیادی بر کارآمدی درمان و تعدیل پاسخ ایمنی دارد. علاوه بر آن، همه موقعیتهای سلولی برای تولید پروتئینهای نامحلول مناسب نیستند. تولید طیف گسترده‌ای از پروتئین‌ها اعم از آنتی ژن‌ها، اینترلوکین‌ها، یا آنزیم‌ها در موقعیت‌های مختلف زیر سلولی (Subcellular localizations) میسر است. به طور کلی، تولید آنتی ژنهای مورد نظر به وسیله باکتریهای گروه LAB ممکن است در سه مکان سلولی مختلف صورت گیرد. (۱) داخل سلولی، (۲) خارج سلولی، (۳) متصل به دیواره سلول (Cell wall-anchored) (شکل ۱). در اکثر موارد نشان داده شده است که محصول پروتئین در حالت ترش‌شی خیلی بیشتر از بیان سیتوپلاسمی است (۱۹). مطالعات نشان داده است که بهترین حالت برای بالاترین پاسخ ایمنی معمولاً با آنتی ژنهای بیان شده و متصل به دیواره سلولی که بر روی سطح باکتری قرار دارند به دست می‌آید. بنابراین در اکثر تحقیقات در زمینه واکسیناسیون، محققان تمایل به انتخاب آنتی ژن‌هایی دارند که به جای تولید در داخل یا خارج سلول، در سطح سلول بیان شده، در معرض سیستم ایمنی قرار می‌گیرند. بنابراین سه نوع وکتور پلاسمیدی اختصاصی متناسب با موقعیت مورد نظر طراحی شده اند.

— **وکتورهای pCYT:** وکتورهایی که بدون حضور سیگنال پپتید، پروتئین مورد نظر را در داخل سلول باکتری تولید می‌کنند. مزیت این روش در امان ماندن پروتئین از محیط

اما استفاده از سویه های نو ترکیب *L. lactis* بسیاری از این مشکلات را مرتفع کرده است. در این راستا، سویه های تجاری متنوعی با فنوتیپهای مختلف از سویه آغازگر لبنی NCDO712 مشتق شده اند. به عنوان مثال، در باکتری *L. lactis*-IL1403 ژن *HtrA*، تنها پروتئاز خارج سلولی در این باکتری، غیرفعال شده است و در نتیجه پروتئین هترولوگ تولید شده در این سویه پایدار می ماند. لاکتوکوکسی ها برای برخی از اسیدهای آمینه آگزوتروف هستند که این ویژگی مزایایی را برای این سیستم بیانی به ارمغان می آورد. مثلاً، در مواردی به جای ژن مقاومت به آنتی بیوتیک به عنوان مارکر، از سویه های آگزوتروف *L. lactis* استفاده می شود که در صنایع غذایی کاربرد فراوانی دارد (۳۱). اولین سیستم انتخاب بدون حضور ژن آنتی بیوتیک بر پایه ژن *LacF* از اپرون لاکتوز تهیه شد. بیان ژن *LacF* بر روی یک پلاسمید باعث می شود تا سویه موتانت *Lac*- بتواند در حضور لاکتوز رشد کند. همچنین سیستم هایی بر پایه آگزوتروف های ترئونین و پیریمیدین از سویه های *L. lactis* تهیه شده اند که اجازه بیان مؤثر پروتئین های هترولوگ و هومولوگ را در عرصه صنعت می دهند. این دو سیستم پایدارند، مانع رشد نمی شوند و به واسطه حفظ ویژگی های مطلوب مثل تولید اسید لاکتیک و فقدان مارکر آنتی بیوتیکی در مواد غذایی قابل استفاده اند (۱۰).

همچنین، سویه MG1363 یک سویه عاری از پلاسمید است که عموماً برای کلونینگ و بیان ژن در لاکتوکوکوس لاکتیس به کار می رود. در کروموزوم باکتری *L. lactis-cremoris* سویه NZ9000 ژن های *nisR/K* در لوکوس ژن آمینوپپتیداز *pepN* از سویه MG1363 وارد شده اند، بنابراین اگر ژنی در پایین دست پروموتور *PnisA* بر روی پلاسمید کلون شود، براحتی تحت کنترل *Nisin* بیان می شود. در سویه NZ9100 دو ژن تنظیمی *nisR/K* در یک لوکوس خنثی قرار داده شده اند. سویه NZ3000، سویه استاندارد با ارزش درجه غذایی (Food grade) است. این سویه می تواند در محیط حاوی گلوکز رشد کند، از طرفی اپرون لاکتوز در داخل کروموزوم وارد شده است و حاوی تمام ژنهای درگیر در تخمیر لاکتوز به استثنای ژن *lacF* است. حذف این ژن سبب از دست رفتن توانایی رشد این سویه در حضور لاکتوز می شود، مگر اینکه از یک پلاسمید مناسب حامل ژن *lacF* (مانند pNZ2123، pNZ2122 و یا pNZ2105) استفاده شود. همچنین، سویه

از مزایای دو حالت قبلی است، یعنی تعاملی بین پروتئین متصل به غشا و محیط، علاوه بر آن محافظت در برابر تخریب پروتئولیتیکی خارج سلولی.

به منظور قرار دادن پروتئین نو ترکیب بیان شده بر روی سطح سلول از روش های مختلفی استفاده می شود. به طور کلی، برای نمایش یک پروتئین بر سطح یک سلول، به یک پپتید نشانه برای ترشح و یک پپتید دومین به عنوان لنگر (Anchor) که یک لیوپروتئین (Lipoprotein anchor) یا پروتئین درون غشایی (Transmembrane anchor) است، برای اتصال به غشای سیتوپلاسمی نیاز هست. معمولترین پپتید نشانه جهت اتصال پروتئین نو ترکیب بر روی دیواره سلول، PrtP است که مربوط به پروتئیناز دیواره سلولی لاکتوکوکوس لاکتیس است و ژن آن بر روی پلاسمید قرار دارد. بنابراین در سویه های فاقد پلاسمید مشاهده نمی شود. همچنین، می توان پروتئین را از طریق یک موتیف پپتیدی یا توالی LPXTG بر روی دیواره سلولی قرار داد که به طور کووالانسی به دیواره سلول متصل می شود (۲۵). روش دیگر برای نمایش سطحی، استفاده از موتیف های لیزین است که که با لیز خودبخودی Acma عمل می کند. در این روش می توان پروتئین را در یک سیستم دیگر بیان و خالص سازی کرد و با افزودن آن با سوسپانسیون باکتری *L. lactis*، پروتئین هترولوگ به صورت غیر کووالانسی به دیواره سلولی باکتری متصل کرد. پس در این روش نیازی به دستکاری ژنتیکی باکتری لاکتوکوکوس نیست. پروتئین های یوکاریوتی که نیاز به تغییرات پس ترجمه دارند با این روش براحتی تولید و بر سطح باکتری قرار داده می شوند. روش دیگر استفاده از ذرات GEM (Gram positive enhancer matrix) است. آنتی ژن هایی که به این ذرات متصل شوند قادر به اتصال به پپتیدوگلیکان در سطح باکتری *L. lactis* می شوند. مشکل این روش مجاورت مداوم پروتئین با باکتری است چون در بیان آن نقشی ندارد و تنها به عنوان حامل عمل می نماید (۵).

سویه های متنوع

لاکتوکوکوس لاکتیس و پلاسمیدهای مرتبط با آنها

یکی از بزرگترین چالشها در تولید پروتئین های نو ترکیب در سلولهای تیپ وحشی تولید کم محصول به واسطه خصوصیات ذاتی سلول شامل ناپایداری mRNA، ناپایداری پروتئین هترولوگ (به واسطه فعالیت پروتئولیتیکی داخلی یا خارج سلولی) و سمیت پروتئین نو ترکیب تولید شده است.

از طرفی، خانواده وسیعی از وکتورهای بیانی برای بیان پروتئین در شرایط مختلف داخل سلول، ترشچی و یا ترشح بر روی دیواره سلول توسعه یافته اند (جدول ۳). این پلاسمیدها عموماً رپلیکون مشابهی دارند که از پلاسمید pSH71 باکتری *L. lactis* گرفته شده است و برای تکثیر باید در باکتری های گرم مثبت وارد شوند. برای تکثیر این پلاسمیدها در *E. coli* باید از سویه های *recA+* همچون MC1061 استفاده شود یا اینکه مستقیماً در لاکتوکوکوس لاکتیس استفاده شود. پلاسمید های حاوی ژن *lacF* که به عنوان مارکر انتخابی استفاده می شوند باید در سویه ای که دارای اپرون لاکتوز و فاقد *lacF* است (مانند سویه NZ3900) ترانسفورم شود (۴۰).

میزبان NZ1330 دارای یک سیستم بیانی براساس انتخاب مارکر *alr* بوده و دارای ارزش درجه غذایی است. با حذف ژن *alr* (ژن رمز کننده آلانین racemase) این سویه برای D-آلانین که ضروری است اگزوتروف می شود. بنابراین، این سویه قادر به تبدیل L-Ala به D-Ala نمی باشد. این سویه در حضور پلاسمیدهایی همچون pNZ2125 و یا pNZ7025 که حامل ژن *alr* هستند می تواند در محیطهای حاوی L-آلانین و گلوکز به عنوان منبع کربن رشد کنند. در جدول ۲، لیست سویه های مختلف این باکتری به همراه ویژگی های اختصاصی آنها نشان داده شده است.

جدول ۲- لیست سویه های نو ترکیب باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس به عنوان میزبان برای بیان و تولید پروتئینهای نو ترکیب (۱۱، ۱۲).

سویه	گونه	درجه غذایی	ویژگی ژنتیکی	شاخصها
MG1363		No	Plasmid free	
NZ9000	<i>L. lactis</i>	No	<i>pepN::nisRnisK</i>	دارای سیستم القایی NICE
NZ9100	<i>L. lactis</i>	No	<i>nisRnisK</i> in neutral locus	دارای سیستم القایی NICE
NZ9130	<i>L. lactis</i>	Yes	<i>nisRnisK</i> , <i>alr</i> -	اگزوتروف نسبت به آلانین، دارای سیستم القایی NICE
NZ3900	<i>L. lactis</i>	Yes	<i>pepN::nisRnisK</i> , <i>lacF</i> -	اگزوتروف نسبت به لاکتوز، دارای سیستم القایی NICE
NZ3910	<i>L. lactis</i>	Yes	<i>nisRnisK</i> in neutral locus, <i>lacF</i> -	اگزوتروف نسبت به لاکتوز، دارای سیستم القایی NICE
NZ3000		Yes	<i>lacF</i> -	اگزوتروف نسبت به لاکتوز
NZ1330		Yes	<i>alr</i> -	اگزوتروف نسبت به آلانین

جدول ۳- لیست پلاسمیدهای مختلف مورد استفاده برای بیان پروتئینهای داخل سلولی یا ترشچی به صورت دائم بیان شونده یا القایی در باکتری لاکتوکوکوس لاکتیس (۱۱، ۱۲).

نام پلاسمید	سیگنال پپتید	وضعیت ترشح	وضعیت بیان	درجه غذایی	شاخصها
pNZ124	-	-	-	-	Cloning vector
pNZ2105	-	-	-	+	Cloning vector, <i>lacF</i>
pNZ2103	-	-	Constitutive	-	<i>lacA</i>
pNZ2122	-	-	Constitutive	-	<i>pepN</i> , <i>lacF</i>
pNZ2123	-	-	Constitutive	+	<i>lacF</i>
pNZ2125	-	-	Constitutive	+	<i>alr</i>
pNZ7025	-	-	Constitutive	+	<i>pepN</i> , <i>alr</i>
pNZ8148	-	Intracellular	Inducible	-	<i>PnisA</i>
pNZ8149	-	Intracellular	Inducible	Yes	<i>PnisA</i> , <i>lacF</i>
pNZ8150	-	Intracellular	Inducible	-	<i>PnisA</i>
pNZ8151	-	Intracellular	Inducible	Yes	<i>PnisA</i> , <i>lacF</i>
pNZ8152	-	Intracellular	Inducible	Yes	<i>PnisA</i> , <i>alr</i>
pNZ8008	-	Intracellular	Inducible	-	<i>PnisA</i> , <i>gusA</i>
pNZ9530	-	Intracellular	Inducible	-	<i>nisRK</i> ,
pNZ8120	PrtP	Secreted	Inducible	-	<i>PnisA</i> , cloning in <i>NaeI</i>
pNZ8121	PrtP	Secreted	Inducible	-	<i>PnisA</i> , cloning in <i>EcoRV</i>
pNZ8122	SlpA	Secreted	Inducibl	-	<i>PnisA</i>
pNZ8123	Usp45	Secreted	Inducible	-	<i>PnisA</i> , cloning in <i>NaeI</i>
pNZ8124	Usp45	Secreted	Inducible	-	<i>PnisA</i> , cloning in <i>EcoRV</i>

وکتور، مهندسی و تهیه شده‌اند. در هر حال، انتخاب صحیح سیستم بیانی به کار رفته و بهینه‌سازی دقیق عوامل کلیدی آن منجر به افزایش معنی‌دار کیفیت و کمیت محصول پروتئینی تولید شده می‌شود.

اخیراً سیستم‌های بیانی یوکاریوتی غیرپاتوژن طبیعی هم برای بیان و تولید پروتئین‌های نو ترکیب مطرح شده‌اند که از نظر تولید پروتئین با ساختار طبیعی و ذاتی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۳۹). اما مزیت اصلی استفاده از این باکتریها استفاده خوراکی و سابقه طولانی مصرف آن و باورپذیری آن در اذهان عمومی است. در این میان، لاکتوکوکوس لاکتیس به عنوان یکی از بهترین ابزارها برای بیان و مطالعه پروتئین‌های هترولوگ پروکاریوتی و یوکاریوتی توسعه یافته است. همچنین این سیستم به طور گسترده‌ای به شکل یک ناقل خوراکی/استنشاقی برای تولید پروتئین‌های درمانی و پیشگیرانه در *in vivo* به کار رفته و می‌رود. علاوه بر آن می‌تواند با استفاده از باکتری‌های نو ترکیب بیان‌کننده یک آنتی ژن پاسخ‌های ایمنولوژیکی مؤثری را در سلول یا موجود زنده هدف تحریک نماید.

تشکر و قدردانی: این مطالعه از حمایت مالی انستیتو پاستور ایران در قالب طرح پژوهشی (طرح‌های شماره ۹۱۶ و ۱۱۴۷) انجام شده است.

اما وکتور pNZ9530 حامل رپلیکون pAMb1 است و فقط در باکتری‌های گرم مثبت قابل تکثیر می‌باشد. در طراحی وکتورهای ترش‌چی، برای ترشح پروتئین تولید شده از یکی از پپتیدهای نشانه PrtP یا Usp45 مشتق شده از لاکتوکوکوس لاکتیس و یا SlpA گرفته شده از باکتری لاکتوباسیلوس برویس (*Lactobacillus bervis*) استفاده شده است (۱۱).

در این میان سیستم‌های بیانی برای مصارف خوراکی (Food grade) هم وجود دارد. از باکتری *E. coli* می‌توان برای تکثیر تمام پلاسمیدهای اختصاصی لاکتوکوکوس لاکتیس به استثناء پلاسمیدهای دارای درجه غذایی (Food-grade) استفاده کرد. زیرا *E. coli* در واقع *lacF+* و *alr+* است و انتخاب این پلاسمیدها با مشکل مواجه می‌شود.

نتیجه‌گیری

تولید پروتئین‌های نو ترکیب در واقع مبنای بسیاری از مطالعات از جمله بررسی ساختاری و فیزیکی پروتئینها، بیومارکرها، مصارف پزشکی - درمانی، بیوتکنولوژی و نیز مطالعات مکانیسمی در شرایط *in vitro* و *in vivo* است. از این رو، تقاضا برای تولید پروتئین‌های نو ترکیب هترولوگ در *in vitro* به طور فزاینده‌ای رو به افزایش است. برای تولید همه پروتئین‌های نو ترکیب یک سیستم بیانی واحد وجود ندارد، بنابراین تنوعی از سیستم‌های بیانی مختلف اعم از میزبان و

منابع

1. Araújo, W.L., et al. (2009). Characterization of an endophytic bacterial community associated with Eucalyptus spp. 8, 1408-1422.
2. Azizpour, M., et al. (2017). Lactococcus lactis: A new strategy for vaccination. Avicenna journal of medical biotechnology 9, 163.
3. Back, A., et al. (2016). Recombinant pediocin in Lactococcus lactis: increased production by propeptide fusion and improved potency by co-production with PedC. Microbial biotechnology 9, 466-477.
4. Bermúdez-Humarán, L.G., et al. (2011) *Lactococci and lactobacilli as mucosal delivery vectors for therapeutic proteins and DNA vaccines*. in *Microbial cell factories*. BioMed Central.
5. Buist, G., (1997) *Acma of Lactococcus lactis, a cell-binding major autolysin*. [University Library Groningen][Thesis].
6. Cook, D.P., C. Gysemans, and C. Mathieu. (2018). Lactococcus lactis as a versatile vehicle for tolerogenic immunotherapy. *Frontiers in immunology* 8, 1961.
7. Davarpanah, E., et al. (2020). Lactococcus lactis expressing sand fly PpSP15 salivary protein confers long-term protection against Leishmania major in BALB/c mice. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 14.
8. Frelet-Barrand, A., et al. (2010). Lactococcus lactis, an alternative system for functional expression of peripheral and intrinsic Arabidopsis membrane proteins. *PLoS one* 5, e8746.
9. Gaudu, P., et al. (2019). Genetics of lactococci. *Gram-Positive Pathogens*, 461-481.
10. Glenting, J., et al. (2002). A plasmid selection system in Lactococcus lactis and its use for gene expression in L. lactis and human kidney fibroblasts. *Appl. Environ. Microbiol.* 68, 5051-5056.
11. GmbH, M. (2015). NICE® Expression System for Lactococcus lactis The effective & easy-to-operate NIS in Controlled gene Expressionsystem.
12. GmbH, M. (2016). Constitutive Gene Expression System for Lactococcus lactis and Other Lactic Acid Bacteria. .

13. Hugentobler, F., et al. (2012). Oral immunization using live *Lactococcus lactis* co-expressing LACK and IL-12 protects BALB/c mice against *Leishmania major* infection. *Vaccine* 30, 5726-5732.
14. Hugentobler, F., et al. (2012). Immunization against *Leishmania major* infection using LACK-and IL-12-expressing *Lactococcus lactis* induces delay in footpad swelling. *PLoS One* 7.
15. Jørgensen, C.M., et al. (2013). Recombinant expression of *Laceyella sacchari* thermitase in *Lactococcus lactis*. *Protein expression and purification* 92, 148-155.
16. Jørgensen, C.M., A. Vrang, and S.M. Madsen. (2014). Recombinant protein expression in *Lactococcus lactis* using the P170 expression system. *FEMS microbiology letters* 351, 170-178.
17. King, M.S., C. Boes, and E.R. Kunji, (2015) *Membrane protein expression in Lactococcus lactis*, in *Methods in enzymology*. Elsevier. p. 77-97.
18. Kok, J., et al. (2017). The evolution of gene regulation research in *Lactococcus lactis*. *FEMS microbiology reviews* 41, S220-S243.
19. Le Loir, Y., et al. (2005). Protein secretion in *Lactococcus lactis*: an efficient way to increase the overall heterologous protein production. *Microbial Cell Factories* 4, 1-13.
20. Lim, P.Y., et al. (2017). A propeptide toolbox for secretion optimization of *Flavobacterium meningosepticum* endopeptidase in *Lactococcus lactis*. *Microbial cell factories* 16, 1-8.
21. Liu, J.-M., et al. (2021). Food grade microbial synthesis of the butter aroma compound butanedione using engineered and non-engineered *Lactococcus lactis*. *Metabolic Engineering* 67, 443-452.
22. Llull, D. and I. Poquet. (2004). New expression system tightly controlled by zinc availability in *Lactococcus lactis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 70, 5398-5406.
23. Llull, D., I.J.A. Poquet, and E. Microbiology. (2004). New expression system tightly controlled by zinc availability in *Lactococcus lactis*. 70, 5398-5406.
24. Meilina, L., et al. (2021). Heterologous Expression of Interferon α -2b in *Lactococcus lactis* and its Biological Activity against Colorectal Cancer Cells. *Microbiology and Biotechnology Letters* 49, 75-87.
25. Michon, C., et al. (2016). Display of recombinant proteins at the surface of lactic acid bacteria: strategies and applications. *Microbial cell factories* 15, 70.
26. Mistarz, U.H., et al. (2017). Expression, purification and characterization of GMZ2'. 10C, a complex disulphide-bonded fusion protein vaccine candidate against the asexual and sexual life-stages of the malaria-causing *Plasmodium falciparum* parasite. *Pharmaceutical research* 34, 1970-1983.
27. Morello, E., et al. (2008). *Lactococcus lactis*, an efficient cell factory for recombinant protein production and secretion. *Journal of molecular microbiology and biotechnology* 14, 48-58.
28. Mu, D., et al. (2013). Zirex: a novel zinc-regulated expression system for *Lactococcus lactis*. *Applied and environmental microbiology* 79, 4503-4508.
29. Nomura, M., et al. (1999). Novel characteristic for distinguishing *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* from subsp. *cremoris*. 49, 163-166.
30. Parada, J.L., et al. (2007). Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification, properties and use as biopreservatives. *Brazilian archives of Biology and Technology* 50, 512-542.
31. Plavec, T.V. and A.J.M. Berlec. (2020). Safety aspects of genetically modified lactic acid bacteria. 8, 297.
32. Poquet, I., et al. (2000). HtrA is the unique surface housekeeping protease in *Lactococcus lactis* and is required for natural protein processing. *Molecular microbiology* 35, 1042-1051.
33. Rattanachaiyapong, P. and P. Phumkhaichorn. (2010). Lactic acid bacteria: their antimicrobial compounds and their uses in food production. *Annals of Biological Research* 1, 218-228.
34. Samazan, F., et al. (2015). Production, secretion and purification of a correctly folded staphylococcal antigen in *Lactococcus lactis*. *Microbial cell factories* 14, 1-14.
35. Sato, R., et al. (2021). Production of R-and S-1, 2-propanediol in engineered *Lactococcus lactis*. *AMB Express* 11, 1-9.
36. Singh, S.K., et al. (2020). The *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein produced in *Lactococcus lactis* is pure and stable. *Journal of Biological Chemistry* 295, 403-414.
37. Singh, S.K., et al. (2018). *Lactococcus lactis* provides an efficient platform for production of disulfide-rich recombinant proteins from *Plasmodium falciparum*. *Microbial cell factories* 17, 1-13.
38. Song, A.A.-L., et al. (2017). A review on *Lactococcus lactis*: from food to factory. *Microbial cell factories* 16, 55.
39. Taheri, T., et al. (2016). *Leishmania*-based expression systems. *Applied microbiology and biotechnology* 100, 7377-7385.
40. Tarazonova, M., et al. (2016). Plasmid complement of *Lactococcus lactis* NCDO712 reveals a novel pilus gene cluster. 11, e0167970.
41. Yam, K.K., et al. (2011). Generation and evaluation of A2-expressing *Lactococcus lactis* live vaccines against *Leishmania donovani* in BALB/c mice. *Journal of medical microbiology* 60, 1248-1260.
42. Zhu, D., et al. (2015). Isolation of strong constitutive promoters from *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* N8. *FEMS microbiology letters* 362, fnv107.

استفاده از باکتریوفازها در نسل جدید محصولات بهداشت دهان و دندان

راحله مجدانی* و حمیده لامکان

مراغه، دانشگاه مراغه، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: rahelehmajdani@yahoo.com

چکیده

حفره دهان یکی از زیستگاه‌های پرجمعیت باکتریایی است. علاوه بر حضور باکتری‌ها در این محوطه دهانی ایجاد ساختارهای بیوفیلمی سازمان یافته توسط باکتری‌ها روند مبارزه با عفونت‌های باکتریایی دهان و دندان را با مشکلات عمده ای مواجه می‌کند. از طرف دیگر بروز روزافزون مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها بر پیچیدگی روند درمان و پیشگیری از عفونت‌ها می‌افزاید. در سال‌های اخیر یافتن جایگزین‌های مناسب برای آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است. در این میان استفاده از قابلیت باکتریوفازها بر ضد باکتری‌ها به عنوان رویکرد زیستی و نوپدید که کارایی درمانی آن‌ها در مبارزه با عفونت‌های باکتریایی و بیوفیلیم‌ها مشخص شده است، چشم‌انداز روشنی در زمینه‌های مختلف پیشگیری و درمان عفونت‌های باکتریایی از جمله بهداشت دهان و دندان ترسیم می‌سازد. در این مقاله، پس از ارائه اجمالی خصوصیات و مزایای استفاده از باکتریوفازها، به امکان استفاده اختصاصی و تجاری از آنها در محصولات بهداشت دهان و دندان مانند دهانشویه‌ها و خمیردندان‌ها به عنوان محصولات بهداشتی پرمصرف پرداخته شده است.

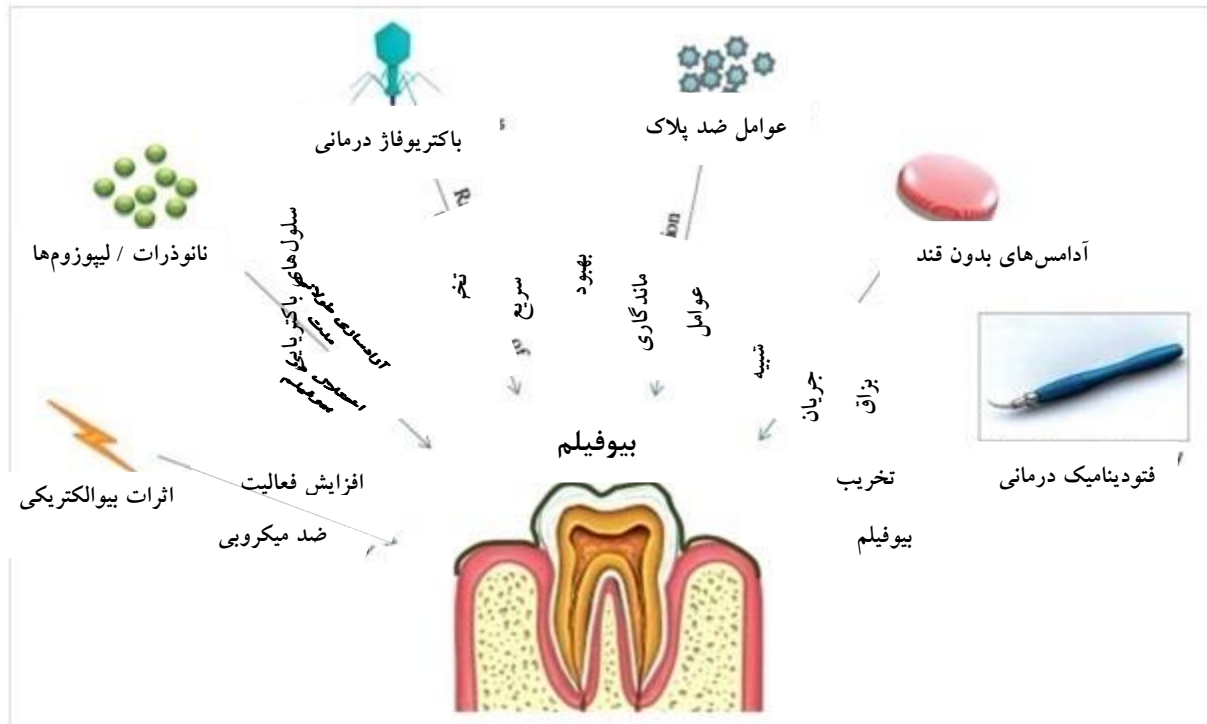
کلیدواژگان: باکتریوفاز، عفونت‌های دندانی، حفره دهانی، بیوفیلیم، فاز درمانی

مقدمه

حفره دهان یکی از زیستگاه‌های پرجمعیت میکروارگانیسم‌ها است که حدود شش میلیارد باکتری در آن زندگی می‌کنند (۱). این باکتری‌ها به همراه بزاق از مهم‌ترین مؤلفه‌های میکروبی شناختی دهان هستند برخی از آن‌ها می‌توانند آسیب‌زا باشند و تعدادی نقش‌های مفید و اساسی در سیستم ایمنی بدن بر عهده دارند. این باکتری‌ها برای زنده ماندن در سطح دندان، اپیتلیوم لثه و حفره دهان تکامل یافته‌اند. در حفره دهان، باکتری‌ها بیشتر در جوامع پیچیده‌ای به نام بیوفیلیم‌ها زندگی می‌کنند. بیوفیلیم‌های دهانی که روی دندان‌ها تشکیل می‌شود، اسیدهایی ایجاد می‌کنند که باعث پوسیدگی دندان‌ها می‌شوند و بیوفیلیم‌های رشد یافته در شیار لثه در بیماری‌زایی و فرایند التهاب لثه اهمیت بالایی دارد (۲). پوسیدگی دندان یکی از رایج‌ترین بیماری‌هایی است که افراد در طول زندگی خود به آن مبتلا می‌شوند و تقریباً ۳۶ درصد از جمعیت جهان دچار آسیب‌های پوسیدگی دندان‌های دائمی خود هستند (۳). یکی از بیماری‌های مهم با شیوع بالا در حفره دهانی، بیماری پیرادندانی، یک فرایند التهابی مزمن است که در واکنش به عفونت باکتری‌های موجود در پلاک دندان ایجاد می‌شود و علاوه بر بافت لثه، دندان‌ها را نیز درگیر می‌کند. این شرایط ممکن است به

پوسیدگی دندان منجر شده، بافت‌های پیرادندانی را از بین برده، باعث از بین رفتن دندان‌ها شود. همچنین بروز این شرایط می‌تواند با بیماری‌های سیستمیک نیز همراه باشد (۴). در بیماری پوسیدگی دندان، باکتری‌های ایجاد کننده پوسیدگی مانند استرپتوکوک‌های دهانی به ویژه گروه *موتانس* و باکتری‌های تولید کننده اسیدلاکتیک نقش بسیار مهمی را بر عهده دارند. تحقیقات نشان دهنده این است که باکتری‌های گونه *استرپتوکوکوس موتانس* عامل اصلی ایجاد کننده پوسیدگی و تخریب مینای دندان می‌باشند (۳). خطر ابتلا به پوسیدگی دندان به عوامل زیادی مانند شرایط فیزیکی، زیستی، محیطی، میکروارگانیسم‌ها، رژیم غذایی، زمان، میزان و شیوه زندگی هر فرد بستگی دارد. افزایش بیش از حد باکتری‌ها در حفره دهان منجر به نفوذ این باکتری‌ها به عاج دندان و عفونت بافت نرم پالپ دندان شده که می‌تواند همراه با ایجاد درد شدید، خونریزی، بافت‌مردگی پالپ دندان و از دست دادن دندان و ایجاد عفونت‌های سیستمیک و خیمی باشد (۵).

جهت پیش‌گیری از این موارد و بیماری‌های میکروبی دهان و دندان استفاده از محصولات بهداشتی از اهمیت خاصی برخوردار است.



شکل ۱- روش‌های درمان بیماری‌های دهان و دندان (۷) روش‌های مکانیکی برای درمان بیماری‌های دهان و دندان محدودیت‌های جدی در درمان عفونت‌های باکتریایی دهان مقاوم به آنتی‌بیوتیکی دارند. چندین روش برای معالجه بیماری‌های مربوطه مورد بررسی قرار گرفته که از میان آن‌ها می‌توان به فتودینامیک درمانی، اثر بیوالکتریک، استفاده از نانوذرات، قندهای آزاد و باکتریوفاز درمانی اشاره نمود.

در معرض مقادیر بالای باکتریوفازها از طریق فعالیت‌های روزمره به دلیل ماهیت حضور باکتریوفازها در همه جا، بیشتر شده است. مطالعات متعددی روی ایمنی استفاده از محصولات تجاری فاژی مانند Staphage Lysate (SPL) در آزمایشگاه‌های دلمونت آمریکا صورت گرفته است. این محصول که حاوی غلظت بالایی از باکتریوفازهاست، به صورت استنشاقی، موضعی، خوراکی، زیر جلدی و داخل وریدی به انسان تجویز شده و طی بیش از ۱۲ سال استفاده از این فاژ در انسان، عوارض جانبی جدی این محصول مشاهده نشده است. علاوه بر این طی آزمایشاتی که بر اساس قوانین FDA در مرکز تحقیقات لوبوک، تگزاس با استفاده از مخلوطی از باکتریوفازهایی که قادر به لیز کردن باکتری‌های *Pseudomonas aeruginosa*، *Staphylococcus aureus* و *Escherichia coli* بودند صورت گرفت، هیچ عارضه جانبی در مورد استفاده از این مخلوط فاژی مشاهده نشد (۹).

استفاده از باکتریوفازها برای درمان بیماری‌های با منشأ باکتریایی قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها پیشنهاد شده، و مورد استفاده نیز بوده است اما پس از کشف اولین آنتی‌بیوتیک

از روش‌های مورد استفاده در این زمینه می‌توان به استفاده از محصولات مناسب دارای خاصیت ضد میکروبی در اشکال متنوع، تغذیه مناسب، فلوراید درمانی و استفاده از شیرین‌کننده‌های مصنوعی غیر پوسیدگی‌زا همچون ساخارین، آسپارتام و زایلینول اشاره کرد. از روش‌های جدیدتر در عرصه کنترل مشکلات دهان و دندان می‌توان به کاربرد پروبیوتیک‌ها، نانومواد، پپتیدهای ضد میکروبی و واکسن‌های ضدپوسیدگی و نیز باکتریوفازها (فاژها) اشاره نمود (۶) که شمایی از این موارد در شکل ۱ نشان داده شده است.

از موارد جدید مورد توجه در سال‌های اخیر، محققان توجه خاصی به استفاده از قابلیت باکتریوفازها داشته، و به دلیل خصوصیات منحصر به فرد ضد باکتریایی فاژها، فاژدرمانی به عنوان یک رویکرد زیستی جدید در دندانپزشکی بسیار مورد توجه بوده است (۸). امروزه شواهد محکمی وجود دارد که استفاده از فاژها به عنوان یک ابزار درمانی در انسان به صورت موضعی و حتی سیستمیک، ایمن و بدون خطر است. ایمن بودن استفاده فاژ برای انسان با قرار گرفتن انسان

باکتریایی از خود فعالیت ضد التهابی نشان دهند. ماهیت پیچیده عفونت‌های حفره دهان نشان می‌دهد که باکتریوفاژها می‌توانند به عنوان ابزار درمانی بالقوه برای از بین بردن کانون‌های عفونی در نظر گرفته شوند. از آنجایی که باکتریوفاژها، باکتری‌های تولیدکننده آگزوپلی‌ساکارید را آلوده می‌کنند، غالباً دارای دپلمیرازهای پلی‌ساکاریدی خاصی هستند که به نفوذ ویروس کمک می‌کنند. باکتریوفاژها دارای منبعی از آنزیم‌ها می‌باشند که می‌تواند روند بیماری‌زایی باکتری در ارتباط با تولید بیوفیلیم و تولید آگزوپلی‌ساکارید را در حفره دهان مختل کند (۱۴) که در شکل ۲ نیز مشخص شده است (۱۵).

موارد استفاده از باکتریوفاژها در دندان‌پزشکی

مطالعات نشان می‌دهد که فاژها و آنزیم‌های آنان دارای خواص ضد باکتریایی در دهان و دندان هستند. باکتریوفاژ EFDG1 ضد آنتروکوکوس فکالیس جدا شده از پساب فاضلاب، فعالیت موثری در حذف بیوفیلیم‌های تشکیل شده توسط *Enterococcus faecalis* V583 دهانی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است.

فاژدرمانی ممکن است یک جایگزین مهم برای درمان عفونت‌های کانال ریشه مقاوم در برابر روش‌های درمانی معمول یا سنتی باشد، زیرا روش‌های دیگر غیر اختصاصی، عمدتاً فیزیکی یا شیمیایی هستند و باکتری‌های مطلوب فلور میزبان را به همراه ارگانسیم‌های بیماری‌زای هدف از بین می‌برند.

آزمایشات تجربی بر روی مدل موشی در درمان عفونت‌های کانال ریشه دندان با استفاده از باکتریوفاژها اثر درمانی موفقیت‌آمیزی را نشان داده است. همچنین باکتریوفاژهای جدا شده از نمونه‌های آبی خلیج فارس علیه باکتری *استرپتوکوک سالیواریوس* که متعلق به خانواده *Cystoviridae* بود بر روی نمونه‌های پلاک دندان که از ۱۰ داوطلب انسانی جمع‌آوری شده بودند موثر بود و باکتریوفاژهای با اشکال چند وجهی به عنوان مسئول لیز باکتریایی عفونت‌های دندان شناخته شدند.

یک باکتریوفاژ جدا شده علیه *Enterococcus faecalis* دندان با به طور موفقیت‌آمیزی سبب بهبود عفونت حاصل از این باکتری در دندان‌های آلوده شد.

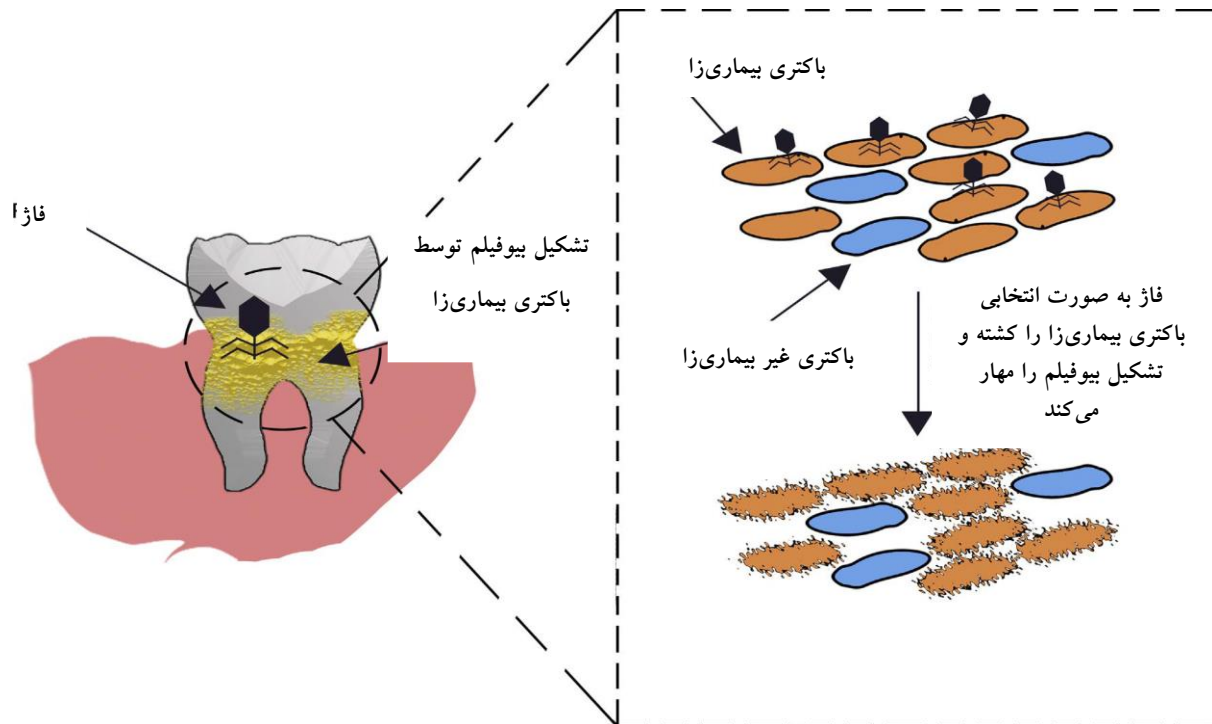
کاربرد باکتریوفاژها بسیار کاهش یافت و در برخی از کشورها به طور کلی به فراموشی سپرده شد. پیدایش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها و از طرف دیگر افزایش بیماری‌ها با نقص سیستم ایمنی سبب کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در مبارزه با عفونت‌های باکتریایی شد و به این ترتیب گرایش جدیدی به استفاده از باکتریوفاژها برای مبارزه با بیماری‌های عفونی حاصل از باکتری‌ها ایجاد شد (۱۰).

باکتریوفاژها که معمولاً به عنوان فاژها نیز شناخته می‌شوند به عنوان ویروس‌های آلوده‌کننده باکتری‌ها، تعریف می‌شوند. فاژها جزء فراوان‌ترین ارگانسیم‌های روی کره زمین اند (۱۱). فاژها تحت روند چرخه لیتیک قرار می‌گیرند که به موجب آن سلول‌های باکتریایی را آلوده کرده و از بین می‌برند تا فاژهای حاصل از تکثیر آزاد شوند یا طی یک چرخه لیزوژنیک، ماده ژنتیک خود را در ژنگان باکتری‌ها ادغام می‌کنند تا زمانی که شرایط آن‌ها برای ورود به چرخه لیتیک و تکثیر فراهم شود (۱۲). آن‌ها ساختارهای میکروسکوپی متنوع و پیچیده‌ای دارند که توسط میکروسکوپ الکترونی انتقالی (transmission) قابل مشاهده‌اند. فاژها ساختارهای شکلی متنوعی دارند ولی ساختار باکتریوفاژهای دارای دم و سر که بیشتر برای اهداف دندانپزشکی کاربرد دارند، متشکل از اجزای زیر است:

- سر: جایی که کپسید حاوی DNA، همراه با پروتئین‌های داخلی است.
- گردن: سر و دم را به هم وصل می‌کند.
- دم: ساختار لوله مانند که در هنگام تماس با سطح باکتری اجازه عبور DNA را می‌دهد.
- فیبرهای دمی: پروتئین‌هایی که به سطح باکتری وصل می‌شوند.
- صفحه انتهایی: حاوی پین‌هایی است که به غشاء نفوذ می‌کنند تا امکان ورود DNA فاژ به سلول میزبان باکتریایی را فراهم سازند (۱۳).

باکتریوفاژها در بیماری‌های دهان و دندان

باکتریوفاژها می‌توانند با لیز کردن سلول‌های حساس، میکروفلور دهان را تنظیم کنند، جهش‌هایی را انتخاب کنند که دارای خاصیت تغییر یافته‌اند و با آزادسازی اجزای ضد



شکل ۲- طرحی از اختصاصیت فاژها برای باکتری‌های بیماری‌زا (۱۵) نتایج به دست آمده حاکی از اختصاصی بودن باکتریوفاژها برای باکتری‌های بیماری‌زا با حداقل تاثیر بر باکتری‌های غیر هدف و بافت‌های سالم است.

آنزیم‌ها، DNA، لیپیدها و آب تشکیل شده است. بیوفیلم‌ها از ساکنان باکتریایی خودشان در برابر چالش‌های زیست محیطی همچون فاگوسیتوز محافظت می‌کند و یک ساختار فضایی مناسب برای زیستن آن‌ها فراهم می‌کند (۱۷). حداقل غلظت مهاری آنتی‌بیوتیک برای باکتری‌های موجود در بیوفیلم‌ها ۱۵۰۰ برابر دوز طبیعی است که به نظر می‌رسد برای انسان کشنده است. روش‌های مکانیکی برای حذف بیوفیلم‌ها محدودیت‌های جدی در درمان عفونت‌های باکتریایی دهان مقاوم به آنتی‌بیوتیک دارند. چندین روش ضد بیوفیلم برای معالجه بیماری‌های مرتبط وجود دارد که برخی از این روشها در جدول ۱ آمده است که یکی از آن‌ها فاژ درمانی است. همان طوری که در شکل ۳ نشان داده شده است، آنتی‌بیوتیک‌ها قادر به نفوذ در بیوفیلم نیستند و فقط باکتری‌ها را به صورت سطحی از بین می‌برند و بنابراین قادر به از بین بردن بیوفیلم نیستند. فاژها از طرف دیگر می‌توانند سلول‌های باکتریایی را بر روی لایه بیرونی بیوفیلم آلوده کرده، تکثیر می‌شوند و در یک واکنش زنجیره‌ای به لایه‌های عمیق‌تر نفوذ کرده و در نتیجه سبب ریشه‌کن شدن کامل بیوفیلم می‌شوند (۱۸).

نکته بسیار جالب در زمینه اثر باکتریوفاژها این است که بر اساس آزمایشات صورت گرفته، باکتریوفاژها پس از یک دوره گرمخانه‌گذاری ۶ روزه حتی در مدل‌هایی که باسیل‌ها در ریشه‌های دندانی و توبول‌های دندانی نفوذ کرده‌اند، رشد باکتری‌ها را مهار کردند (۱۶).

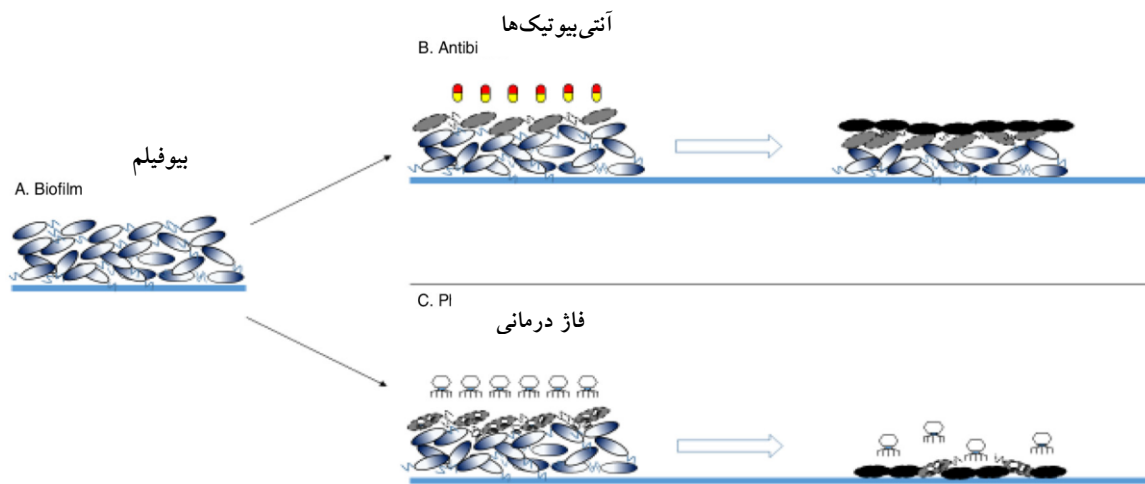
بنابراین فاژدرمانی می‌تواند جایگزین مناسبی برای آنتی‌بیوتیک‌ها در زمینه عفونت‌های دهان و دندان به‌خصوص در مورد عفونت‌های حاصل از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک باشد. لذا با توجه به مزایای استفاده از باکتریوفاژدرمانی و نتایج امیدوارکننده جهت استفاده گسترده تجاری از محصولات فاژی، آزمایشات بالینی مختلفی در حال انجام است (۱۵).

فاژها در بیوفیلم‌های دهانی

در اغلب زیستگاه‌ها، از جمله بدن انسان، بسیاری از میکروارگانیسم‌ها در ساختارهایی به نام بیوفیلم‌ها زندگی می‌کنند، در داخل بیوفیلم‌ها توده‌های چسبیده به سطح در یک ماتریکس مواد پلیمری خارج سلولی قرار می‌گیرند. ماتریکس بیوفیلم از پلی ساکاریدها، پروتئین‌های ساختاری،

جدول ۱- استراتژی‌هایی برای هدف قرار دادن بیوفیلم‌های دهان و دندان (۷)

اثر مهاری	رویکرد	استراتژی‌ها
را در بیوفیلم دندان کاهش می‌دهد pH	تولید اسید از تخمیر میکروبی قندهای رژیمی	مهاری/ کاهش اسید تولید شده توسط پلاک
دفاع میزبان، افزایش ظرفیت بافر، حذف بسترهای تخمیر پذیر، ترویج مجدد مواد معدنی	توسط آدامس‌های بدون قند	تحریک جریان بزاق پس از وعده‌های غذایی اصلی
جلوگیری از تشکیل بیوفیلم، افزایش فعالیت ضد های ایجاد شده میکروبی در برابر بیوفیلم	اثر بیوالکتریک	تقویت الکتریکی فعالیت ضد میکروبی
تخریب بیوفیلم	رنگ‌های حساس به نور	فوتودینامیک درمانی
انتقال اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌ها را افزایش می‌دهد	اولتراسوند	اولتراسوند درمانی جهت انتقالات ضد میکروبی
افزایش نگهداری عوامل	-	توسعه مهاری کننده‌ها و عوامل ضد پلاک
تخریب سریع سلول‌های باکتریایی	باکتریوفاژها	باکتریوفاژ درمانی
اختلال در ساختار بیوفیلم	دئوکسی ریبونوکلائاز I، لیزوستافین، -آلفا - آمیلازها	ها را مختل می‌کند بیوفیلم آنزیم
انتشار طولانی مدت، تخریب بیوفیلم	ZnO, CuO نانوذرات فARNسول،	استراتژی‌های جدید



شکل ۳- تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای از اقدامات آنتی‌بیوتیک‌ها و فاژها در بیوفیلم بالغ (۱۸) تخریب بیوفیلم توسط فاژها در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار کارآمدتر است. فاژها می‌توانند باکتری‌های موجود در لایه بالایی بیوفیلم را آلوده کرده و سبب تکثیر فاژهای جدید شوند به این ترتیب آن‌ها می‌توانند در لایه‌های داخلی نفوذ کرده و باکتری‌های باقیمانده را نیز آلوده کنند.

می‌شوند و کل ساختار را تضعیف می‌کنند. علاوه بر این، برخی از باکتریوفاژها از انواع مختلف دپلمرازاها برای نفوذ به کپسول باکتریایی یا ماتریکس بیوفیلم استفاده می‌کنند (۱۹).

در زمینه بیوفیلم‌های دهانی، وسیله اصلی ارتباط متقابل میزبان باکتریایی و فاژ، پروتئین‌های گیرنده موجود در سطح باکتری‌ها است که فاژها به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند و آن‌ها را تغییر می‌دهند که این تغییر منجر به عدم توانایی باکتری‌های دهانی در ایجاد بیوفیلم می‌شود.

فاژها با لیز کردن سلول‌های باکتریایی ساختار بیوفیلم را تضعیف می‌کنند (۱۹). فاژها به طور بالقوه می‌توانند به همراه مواد ضد بیوفیلم برای هدف قرار دادن باکتری‌ها که در پناه بیوفیلم مخفی شده‌اند به طور موثری استفاده شوند (۲۰). باکتریوفاژها همچنین علیه باکتری‌های پلانکتونی فعال بوده و لذا برای درمان عفونت‌های دهان و دندان حاصل از باکتری‌های سازمان یافته در بیوفیلم‌ها بیشتر مورد توجه هستند (۲۱). آن‌ها به بیوفیلم متراکم دسترسی داشته از طریق سلول‌های مجاور به طور محکم به ساختار بیوفیلم متصل

محصولات جدید فازی در این زمینه کارا تر و مفیدتر عمل کنند. در حال حاضر، درمان اصلی در برابر عفونت‌های کانال ریشه شامل تمیز کردن بیومکانیکی کانال، دهانشویه‌های ضد عفونی کننده و به دنبال آن درزبندی و ترمیم آسیب‌هاست (۱۹). استفاده از داروهای ضد میکروبی با کاهش بار باکتریایی می‌تواند پیش‌آگهی درمان ریشه دندان را بهبود بخشد. امروزه تولیدکننده‌های دهانشویه‌هایی که حاوی انواع مواد شیمیایی آلی مهارکننده رشد باکتری و باکتری‌کش هستند، ادعا می‌کنند که عوامل بیماری‌زای موجود در پلاک دندانی را کاهش می‌دهند. مواد ضد عفونی کننده و آنتی‌بیوتیکی موجود در دهانشویه‌ها در برابر عفونت باکتریایی داخل کانال دندان استفاده می‌شوند. به عنوان مثال، کلرگزیدین یک دهانشویه موثر برای مبارزه با عفونت‌های داخل کانال ریشه‌های دندان است، اما در غلظت‌های بالا، ممکن است باعث تحریک بافت اطراف شود (۲۵). مثال دیگر هیپوکلریت سدیم است که به عنوان یک دهانشویه موثر در برابر بیوفیلم *انتروکوکوس فکالیس* در کانال‌های دندان‌های پیشین نشان داده شده است اما متأسفانه مدت‌ها بعد از اتمام درمان با استفاده از دهانشویه، باکتری *انتروکوکوس فکالیس* در محل قابل تشخیص بوده و ممکن است منجر به التهاب مداوم شود (۲۶).

فاژدرمانی می‌تواند جایگزین زیستی مناسبی برای مقابله با عفونت‌های غیر قابل کنترل حاصل از باکتری‌ها و بیوفیلم‌های دهانی مقاوم در برابر داروهای چندگانه باشد. همچنین یکی از روندهای در دست تحقیق استفاده محققان از پروتئین فاژ به جای کل فاژ است که لیزین‌های فازی به تنهایی نیز قابل تجویز هستند. این پپتیدها در سطح زیر گونه اختصاصی بوده و مشخص شده است که مقاومت باکتری‌ها در برابر لیزین از طریق جهش، منجر به مرگ باکتری‌ها می‌شود. از آنزیم‌های لیتیک حاصل از باکتریوفاژها نیز می‌توان برای مبارزه با پوسیدگی دندان استفاده کرد. به طور خاص، یک آنزیم لیتیک اختصاصی برای *استرپتوکوکوس موتانس* ممکن است در یک خمیر دندان یا دهانشویه گنجانده شود. همچنین، این آنزیم لیتیک ممکن است در یک آدامس یا قرص مکیدنی نیز تعبیه شود. از هر حامل مناسب و مجازی که امکان قرار گرفتن آنزیم لیتیک را دهان، لثه‌ها و دندان‌ها می‌سازد می‌توان استفاده کرد. علاوه بر این آنزیم لیتیک حاصل از فاژها را می‌توان به صورت لیوفیلیزه

حداقل چهار مکانیسم جهت از بین بردن باکتری‌های موجود در بیوفیلم توسط باکتریوفاژها مطرح است:

۱. باکتریوفاژها در سلول‌های میزبان خود تکثیر می‌شوند و در نتیجه باعث آزاد شدن باکتریوفاژهای جدید به داخل بیوفیلم می‌شوند و در ادامه این روند، ذرات فازی جدید باکتری‌ها را از بین می‌برند.

۲. باکتریوفاژها آنزیم‌های دپلمریزه کننده را حمل یا تولید می‌کنند که ماده پلیمری خارج سلول باکتری‌ها را مختل می‌کند.

۳. باکتریوفاژها می‌توانند آنزیم‌های دپلمریزه کننده را که پلیمرهای خارج سلولی (EPS) را مختل می‌کند در ژنوم میزبان القا کنند.

۴- جوامع باکتریایی موجود در بیوفیلم سلول‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک هستند که باکتریوفاژها می‌توانند این سلول‌ها را آلوده کنند؛ در درون این باکتری‌ها باقی بمانند تا فعال شوند و سپس یک عفونت مولد را شروع کنند که سلول‌های باکتری را از بین ببرند (۲۲). باکتریوفاژها به طور طبیعی، حتی در صورت عدم تولید دپلمرازاها، می‌توانند به بیوفیلم‌ها نفوذ کنند، اما برخی محققان معتقدند که آنزیم‌های تخریب کننده EPS برای تخریب بیوفیلم باکتریایی تشکیل شده در دهان ضروری هستند. باید توجه داشت که نحوه عملکرد فاژها در برابر بیوفیلم و فارماکوکینتیک فاژها با آنتی‌بیوتیک‌ها متفاوت است. باکتریوفاژها ممکن است بیوفیلم‌ها را از بین ببرند یا رشد و بلوغ آن را محدود کنند، در نتیجه فاژدرمانی می‌تواند تاثیر عفونت‌ها را کاهش دهد یا مراحل حاد آن‌ها را کنترل کند (۲۳). در مطالعات صورت گرفته مخلوطی از سه باکتریوفاژ توانست به طور کامل بیوفیلم تشکیل شده توسط یک گونه باکتریایی را از بین ببرد. حتی بیوفیلم بالغ هفت روزه نیز با استفاده از باکتریوفاژ به طور مؤثر هدف قرار گرفت (۲۴).

استفاده از باکتریوفاژها

در دهانشویه و خمیردندان‌های نسل جدید

با توجه به قابلیت بالای باکتریوفاژهای لیتیک و ایمن بودن آن‌ها جهت استفاده‌های انسانی می‌توان از آن‌ها به عنوان عوامل زیستی جهت پیشگیری از عفونت‌های دهان و دندان در خمیردندان‌ها و دهانشویه‌ها بهره گرفت و چه بسا

پری‌آپیکال (بیماری‌های پری‌آپیکال دندان، نتیجه نهایی پولپیت‌های درمان‌نشده یا درمان‌های ناقص ریشه هستند که به طور کلی همه آن‌ها را ضایعات پری‌آپیکال می‌نامند)، اختلالات التهابی مخاط دهان و عفونت‌های ناشی از عمل کاشت دندان نشان می‌دهد که باکتریوفاژها یا مخلوط‌های فاژی اختصاصی می‌توانند به عنوان یک روش درمانی مفید برای هدف قرار دادن باکتری‌ها در دندانپزشکی استفاده شوند. جداسازی و شناسایی باکتریوفاژهای جدید که قادر به از بین بردن پلاک دندان می‌باشند می‌تواند یک روش قدرتمند برای فاژ درمانی باکتری‌های بیماری‌زا دهان بخصوص در مورد مبارزه با بیوفیلم‌های باکتریایی در دندانپزشکی به حساب آید. البته با وجود تمام موارد یاد شده فاژ درمانی محدودیت‌هایی نیز دارد و یکی از آن‌ها نیاز به سفارشی‌سازی درمان برای هر بیمار با توجه به وضعیت باکتری است. با این حال، این محدودیت ممکن است به عنوان یک مزیت نیز تلقی شود، زیرا در این صورت فاژ تنها باکتری‌های ایجادکننده بیماری را هدف قرار می‌دهد و فلور طبیعی بیمار بدون آسیب باقی می‌ماند. رهیافت استفاده از باکتریوفاژها در زمینه بهداشت دهان و دندان براساس نتایج مطالعات صورت گرفته بخصوص در موارد بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد.

یا خشک شده در پودرهای شستشوی دندان گنجانند. که در صورت استفاده از این آنزیم‌ها در شستشوی دهان بهتر است که دهانشویه حاوی الکل نباشد تا سبب از بین رفتن آنزیم نشود. آنزیم‌ها همچنین در هنگام مخلوط شدن با خمیر دندان یا دهانشویه‌ها می‌توانند در لیپوزوم قرار گیرند.

غلظت واحدهای آنزیمی در هر میلی لیتر خمیردندان یا دهانشویه می‌تواند از حدود ۱۰۰ واحد در میلی لیتر تا حدود ۵۰۰۰۰۰ واحد در میلی لیتر باشد. pH خمیر دندان یا دهانشویه نیز باید در دامنه‌ای باشد که از یک طرف عملکرد بهینه آنزیم را امکان‌پذیر سازد و از طرف دیگر هیچ گونه ناراحتی برای کاربر خمیردندان یا دهانشویه ایجاد نکند. بافر تثبیت‌کننده آنزیم می‌تواند یک ماده مهارکننده رشد باکتری یا باکتری‌کش باشد که به عنوان ماده نگهدارنده موجود در خمیردندان نیز عمل کند. از جمله ترکیبات مورد نظر در این زمینه می‌توان به سدیم آزید اشاره کرد (۲۷).

نتیجه‌گیری:

از آنجا که باکتریوفاژها فقط به باکتری‌های میزبان خود حمله می‌کنند و سلول‌های انسانی را مورد آسیب قرار نمی‌دهند، کاندیدای مناسبی برای استفاده‌های بالینی هستند. ماهیت عفونی چندین بیماری مربوط به دهان و دندان همچون پوسیدگی دندان، بیماری‌های پریدنتال، بیماری‌های

منابع

- 1) Kroes, Ian, Paul W. Lepp, and David A. Relman. 1999. "Bacterial Diversity within the Human Subgingival Crevice." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(25): 14547-52.
- 2) Marsh, P.D. 2006. "Dental Plaque as a Biofilm and a Microbial Community - Implications for Health and Disease." In *BMC Oral Health*, , S14.
- 3) Karpinski TM, Szkaradkiewicz AK. 2013. "Microbiology of Dental Caries." *Journal of Biology and Earth Sciences* 3(1): M21-24.
- 4) Gawri, S., Shukla, P. and Chandrakar, A., 2012. "A Survey of Micro Flora Present in Dental Caries and It ' s Relation to Environmental Factors." *Recent Research in Science and Technology* 4(3): 9-12.
- 5) Cura, F., Palmieri, A., Girardi, A., Martinelli, M., Scapoli, L. and Carinci, F., 2013. "Dental Caries and Bacteriological Analysis." *Dental Research Journal* 9(2): 139-141.
- 6) Mohammad, RK, A Azam, M Khoroushi 2015. "Comparison of Methods for Controlling Dental Caries in the Classical Medicine and Alternative Medical Practices and Future Prospects." *Journal of Dental Medicine* 28(2): 122-31.
- 7) Kanwar, Indulata, Abhishek K. Sah, and Preeti K. Suresh. 2017. "Biofilm-Mediated Antibiotic-Resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies." *Current Pharmaceutical Design* 23(14): 2084-95.
- 8) Resch, G, and Meyer, J. 2002. "Bacteriophages, a New Perspective in the Treatment of Infectious Diseases?" *Schweizer Monatsschrift Fur Zahnmedizin* 112(6): 643-45.
- 9) Monk, A.B., Rees, C.D., Barrow, P., Hagens, S. and Harper, D.R. 2010. "Bacteriophage Applications: Where Are We Now?" *Letters in Applied Microbiology* 51(4): 363-69.
- 10) Gill, J.J., P.M. Sabour, K.E. Leslie, and M.W. Griffiths. 2006. "Bovine Whey Proteins Inhibit the Interaction of Staphylococcus Aureus and Bacteriophage K." *Journal of Applied Microbiology* 101(2): 377-86.
- 11) Clokie, M.R., Millard, A.D., Letarov, A.V. and Heaphy, S., 2011. "Phages in Nature." *Bacteriophage* 1(1): 31-45.
- 12) Erez, Z., Steinberger-Levy, I., Shamir, M., Doron, S., Stokar-Avihail, A., Peleg, Y., Melamed, S., Leavitt, A., Savidor, A., Albeck, S. and Amitai, G. 2017. "Communication between Viruses Guides Lysis-Lysogeny Decisions." *Nature* 541(7638):
- 13) Novik, G, Alena L, and Dzianis R. 2017. "Bacteriophage Taxonomy and Classification." *Antimicrobial Research: Novel Bioknowledge and Educational Programs*: 251-59.

- 14) Hanlon, Geoffrey W., Stephen P. Denyer, Cedric J. Olliff, and Lamia J. Ibrahim. 2001. "Reduction in Exopolysaccharide Viscosity as an Aid to Bacteriophage Penetration through *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilms." *Applied and Environmental Microbiology* 67(6): 2746–53.
- 15) Fernandes, T., Bhavsar, C., Sawarkar, S. and D'souza, A., 2018. "Current and Novel Approaches for Control of Dental Biofilm." *International Journal of Pharmaceutics* 536(1): 199–210.
- 16) Szafranski, S.P., Winkel, A. and Stiesch, M., 2017. "The Use of Bacteriophages to Biocontrol Oral Biofilms." *Journal of Biotechnology* 250: 29–44.
- 17) Flemming, H.C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S.A. and Kjelleberg, S 2016. "Biofilms: An Emergent Form of Bacterial Life." *Nature Reviews Microbiology* 14(9): 563–75.
- 18) Khalifa, L., Shlezinger, M., Beyth, S., Hourri-Haddad, Y., Copenhagen-Glazer, S., Beyth, N. and Hazan. 2016. "Phage Therapy against *Enterococcus Faecalis* in Dental Root Canals." *Journal of Oral Microbiology* 8(1): 32157.
- 19) Pires, D.P., Oliveira, H., Melo, L.D., Sillankorva, S. and Azeredo, J., 2016. "Bacteriophage-Encoded Depolymerases: Their Diversity and Biotechnological Applications." *Applied Microbiology and Biotechnology* 100(5): 2141–51.
- 20) Uppuluri, P. and Lopez-Ribot, J.L., 2016. "Go Forth and Colonize: Dispersal from Clinically Important Microbial Biofilms" ed. Deborah A. Hogan. *PLoS Pathogens* 12(2): e1005397.
- 21) Heilmann, S, Kim S, and Sandeep K. 2012. "Coexistence of Phage and Bacteria on the Boundary of Self-Organized Refuges." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(31): 12828–33.
- 22) Harper, D., Parracho, H., Walker, J., Sharp, R., Hughes, G., Werthén, M., Lehman, S. and Morales, S 2014. "Bacteriophages and Biofilms. *Antibiotics* 3: 270–284." *Antibiotics* 3: 270–284.
- 23) Steier, L., De Oliveira, S.D. and De Figueiredo, J.A.P, 2019. "Bacteriophages in Dentistry-State of the Art and Perspectives." *Dentistry Journal* 7(1).
- 24) Sood, B., & Sharma, K. 2017. "Anecdotal Evidences to Rise in Phage Therapy in Treatment of Oral Infections." *EC Dental Science* (7): 193–205.
- 25) Karpiński, T. M., and A. K. Szkaradkiewicz. 2015. "Chlorhexidine - Pharmaco-Biological Activity and Application." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 19(7): 1321–26.
- 26) Rodrigues, C.T., de Andrade, F.B., de Vasconcelos, L.R.S.M., Midená, R.Z., Pereira, T.C., Kuga, M.C., Duarte, M.A.H. and Bernardineli, N., 2018. "Antibacterial Properties of Silver Nanoparticles as a Root Canal Irrigant against *Enterococcus Faecalis* Biofilm and Infected Dentinal Tubules." *International Endodontic Journal* 51(8): 901–11.
- 27) Fischetti, V., & Loomis. 2002. "Use of Bacterial Phage Associated Lysing Enzymes for Treating Bacterial Infections of the Mouth and Teeth." *United States patent*: 6,335,012.

ویژگی‌ها و پیامدهای توریم برای انسان و محیط زیست

حجیه بسطامی^{۱*}، فاطمه اسدی^۲ و سیمین جانی تبار^۲

^۱ تهران، دانشگاه فنی و حرفه‌ای، دانشکده فنی شریعتی

^۲ تهران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده مواد و سوخت هسته‌ای

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: Hbastami@tvu.ac.ir

چکیده

توریم فلزی رادیواکتیو با نیمه عمر ۱۴ میلیارد سال از خانواده اکتینیدهای جدول تناوبی و تقریباً ۹۹٪ آن به صورت ایزوتوپ توریم-۲۳۲ است. این عنصر از گذشته تا امروز استفاده‌هایی به عنوان عامل کتراست در تصویربرداری (به صورت تورتراست)، ساخت سرامیک، کاربرد در صنایع هوا فضا داشته و اکنون به عنوان عنصر شرکت‌کننده در چرخه سوخت در تاسیسات هسته‌ای برخی کشورها مطرح است. توریم ساطع‌کننده پرتوهای آلفا، بتا و گاما است. بنابراین دانستن نکات بهداشتی و شناخت پیامدهای حاصل از تماس با این ماده رادیواکتیو لازم است. با توجه به تفاوت در مسیرهای ورود توریم به بدن یعنی استنشاق، بلع و جذب پوستی، جذب و توزیع و عوارض آن در بدن متفاوت است. توزیع ایزوتوپ‌های توریم به ترتیب در گره‌های لنفاوی نواحی برونشیال، ریه‌ها و استخوان‌ها بیشتر است؛ همچنین موها و ناخن‌ها از شاخص‌های مهم زیستی هستند که رادیواکتیویته موجود در آن‌ها ارتباط مستقیمی با میزان رادیواکتیویته دیگر اعضای بدن دارد. در این مقاله که با مرور ویژگی‌های توریم آغاز می‌شود، پس از بررسی مسیرهای ورود آن به بدن، نمونه‌هایی از پیامدهای ناشی از آن برای انسان، حیوانات و محیط زیست مطرح می‌شود.

کلیدواژگان: توریم، تورتراست، جذب، توزیع، پرتوهای رادیواکتیو

مقدمه

اولیه، محصولات واپاشی آن و محصولات واپاشی بعدی آنها، یک سری از مواد جدید (شامل رادیوم و رادون)، آلفا (۹۰٪)، ذرات بتا (۱٪) و اشعه ی گاما (۹٪) تولید می‌کنند. ذرات آلفا قدرت کمی برای نفوذ به مواد دیگر دارند و البته نمی‌توانند در پوست انسان نفوذ کنند. تابش گاما می‌تواند خیلی بیشتر نفوذ کند و البته می‌تواند به راحتی در پوست انسان نیز نفوذ کند. واپاشی توریم-۲۳۲ بسیار کند اتفاق می‌افتد و در حقیقت نیمه عمر توریم-۲۳۲ حدوداً ۱۴ میلیارد سال است. به علت سرعت بسیار کم واپاشی، مقدار مجموع توریم طبیعی در زمین ثابت باقی می‌ماند؛ اما می‌تواند توسط طبیعت یا انسان از جایی به جای دیگر جابجا شود. مقادیر کمتری از ایزوتوپ‌های دیگر توریم معمولاً محصولات واپاشی اورانیوم-۲۳۸، اورانیوم-۲۳۵ و توریم-۲۳۲ بوده؛ محصولات واکنش‌های ناخواسته هسته‌ای هستند [۱]. توریم برای ساخت سرامیک‌ها، توریهای چراغ زنبوری و فلزاتی که در صنایع هوافضا کاربرد دارند و بویژه در تاسیسات هسته‌ای استفاده می‌شود.

توریم یک فلز طبیعی و یکی از پرچگالی‌ترین مواد موجود کره خاکی است که حدود ۲۰ میلیون برابر زغال‌سنگ انرژی دارد و می‌توان به عنوان یک منبع ایده‌آل انرژی از آن بهره گرفت. در تمامی سنگها، خاکها، آبهای زیرزمینی و روی زمین، در پیکر گیاهان و جانوران مقدار کمی توریم وجود دارد. همین مقادیر کم باعث می‌شود که همه‌ی مواد به صورت جزئی، تابش‌های رادیواکتیو داشته باشند. به طور میانگین خاک شامل ۶ ppm توریم است اما در برخی معادن زیر زمینی سنگهایی وجود دارند که به صورت متمرکزتری حاوی توریم هستند. در طبیعت ۹۹٪ توریم طبیعی موجود ایزوتوپ توریم-۲۳۲ (Th-232) است. در کنار این ایزوتوپ طبیعی، بیش از ده ایزوتوپ دیگر وجود دارد که به صورت مصنوعی تولید می‌شوند. در طبیعت، توریم-۲۳۲ با مواد معدنی گوناگونی مانند سیلیکا ترکیب می‌شود. بیشتر ترکیبات توریمی موجود در طبیعت به راحتی در آب حل نشده و از خاک هم وارد هوا نمی‌شوند. توریم-۲۳۲ پایدار نیست و واپاشی آن اشعه آلفا و یک محصول ناپایدار دیگر تولید می‌کند و این عمل تا تشکیل یک محصول واپاشی پایدار ادامه می‌یابد. در حین این واپاشی‌ها، توریم-۲۳۲

حای توریم در هوا، تنفس شوند و یا انسان و جانوران، گیاهان رشد یافته در خاک آلوده به توریم را مصرف کنند. کودکانی که نزدیک مکان‌های انباشت زباله بازی می‌کنند در صورت خوردن خاک آلوده ممکن است توریم وارد بدن آنها شود. همچنین افراد شاغل در مراکز تحقیقاتی و یا صنعتی که محصولات توریم‌دار را آزمایش، استخراج و یا مصرف می‌کنند، ممکن است در معرض توریم قرار بگیرند. همچنین ممکن است به علت نشت تصادفی از نیروگاههایی با مصرف توریم، مقداری بیش از حد معمول توریم وارد طبیعت شود. فقط مقدار بسیار کمی از توریمی که با تنفس و یا با خوردن آب و غذا داخل بدن می‌شود ممکن است وارد خون شود. یک مطالعه بر روی حیوانات نشان داد که اگر توریم بر روی پوست قرار گیرد، می‌تواند جذب شود. پس از تنفس هوای آلوده به ذرات معلق حای توریم، عکس العمل بدن عطسه خواهد بود. اما برخی از ترکیبات توریم می‌توانند به مدت زیادی در داخل ریه‌ها بمانند. اگرچه در بیشتر موارد، مقدار توریم اندکی که در ریه‌ها ذخیره شده، در چند روز از بدن دفع می‌شود. پس از اینکه توریم از طریق خوردن و آشامیدن وارد بدن شد، تقریباً همه‌ی آن توسط مدفوع از بدن دفع می‌شود. مقدار بسیار کمی که در بدن باقی می‌ماند، ممکن است از طریق خون وارد استخوانها شود و تا سالها در آن بماند. اصلی‌ترین راه ورود توریم به بدن تنفس گرد و خاک و هوای آلوده به توریم است.

مطالعات بر روی کارگرانی که با توریم سر و کار داشته‌اند، نشان می‌دهد که تنفس ذرات معلق توریم ممکن است به احتمال زیاد باعث بیماریهای بسیار پیشرفته و حتی سرطان ریه و لوزالمعده شود. همچنین تغییر در ساختمان ژنتیکی سلولهای بدن نیز مشاهده شده است. در افرادی که از راه پرتونگاری، توریم به بدن آنها تزریق شده است، بیماریهای کبدی و تاثیرات خونی یافت شده است. همچنین در افرادی که توریم در بدنشان تزریق شده، انواع مختلف سرطان رویت شده است. به دلیل رادیواکتیو بودن، توریم ممکن است در استخوانها به مدت طولانی بماند و سرطان مغز استخوان (برای افراد در معرض توریم) یک نگرانی بالقوه است. مطالعه بر روی حیوانات نشان داده است که تنفس توریم ممکن است منجر به آسیب‌های ریوی شود. مطالعات دیگر بر روی حیوانات نشان می‌دهد که آشامیدن (محلول

در صنعت هسته‌ای با توجه به محدودیت منابع اورانیومی در دسترس برای استخراج از معادن، ضرورت مطالعه بر روی سایر عناصر شکافت‌پذیر به عنوان منابع احتمالی سوخت جایگزین، اجتناب‌ناپذیر است. امروزه صنایع هسته‌ای برخی کشورها تمایل به استفاده از سوخت‌های بر پایه توریم دارند. برخی مزیت‌های استفاده از این سوخت در صنایع هسته‌ای نسبت به سوخت اورانیومی عبارت‌اند از: قیمت پایین‌تر تهیه سوخت، حجم کمتر پسماند، پایداری شیمیایی بالاتر ThO_2 در مقایسه با UO_2 و در نهایت سادگی دفن پسماندهای حاصل از چرخه سوخت توریم در مقایسه با اورانیوم به دلیل حلالت بسیار پایین ThO_2 در آبهای زیرزمینی (۲). ۳۰ سال پیش، از توریم اکسید برای تهیه انواع خاصی از عکسهای X-Ray در بیمارستانها استفاده می‌شد. بنابراین بیماران و کادر پزشکی به‌طور جدی در مواجهه با توریم قرار داشتند.

توریم بدون بو و مزه است. پس انسان نمی‌تواند متوجه شود که در معرض توریم قرار گرفته است. اطلاعات کمی در مورد مقادیر آسیب رسان توریم در انسان و حیوان موجود است. امروزه با شناخت خطرات ناشی از این ماده رادیواکتیو، استفاده از توریم در مقاصد عکسبرداری پزشکی کنار گذاشته شده است. در برخورد پرتو به تمام بدن با شدت کمتر از حدود ۰/۲۵ گری ممکن است اثر بالینی مشاهده نشود و تنها با انجام آزمایش‌های اختصاصی از جمله بررسی‌های کروموزومی، آثار احتمالی قابل تشخیص است. از شدت حدود یک گری به بالا، فرد پرتودیده علائم بالینی از خود نشان می‌دهد که شامل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و اسهال است. پس از پرتوگیری حدود ۴ گری، علائمی چون سردرد، استفراغ، اسهال و تب بروز می‌کند و پس از چند روز جوش‌های کوچک در دهان و گلو مشاهده می‌شود که با کم شدن تدریجی وزن بدن همراه است.

معمولاً توریم بسیار کمی در برکه‌ها، رودها و اقیانوس‌ها وارد بدن ماهی‌ها و غذاهای دریایی مورد استفاده بشر می‌شود. دانشمندان مقدار میانگین توریم در غذا و آب را می‌دانند. مقادیری از توریم که در هوا وجود دارد، معمولاً بسیار کم بوده، قابل اغماض است. ممکن است در کنار سایت‌های پرخطر زباله که بدون کنترل وارد محیط زیست می‌شوند، مقدار توریم بیش از حد نرمال باشد. در نتیجه در جاهایی که دفع صحیح زباله صورت نمی‌گیرد، افراد ممکن است در معرض توریم بیشتری باشند. امکان دارد ذرات معلق پراکنده

در آب) مقدار بسیار زیاد توریم، موجب مرگ ناشی از "مسمومیت با فلز" شود.

وجود مقادیر بسیار زیاد توریم در محیط اطراف، انسان را در معرض محصولات حاصل از شکافت توریم مانند رادیوم قرار می‌دهد که بسیار خطرناک است. آنالیزهای چند مرحله‌ای نشان داده است که ذرات معلق توریم در هوا، از معادن نادر کشور چین نشأت گرفته است و ساکنان نزدیک به این معادن در معرض خطر جدی قرار دارند (۳). همچنین کشور عراق به خصوص مناطق نزدیک پایگاه‌های ایالات متحده به دلیل آلودگی‌های باز مانده از جنگ در معرض آلودگی بالای توریم قرار دارند. افزایش ناهنجاریهای مادرزادی نوزادان تازه متولد شده از سال ۲۰۰۳ در شهرهای با بمباران شیمیایی شاهد بر این مدعا است (۴).

با در نظر گرفتن خطراتی که با ورود توریم در بدن ایجاد می‌شود، امروزه تحقیقات معدودی انجام شده تا بر مبنای آن، یون‌های توریم در سیستم‌های فیزیولوژیکی را با ترکیبات منتخبی بازآرایی کنند. آزمایش‌های همولیز القایی توسط توریم بر روی گلبول‌های قرمز نشان داد که ترکیباتی مانند تایرون^۱، سیلیبین^۲ و فیتیک اسید^۳ در مقایسه با دی‌اتیلن‌تری‌آمین‌پنتااستیک‌اسید^۴ قابلیت بهتری دارند. همچنین این نتایج با آزمایش‌های دیگر انجام شده بازآرایی توریم که توسط مدل‌های سلولی انسان (گلبول قرمز و سلول کبدی) و یا مایع خون در شرایط قبل و پس از درمان تأیید شد (۵).

ویژگی‌های توریم

توریم یک عنصر رادیو اکتیو نسبتاً واکنش پذیر و یک فلز رادیواکتیو از گروه اکتینیدهای جدول تناوبی به شمار می‌آید که تابش رادیواکتیو ناشی از آن می‌تواند سلولها را تخریب کند. به علت رادیواکتیویته عنصر توریم، ارزیابی آثار مخرب مواجهه انسان با آن نیازمند به کارگیری روشهایی است که با روشهای شیمیایی اندکی تفاوت دارند.

از نظر جرمی، توریم-۲۳۰ و توریم-۲۳۲ عمده ترین نوع از ایزوتوپهای توریم در طبیعت‌اند. تعداد ذرات ساطع شده نسبت به نیمه عمر ایزوتوپ متغیر است. مثلاً نیمه عمر توریم-۲۳۲، ۱۴ میلیارد سال است. تابش‌های گاما نمونه

ای از خطرات رادیواکتیو هستند که در بدن نفوذ و از هوا عبور می‌کنند. هر چند توریم معمولی اکتیویته گامای بسیار کمی دارد (با خطر تابش کمتر گاما) ولی محصولات دختری توریم ممکن است رادیواکتیویته گامای بیشتری داشته باشند. ذرات آلفای ساطع شده از آن هم نمی‌توانند در پوست نفوذ کنند ولی اگر در داخل بدن وارد شوند می‌توانند بسیار خطرناک باشند. وقتی توریم ذره آلفا تولید می‌کند، یعنی به رادیونوکلیدهای دختری دیگر مانند رادیوم-۲۲۶، رادون-۲۲۲ (از توریم-۲۳۰ در سری واپاشی اورانیوم-۲۳۸)، رادیوم-۲۲۸ و تورون (رادون-۲۲۰ از سری زنجیره‌ی توریم-۲۳۲) و سرانجام به سرب-۲۰۸ یا سرب-۲۰۶ که پایدارند، واپاشی می‌کند. سرعت واپاشی و یا اکتیویته عناصر رادیواکتیو، با واحد کوری (Ci) مشخص می‌شود.

مقادیر کم و زیاد رادیواکتیویته هر دو برای سلامتی خطرناک است و یکی از فرضیات محافظه‌کارانه این است که یک مرز آستانه ای وجود ندارد که مقادیر کمتر از آن احتمال سرطان را به صفر برساند. پرتوهای رادیواکتیو مستقیم و غیر مستقیم و زودرس و دیررس اثرات زیان‌باری بر انسان دارند که ممکن است حتی مدتها پس از پرتوگیری بروز کنند. در صورت تابش تقریباً یکنواخت به تمام بدن، بیشترین خطر سلامتی پرتوگیری بافتها و اعضای مخصوصی است که به آنها اعضای بحرانی گفته می‌شود. این اندام‌ها عبارت‌اند از: مغز استخوان، لوله‌های گوارشی، ششها، غده تیروئید، کلیه‌ها، طحال، پانکراس، پروستات، بافت‌های ماهیچه ای و چربی، سلول‌های جنسی، بافت‌های لنفاوی و اپیدرم پوست. اگر تمام بدن تحت تاثیر پرتو با شدت بالا قرار گیرد، ممکن است اثرات آن بر هریک از اعضای بدن یکجا بروز کند. اثر عمومی پرتو روی اعضای مختلف بدن تقریباً متفاوت است و در برخی از اعضای بدن شدید و در برخی خفیف تر است. یک سوال این است که وقتی مردم به صورت مزمن در معرض تابش بسیار اندک قرار می‌گیرند، چقدر امکان ابتلا به سرطان وجود دارد؟ با توجه به اینکه به طور طبیعی ما همیشه اندکی در معرض تابش هستیم، کمترین مقدار تابش اضافی که ممکن آسیب‌های بهداشتی به وجود آورند، بدرستی مشخص نیست. سندی وجود دارد که بیشتر تاثیرات

¹ Tiron

² Silibin (SLB)

³ Phytic acid (PA)

⁴ Diethylenetriaminepentaacetic acid

در سگهای مورد آزمایش نیز تأثیرات خونی از جمله: " فرم غیرعادی مونوسیت ها ، لنفوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها، هیپوپلازی مغز استخوان کاهش تعداد گلبولهای قرمز، ماکروسیتوز و افزایش گرانولوسیت های نارس " یافت شد (۱۰).

آثار کبدی: میزان آسپاراتات آمینوترانسفراز و بیلی روبین کل موجود در خون در یک گروه ۲۷۵ نفری از کارگران توریمی به میزان قابل توجهی بیشتر از افراد معمولی بود. میزان گلوبولین همراه با افزایش مواد سمی در بدن، چندان زیاد نبود! سطوح آنزیمی در حد نرمال بودند، همچنین در آلبومین، مجموع پروتئین‌ها و یا آلکالین فسفات تغییری دیده نشد.

در موش، خوکیچه هندی، خرگوش و سگ‌هایی که در معرض توریم قرار گرفتند ، هیچ آسیبی در کبد دیده نشده است (۹).

تأثیرات کلیوی: هیچ گزارشی راجع به تأثیرات کلیوی، در انسان پس از قرارگیری در معرض توریم از طریق استنشاق وجود ندارد. در حیوانات مذکور نیز اثری بر روی کلیه مشاهده نشده است.

تأثیرات بر روی سیستم ایمنی: در مورد انسانها مطالعه ای صورت نگرفته و در حیوانات مذکور اثری بر روی گره های لنفاوی مشاهده نشد.

تأثیرات ژنوتوکسیک: در سال ۱۹۸۳ یک مطالعه بر روی ۴۷ کارگر مرد توریمی انجام شد که انحراف کروموزومی را می‌سنجید. کارگران از نظر مواد رادیواکتیو موجود در بدن به سه گروه با در معرض قرارگیری کم (0.15 nCi/kg)، متوسط (0.3 nCi/kg) و زیاد (0.15 nCi/kg) تقسیم بندی شدند. فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی در گروه با در معرض بودن زیاد (گروه دوم و سوم) مشاهده شد (۱۱).

سرطان: در یک گروه ۳۰۳۹ نفری از کارگران توریمی که به مدت یکسال یا بیشتر استخدام شده بودند آمار چشمگیری از افزایش مرگ ناشی از سرطان لوزالمعده مشاهده شد، (۶ مورد در مقایسه با ۱/۳ مورد پیش بینی شده) ولی این آمار در مورد کارگران با مدت استخدام کوتاهتر صادق نبود (۱۲).

در یک مطالعه دیگر با مقایسه نسبت مرگ و میر بین کارگران توریمی و مردم عادی مشخص شد که نسبت مرگ و میر به علت سرطان ریه و سرطان لوزالمعده بیشتر است. یک زیر گروه از کارگران که به خاطر کارشان به شدت در معرض

توریم ممکن است علل رادیولوژیک داشته باشند و نه شیمیایی. سازوکار این تأثیرات رادیواکتیو هنوز به خوبی مشخص نیست (۶).

پیامدهای ورود توریم به بدن

مطالعه تأثیرات توریم وارد شده به بدن از طریق استنشاق

مرگ: دو تحقیق اپیدمیولوژی، مرگ و میر میان کارگران توریمی را مورد بررسی قرار دادند. در هیچ کدام از آنها، مرگ و میرها به صورت قابل توجه و غیرعادی، زیاد نبودند. نسبت استاندارد مرگ و میر^۱ (SMR) برای هر علت منجر به مرگ در یک گروه ۳۰۳۹ نفری از کارگران مرد در یک مرکز تولید توریم در مقایسه با مرگ و میر مردان معمولی ایالات متحده، ۱،۰۵ بود (۷).

تأثیرات تنفسی اگرچه نسبت تأثیرات تنفسی در کارگران نسبت به افراد معمولی، ۱،۳۱ بود، اما این آمار را می‌شود احتمالاً به سیگار کشیدن کارگران هم نسبت داد. سیروزهای پیشرفته ی ریوی در یک مطالعه استنشاق subchronic در موشها دیده شد. موشها به مدت ۹-۶ ماه در معرض یک آئروسول بی اثر قرار گرفتند که با توریم دی اکسید ۱۰٪، توریم دی اکسید ۴۹٪ و توریم دی اکسید خالص (۱۰۰٪) غنی سازی شده بود. شدت سیروز ریوی دقیقاً مربوط به شدت تابشی و مقدار توریم دی اکسید بود. در گروه ۱۰۰٪ توریم دی اکسید، سیروز ریوی بین ۳-۶ ماه ظاهر شد. در گروه ۴۹٪ توریم دی اکسید بین ۱۲-۹ ماه و در گروه ۱۰٪ بین ۱۵-۱۲ و در گروه آئروسول بی اثر بین ۲۴-۱۸ ماه بود. در ریه هایی که تا 150 rad در معرض تابش قرار گرفته بودند، رتیکولوسارکوما (نوعی سرطان) مشاهده شد. بین $100-270 \text{ rad}$ تومورهای سرطانی غده ای مشاهده شد. علت اصلی تومورها ممکن است توریم دی اکسید باشد. مقدار دقیق توریم به طور واضح در گزارش موجود نبود (۸). تأثیرات خونی: در یک گروه ۲۷۳ نفری از کارگران شاغل در یک کارگاه تصفیه موناژیت ، با آزمایش خون معلوم شد کارگرانی که به مدت طولانی تری در معرض توریم بودند، میزان توریم بیشتری در خون داشتند. (اما به دلیل تأثیر نیکوتین در کارگران سیگاری و حضور مواد رادیواکتیو احتمالی دیگر در محل ، نمی توان با اطمینان آثار سمی و رادیواکتیو را فقط به توریم نسبت داد) (۹).

^۱ Standard Mortality Ratio

آنژیوگرافی مغزی و آرتریوگرافی از اعضای بدن بین سالهای ۱۹۲۸-۱۹۵۵ استفاده می‌شد. پیش‌بینی می‌شود که در سراسر جهان حدود ۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ بیمار، توروتراست مصرف کرده‌اند. گزارش شده است که توریم-۲۳۲ موجود در توروتراست، اکتیویته‌ای معادل $24/2 \text{ nCi/ml}$ دارد. بنابراین در ازای تزریق مقدار $1-75 \text{ mL}$ ، اکتیویته مساوی $5-3/26 \text{ nCi/kg}$ body weight می‌باشد.

از آثار منفی توروتراست، تشکیل "گرانولوما" و یا "thorotrastomas" در محل تزریق است که عموماً حدود ۴-۶ سال پس از ورود این ماده به بدن "گرانولوما" در محل تزریق مشاهده می‌شود.

اختلالات خونی (کم‌خونی همولیتیک و آپلاستیک، میلو فیبروزیس / سرطان مغز استخوان نادر، سرطان خون) ۲۰ سال پس از تزریق ظاهر شدند و همچنین همانژیوسارکوما (نوعی سرطان) در کبد پس از ۳۰-۲۵ سال از تزریق توروتراست مشاهده شد. کم‌خونی همولیتیک نوعی کم‌خونی ناشی از تخریب سلولهای قرمز است و کم‌خونی آپلاستیک نوعی کم‌خونی است که در آن مغز استخوان، گلبولهای قرمز و سایر محصولات خونی را تولید نمی‌کند.

در سال ۱۹۸۳ نیز یک ارتباط میان مقدار توروتراست تزریقی و پیدایش تومورهای کبدی یافت شد. با مشخص شدن پتانسیل سمیت توروتراست، استفاده از آن متوقف شد [۱۵ و ۱۶]. در سال ۱۹۷۲ یک محقق گزارش کرد که در برون‌دهی قلب، نبض، فشار یا حجم بطن چپ و یا زمان لخته شدن خون در سگهایی که تزریق داخل وریدی تا 1 mL توروتراست داشتند، تغییرات قابل توجهی ملاحظه نشده است (۱۷).

تحقیقات در ارتباط با اثرات کبدی مصرف این ماده نشان داد که سیروز شدید کبدی یکی از اولین اثرات سیستمی پس از تزریق توروتراست در انسان است. در موشهایی که با یک شدت مخصوص از توروتراست آزمایش شدند، اجازه داده شد تا ۱۵ ماه زنده بمانند، تغییرات مخرب کبدی شامل نکروز (مجموعه‌ای از سلولها یا بافتهای مرده در یک قسمت از بدن)، فیروز و سیروز دیده شد. فیروز در بافت‌ها با افزایش مقدار رسوب توریم و مدت زمانی که توریم در آن باقی می‌ماند بیشتر می‌شود. فرآیند فیروز شدن ممکن است

پرتو بودند، نسبت مرگ و میر (SMR) برای سرطان ریه $1/68$ و برای سرطان لوزالمعده (پانکراس) $4/3$ برابر بود (۱۳). در سال ۱۹۷۰ یک مقدار چشمگیر وقوع سرطان در بافتهای لنفاوی و خونساز در کارگران آسیاب اورانیوم مشاهده شد. (یک گروه ۶۶۲ نفری از مردان) و مشخص شد که رادیواکتیویته‌ی درون غدد لنفاوی برونشیا (نای) کارگران، در درجه‌ی اول ناشی از تابش آلفا از توریم-۲۳۰ است و نه از اورانیوم-۲۳۴ یا اورانیوم-۲۳۸. در سال ۱۹۷۶ در یک آزمایش، موشها در معرض غلظت‌های مختلفی از توریم دی‌اکسید به مدت ۹-۶ ماه قرار گرفتند. نویسندگان نتیجه‌گیری کردند که نوع بروز و نوع بافت تومورهای پیشرفته‌ی ریوی، تابعی از شدت تابشی به ریه‌ها بود (۶).

مطالعه تاثیرات توریم وارد شده به بدن از طریق بلع

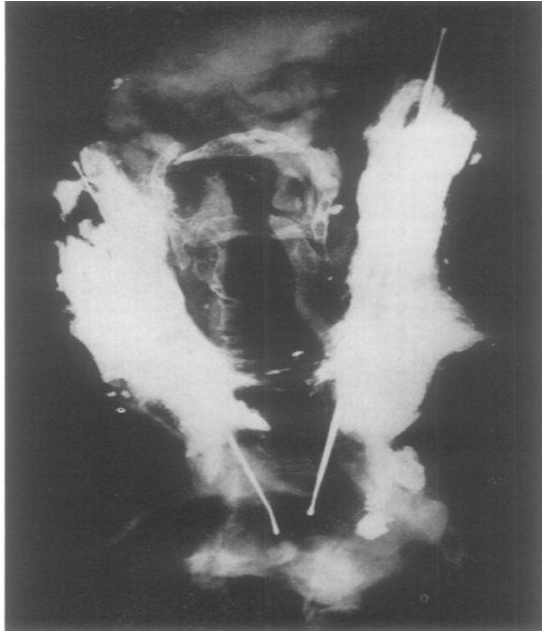
در یک مورد آزمایش (۱۹۴۸) بلع 1000 mg توریم نیترات به ازای یک کیلوگرم از وزن در روز در موش‌ها از راه دهان، منجر به مرگ آنها شد. در حالی‌که ورود 760 mg منجر به هیچ مرگ و میری نشد. در بررسی‌های کالبدشکافی خون ریزی‌های گاه به گاه گزارش شده است، اما در احتمالاً خونریزی باعث مرگ موشها شده است یا خیر گزارشی وجود ندارد. در همین آزمایش گروه دیگری از موشها در طی ۴ ماه که در معرض 123 mg به ازای یک کیلوگرم وزن توریم نیترات محلول در آب بودند، ۵۰٪ موشهای تحت آزمایش و ۱۰٪ موشهای معمولی تحت کنترل مردند. در هردو آزمایش (شدید و در طی ۴ ماه) هیچ علت مرگی گزارش نشد. اما این مرگ و میرها ممکن است به علت سوء تغذیه باشد. زیرا موشهای مورد آزمایش غذای بسیار کمی می‌خوردند و وزن بدنشان به شدت کاهش می‌یافت (۱۴).

مطالعه تاثیرات

توریم وارد شده به بدن با تزریق توروتراست (Thorotrast)

یکی دیگر از راه‌های ورود توریم به بدن با تزریق توروتراست و اغلب تاثیرات سرطانی مربوط به توریم حاصل از تزریق توروتراست است. توروتراست، توریم دی‌اکسید به صورت سوسپانسیون کلئیدی و شامل تقریباً ۲۰٪ توریم-۲۳۲ است که توسط دکستران تثبیت می‌شود. توروتراست به‌عنوان عامل کنتراست رادیوگرافی بیشتر جهت

موش‌ها در رابطه با توروتراست نشان داد که ارتباط مستقیمی بین میزان تزریق و تعداد سلول‌های توموری کبد و طحال وجود دارد (۶، ۱۸).

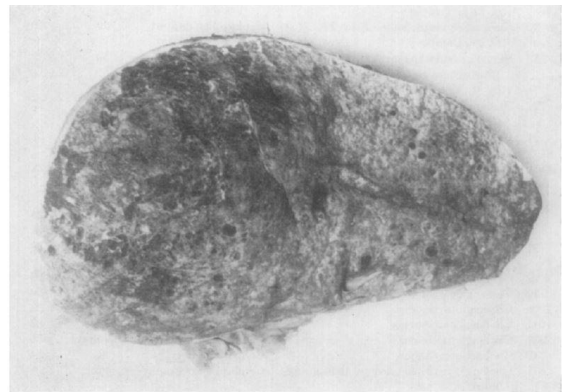


شکل ۲- گرانولومای گردنی در دو طرف گردن. رادیوگراف‌های به دست آمده از نمونه‌های کالبدشکافی شده که مرگ به علت خفگی حاصل از بزرگ شدن توده گرانولومایی در دو طرف گردن رخ داده است. پروب در تصویر در کنار سرخرگ کاروتید قرار دارد (۱۸).

میزان جذب توریم وارد شده به بدن از طرق مختلف

بررسی میزان جذب توریم از طریق استنشاق نشان داد که میزان جذب توریم از طریق ریه‌ها به ماهیت شیمیایی ایزوتوپ آن و اندازه ذرات معلق آن در هوا بستگی دارد. با افزایش اندازه ذرات (بیشتر از ۲ میکرومتر) رسوب آنها در مسیرهای تنفسی موش افزایش می‌یابد به جز نواحی آلوئولی که با افزایش اندازه ذرات، رسوب آنها در این نواحی کاهش می‌یابد. همچنین بر اساس نتایج تحقیقات انجام شده، میزان جذب ذرات معلق توریم-۲۳۲ با میزان ته نشین شدن آنها در نواحی آلوئولی متناسب است و ارتباط خطی بین آنها وجود دارد. سطح توریم-۲۳۰ و ۲۳۲ در ریه‌ها برای افرادی که در مکانهایی همچون معادن فعالیت می‌کنند به طور قابل توجهی نسبت به افراد دیگر بالاتر است و طی شواهد به دست آمده می‌توان اثبات کرد که مسیر عمده و اصلی قرار گرفتن در معرض توریم، از طریق استنشاق است (۲۰).

در اثر هیالورونیزه شدن، تغییرات فیبرینوئیدی و کلسیفیه شدن بافت ایجاد شود.

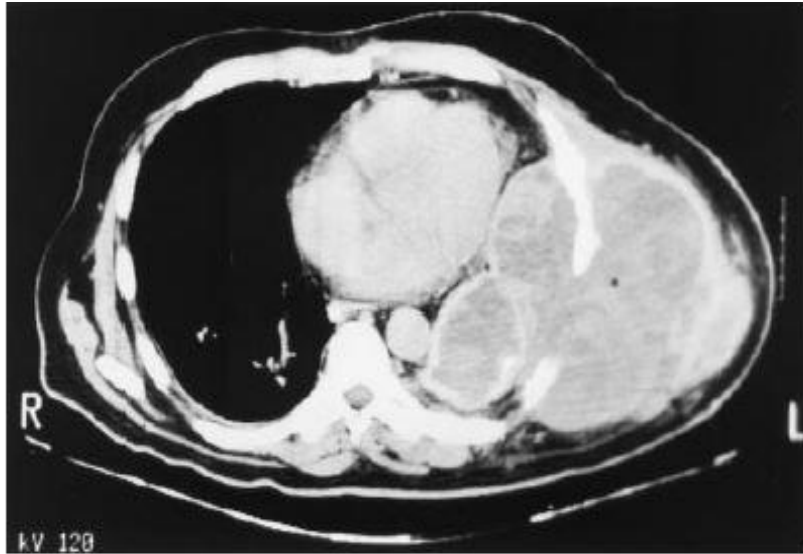


شکل ۱- تصویر ماکروسکوپی از همانژیوماندوتلیوم کبدی، ۳۱ سال پس از تزریق توروتراست به بدن (۱۸).

تصاویر میکروسکوپی حاصل از این وضعیت (شکل ۱) نشان داد که تومورهای جامدی در کنار سینوس‌ها رشد کرده است که از نظر ظاهری شبیه همان اندوتلیوم هستند که نواحی را تشکیل داده‌اند که سفتی و سختی آن به دلیل فضا‌های مویرگی که با بزرگنمایی تشخیص داده می‌شود نسبت به تصویر ماکروسکوپی آشکارتر بود.

مطالعه تأثیرات توروتراست بر سیستم ایمنی مشخص کرد که فیروز گره‌های لنفاوی دارند که موجب انسداد رگ‌های لنفاوی است. همچنین در بیمارانی که مقادیر نامشخصی تزریق داخل وریدی توروتراست داشتند، فیروز طحال یافت شد. در رابطه با تأثیرات توروتراست بر روی سیستم عصبی و یا رفتارهای تولیدمثلی رشد مطالعات دقیقی صورت نگرفته است. اما در ارتباط با اثرات ژنوتوکسیک مشخص شده است که تزریق داخل وریدی توروتراست منجر به ناهنجاری‌های کروموزومی از طریق تابش در بیماران می‌شود و یک رابطه‌ی مستقیم میان ناهنجاری‌های کروموزومی و مقدار توروتراست تزریقی وجود دارد.

محققان نشان دادند که تأثیرات سمی (توکسیک) توروتراست بیشتر از تابش‌های آلفا ناشی می‌شود تا خواص شیمیایی یا کلونیدی. درباره‌ی اثر شدت، میان مقدار توروتراست و وقوع تومورهای کبدی در انسان رابطه‌ای دیده می‌شود. طی یک آزمایش که توروتراست غنی شده با توریم-۲۳۰ را به موشها تزریق کردند، یک رابطه‌ی خطی میان سطوح تابشی و وقوع تومور یافت شد. همچنین مطالعات انجام شده بر روی



شکل ۳- توموگرافی کامپیوتری سینه نشان‌دهنده توده بزرگی در دیواره سینه است که با افزایش وازکولاریته (حالت عروقی) و کلسیفیه شدن، فضای زیادی را اشغال کرده است (۱۹).

همچنین از تاثیر حلالیت و اندازه ذرات در جذب آنها اطلاعاتی به دست آمده است. طبق این نتایج، میزان جذب توریم-EDTA از راه گوارشی، ۶۰ مرتبه بیشتر از جذب آن به صورت توریم دی اکسید است. میزان جذب توریم نیترات هم ۴ مرتبه بیشتر از جذب توریم دی اکسید و میزان جذب توریم کلراید ۱۰ یا ۲۰ مرتبه بیشتر از جذب توریم دی اکسید گزارش شده است که این نتایج به غلظت آن وابسته است. متفاوت بودن مقدار جذب نیز به حلالیت شکل‌های متنوع شیمیایی این عناصر مربوط می‌شود (۲۱).

میزان توزیع توریم وارد شده به بدن از طرق مختلف

در یک مطالعه غلظت‌های متوسط توریم-۲۳۲، توریم-۲۳۰ و توریم-۲۲۸ در استخوان و دیگر بافت‌های نرم موجود در نمونه‌های تشریح شده از جمعیت‌های کنترل از مناطق grand junction, Colorado و واشنگتون بررسی شد. بیشترین غلظت از هر سه ایزوتوپ توریم در گره‌های لنفاوی نواحی برونشیل و ریه‌ها و استخوان‌ها یافت شد که به ترتیب دارای بیشترین اکتیویته از ایزوتوپ‌های توریم بودند. وجود بیشترین اکتیویته در گره‌های لنفاوی حاکی از این است که مقداری از توریم موجود در ریه‌ها به وسیله سیستم لنفاوی پاکسازی شده و در گره‌های لنفاوی رسوب می‌کنند. یک

توضیح ممکن برای اکتیویته بیشتر توریم-۲۲۸ نسبت به توریم-۲۳۲ در استخوان این است که بخش عمده توریم-۲۲۸ ممکن است از طریق جذب رادیوم-۲۲۸ باشد (رادیوم نسبت به توریم به مقدار بیشتری از مسیرهای گوارشی جذب می‌شود). رادیوم-۲۲۸ در استخوان تغلیظ می‌شود و به توریم-۲۲۸ تنزل می‌یابد. همچنین مطالعه‌ای در موش‌ها نشان داد که بیشترین مقدار توریم-۲۲۷ پس از تزریق از ناحیه داخل صفاقی به استخوان مربوط می‌شود. بنابراین؛ این توضیح دیگری برای توجیه سطح بالاتر توریم-۲۲۸ نسبت به توریم-۲۳۲ در استخوان است. بیشتر توریم-۲۳۲ نسبت به توریم-۲۳۰ در ریه‌ها و گره‌های لنفاوی باقی می‌ماند که دلالت بر این دارد که توریم-۲۳۰ نسبت به توریم-۲۳۲ با سرعت بیشتری در ریه‌ها به حالت محلول در می‌آید که می‌تواند به این دلیل باشد که توریم-۲۳۰ با اندازه ذرات کوچکتری نسبت به توریم-۲۳۲ از مسیر استنشاقی جذب می‌شود. توریم-۲۳۰ با سرعت بیشتری از ریه‌ها پاکسازی می‌شود و به استخوان منتقل می‌شود. پایین بودن مقدار توریم در سیستم رتیکولاندوتلیال (کبد، طحال و مغز استخوان) با مقدار توروتراست (ThO₂ colloid) پس از تزریق داخل وریدی مغایرت دارد که ناشی از وجود ماکروفاژها در سیستم رتیکولاندوتلیال است که توریم به وسیله آنها در دام می‌افتد. مقدار شدت توریم جذب شده از محیط در اندام‌های

¹ Ethylenediaminetetraacetic acid

جنوب شرقی برزیل دارای ۱۴۰۰-۸۰۰ میکروگرم بر لیتر توریم هستند [۲۶]. توریم یک عنصر چربی دوست است و از نظر رفتارهای ژئوشیمیایی بسیار شبیه لانتانیدها (به خصوص سریوم) عمل می‌کند. استخراج توریم از منابع معدنی حاوی آن و استفاده رو به رشد آن در صنعت موجب افزایش غلظت این عنصر در محیط زیست به خصوص در آبها شده است. محققان برزیلی تغییرات بیوشیمیایی و سائیتونیتیکی گربه ماهی نقره‌ای را هنگام قرارگیری در معرض توریم بررسی کردند. تغییر در پارامترهای اکسیداتیو آشش‌های گربه ماهی نقره‌ای مربوط به تجمع توریم در این اندام بود. در واقع با کاهش آنزیم گلوکوتاتیون-S- ترانسفراز و افزایش پراکسیداسون لیپیدها در غلظت ۷۴۲/۲ میکروگرم بر لیتر توریم در آشش‌های گربه ماهی نقره‌ای، آسیب اکسیداتیو در این اندام رخ داده بود. سمیت شیمیایی توریم ممکن است مشابه آنالوگ‌های شیمیایی پایدار آن یعنی سریوم باشد اما فعالیت یونیزاسیونی آن در ارتباط با تنزل رادیواکتیویته توریم-۲۳۲ است که منجر به اثرات سمی در اندام می‌شود. حلالیت و دسترسی زیستی عناصری مانند توریم و سریوم تحت تأثیر فاکتورهای مهمی مانند pH، غلظت و لیگاندها مورد استفاده و دما قرار دارد. یون‌های Th^{4+} تمایل به تشکیل گونه‌های هیدرولیزه و ترکیبات نامحلول در محیط‌های آبی دارند.

دافنی ماگنا گه در رده آشش‌پایان، شاخه بندپایان و زیرشاخه سخت‌پوستان است، از شاخص‌های زیستی در ارزیابی میزان سمیت فلزات در محیط‌های آبی محسوب می‌شود زیرا برخی از ویژگی‌های آن مانند رشد سریع و نرخ باروری بالا این گونه را در سنجش تغییرات محیط آبی به عنوان یک شاخص مناسب مطرح کرده است. در مطالعات سم‌شناسی دافنی ماگنا در پاسخ به سموم آلی، معدنی و آلاینده‌ها بررسی شده است. در یکی از تحقیقات انجام شده در رابطه با اثر توریم و سریوم بر روی دافنی ماگنا از محیط کشت آبی اصلاح شده گه دارای مقادیر مشخصی از پتاسیم کلراید، منیزیم سولفات و... در pH ۷/۸ بود استفاده گشت. طبق نتایج اثر سمیت حاد توریم و سریوم قابل مقایسه‌اند، اثر این عناصر بر روی دافنی ماگنا (شکل ۴) که به صورت

متفاوت انسان شامل گره‌های لفاوی، استخوان، ریه‌ها، کبد و کلیه‌ها به ترتیب ۴/۵-۲/۲، ۰/۴۴-۰/۴۱، ۰/۲۳-۰/۱۹، ۰/۰۷۱-۰/۰۷۱ و ۰/۰۷۱-۰/۰۷۱ mrad/year می‌باشد. مقدار شدت جذبی در اندام‌های موجودات زنده‌ای که در مجاورت انتهای معادن اورانیوم هستند، بیشتر می‌شود و حتی مقدار جذب در اندام‌های افرادی که در معادن کار می‌کنند بالاتر نیز می‌رود (۴/۱۰-۸/۵ mrad/year در گره‌های لفاوی و ۲/۵-۱/۱ mrad/year در ریه‌ها) (۲۲، ۲۳).

در یک تحقیق در ارتباط با توزیع توریم جذب شده از مسیر دهانی اطلاعات حاصل از کالبدشکافی افرادی که در معرض توریم موجود در محیط قرار گرفته بودند، نشان داد که گره‌های لفاوی مربوط به نواحی ریوی دارای مقدار بیشتری توریم بودند (به طور متوسط ۵۳/۴ میکروگرم بر کیلوگرم) و پس از آن ریه‌ها و استخوان‌ها بودند (۲۴). در این تحقیق تخمین زده شد که مقدار توریمی که به طور روزانه از طریق غذا، آب و استنشاق وارد بدن می‌شود ۲/۹۲ میکروگرم در روز است، با در نظر گرفتن اینکه سهم عمده آن یعنی ۲/۲۷ میکروگرم در روز از طریق خوردن غذا و آب می‌باشد. همچنین امروزه تحقیقاتی انجام شده است که نشان می‌دهد موها و ناخن‌ها شاخص‌های زیستی عمومی هستند که در معرض قرارگیری بدن در برابر مواد رادیواکتیو مشخصی را به مدت طولانی (ماه‌ها و حتی سال‌ها) نشان می‌دهند. بر اساس تحقیقاتی که در شهر نیسکا بانجا^۱ از نواحی کشور صربستان انجام شده است، این شهر به طور طبیعی در معرض عناصر رادیواکتیو مشخصی از جمله توریم و اورانیوم است که منشأ آن به دریاچه‌ای در جنوب صربستان برمی‌گردد. میزان این عناصر در موها و ناخن‌ها اغلب، منعکس‌کننده میزان این عناصر در دیگر بافت‌های بدن است. در این تحقیق میدانی موها و ناخن‌های ۲۶ داوطلب (۱۹ زن و ۷ مرد) جمع‌آوری شد که همه آنها از اهالی این شهر بودند. طبق نتایج به دست آمده از این تحقیق، ارتباط معنی‌دار قابل توجهی بین این عناصر در موها و ناخن‌ها وجود دارد که مستلزم انجام تحقیقات بیشتری است (۲۵).

پیامدهای توریم برای محیط زیست آبی

آبهای سطحی و زیرزمینی غلظت پایینی از توریم حدود ۰/۲-۰۰۰۹/۹ میکروگرم بر لیتر دارند و آبهای آلوده در

¹ Niska Banja
² Daphnia magna
³ Modified reconstituted water

دافنی ماگنا متفاوت است. با توجه به این که این بررسی از اولین تحقیقات انجام شده در رابطه با سمیت توریم در محیط‌های آبی است، تحقیقات بیشتری در این زمینه باید انجام گیرد (۱).

نتیجه‌گیری

با پیشرفت سریع تکنولوژی در جهان، کاربرد مواد رادیواکتیو و استفاده از پرتوهای یون‌ساز پیشرفت قابل توجهی داشته است و استفاده از منابع پرتوزا به ویژه جهت مقاصد صنعتی، پزشکی و حرفه ای رو به گسترش است. توریم یکی از فراوان‌ترین فلزات موجود در طبیعت است که با داشتن پرتوهای آلفا، بتا و گاما، انرژی‌هایی ساطع می‌کند که در صورت برخورد با آن، نگرانی‌هایی در رابطه با پیامدهای آن وجود دارد. این فلز رادیواکتیو و نامحلول از راه‌های مختلفی مانند استنشاق، دهان و یا جذب پوستی وارد بدن شده و میزان جذب و توزیع آن بر حسب مسیر ورودی آن در بدن متفاوت است. پیامدهایی همچون مرگ، سرطان، فیبروزهای کبدی، گرانولوما و اختلالات خونی برای افرادی که در مواجهه با این ماده بوده اند دیده شده است. البته بسیاری از این پیامدها به دلیل استفاده از توریم در حوزه پزشکی و در تصویربرداری بوده است که بدین منظور توریم دی‌اکسید به فرم کلوئیدی با نام تجاری توروتراست به عنوان عامل کنتراست به کار برده شده بود. چندین سال بعد، پس از اثبات آثار زیانبار این ماده، استفاده از آن متوقف گشت. اما چون تزریق توروتراست تنها راه ورود توریم به بدن نیست نگرانی‌ها در این مسئله همچنان وجود دارد و با توجه به ناکافی بودن تحقیقات در این امر، در بسیاری از پیامدهای ناشی از آن نظر قطعی نمی‌توان داد. به دلیل اهمیت نقش اکسیستم‌ها به خصوص در محیط آبی، آثار سمیت توریم برای جانداران شاخص در این محیط‌ها نیز باید بیشتر ارزیابی شود.

تشکر و قدردانی

از حمایت‌های دانشگاه شهید مدنی آذربایجان و پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای و دانشگاه فنی و حرفه ای در تدوین این مقاله صمیمانه تقدیر می‌شود.

عدد EC_{50} گزارش می‌شود در طی زمان ۲۴ ساعت برای توریم $7/3$ میکرومولار و برای سربوم $16/4$ میکرومولار و در طی زمان ۴۸ ساعت برای توریم $4/7$ میکرومولار و برای سربوم $10/7$ میکرومولار بوده است که بر این اساس توریم در غلظت‌های پایین‌تر برای دافنی ماگنا آثار سمی بیشتری دارد؛ گرچه هر دو این عناصر موجب کشته شدن تعداد زیادی از جانداران دافنی ماگنا در غلظت‌های بالا شدند به طوری که در پایان آزمایش فقط سه عدد از جانداران دافنی ماگنا در هر گروه زنده ماندند. توریم در غلظت‌های کمتر از $0/22$ میکرومولار تأثیری در اندازه میانگین نوزادان هر والد نداشت. سربوم ممکن است با القای جایگزینی و یا تعویض کلسیم موجب تداخل در چرخه پوست اندازی دافنی ماگنا شود؛ اما توریم به عنوان یک عنصر رادیواکتیو با نیمه عمر بالا به طور طبیعی پرتوهای آلفا، بتا و گاما ساطع می‌کند که آثار سمی بر روی دافنی ماگنا اعمال می‌کند. انرژی پرتوهای یونیزه کننده توریم موجب یونیزاسیون مولکول‌های آب و تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که ممکن است با افزایش آثار مخرب توریم، محصولات دختر حاصل از زوال توریم در جاندار دافنی ماگنا تولید شود. هرچند سربوم به صورت یون‌های محلول در آب و توریم به کار برده شده به صورت ذرات نامحلول در فرم ThO_2 در محیط دافنی ماگنا قرار داده شد.



شکل ۴- تصویر دافنی ماگنا، جاندار آبی از زیرشاخه سخت‌پوستان به طور کلی با در نظر گرفتن تفاوت در اشکال شیمیایی و دسترس پذیری زیستی، اثرهای سمیتی Ce^{3+} و ThO_2 بر روی

¹ Half maximal effective concentration

منابع

1. Ma, Y., et al., (2016) Toxicity of cerium and thorium on *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 134: p. 226-232.
2. Janitabar Darzi, S., S. Abdolmohammadi, and M.H. Latifi, (2020) Green Removal of Toxic Th (IV) by Amino-Functionalized Mesoporous TiO₂-SiO₂ Nanocomposite. *Iran. J. Chem. Chem. Eng. Research Article Vol*, 39(2).
3. Wang, L., et al., (2016) Atmospheric thorium pollution and inhalation exposure in the largest rare earth mining and smelting area in China. *Science of the Total Environment*, 572: p. 1-8.
4. Savabieasfahani, M., F.B. Ahamadani, and A.M. Damghani, (2020) Living near an active US military base in Iraq is associated with significantly higher hair thorium and increased likelihood of congenital anomalies in infants and children. *Environmental Pollution*, 256: p. 113070.
5. Ali, M., et al., (2019) Thorium decorporation efficacy of rationally-selected biocompatible compounds with relevance to human application. *Journal of Hazardous Materials*, 365: p. 952-961.
6. Atlanta, G., (1993) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Public Health Service. Toxicological profile of lead: US Department of Health and Human Services. Public Health Services.
7. Polednak, A.P. and D.T. Janerich, (1983) Uses of available record systems in epidemiologic studies of reproductive toxicology. *American journal of industrial medicine*, 4(1-2): p. 329-348.
8. Likhachev, V., M. Myshlyayev, and G. Vladimirova, (1973) Temperature aftereffect in metals. *Strength of Materials*, 5(6): p. 663-670.
9. Farid, I. and S.A. Conibear, (1983) Hepatic function in previously exposed thorium refinery workers as compared to normal controls from the health and nutrition survey. *Health physics*, 44: p. 221-230.
10. Hall, E., (1951) The deformation and ageing of mild steel: III discussion of results. *Proceedings of the Physical Society. Section B*, 1951. 64(9): p. 747.
11. Hoegerman, S.F. and H.T. Cummins, (1983) Chromosome damage in peripheral lymphocytes from American thorium workers. *Health physics*, 44: p. 365-371.
12. Stehney, A., et al., (1980) Health Status and body radioactivity of thorium workers. *Interim Report*.
13. Polednak, A. and D. Janerich, (1983) Characteristics of first pregnancy in relation to early breast cancer. A case-control study. *The Journal of reproductive medicine*, 28(5): p. 314-318.
14. Patrick, S., (1948) Some effects of the administration of thorium nitrate to mice. *Canadian Journal of Research*, 26(6): p. 303-316.
15. Van, G.K., et al., (1983) Recent results of the German Thorotrast study--epidemiological results and dose effect relationships in Thorotrast patients. *Health physics*, 44: p. 299-306.
16. Wesch, H., et al., (1983) Recent results of the German Thorotrast study--statistical evaluation of animal experiments with regard to the nonradiation effects in human thorotrastosis. *Health physics*, 44: p. 317-321.
17. Lipchik, E.O., M. Webb-Peploe, and R.E. Steiner, (1972) Angiocardiographic Analysis of Diastolic Inflow into the Left Ventricle: A Sign of Ventricular Function. *Investigative radiology*, 7(4): p. 323-329.
18. Da Silva Horta, J., L.C. Da Motta, and M.H. Tavares, (1974) Thorium dioxide effects in man: epidemiological, clinical, and pathological studies (experience in Portugal). *Environmental research*, 8(2): p. 131-159.
19. Maziak, D.E., et al., (1999) Angiosarcoma of the chest wall. *The Annals of thoracic surgery*, 67(3): p. 839-841.
20. Moores, D., L. Golden, and D. Sampson, (1980) Ionisation from the 3p and 3d sublevels of highly charged ions. *Journal of Physics B: Atomic and Molecular Physics*, 13(2): p. 385.
21. Johnson, J. and E. Lamothe, (1989) A review of the dietary uptake of Th. *Health physics*, 56(2): p. 165-168.
22. Ibrahim, A., E. Roberts, and A. Murdoch, (1983) Viability of lettuce seeds: II. Survival and oxygen uptake in osmotically controlled storage. *Journal of Experimental Botany*, 34(5): p. 631-640.
23. Wrenn, R.W., et al., (1981) Inhibition by phenothiazine antipsychotic drugs of calcium-dependent phosphorylation of cerebral cortex proteins regulated by phospholipid or calmodulin. *Life sciences*, 29(7): p. 725-733.
24. Sunta, C., H. Dang, and D. Jaiswal, (1987) Thorium in man and environment uptake and clearance. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 115(1): p. 149-158.
25. Sahoo, S.K., et al., (2015) Distribution of uranium, thorium and some stable trace and toxic elements in human hair and nails in Niška Banja Town, a high natural background radiation area of Serbia (Balkan Region, South-East Europe). *Journal of environmental radioactivity*, 145: p. 66-77.
26. Veado, M., et al., (2006) Metal pollution in the environment of Minas Gerais State--Brazil. *Environmental monitoring and assessment*, 117(1-3): p. 157-172.

جایگاه نانوذرات طلا در تشخیص و درمان

سیمین جانی تبار^۱، فاطمه اسدی^۱ و حجیه بسطامی^{۲*}

^۱ تهران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده مواد و سوخت هسته‌ای

^۲ تهران، دانشگاه فنی و حرفه‌ای، دانشکده فنی شریعتی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: Hbastami@tvu.ac.ir

چکیده

نانوذرات طلای کلوییدی از قرون پیش در برخی کاربردهای پزشکی مورد استفاده قرار گرفته است و استفاده از علوم متنوع در سنتز و ارزیابی نانوذرات طلا بسیار سودمند واقع شده است. امروزه ارسال دارو و نوکلئیک اسید و ... به بافت هدف در بدن، یکی از چشم‌اندازهای روشن استفاده از نانوذرات طلاست. همچنین نانوذرات طلا با دارا بودن ویژگی‌های جذب نور، علاوه بر درمان مؤثر بافت‌های سرطانی به شیوه فوتوداینامیک‌تراپی، فوتوترمال‌تراپی و درمان رادیوفرکانس، در تشخیص بسیاری از بیماری‌ها نیز سودمند واقع شده‌اند. با توجه به این‌که نانوذرات طلا یکی از کاندیدهای نویدبخش در ارسال هدفمند دارو، نوکلئیک اسید و تعدیل‌کننده فرآیند رگ‌زایی است، روش سنتز، شکل و اندازه آن و همچنین عامل‌دار کردن آن می‌تواند نقش کلیدی در چگونگی هدفمندی و فرآیند اثر آن داشته باشد. ویژگی‌های توزیع زیستی و سمیت نانوذرات طلا در بدن و همچنین کارایی آن و پیامدهای ایمونولوژیک ترکیبات حاوی آن به شرایط افزودن عوامل بسیار وابسته است و این مهم مستلزم انجام پژوهش بیشتر و کارآمدتر است. در این مقاله به خلاصه‌ای از پژوهش‌های انجام شده بر روی نانوذرات طلا در ارتباط با دانش پزشکی پرداخته می‌شود.

کلیدواژگان: نانوذرات طلا، عامل‌دار سازی، درمان‌های سرطان، ایمونونرسیته نانوذرات طلا

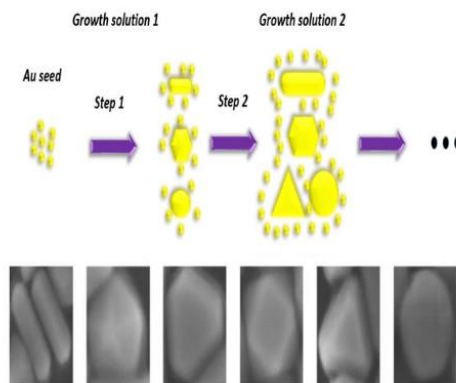
مقدمه

نابودی سلول‌های سرطانی، یکی از گسترده‌ترین حوزه‌ها در مبحث درمان به شمار می‌آید. سرطان یک نام عمومی است که به مجموعه بیماری‌های ژنتیکی اطلاق می‌شود که مشخصه آن تقسیم نامحدود و غیر قابل کنترل سلولی و تهاجم است. سرطان اغلب با جهش‌ها و یا دگرگونی در ژن‌های پروتوانکوژن (ژن‌های تنظیم‌کننده چرخه سلولی)، سرکوبگرهای تومور و همچنین ژن‌های ترمیم‌کننده‌های DNA در طی همانند سازی گسترش می‌یابد. قطع شدن سیگنال‌های پیش‌برنده آپوپتوز سلولی و بیان بیش از حد پروتئین‌های متعدد تسهیل‌کننده رشد سلول، مانع فرآیند نابودی سلول‌های سرطانی می‌شود. یکی از عمده‌ترین دلایل تشدید سرطان، اثرات ناشی از عوامل محیطی مانند قرار گرفتن در معرض تشعشعات و آلاینده‌ها می‌باشد اما مهمترین شان سبک زندگی ناسالم مانند نداشتن فعالیت بدنی، رژیم غذایی غیر متعادل، کشیدن سیگار و استرس است. تنها ۵ الی ۱۰ درصد سرطان‌ها علت ژنتیکی دارند. براساس گزارش جهانی سازمان سرطان (NCI) ۱۴ میلیون

طلا یکی از اولین فلزهای کشف شده در طول تاریخ است که تاکنون مطالعات زیادی بر روی ساختار و کاربردهای آن صورت گرفته است. اولین اطلاعات در رابطه با طلای کلوییدی در متون چینی، عربی و هندی یافت شده است که به دنبال ارزش دارویی این ماده و استفاده از آن در علوم پزشکی بوده‌اند. همچنین در قرون وسطی در بسیاری از آزمایشگاه‌های شیمی در اروپا از طلای کلوییدی استفاده می‌شده است. پاراسلوس^۱ در رابطه با ویژگی‌های تشخیصی و درمانی ماده طلا (essentia auri gold quintessence, quinta) گزارشی را تهیه کرد که بر اساس آن طلا به فرم کلرید را به وسیله عصاره سبزیجات در الکل و یا نفت احیا کرد. او برای درمان تعدادی از بیماری‌های روانی و همچنین سیفلیس از طلای آشامیدنی^۲ استفاده کرد. همچنین ژيووانی آندره^۳ محقق معاصر پاراسلسوس، از طلای آشامیدنی برای درمان بیماران جذامی، طاعون، بیماری صرع و اسهال استفاده کرد (۱). با وجود این پژوهش‌ها که بر اساس ویژگی‌های اعجاب‌انگیز درمانی طلا انجام شده است، نقش نانوذرات طلا در

¹ Giovanni Andrea
² potable gold
³ Giovanni Andrea

سال بعد ویژگی‌های نانو ذرات طلا در جذب نور مرئی توسط معادلات الکترومغناطیسی ماکسول بررسی شد (۴). در سال ۱۹۷۱ فالک^۳ و تیلور^۴ محققان بریتانیایی از روش انقلابی اتصال طلای کلوییدی - آنتی‌بادی برای مشاهده مستقیم آنتی‌ژن‌های سطح سالمونلا با میکروسکوپ الکترونی پرده برداشتند (۵). این کشف سرآغاز مطالعات دیگر تا ۴۰ سال بعد شد و در کاربردهای زیست‌پزشکی نانوذرات طلا و شناسایی اختصاصی بیوماکرومولکول‌های متنوع در سطوح عامل‌دار مفید واقع شد. بعدها تحقیقات اغلب بر روی کنترل روش‌های سنتز متمرکز شد که به وسیله آن نانوذرات طلا با شکل و اندازه مشخص حاصل می‌گشت (شکل ۱). نانوذرات طلا با داشتن ویژگی‌هایی همچون اثر اندازه کوانتومی، خواص الکتریکی وابسته به اندازه، خواص مغناطیسی و دارا بودن کاربردهایی همچون کاتالیز کردن واکنش‌های شیمیایی، به عنوان یکی از پایدارترین نانوذرات موجود نام برده می‌شوند که در علوم پزشکی و بیولوژی بسیار حائز اهمیت‌اند.



شکل ۱- فرآیند تشکیل شکل‌های متفاوت نانوذرات طلا (۶).

۲- توزیع زیستی، سمیت و عامل‌داری نانوذرات طلا

با توجه به کاربردهای بالقوه نانوذرات طلا در تشخیص و درمان سرطان، آنالیز و فهم الگوهای توزیع زیستی و سمیت آنها در بدن، بسیار مهم است تا جایی که این دو پارامتر معیار درستی استفاده از نانوذرات طلا را در این حوزه تعیین

مورد سرطان جدید در سال ۲۰۱۲ اتفاق افتاده است که ۸/۲ میلیون مورد به مرگ منجر شده است. پیشگویی می‌شود که تا دو دهه آینده موارد سرطان به ۲۴ میلیون برسد و تقریباً ۴۰ درصد از مردم در طول زندگی خود ممکن است دچار سرطان شوند (۲). با در نظر گرفتن همه این عوامل و خطرات، توسعه استراتژی‌های مؤثر پیشگیری و تشخیص به موقع و درمان سرطان به شدت احساس می‌شود. در طی سالهای اخیر، رشد استثنایی در تحقیقات و کاربردهای نانو تکنولوژی و علوم نانو مشاهده شده است که به وسیله آن می‌توان معایب درمانهای قدیمی و کلاسیک سرطان را پشت سر گذاشت. به طور کلی، نانو تکنولوژی به عنوان سیستم‌های مهندسی شده در قالب مولکولی توصیف می‌شود. در حال حاضر دانشمندان می‌توانند با بهره‌گیری از بسیاری از علوم مانند شیمی، فیزیک و زیست‌شناسی، ذراتی در اندازه‌های ۱ الی ۱۰۰ نانومتر با ویژگی‌های مشخص طراحی کنند. با داشتن روش‌های بهینه در سنتز، نانوذرات با ویژگی‌هایی از جمله سمیت کمتر، الگوهای توزیع قابل کنترل و ساز و کارهای اختصاصی در تعامل با لیگاند مطلوب خود قابل تولیدند.

۱- معرفی نانوذرات طلا

طلا (Au) با عدد اتمی ۷۹ یکی از اولین فلزهایی است که هزاران سال پیش کشف شد و جزء عناصر با کم‌ترین واکنش‌پذیری به شمار می‌آید. این ماده در خالص‌ترین شکل به صورت درخشان، زرد، متراکم، نرم و رسانا است و در شرایط استاندارد، یک ماده جامد است. از ابتدا، ماده طلا به علت نادر بودن، شکل‌پذیری آسان، مقاومت در برابر زنگ زدگی و رنگ و جلای منحصر به فردش از ارزش زیادی برخوردار بوده است تا جایی که به سرعت، سمبلی از قدرت و ثروت شد و در صنعت سکه و جواهرات مورد استفاده قرار گرفت (۳). کاربردهای طلا و مشتقاتش در پزشکی تاریخچه‌ای طولانی دارد. اولین مقاله در رابطه با نانوذرات طلا در سال ۱۸۵۷ توسط فارادی ارائه شد که در آن رنگ قرمز به ماهیت کلوییدی نانوذرات طلا نسبت داده شده و توضیحاتی در رابطه با تفرق نور آنها بیان شده بود. پنجاه

¹ Giovanni Andrea
² Giovanni Andrea
³ Faulk
⁴ Taylor

اغلب با استفاده از سورفاکتانت‌های کاتیونی تثبیت‌کننده و شکل دهنده نانوذرات مانند ستریمنیوم بروماید (CTAB) سنتز می‌شوند. این ترکیبات در غلظت‌های بالاتر از ۱ میکرو مولار در محیط کشت سلولی موجب سمیت شده‌اند. اما در فرایند سنتز، با شست و شوی زیاد، نانوذرات طلا از مولکول‌های تثبیت‌کننده CTAB قابل پاک‌سازی هستند و کاهش سمیت مشاهده شده، حاکی از این است که سمیت این سیستم‌ها ناشی از وجود CTAB‌های آزاد است و خود نانو میله‌ها فاقد اثرات سمی‌اند. هر چند ارزیابی اینکه آیا سمیت نانوذرات طلا از پایداری کم و تجمع آنها به آزاد سازی CTAB‌ها ناشی می‌شود مشکل به نظر می‌رسد. به همین دلیل برای اصلاح نانومیله‌های طلا پس از سنتز آنها با استفاده از CTAB، از برخی گروه‌های شیمیایی به منظور تبدلات شیمیایی و عامل‌دار کردن سطوح استفاده شد تا ذراتی با پوشش جدید و سمیت کمتر تولید شوند (۸). چندین مطالعه که بر روی نانوذرات تثبیت شده با CTAB‌ها انجام شد، نشان داد که بیشتر آنها در سلول‌های کوپفر کبد تجمع می‌کنند و غلظت‌شان هم با گذشت زمان تغییری نمی‌کند. همچنین در پی تجمع این نانوذرات در ارگان‌های دیگر سرعت پاکسازی بسیار آهسته است. علاوه بر این، نانوذرات میله‌ای طلا در مغز هم می‌توانند دیده شوند که بدان معنی است که نانوذرات میله‌ای با اندازه‌ای نزدیک ۲۰ نانومتر مشابه با نانوذرات کروی طلا می‌توانند بر سد خونی-مغزی غالب شوند. اطلاعات نسبتاً کم و متناقضی در رابطه با سمیت نانوصدیف‌های (AuNSs) اصلاح نشده وجود دارد. طبق گزارش‌های رسیده برای این نانوذرات در سلول‌های پرورستات انسان و سلول‌های سرطانی کبد سمیتی دیده نشده است. اما سمیت وابسته به مقدار دوز برای نانو صدف‌های طلا-مس در غلظت‌های پایین در حین انجام آزمایش روی سلول‌های کلیه میمون آفریقایی دیده شده است. دانش ما هنوز در رابطه با توزیع زیستی نانوذرات طلای صدفی بدون پوشش کامل نیست. برای اشکال دیگر نانوذرات طلا، مانند نانوذرات منشوری و ذرات مکعبی تحقیقاتی محدود به منظور کاربرد آنها در پزشکی در حال انجام است (۷). البته برای مقابله با اثرات سمیت ناخواسته نانوذرات طلا فرضیات و تحقیقات جالبی نیز انجام شده است. برای مثال در یکی از این پژوهش‌های بسیار جالب، از ساخت ماشین از بین

می‌کند. با اینکه در رابطه با پاسخ‌های التهابی ناشی از تجمع فلزات در ارگان‌های زنده نگرانی‌هایی وجود دارد اما هنوز بررسی‌های کامل در این باره به صورت درون تنی (in-vivo) انجام نشده است و با توجه به اهمیت بالای این آزمایش‌ها، نیاز است که محققان با دقت بررسی‌های لازم را انجام دهند. علاوه بر این، به علت متفاوت بودن دوزهای مورد استفاده نانوذرات در حیوانات و یا در محیط سلولی، مسأله امکان تجمع این نانوذرات در شرایط فیزیولوژیکی دارای داده‌هایی متناقض است (۷).

بسیاری از ویژگی‌های نانوذرات طلا متأثر از شکل و اندازه آنها است. یکی از مهمترین پارامترهای مورد استفاده در نانوذرات طلا توزیع زیستی آنهاست که از این قاعده مستثنی نیست و به شدت تحت تأثیر دو عامل شکل و اندازه ذرات قرار دارد. اولین مطالعات بر روی توزیع زیستی طلای کلوییدی در سال‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ نشان داد که پس از تزریق، غلظت نانوذرات طلا به سرعت در کبد افزایش پیدا می‌کند و سپس با ترشح از صفرا توسط مدفوع خارج می‌شود. بعدها این پدیده توسط فعالیت مهم سلول‌های کوپفر در حذف نانوذرات طلا در کبد توجیه شد. به طور کلی ارگان‌های مربوط به سیستم‌های رتیکولاندوتلیال بیشترین میزان نانوذرات طلا با اندازه ۱۰ الی ۱۰۰ نانومتر را به سوی خود جذب می‌کنند (۷). با کوچکتر شدن اندازه نانوذرات، توزیع یکنواخت آنها نیز کمتر می‌شود. هر چه سیستم کبدی-صفراوی عملکرد بهتر و کارآمدتری داشته باشد، از غلظت نانوذرات در خون و مدت زمان حضور آنها در بدن سریع‌تر کاسته می‌شود (۳). پس از ورود نانوذرات طلا به بدن چه به صورت دهانی و یا تزریق داخل وریدی، آنها به سمت کبد، کلیه‌ها، طحال و ریه‌ها جهت‌گیری می‌کنند و این مسأله به اندازه و شکل ذرات بستگی دارد. همچنانکه ذرات با اندازه کوچکتر در اندام‌های مختلف دارای غلظت بیشتری هستند (۷).

همچنین نانوذرات با اندازه کوچکتر به لایه‌های عمقی‌تر پوست نفوذ می‌کنند در حالی که نانوذرات با اندازه ۱۰۰ الی ۲۰۰ نانومتر بر سطح پوست باقی می‌مانند که کارایی نانوذرات با قطر کوچکتر را اثبات می‌کند. جدا از نانوذرات کروی طلا، چندین مورد گزارش از توزیع و سمیت نانوذرات طلا با شکل‌های مختلف دیگر به خصوص نانومیله‌ها و نانوصدیف‌ها وجود دارد. نانوذرات میله‌ای طلا

۳- نقش نانوذرات طلا در تشخیص

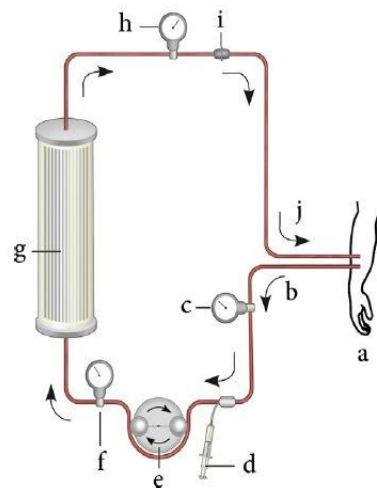
نانوذرات طلا در شناسایی و تشخیص عوامل زیستی و شیمیایی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. میکروسکوپ‌های الکترونی (عمدتاً میکروسکوپ الکترونی انتقالی، TEM^۲) با سابقه‌ای طولانی و با استفاده از ذرات کلوییدی طلا (به علت چگالی بالای الکترون) برای شناسایی برهمکنش‌های اختصاصی در سلول‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. استفاده از ابزارهای با قابلیت تفکیک بالا (میکروسکوپ الکترونی انتقالی با قدرت تفکیک‌پذیری بالا^۳) و سیستم‌های دیجیتالی ثبت‌کننده و پردازش‌کننده تصاویر فقط نمونه‌هایی از کاربردهای پیشرفته تجهیزات میکروسکوپ الکترونی هستند. امروزه طیف‌سنجی الکترونی ایمنی^۴ در مطالعات پیشرفته پزشکی - زیستی برای شناسایی عوامل ایجادکننده بیماری‌های عفونی و آنتی‌ژن‌های سطحی آنها بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل ۳-ا). میکروسکوپ کاوشی پویشی (شکل ۳-ب)، میکروسکوپ الکترونی پویشی، میکروسکوپ فلئورسانس نیز بدین منظور بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳).

۴- نقش نانوذرات طلا در درمان

۴-۱- فتوداینامیک تراپی با استفاده از نانوذرات طلا

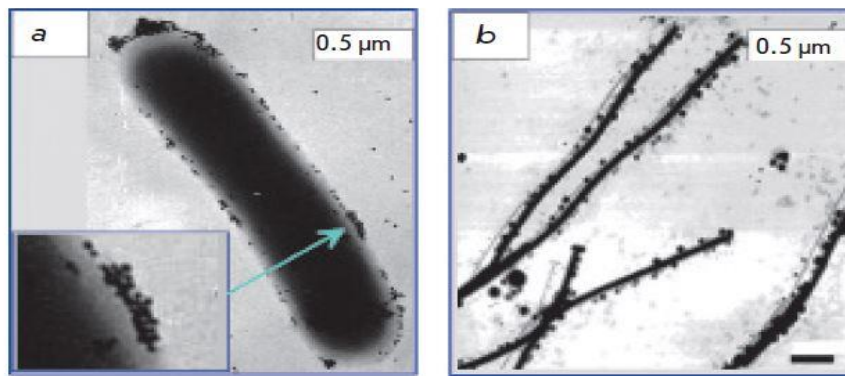
فتوداینامیک تراپی (۱۰) روشی است که برای درمان سرطان و یکسری بیماری‌های پوستی و عفونی معین به کار برده می‌شود و اساس آن استفاده از نور مرئی با طول موج مشخص و به‌کارگیری حسگرهای نوری مانند رنگ‌ها و پورفیرین‌ها است. یک دسته مجزا از داروهای ضد سرطان شامل حسگرهای نوری^۵ است که در درمان فتوداینامیک تراپی^۶ استفاده می‌شود. این روش درمانی بر مبنای ترکیبات حساس به نور بنا شده است که به منظور ایجاد سمیت برای سلول‌های سرطانی، از نور با طول موج مشخصی استفاده می‌شود.

برنده اثرات سمی طلا^۱ در بدن در حین درمان سرطان، مطالبی نقل شده است. روش کار این‌گونه بود که پس از گذشتن زمان مناسب برای حضور نانوذره طلا-آنتی‌بادی در خون، خون بیمار سرطانی تحت درمان از دستگاه NDM - دستگاهی شبیه دستگاه دیالیز بیماران کلیوی - گذارنده می‌شود. این دستگاه در هر دو طرف با یک لایه نفوذناپذیر از نانولوله‌ها پوشش داده شده است که نه تنها سطح وسیعی را برای تماس مستقیم با اجزای خون داراست بلکه آنتی‌ژن‌های اختصاصی سلول‌های سرطانی که به اجزای خون متصل هستند را نیز جذب می‌کند (شکل ۲) (۹). در نهایت هدف این دستگاه گرفتن نانو ذرات طلای آزاد از خون بیمار و جلوگیری از اثرات سمی ناخواسته آن در اندام‌های سالم است.



شکل ۲- طرح ساده‌ای از دستگاه NDM برای حذف نانوذرات آزاد طلا از جریان خون بیماران سرطانی تحت درمان. (a) بازوی بیمار (b) جریان خون شریانی بیمار که وارد دستگاه می‌شود. c. فشارسنج شریانی تزریق‌شده به خون بیمار (e) پمپ خون (f) فشارسنج داخلی دستگاه (g) ستون بی‌حرکت‌کننده (تثبیت‌کننده) نانو ذرات طلا (h) فشارسنج سیاهرگی (i) شکاف هواگیر از جریان خون (برای از بین بردن جریان هوا در خون) (j) خون فاقد نانو ذرات طلا به بدن بیمار بازمی‌گردد (۹).

¹ NDM, Nanogold detoxifying machine
² Transmission electron microscopy
³ HRTEM
⁴ immune electron spectroscopy
⁵ Photosensitizers
⁶ PDT



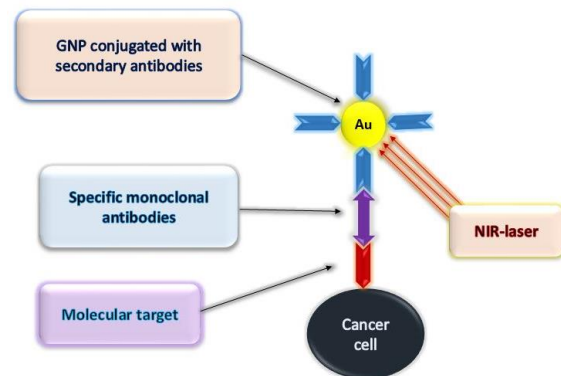
شکل ۳- تصویر TEM از سلول مونوسیتوژن باکتری لیستریا (a). و تصویر AFM از ویروس موزائیک تنباکو نشاندار با نانوذرات طلا کلوییدی متصل به آنتی‌بادی‌های مربوطه (b).

شدت فلئوئورسانس با ذرات پلاسماونی تقویت می‌شود در صورتی که مولکول‌ها در مطلوب‌ترین فاصله از ذرات فلزی قرار داشته باشند و این مسأله از لحاظ نظری برای افزایش کارایی PDT مطرح می‌شود. شماری از کارهای علمی به منظور ارسال دارو از کپسول‌های پلی الکترولیت بر روی نانو ذرات طلا استفاده کرده اند که این کپسول‌ها با تابش نور لیزر متلاشی می‌شوند تا عوامل تشخیصی درمانی به بافت‌های هدف خود ارسال شوند و نانوذرات طلا در نهایت مورد استفاده قرار گیرند. طبق داده‌های به دست آمده، نانوذرات متصل به رنگ‌های فتو داینامیک دارای اثرات ضد میکروبی سینرژتیک^۴ می‌باشند. همچنین نانوساختارهای طلا با رزونانس پلاسماونی^۵ کاندیدای نوید بخش برای درمان بیماری‌های سرطانی و ... به شمار می‌آیند (شکل ۴). یکی از اولین جنبه‌های القای مرگ سلول با واسطه تشعشعات، رادیولیز در محیط آبی است که موجب تولید رادیکال‌های آزاد و واکنشگرهای اکسیژن (ROS) است که با ترکیبات مختلف سلولی واکنش می‌دهند (۳). ROS ها شامل رادیکال‌های سوپر اکسید ($O_2^{\cdot-}$)، هیدروژن پراکسید و رادیکال‌های هیدروکسی (OH^{\cdot}) هستند که می‌توانند به طور مستقیم توسط واکنش با مولکول‌های بیولوژیک داخل بدن همچون پروتئین‌ها و نوکلئیک اسیدها و یا به طور غیر مستقیم با اعمال استرس اکسیداتیو، مرگ سلول را توسط آپوپتوز سلولی و نکروز القا کنند.

ایی قبیل عوامل تشخیصی- درمانی^۱ مانند رز بنگال یا فتالوسیانین که دارای بخش کروموفور (مولکول‌های حلقوی تراپیرولیک) هستند به واسطه پرتوافکنی، انرژی آنها به O_2 سلولی منتقل شده و اکسیژن تک ظرفیتی^۲ و گونه‌های رادیکال اکسیژن^۳ تولید می‌شود که برای ساختارهای سلولی بسیار سمی هستند (۱۱). حسگر نوری به طور عمومی به صورت داخل وریدی به بدن ارگانیزم زنده وارد می‌شود؛ البته به صورت خوراکی نیز می‌توان از آن استفاده کرد. این عوامل فتوداینامیک‌تراپی پس از تزریق و یا وارد شدن به بدن، به صورت انتخابی در تومور و یا بافت‌های هدف تجمع می‌کنند. سپس بافت‌های مورد نظر تحت تابش نور لیزر با طول موجی که حسگر نوری جذب ماکزیمم دارد، قرار می‌گیرند. علاوه بر گرمای آزاد شده ناشی از جذب نور که اولین سازوکار فتو داینامیک‌تراپی است، دومین سازوکار نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. دومین سازوکار مربوط به تولید اکسیژن تک ظرفیتی و تشکیل رادیکال‌های فعال به مقدار زیاد است که نکروز و آپوپتوز سلول‌های توموری را القا می‌کنند. PDT با بر هم زدن چرخه غذا رسانی به تومور و آسیب زدن به رگ‌های کوچک اطراف تومور، موجب مرگ آنها می‌شود. تنها نقطه تاریک و زیان‌آور در PDT این است که حسگر نوری به مدت طولانی در بدن موجود باقی می‌ماند و در نتیجه بافت‌های بیمار در این مدت همچنان به نور حساس هستند. نانوذرات فلزی، عوامل مؤثر خاموش‌کننده فلئوئورسانس هستند (۱۲). هرچند اخیراً نشان داده شده که

¹ Therapeutics
² Singlet oxygen
³ ROS
⁴ synergic
⁵ PPTT Plasmonic photothermal therapy

موجب می‌شود زمان و شدت کمتری از اشعه لیزر در طول درمان استفاده شود. ناحیه NIR برخلاف ناحیه مرئی به علت داشتن طول موج‌های بلند نور که توانایی نفوذ به درون بافت‌های زنده را دارند بسیار حائز اهمیت است. کاربرد نانوذرات طلا در فوتوترمال تراپی با توجه به اندازه، شکل و ساختار آنها تعیین می‌شود که به شدت جنبه‌های مختلف فوتوترمال تراپی را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. به همین جهت نانومیله‌های طلا برای استفاده پیشرفته در فوتوترمال تراپی مناسب به نظر می‌رسند زیرا امکان تغییر طول و پهنای آنها وجود دارد بنابراین؛ امکان تغییر در باندهای جذب و نشر از ناحیه مرئی به مادون قرمز وجود دارد. مسأله‌ای که مهم است گرمای سریع نانوذرات طلا است که موجب تشکیل حباب‌های بخار می‌شود که علاوه بر سوراخ کردن سلول با تابش نور مرئی و یا مادون قرمز نزدیک به سلول موجب آسیب و یا مرگ سلول می‌شود. ظرفیت تشکیل حباب‌های بخار با تجمع نانوذرات افزایش می‌یابد (۷). اولین مطالعه که در آن از نانوذرات طلا برای اهداف فوتوترمال تراپی استفاده شده بود توسط هیرش^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام شد. آنها از نانوصدق‌های طلای کامپوزیت شده با سیلیکای اصلاح شده با PEG که در محدوده ۸۲۰ نانومتر دارای یک پیک جذب بود استفاده کردند. با انکوباسیون سلول‌های اپیتلیالی سرطان پستان انسانی (BR-3) با ترکیبات سنتزی ذکر شده و سپس پرتو افکنی به آنها، تخریب سلول‌های سرطانی افزایش پیدا کرد. در مقابل، سلول‌های تیمار نشده با این ترکیبات نیز در همین شرایط قرار گرفتند، اما از نظر زیستی تغییری در آنها دیده نشد. علاوه بر آن، مطالعات *in vivo* نشان داد که تومورهای جامدی که در معرض نانوذرات صدفی طلا و دوزهای پایین پرتو مادون قرمز نزدیک قرار گرفتند، دمای قابل ملاحظه‌ای را تولید کردند که به موجب آن قابلیت آسیب به بافت تومور، به طور برگشت‌ناپذیری بالا رفت (۱۴). در همین گونه مطالعات و در سرطان کولون مدل‌های زئوگرافت موشی، حذف کامل تومور در اثر تیمار با نانوصدق‌های طلا/سیلیکای پوشیده شده با PEG و سپس تابش دهی به آن، حاصل گشت (۷). شکل ۵ نمونه‌ای از درمان فوتوترمال تراپی برای موش سرطانی را نشان می‌دهد که توسط نانو لوله‌های طلا و اشعه لیزر اعمال شده است.

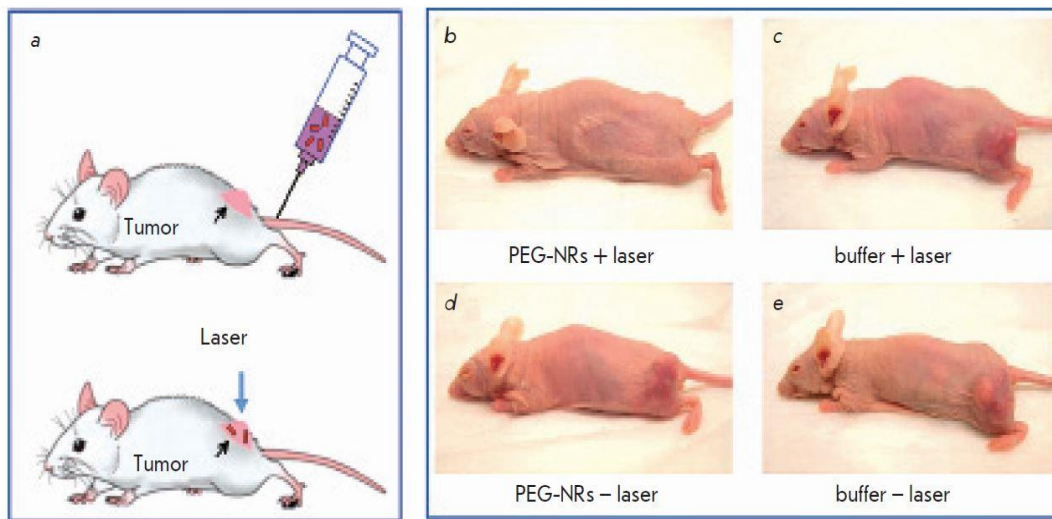


شکل ۴- تصویری شماتیک از پلاسمون فوتوترمال تراپی با ارسال هدفمند نانوذرات طلا به سلول‌های سرطانی، اقتباس شده از (۳).

۴-۲- فوتوترمال تراپی با استفاده از نانوذرات طلا

به علت ویژگی‌های منحصر به فرد نانوذرات طلا مانند جذب و نشر پرتوهای الکترومغناطیسی، آنها در کاربردهای فوتوترمال تراپی (PTT) از محبوبیت ویژه‌ای برخوردارند. این استراتژی درمانی از پرتوهای الکترومغناطیسی برای تولید گرما به منظور تخریب حرارتی سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند. این فرآیند حرارتی، هم به صورت گرمایش موضعی و هم هیپرترمی کل بدن، از قرن ۱۸ برای درمان تومور مورد استفاده قرار گرفته است. این هیپرترمی موضعی و عمومی، موجب نابودی غشای سلولی و دنا توره شدن پروتئین‌ها و در نهایت مرگ سلول می‌شود. متأسفانه در طول این فرآیند سلول‌های سالم هم در معرض آسیب قرار می‌گیرند که اصلی‌ترین اشکال فوتوترمال تراپی و مانع بزرگی در کاربردهای بالینی آن است. این مشکل تا حدودی توسط اشعه لیزر که موجب تخریب دقیق و کنترل‌شده بافت‌های سرطانی می‌شود بر طرف شده است (۱۳). اثرگذاری PTT به وسیله به کارگیری ترکیبات در مقیاس نانو که سبب می‌شود مقدار بیشتری از نور به گرما تبدیل شود، چشمگیرتر خواهد بود. بدین منظور عوامل تشخیصی درمانی با استفاده از مواد نانو مقیاس مختلف همچون نانو کربن‌ها، فلزات واسطه، ترکیبات سولفیدی و اکسیدی و ترکیبات آلی به وفور مورد آزمایش قرار گرفتند. نانوذرات طلا با شکل‌های متنوع دارای جذب بالا در گستره وسیعی از طیف‌های ناحیه UV تا مادون قرمز نزدیک (NIR) هستند. همچنین نانوذرات طلا نسبت به رنگ‌های مرسوم مقاطع جذبی بالایی دارند که

¹ Hirsch



شکل ۵- فتوترمال‌تراپی در موش دارای تومور، ۲-۳ هفته پس از تزریق سلول‌های سرطانی MDA-MB-435 انسانی به پهلوهای موش (a) تصویر شماتیک (b) تاباندن اشعه لیزر به مدت ۵ دقیقه، ۷۲ ساعت بعد از تیمار موش با نانوذرات طلا اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول (c) تاباندن اشعه لیزر به موش تیمار شده با بافر سالین (d) موش تیمار شده با نانوذرات طلا اصلاح شده با PEG بدون تاباندن اشعه لیزر (e) موش تیمار شده با بافر سالین بدون تاباندن اشعه لیزر (۳).

تهاجم برای بیمار می‌باشد. به دلیل قابلیت نانوذرات طلا در جذب اشعه X با قرار گرفتن در سلول‌های توموری، وقتی در میدان رادیو فرکانس خارجی قرار می‌گیرند، به عنوان مولکول‌های هدف برای افزایش تولید گرما به کار می‌روند که به این ترتیب نابودی سلول‌های سرطانی را موجب می‌شوند.

۳-۴- نقش نانوذرات طلا در درمان رادیو فرکانس^۱

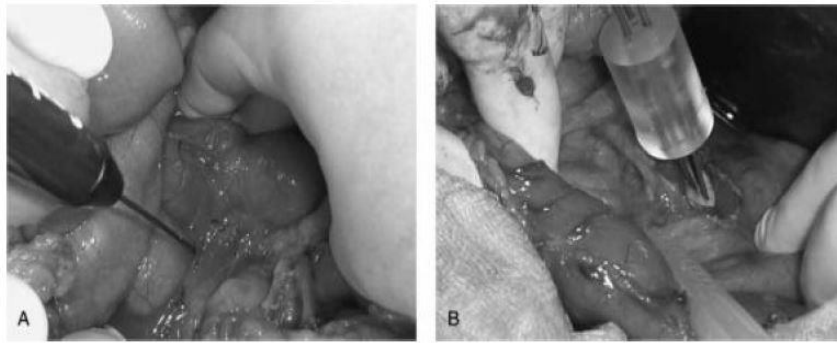
ریشه‌کنی رادیو فرکانس (RFA) یکی از روش‌های درمان سرطان با کمترین تهاجم است که از طریق تولید گرما با تغییرات ملایم جریان فرکانس موجب تخریب بافت‌های توموری می‌شود. در طول فرآیند RFA پروب‌های شبه سوزنی به داخل بافت توموری الحاق می‌شوند و با افزایش دما در نهایت موجب تخریب بافت توموری می‌شوند (شکل ۶). RFA به‌ویژه برای درمان تومورهای اولیه و همچنین متاستاتیک با اندازه کوچک در ریه‌ها، کبد و کلیه‌ها سودمند است. برای درمان سرطان پانکراس و مجرای صفراوی نیز از این روش درمانی استفاده می‌شود.

همانطور که در شکل ۵-b مشاهده می‌شود تزریق نانولوله‌های طلا اصلاح شده با PEG و تاباندن اشعه لیزر به مدت ۵ دقیقه پس از گذشت ۷۲ ساعت از تزریق، موجب از بین رفتن تومور شده است (۳).

چرخه سلولی، یکی از مهم‌ترین جنبه‌های تعیین‌کننده حساسیت سلول‌ها به پرتو است. در حالی که سلول‌ها در اواخر فاز G₂ و میتوز به پرتو خیلی حساس هستند در اواخر فاز S در برابر پرتوها مقاومت زیادی نشان می‌دهند. با فعال شدن چک پوینت‌های چرخه سلولی، سلول‌ها با تأخیر بیشتری فازهای G₁، S و G₂ را می‌گذرانند که این موجب فعال شدن پاسخ سلول‌ها در برابر آسیب به DNA ناشی از پرتو IR است که با ممانعت و یا آهسته‌تر کردن پیشروی چرخه سلول، محتوای ژنگانی (genomic) خود را در آسیب‌های ناشی از پرتو با موفقیت حفظ می‌کنند و یا در صورت تعمیر ناموفق DNA فرآیند مرگ سلول فعال می‌شود. نانوذرات طلا با دارا بودن خصوصیات فیزیکوشیمیایی متنوع، موجب نابودی چرخه سلولی می‌شوند (۱۵).

همچنین نابودی سلول‌های سرطانی، توسط فرکانس رادیویی از دیگر روش‌های از بین بردن تومور با کمترین ریسک و

¹ Radiofrequency ablation



شکل ۶- (a) موبیلیزاسیون کوچر و درمان RFA برای تومور ابتدای پانکراس. (b) RFA با الکترودهای دسته‌ای برای تومور پانکراس (۷).

به شدت به فرکانس پرتو مورد استفاده بستگی دارد، همچنانکه اندازه و شکل نانوذرات طلا در آن بسیار مهم است (۷). در درمان‌های سرطان بر مبنای رادیو فرکانسی، نانوذرات کروی بیشتر مطالعه شده‌اند. این نانوذرات برای چندین محیط کشت سلول‌های انسانی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. پس از قرارگیری در میدان رادیو فرکانس، میزان مرگ سلول‌ها افزایش یافت که ناشی از تخریب ساختارهای داخل سلولی القا شده توسط گرما بود. علاوه بر آن افزایش قابل توجه دما و آسیب ناشی از آن در مدل‌های رت تیمار شده با نانوذرات طلا و قرار گرفتن در معرض میدان RF با قدرت ۳۵ W این نتایج را اثبات کرد (۱۶). به منظور ارسال هدفمند نانوذرات طلا، آنها به ستوکسیمب که یک آنتی‌بادی اختصاصی برای رسپتور EGF (EGFR) است متصل شده تا نابودی رادیو فرکانسی در هر دو محیط برون تنی و درون تنی ارزیابی گردد (شکل ۶). نتایج نشان داد که نانوذرات طلا به سرعت وارد سلول‌های سرطانی بیان‌کننده رسپتور فاکتور رشد اپیدرمی شده و پس از قرار گرفتن در معرض RF، در نهایت مرگ سلولی القا شده در اثر گرما به طور کامل مشاهده شد. در مقابل، سلول‌هایی که بیان‌کننده رسپتور فاکتور رشد نبودند، تخریبی در آنها مشاهده نشد (۱۷). این نتایج توسط مدل‌های مورد آزمایش به صورت درون تنی نیز اثبات شد. تومور زئوگرافت پانکراس در موش‌های مبتلایی که با نانوذرات متصل به آنتی‌بادی ستوکسیمب تیمار شده بودند، در معرض میدان رادیو فرکانس قرار گرفتند و سپس اندازه تومور، میزان نکروز در آنها و سطح کاسپاز ۳

درمان رادیو فرکانس با حداقل تهاجم، بدون برش پوست و اجرای آسانتر در مقایسه با عمل جراحی به عنوان یک روش سودمند مطرح است. این روش نسبتاً امن است و برای بیماران در سراسر طول درمان، کمترین ریسک را دارد زیرا به طور مستقیم ماهیچه‌های قلبی و اعصاب را تحریک نمی‌کند و بنابراین بدون داروی بیهوشی انجام می‌شود. امکان انجام این روش چند باره، (برای درمان سرطان‌های بازگشت پذیر و یا تومورهایی که حذف شان مشکل است و یا انجام عمل جراحی برای آن ممکن نیست) وجود دارد. از محدودیت کاربرد RFA به الزام و اهمیت تعیین سوزن صحیح و اندازه تومور و محل آن، ناکافی بودن تخریب بافت‌های توموری (۴۰٪ - ۵٪) و اختصاصی بودن ناکافی می‌توان اشاره کرد. بنابراین روش‌های غیر مهاجم و دقیق برای گرمایش موضعی القایی رادیو فرکانس مورد نیاز است. به دلیل قابلیت نانوذرات طلا در جذب اشعه X، با قرار گرفتن در سلول‌های توموری، وقتی در میدان رادیو فرکانس خارجی قرار می‌گیرند، به عنوان مولکول‌های هدف برای افزایش تولید گرما به کار می‌روند. نور مرئی و مادون قرمز نزدیک دارای قابلیت القای رزونانس پلاسمونی سطحی در نانوذرات طلا می‌باشند که تحریک‌کننده گرمایش فتو ترمال با مکانیسم‌های ذکر شده می‌باشد. اگر چه در مورد تابش دهی رادیو فرکانس، مکانیسم گرمایش افزایش یافته به وسیله نانوذرات به درستی مشخص نشده است، تا کنون سه حالت برای آن در نظر گرفته شده است: گرمایش استنتاجی، گرمایش مغناطیسی و گرمایش الکتروفوریتیک. هر مکانیسم

¹- Selectivity
²- Cetuximab

کلوییدی بر پاسخ ایمنی غیر اختصاصی به دست آمده است. به خصوص که ۲ ساعت پس از تزریق ۵ میلی‌لیتر از طلای کلوییدی به صورت داخل سیاهرگی به خرگوش، محتوای لوکوسیتی در ۱ میلی‌لیتر خون به میزان قابل توجهی افزایش یافت (از ۹۹۰۰ به ۱۹۸۰۰). در مقابل فرم‌های تک‌هسته‌ای دارای کاهش ناچیز (از ۵۲۰۰ به ۴۹۰۰) و فرم‌های چند هسته‌ای دارای افزایش قابل توجهی (از ۴۷۰۰ به ۱۴۹۰۰) بودند. باید توجه داشت که این نتایج پس از تزریق فلزات کلوییدی دیگر مشاهده نشدند. به هر حال با توسعه ایمونولوژی و نفی برخی از ابعاد تئوری بوردت، علایق محققان به ویژگی‌های ایمونولوژیک کلویدها، کاهش خواهد یافت. هر چند تحقیقات در مورد تقویت پاسخ ایمنی به وسیله آنتی‌ژن‌های جذب شده به ذرات کلوییدی با طراحی ادجوانت‌های^۳ مختلف (ترکیبات مؤثر در افزایش ایمونوژنسیته ایمونوژن‌های ضعیف) ادامه دارد. امروزه اثبات شده است که ساخت آنتی‌بادی توسط عواملی مانند پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و پلیمرهای سنتزی معین با ساختارهای گسترده و ایمونوژنسیته بالا، افزایش می‌یابد. در مقابل بخش بزرگی از ترکیبات فعال بیولوژیک (ویتامین‌ها، هورمون‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، مسکن‌ها و ...) با وزن مولکولی پایین، فقط قادر به تحریک ضعیف پاسخ ایمنی هستند. برای غلبه بر این محدودیت با روش‌های استاندارد می‌تواند که برای تولید آنتی‌بادی در محیط *in-vivo* استفاده می‌شود، عواملی مانند هاپتن‌ها به طور شیمیایی به حامل‌هایی با وزن مولکولی بالا (غالباً پروتئین‌ها) متصل می‌شوند که امکان تولید آنتی‌سرم‌های اختصاصی را فراهم می‌کنند. هر چند چنین آنتی‌سرم‌هایی غالباً دارای آنتی‌بادی‌هایی در برابر ساختارهای آنتی‌ژنیک حامل‌ها هستند (۳). در سال ۱۹۸۶ مطالعه‌ای توسط محققان ژاپنی (۲۱) انجام شد که داده‌های موفقیت‌آمیزی از تولید آنتی‌بادی در برابر گلوتامیک اسید با استفاده از ذرات کلوییدی طلا به عنوان حامل منتشر شد. تحقیقات دیگری با همین روش متعاقباً انجام شد که برای تولید آنتی‌بادی برای هاپتن‌ها و آنتی‌ژن‌های سخت: مانند آمینواسیدها، فاکتور فعال‌کننده پلاکت، کواینولینیک اسید، بیوتین، پپتیدهای نوترکیب، لیزوفسفاتید اسید، اندواستاتین، پپتیدهای کپسید و ویروس‌های هپاتیت B و C، آنفلونزا، پپتیدهای a- آمینه، اکتین، آنتی‌بیوتیک‌ها، آزو بنزن،

تقسیم‌شده، ارزیابی گردید. بافت‌های توموری زئوگرافت به طور قابل ملاحظه‌ای پس از قرار گرفتن در معرض میدان رادیو فرکانس، تخریب شده بودند بدون اینکه به بافت‌های سالم آسیبی برسد. همچنین افزایش سطح کاسپاز ۳ تقسیم شده و نکروز در موش‌های تیمار شده مشاهده شد (۱۸).

۴-۴- نقش نانوذرات طلا در ارسال دارو

به طور کلی داروهای ضد سرطانی، بر اساس مرحله‌ای خاص از چرخه سلولی (نابودی سلول‌های در حال تکثیر، اغلب در طول مرحله‌ای خاص از چرخه سلولی) و یا غیر اختصاصی برای چرخه سلولی (با داشتن اثر برابر بر روی سلول‌های سرطانی و نرمال صرف نظر از مرحله رشد یا میزان تقسیم) طبقه‌بندی می‌شوند. این داروها شامل عوامل آلکیل‌کننده، فلزات سنگین (موجب ایجاد کراس-لینک در پایه DNA که مانع همانندسازی DNA و القای آپوپتوز می‌شود)، آنتی‌متابولیت‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های سایتوتوکسیک و مهارکننده‌های آنزیم توپوایزومراز می‌باشند (۱۹).

۵- ویژگی‌های ایمونولوژیک نانوذرات طلا

از سال ۱۹۲۰ محققان برای پی بردن به ویژگی‌های ایمونولوژیک فلزات کلوییدی (به خصوص طلا) علاقه زیادی نشان دادند. خصوصیات ایمونولوژیک طلا احتمالاً مربوط به ایمونوژنسیته ناشی از خصوصیات فیزیکوشیمیایی (غیر اختصاصی) بود که توسط آقای بودت^۱ مطرح شد که ادعا داشت خصوصیت ایمونوژنیک و آنتی‌ژنیک عمدتاً بر اساس خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات و در درجه نخست به حالت کلوییدی آنها وابسته است. زیلبر^۲ هم پس از تلاش فراوان موفق به آگلوتینه کردن (هم‌چسبی، اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن نامحلول و تشکیل رسوب و یا لخته) سرم با استفاده از طلای کلوییدی شد (۲۰). علاوه بر آن تعدادی از تحقیقات نشان داده‌اند که آنتی‌ژن‌های سخت به همراه فلزات کلوییدی تولید آنتی‌بادی در بدن را تحریک می‌کنند. همچنین تعدادی از هاپتن‌ها با اتصال به ذرات کلوییدی قادر به تحریک تولید آنتی‌بادی هستند. در یکی از بهترین مطالعات انجام شده، اطلاعات مفیدی از اثر طلای

¹ Bordet
² Zilber
³ Adjuvant

نانوذرات طلا فقط محدود به یک روش نیست و علاوه بر فوتوترمال‌تراپی، فوتودینامیک‌تراپی و نابودی با فرکانس رادیویی روش‌های متنوعی برای بسط تحقیقات وجود دارد. هرچند هنوز گزارش‌های دقیقی از ساز و کار عمل نانوذرات طلا در این حوزه وجود ندارد و تحقیقات بیشتری باید انجام شود که ناشی از تفاوت در مدل‌های *in-vivo* و *in-vitro* تفاوت در پروسه آزمایش و دوزهای اعمال شده و شیوه سنتز می‌باشد. تجمع احتمالی نانوذرات طلا و تشخیص مشکل آن بدون استفاده از نشاندارسازی، موانع متعددی را در تفسیر نتایج آزمایشگاهی ایجاد می‌کند. به خصوص ترکیباتی که برای پوشش‌دهی و عامل‌دار کردن نانوذرات طلا استفاده می‌شوند به دلیل اثرات جانبی احتمالی و یا ایجاد سمیت در ارگانیسم‌های زنده باید به طور کامل آزمایش شوند. ارزیابی سازگاری زیستی نانو ذرات طلا نه فقط از لحاظ سمیت بلکه در فرآیندهای داخل سلولی بسیار حائز اهمیت است. در حال حاضر این مسأله پذیرفته شده است که ترکیبات متصل به نانوذرات طلا از عوامل نشاندار عالی برای حل مشکلات در تصویربرداری هستند که با استفاده از تکنولوژی‌های نوری متنوع شامل میکروسکوپ زمینه تاریک با تفرق رزونانسی، میکروسکوپ لیزری کانفوکال، توموگرافی نوری کوهرن و... می‌توانند اجرا شوند. ارسال هدفمند دارو، DNA، آنتی‌ژن‌ها و... چشم‌اندازهایی هستند که محققان بسیار به نقش نانوذرات طلا در آن امیدوارند.

پپتیدهای -AB، آنتی‌ژن‌های سطحی یرسینیا، ویروس‌های مسری گوارشی (اسهال و استفراغ) و توبرکولین این روش به کار گرفته شد (۲۲،۲۳).

۶- نتیجه‌گیری

نانوذرات طلا به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد، به عنوان یکی از محبوب‌ترین ترکیبات در کاربردهای پزشکی به خصوص در درمان‌های ضد سرطانی مطرح شده‌اند. بسیاری از روش‌های سنتز نانوذرات طلا به ما این امکان را می‌دهند که آنها را با معماری و مشخصات دلخواه به دست آوریم. علاوه بر آن قابلیت آنها در عامل‌دار شدن و اصلاح سطح، دسترس پذیری زیستی و خصوصیات ایمونولوژیک موجه آنها، از دیگر دلایل استفاده آنها در حوزه پزشکی است. با استفاده از حامل‌هایی مانند نانوذرات طلا می‌توان خصوصیت آنتی‌ژنیک آنتی‌ژن‌های ضعیف را افزایش داد تا با تحریک سیستم ایمنی در بدن پاسخ ایمنی ایجاد شود. ویژگی‌های فیزیکیوشیمیایی فراوان و متنوع نانوذرات طلا، آنها را از نانوذرات دیگر مجزا کرده است و به خصوص در ارسال دارو، تعدیل و تنظیم فرآیند آنژیوژنز و به عنوان عوامل نابود کننده بافت توموری در شرایط القای گرما می‌توان به آنها امیدوار بود. نابودی تومور با استفاده از

منابع

1. Dykman, L., Khlebtsov, N., (2017) *Gold nanoparticles in biomedical applications*. 2017: CRC Press.
2. Rodriguez, S., Vanderford, N. L., Huang, B., & Vanderpool, R. (2018). *A social-ecological review of cancer disparities in Kentucky*. Southern medical journal, 111(4), 213..
3. Dykman, L. and N. Khlebtsov, (2011) *Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects*. Acta Naturae (انگلیزبانه نسخه)، 32 (9).
4. Mie, G., (1976) *Contributions to the optics of turbid media, particularly of colloidal metal solutions*. Contributions to the optics of turbid media, particularly of colloidal metal solutions Transl. into ENGLISH from Ann. Phys.(Leipzig), 25(3), 377-445..
5. Faulk, W.P., Taylor, G.M., (1971) *Communication to the editors: an immunocolloid method for the electron microscope*. Immunochemistry, 8(11), 1081-1083.
6. Chen, M., He, Y., Liu, X., Zhu, J., & Liu, R. (2017). *Synthesis and optical properties of size-controlled gold nanoparticles*. Powder technology, 311, 25-33.
7. Sztandera, K., Gorzkiewicz, M., B. Klajnert-Maculewicz, B., (2018) *Gold nanoparticles in cancer treatment*. Molecular pharmaceuticals, 16(1), 1-23.
8. Wang, S., Lu, W., Tovmachenko, O., Rai, U. S., Yu, H., & Rav, P. C. (2008). *Challenge in understanding size and shape dependent toxicity of gold nanomaterials in human skin keratinocytes*. Chemical physics letters, 463(1-3), 145-149.
9. Bonjar, L.S., (2013), "*Nanogold detoxifying machine*" to remove idle nanogold particles from blood stream of cancer patients treated with antibody-nanogold therapeutics. Medical hypotheses, 80(5), 601-605.

10. Wilson, B.C., (2010), *Photodynamic Therapy/Diagnostics: Principles, Practice, and Advances*, in *Handbook of Photonics for Biomedical Science.*, CRC Press. 685-722.
11. Klajnert, B., Rozanek, M., Bryszewska, M., (2012) *Dendrimers in photodynamic therapy*. *Current medicinal chemistry*, . (19)29,4903-4912.
12. Lakowicz, J. R., Rav, K., Chowdhury, M., Szmajnski, H., Fu, Y., Zhang, J., & Nowaczyk, K. (2008). *Plasmon-controlled fluorescence: a new paradigm in fluorescence spectroscopy*. *Analyst*, 133(10), 1308-1346.
13. Zou, L., Wang, H, He, B, Zeng, L, Tan, T, Cao, H, Zhang, Z, Guo, S, Li, Y., (2016) *Current approaches of photothermal therapy in treating cancer metastasis with nanotherapeutics*. *Theranostics.* 6(6), 762.
14. Hirsch, L. R., Stafford, R. J., Bankson, J. A., Sershen, S. R., Rivera, B., Price, R. E., ... & West, J. L. (2003). *Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(23), 13549-13554.
15. Her, S., Jaffray, D.A. Allen, C., (2017), *Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements*. *Advanced drug delivery reviews*, 109, 84-101.
16. Cardinal, J., Chory, E., Klune, J., Icli, T., Kanzius, J., & Geller, D. (2008). 158. *Non-Invasive Radiowave Ablation of Cancer Targeted by Gold Nanoparticles*. *Journal of Surgical Research*, 144(2), 247.
17. Glazer, E. S., Massey, K. L., Zhu, C., & Curley, S. A. (2010). *Pancreatic carcinoma cells are susceptible to noninvasive radio frequency fields after treatment with targeted gold nanoparticles*. *Surgery*, 148(2), 319-324.
18. Glazer, E. S., Zhu, C., Massey, K. L., Thompson, C. S., Kaluarachchi, W. D., Hamir, A. N., & Curley, S. A. (2010). *Noninvasive radiofrequency field destruction of pancreatic adenocarcinoma xenografts treated with targeted gold nanoparticles*. *Clinical Cancer Research*, 16(23), 5712-5721.
19. Payne, S., Miles, D., (2008), *Mechanisms of anticancer drugs*. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery* 7Ed: 3 volume set, 134.
20. Zilber, L., W. Friese, W., (1929), *Über die antigene Eigenschaften kolloidaler Metalle*. *Zh. Eksp. Biol*, 11(12) 8-13.
21. Shiosaka, S., Kiyama, H., Wanaka, A., & Masaya, T. (1986). *A new method for producing a specific and high titre antibody against glutamate using colloidal gold as a carrier*. *Brain research*, 382(2), 399-403..
22. Dvkman, L. A., Staroverov, S. A., Bogatvrev, V. A., & Shchyogolev, S. Y. (2010). *Adjuvant properties of gold nanoparticles*. *nanotechnologies in russia*, 5(11), 748-761.
23. Mulens-Arias, V., Nicolás-Boluda, A., Pinto, A., Balfourier, A., Carn, F., Silva, A. K., Gazeau, F. (2021), *Tumor-Selective Immune-Active Mild Hyperthermia Associated with Chemotherapy in Colon Peritoneal Metastasis by Photoactivation of Fluorouracil-Gold Nanoparticle Complexes*. *ACS nano*, 15(2), 3330-3348.

مروری بر فرآیند پیری در گیاهان

فاطمه رهبرپور* و سیدرضا مهرجویان

تهران، دانشگاه تهران، دانشکده‌گان علوم، دانشکده زیست‌شناسی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: fatemehrahbarpour@gmail.com

چکیده

بررسی مرگ و از بین رفتن گیاه با تعریف پیری سلولی گیاه تکمیل می‌شود. پیری بخش جدایی ناپذیر رشد گیاه است، مانند بسیاری دیگر از فرآیندهای گیاهی، یک برنامه کنترل ژنتیکی است که توسط مجموعه‌ای از عوامل محیطی و ژنتیکی تنظیم می‌شود. این عوامل و مکانیسم‌های ناشی از آن‌ها پاسخگوی ارتباط بین منابع و مخازن است که سیگنال‌های قند و تنظیم هورمونی و ژنتیک سلولی، نقش اصلی را ایفا می‌کنند. در طول پیری، موادمغذی مانند نیتروژن، فسفر و قندها از تخریب ماکرومولکول‌ها در سلول‌های برگ آزاد می‌شوند تا به اندام‌های در حال رشد یا بافت‌های ذخیره‌سازی اختصاص یابند. علائم ظاهری پیری برگ شامل تخریب کلروفیل، خشک شدن و سرانجام مرگ گیاه می‌شود. شناخت پیری روندی مهم است، زیرا با شناخت کافی آن می‌توان در جهت دلخواه، دستکاری کرد. بعنوان مثال رویکردهای ژنتیکی-مولکولی کنونی با انسداد تولید اتیلن یا افزایش تولید سیتوکینین، بر اساس مکانیسم‌های هورمون گیاهی باعث تاخیر وقوع پیری می‌شود، بهنگام مهار پیری برگ، می‌توان محصولات و زیست توده بیشتری را بدست آورد، همچنین ذخیره و ماندگاری برخی محصولات گیاهی را افزایش داد. به‌منظور درک پیری برگ، با استفاده از روش‌های مختلف عملکردی ژنی، توصیف بسیاری از SAGها، بویژه عوامل رونویسی و اجزای رمزگذار مسیرهای انتقال، انجام می‌شود.

کلیدواژگان: پیری برگ، هورمون گیاهی، مکانیسم پیری، آرابیدوپسیس، تنظیم کننده رشد

مقدمه

پیری در گیاهان

یک سلول گیاهی شامل فرآیندهای میتوزی و پسامیتوزی است. یک سلول گیاهی تحت تعداد معینی تقسیم قرار می‌گیرد. هنگامی که یک سلول تقسیم میتوزی را به طور دائم متوقف می‌کند، پیری میتوزی نامیده می‌شود (Gan, 2003). اگر سلولی به دلیل شرایط نامطلوب موقتاً میتوز را متوقف کند، اما ظرفیت میتوزی خود را حفظ کند و بتواند دوباره وارد چرخه‌های میتوزی شود تا سلول‌های دختری تولید کند، در این صورت وضعیت استراحت و یا سکون سلولی نامیده می‌شود (Stuart & Brown, 2006). گیاهان هم پیری میتوزی، هم پیری پس از میتوزی و هم سکون سلولی را نشان می‌دهند (Gan, 2003). نمونه دیگری از پیری میتوزی، توقف تقسیم سلولی میتوزی در مراحل اولیه رشد میوه است. پیری پس از میتوز، در برخی از اندام‌های گیاهان مانند برگ‌ها و گلبرگ‌ها رخ می‌دهد. هنگامی که اندام‌ها تشکیل می‌شوند، سلول‌های این اندام‌ها به ندرت تحت تقسیم سلولی قرار می‌گیرند. رشد آنها عمدتاً توسط گسترش

گیاهان دارای طیف گسترده‌ای از طول عمر هستند که از چند هفته تا چند صد سال متغیر است. پیری یک پدیده در همه موجودات زنده است. در گیاهان، پیری مرحله مهمی از رشد است که در نهایت منجر به مرگ یک اندام خاص یا کل گیاه می‌شود. معمولاً به عنوان یک فرآیند برنامه ریزی شده داخلی در نظر گرفته می‌شود که در بسیاری از بافت‌های مختلف با دلایل گوناگونی رخ می‌دهد. پیری برگ پس از مرحله میتوز رخ می‌دهد. در گیاهان عالی، مرگ برنامه ریزی شده سلولی (PCD) توسط مجموعه‌ای از عوامل درون‌زا و نشانه‌های محیطی تنظیم می‌شود. این فرآیند پیچیده شامل تغییرات منظم و متوالی در فیزیولوژی سلولی، بیوشیمی و بیان ژن است. اگرچه تحقیقات زیادی در رابطه با تغییرات مرتبط با پیری انجام شده است اما مکانیسم‌های کنترل کننده طول عمر همچنان مبهم باقی مانده است. در دهه گذشته، تجزیه و تحلیل‌های ژنتیکی مولکولی پیری گیاه، به‌ویژه در گیاه مدل *Arabidopsis thaliana*، تا حدودی این سؤال بیولوژیکی بنیادی روشن شده است (Yongfeng Guo & Gan, 2005, 2008; Lim et al., 2007; Lim & Nam, 2005)

¹ Programmed Cell Death

کاتابولیک آن اخیراً شبیه سازی شده‌اند (Hörtensteiner, 2006). شکستن حلقه تتراپیرول برای تولید کاتابولیت کلروفیل قرمز (RCC) توسط فتوفورباپد یک اکسیژناز (PAO) مرحله کلیدی برای کاتابولیسم کلروفیل است (Hörtensteiner et al., 1998)، که اغلب به عنوان مسیر PAO شناخته می‌شود. PAO یک مونواکسیژناز وابسته به آهن است که در غشای پوششی ژرونتوپلاست^۳ قرار دارد. الکترون‌های مورد نیاز برای هدایت چرخه ردوکس PAO از فرودوکسین کاهش یافته تامین می‌شود. مقایسه فعالیت PAO با mRNA و فراوانی پروتئین آن در طول پیری *Arabidopsis* نشان داد که بیان PAO منحصراً در سطح رونویسی تنظیم می‌شود (Pruzinská et al., 2005). بیان پنج ژن PAO در *Arabidopsis* در طول پیری برگ ناشی از تاریکی تنظیم می‌شود (Lin & Wu, 2004). تجزیه و تحلیل ریزآرایه نشان می‌دهد که PAO نیز تحت شرایط استرس مختلف، مانند فشار اسمزی و آسیب بافتی تنظیم می‌شود. بنابراین، فعالیت مسیر PAO با تخریب کلروفیل همسو است (Eng-Chong & Pua & Davey, n.d.).

تخریب غشا سلولی

تخریب غشاء نتیجه افزایش کاتابولیسم لیپیدهای غشا است (Thompson et al., 1998). به نظر می‌رسد آنزیم‌های تجزیه کننده چربی^۵، مانند فسفولیپاز D^۵، فسفاتیدیک اسید فسفاتاز^۶، لیتیک آسیل هیدرولاز^۷، لیپوکسیژناز^۸، β -galactosidase و galactolipase در این فرآیند دخیل هستند (Thompson et al., 1998). به عنوان مثال، لیپیدهای تیلاکوئید کلروپلاست ابتدا توسط گالاتولیباز^۹ و لیپولیتیک آسیل هیدرولاز^{۱۰} تجزیه می‌شوند (Woolhouse et al., 1984)، و کربن فراوانی را به عنوان منبع انرژی در طول پیری فراهم می‌کند (Ryu & Wang, 1995). ژن SAG101 در آرابیدوپسیس یک آسیل هیدرولاز را کد می‌کند، در مراحل اولیه پیری برگ القا می‌شود و بیان آن با پیشرفت پیری برگ افزایش می‌یابد (He & Gan, 2002). سرکوب ضدپیری SAG101 پیری برگ را به تاخیر می‌اندازد، در حالی که بیان بیش از حد این ژن

سلولی انجام می‌شود. بنابراین، پیری آنها، بر خلاف پیری میتوزی، به دلیل ناتوانی در تقسیم نیست. این نوع پیری پسامیتوز، که عمدتاً بافت‌های بدنی را درگیر می‌کند (Gan, 2003). سکون سلولی در گیاهان نیز اتفاق می‌افتد. ممکن است تقسیم سلول‌های مریستم آپیکال تحت شرایط رشد نامطلوب، متوقف شوند. به عنوان مثال، مریستم‌های راسی چندین درخت ممکن است با درک سیگنال‌های دوره نوری روز کوتاه، تکثیر را متوقف کنند، زیرا روز کوتاه نشان دهنده رسیدن فصل زمستان است. این سلول‌های مریستمی قابلیت تقسیم خود را در زمستان حفظ می‌کنند و می‌توانند فعالیت تقسیم خود را در بهار از سر بگیرند (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).

علائم پیری

علائم ظاهری پیری برگ عبارتند از از دست دادن کلروفیل، خشک شدن و در نهایت مرگ گیاه است. در سطح سلولی، برنامه پیری به شیوه ای منظم است. کلروپلاست‌ها اولین اندامک‌هایی هستند که هدف قرار می‌گیرند. سایر اندامک‌ها مانند پراکسی زوم نیز با ادامه پیری دچار تغییرات بیوشیمیایی می‌شوند. هسته، که برای رونویسی ژن مورد نیاز است و میتوکندری، که برای تامین انرژی ضروری هستند، تا آخرین مراحل پیری دست نخورده باقی می‌مانند (Inada et al., 1998). همچنین پیری برگ باعث کاهش یکپارچگی ساختاری و عملکردی غشاهای سلولی می‌شود (Thompson et al., 1998). در طول پیری، مواد مغذی مانند نیتروژن، فسفر و قندها از تخریب ماکرومولکول‌ها در سلول‌های برگ آزاد می‌شوند تا به اندام‌های در حال رشد یا بافت‌های ذخیره‌سازی اختصاص یافته شوند (Quirino et al., 2000).

تخریب کلروفیل

تخریب کلروفیل بخشی جدایی ناپذیر از سندرم پیری است که با تغییرات فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی مشخص می‌شود که هدف آن انتقال مواد معدنی از بافت‌های پیر مانند برگ‌ها و میوه‌ها به بافت‌های جوان است. بیشتر واکنش‌های تخریب کلروفیل شناخته شده است و ژن‌های برخی از آنزیم‌های

¹ Red Chlorophyll Catabolite
² Pheophorbide A Oxygenase
³ Gerontoplasts
⁴ Lipid Degrading Enzymes

⁵ Phospholipase D
⁶ Phosphatidic Acid Phosphatase
⁷ Lytic Acyl Hydrolase
⁸ Lipoxigenase

⁹ Galactolipase
¹⁰ Lipolytic Acyl Hydrolase

است. DNA کلروپلاست احتمالاً اولین DNA ای است که همراه با تخریب کلروپلاست، تجزیه می‌شود. DNAهای هسته ای و میتوکندریایی در مراحل بعدی پیری تجزیه می‌شوند. (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.)

بازسازی مواد معدنی

در طی پیری برگ، مواد معدنی از برگ در حال پیری به مناطق در حال رشد فعال، مانند برگ‌های جوان، جوانه‌های گل و میوه‌ها و دانه‌های در حال رشد حرکت می‌کنند. مسیر اصلی حمل و نقل، آوند آبکش^۶ است. در *Arabidopsis*، غلظت برخی از عناصر معدنی درشت^۷ از جمله S, P, N, K و Cr, Mo, Fe, Cu مانند^۸ Zn در طی پیری برگ بیش از ۴۰٪ کاهش می‌یابد، اما N با بیشترین میزان، حدود ۹۰٪، انتقال می‌یابد. طی بررسی‌های انجام شده در برگ‌های *Arabidopsis* مشخص شد: غلظت منیزیم، سدیم و نیکل در برگ‌های پیر کمی کمتر شده، در حالی که هیچ تفاوتی بین کلسیم، Mn و Co در قبل و در طی پیری وجود نداشت (Himelblau & Amasino, 2001).

چرخه نیتروژن درون سلولی در هنگام پیری

تخریب درشت مولکول‌ها در طول پیری با انتقال مجدد اجزاء آن‌ها به مناطق در حال رشد گیاه انجام می‌شود. نیتروژن موجود در مولکول‌های پروتئین و اسید نوکلئیک در حین پیری به اسیدهای آمینه قابل حمل مانند آمیدها، گلوتامین و آسپاراژین تبدیل می‌شود که آمینو اسیدهای غالب در آوند آبکش هستند (Feller & Fischer, 1994; Kamachi et al., 1992). این احتمال وجود دارد که در طول پیری، آمونیاک از طریق دامیناسیون اسیدهای آمینه و کاتابولیسم اسیدهای نوکلئیک آزاد شده و توسط آنزیم گلوتامین سنتاز^۹ (GS) به گلوتامین^{۱۰} تبدیل شود (شکل ۱). دو شکل متمایز از GS موجود در برگ‌های گیاه وجود دارد: GS1 - که در سیتوزول^{۱۱} قرار دارد و GS2 که در پلاستیدها^{۱۲} است (Kamachi et al., 1991). در طول پیری، فعالیت GS2 کاهش می‌یابد در حالی که فعالیت GS1 تمایل به افزایش

باعث پیری زودرس در برگ‌های جوان می‌شود (He et al., 2002).

تخریب پروتئین

سلول‌های گیاهی تقریباً دو سوم پروتئین‌های محلول خود را در طول پیری از دست می‌دهند (Inada et al., 1998). آنزیم‌های تجزیه‌کننده پروتئین کلروپلاست، مانند پروتئاز Clp (Yi Guo et al., 2004; Lin & Wu, 2004) و پروتئاز FtsH (Andersson et al., 2004)، می‌توانند در تخریب پروتئین نقش داشته باشند. چندین گزارش نشان می‌دهد که روبیسکو^۱ در برگ‌های پیر می‌تواند توسط پروتئازهای واکوئالار تخریب شود (Minamikawa et al., 2001; Yoshida & Minamikawa, 1996) در طول پیری برگ، افزایش قابل توجهی از سیستمین^۲ پروتئازهای واکوئالی به خوبی مشاهده شده است (Buchanan-Wollaston et al., 2003). پروتئازهای واکوئالی نقش مهمی در تخریب پروتئین کلروپلاست در مراحل نهایی لیتیک^۳ پس از تخریب غشا دارند. در مراحل اولیه پیری برگ، زمانی که غشاهای کلروپلاست سالم هستند، تخریب پروتئین کلروپلاست توسط پروتئازهای واکوئالی از طریق ارتباط کلروپلاست‌ها با واکوئل مرکزی انجام می‌شود (Minamikawa et al., 2001). پروتئین‌های موجود در سیتوپلاسم احتمالاً از طریق مسیر یوبیکوئیتین^۴ تجزیه می‌شوند. بیان بخش بزرگی از ژن‌ها در مسیر پروتئازوم یوبیکوئیتین-۲۶ S^۵ با پیری برگ همراه است (Gepstein et al., 2003; Yi Guo et al., 2004; Lin & Wu, 2004). جهش ORE9، یک پروتئین F-box که با کمپلکس SCF گیاهی (جزئی از کمپلکس یوبیکوئیتین E3 لیگاز) در تعامل است، باعث تاخیر در پیری برگ *Arabidopsis* می‌شود (Woo et al., 2001). به نظر می‌رسد تخریب پروتئین‌های خاص با واسطه یوبیکوئیتین نقش مهمی در کنترل پیری ایفا می‌کند.

تخریب نوکلئیک اسید

کاهش سریع اسیدهای نوکلئیک در طول پیری برگ رخ می‌دهد. کاهش اولیه در غلظت RNA بدلیل کاهش rRNAهای کلروپلاست و rRNAهای سیتوپلاسمی است. کاهش rRNA به دنبال کاهش mRNA سیتوپلاسمی و tRNA

¹ Rubisco
² Cysteine
³ Lytic
⁴ Ubiquitin

⁵ Ubiquitin-26S
⁶ Phloem
⁷ Macronutrient
⁸ Micronutrient

⁹ Glutamine Synthetase (GS)
¹⁰ Glutamine
¹¹ Cytosol
¹² Plastidial

نشان‌دهنده انتقال مجدد ماکرومولکول‌ها در طول پیری، که منجر به صادرات نیتروژن به عنوان آمید، گلوتامین و آسپاراژین و ساکارز توسط گلوکونئوز است. سلول‌ها گیاهی در دانه‌های جوانه‌زده که ذخائر روغن زیاد دارند و در برگ‌های پیر، احتمالاً لیپیدهای غشایی را برای تنفس ویا سنتز ساکارز استفاده می‌کنند. سوکسینات^۸ تولید شده از تبدیل استیل کوآ^۹ در چرخه گلیوکسیلات^{۱۰} می‌تواند وارد چرخه TCA شود و در آنجا می‌تواند به اگزالواسات^{۱۱} برای گلوکونئوز^{۱۲} یا به α -ketoglutarate برای ترانس آمیناسیون^{۱۳} تبدیل شود. جزء نیتروژن اسیدهای آمینه احتمالاً از طریق گلوتامات^{۱۴} به گلوتامین توسط گلوتامین سنتتاز^{۱۵} تبدیل می‌شود و برخی ممکن است توسط آسپاراژین سنتتاز^{۱۶} برای صادرات به آسپاراژین^{۱۷} تبدیل شوند. بخشی از گلوتامات ممکن است توسط گلوتامات دهیدروژناز^{۱۸} به α -ketoglutarate تبدیل شود تا آمونیاک برای سنتز گلوتامین فراهم شود. کربن‌های اسیدهای آمینه می‌توانند به صورت پیرووات، استیل CoA یا α -ketoglutarate وارد مسیر گلوکونئوز شوند. بیان ژن پیرووات اورتوفسفات دیکناز با تبدیل پیرووات تولید شده از تجزیه اسید آمینه به PEP برای ورود به مسیر گلوکونئوزیک مرتبط است (Vicky Buchanan-Wollaston, 1996).

تنظیم پیری در برگ

شروع و پیشرفت پیری برگ توسط تعدادی از عوامل خارجی و داخلی کنترل می‌شود. عوامل داخلی شامل سن، غلظت تنظیم‌کننده‌های رشد گیاه و فرایندهای رشد، مانند تولید مثل هستند. عوامل تنش زای محیطی و تهدیدهای زیستی، از جمله دمای بالا، خشکسالی، کمبود مواد معدنی، نور / سایه / تاریکی و عوامل بیماری‌زا ممکن است باعث پیری شوند (Gan, 2003).

دارد (Kamachi et al., 1992). اهمیت GS را در دوران پیری نشان می‌دهد و نقش آن تبدیل نیتروژن از ماکرومولکول‌ها به گلوتامین است (Vicky Buchanan-Wollaston, 1996). بیان GS1 عمدتاً محدود به آوندها است زیرا در تولید گلوتامین برای بهبود انتقال نقش دارد، در حالی که GS2 در بافت‌های فتوسنتزی یافت می‌شود که نقش اصلی آن جذب مجدد آمونیاک تنفسی است (Kamachi et al., 1992). بنابراین، افزایش بیان ژن GS1 در برگ‌های پیر به دلیل افزایش نیاز به گلوتامین سنتتاز برای انتقال نیتروژن قابل تحرک از برگ پیر است. به طور مشابه، افزایش بیان ژن کدکننده آسپاراژین سنتتاز^{۱۶} برای سنتز آسپاراژین برای انتقال از برگ در زمان پیری مورد نیاز است (King et al., 1995).

منبع آمونیاک و گلوتامات برای سنتز گلوتامین با اثر سنتز گلوتامین احتمالاً از طریق واکنش‌های ترانس آمیناسیون و دامیناسیون^{۱۳} است که شامل اسیدهای آمینه آزاد شده از پروتئین‌های تجزیه شده است (Feller & Fischer, 1994). گروه آمید از اکثر اسیدهای آمینه را می‌توان با عمل یک ترانس آمیناز برای تولید گلوتامات به α -ketoglutarate منتقل کرد. گلوتامات دهیدروژناز در تولید آمونیاک از گلوتامات نقش دارد (Smart, 1994). آمونیاک از تجزیه ماکرومولکول‌های دیگر مانند اسیدهای نوکلئیک و یا چرخه TCA بدست می‌آید (Vicky Buchanan-Wollaston, 1996) (شکل یک).

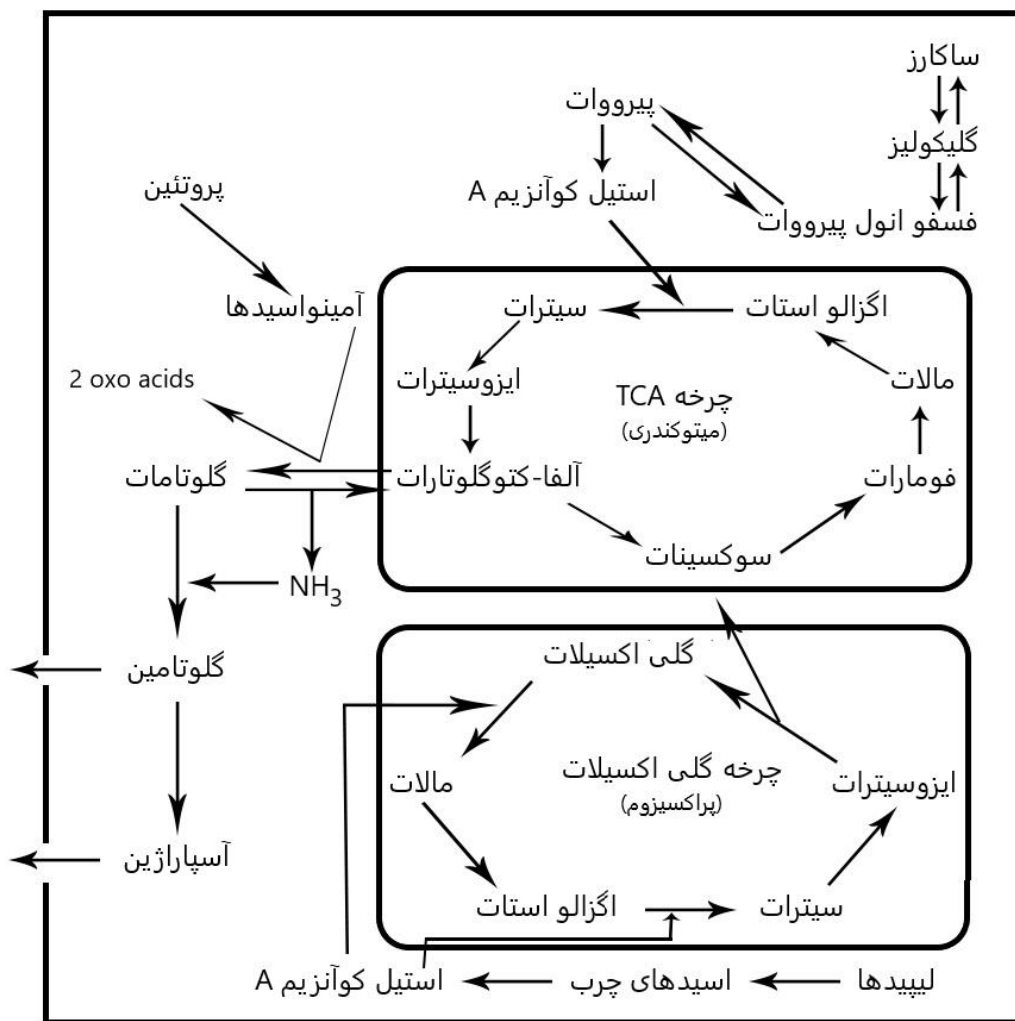
از چرخه گلی اکسیلات^۴ یا واکنش‌های ترانس آمیناسیون، انواع 2-oxo-acids آزاد و وارد چرخه TCA می‌شوند و برای تولید انرژی یا سنتز α -ketoglutarate برای واکنش‌های ترانس آمیناسیون مورد استفاده قرار می‌گیرند. اسیدهای آمینه مانند ترئونین^۵ و سرین^۶ به طور معمول نمی‌توانند توسط ترانس آمیناسیون متابولیزه شوند. یک ترئونین دهیدراتاز^۷ مخصوص پیری که در گوجه فرنگی شناسایی شده است ممکن است در آزادسازی آمونیاک از این اسیدهای آمینه در طول پیری نقش داشته باشد (Szamosi et al., 1993). خلاصه‌ای از مسیرهای متابولیکی در شکل زیر نشان داده شده است که

¹ Asparagine Synthetase
² Transamination
³ Deamination
⁴ Glyoxylate Cycle
⁵ Threonine

⁶ Serine
⁷ Threonine Dehydratase
⁸ Succinate
⁹ AcetylCoA
¹⁰ Glyoxylate Cycle

¹¹ Oxaloacetat
¹² Gluconeogenesis
¹³ Transamination
¹⁴ Glutamate
¹⁵ Glutamine Synthetase

¹⁶ Asparagine Synthetase
¹⁷ Asparagine
¹⁸ Glutamate Dehydrogenase



شکل ۱ - چرخه های TCA و گلی اکسیلات در اندام های میتوکندری و پراکسیزوم - روند آزادسازی گلوتامین و آسپاراژین در گیاهان

عوامل تنظیمی کنترل کننده پیری

عمل می کنند. فتوستتیز که منبع اصلی تولید قند در برگ گیاه است، در برگ هایی که در سایه یا تاریکی کامل رشد می کنند کم است که این به تنهایی باعث پیری زودرس برگ می شود. بنابراین ممکن است که غلظت کم قندها باعث پیری برگ شود (Hensel et al., 1993; Quirino et al., 2000). با این حال گفته شده است که غلظت زیاد قند ممکن است باعث ایجاد پیری برگ شود. غلظت قند در پیری بیشتر از زمان غیر پیری گیاه *Arabidopsis* و توتون^۱ است. هنگامی که اینورتراز مخمر^۲ آنزیم تجزیه کننده ساکارز به فروکتوز و گلوکز، باعث تجمع قند در فضای بین سلولی برگ های *Arabidopsis*، توتون و گوجه فرنگی می شود در نتیجه باعث

۱- سن: در یک محیط طبیعی، در صورت عدم وجود تنش های خارجی، پیری برگ ممکن است در بسیاری از گونه ها به طور وابسته به سن رخ دهد این امر خصوصاً در *Arabidopsis* صادق می کند. بیان ژن *SAG12* در *Arabidopsis* (که یک پروتئاز سیستمین را رمزگذاری می کند) به طور خاص در دوران پیری اتفاق می افتد (Noh & Amasino, 1999).

۲- قند: قندها به عنوان مولکول های علامت رسان در مراحل مختلف رشد گیاه و برای فرآیندهای مختلف فیزیولوژیکی

¹ Tobacco
² Yeast Invertase

تحت تأثیر قرار می‌دهد. (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.) (شکل ۲).

تنظیم‌کننده‌های رشدی که محرک پیری هستند

۱- اتیلن: اتیلن نقش مهمی در رشد و نمو گیاه دارد. می‌توان علائم پیری برگ بسیاری از گونه‌های گیاهی با استفاده از اتیلن برون‌زا یا آنتاگونیست^{۱۲}‌های آن ایجاد یا به تأخیر انداخت (Guo & Gan, 2005). پیری برگ در جهش‌های حساس به اتیلن مانند *etr1-1* به تأخیر می‌افتد (Grbić & Bleeker, 1995). تولید بیش از حد اتیلن در *Arabidopsis* گیاه گوجه‌فرنگی باعث پیری زودرس نمی‌شود پس این نشان می‌دهد که اتیلن به تنهایی برای شروع پیری برگ کافی نیست (Grbić & Bleeker, 1995). تجزیه و تحلیل رونویسی از مسیرهای هورمون *Arabidopsis* در طی پیری برگ نشان داد که از ۶۹ ژن درگیر در بیوسنتز یا علامت‌رسانی اتیلن، ۱۸ ژن باعث تنظیم پیری می‌شوند. این مطالعه همچنین حاکی از تنظیم هماهنگ ژن‌های بیوسنتز اتیلن در دوران پیری برگ در *Arabidopsis* است (van der Graaff et al., 2006).

۲- جاسمونیک اسید^{۱۳}: متیل جاسمونات (MeJA)^{۱۴} و پیش‌ساز آن اسید جاسمونیک^{۱۵} (JA) اولین بار به عنوان مواد زیست‌فعال^{۱۶} تسریع‌کننده پیری در برگ‌های جدا شده جو دوسر^{۱۷} شناسایی شدند (Ueda & Kato, 1980). در *Arabidopsis* نشان داده شده است که سطح JA در پیر شدن چهار برابر بیشتر از برگ‌های جوان است و ژن‌های رمزکننده آنزیم‌هایی که اکثر واکنش‌های مسیر بیوسنتز JA را کاتالیز می‌کنند، به طور متفاوت در طی پیری برگ فعال می‌شوند. عملکرد JA باعث پیری زودرس می‌شود و غلظت آن در برگ‌های پیر افزایش می‌یابد. چندین جهش *Arabidopsis* که در تولید JA یا انتقال سیگنال JA ضعیف هستند، پیری برگ را به تأخیر نمی‌اندازند (He et al., 2002). تجزیه و تحلیل رونویسی نشان داد که ۱۱ ژن از ۱۹ ژن بیوسنتز JA و شش ژن از ۱۱ ژن سیگنالینگ، مقدار JA را تنظیم میکند و برخی از آنها تنظیمات کاملاً متفاوتی را در پیری برگ نشان می‌دهند (van der Graaff et al., 2006).

پیری زودرس برگ‌ها می‌شوند (Masclaux et al., 2000). از طرفی بیان بیش از حد هگزوکیناز (HXK)^۱ در گوجه‌فرنگی، که به عنوان یک سنسور قند عمل می‌کند، حساسیت بیشتری به قندها نشان می‌دهد (Ding et al., 1993). برگ‌های این گیاهان زودتر پیر می‌شوند. در مقابل، گیاهان *Arabidopsis* جهش‌یافته که ژن *hxl1* در آن‌ها غیرفعال شده است، تأخیری در فنوتیپ پیری برگ، حتی در حضور غلظت بالای قندها نشان ندادند (Moore et al., 2003). زیرا قندها می‌توانند به عنوان مولکول‌های علامت‌رسان و یک منبع انرژی مهم عمل کنند. غلظت و نوع قندها ممکن است تأثیرات متفاوتی در مسیرهای علامت‌رسانی و یا روابط منبع ذخیره‌کننده داشته باشد، که هر دو از عوامل مهم پیری برگ هستند (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).

۳- تولید مثل: تولیدمثل باعث پیری برگ در بسیاری از گونه‌های گیاهی، به ویژه در گیاهان مونوکارپ^۳ شود. حذف گل یا میوه باعث افزایش طول عمر برگ در بسیاری از گونه‌های گیاهی مونوکارپی مانند سویا، نخود فرنگی، برنج می‌شود (Guo & Gan, 2005). وقتی پژوهشگران، گل در گیاه نخود فرنگی را حذف کردند، طول عمر برگ ۵۰ درصد افزایش یافت (Pic et al., 2002). حذف گل شروع پیری برگ را به تأخیر انداخت و روند پیری را کند کرد. با این حال، همه آزمایشات مربوط به حذف گل یا میوه، تأخیر در فنوتیپ پیری را نشان نمی‌دهد. به نظر می‌رسد در *Arabidopsis* پیری برگ تحت تأثیر تولید مثل نمی‌باشد (Hensel et al., 1993; Noodén & Penney, 2001).

۴- تنظیم رشد گیاه: پیری برگ را می‌توان توسط تنظیم‌کننده‌های مختلف رشد گیاه القا یا سرکوب کرد (Gan & Amasino, 1995; Guo & Gan, 2008). برخی از تنظیم‌کننده‌های رشد گیاه مانند اتیلن^۵ اسید جاسمونیک^۶، آبسزیک اسید و اسید سالیسیلیک^۷ می‌توانند پیری برگ را تسریع کنند، در حالی که تنظیم‌کننده‌های دیگر مانند سیتوکینین^۸، اکسین^۹، اسید جیبرلیک^{۱۰} و پلی‌آمین‌ها^{۱۱} ممکن است نقش مهمی در سرکوب پیری برگ داشته باشند. هر عامل تنظیم‌کننده مسیرهای مختلف علامت‌رسانی رشد را

¹ Hexokinase
² Sink-Source
³ Monocarpic plants
⁴ Pea Plants
⁵ Ethylene

⁶ Jasmonic Acid (JA)
⁷ Salicylic Acid (SA)
⁸ Cytokinin
⁹ Auxin
¹⁰ Gibberellic Acid (GA)

¹¹ Polyamines
¹² Antagonists
¹³ Jasmonic Acid
¹⁴ Methyl Jasmonate (MeJA)
¹⁵ Jasmonic Acid (JA)
¹⁶ Bioactive
¹⁷ Oat

گونه‌های گیاهی مانند سویا^۷، توتون^۸ و *Arabidopsis* می‌شود (Gan & Amasino, 1996). در تنباکو و بسیاری از گونه‌های گیاهی دیگر، با پیشرفت پیری غلظت سیتوکینین در برگ‌ها کاهش می‌یابد. بیان بیش از حد اجزای مسیر انتقال سیگنال سیتوکینین پیری برگ را در *Arabidopsis* به تأخیر می‌اندازد (Hwang & Sheen, 2001).

۲-اکسین^۹: نقش اکسین در پیری برگ بسیار کمتر از اتیلن، JA یا سیتوکینین قابل درک است، زیرا این امر جنبه‌های مختلف رشد گیاه را در بر می‌گیرد. در سویا پیری با استفاده از اکسین به تأخیر می‌افتد و اکسین منجر به کاهش گذرا در بیان *SAG12* می‌شود (Noh & Amasino, 1999). غلظت اکسین در دوران پیری برگ افزایش می‌یابد. به عنوان مثال، در برگ‌های پیری *Arabidopsis* غلظت IAA دو برابر بیشتر از برگ‌های جوان است. در نتیجه، ژن‌های بیوستنز IAA رمزگذار تریپتوفان ستاز^{۱۰} (*TSA1*)، IAAid اکسیداز (*AO1*) و نیتریالزها^{۱۱} (*3-NIT1*) در طول پیری برگ تنظیم شدگی مثبت دارند (van der Graaff et al., 2006).

۳-اسید ژبیرلیک^{۱۲}: ژبیرلیک اسید (GA) می‌تواند باعث جوانه زنی بذر و تعدیل زمان و رشد گل، میوه و دانه شود. در نخود^{۱۳}، GA3 برون‌زا پیری مریستم راسی را به تأخیر می‌اندازد و غلظت GA درون‌زا در پیری شاخه کمتر از شاخه‌های در حال گلدهی است (Zhu & Davies, 1997). در برگ‌های *Arabidopsis* سیتوکینین‌ها و کمی GA، تخریب کلروفیل را به تأخیر می‌اندازند. تجزیه و تحلیل رونویسی نشان می‌دهد که در طی پیری برگ، برخی از ژبیرلین‌ها غیرفعال می‌شوند (van der Graaff et al., 2006).

۴- عوامل خارجی: پیری برگ می‌تواند توسط عوامل خارجی مانند نور کم / زیاد، گرما شدید، خشکسالی (Pic et al., 1998; Weaver et al., 2002; سیل، 2002)، ازن، کمبود مواد معدنی، عوامل بیماری‌زا، آسیب فیزیکی به گیاه و قرار گرفتن در سایه ایجاد شود (Gan & Amasino, 1997). بیان SAGها می‌تواند در برگ‌هایی که در معرض تنش بسیاری قرار دارند، مانند پاتوزن (Pontier et al., 1999)، ازن، قرار گرفتن در معرض B-UV و استرس اکسیداتیو ایجاد شود (Navabpour et al., 2003).

۳- سالیسیلیک اسید^۱: سالیسیلیک اسید (SA) نقش اصلی را به عنوان واسطه پاسخ‌های گیاه در مقابل تنش دارد (Morris et al., 2000). سطح SA درون‌زا در پیر شدن چهار برابر بیشتر از برگ‌های جوان است. عمل SA بیان چندین *SAG* را تنظیم می‌کند (*SAG29* و *SAG26*، *SAG25*، *AtOSM34*، *NIT2*) (Quirino et al., 1999). تجزیه و تحلیل رونویسی در برگ‌های پیر *Arabidopsis* نشان می‌دهد که بسیاری از *SAG*ها به مسیر سیگنالینگ SA وابسته هستند (van der Graaff et al., 2006).

۴-آب‌سزیک اسید^۲: غلظت ABA در برگ‌های پیر افزایش می‌یابد و ABA برون‌زا باعث بیان چندین *SAG* می‌شود. تنش‌های محیطی مانند خشکسالی، شرایط نمکی زیاد و دمای پایین بر پیری برگ تأثیر مثبت می‌گذارد. مسیر سیگنالینگ و بیوستنز ABA در دوران پیری برگ فعال است و ABA می‌تواند بیان چندین *SAG* در *Arabidopsis* را القا کند. ABA بیشتر به عنوان یک تقویت‌کننده در نظر گرفته می‌شود. چهار از ۱۱ ژن بیوستنز ABA تنظیم شدگی مثبت دارند و از ۳۰ ژن سیگنالینگ ABA، هشت ژن در جهت افزایش آن تنظیم می‌شوند و فقط دو ژن در دوران پیری طبیعی تنظیم شدگی منفی دارند (van der Graaff et al., 2006).

۵- براسینوستروئید^۳: رشد و تمایز گیاهان را تنظیم می‌کند (He et al., 1996). eBR باعث ایجاد زیرمجموعه‌ای از *SAG*ها در *Arabidopsis* می‌شود (Zhao et al., 1990). چندین جهش در *Arabidopsis* بیوستنز BR، مانند *det2* یا در مسیر سیگنالینگ BR مانند *bri1* و جهش سرکوب‌کننده *bri1* یک فنوتیپ پیری برگ را نشان می‌دهند. با این حال، تجزیه و تحلیل رونویسی نشان داد که بیوستنز BR به طور قابل توجهی در طول پیری افزایش نمی‌یابد (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).

تنظیم‌کننده‌های رشد که پیری را سرکوب می‌کنند

۱- سیتوکینین^۴: سیتوکینین‌ها تقسیم سلولی و همچنین فرایندهای مختلف متابولیسمی از جمله پیری را تنظیم می‌کنند. استفاده برون‌زا از سیتوکینین‌ها (به عنوان مثال، زئاتین^۵ و بنزیل‌دین^۶) پیری برگ را به تأخیر می‌اندازد و حتی باعث سبز شدن مجدد برگ‌های زردرنگ در طیف وسیعی از

¹ Salicylic Acid
² Abscisic Acid
³ Brassinosteroids
⁴ Cytokinins

⁵ Zeatin
⁶ Benzyladenine
⁷ Soybean
⁸ Tobacco

⁹ Auxin
¹⁰ Tryptophan Synthase (TSA1)
¹¹ Nitrilases
¹² Gibberellic Acid

¹³ Pea

تنظیم زنتیک مولکولی در پیری برگ

۱- (TP) transporter

نقش کلیدی پیری در بافت‌های گیاهی تخریب مرتب ماکرومولکول‌ها و تجمع محصولات حاصل از آن است که در طی آن ناقلین (TP) بسیار درگیر هستند. در یک مطالعه ریز آرایه ای در مقیاس بزرگ در طی پیری برگ طبیعی مشاهده شد که ۱۵۳ TP به طور مثبت تنظیم می‌شود (van der Graaff et al., 2006). تنظیم اسیدهای آمینه و TP‌های الیگوپتیدی با تخریب گسترده پروتئین در طول پیری و صادرات محصولات حاصل به اندام‌های ذخیره کننده^۲ ارتباط دارد (Hörtensteiner & Feller, 2002).

۲- Kinases Like-Receptor and Kinases

پیری با القای ژنهای مختلف درگیر انتقال سیگنال و رونویسی، شامل پروتئین کینازها، همراه است. به عنوان مثال کینازهای گیرنده، آبشار سیگنال‌های پیری را از طریق فسفوریلاسیون پروتئین تحریک می‌کنند. ژن‌هایی که گیرنده مانند کیناز^۳ (RLK) را رمزگذاری می‌کنند، مانند SARK در گوجه فرنگی (Hajouj et al., 2000)، *At5g48380* در آرابیدوپسیس (Gepstein et al., 2003) و *Paul27* در *tremula* (Bhalerao et al., 2003) توسط برگ القا می‌شوند. ژنوم پیری *Arabidopsis* دارای یک خانواده ژنی بزرگ از RLKها است که از بیش از ۶۱۰ ژن تشکیل شده است. رونوشت ۴۴ ژن RLK در برگ‌های پیری شناخته شده است (Guo et al., 2004). سیگنال‌های پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK)^۴ نیز در پیری برگ نقش دارند. نشان داده شده که *AtMCK9* از طریق فسفوریلاسیون *AtMPK6* پیری برگ را تنظیم می‌کند (Zhou et al., 2009).

۳- Factors Transcription

تقریباً ۱۵۰۰ فاکتور رونویسی (TF) در ژنوم *Arabidopsis* وجود دارد که بر اساس حوزه‌های اتصال به DNA به بیش از ۳۰ خانواده ژنی تعلق دارند و بیش از ۱۳۰ مورد از آنها در پیر شدن برگ *Arabidopsis* نقش دارند (Yi Guo et al., 2004). این TF های پیری در خانواده‌های *NAC*، *WRKY*، *bHLH* و *bZIP MYB.C3H S1RK .C2H2 .EREBP/AP2* هستند. *WRKY6* و *S1RK* در طی پیری برگ در *Arabidopsis* بیان می‌شوند (Robatzek & Somssich, 2001). *S1RK* یک

۱- بیان ژن هنگام پیری برگ: پیری برگ تحت کنترل مستقیم هسته و بیان ژن است. تجزیه و تحلیل رونوشت انجام شده با یک برگ پیر *Arabidopsis* حاکی از آن بود که بخش بزرگی از بیان ژن در یک برگ با تنظیم منفی انجام میشود، مانند ژن‌هایی با تنظیم شدگی منفی که در فعالیت‌های آنابولیک نقش دارند (Guo et al., 2004). ژن‌های وابسته به پیری را *SAG*^۱ گویند که بیشتر در فعالیت‌های کاتابولیکی نقش دارند. تجزیه و تحلیل ریزآرایه cDNA های *Arabidopsis* نشان داد که تقریباً ۲۰٪ از ژن‌های مورد مطالعه در طول پیری برگ بیان خود را تغییر می‌دهند (Buchanan & Wollaston et al., 2003). بیان هزاران *SAG* منجر به پیری می‌شود که شامل اعمال تخریب مولکول‌های درشت و جابجایی مجدد مواد معدنی می‌شود. سیگنال‌های مختلف غالباً بیان مجموعه‌های مختلفی از ژن‌ها را القا می‌کنند (He & Gan, 2001; Weaver et al., 1998)، که ممکن است فرایندهای مختلف بیوشیمیایی/ فیزیولوژیکی را آغاز کنند. چندین مسیر برای ایجاد یک شبکه نظارتی کنترل کننده پیری برگ به یکدیگر متصل شده اند. نسخه ساده شبکه با استفاده از خطوط تقویت کننده پیری برگ *Arabidopsis* مشخص شده است (He & Gan, 2001).

۲- شناسایی *SAG*ها: بیان ژن‌های *SAG* برای پیری الزامی است، زیرا مهارکننده‌های رونویسی و ترجمه مانع پیری برگ می‌شوند. تا به حال صدها *SAG* از گونه‌های مختلف گیاهی با روش‌های مختلف کلون شده است (Buchanan & Wollaston et al., 2003; Gepstein et al., 2003; Guo et al., 2008; Guo & Gan, 2004). به عنوان مثال، شناسایی در مقیاس بزرگ *SAG*ها از طریق سرکوب کاهش هیبریداسیون، ۷۰ عضو جدید به مجموعه *SAG* فعلی در *Arabidopsis* اضافه کرده است. *SAG* های شناسایی شده شامل ژن‌هایی برای عوامل تنظیمی و اجرایی پیری است (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).

بر اساس عملکردهای فیزیولوژیکی پیش بینی شده، *SAG* های مشخص شده فعلی را می‌توان به چندین دسته عملکردی طبقه بندی کرد:

¹ Senescence- Associated Genes (SAGs)

² Sink

³ Receptor-Like Kinase (RLK)

⁴ Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

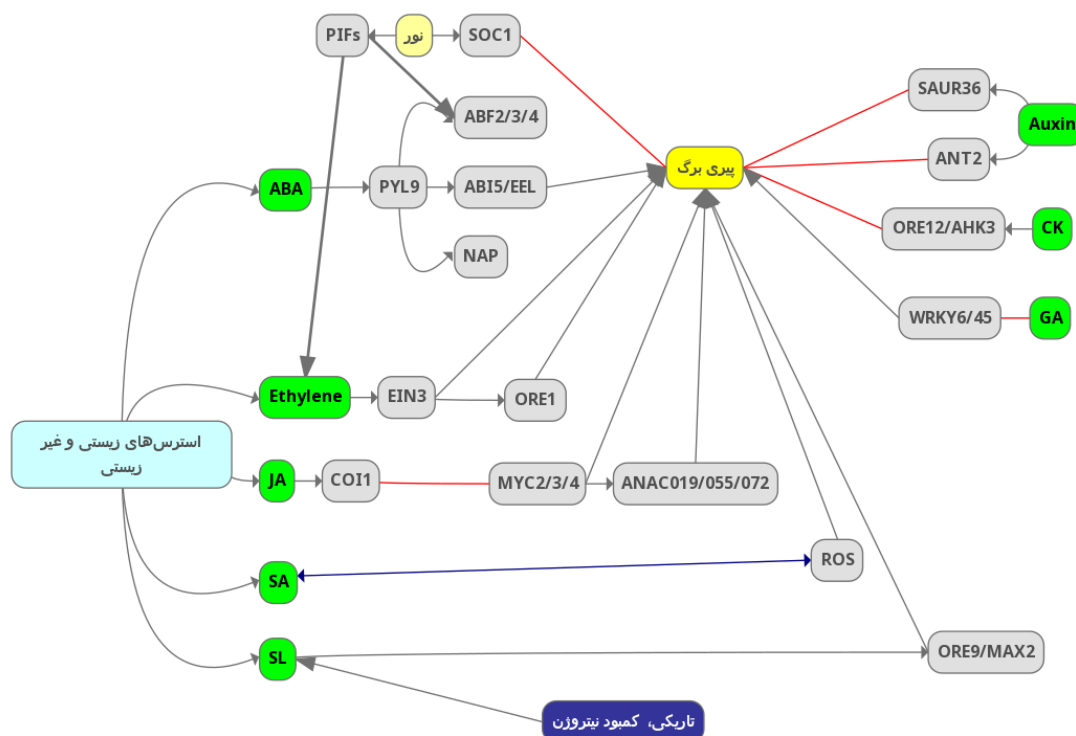
۴- Genes Autophagy

در دوران پیری، مسیرهای مختلف به تخریب پروتئین‌ها و سایر ماکرومولکول‌ها کمک می‌کند، یکی از این موارد اتوفاژی ژن (ATG) است. مسیر اتوفاژی در طی پیری برگ با افزایش بیان ژن‌های اتوفاژی، مانند *ATG7* و *ATG8* نشان داده می‌شود (Doelling et al., 2002). اتوفاژی یک فرآیند درون سلولی برای تخریب واکوئل داخل سیتوپلاسم و بازیافت مواد معدنی مورد نیاز است. همانطور که در مخمر مشاهده شده است، اتوفاژی به حفظ و زنده ماندن سلول در دوران پیری / گرسنگی کمک می‌کند. نوزده ژن از ۲۱ ژن *Arabidopsis* ATG در دوران پیری برگ تنظیم می‌شوند. این نشان می‌دهد که اکثر ژن‌های ATG در مرحله ای از پیری رشد وقتی کلروفیل تخریب می‌شود به طور هماهنگ تنظیم می‌شوند (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).

دستکاری ژنتیکی و کاربرد پیری برگ

دستکاری پیر شدن برگ گاهی بسیار مطلوب است.

گیرنده کیناز را رمزگذاری می‌کند. به احتمال زیاد *WRKY6* برای تنظیم بیان این ژن به ناحیه پروموتور *SIRK* متصل می‌شود. ژن *WRKY53* در مراحل اولیه پیری برگ القا می‌شود. گیاهان *Arabidopsis* که بیان بیش از حد این ژن را دارند، یک فنوتیپ پیری تسریع شده را به نمایش می‌گذارند. در مقابل، هنگامی که ژن با استفاده از RNAi یا جهش درونی سرکوب شد، شروع پیری برگ به تأخیر می‌افتد. پروتئین‌های NAC یکی از بزرگترین خانواده TF های گیاهی را تشکیل می‌دهند. در پروتئین‌های حوزه NAC، در دوران پیری بیان بیشتری نشان داده است. بیان شده که *Arabidopsis* NAC خانواده TF نقش مهمی در تنظیم پیری برگ دارد. آلل گندم یک (*BI-NAM*) NAC TF را رمزگذاری می‌کند که پیری را تسریع می‌کند و باعث جابجایی مجدد مواد معدنی از برگ به دانه در حال رشد می‌شود. (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).



شکل ۲ - تاثیر هورمون‌های مختلف بر پیری برگ. Auxin: اکسین - CK: سیتوکینین - GA: اسید ژبیرلیک - ABA: آبسزیک اسید - Ethylene: اتیلن - JA: اسید جاسمونیک - SA: سالیسیلیک اسید - SL: استریگولاکتون. (فلش‌های قرمز رنگ: مهارکننده، فلش‌های پیکان‌دار، فعال‌کننده)

¹ Autophagy Genes

قبل از پیری جلوگیری می‌شود. پیری برگ در گیاهان توتون تراریخته حاوی این سیستم تولید سیتوکینین خودتنظیم، بدون هیچ ناهنجاری در رشد، به تأخیر افتاد (Gan & Amasino, 1995). تا کنون، این سیستم مهار پیری خودتنظیمی در بسیاری از گیاهان از جمله برخی از محصولات مهم زراعی مانند برنج، گوجه فرنگی، کلم بروکلی، کاهو، گل اطلسی، یونجه و گندم اعمال شده است (Sýkorová et al., 2008). تأخیر پیری برگ قابل توجه‌ترین فنوتیپ گیاهان تراریخته است که از ژن شیمریک^۲ *IPT-SAG12* الگو می‌گیرد. پیری برگ به تأخیر افتاد و عملکرد و تولید زیست توده در برنج *IPT-SAG12* افزایش یافت، در حالی که مقاومت به تنش خشکی در توتون و تنباکو *IPT-SAG12* افزایش یافت. پیشرفت قابل توجهی در رمزگشایی مکانیسم‌های فیزیولوژیکی، سلولی، بیوشیمیایی و مولکولی زمینه ساز پیری برگ صورت گرفته است که امکان طراحی سایر استراتژی‌های مهار یا تقویت پیری برگ را فراهم می‌کند (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).

نتیجه‌گیری

پیری بخش جدایی‌ناپذیر از رشد گیاه است. مانند بسیاری دیگر از فرآیندهای داخل گیاه، این یک برنامه کنترل ژنتیکی است که توسط مجموعه‌ای از عوامل محیطی و درونی تنظیم می‌شود. یافته‌ها حاکی از آن است که تقریباً ۲۵۰۰ ژن در برگ‌های پیر *Arabidopsis* بیان می‌شوند و تعداد کمی از ژن‌ها از نظر عملکرد مشخص شده‌اند. به منظور درک کامل پیری برگ، با استفاده از روشهای مختلف عملکردی ژنی، توصیف بسیاری از *SAG*ها، به ویژه عوامل رونویسی و اجزای رمزگذار مسیرهای انتقال، انجام می‌شود. رویکردهای ژنتیکی مولکولی کنونی که در تأخیر پیری استفاده شده است، با مسدود کردن تولید اتیلن یا افزایش تولید سیتوکینین، بر اساس مکانیسم‌های هورمون گیاهی است (Eng-Chong Pua & Davey, n.d.).

در صورت مهار پیری برگ، می‌توان افزایش محصول و تجمع زیست توده بیشتری را به دست آورد و ذخیره برخی از محصولات گیاهی و ماندگاری آن‌ها را افزایش داد. برعکس، ارتقا پیری برگ نیز گاهی لازم است. به عنوان مثال، boll cotton به طور مکانیکی برداشت می‌شوند. برگ‌های سبز به راحتی آسیب می‌بینند، و دور ریزهای برگ، کیفیت تولید فیبر را کاهش می‌دهد. شروع و پیشرفت پیری برگ توسط بسیاری از عوامل داخلی و خارجی کنترل می‌شود. بنابراین، دستکاری هر یک از این عوامل می‌تواند بر پیری تأثیر بگذارد. برداشتن گل آذین می‌تواند پیری برگ را به تأخیر بیندازد. از دمای پایین و سیتوکینین‌های برون‌زا به طور گسترده‌ای برای طولانی شدن ذخیره سازی و ماندگاری بسیاری از سبزیجات و میوه‌ها استفاده شده است. آنتاگونیست‌های عمل اتیلن، مانند Ag+ و MCP-1، معمولاً در ذخیره سازی پس از برداشت برای جلوگیری از پیر شدن گیاهان استفاده می‌شوند (Blankenship & Dole, 2003). توسعه زیست‌شناسی مولکولی و فناوری، امکان دستکاری پیری گیاه با استفاده از اصلاحات ژنتیکی را فراهم می‌کند. به عنوان مثال، گیاهان گوجه فرنگی تراریخته با بیان سرکوب شده دو ژن کدکننده بیوسنتز اتیلن آنزیم‌ها، ACC سنتاز (Oeller et al., 1991) و ACC اکسیداز (Aida et al., 1998)، به طور قابل توجهی تولید اتیلن را کاهش داده و پیری میوه را به تأخیر انداختند. *SAG12 Arabidopsis* برای اولین بار توسط DNA برگ پیر جدا شد. این یک سیستمین پروتئیناز را کد می‌کند و بیان زیاد آن مخصوص پیری است (Gan & Amasino, 1995; Lohman et al., 1994). پروموتور *SAG12* با استفاده از IPT پیوسته و سیستم تولید سیتوکینین، تنظیم خودکار را ایجاد می‌کند. در آغاز پیری برگ، پروموتور مختص پیری، بیان IPT را فعال می‌کند و در نتیجه غلظت سیتوکینین افزایش می‌یابد. این فرایند از پیری برگ جلوگیری می‌کند. مهار پیری برگ، پروموتور پیری را غیرفعال می‌کند تا از تجمع سیتوکینین‌ها به سطوح بسیار بالا جلوگیری کند. تولید بیش از حد سیتوکینین‌ها ممکن است با سایر جنبه‌های رشد گیاه تداخل داشته باشد. از آنجا که تولید سیتوکینین به منظور پیری برگ‌ها انجام می‌شود، از تولید بیش از حد سیتوکینین‌ها

منابع

Aida, R., Yoshida, T., Ichimura, K., Goto, R., & Shibata, M. (1998). Extension of flower longevity in transgenic torenia plants

^۱ آنزیم محدود کننده سرعت اولین مرحله بیوسنتز سیتوکینین

^۲ Chimeric

- incorporating ACC oxidase transgene. *Plant Science*, 138(1), 91–101.
- Andersson, A., Keskitalo, J., Sjödin, A., Bhalerao, R., Sterky, F., Wissel, K., Tandre, K., Aspeborg, H., Moyle, R., & Ohmiya, Y. (2004). A transcriptional timetable of autumn senescence. *Genome Biology*, 5(4), 1–13.
- Bhalerao, R., Keskitalo, J., Sterky, F., Erlandsson, R., Bjorkbacka, H., Birve, S. J., Karlsson, J., Gardstrom, P., Gustafsson, P., & Lundeberg, J. (2003). Gene expression in autumn leaves. *Plant Physiology*, 131(2), 430–442.
- Blankenship, S. M., & Dole, J. M. (2003). 1-Methylcyclopropene: a review. *Postharvest Biology and Technology*, 28(1), 1–25.
- Buchanan-Wollaston, V., Earl, S., Harrison, E., Mathas, E., Navabpour, S., Page, T., & Pink, D. (2003). The molecular analysis of leaf senescence—a genomics approach. *Plant Biotechnology Journal*, 1(1), 3–22.
- Ding, B., Haudenschild, J. S., Willmitzer, L., & Lucas, W. J. (1993). Correlation between arrested secondary plasmodesmal development and onset of accelerated leaf senescence in yeast acid invertase transgenic tobacco plants. *The Plant Journal*, 4(1), 179–189.
- Doelling, J. H., Walker, J. M., Friedman, E. M., Thompson, A. R., & Vierstra, R. D. (2002). The APG8/12-activating enzyme APG7 is required for proper nutrient recycling and senescence in *Arabidopsis thaliana*. *Journal of Biological Chemistry*, 277(36), 33105–33114.
- Eng-Chong Pua, & Davey, I. M. R. (n.d.). *Plant Developmental biology - Biotechnological Perspectives (volume1).pdf*.
- Feller, U., & Fischer, A. (1994). Nitrogen metabolism in senescing leaves. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 13(3), 241–273.
- Gan, S. (2003). Mitotic and postmitotic senescence in plants. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2003(38), re7–re7.
- Gan, S., & Amasino, R. M. (1995). Inhibition of leaf senescence by autoregulated production of cytokinin. *Science*, 270(5244), 1986–1988.
- Gan, S., & Amasino, R. M. (1996). Cytokinins in plant senescence: from spray and pray to clone and play. *Bioessays*, 18(7), 557–565.
- Gan, S., & Amasino, R. M. (1997). Making sense of senescence (molecular genetic regulation and manipulation of leaf senescence). *Plant Physiology*, 113(2), 313.
- Gepstein, S., Sabehi, G., Carp, M., Hajouj, T., Nesher, M. F. O., Yariv, I., Dor, C., & Bassani, M. (2003). Large-scale identification of leaf senescence-associated genes. *The Plant Journal*, 36(5), 629–642.
- Grbić, V., & Bleeker, A. B. (1995). Ethylene regulates the timing of leaf senescence in *Arabidopsis*. *The Plant Journal*, 8(4), 595–602.
- Guo, Yi, Cai, Z., & Gan, S. (2004). Transcriptome of *Arabidopsis* leaf senescence. *Plant, Cell & Environment*, 27(5), 521–549.
- Guo, Yongfeng, & Gan, S. (2005). Leaf senescence: signals, execution, and regulation. *Current Topics in Developmental Biology*, 71, 83–112.
- Guo, Yongfeng, & Gan, S. (2008). 13 Genetic manipulation of leaf senescence. *Annual Plant Reviews, Senescence Processes in Plants*, 304.
- Hajouj, T., Michelis, R., & Gepstein, S. (2000). Cloning and characterization of a receptor-like protein kinase gene associated with senescence. *Plant Physiology*, 124(3), 1305–1314.
- He, Y., Fukushige, H., Hildebrand, D. F., & Gan, S. (2002). Evidence supporting a role of jasmonic acid in *Arabidopsis* leaf senescence. *Plant Physiology*, 128(3), 876–884. <https://doi.org/10.1104/pp.010843>
- He, Y., & Gan, S. (2001). Identical promoter elements are involved in regulation of the OPR1 gene by senescence and jasmonic acid in *Arabidopsis*. *Plant Molecular Biology*, 47(5), 595–605.
- He, Y., & Gan, S. (2002). A gene encoding an acyl hydrolase is involved in leaf senescence in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, 14(4), 805–815.
- Hensel, L. L., Grbić, V., Baumgarten, D. A., & Bleeker, A. B. (1993). Developmental and age-related processes that influence the longevity and senescence of photosynthetic tissues in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, 5(5), 553–564.
- Himmelblau, E., & Amasino, R. M. (2001). Nutrients mobilized from leaves of *Arabidopsis thaliana* during leaf senescence. *Journal of Plant Physiology*, 158(10), 1317–1323.
- Hörtensteiner, S. (2006). Chlorophyll degradation during senescence. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 57, 55–77.
- Hörtensteiner, S., & Feller, U. (2002). Nitrogen metabolism and remobilization during senescence. *Journal of Experimental Botany*, 53(370), 927–937.
- Hörtensteiner, S., Wüthrich, K. L., Matile, P., Ongania, K.-H., & Kräutler, B. (1998). The Key Step in Chlorophyll Breakdown in Higher Plants: CLEAVAGE OF PHEOPHORBIDE aMACROCYCLE BY A MONOOXYGENASE. *Journal of Biological Chemistry*, 273(25), 15335–15339.
- Hwang, I., & Sheen, J. (2001). Two-component circuitry in *Arabidopsis* cytokinin signal transduction. *Nature*, 413(6854), 383–389.
- Inada, N., Sakai, A., Kuroiwa, H., & Kuroiwa, T. (1998). Three-dimensional analysis of the senescence program in rice (*Oryza sativa* L.) coleoptiles. *Planta*, 206(4), 585–597.
- Kamachi, K., Yamaya, T., Hayakawa, T., Mae, T., & Ojima, K. (1992). Changes in cytosolic glutamine synthetase polypeptide and its mRNA in a leaf blade of rice plants during natural senescence. *Plant Physiology*, 98(4), 1323–1329.
- Kamachi, K., Yamaya, T., Mae, T., & Ojima, K. (1991). A role for glutamine synthetase in the remobilization of leaf nitrogen during natural senescence in rice leaves. *Plant Physiology*, 96(2), 411–417.
- King, G. A., Davies, K. M., Stewart, R. J., & Borst, W. M. (1995). Similarities in gene expression during the postharvest-induced senescence of spears and natural foliar senescence of asparagus. *Plant Physiology*, 108(1), 125–128.
- Lim, P. O., Kim, H. J., & Gil Nam, H. (2007). Leaf senescence. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 58, 115–136.
- Lim, P. O., & Nam, H. G. (2005). 2 The Molecular and Genetic Control of Leaf Senescence and Longevity in *Arabidopsis*. *Current Topics in Developmental Biology*, 67, 50–85.
- Lin, J., & Wu, S. (2004). Molecular events in senescing *Arabidopsis* leaves. *The Plant Journal*, 39(4), 612–628.
- Lohman, K. N., Gan, S., John, M. C., & Amasino, R. M. (1994). Molecular analysis of natural leaf senescence in *Arabidopsis thaliana*. *Physiologia Plantarum*, 92(2), 322–328.

- Masclaux, C., Valadier, M.-H., Brugière, N., Morot-Gaudry, J.-F., & Hirel, B. (2000). Characterization of the sink/source transition in tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) shoots in relation to nitrogen management and leaf senescence. *Planta*, *211*(4), 510–518.
- Minamikawa, T., Toyooka, K., Okamoto, T., Hara-Nishimura, I., & Nishimura, M. (2001). Degradation of ribulose-bisphosphate carboxylase by vacuolar enzymes of senescing French bean leaves: immunocytochemical and ultrastructural observations. *Protoplasma*, *218*(3), 144–153.
- Moore, B., Zhou, L., Rolland, F., Hall, Q., Cheng, W.-H., Liu, Y.-X., Hwang, I., Jones, T., & Sheen, J. (2003). Role of the Arabidopsis glucose sensor HXK1 in nutrient, light, and hormonal signaling. *Science*, *300*(5617), 332–336.
- Morris, K., Mackerness, S. A., Page, T., John, C. F., Murphy, A. M., Carr, J. P., & Buchanan-Wollaston, V. (2000). Salicylic acid has a role in regulating gene expression during leaf senescence. *The Plant Journal*, *23*(5), 677–685.
- Navabpour, S., Morris, K., Allen, R., Harrison, E., Mackerness, S., & Buchanan-Wollaston, V. (2003). Expression of senescence-enhanced genes in response to oxidative stress. *Journal of Experimental Botany*, *54*(391), 2285–2292.
- Noh, Y.-S., & Amasino, R. M. (1999). Identification of a promoter region responsible for the senescence-specific expression of SAG12. *Plant Molecular Biology*, *41*(2), 181–194.
- Noodén, L. D., & Penney, J. P. (2001). Correlative controls of senescence and plant death in *Arabidopsis thaliana* (Brassicaceae). *Journal of Experimental Botany*, *52*(364), 2151–2159.
- Oeller, P. W., Lu, M.-W., Taylor, L. P., Pike, D. A., & Theologis, A. A. (1991). Reversible inhibition of tomato fruit senescence by antisense RNA. *Science*, *254*(5030), 437–439.
- Pic, E., de La Serve, B. T., Tardieu, F., & Turc, O. (2002). Leaf senescence induced by mild water deficit follows the same sequence of macroscopic, biochemical, and molecular events as monocarpic senescence in pea. *Plant Physiology*, *128*(1), 236–246.
- Pontier, D., Gan, S., Amasino, R. M., Roby, D., & Lam, E. (1999). Markers for hypersensitive response and senescence show distinct patterns of expression. *Plant Molecular Biology*, *39*(6), 1243–1255.
- Pruzinská, A., Tanner, G., Aubry, S., Anders, I., Moser, S., Müller, T., Ongania, K.-H., Krätler, B., Youn, J.-Y., & Liljegren, S. J. (2005). Chlorophyll breakdown in senescent *Arabidopsis* leaves. Characterization of chlorophyll catabolites and of chlorophyll catabolic enzymes involved in the degreening reaction. *Plant Physiology*, *139*(1), 52–63.
- Quirino, B. F., Noh, Y.-S., Himelblau, E., & Amasino, R. M. (2000). Molecular aspects of leaf senescence. *Trends in Plant Science*, *5*(7), 278–282.
- Quirino, B. F., Normanly, J., & Amasino, R. M. (1999). Diverse range of gene activity during *Arabidopsis thaliana* leaf senescence includes pathogen-independent induction of defense-related genes. *Plant Molecular Biology*, *40*(2), 267–278.
- Robatzek, S., & Somssich, I. E. (2001). A new member of the *Arabidopsis* WRKY transcription factor family, AtWRKY6, is associated with both senescence- and defence-related processes. *The Plant Journal*, *28*(2), 123–133.
- Ryu, S. B., & Wang, X. (1995). Expression of phospholipase D during castor bean leaf senescence. *Plant Physiology*, *108*(2), 713–719.
- Smart, C. M. (1994). Gene expression during leaf senescence. *New Phytologist*, *126*(3), 419–448.
- Stuart, J. A., & Brown, M. F. (2006). Energy, quiescence and the cellular basis of animal life spans. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, *143*(1), 12–23.
- Sýkorová, B., Kurešová, G., Daskalova, S., Trčková, M., Hoyerová, K., Raimanová, I., Motyka, V., Trávníčková, A., Elliott, M. C., & Kamínek, M. (2008). Senescence-induced ectopic expression of the *A. tumefaciens* ipt gene in wheat delays leaf senescence, increases cytokinin content, nitrate influx, and nitrate reductase activity, but does not affect grain yield. *Journal of Experimental Botany*, *59*(2), 377–387.
- Szamosi, I., Shaner, D. L., & Singh, B. K. (1993). Identification and characterization of a biodegradative form of threonine dehydratase in senescing tomato (*Lycopersicon esculentum*) leaf. *Plant Physiology*, *101*(3), 999–1004.
- Thompson, J. E., Froese, C. D., Madey, E., Smith, M. D., & Hong, Y. (1998). Lipid metabolism during plant senescence. *Progress in Lipid Research*, *37*(2–3), 119–141.
- Ueda, J., & Kato, J. (1980). Isolation and identification of a senescence-promoting substance from wormwood (*Artemisia absinthium* L.). *Plant Physiology*, *66*(2), 246–249.
- van der Graaff, E., Schwacke, R., Schneider, A., Desimone, M., Flugge, U.-I., & Kunze, R. (2006). Transcription analysis of *Arabidopsis* membrane transporters and hormone pathways during developmental and induced leaf senescence. *Plant Physiology*, *141*(2), 776–792.
- Vicky Buchanan-Wollaston. (1996). *REVIEW ARTICLE The molecular biology of leaf senescence Journal.pdf* (p. 19).
- Weaver, L. M., Gan, S., Quirino, B., & Amasino, R. M. (1998). A comparison of the expression patterns of several senescence-associated genes in response to stress and hormone treatment. *Plant Molecular Biology*, *37*(3), 455–469.
- Woo, H. R., Chung, K. M., Park, J.-H., Oh, S. A., Ahn, T., Hong, S. H., Jang, S. K., & Nam, H. G. (2001). ORE9, an F-box protein that regulates leaf senescence in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, *13*(8), 1779–1790.
- Woolhouse, N. M., Adjepon-Yamoah, K. K., Mellström, B., Hedman, A., Bertilsson, L., & Sjöqvist, F. (1984). Nortriptyline and debrisoquine hydroxylations in Ghanaian and Swedish subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *36*(3), 374–378.
- Yoshida, T., & Minamikawa, T. (1996). Successive amino-terminal proteolysis of the large subunit of ribulose 1, 5-bisphosphate carboxylase/oxygenase by vacuolar enzymes from French bean leaves. *European Journal of Biochemistry*, *238*(2), 317–324.
- Yujiong, H., Rujuan, X., & Yuju, Z. (1996). Enhancement of senescence by epibrassinolide in leaves of mung bean seedling. *Zhi Wu Sheng Li Xue Bao = Acta Phytophysiologica Sinica*, *22*(1), 58–62.
- Zhao, Y., Xu, R., & Luo, W. (1990). Antagonist effect of ABA on detached cucumber cotyledon senescence induced by eBR. *Chinese Sci. Bull*, *35*, 928–931.
- Zhou, C., Cai, Z., Guo, Y., & Gan, S. (2009). An *Arabidopsis* mitogen-activated protein kinase cascade, MKK9-MPK6, plays a role in leaf senescence. *Plant Physiology*, *150*(1), 167–177.
- Zhu, Y.-X., & Davies, P. J. (1997). The control of apical bud growth and senescence by auxin and gibberellin in genetic lines of peas. *Plant Physiology*, *113*(2), 631–637.

تأثیر فعالیت ورزشی بر زنجیره سنگین میوزین

هستی شری زاده*

شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: hastisherizadeh@gmail.com

چکیده

عضله اسکلتی بافت هتروژنیک متشکل از انواع فیبر تند و کند است. یکی از ویژگی‌های عضلات اسکلتی، ساختار سازمان یافته فیبرهای آن است که انواع قابلیت‌های عملکردی را برای این بافت به ارمغان می‌آورد. همچنین فیبرهای عضلانی قادر به تنظیم خواص فنوتیپی خود در پاسخ به نیازهای عملکردی متفاوت هستند. انواع فیبرهای عضلانی را می‌توان با توجه به تفاوت در خواص ساختاری و عملکردی آن‌ها مشخص کرد. تفاوت بین فیبرهای عضلانی به تارچه‌های انقباضی اکتین و میوزین مربوط می‌شود. اکتین در بسیاری از فرآیندهای سلولی از جمله انقباض عضلانی شرکت می‌کند. میوزین، نوعی موتور مولکولی است و انرژی شیمیایی آزاد شده از ATP را به انرژی مکانیکی تبدیل می‌کند. این تولید انرژی از طریق آنزیم هیدرولیز کننده ATP موجود در زنجیره سنگین میوزین رخ می‌دهد. ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی، حداکثر سرعت و نیروی کوتاه‌شدگی را تعیین می‌کند. تفاوت انرژی لازم جهت تولید نیرو و تفاوت در پتانسیل فسفوریلاسیون ATP در انواع مختلف تارهای سریع و کند می‌تواند در تغییر ایزوفرم‌های MHC موثر باشد. به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی از طریق مکانیزم‌هایی می‌تواند موجب تغییر در ایزوفرم‌های MHC و به دنبال آن تغییر در فنوتیپ تار عضلانی شود. در این مطالعه به بررسی اثر ورزش بر ایزوفرم‌های MHC می‌پردازیم.

کلیدواژگان: فعالیت ورزشی، تارهای عضلانی، زنجیره سنگین میوزینی، پلاستیسیته عضلانی

مقدمه

عضلانی و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای حرکتی دیگر در یوکاریوت‌ها شناخته شده‌اند. تولید انرژی در میوزین از طریق تعدادی آنزیم هیدرولیز کننده ATP (ATPase) موجود در زنجیره سنگین میوزین (در ناحیه سر)، رخ می‌دهد. ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی، حداکثر سرعت و نیروی کوتاه‌شدگی را با توجه به سطح مقطع هر تار عضلانی تعیین می‌کند. به نظر می‌رسد تارهای عضلانی توانایی محدودی برای تغییر از نوعی به نوع دیگر را دارند و در مرحله تغییر، تارها نسبت زیادتری از ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی را بیان می‌کنند. سوالی که در برخی از پژوهش‌ها مورد بررسی قرار گرفته این است که فعالیت ورزشی می‌تواند موجب تغییراتی در ایزوفرم‌های سنگین میوزین و به دنبال آن تغییر رخ‌مانه تار عضلانی شود یا خیر.

اکتین

پروتئین اکتین برای اولین بار توسط برونو استراوب^۱ در سال ۱۹۴۳ که در آزمایشگاه آلبرت زنت‌گیورگی^۲ گروه بیوشیمی در دانشگاه سگد^۳ (مجارستان) کار می‌کرد، شناسایی شد (۲).

سیستم عضلانی برای کنترل حرکت بدن و اندام‌های داخلی ما کار می‌کند. بافت عضلانی حاوی فیبرهای عضلانی است. فیبرهای عضلانی خود از میوفیبریل‌ها تشکیل شده‌اند. میوفیبریل‌ها از میوفیلانت‌هایی به نام رشته‌های اکتین و میوزین تشکیل شده‌اند که در واحدهایی به نام سارکومر تکرار می‌شوند و واحدهای عملکردی اصلی برای انقباض عضلانی هستند. به طور کلی دو نوع فیبر عضلانی وجود دارد: نوع I که کند است و نوع II که سریع به حساب می‌آید. نوع II نیز به دو بخش تقسیم می‌شود: نوع IIA (اکسیداتیو) و نوع IIX (گلیکولیتیک) که در مجموع سه نوع فیبر اصلی را می‌سازند. این الیاف دارای خواص متابولیکی، انقباضی و واحد حرکتی نسبتاً متمایزی هستند. اکتین‌ها یکی از سه جزء اصلی اسکلت سلولی را تشکیل می‌دهند و نقش اساسی در شکل و تحرک سلول، حمل و نقل درون سلولی، انقباض عضلانی و پویایی اندام‌ها و سایر موارد دارند. نقش عمده این پروتئین در سیستم‌های نیروزای مکانیکی عضلات و سایر سلول‌هاست. میوزین‌ها نیز آبرخانواده‌ای از پروتئین‌های حرکتی هستند که بیشتر به دلیل نقش آن‌ها در انقباض

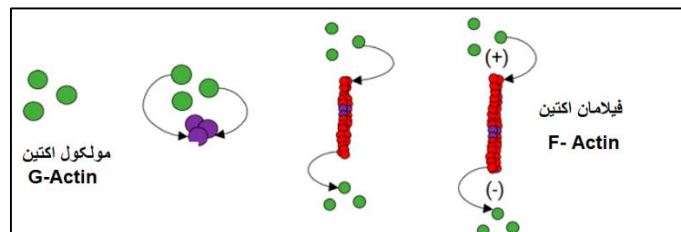
¹Bruno Straub
²Albert Szent-Györgyi
³Szeged

تروپومیوزین یک پروتئین مارپیچ است که در بالای جایگاه فعال اکتین قرار دارد و مانع جذب اکتین و میوزین به هم می‌شود. کمپلکس تروپونین، یک کمپلکس ۳ زیر واحدی شامل: تروپونین I (میل به اتصال به اکتین)، تروپونین T (میل اتصال به تروپومیوزین) و تروپونین C (میل اتصال به یون کلسیم) است که آغازگر روند انقباض به حساب می‌آید (۱۰) (شکل ۳). در مهره داران سه ایزوفرم اصلی اکتین شامل سه ایزوفرم α (در عضلات اسکلتی، قلبی و صاف) و ایزوفرم β - γ (در سلول‌های غیر عضلانی) بیان می‌شود. ایزوفرم‌های اکتین تنها در چند اسید آمینه متفاوت هستند و بیشتر تغییرات به سمت انتهای N رخ می‌دهد (۲۳) (۳).

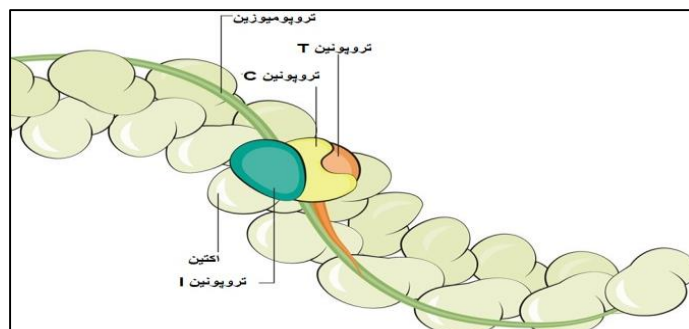
میوزین

میوزین‌ها ابرخانواده‌ای از پروتئین‌های حرکتی هستند که بیشتر به دلیل نقش آن‌ها در انقباض عضلانی و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای حرکتی دیگر در یوکاریوت‌ها شناخته شده‌اند.

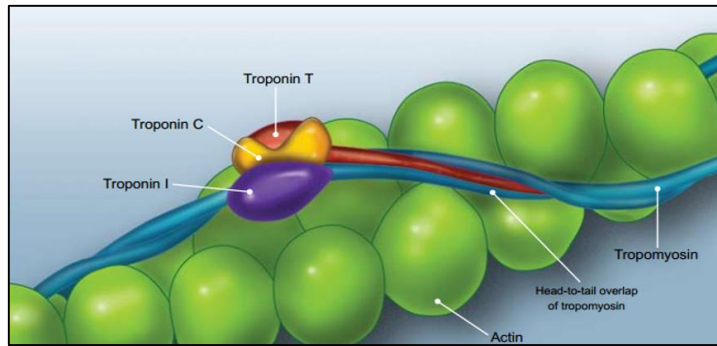
امروزه اکتین را به عنوان فراوان‌ترین پروتئین در اکثر سلول‌های یوکاریوتی به حساب می‌آورند. این پروتئین، خانواده‌ای از پروتئین‌های کروی چند عملکردی است که میکروفیلانمنت‌ها را در اسکلت سلولی و رشته‌های نازک را در فیبریل‌های عضلانی تشکیل می‌دهند (۳). آنها یکی از سه جزء اصلی اسکلت سلولی را تشکیل می‌دهند و نقش اساسی در شکل و تحرک سلول، حمل و نقل درون سلولی، انقباض عضلانی و پویایی اندامک‌ها و سایر موارد دارند (۴). نقش عمده این پروتئین در سیستم‌های نیروزای مکانیکی عضلات و سایر سلول‌هاست (۵). شکل مونومر آن G-اکتین کروی است که از طریق تعامل با تعداد بی‌شماری از پروتئین‌های اتصال دهنده اکتین (ABPs)، پلیمری از رشته‌های مارپیچ بلند (F-actin) می‌سازد (۴). گلوبولار (G)-(اکتین، مونومر اکتین است که رشته‌های پلاریزه F اکتین را می‌سازد (۶) (شکل ۱). واحدهای اکتین به شکل مارپیچ‌های دو رشته‌ای جمع می‌شوند (۵). دو رشته موازی F اکتین باید روی هم قرار گرفته و ۱۶۶ درجه بچرخند تا ساختار F اکتین کارآمد تشکیل شود (۷). این دو رشته در هم تنیده همراه با تروپومیوزین و کمپلکس تروپونین رشته‌های نازک را تشکیل می‌دهند (شکل ۲) (۵).



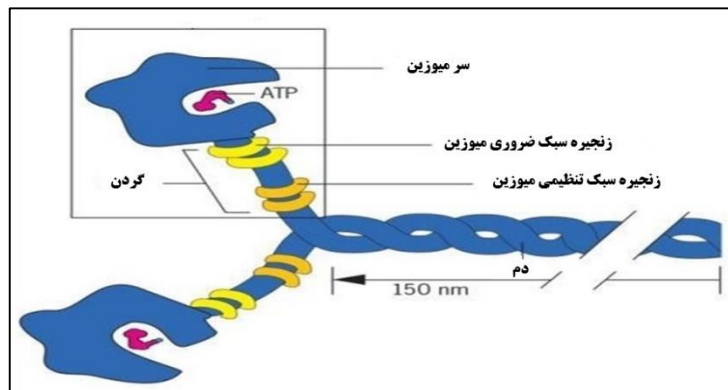
شکل ۱ - ساختار مونومر و فیلامان اکتین (۸)



شکل ۲ - ساختار رشته‌های نازک (۹)



شکل ۳ - محل قرارگیری کمپلکس ۳ بخشی تروپونین و پروتئین تروپومیوزین (۱۱)



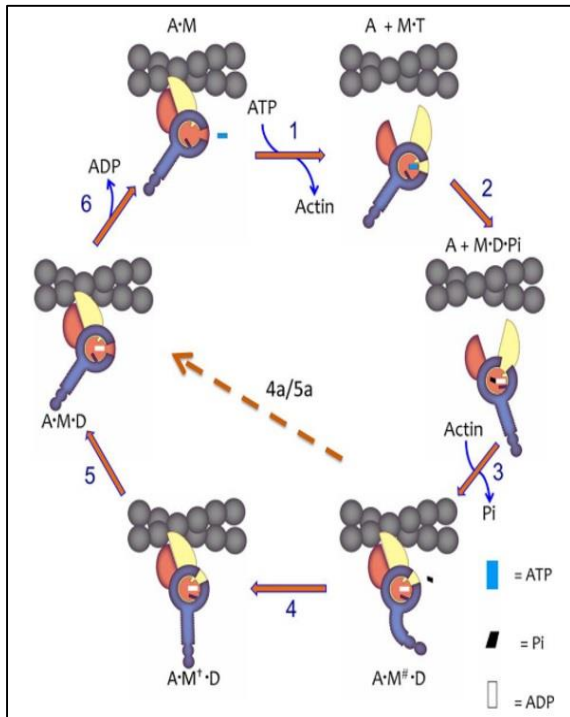
شکل ۴ - ساختار میوزین نوع II: (بخش آبی رنگ ۲ زنجیره سنگین میوزین و دو بخش زرد و نارنجی ۴ زنجیره سبک میوزین نوع II را تشکیل می‌دهند). (۱۵)

حوزه تولید نیرو، تقویت می‌کند. زنجیره های سبک میوزین در این ناحیه قرار دارند و به نظر می‌رسد مکانیسم فسفوریلاسیون را با واسطه Ca^{2+} تنظیم می‌کنند (۱۴). در نهایت دم میوزین قرار دارد که میوزین را در جای خود متصل نگه می‌دارد (شکل ۴) (۱۳). موتورهای میوزین انرژی حاصل از ATP را به نیرو و حرکت تبدیل می‌کنند. همچنین نیروی لازم برای عملکردهای سلولی متنوعی مانند سیتوکینز، عبور از غشاء، حرکت اندامک‌ها و مهاجرت سلولی را تامین می‌کنند. تولید انرژی در میوزین از طریق تعدادی آنزیم هیدرولیز کننده ATP (ATPase) موجود در زنجیره سنگین میوزین (در ناحیه سر)، رخ می‌دهد (۱۳).

ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین

ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی، حداکثر سرعت و نیروی کوتاه شدگی را با توجه به سطح مقطع هر تار عضلانی تعیین می‌کند.

ابتدا تصور می‌شد که میوزین به سلول‌های عضلانی محدود می‌شود از این رو به آن‌ها مایوز (به معنی تارهای عضلانی)^۱ + ین (به معنی درون) گفته می‌شد (۱۲). تقریباً تمام سلول‌های یوکاریوتی حاوی ایزوفرم‌های میوزین هستند. برخی از ایزوفرم‌ها عملکردهای تخصصی در انواع خاصی از سلول‌ها (مانند سلول‌های عضلانی) دارند، در حالی که ایزوفرم‌های دیگر در همه جا یافت می‌شوند (۱۲). تا کنون بیش از ۴۰ نوع میوزین شناخته شده است. از این تعداد، ۱۳ نوع میوزین وجود دارد که در پستانداران بیان می‌شود. اولین میوزین کشف شده میوزینی بود که از رشته‌های ضخیم عضله جدا شد و امروزه به عنوان میوزین II یا میوزین معمولی شناخته می‌شود (۱۳). بیشتر مولکول‌های میوزین از ناحیه سر، گردن و دم تشکیل شده‌اند. سر میوزین را می‌توان به محل تولید کننده نیرو (موتور میوزین) در نظر گرفت که ATPase فعال شده با اکتین زیرواحدی از آن به حساب می‌آید و به به مبدل^۲ معروف است (۱۳). گردن میوزین، حرکات را در



شکل ۵ - چرخه اتصال میوزین به اکتین (۱):

۱- پس از اتصال ATP، شکاف میوزین باز شده و میوزین از اکتین جدا می‌شود.

۲- در مرحله بعد ATP تجزیه شده و زاویه بازوی میوزین تغییر می‌کند. تفکیک اکتین به دنبال مصرف ATP برای یک میوزین عضلانی سریع حدود ۱ میلی ثانیه طول می‌کشد و مرحله هیدرولیز حدود ۱۰ برابر کندتر در ۱۰ میلی ثانیه اتفاق می‌افتد. کمپلکس حاصل به مدت ۲۰ ثانیه پایدار است مگر اینکه با محل اتصال اکتین مواجه شود که منجر به تکمیل بقیه چرخه در ۲۰ میلی ثانیه شود.

۳- در مرحله بعد شکاف میوزین به اکتین متصل می‌شود.

۴- سپس ضربه پر توان رخ می‌دهد و میوزین باعث جا به جایی رشته اکتین می‌شود.

تند: در انسان بیان نمی‌شود) MHCIIb ↔ (تند) MHCIIx ↔ (بینابینی) MHCIIa ↔ (کند) MHCI

شکل ۶ - یک طرح کلی از تغییرات متوالی و برگشت پذیر ایزوفرم‌های MHC

به نظر می‌رسد تارهای عضلانی توانایی محدودی برای تغییر از نوعی به نوع دیگر را دارند و در مرحله تغییر، تارها نسبت زیادتری از ایزوفرم زنجیره سنگین میوزینی را بیان می‌کنند. این تارهای ترکیبی، تارهای هیبریدی نامیده می‌شوند (۱۶). به طور کلی، افزایش خیلی شدید فعالیت انقباضی، به تارهای عضلانی با رخ‌مانه‌ای کندتر منجر می‌شود، در حالی که هر گونه کاهش فعالیت انقباضی، تارها را به سوی رخ‌مانه تندتر هدایت می‌کند (شکل ۶) (۱۶).

تفاوت‌های تدریجی در هزینه انرژی تولید نیرو و تفاوت در پتانسیل‌های فسفوریلاسیون ATP در انواع مختلف تارهای سریع و کند می‌تواند در مبادله ایزوفرم‌های MHC موثر باشد که این تغییرات در مقادیر خاص پروتئین شامل تمام سطوح کنترل یعنی رونویسی، ترجمه و پروتئولیز می‌شود (۱۸). دو نوع دیگر از زنجیره‌های سنگین میوزینی در دوران جنینی و

بنابراین بیان ایزوفرم‌های ویژه با عملکرد تارهای عضلانی ارتباط دارد. زنجیره سنگین میوزینی بالغ به ایزوفرم‌های کند (نوع I) و تند (نوع II) تقسیم می‌شود. زنجیره‌های نوع II، خود به ایزوفرم‌های نوع IIa (میانی) و نوع IIx (تند) و نوع IIb تقسیم می‌شود. ژن نوع IIb در ژنگان انسان وجود دارد اما در عضلات بزرگ انسان بیان نمی‌شود (۱۶). تفاوت بین ایزوفرم‌های میوزین به دلیل تغییر در طول و شکل بازوی اهرمی (تغییر اندازه و جهت حرکت) و تغییرات در رویدادهای چرخه اتصال اکتین و میوزین است. در هر ایزوفرم، کل چرخه می‌تواند با سرعت‌های کلی بسیار متفاوت و با تغییر در کسری از زمان چرخه ای ادامه یابد که موتور در هر حالت سپری می‌کند (۱۷). میوزینی که ATPase آن نسبتاً آرام‌تر کار می‌کند، در هر چرخه هیدرولیز ATP را ۱۰٪ یا کمتر از ATPase سریع، هیدرولیز می‌کند (شکل ۵) (۱۷).

I] و سریع (MHC IIa)، ترکیب MHC و غلظت پروتئین عضلانی، بیوپسی‌های عضلانی از بخش جانبی به دست آمد. نتایج داده‌ها نشان داد که بهبود نسبی در اندازه عضله و ظرفیت هوازی بین نمونه‌های جوان و مسن مشابه است، در حالی که سازگاری در عملکرد انقباضی میوفیبرها، بهبود کلی در افراد مسن را نشان داد. اوج نسبت نیرو به سطح مقطع میوفیبر MHC I و MHC IIa با تمرین در افراد مسن حفظ شد، در حالی که اوج نسبت نیرو به سطح مقطع میوفیبر MHC IIa پس از تمرین در افراد جوان کمتر بود. افزایش‌های مربوط به تمرین در اوج قدرت MHC I و MHC IIa نشان می‌دهد که عضله اسکلتی افراد مسن به تمرینات ورزشی هوازی پاسخ می‌دهد و از ورزش هوازی برای بهبود سلامت قلب و عروق و عضلات اسکلتی در افراد مسن حمایت می‌کند (۲۰). Christopher و همکاران (۲۰۱۴)، پاسخ سلول-های ماهواره‌ای نوع خاص فیبر به تمرین هوازی در بزرگسالان کم تحرک را مورد بررسی قرار دادند. نمونه‌ها شامل ۲۳ نفر (۶ مرد و ۱۷ زن) بود که قبل و بعد از یک برنامه ۱۲ هفته‌ای تمرین هوازی روی دوچرخه ارگونومتر، بیوپسی عضلانی از پهن جانبی گرفته شد. تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی برای تعیین کمیت بیان ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین (MyHC)، سطح مقطع و سلول‌های ماهواره-ای و محتوای میونوکلی^۴ استفاده شد. دوازده هفته تمرین هوازی باعث افزایش میانگین سطح مقطع در فیبرهای MyHC نوع I و IIa شد. محتوای سلول‌های ماهواره‌ای نیز پس از تمرین، به ویژه در الیاف MyHC نوع I افزایش یافت. اما تغییری در تعداد سلول‌های ماهواره‌ای مرتبط با الیاف MyHC نوع II مشاهده نشد (۲۱). Wan و همکاران (۲۰۱۴)، تاثیر تمرین ورزشی را در تغییر ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین در قلب انفارکتوس شده بررسی کردند. در پژوهش آن‌ها، موش‌های صحرایی نر هفت هفته‌ای (۱۸۵ تا ۲۰۰ گرم) یک هفته پس از سکته، شروع به تمرینات ورزشی با تردمیل کرده و به مدت ۸ هفته تمرینات را ادامه دادند. بیان ژن MHC α بیشتر و بیان ژن MHC β در گروهی که بعد از انفارکتوس ورزش کردند کمتر از گروهی بود که بعد از انفارکتوس ورزش نکردند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی پس از انفارکتوس قلبی، به طور مفید ایزوفرم‌های MHC را

رشدی^۱ هنگام دوران جنینی و در تارهای عضلانی در حال ترمیم پس از آسیب بیان می‌شود، اما در عضله سالم و بالغ بیان نمی‌شود (۱۶). زنجیره سنگین میوزین جنینی^۲ (eMHC) می‌تواند به عنوان نشانگر رشد عضلانی طی تمرینات ورزشی استفاده نمود.

میوزین و فعالیت ورزشی

به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی می‌تواند موجب تغییراتی در ایزوفرم‌های سنگین میوزین شود. ماتیو^۳ و همکاران (۲۰۰۹) در پژوهشی اثر تمرینات هوازی بر بهبود اندازه و عملکرد کل عضله و میوفیبر در زنان مسن را بررسی کردند. هفت زن مسن (۷۱±۲ سال) برای شرکت در این تحقیق داوطلب شدند. پروتکل تمرینی شامل ۱۲ هفته دوچرخه سواری روی دوچرخه ارگونومتر پس از یک گرم کردن مختصر در بار کاری اولیه بود و حجم کار به تدریج در مراحل ۱ دقیقه‌ای تا زمان خستگی در کل زمان آزمون ۱۰-۱۲ دقیقه‌ای، افزایش یافت. برای تعیین اندازه و خواص انقباضی میوفیبرهای آهسته (MHC I) و سریع (MHC IIa)، ترکیب زنجیره سبک میوزین (MLC) و غلظت پروتئین عضلانی، بیوپسی‌های عضلانی از پهن جانبی به دست آمد. تمرین هوازی باعث افزایش اندازه فیبر MHC I شد، در حالی که اندازه فیبر MHC IIa بدون تغییر بود. اوج قدرت MHC I بعد از تمرین بالا رفت، در حالی که اوج قدرت MHC IIa بدون تغییر بود. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد تمرینات هوازی از طریق بازسازی خواص انقباضی در سطح میوفیبر، علاوه بر هیپرتروفی شدید عضلانی، عملکرد عضلانی را بهبود می‌بخشد. تمرینات هوازی پیشرونده می‌تواند به عنوان یک روش ورزشی مناسب برای مبارزه با سارکوپنیا در جمعیت سالمند در نظر گرفته شود (۱۹). ماتیو و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهش دیگر تاثیر تمرینات ورزشی هوازی در هیپرتروفی عضلات اسکلتی و سازگاری وابسته به سن در عملکرد میوفیبر در مردان جوان و مسن را مورد بررسی قرار دادند. هفت جوان و ۶ مرد مسن داوطلب شدند تا در آن مطالعه شرکت کنند. مداخله تمرین هوازی به صورت یک برنامه ۱۲ هفته‌ای درجه بندی شده برای ارزیابی توان هوازی (VO₂max) اجرا شد. برای تعیین اندازه و خواص انقباضی میوفیبرهای آهسته [زنجیره سنگین میوزین (MHC)

¹ Embryonal and Developmental
² Embryonic Myosin Heavy Chain
³ Matthew
⁴ Myo-nuclei

تغییر داد و عملکرد قلب را بدون تغییر هورمون تیروئید بهبود بخشید (۲۲). ووتاساتیئن^۱ و همکاران (۲۰۱۵) اثر ورزش منظم بر تعدیل ایزوفرم‌های MHC و فعالیت SERCA در موش‌های صحرایی ارکیدکتومی شده را بررسی کردند. موش‌های ۱۰ هفته‌ای ارکیدکتومی شده (ORX) تحت یک برنامه ۹ هفته‌ای دویدن روی تردمیل با شدت متوسط قرار گرفتند که ۱ هفته پس از جراحی شروع شد. ورزش منظم باعث افزایش حساسیت Ca^{2+} میوفیلانت قلبی و فسفوریلاسیون زنجیره سبک ۲ میوزین در موش‌هایی شد که تحت عمل قرار گرفته بودند. ورزش منظم همچنین از تغییر ایزوفرم‌های زنجیره سنگین میوزین (MHC) به سمت MHC نوع II جلوگیری کرد (۲۳). Miller و همکاران (۲۰۱۷)، تاثیر ورزش مقاومتی با شدت متوسط را بر ساختار و عملکرد مولکولی و سلولی عضلات اسکلتی در افراد مسن غیرفعال مبتلا به استئوآرتریت زانو بررسی کردند. آن‌ها ساختار و عملکرد عضلات اسکلتی را از سطح مولکولی تا بافتی در پاسخ به ۱۴ هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط در ۱۷ نمونه، افراد مسن (۷۱±۱ سال) غیرفعال فیزیکی مبتلا به استئوآرتریت زانو اندازه‌گیری کردند. اگرچه تمرین تمرین مقاومتی باعث افزایش سطح مقطع عضله چهار سر ران شد، اما میانگین سطح مقطع تک فیبر در زنجیره سنگین میوزین (MHC) الیاف I و II بدون تغییر بود. نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی با شدت متوسط دارای حداقل اثر برای بهبود آتروفی عضلانی ذاتی و ناهنجاری‌های انقباضی در افراد مسن مبتلا به استئوآرتریت زانو در سطوح سلولی و مولکولی است (۲۴). بت^۳ و همکاران (۲۰۱۸) اثرات تمرینات قدرتی بر بازسازی عضلانی پس از عمل ACL را بررسی کردند. بیوپسی از عضله پخن جانبی از ۳۷ ورزشکار پس از ۱۲ هفته توانبخشی منظم پس از عمل ACL و پس از ۱۲ هفته تمرین بر یک پا، به دست آمد. پس از تمرین، نسبت تعداد الیاف MCH I به MCH_{neo} به طور معنی‌داری بیشتر بود. همچنین افزایش در فیبرهای نوع I آهسته و بدون اثر افزایشی بر فعال‌سازی، تکثیر و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای مشاهده شد (۲۵). آندرس^۴ و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهشی خاموش شدن سریع ژن MHC IIX انسانی پس از انقباضات عضلانی با بار سنگین را بررسی کردند. آزمودنی‌های تمرین نکرده (۵

نفر - سن 24 ± 1 سال) دو دوره تمرین مقاومتی را در دو روز متوالی با یک پا (و پای دیگر به‌عنوان کنترل) انجام دادند. بیوپسی عضلانی در هر دو پا قبل، بلافاصله بعد و ۲۴، ۵۴ و ۹۶ ساعت بعد از ورزش گرفته شد. میزان mRNA ی MHC IIX در فیبر عضلانی پای تمرین شده در طول دوره مطالعه کاهش یافت. در ۹۶ ساعت پس از ورزش، هیچ فیبری mRNA ی MHC IIX را بیان نکرد. در مقابل، تعداد الیاف بیان‌کننده mRNA ی MHC IIA در طول دوره مطالعه افزایش یافت. درصد فیبرهایی که mRNA را برای MHC I بیان می‌کنند در هر زمان در هر دو پا بدون تغییر بود. در پایان نتیجه گرفتند که خاموش شدن سریع ژن MHC IIX انسانی پس از انقباضات عضلانی با بار سنگین حداقل به مدت ۴ روز ادامه دارد (۲۶). Liu و همکاران (۲۰۱۸) تاثیر ورزش هوازی در طول بارداری، بر ظرفیت اکسیداتیو در عضلات اندام عقبی فرزندان موش بررسی کردند. موش‌های ماده در شرایط ورزش ۳۰ روز قبل از جفت‌گیری و در طول بارداری به چرخ دویدن در قفس خود دسترسی داشتند، در حالی که گروه بی‌تحرك قبل از جفت‌گیری و در طول بارداری به چرخ دوندۀ دسترسی نداشتند. نتایج نشان داد در مقایسه با فرزندان موش‌های کم‌تحرك، فرزندان موش‌های تمرین کرده، افزایش بیان پروتئین میوزین زنجیره سنگین نوع I (MHC I) داشتند اما هیچ تغییری در MHC II مشاهده نشد (۲۷). گریس^۵ و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تاثیر ورزش هوازی مادام‌العمر بر عملکرد فیبر تک عضلانی در زنان تمرین کرده پرداختند. مطالعه شامل ۳ گروه بود، افرادی بود که در طول 48 ± 2 سال گذشته ۵ روز در هفته به مدت ۷ ساعت در هفته ورزش کرده‌اند (۷ نفر، 72 ± 2 سال)، افراد مسن سالم غیر ورزشکار (۱۰ نفر، 75 ± 1 سال)، ورزشکاران جوان (۱۰ نفر 25 ± 1 سال). برای بررسی اندازه و عملکرد فیبر تک عضلانی زنجیره سنگین میوزین I (MHC) و IIa (قدرت، سرعت، قدرت) هر آزمودنی، بیوپسی عضله پهن جانبی انجام شد. اندازه فیبر MHC I در هر سه گروه مشابه بود اما اندازه فیبر MHC IIa کاهش یافت. نتایج نشان داد گروهی که مسن و ورزشکار بودند، سازگاری عملکرد انقباضی داشتند که افزایش قدرت فیبر MHC I را نشان داد و قدرت فیبر MHC IIa را از طریق مکانیسم‌های انقباضی

¹ Vutthasathien
² Orchidectomy
³ Bette
⁴ Anderse
⁵ Gries

تمرین مقاومتی باعث افزایش فرکانس فیبر MHC نوع II و کاهش همزمان در فرکانس فیبر MHC نوع I شد. میانگین سطح مقطع تار، تنها در الیاف MHC نوع II به طور قابل توجهی افزایش یافت. تمرین مقاومتی با افزایش فاصله بین سلول‌های، سازگاری‌هایی با عرضه مویرگی به سلول‌های ماهواره‌ای ایجاد کرد. هر دو نوع فیبر کاهش مشابهی را در تراکم چربی داخل عضلانی با تمرین نشان دادند. نتایج نشان دهنده پلاستیسیته هسته ماهیچه ای فیبرهای نوع II در طی یک محرک هیپرتروفیک است (۳۱). در مطالعه دیگری اسد-منش و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تاثیر تمرین مقاومتی و مکمل یاری رسوراترول بر شاخص‌های باززایی عضلانی MyoD و eMHC در موش‌های سوری مبتلا به سرطان کولون CT-26 پرداختند. این مطالعه روی ۲۰ موش سوری انجام شد که به مدت ۶ هفته به تمرین مقاومتی فزاینده پرداختند. نمونه‌ها به ۴ گروه تمرین، مکمل، تمرین و مکمل و کنترل تقسیم شدند. در گروهی که تمرین مقاومتی و مصرف مکمل داشت، افزایش eMHC مشاهده شد. نتایج آن‌ها نشان داد تمرین مقاومتی به همراه مکمل رسوراترول، می‌تواند در بهبود باززایی عضلانی موثر باشد (۳۲). گریگوری^۵ و همکاران (۲۰۲۱) اثر ورزش استقامتی مادام‌العمر را بر ویژگی‌های انقباضی فیبر عضلانی منفرد بررسی کردند. مطالعه شامل ۲۱ نفر مرد مسن (4 ± 74 سال) را با سابقه ورزش استقامتی مادام‌العمر (بیش از ۵۰ سال)، ۱۰ نفر مرد مسن سالم غیر ورزشکار (2 ± 75 سال)، ۱۰ نفر ورزشکار جوان (1 ± 25 سال) بود. به طور متوسط، گروه مسن‌تر تمرین کرده، در طول 6 ± 53 سال گذشته ۵ روز در هفته به مدت ۷ ساعت در هفته ورزش کرده بودند. بیوپسی عضلانی عضله پهن جانبی برای اندازه و عملکرد فیبر زنجیره سنگین میوزین آهسته (MHC I) و سریع (MHC IIa) (قدرت، سرعت، قدرت) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج پژوهش نشان داد که تمرین استقامتی مادام‌العمر به بهبود اندازه و عملکرد فیبر عضلانی کند کمک می‌کند (۳۳).

مختلف (قدرت در مقابل سرعت) حفظ کرده بودند. نتیجه اینکه خواص انقباضی فیبر تک عضلانی مشاهده شده با تمرینات هوازی مادام‌العمر منحصر به فرد است و بینش جدیدی را در مورد پلاستیسیته عضلات اسکلتی ارائه می‌دهد (۲۸). وویگت^۱ و همکاران (۲۰۱۹) تاثیر تمرین مقاومتی را بر قدرت بازکننده زانو در افراد مسن مبتلا به استئوآرتریت زانو بررسی کردند. این گزارش تجزیه و تحلیل اضافی بر روی زیرمجموعه ای از ۷ (۵ مرد، ۲ زن) داوطلب بزرگسال از گروهی از بیماران (۱۷ نفر) است که در یک مطالعه قبلاً منتشر شده است (۲۴). در عرض ۱ تا ۳ هفته پس از بیوپسی، داوطلبان یک برنامه تمرین مقاومتی با شدت متوسط، یک طرفه و پیشرونده ۱۴ هفته‌ای را شروع کردند. نتایج نشان داد که بیان بیشتر مولکول چسبنده سلول عصبی^۲ در الیاف زنجیره سنگین II میوزین با افزایش قدرت عضلانی بیشتر و اندازه فیبر MHC II بیشتر همراه بود (۲۹). اسدمنش و همکاران (۲۰۱۹) تاثیر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بازسازی عضلانی موش‌های BALB-C حامل تومور را مورد بررسی قرار دادند. نمونه مورد مطالعه شامل ۱۰ موش BALB-C (سن: ۶ هفته) بود که تومور CT-26 به آن‌ها پیوند زده شد که به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (۵ سر) و تمرین مقاومتی (۵ سر) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت شش هفته تمرین مقاومتی پیشرونده انجام دادند. eMHC در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت. آن‌ها نتیجه گرفتند که اگرچه تمرین مقاومتی رشد تومور را افزایش نمی‌دهد، اما احتمالاً برخی از عوامل بازسازی عضلانی را در موش‌های سرطانی کاهش می‌دهد و بیان کردند که احتمالاً تمرینات مقاومتی برای بهبود بازسازی عضلانی در بیماران مبتلا به کاشکسی، انتخاب مناسبی نیست (۳۰). مورو^۳ و همکاران (۲۰۲۰) اثر تمرینات ورزشی مقاومتی را بر سازگاری‌های میونکلئ^۴ فیبر عضلانی در بزرگسالان مسن، بررسی کردند. آن‌ها برنامه ورزش مقاومتی پیشرونده ۱۲ هفته‌ای را در ۱۹ نفر [۱۰ مرد و ۹ زن ($4/3 \pm 71/1$ سال)] اجرا کردند. تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی برای تعیین کمیت بیان ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین (MHC)، سطح مقطع، فراوانی سلول‌های ماهواره‌ای، محتوای هسته ماهیچه ای و چگالی قطرات لیپید استفاده شد.

¹ Voigt² Neural cell adhesion molecule (NCAM)³ Moro⁴ myonuclear⁵ Gregory

جدول ۱ - مطالعات تاثیر فعاليت ورزشي بر زنجيره سنگين ميوزين

ردیف	نویسنده	سال	موضوع (پروتکل / جامعه)	نتیجه
۱	Matthew و همکاران	۲۰۰۹	۱۲ هفته دوچرخه سواری روی دوچرخه ارگونومتر / ۷ زن مسن (۷۱±۲ سال)	افزایش اندازه فیبر MHC I و عدم تغییر اندازه فیبر MHC IIa ، افزایش اوج قدرت MHC I و عدم تغییر اوج قدرت MHC IIa
۲	Matthew و همکاران	۲۰۱۲	برنامه ۱۲ هفته ای درجه بندی شده برای ارزیابی توان هوازی / ۷ جوان و ۶ مرد مسن داوطلب	افزایش در اوج قدرت MHC I و MHC IIa
۳	Christopher و همکاران	۲۰۱۴	برنامه ۱۲ هفته ای تمرین هوازی روی دوچرخه ارگونومتر / ۲۳ نفر (۶ مرد و ۱۷ زن) بزرگسالان کم تحرک	افزایش میانگین سطح مقطع در فیبرهای MyHC نوع I و IIa
۴	Wan و همکاران	۲۰۱۴	۸ هفته تمرینات ورزشی با تردمیل / موش های صحرائی نر هفت هفته ای (۱۸۵ تا ۲۰۰ گرم) یک هفته پس از سکت	افزایش بیان ژن MHCα و کاهش بیان ژن MHCβ در گروه تمرین
۵	Vutthasathien و همکاران	۲۰۱۵	برنامه ۹ هفته ای دویدن روی تردمیل با شدت متوسط / موش های ۱۰ هفته ای ارکیدتومی شده	پیشگیری از تغییر ایزوفرم های زنجیره سنگین میوزین (MHC) به سمت MHC نوع II
۶	Miller و همکاران	۲۰۱۷	۱۴ هفته ورزش مقاومتی با شدت متوسط / ۱۷ نمونه، افراد مسن (۷۱±۱ سال) غیر فعال فیزیکی مبتلا به استئوآرتریت زانو	افزایش سطح مقطع عضله چهار سر ران، عدم تغییر میانگین سطح مقطع تک فیبر در زنجیره سنگین میوزین (MHC) الیاف I و IIa
۷	Bette و همکاران	۲۰۱۸	۱۲ هفته تمرینات قدرتی پس از عمل ACL / ۳۷ ورزشکار	افزایش نسبت تعداد الیاف MCH I به MCHneo ، افزایش در فیبرهای نوع I آهسته
۸	Anderse و همکاران	۲۰۱۸	دو دوره تمرین مقاومتی در دو روز متوالی با یک پا / آزمودنی های تمرین نکرده (۵ نفر - سن ۲۴±۱ سال)	کاهش بیان mRNA ی MHC IIx در فیبر عضلانی پای تمرین شده، افزایش mRNA ی MHC IIa
۹	Liu و همکاران	۲۰۱۸	ورزش هوازی / موش های ماده	افزایش بیان پروتئین میوزین زنجیره سنگین نوع I (MHC I)
۱۰	Gries و همکاران	۲۰۱۹	ورزش هوازی مادام العمر / (۷ نفر، ۷۲±۲ سال)	افزایش قدرت فیبر MHC I و حفظ قدرت فیبر MHC IIa
۱۱	Voigt و همکاران	۲۰۱۹	تمرین مقاومتی با شدت متوسط، یک طرفه و پیشرونده ۱۴ هفته ای / ۷ (۵ مرد، ۲ زن) داوطلب بزرگسال	افزایش قدرت عضلانی بیشتر و اندازه فیبر MHC II بیشتر
۱۲	اسدمنش و همکاران	۲۰۱۹	۶ هفته تمرین مقاومتی پیشرونده / ۱۰ موش BALB-C (سن: ۶ هفته) با تومور CT-26	کاهش معنی دار eMHC
۱۳	Moro و همکاران	۲۰۲۰	ورزش مقاومتی پیشرونده ۱۲ هفته ای / ۱۹ نفر [۱۰ مرد و ۹ زن (۴/۳ ± ۷۱/۱ سال)]	پلاستیسیته میونوکلتر فیبرهای نوع II در طی یک محرک هیپرتروفیک
۱۴	اسدمنش و همکاران	۲۰۲۰	۶ هفته تمرین مقاومتی فزاینده و مکمل رسوراترول / ۲۰ موش سوری	افزایش باززایی عضلانی به دنبال افزایش eMHC
۱۵	Gregory و همکاران	۲۰۲۱	ورزش استقامتی مادام العمر / ۲۱ نفر مرد مسن (۴ ± ۷۴ سال)	بهبود اندازه و عملکرد فیبر عضلانی کند

بحث و نتیجه‌گیری

عضله اسکلتی یک بافت هتروژنیک متشکل از انواع فیبر تند و کند است. یکی از ویژگی‌های منحصر به فرد عضلات اسکلتی، ساختار فیبرهای آن است.

علاوه بر این، فیبرهای عضلانی قادر به تنظیم خواص فنوتیپی خود در پاسخ به نیازهای عملکردی متفاوت هستند. تفاوت‌های تدریجی در هزینه انرژی تولید نیرو و تفاوت در پتانسیل‌های فسفوریلاسیون ATP در انواع مختلف تارهای سریع و کند می‌تواند در مبادله ایزوفرم‌های MHC موثر باشد. به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی می‌تواند در تغییر رخ‌مانه تار عضلانی، از طریق مبادله ایزوفرم‌های MHC، موثر واقع شود. بررسی مطالعات نشان داد به دنبال تمرین ورزشی هوازی، افزایش قدر انقباضی و اندازه و سطح مقطع فیبر MHC I و در برخی موارد حفظ تارهای حاوی MHC II رخ می‌دهد. همچنین فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند از تغییر رخ‌مانه تار عضلانی از کند به تند (ناشی از بی‌حرکی) جلوگیری کند. سازوکارهای اثرگذاری تمرین هوازی بر زنجیره سنگین میوزین به طور کامل مشخص نشده است. به نظر می‌رسد یکی از سازوکارهایی که ورزش هوازی از طریق آن بر MHC تاثیر می‌گذارد، تنظیم اپی‌ژنیک ساخت این پروتئین‌ها باشد. این تنظیم برای میوژنز جنبه کلیدی دارد و به احتمال زیاد در تنظیم بیان ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین و شناسایی نوع تار هم نقش مهمی ایفا می‌کند. نشان داده شده است که هیستون استیلازا (HAT) و هیستون داستیلازا (HDAC) که استیله شدن هیستون‌ها را تنظیم می‌کند، در تنظیم اپی-ژنیک دخالت دارند. کیناز فعال شده با کمپلکس کلسیم کالمودالین (CaMK) می‌تواند با فسفوریله کردن هیستون داستیلاز، موجب خروج آن از هسته شود. در ادامه عامل رونویسی فعال شده توسط کلسی‌نورین فسفاتاز (CaN) که NFAT نام دارد، می‌تواند دسته‌های زنجیره سنگین میوزینی را هدف قرار دهد تا بیان ژن‌ها در این دسته را تنظیم کند.

یکی دیگر از ویژگی‌های موثر در تنظیم بیان MHC، تنظیم آن به صورت روشن/خاموش است. به بیان دیگر، تارهای عضلانی تکی، به جز تارهای هیبریدی انتقالی، تقریباً تنها یک ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین را بیان می‌کند و بیان همه ایزوفرم‌های دیگر زنجیره سنگین میوزینی تقریباً به طور

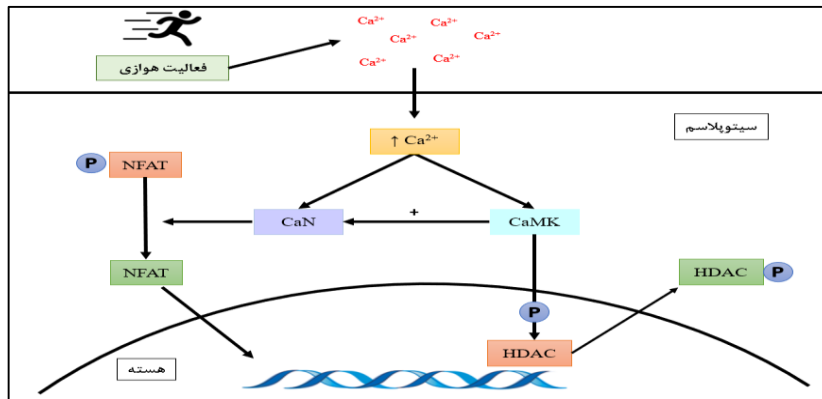
کامل خاموش (غیرفعال) است. پژوهشگران نشان داده‌اند زنجیره سنگین میوزین I β کند، دو میکرو RNA (miRNA) به نام‌های miR208-b و miR-499 را به نام میومیر^۱ در اینترون‌های خود رمزگشایی می‌کند. این دو میومیر عامل رونویسی به نام Sox6 را مهار می‌کنند. Sox6 مانع از بیان ژن‌های کند می‌شود و مستقیم یا غیر مستقیم، ژن‌های تند را تنظیم افزایشی می‌کند.

با توجه به نتایج متناقضی که به آنها اشاره شد به نظر می‌رسد ورزش مقاومتی یک پاسخ بیوشیمیایی چند وجهی را آغاز می‌کند که به تنظیم ترجمه mRNA منجر می‌شود. پروتئین‌های سیگنال‌دهنده در مسیر Akt/mTOR بیان mRNA ی MHC به دنبال یک پروتکل تمرین مقاومتی تنظیم می‌کند. فسفوریلاسیون ناشی از ورزش p70S6k در الیاف نوع II به طور قابل توجهی بیشتر از الیاف نوع I است. p70S6k می‌تواند با تنظیم عوامل رونویسی پروتئین‌ها بر سنتز و تولید پروتئین‌هایی نظیر MHC اثر گذار باشد. همچنین نشان داده شده است که فسفوریلاسیون mTOR ناشی از ورزش مختص الیافی است که ایزوفرم MHC IIA را در موش‌ها بیان می‌کنند (۳۴). بنابراین افزایش بیان ژن زنجیره سنگین میوزین را می‌توان به عملکرد mTOR نسبت داد.

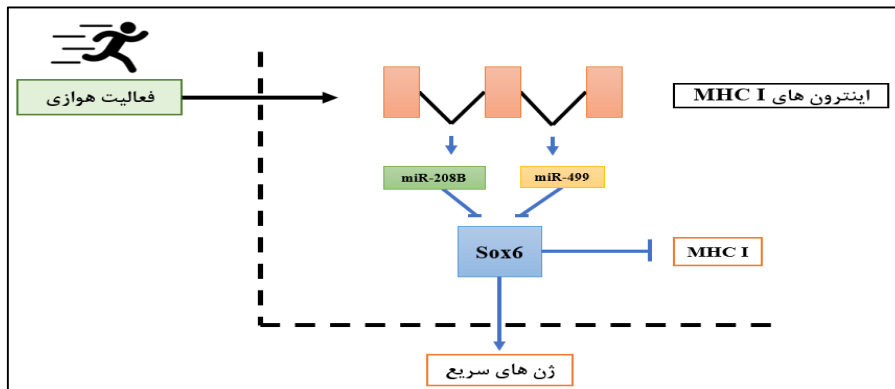
با این حال برخی دیگر از مطالعات مرتبط با ورزش مقاومتی نیز نتوانستند تغییری زنجیره سنگین میوزینی نشان دهند. پروتکل‌های تمرینی متفاوت، حجم نمونه‌ها و جامعه آزمودنی‌ها (اعم از مسن، جوان، نمونه‌های حیوانی) می‌توانند عوامل موثر در گزارش‌های متناقض باشند. با این حال، به نظر می‌رسد تحقیقات آینده بیشتری مورد نیاز است.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که فعالیت ورزشی از طریق مکانیزم‌های متعددی می‌تواند موجب تغییر در ایزوفرم‌های MHC و به دنبال آن تغییر در فنوتیپ تار عضلانی شود. همچنین فعالیت ورزشی می‌تواند با جلوگیری از تغییر ایزوفرم‌های نوع I به II (ناشی از بی‌حرکی) و حتی تنظیم مثبت ایزوفرم‌هایی مانند eMHC، مانع از کاهش قدرت عضلانی شود و بهبود و سلامت تار عضلانی را به همراه داشته باشد. انجام مطالعات بیشتر در زمینه مکانیزم‌های اثر ورزش می‌تواند گامی در راستای درک بهتر اثر فعالیت ورزشی بر انواع ایزوفرم‌های MHC باشد.

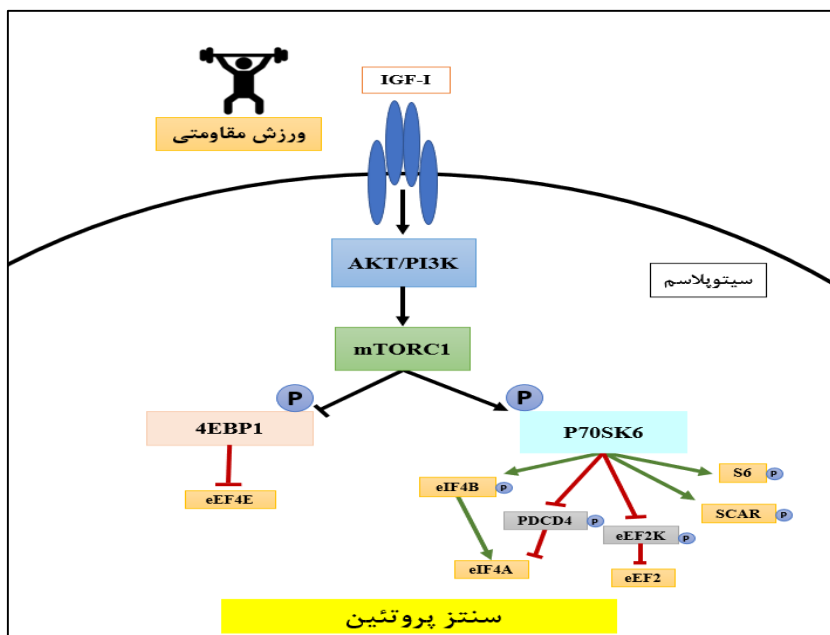
¹ Myo-miR



شکل ۷ - تأثیر فعالیت هوازی بر تنظیم رونویسی ژن MHC



شکل ۸ - فعالیت هوازی و میومیرها



شکل ۹ - ورزش مقاومتی و فعال سازی مسیر سنتز پروتئین وابسته به mTOR

منابع

- 1 - Geeves MA. Review: The ATPase mechanism of myosin and actomyosin. *Biopolymers*. 2016;105(8):483-91.
- 2 - Kühn S, Mannherz HG. Actin: Structure, Function, Dynamics, and Interactions with Bacterial Toxins. *Current topics in microbiology and immunology*. 2017.۳۴-۳۹۹:۱;
- 3 - Dominguez R, Holmes KC. Actin structure and function. *Annual review of biophysics*. 2011;40:169-86.
- 4 - Ulferts S, Prajapati B, Grosse R, Vartiainen MK. Emerging Properties and Functions of Actin and Actin Filaments Inside the Nucleus. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2021;13.(۳)
- 5 - Elzinga M, Collins JH, Kuehl WM, Adelstein RS. Complete amino-acid sequence of actin of rabbit skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(9):2687-91.
- 6 - Skruker K, Read TA, Vitriol EA. Reconsidering an active role for G-actin in cytoskeletal regulation. *Journal of cell science*. 2018;131.(۱)
- 7 - Oda T, Iwasa M, Aihara T, Maéda Y, Narita A. The nature of the globular- to fibrous-actin transition. *Nature*. 2009;457(7228):441-5.
- 8 - Muñoz Lasso D, Romá M, Pallardó F, González-Cabo P. Much More Than a Scaffold: Cytoskeletal Proteins in Neurological Disorders. *Cells*. 2020;9:358.
- 9 - Lim GB. Sensitivity of troponins for diagnosis and risk prediction. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(8):441.-
- 10 - Gillis TE ,Marshall CR, Tibbits GF. Functional and evolutionary relationships of troponin C. *Physiological genomics*. 2007;32(1):16-27.
- 11 - Chaikhouni A, Al-Zaim H. Troponin I Levels after coronary bypass operations in Aleppo, Syria. *Heart Views*. 2007;8(1):6-9.
- 12 - McMahon TA. *Muscles, Reflexes, and Locomotion*. 1984:354.
- 13 - Sweeney HL, Houdusse A, Robert-Paganin J. Myosin Structures. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1239:7-19.
- 14 - Yadav S, Szczesna-Cordary D. Pseudophosphorylation of cardiac myosin regulatory light chain: a promising new tool for treatment of cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2017;9(1):57-64.
- 15 - A.H. SKNBVS. Control of Myosin motor activity and Actin filament translation by alteration of Assay Reducing Potential. Marshall University ,Huntington, WV. 2009.
- 16 - Wackerhage H. *Molecular Exercise Physiology*. 2014.
- 17 - Walklate J, Ujfalusi Z, Geeves MA. Myosin isoforms and the mechanochemical cross-bridge cycle. *The Journal of experimental biology*. 2016;219(Pt 2):168-74.
- 18 - Pette D, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microscopy research and technique*. 2000;50(6):500-9.
- 19 - Harber MP, Konopka AR, Douglass MD, Minchev K, Kaminsky LA, Trappe TA, et al. Aerobic exercise training improves whole muscle and single myofiber size and function in older women. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009;297(5):R1452-9.
- 20 - Harber MP, Konopka AR, Udem MK, Hinkley JM, Minchev K, Kaminsky LA, et al. Aerobic exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2012;113(9):1495-504.
- 21 - Fry CS, Noehren B, Mula J, Ubele MF, Westgate PM, Kern PA, et al. Fibre type-specific satellite cell response to aerobic training in sedentary adults. *The Journal of physiology*. 2014;592(12):2625-35.
- 22 - Wan W, Xu X, Zhao W, Garza MA, Zhang JQ. Exercise training induced myosin heavy chain isoform alteration in the infarcted heart. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(2):226-32.
- 23 - Vutthasathien P, Wattanapernpool J. Regular exercise improves cardiac contractile activation by modulating MHC isoforms and SERCA activity in orchidectomized rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2015;119(7):831-9.

- 24 - Miller MS, Callahan DM, Tourville TW, Slauterbeck JR, Kaplan A, Fiske BR, et al. Moderate-intensity resistance exercise alters skeletal muscle molecular and cellular structure and function in inactive older adults with knee osteoarthritis. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2017;122(4):775-87.
- 25 - Friedmann-Bette B, Profit F, Gwechenberger T, Weiberg N, Parstorfer M, Weber MA, et al. Strength Training Effects on Muscular Regeneration after ACL Reconstruction. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018; 50(6):1152-61.
- 26 - Andersen J, Gruschy-Knudsen T. Rapid switch-off of the human myosin heavy chain IIX gene after heavy load muscle contractions is sustained for at least four days. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018;28(2):371-80.
- 27 - Liu J, Lee I, Feng H-Z, Galen SS, Hüttemann PP, Perkins GA, et al. Aerobic exercise preconception and during pregnancy enhances oxidative capacity in the hindlimb muscles of mice offspring. *Journal of strength and conditioning research*. 2018;32(5):1391.
- 28 - Gries KJ, Minchev K, Raue U, Grosicki GJ, Begue G, Finch WH, et al. Single-muscle fiber contractile properties in lifelong aerobic exercising women. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2019;127(6):1710-9.
- 29 - Voigt TB, Tourville TW, Falcone MJ, Slauterbeck JR, Beynon BD, Toth MJ. Resistance training-induced gains in knee extensor strength are related to increased neural cell adhesion molecule expression in older adults with knee osteoarthritis. *BMC research notes*. 2019;12(1):595.
- 30 - Asadmanesh E, Koushkie Jahromi M, DARYANOOSH F, Neamati j, MOJTAHEDI Z. The Effect of Six Week Resistance Training on Muscle Regeneration in Tumor-Bearing BALB-C Mice. *JOURNAL OF FASA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES*. 2019;9(3 #f001268).-:
- 31 - Moro T, Brightwell CR, Volpi E, Rasmussen BB, Fry CS. Resistance exercise training promotes fiber type-specific myonuclear adaptations in older adults. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md: 1985). 2020, 128(4): 795-804.
- 32 - Asadmanesh E, Koushkie Jahromi M, SAMADI M, DARYANOOSH F, Neamati J. Effect of resistance training and Resveratrol supplementation on muscle regeneration of MyoD and eMHC in CT-26 colon cancer mice. *JOURNAL OF GORGAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES*. 2020;22(2 (74) #AG0058).-:
- 33 - Grosicki GJ, Gries KJ, Minchev K, Raue U, Chambers TL, Begue G, et al. Single muscle fibre contractile characteristics with lifelong endurance exercise. *The Journal of physiology*. 2021;599(14):3549-65.
- 34 - Gonzalez AM, Hoffman JR, Townsend JR, Jajtner AR, Wells AJ, Beyer KS, et al. Association between myosin heavy chain protein isoforms and intramuscular anabolic signaling following resistance exercise in trained men. *Physiological reports*. 2015;3(1):e12268.

مروری بر بیماری صرع و همه‌گیرشناسی آن

رضا مقدسی* و احمد علی معاضدی

اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی،

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: ghr.moghaddasi@gmail.com

چکیده

صرع یک بیماری مزمن غیرواگیر عصبی است که حدود ۷۰ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند. مشخصه آن تشنج‌های مکرر است، که دوره‌های کوتاهی از حرکات غیرارادی در بخشی از بدن (جزئی) یا کل بدن را (به صورت عمومی) درگیر می‌کند و گاهی اوقات با از دست دادن هوشیاری همراه است. تقریباً ۸۰٪ افراد مبتلا به صرع در کشورهایی با درآمد کم و متوسط زندگی می‌کنند. تخمین زده می‌شود که در صورت تشخیص و درمان صحیح، تا ۷۰ درصد از افراد مبتلا به صرع می‌توانند بدون تشنج زندگی کنند. خطر مرگ زودرس در افراد مبتلا به صرع تا سه برابر بیشتر از افراد عادی است. سه چهارم افراد مبتلا به صرع که در کشورهای کم‌درآمد زندگی می‌کنند، درمان مورد نیاز را دریافت نمی‌کنند. در بسیاری از نقاط جهان، مبتلایان به صرع و خانواده‌ها هایشان از انگ و تبعیض رنج می‌برند. با توجه به افزایش آمار صرع در ایران و جهان و مشکلات فرهنگی و اجتماعی افراد مبتلا به صرع، لزوم اطلاع‌رسانی و فرهنگ‌سازی درباره واقعیت این بیماری احساس می‌شود. در این مقاله، ابتدا ضمن تعریف صرع و تشنج، تاریخچه و اهمیت بیماری مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس، علل صرع، انواع بیماری و عوارض اجتماعی آن معرفی می‌شوند. سرانجام، روش‌های درمان صرع و اپیدمیولوژی آن به صورت خلاصه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

کلیدواژگان: تشنج، صرع، همه‌گیرشناسی صرع

مقدمه

فعالیت نورونی هم‌زمان و فوق‌العاده غیرطبیعی در مغز است. به عبارت دیگر، تشنج رویدادی محدود و مختل‌کننده عملکرد مغز است که در نتیجه تخلیه غیرطبیعی نورون‌ها روی می‌دهد. فعالیت غیرطبیعی مغز بسته به نحوه توزیع انرژی تخلیه شده، تظاهرات گوناگونی دارد: از فعالیت تشنجی تا تظاهرات بالینی که به سهولت قابل تشخیص نیستند (۳).

معنای واژه صرع متفاوت از واژه تشنج است. صرع وضعیتی است که فرد دچار تشنج‌های مکرر ناشی از نوعی فرآیند زمینه‌ای مزمن می‌شود. بنابراین، افراد مبتلا به تشنج‌های منفرد یا تشنج‌های راجعه قابل اصلاح یا پیشگیری، مبتلا به صرع به حساب نمی‌آیند (۳). از نظر بنیاد صرع (Epilepsy Foundation)، صرع نوعی نشانگان است که حداقل دو تشنج غیرقابل تشخیص در بیش از ۲۴ ساعت داشته باشد (۴). بر اساس تعریف "اتحادیه جهانی مقابله با صرع" (International League Against Epilepsy, ILAE) در سال ۲۰۱۴ این بیماری دارای مشخصات زیر است:

الف. نمایش دو حمله تشنجی غیرقابل تحریک در بیش از یک شبانه‌روز. و ب. بروز یک تشنج غیرقابل تحریک و احتمال بروز

بیماری صرع یکی از مهم‌ترین بیماری‌های تباہ‌کننده عصبی (Neurodegenerative) در دنیاست که به دنبال اختلال در انتقال پیام‌های عصبی بین سلول‌های مغز به وجود می‌آید. این بیماری تمام گروه‌های سنی را درگیر می‌کند. صرع، یک حالت و وضعیت است و نه یک بیماری عفونی یا مسری و در صورت عدم درمان، مشکلات زیادی برای بیماران به وجود می‌آورد (۱). بیماری صرع بعد از سکته مغزی شایع‌ترین بیماری عصبی در جهان است (۲). صرع بیش از آنکه بر یک بیماری واحد دلالت داشته باشد به نوعی پدیده بالینی اشاره می‌کند، زیرا اشکال و علل بی‌شماری برای صرع وجود دارند. به طور کلی، صرع یک بیماری مزمن با مجموعه‌ای از علائم ناهمگون است که مشخصه مهم آن حملات تشنجی عودکننده است. میزان بروز و شیوع صرع در مناطق مختلف جهان متفاوت است. به طور کلی، در حدود ۵ تا ۳۰ در هر ۱۰۰۰۰ نفر از مردم جهان با این بیماری و عوارض آن دست به‌گیریانند (۳).

تعریف صرع

تشنج (Seizure) (از واژه Sacire به معنی در اختیار گرفتن مالکیت چیزی) یا حمله عصبی، رویدادی حمله‌ای، ناشی از

و روان‌پریشی هستند. این خطر بسته به عوامل متعدد مانند شدت تشنج، سن بیمار و سابقه شخصی و خانوادگی ابتلا به اختلالات روانپزشکی بسیار متغیر است. افسردگی و خودکشی در بیش از ۲۰ درصد افراد مبتلا دیده می‌شود (۳). در حدود ۱/۷ درصد بیماران صرعی دچار "مرگ ناگهانی بدون علت مشخص" (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) می‌شوند و سن شایع آن ۱۵ تا ۴۴ سالگی است (۷). لذا اکثر افراد مبتلا به صرع، دچار مشکلاتی نظیر انزوا، محرومیت و افسردگی می‌شوند (۳).

درمان صرع

بیش از ۳۰٪ بیماران مبتلا به صرع موضعی، به داروهای ضدصرع، مقاوم هستند. بنابراین ضرورت روش‌های درمانی جدید و موثرتر، بیش از پیش احساس می‌شود (۸، ۲۰). تولید داروهای نسل جدید، استفاده ترکیبی داروها (Polytherapy) و تحریک عمقی مغز (Deep Brain Stimulation (DBS)) از جمله راهکارهای اصلی اند (۹-۱۱). درمان صرع نیز طولانی مدت است و نیاز به عزم جدی دارد. بنابراین ضمن آموزش افراد مبتلا به صرع، آشنائی با استفاده از روش‌های درمانی نوین ضروری به نظر می‌رسد. در ایران حدود ۲۵۰ هزار مورد از بیماران مصروع نسبت به درمان مقاوم هستند (۷، ۱۰).

برای مدت طولانی تصور می‌شد که می‌توان با دسترسی به یک داروی ضدتشنج (Antiepileptic) تمام انواع تشنج را درمان کرد، اما علل تشنج بسیار متنوع و مشتمل بر عوامل ژنتیکی، نقایص مادرزادی، عفونت‌ها، تروما، نئوپلاسم (در عامیانه، تومور) و بیماری‌های دژنراتیو (تباہ کننده) می‌باشد و تا به حال، داروها کمتر به صورت اختصاصی برای هر یک از علل فوق اثر می‌کنند. در عین حال، داروهای کنونی نسبت به انواع تشنج، تا حدی اختصاصی‌اند. درمان‌های دارویی در یک‌سوم بیماران باعث مقاومت دارویی می‌شوند (۲). لذا، محققین به دنبال داروهایی هستند که دارای یکی از سه سازوکار زیر باشند:

۱) تقویت جریان‌های مهار کننده (گابا‌ترژیک؛ ۲) کاهش جریان‌های تحریکی، معمولاً گلوتامینرژیک؛ و ۳) تعدیل جریان‌های یونی. اثرات پیش‌سیناپسی آزادسازی ناقل بسیار مهم است و برخی از اهداف مولکولی نیز برای آن شناسائی شده‌اند. با توجه به این که داروهای ضدتشنج موجود بیشتر

تشنج‌های راجعه‌ی عمومی مشابه، بعد از دو تشنج غیرقابل تحریک، در طی ده سال بعدی (۵).

تاریخچه بیماری صرع

در دوران باستان، بیماری صرع را حالتی روحی می‌دانستند. در بین‌النهرین اعتقاد به اثر الهه ماه و جن‌گیری در بروز صرع داشتند و آن را "آفت دیو" می‌پنداشتند. در متون پزشکی بابلی حضور ارواح خبیث را علت بیماری می‌دانستند و برای درمان آن از روش‌های روحانی استفاده می‌کردند. در یونان باستان صرع را "بیماری مقدس" می‌نامیدند و آن را مرتبط با تسخیر روح، جن و پدیده‌های ماوراءالطبیعه (فرا سرشت) می‌دانستند. بقراط منشا روحانی بیماری را رد کرد و علت آن را در مغز می‌دانست و به جای واژه بیماری مقدس از واژه "بیماری بزرگ" (Grand Mal) استفاده می‌کرد (۶). بنابراین اسامی مختلفی که برای صرع لحاظ شده است، از طبیعت ناشناخته و پیچیده بیماری ناشی می‌شود.

به دلیل اهمیت این بیماری و به منظور افزایش آگاهی مردم، ۲۸ مارس (روز بنفش) به عنوان "روز جهانی صرع" و "کمپین بیرون از سایه" نامگذاری شده است.

عوارض اجتماعی بیماری صرع

افراد مبتلا به صرع از مشکلات مختلف اجتماعی رنج می‌برند. بزرگ‌ترین مشکل اشخاص مبتلا، نگرش منفی دیگران نسبت به آنها است. عدم اطلاع درست درباره بیماری و آمیختگی آن با خرافات، سبب بروز مشکلات متعددی مانند شرمساری اجتماعی، بدنامی ناشی از بیماری، طرد از اجتماع، مشکلات استخدام و افت تحصیلی می‌شود. بنابراین بسیاری از بیماران مبتلا به صرع دچار ترس، از جمله ترس از عقب‌ماندگی ذهنی و ترس از مرگ در ضمن حمله تشنجی می‌شوند. بسیاری از بیماران صرعی، با مشکلات جدی در یافتن شغل یا حفظ شغل خود روبه‌رو هستند. از دست دادن صلاحیت رانندگی، یکی از پیامدهای منفی صرع در اجتماع است. از نظر فرهنگی نیز افراد مختلف فرزندان خود را از ازدواج با افراد مبتلا به صرع منع می‌کنند (۷).

بیماران صرعی با نوعی انگ و بحران فرهنگی درگیر می‌باشند. هر چند که، میزان این انگ در جوامعی که برنامه‌های آموزش سلامت کارآمدی دارند، به آهستگی در حال کاهش است. بیماران مبتلا به صرع در معرض خطر ابتلا به انواع گوناگونی از مشکلات روانپزشکی مانند افسردگی، اضطراب

تا سال ۱۹۹۰ تقریباً شانزده داروی ضد تشنج در دسترس بود که از این تعداد، سیزده داروی ضد تشنج از نظر شباهت شیمیایی در پنج گروه طبقه‌بندی شده بودند. این گروه‌ها عبارتند از: بابتورات‌ها، هیدانتوئین‌ها، اکسازولیدین‌دیون‌ها، سوکسینامیدها و استیل‌اوره‌ها. این داروها یک حلقه مشترک ناهمگون دارند که انواع مختلفی از استخلاف‌ها می‌توانند بر روی آن قرار گیرند. بسیاری از این داروها حلالیت اندکی دارند ولی جذب آنها مناسب است و اغلب به پروتئین‌های پلاسما اتصال پیدا نمی‌کنند. داروهای ضد تشنج اکثراً با مکانیسم‌های کبدی از گردش خون پاک می‌شوند. بسیاری از آنها به متابولیت‌های فعال تبدیل شده که توسط کبد پاک می‌شوند. کلیرانس پلاسمائی اینها نسبتاً پایین می‌باشد و لذا داروهای ضد تشنج، دارای اثر طولانی یا متوسط می‌باشند (۲).

در دهه‌های گذشته فعالیت قابل توجهی در زمینه درمان دارویی صرع شروع شده است؛ که شامل چند داروی جدید ضد صرع و بهبود فرمولاسیون داروهای قدیمی می‌باشد. با این وجود، بیش از یک سوم بیماران مصروع، نسبت به درمان‌های دارویی مقاوم می‌باشند. بنابراین، سه هدف مهم درباره صرع تعریف شده است: درک بهتر سازوکارهای پایه-ای فرایندهای ایجادکننده صرع؛ توسعه دانش سازوکارهای بیولوژیکی مقاومت دارویی، که باعث تولید داروهای جدید برای معکوس کردن یا پیشگیری از مقاومت می‌شود و توسعه درمان‌های تغییردهنده بیماری و بازدارنده پیشرفت صرع (۱۵، ۱۶).

همه‌گیرشناسی صرع

اپیدمیولوژی صرع در کشورها و مناطق مختلف، متنوع است. به طور کلی، شیوع مادام‌العمر صرع در کشورهای پیشرفته بین ۳/۵-۱۰/۷ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر است. ولی، در آسیا، جنوب صحرای آفریقا و آمریکای لاتین از ۷۴/۴-۹/۴ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر متغیر است. علاوه بر این، شیوع مدت صرع در مناطق روستایی بیشتر از مراکز شهری است (۱۷). بیماری صرع از جمله بیماری‌هایی است که مطالعات گسترده‌ای پیرامون همه‌گیرشناسی (Epidemiology)، تشخیص و همچنین درمان آن در سطح جهان صورت گرفته است. مطالعات همه‌گیرشناسی (اپیدمیولوژیک) صرع از نظر بررسی میزان بروز، شیوع بیماری، توزیع سنی، رابطه آن با

تسکین‌بخش هستند نه درمان‌کننده، لذا ضرورت یافتن روش‌های درمانی جایگزین بیشتر احساس می‌شود (۲).

درمان بیمار مبتلا به اختلال تشنجی تقریباً همواره چند وجهی بوده، شامل موارد زیر است: درمان وضعیت‌های زمینه‌ای ایجادکننده تشنج، پرهیز از عوامل برانگیزاننده، مهار تشنج راجعه، از طریق درمان پیشگیرانه با داروهای ضد صرع یا جراحی و پرداختن به انواع مسائل روان‌شناختی و اجتماعی. با توجه به علل و انواع متفاوت و پرشمار تشنج و نیز تفاوت‌های موجود در اثربخشی و سمیت داروهای ضد صرع برای هر بیمار، طرح‌های درمانی باید برای هر بیمار به طور جداگانه تدوین شوند (۳، ۱۱).

برخی از بیماران قادر به تشخیص شرایط خاص ایجادکننده تشنج هستند: بیمارانی که به دنبال محرومیت از خواب دچار تشنج می‌شوند باید برنامه‌ای طبیعی برای خواب داشته باشند. بیمارانی در نتیجه مصرف الکل دچار تشنج می‌شوند باید عادت مصرف الکل را اصلاح کنند. در موارد نادری تشنج در اثر محرک‌هایی کاملاً اختصاصی مانند مانیتور بازی‌های ویدئویی یا موسیقی با صدای فردی خاص (صرع رفلکسی) شروع می‌شود. چون در اغلب موارد بین استرس و تشنج ارتباط وجود دارد. بنابراین ورزش، مراقبه و مشاوره مفید می‌باشند (۳، ۱۱).

امروزه، مطالعات وسیعی در زمینه درمان صرع از طریق طب سنتی و استفاده از گیاهان دارویی در جریان می‌باشد. امید می‌رود با استفاده از تجارب طب سنتی به ساخت داروهای با منشأ طبیعی برای درمان صرع دست پیدا کنیم (۱۲، ۱۳).

پژوهشگران دانشگاه کالیفرنیا، نوعی دستگاه ضربان‌ساز مغزی به نام WAND (Wireless Artifact-free Neuromodulation Device) طراحی کرده‌اند که می‌تواند امواج مغزی را تحلیل و با ارسال جریان‌های الکتریکی ویژه-ای مانع حمله‌های تشنجی در افراد مبتلا به صرع شود. همچنین، امکان ارسال داده‌های تشنج نیز به پزشک وجود دارد. بنابراین، هزینه‌های درمان صرع را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. این دستگاه، نوعی تراشه مغزی بسیار ظریف است که در مغز نصب می‌شود و سبب ایجاد اختلال در عملکرد بدن و واکنش سیستم ایمنی نمی‌شود. این دستگاه برای بیماران مبتلا به پارکینسون نیز استفاده خواهد شد (۱۴).

بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک Sing و Trevick در سال ۲۰۱۶ در حدود ۹۰ درصد از ۷۰ میلیون بیمار صرعی در کل جهان در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند. به علاوه، هر سال ۲/۴ میلیون نفر در کل جهان به این آمار افزوده می‌شود. از طرفی، بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی فراوانی افراد مبتلا به صرع در کشورهای توسعه‌یافته ۱۰-۴ نفر در ۱۰۰۰۰ نفر است. در حالی که این آمار در کشورهای در حال توسعه ۵۷-۱۴ نفر در ۱۰۰۰۰ نفر است. با وجود اختلاف در روش‌های اندازه‌گیری در کشورهای مختلف، فراوانی بیماری‌های عفونی مانند نوروسیستی سرکوزیس (Neurocysticercosis, NCC) (عفونت مغزی ناشی از خوردن گوشت خوک آلوده به کرم نواری تنیای مسلح) باعث افزایش فراوانی صرع می‌شود. همچنین، در حالی که در کشورهای توسعه‌یافته بیماری صرع بیشتر در کودکان و افراد مسن مشاهده می‌شود؛ در کشورهای در حال توسعه، بیشترین فراوانی صرع مربوط به دوران بزرگسالی است (۵). در مطالعه دیگری Espinosa-Jovel و همکارانش به این نتیجه رسیدند که در حدود ۸۰ درصد از بیماران صرعی در کشورهای با درآمد کم و متوسط زندگی می‌کنند. این آمار با میزان بالای ترومای سر، آسیب‌های پیش از تولد و عفونت‌های بالای دستگاه عصبی مرکزی در این کشورها ارتباط دارد (۴). (شکل ۱).

با وجود کاهش بار بیماری از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۶، صرع هنوز هم یکی از علل مهم معلولیت و مرگ و میر در جهان است. در سال ۲۰۱۶، ۴۵/۹ میلیون بیمار در جهان مبتلا به صرع فعال بودند. از این بیماران، ۲۴ میلیون نفر صرع ایدیوپاتیک فعال داشتند. شیوع صرع فعال با افزایش سن، با افزایش چشمگیر در ۹-۵ سالگی و در سنین بالاتر از ۸۰ سالگی مشاهده می‌شود (۱۵).

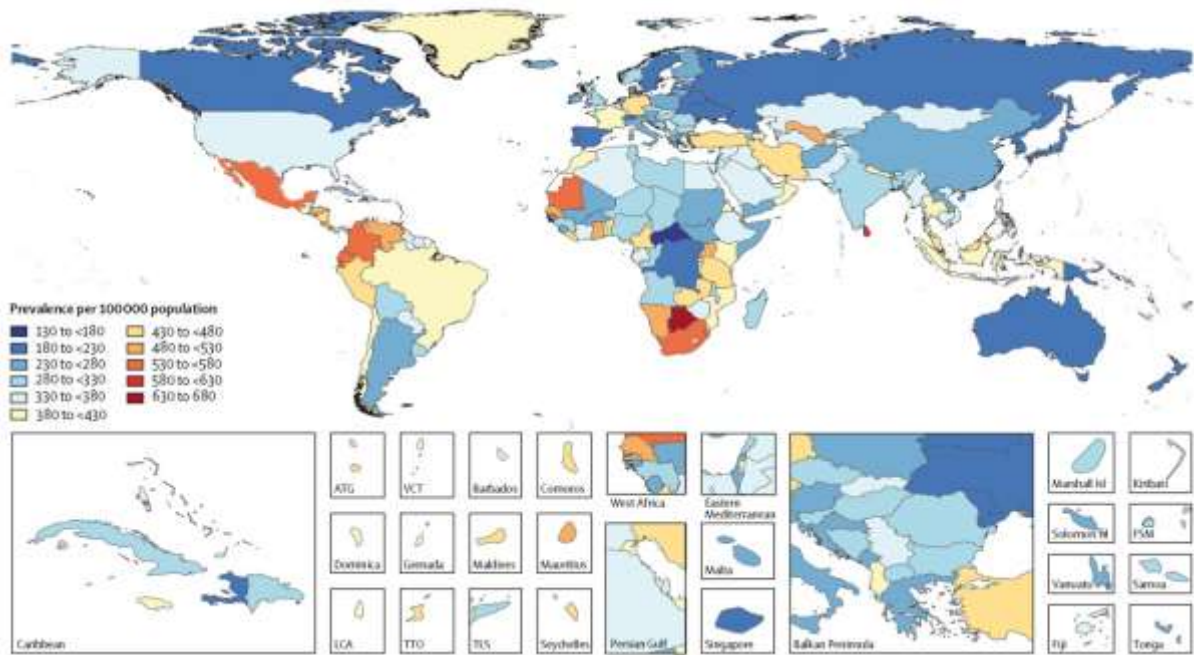
از نظر رابطه میزان بروز این بیماری و سن مریض نیز آمارهای متفاوتی وجود دارد. در یکی از تحقیقات انجام گرفته، این میزان در ده سال اول زندگی بخصوص در یک سال اول بیشتر بوده است. دهه دوم زندگی نیز از نظر فراوانی در مرتبه دوم قرار دارد. ولی بعد از آن با گذشت سن فراوانی بیماری کاهش می‌یابد و مجدداً در سنین ۶۰ سال به بالا یک افزایش مختصر مشاهده گردیده است (۷).

وراثت، انواع مختلف آن و روش‌های درمان در جوامع مختلف دارای اهمیت ویژه‌ای است (۷).

طبق تحقیقات انجام شده بیش از ۷۰ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا هستند که از این تعداد یک سوم آنان با وجود دریافت درمان‌های دارویی مختلف دچار تشنج‌های غیر قابل کنترل می‌شوند (۱۸). احتمال ابتلا به صرع در همه افراد وجود دارد. اما، این مشکل بیشتر در کودکان (۳ تا ۶ سال) و افراد مسن بالای ۵۵ سال دیده می‌شود. همچنین به طور نامحسوسی در مردان بیشتر از زنان به وقوع می‌پیوندد. با وجود این که، درمان قطعی مشخصی برای این بیماری وجود ندارد. اما، به کمک دارو و سایر راهکارها می‌توان آن را کنترل کرد (۸).

امروزه، ثابت شده است که فراوانی بیماری‌های تبااهی عصبی (Neurodegenerative Diseases) با افزایش امید به زندگی یا سن افراد در جوامع انسانی زیاد می‌شود. بنابراین با در نظر گرفتن افزایش فرایند پیری در جمعیت جهان، شیوع بیماری‌های تحلیل عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون، فراوانی بیماری صرع در سال‌های آینده افزایش می‌یابد (۱۹).

مطالعات مختلف آمار متفاوتی از میزان شیوع صرع در کشورهای مختلف جهان گزارش می‌کنند. ولی به طور کلی، فراوانی بیماری صرع در کشورهای توسعه نیافته نسبت به کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به شکل قابل توجهی بیشتر است. میزان ابتلای جهانی به صرع در کشورهای پیشرفته ۶ تا ۷ مورد به ازای هر ده هزار نفر و در کشورهای در حال توسعه ۴۹ مورد به ازای هر ده هزار نفر است. اگرچه با درمان استاندارد در ۸۰٪ موارد می‌توان حملات تشنجی را کنترل کرد، ولی میلیون‌ها نفر در جهان، صرع کنترل نشده دارند (۷). بر اساس مطالعه دیگری، میزان شیوع این بیماری در کشورهای زیر صحرای بزرگ آفریقا دو تا سه برابر کشورهای صنعتی غیرگرمسیری گزارش شده است. میزان شیوع این بیماری در کشورهای پیشرفته ۴ تا ۱۰ مورد در هر ده هزار نفر و در کشورهای در حال توسعه ۵۷ مورد در هر ده هزار نفر می‌باشد. تعداد افرادی که در حال حاضر مبتلا به تشنج فعال (Active seizures) هستند حدود ۱۰-۵ نفر در ۱۰۰۰ نفر است. تشنج فعال یعنی فرد در پنج سال گذشته حداقل یک بار دچار حمله شده باشد (۱۷).



شکل ۱ - شیوع بیماری صرع ایدیوپاتیک بر اساس سن برای هر ۱۰۰۰۰۰ در هر دو جنس (۱۵)

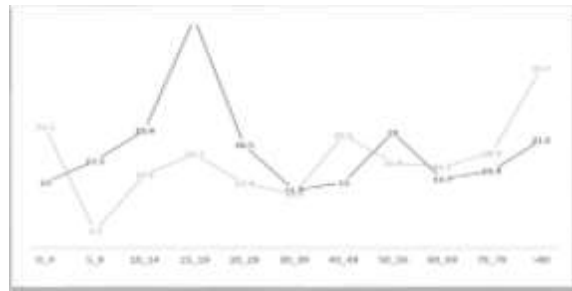
ایران و علل ایجاد کننده آن، شیوع صرع در مناطق مرکزی، شمالی و شرقی ایران ۵٪ بوده است. بیماری‌های جسمی و وراثت به ترتیب با درصد ۳۹ و ۲۶ درصد از عوامل خطر شایع صرع بودند. همچنین به نظر می‌رسد بیماری‌های جسمی مهم‌ترین عامل خطر در ایجاد صرع را تشکیل می‌دهند (۲۰). (شکل ۲).

بنابراین بر اساس مطالعات Beghi (۲۱) به طور کلی شیوع صرع فعال در کشورهای کم درآمد و متوسط، بیشتر از کشورهای پردرآمد و توسعه یافته است. بر اساس این مطالعه آمار بیماری در کشورهای فقیر و در حال توسعه نسبت به کشورهای توسعه یافته به ترتیب ۸/۷۵ در مقابل ۵/۱۸ نفر در هر ۱۰۰۰ نفر است.

بنابراین به نظر می‌رسد، عوامل اقتصادی-اجتماعی نقش تعیین‌کننده‌ای در شیوع صرع فعال دارند (۱۷، ۲۱). در تأیید این فرضیه Ngugi و همکارانش نیز نشان داده‌اند که نه تنها شیوع صرع فعال در کشورهای در حال توسعه نسبت به کشورهای پیشرفته شیوع بیشتری دارد، بلکه در مناطق روستایی کشورهای در حال توسعه نیز در مقایسه با مناطق شهری همان کشورها شیوع صرع بیشتر است (۲۲).

تعداد مبتلایان به این بیماری در ایران از متوسط جهانی بالاتر است، به طوری که در حدود ۷۰۰ هزار نفر بیمار صرعی در ایران وجود دارد (۱۷). بر اساس آخرین بررسی ملی درباره گسترش و شیوع صرع در ایران که در سال ۲۰۲۱ میلادی در نشریه نیچر منتشر شده است، میزان شیوع صرع در ایران در هر ۱۶/۶ نفر با میانگین سنی ۲۱-۱۹ سال به دست آمده است. آمار تفکیک هر یک از انواع صرع شامل، تشنج کانونی (۵۹٪)، صرع عمومی (۳۸٪) و انواع ناشناخته صرع (۳٪) در بین شرکت کنندگان تشخیص داده شد. شیوع کلی تشنج ناشی از تب نیز در طول زندگی ۱/۴ در هر ۱۰۰۰ نفر بود. همچنین، شیوع بیماری در بین گروه سنی ۱۵ تا ۱۹ سال بالاتر از سایر گروه‌های سنی بود. بر اساس این مطالعه نیز، شیوع صرع در تمام طول زندگی یک نفر در ایران بالاتر از میانگین جهانی است. بر اساس این مطالعه، به نظر می‌رسد شیوع بالای صرع در ایران به دلیل آسیب‌های ناشی از حوادث جاده‌ای، مسائل مربوط به شغل و عوارض ناشی از جنگ عراق علیه ایران است. همچنین، با وجود این که آمار دقیقی از شیوع صرع در کشورهای همسایه ایران (ترکیه، عراق و افغانستان) وجود ندارد، به نظر می‌رسد که گسترش شهرنشینی در ۹۰ سال اخیر و زندگی به سبک غربی باعث افزایش شیوع بیماری صرع در ایران شده است (۱۷). بر اساس مطالعه دیگری درباره پراکنش صرع در مناطق مختلف

مشکلات زیادی را برای بیماران و خانواده‌ها ایجاد می‌کند. براساس اطلاعات موجود، صرع یک بیماری جهانی با پراکندگی متفاوت است. به طور کلی، شیوع صرع در کشورهای توسعه نیافته نسبت به کشورهای توسعه یافته بیشتر است. همچنین، شیوع صرع در مناطق روستائی نسبت به مناطق شهری در همه کشورها بیشتر است. با توجه به میزان بالای شیوع صرع در ایران نسبت به کشورهای منطقه و جهان و همچنین با توجه به نقش مهم عوامل جسمی در ایجاد صرع، به نظر می‌رسد توجه جدی به عوامل ایجادکننده آن مانند ترومای ناشی از تصادفات رانندگی و عوامل شغلی مورد توجه قرار گیرد.



شکل ۲- شیوع صرع در طول زندگی در گروه های سنی و جنسی (۱۷)

نتیجه گیری

صرع یکی از بیماری های شایع است که در ایران و جهان

منابع

- Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
- Bertram GK. Basic and Clinical pharmacology: McGraw-Hill Companies; 2012.
- Lowenstein DH. Seizures and Epilepsy. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e: MC GRAW-HILL; 2017.
- Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel AJS. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. 2018.
- Singh A, Trevick SJ. The epidemiology of global epilepsy. 2016;34(4):837-47.
- Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis AJE, behavior. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. 2010;17(1):103-8.
- Riyasi H, Taheri MHZ, Zadeh GS, Chahkandook FHZ. An epidemiological study of epilepsy and some clinical aspects of hospitalized epileptic patients in Birjand Valli-e-Asr hospital (2004-2006). 2008.
- Moghaddasi R, Moazedi A, Ghotbeddin Z, AKHOND M. Comparison of anticonvulsant effects of carbamazepine (CBZ) and unilateral low-frequency electrical stimulation (LFS) during kindling CA1 hippocampal in adult male rats %J Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2020;27(4):594-603.
- Moghaddasi R, Moazedi AA, Ghotbeddin Z, Akhond MR. The effect of electrical low-frequency stimulation on balance and locomotor activity in adult male rats during epileptogenesis of dorsal hippocampal %J Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2018;22(6):538-46.
- Altemus K, Lavenex P, Ishizuka N, Amaral D. Morphological characteristics and electrophysiological properties of CA1 pyramidal neurons in macaque monkeys. J Neuroscience. 2005;136(3):741-56.
- Bron GVR, et al. Handbook OF Experimental Pharmacology: Springer Press; 2009.
- Sahranavard S, Ghafari S, Mosaddegh MJS. Medicinal plants used in Iranian traditional medicine to treat epilepsy. 2014;23(5):328-32.
- Zhou A, Santacruz SR, Johnson BC, Alexandrov G, Moin A, Burghardt FL, et al. A wireless and artefact-free 128-channel neuromodulation device for closed-loop stimulation and recording in non-human primates. 2018:1.
- Campbell Teskey G, Young NA, Van Rooyen F, Larson SE, Flynn C, Monfils M-H, et al. Induction of neocortical long-term depression results in smaller movement representations, fewer excitatory perforated synapses, and more inhibitory synapses. 2006;17(2):434-42.
- Löscher W, Rundfeldt CJ, Therapeutics E. Kindling as a model of drug-resistant partial epilepsy: selection of phenytoin-resistant and nonresistant rats. 1991;258(2):483-9.
- Löscher WJ. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. 2002;50(1-2):105-23.
- Pakdaman H, Harandi, A.A., Gharagozli, K. et al. . Epilepsy lifetime prevalence in Iran: a large population- based national survey. Nature. 2021.
- Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. Neuropsychiatric disease and treatment. 2014;10:1693-705.
- Ribeiro FM, Camargos ERdS, Souza LCd, Teixeira ALJRbdp. Animal models of neurodegenerative diseases. 2013;35:S82-S91.
- Sayehmiri K, Tavan H, Sayehmire F, Mohamadi I. Prevalence of Epilepsy in Iran Using Meta-Analysis and Systematic Review %J Journal of Advances in Medical and Biomedical Research. 2015;23(97):112-21.
- Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Neuroepidemiology. 2020:191-85.
- Ngugi AK, Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W. & Newton, C. R. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. Epilepsia 2010;51(5):883-90.

پیامدهای پرورش تیلاپیا برای محیط‌زیست و سلامت انسان

منصوره ملکیان*

اصفهان، دانشگاه صنعتی اصفهان، گروه محیط زیست

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: mmalekian@iut.ac.ir

چکیده

ماهیان تیلاپیا گونه‌های مهاجم شناخته شده در جهان هستند که پس از ورود به اکوسیستم‌های طبیعی، به دلیل قدرت تکثیر زیاد، همه‌چیزخوار بودن، مقاومت زیاد نسبت به شرایط محیط، آلودگی و بیماری به رقابت با گونه‌های بومی پرداخته و شرایط زیست سایر گونه‌ها را محدود می‌کنند. از طرف دیگر این ماهیان به نسبت ارزان قیمت و خوشمزه هستند و به دلیل مقرون به صرفه بودن در بین پرورش‌دهندگان ماهی طرفداران زیادی دارند. براساس مطالعات علمی انجام شده، نگرانی‌هایی در زمینه محتوای چربی این ماهیان وجود دارد. تیلاپیا در مقایسه با ماهی‌های دیگر اسیدهای چرب امگا-۳ بسیار کمتر و امگا-۶ بیشتری دارد که می‌تواند باعث بیماری‌های قلبی، سرطان و دیگر مشکلات مزمن شود. درحالی‌که بسیاری از ماهیان بومی و برخی از ماهیان پرورشی مانند قزل‌آلا در آب آلوده دچار مرگ‌ومیر می‌شوند، تیلاپیا می‌تواند در آب‌های آلوده دوام بیاورد و حتی پرورش داده شود. این امر باعث جذب و تجمع آلودگی‌ها در بدن ماهی و انتقال آن به انسان می‌شود. در مجموع بسیاری از کارشناسان بر این باورند که مصرف تیلاپیا برای سلامت انسان مضر است و آسیب‌های زیادی به خاطر پرورش این گونه‌ها به اکوسیستم‌های آبی وارد می‌شود. بنابراین پرورش تیلاپیا در کشور توجه اقتصادی و محیط‌زیستی ندارد.

کلیدواژگان: تیلاپیا، گونه مهاجم، تنوع‌زیستی، تالاب‌ها، امگا-۶

مقدمه

ماهی تیلاپیا در دنیاست. این کشور سالانه ۱/۶ میلیون تن ماهی تیلاپیا تولید می‌کند که بیشتر آن صادر می‌شود (۲۰).

تیلاپیا پرورشی به مراقبت زیادی نیاز ندارد، سریع رشد می‌کند و رژیم غذایی آن از مواد گیاهی ارزان قیمت تأمین می‌شود. همین ویژگی‌های تیلاپیا سبب شده است که یک محصول غذایی کاملاً مقرون به صرفه باشد، به طوری که می‌تواند به راحتی با سایر غذاهای دریایی رقابت کند. سازمان حفاظت محیط زیست که متولی حفظ طبیعت و منابع طبیعی و مرجع ملی کنوانسیون تنوع‌زیستی در ایران است با تکیه بر قانون و اصول علمی اکولوژیکی مخالف پرورش، تکثیر و معرفی این گونه در مناطق مختلف کشور است. در مقابل، کارشناسان شیلات معتقدند که پرورش این ماهیان بسیار آسان و کم‌هزینه بوده و اشتغال‌زایی ایجاد می‌کند. بنابراین باید با تکثیر و پرورش آنها موافقت شود.

این پژوهش با رویکرد ترویجی به تحلیل، جمع‌بندی و انعکاس نتایج یافته‌های مرتبط، به منظور روشن‌گری جامعه در خصوص آثار و پیامدهای پرورش ماهی پیلایا و مصرف آن

وقتی گونه‌ای به زیستگاهی خارج از زیستگاه طبیعی خود وارد می‌شود، آن را گونه غیربومی گویند. در بسیاری از موارد گونه‌های غیربومی می‌توانند به گونه مهاجم تبدیل گردند. گونه‌های مهاجم به علت قدرت سازگاری بالا در رقابت با گونه‌های بومی موفق‌تر عمل کرده و به سرعت در زیستگاه جدید رشد و تکثیر می‌یابند. در نتیجه باعث کاهش جمعیت گونه‌های بومی و به تدریج انقراض آنها می‌شوند (۲۳).

ماهیان مهاجم تهدیدی جدی برای اکوسیستم‌های آبی محسوب می‌شوند (۱۴). ماهیان تیلاپیا پس از ورود به اکوسیستم‌های طبیعی، در کشورهایی که خاستگاه آنها نیستند، می‌توانند به بحرانی جدی برای تنوع‌زیستی آن کشور تبدیل شوند. با این حال این ماهیان در تمام مناطق دنیا شناخته شده‌اند و توسط بسیاری از کشورها نظیر چین، مالزی، اندونزی، بنگلادش، فیلیپین و میانمار پرورش داده می‌شوند (۱۱). گوشت این ماهیان در قاره آمریکا هم مصرف می‌شود اما پرورش داده نمی‌شود بلکه از کشورهای آسیایی، خصوصاً چین، وارد می‌شود. چین بزرگترین پرورش‌دهنده

در نتیجه، تخم‌ها از خورده شدن توسط سایر ماهی‌ها در امان می‌مانند. این رفتار، ضریب بقای تیلایا را افزایش می‌دهد و راز افزایش انفجاری جمعیت ماهیان تیلایاست (۲۲). معمولاً ماهیان تیلایا از ریزجلبک‌ها و گیاهان آبی تغذیه می‌کنند اما از قدرت سازگاری بالایی برای استفاده از انواع مواد غذایی موجود در آب برخوردارند.

تیلایا تهدیدی برای تنوع زیستی

تیلایا به عنوان گونه غیربومی، یک تهدید زیستی جدی است. شاید تصور بر این باشد که ماهی تیلایا از قدرت حرکتی و انتشار زیادی (مثل پرندگان یا پستانداران) برخوردار نباشد. اما این ماهیان به راحتی می‌توانند از طریق جریان طبیعی سیلاب، کانال‌های آبی و آب‌رسانی به مناطق مختلف منتقل شوند. پرورش‌دهندگان، این ماهیان را در ظرف حاوی اکسیژن قرار داده و به سادگی به هر منطقه‌ای که بخواهند منتقل و تکثیر می‌کنند. این ماهیان به اکوسیستم‌های طبیعی و مخازن آب شرب وارد می‌شوند و با استفاده از منابع موجود در اکوسیستم، جمعیت خود را افزایش می‌دهند و با مصرف منابع باعث حذف تدریجی گونه‌های بومی می‌شوند. توانایی تکثیر سریع تیلایا در محیط‌های مناسب، تخریب جوامع گیاهی آبی به دلیل عادات غذایی تیلایا، کاهش اندازه جمعیت برخی از ماهیان بومی از طریق رقابت برای مکان‌های لانه‌سازی، رقابت با سایر گونه‌های آبی به دلیل رفتار تهاجمی نرها در زمان تولیدمثل و انتقال بیماری‌ها و انگل‌های خارجی از دلایلی است که این ماهیان را مهاجم ساخته است. تغذیه تیلایا از لارو ماهیان دیگر نیز از دیگر عوامل انقراض ماهیان بومی و کاهش تنوع گونه‌ای است (۲۸).

باتوجه به گستردگی مناطق حضور این ماهیان به صورت غیربومی، پیامدهای اکولوژیکی منفی آنها در مناطق مختلف بررسی شده است. به عنوان مثال، این ماهی در حوضه آمازون از طریق قفس‌های پرورش ماهی وارد شد که با تکثیر و استقرار خود باعث کاهش جمعیت و انقراض سوف‌ماهیان بومی آمازون شده است (۳). ویژگی همه چیزخواری این ماهیان و تغذیه از پلانکتون‌های جانوری و گیاهی منجر به تخلیه منابع غذایی تالاب‌های مناطق گرمسیری نظیر برزیل شده است (۲۱). رهاسازی و استقرار این ماهیان غیربومی در اکوسیستم‌های آبی کشور تانزانیا، از طریق رقابت با گونه

پرداخته است. این تحقیق از نوع پژوهش‌های تحلیلی است که با استفاده از روش مروری و کتابخانه‌ای انجام شده است. در این مقاله، ابتدا خصوصیات و ویژگی‌های زیستی تیلایا بررسی می‌شود. سپس براساس منابع و شواهد موجود به تاثیر این ماهی بر اکوسیستم‌های طبیعی و تهدیدی که برای تنوع‌زیستی دارد، می‌پردازد. ارزش غذایی ماهی تیلایا و خطرات مصرف آن برای سلامتی انسان مورد بحث قرار می‌گیرد. در پایان، ورود ماهیان تیلایا به تالاب‌ها و رودخانه‌های ایران و ضرورت جلوگیری از معرفی و تکثیر آن در مناطق مختلف کشور اشاره می‌شود.

خصوصیات زیستی ماهی تیلایا

ماهیان تیلایا (شکل ۱) گونه‌هایی از خانواده Cichlidae و از راسته سوف‌ماهیان هستند. این گونه‌ها بومی آفریقا هستند، اما می‌توانند خود را با شرایط آب و هوایی مختلف سازگار کنند. زیستگاه گونه‌های تیلایا، آب‌های شیرین نظیر رودخانه‌ها، تالاب‌ها و دریاچه‌های کم عمق است. این ماهیان توانایی سازگاری با آب‌های لب شور را نیز دارند و برخی از این گونه‌ها در آب دریا هم تخم‌ریزی می‌کنند. محدوده دمای بهینه رشد آن‌ها ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد است و در این دامنه دمایی معمولاً تولیدمثل و تخم‌ریزی می‌کنند. این ماهیان می‌توانند تغییرات دما و شرایط سخت آب مانند کمبود اکسیژن، شوری زیاد و آلودگی آب را تحمل کنند (۱۱). تیلایا در چهارماهگی به سن بلوغ می‌رسد، تولیدمثل کرده و نرخ زادآوری بالایی دارد. در نتیجه در زمان اندک (چهارماه) پس از تولد می‌تواند هزاران بچه‌ماهی به وجود آورند. این در حالی است که اغلب ماهیان در دومین یا سومین سال زندگی بالغ می‌شوند. تیلایا قادر به پرورش تخم و لاوها در دهان (Mouth brooder) است.



شکل ۱- ماهی تیلایای نیل (*Oreochromis niloticus*)، گونه‌ای غیربومی و مهاجم در ایران. عکس از (۲)

کاهش می‌دهد. متأسفانه ماهی تیلایا فقط حاوی ۲۴۰ میلی‌گرم چربی امگا-۳ در هر وعده ۱۰۰ گرمی است که حدود ده برابر کمتر از میزان آن در ماهی آزاد است. مقایسه سطوح اسیدهای چرب در میان ماهی‌های پرورشی نشان داد که با وجود مواد مغذی زیاد و چربی بسیار کم، ماهی تیلایا حاوی چربی‌های زیان‌آور است و امگا-۶ موجود در تیلایا بسیار بیشتر از مقدار امگا-۳ در آن است (۲۶). اگرچه در مورد چربی امگا-۶ و سالم‌بودن آن اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد، اما به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد امگا-۶ کمتر از امگا-۳ مفید باشد و مصرف بیش‌ازاندازه‌ی آن سبب افزایش التهاب در بدن می‌شود (۳۰).

جدول ۱- مقایسه چربی موجود در برخی ماهیان مصرفی متداول (۲۶)

ارزش غذایی	گونه ماهی		
	ماهی آزاد	ماهی قزل‌آلا	ماهی تیلایا
چربی (گرم)	۵/۸۲	۱۲/۳۵	۳/۶۵
چربی اشباع (گرم)	۲/۳	۱/۶	۰/۹۵
کلسترول (میلی‌گرم)	۶۳	۶۸	۶۰
امگا ۳ (میلی‌گرم)	۲۵۰۵	۱۲۱۸	۲۴۰
امگا ۶ (میلی‌گرم)	۲۶۶	۲۸۸	۳۰۰
نسبت امگا ۳ به امگا ۶	۳/۷۷	۴/۲۳	۰/۸
نسبت امگا ۶ به امگا ۳	۰/۲۷	۰/۲۴	۱/۲۶

به‌طور معمول توصیه می‌شود که تاحدامکان، نسبت امگا-۶ به امگا-۳ در رژیم غذایی یک‌به‌یک باشد. مصرف ماهی‌هایی با میزان امگا-۳ بالا کمک می‌کند تا این نسبت در رژیم غذایی رعایت شود. نسبت امگا-۶ به امگا-۳ در ماهی آزاد و قزل‌آلا به ترتیب ۰/۲۷ و ۰/۲۴ و در تیلایا ۱/۲۶ است (جدول ۱).

پرورش و آلودگی تیلایا

از آنجاکه تعداد متقاضیان ماهی تیلایا روندی روبه‌رشد دارد، روش‌هایی برای پرورش آن ارائه می‌شود که هم مقرون به‌صرفه باشد و هم با قیمت مناسب در اختیار مشتریان قرار گیرد (۶). گزارش‌های منتشر شده درباره‌ی نحوه و روش‌های پرورش این ماهیان نگران‌کننده به‌نظر می‌رسد (۶). به عنوان مثال برای تغذیه تیلایای پرورشی از فضولات حیوانات اهلی استفاده می‌شود. اگرچه استفاده از این روش

های بومی و اشغال آشیان بوم‌شناختی آنها، به کاهش و انقراض گونه‌های محلی منجر شده است (۱۰). حضور این ماهیان مهاجم در استرالیا و اکوسیستم‌های آبی مناطق مختلف آن گزارش شده است (۱۲). انگل‌های روی بدن ماهیان تیلایا می‌توانند وارد آبها شده، باعث بیماری و از بین رفتن ماهیان بومی شوند (۳۱). حضور این ماهیان مهاجم در مناطق دوردستی نظیر پاپوا در گینه نو نیز مشاهده شده که از طریق کانال‌های آبرسانی و به دلیل غرقابی شدن استخرهای پرورش ماهی به دریاچه‌ها راه یافته و گونه‌های بومی و نادر این مناطق را با خطر جدی انقراض مواجه ساخته است (۲۵).

ارزش غذایی تیلایا و سلامت انسان

ماهی تیلایا، نوعی ماهی به نسبت ارزان و خوشمزه است و یکی از غذاهای دریایی پر مصرف در جهان محسوب می‌شود (۶). فواید و مضرات ماهی تیلایا تا حد زیادی وابسته به محل پرورش آن است. وقتی که پرورش دهندگان، این ماهیان را در شرایط خوب پرورش می‌دهند، ماهی‌ها برای خوردن سالم هستند. این ماهیان در بین مردم طرفداران زیادی دارند؛ زیرا هم مقرون به‌صرفه است و هم طعم ماهی در آن چندان محسوس نیست. تیلایا منبع بسیار خوبی از پروتئین و مواد مغذی است و هر ۱۰۰ گرم تیلایا، حاوی ۲۶ گرم پروتئین است. این در حالی است که فقط ۱۲۸ کالری انرژی دارد. این ماهیان همچنین سرشار از ویتامین‌ها و مواد معدنی مانند نیاسین، ویتامین ب۱۲، فسفر، سلنیوم و پتاسیم هستند (۱۸). اما براساس مطالعات علمی انجام شده، نگرانی‌هایی در زمینه‌ی محتوای چربی این ماهی وجود دارد. تیلایا شامل اسیدهای چرب امگا-۳ بسیار کمتری نسبت به ماهی‌های دیگر نظیر قزل‌آلا و آزاد است (جدول ۱).

ماهی به‌عنوان یکی از غذاهای سالم در دنیا شناخته شده است. یکی از دلایل اصلی این موضوع این است که ماهیانی مانند آزاد، قزل‌آلا، تن و ساردین منابع غنی از چربی امگا-۳ هستند. یک ماهی آزاد در هر وعده ۱۰۰ گرمی، ۲۵۰۰ میلی‌گرم و قزل‌آلای پرورشی ۱۲۰۰ میلی‌گرم چربی امگا-۳ دارد. امگا-۳، چربی مفیدی است که سبب کاهش التهابات و پایین‌آمدن تری‌گلیسیرید (چربی خون) می‌شود. همچنین مصرف این نوع چربی، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی را

نظیر تالاب شادگان را ماهیان تیلاپیا تشکیل می‌دهند. کاهش جمعیت گونه‌های بومی و از بین رفتن تنوع زیستی بی‌نظیر تالاب شادگان در جنوب و هورالعظیم در جنوب غرب خوزستان، نگرانی از جولان تیلاپیا در این تالاب‌ها را بیشتر کرده است. تکثیر زیاد این ماهیان باعث کاهش جمعیت ماهیان بومی خوزستان از جمله کپورماهیان بومی ایران مثل ماهی شیربت (*Barbus grypus*) شده و نسل این ماهیان را تا سرحد انقراض پیش ببرد.

سازمان محیط زیست با دلایل قانونی و منطقی پرورش تیلاپیا را دارای پیامدهای جبران‌ناپذیر محیط‌زیستی دانسته و به دلیل آسیب‌هایی که در پی پرورش این گونه به اکوسیستم‌های آبی وارد می‌شود از صدور مجوز تکثیر و پرورش آن خودداری می‌کند. با توجه به ماده سه قانون حفاظت، احیاء و مدیریت تالاب‌های کشور ورود گونه‌های غیربومی مهاجم و مضر به تالاب‌ها ممنوع است (۸). همچنین طبق بند شش آیین‌نامه جلوگیری از تخریب و آلودگی غیرقابل جبران تالابها، وارد کردن گونه‌های غیربومی مضر گیاهی و جانوری مصداق اقدام منجر به تخریب و آلودگی غیرقابل جبران تالاب‌ها قلمداد می‌شود (۹). اما بدون اینکه ارزیابی خطر ورود یک گونه مهاجم انجام شده باشد، تکثیر و پرورش تیلاپیا توسط شیلات ایران ادامه دارد.

در حال حاضر، در تعدادی از استان‌های کشور، ماهی تیلاپیا به صورت غیرقانونی پرورش داده می‌شود. سازمان شیلات، از سازمان محیط‌زیست تقاضا کرده است که برای پرورش این ماهی در سایر استان‌ها هم مجوز صادر کند. این درحالی است که در برخی از کشورها برای حذف این ماهیان غیربومی تلاش‌هایی صورت گرفته است. حذف فیزیکی و پاکسازی محیط از این ماهیان با استفاده از تورهای صیادی روشی کاربردی و موثر است، اما دشوار و پرهزینه بوده و علاوه بر این تور به صورت انتخابی عمل نمی‌کند و سایر گونه‌های ماهیان نیز متاثر می‌شوند (۵). استفاده از سموم گیاهی و شیمیایی نیز در مدیریت ماهیان مهاجم و غیربومی در اکوسیستم‌های آبی سابقه‌ای دیرینه دارد (۲۹). این سموم را می‌توان به صورت نقطه‌ای و محدود به کار برد، اما باعث مسمومیت اکوسیستم و از بین رفتن سایر گونه‌های آبی غیرهدف (مثل دوزیستان، بی‌مهرگان) می‌شود. یکی از

سبب می‌شود تیلاپیا به قیمت ارزان‌تر وارد بازار شود، اما خطر آلوده‌شدن آن نیز وجود دارد. باکتری‌هایی مانند *سالمونلا* که در فضولات حیوانی یافت می‌شوند، به راحتی می‌توانند آب و ماهی پرورش‌یافته در آن را آلوده کنند (۱). مصرف ماهی آلوده نیز خطر ابتلا به بیماری‌های ناشی از مسمومیت غذایی را افزایش خواهد داد. سازمان غذا و داروی ایالات متحده گزارش داد که ۸۰۰ محموله از غذاهای دریایی وارد شده از چین به ایالات متحده در سال ۲۰۰۷-۲۰۱۲، برگشت داده شدند که ۱۸۷ مورد از آنها تیلاپیا بودند. براساس این مطالعه، در این ماهی‌ها استانداردهای سلامت گوشت رعایت نشده بود، چرا که همه‌ی آنها به مواد شیمیایی مضر مانند پسماندهای داروهای دامپزشکی و افزودنی‌های غیرمجاز آلوده بودند (۱۳).

به دلیل اینکه ماهی‌ها در رده‌های بالایی زنجیره غذایی قرار دارند، مقادیر زیادی از انواع آلودگی‌ها را به صورت جمعی دریافت می‌کنند. مصرف ماهی تیلاپیا به دلیل تجمع‌زیستی موادشیمیایی نظیر فلزات سنگین می‌تواند عامل ابتلا به بیماری‌های مختلف مثل سرطان باشد (۲۴). مقادیر بیش از حد مجاز فلزات سنگین نظیر جیوه، کادمیوم و سرب در این ماهیان ثبت شده است که برای سلامتی انسان و بویژه کودکان مضر است (۱۷).

تیلاپیا در ایران

ماهیان تیلاپیا به منظور پژوهش در مورد سازگاری با شرایط ایران و استفاده در صنعت آبی‌پروری، در سال ۱۳۸۷، از کشور اندونزی به ایران وارد شد. این ماهیان غیربومی به مرکز ملی ماهیان آب شور در بافق یزد منتقل شدند. مجوزهای پرورش این ماهیان سختگیرانه و بسیار محدود بوده است، به طوری که تنها در استان‌هایی مثل یزد و سمنان که به آب‌های آزاد راه ندارند، مجوز پرورش داده شده است. تا کنون سه گونه ماهی تیلاپیا غیربومی از اکوسیستم‌های آبی ایران گزارش شده است که برای نخستین بار از رودخانه کارون گزارش شد و سپس به همه رودخانه‌ها و تالاب‌های خوزستان رسید (۲۷). تکثیر و تجمع تیلاپیا در تالاب‌ها آنچنان زیاد شد که گونه غالب تالاب‌های جنوب کشور شده و عمده صید ماهیگیران را به خود اختصاص داده است. به عنوان مثال حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد صید در تالاب‌های خوزستان

نتیجه‌گیری

اکوسیستم‌های طبیعی کشور ما در سال‌های گذشته به‌خاطر معرفی گونه‌های غیربومی آسیب‌های زیادی دیده است. گونه‌های نظیر سرخس آبی آزولا (*Azolla filiculoides*) و ماهی کپور هندی (*Catla catla*) در زمره چالش‌های بزرگ محیط‌زیستی کشور هستند. گونه‌های غیربومی بدون نظر کارشناسان اصلح به طبیعت معرفی می‌شوند و بعد که مشکل آفرین و مساله ساز شدند، هیچ کس مسئولیت آن را به عهده نمی‌گیرد. بسیاری از کشورها تجربه تلخ ورود تیلاپیا را به اکوسیستم‌های آبی چشیده‌اند و باید از تجارب آنها استفاده کرد. پرورش ماهیان بومی در کشور ایران سابقه دیرینه دارد. ماهیان خاویاری از سابقه پرورش چندصد ساله در ایران برخوردارند و علاوه بر ارزش غذایی بالا، صادرات و ارزآوری هم برای کشور دارند. پرورش تیلاپیا در کشور توجیه اقتصادی و زیست محیطی ندارد. این ماهی هم کیفیت گوشت پایین‌تری نسبت به برخی گونه‌های دیگر دارد و هم اکوسیستم‌های آبی و تنوع زیستی را تهدید می‌کند. علاوه بر این پرورش تیلاپیا در استخرهای خاکی در مناطق مرکزی ایران که بارندگی اندک و تبخیر زیاد است، هیچ توجیهی ندارد. لذا بازنگری جدی در مقررات و رعایت الزامات حفاظت از گونه‌های بومی و کنترل گونه‌های مهاجم برای توسعه آبی‌پروری و پرورش تیلاپیا باید صورت گیرد.

راه‌های مقابله با گونه‌های مهاجم عقیم‌سازی آنها است. عقیم کردن به‌وسیله هورمونهای خوراکی یا تزریقی، به‌صورت شوک‌های فشاری و دمایی و یا از طریق مهندسی ژنتیک انجام می‌گیرد (۱۶). رهاسازی ماهی عقیم به اکوسیستم طبیعی باعث کاهش تدریجی جمعیت ماهی مهاجم می‌شود. نمونه موفق از رهاسازی ماهیان عقیم برای کنترل زیستی گونه‌های مهاجم، در مارماهی دهان گرد (*Petromyzon marinus*) در دریاچه‌های امریکا گزارش شده است (۴). عقیم‌سازی روشی کارآمد است ولی هزینه بالایی داشته و در مورد ماهی تیلاپیا در اکوسیستم‌های طبیعی استفاده نشده است. برای رشد بهتر و جلوگیری از خطرات محیط‌زیستی ماهی تیلاپیا (بدلیل قدرت تکثیر بالای این ماهی) توصیه می‌شود که از بچه ماهیان عقیم در استخرهای پرورش استفاده شود (۱۵). یکی از بهترین و موثرترین راهکارها برای حذف تیلاپیا، احیای تالاب‌ها و تنوع زیستی آن است. احیا و بازسازی اکوسیستم و فراهم شدن شرایط محیط برای رشد گونه‌های بومی باعث می‌شود تا جمعیت گونه‌های بومی افزایش یافته و جمعیت آنها بر تیلاپیا غلبه کند (۱۹).

منابع

1. Adewumi, A., Adewumi, I. & Olaleye, V. (2011). Livestock wastes: Fish-wealth solution. pp. 793-800
2. Aquaculturealliance. (2019). Assessing tilapia flour as an ingredient in bread, <https://www.aquaculturealliance.org/advocate/assessing-tilapia-flour-as-an-ingredient-in-bread/>. Accessed at 12 May 2021.
3. Bittencourt, L., Silva, U. R. L., Silva, L. & Tavares-Dias, M. (2014). Impact of the Invasion from Nile Tilapia on Natives Cichlidae Species in Tributary of Amazonas River, Brazil. *Biota Amazônia*, 4, 88-94
4. Bravener, G. & Twohey, M. (2016). Evaluation of a sterile-male release technique: a case study of invasive sea lamprey control in a tributary of the Laurentian Great Lakes. *North American Journal of Fisheries Management*, 36, 1125-1138
5. Buhle, E. R., Margolis, M. & Ruesink, J. L. (2005). Bang for buck: cost-effective control of invasive species with different life histories. *Ecological Economics*, 52, 355-366
6. Cai, J., Quagraine, K. & Hishamunda, N., (2017), Social and economic performance of tilapia farming in Africa, Report of Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
7. Canonico, G., Arthington, A., McCrary, J. & Thieme, M. (2005). The effects of introduced tilapias on native biodiversity. *Aquatic Conservation: Marine and Freshwater Ecosystems*, 15, 463-483
8. Islamic Parliament Research Center. (2017). Law on protection, rehabilitation and management of Iranian wetlands, <https://rc.majlis.ir/fa/law/show/1021128>, accessed: 11 July 2021.
9. Islamic Parliament Research Center. (2018). Regulations to prevent irreparable destruction and pollution of wetlands, <https://rc.majlis.ir/fa/law/show/1118677>, accessed: 11 July 2021.
10. Champneys, T., Genner, M. J. & Ioannou, C. C. (2021). Invasive Nile tilapia dominates a threatened indigenous tilapia in competition over shelter. *Hydrobiologia*, 848, 3747-3762
11. Deines, A. M., Wittmann, M. E., Deines, J. M. & Lodge, D. M. (2016). Tradeoffs among ecosystem services associated with global tilapia introductions. *Reviews in Fisheries Science & Aquaculture*, 24, 178-191
12. Dj, R., Thuesen, P. & Small, F. (2012). Tilapia in Australia: Development of management strategies for the control and eradication of feral tilapia populations in Australia. *Invasive Animals Cooperative Research Centre*. pp. 11-24.

13. FDA. (2020). Fish and fishery products hazards and controls guidance, Fourth edition, available at: <https://www.fda.gov/media/80637/download>. Accessed on 25 April 2021.
14. García-Berthou, E. (2007). The characteristics of invasive fishes: What has been learned so far? *Journal of Fish Biology*, 71, 33-55
15. Golpour, A., Siddique, M. A. M., Siqueira-Silva, D. H. & Pšenička, M. (2016). Induced sterility in fish and its potential and challenges for aquaculture and germ cell transplantation technology: a review. *Biologia*, 71, 853-864
16. Harvey-Samuel, T., Ant, T. & Alphey, L. (2017). Towards the genetic control of invasive species. *Biological Invasions*, 19, 1683-1703
17. Ishak, A. R., Zuhdi, M. S. M. & Aziz, M. Y. (2020). Determination of lead and cadmium in tilapia fish (*Oreochromis niloticus*) from selected areas in Kuala Lumpur. *The Egyptian Journal of Aquatic Research*, 46, 221-225
18. James Henderson, R. & Tocher, D. R. (1987). The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. *Progress in Lipid Research*, 26, 281-347
19. Linde, A. R., Izquierdo, J. I., Moreira, J. C. & Garcia-Vazquez, E. (2008). Invasive tilapia juveniles are associated with degraded river habitats. *Aquatic Conservation: Marine and Freshwater Ecosystems*, 18, 891-895
20. Mapfumo, B. (2018). Tilapia trade; global and regional trends, available at: <http://www.fao.org>. Accessed on 21 April 2021.
21. Rivera Vasconcelos, F., Menezes, R. F. & Attayde, J. L. (2018). Effects of the Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) on the plankton community of a tropical reservoir during and after an algal bloom. *Hydrobiologia*, 817, 393-401
22. Russell, D. J., Thuesen, P. A. & Thomson, F. E. (2012). A review of the biology, ecology, distribution and control of Mozambique tilapia, *Oreochromis mossambicus* (Peters 1852) (Pisces: Cichlidae) with particular emphasis on invasive Australian populations. *Reviews in Fish Biology and Fisheries*, 22, 533-554
23. Scanes, C. G. (2018). Chapter 17 - Invasive Species. In *Animals and Human Society*, ed. Scanes C.G. & Toukhsati S.R. Academic Press. pp. 413-426
24. Taweel, A., Shuhaimi-Othman, M. & Ahmad, A. K. (2013). Assessment of heavy metals in tilapia fish (*Oreochromis niloticus*) from the Langat River and Engineering Lake in Bangi, Malaysia, and evaluation of the health risk from tilapia consumption. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 93, 45-51
25. Thresher, R. E., Smith, R. & Cutajar, J. (2020). Optimizing the impacts of an invasive species on the threatened endemic biota of a remote RAMSAR site: Tilapia (*Oreochromis niloticus*) in Lake Kutubu, Papua New Guinea. *Biological Invasions*, 22, 2661-2670
26. *United States Department of Agriculture*. (2020). Omega-3 Content of Frequently Consumed Seafood Products, <https://www.seafoodhealthfacts.org/seafood-nutrition/healthcare-professionals/omega-3-content-frequently-consumed-seafood-products>, accessed at 11 July 2021
27. Valikhani, H., Abdoli, A., Kiabi, B. H. & Nejat, F. (2016). First record and distribution of the blue tilapia, *Oreochromis aureus* (Steindachner, 1864) (Perciformes: Cichlidae) in inland waters of Iran. *Iranian Journal of Ichthyology*, 3, 19-24
28. Vicente, I. S. T. & Fonseca-Alves, C. E. (2013). Impact of Introduced Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) on Non-native Aquatic Ecosystems. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 16, 121-126
29. Vinson, M. R., Dinger, E. C. & Vinson, D. K. (2010). Piscicides and invertebrates: after 70 years, does anyone really know? *Fisheries*, 35, 61-71
30. Weaver, K. L., Ivester, P., Chilton, J. A., Wilson, M. D., Pandey, P. & Chilton, F. H. (2008). The content of favorable and unfavorable polyunsaturated fatty acids found in commonly eaten fish. *Journal of American Diet Association*, 108, 1178-1185
31. Wilson, J., Saunders, R. & Hutson, K. (2019). Parasites of the invasive tilapia *Oreochromis mossambicus*: evidence for co-introduction. *Aquatic Invasions*, 14, 332-349

مروری بر بیهوشی و تزریقات در موش آزمایشگاهی

روزبه فلاحی*

کرج، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: fallahiroozbeh@gmail.com

چکیده

در تحقیقات علمی، موش آزمایشگاهی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است و به عنوان اولین حیوان انتخابی مطرح است. موش‌های آزمایشگاهی در مطالعات و تحقیقات بیولوژی، باکتریولوژی، ویروولوژی، فارماکولوژی، فیزیولوژی بیماریها، سلول و سرطان‌شناسی، تغذیه، ژنتیک، تهیه سرم و واکسن، تست فرآورده‌های بیولوژیک، تست فرآورده‌های دارویی، مطالعات روان‌شناسی، آزمایشات رفتاری، تست ناهنجاری‌زایی، تست‌های سم‌شناسی، تست مکمل‌های غذایی، تحقیقات فضایی، ایزوتوپ‌ها و مواد رادیو اکتیو و بسیاری از موضوعات دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. از آنجاکه در بسیاری از آزمایشاتی که بر روی موش‌های آزمایشگاهی انجام می‌گیرند، نیاز به بیهوش کردن آنها جهت انواع روش‌های تزریقات، خونگیری‌ها، جراحی و ... است، لذا لزوم به کارگیری و استفاده از داروهای مناسب بیهوشی و طریقه استفاده از آنها و معرفی انواع روش‌های استاندارد تزریقات در این حیوان آزمایشگاهی ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژگان: بیهوشی، تزریقات، موش آزمایشگاهی

مقدمه

بیهوشی می‌باشد. انتخاب و طریقه استفاده از انواع داروها و معرفی انواع روش‌های استاندارد تزریقات، بر طبق رعایت موارد اصول اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد (۱-۶).

ایجاد بیهوشی در موش آزمایشگاهی

بیهوشی به دو صورت استنشاقی (استفاده از مایعات فرار بیهوش کننده) و تزریقی صورت می‌گیرد. در روش استنشاقی، استفاده از هالوتان، متوکسی فلوران، ایزو فلوران، اتر و کلروفرم در محفظه‌های شیشه‌ای و استفاده از آتروپین برای جلوگیری از ترشح بزاق دهان و گرفتگی عضلات معمول است (شکل ۱). در بعضی از نژادها بویژه در نرها، کلروفرم آسیب شدید کبدی و کلیوی ایجاد می‌کند. برای بی‌حسی‌های موضعی از ژل‌ها و اسپری‌ها یا کرم‌های بی-حسی لیدوکائین و پروکائین^۱ و بوپیواکائین^۲ در محل تزریق استفاده می‌شود. برای بیهوشی تزریقی، بسته به مدت زمان مورد نیاز بیهوشی، از دیازپام (۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم)، پنتوباریتال (۶۰-۵۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم)، کتامین هیدروکلراید (۷۵ میلی‌گرم به ازاء هر

حیوانات آزمایشگاهی در زمینه‌های مختلف کاربرد داشته و اکنون سالیانه، میلیون‌ها سر از این حیوانات در تحقیقات گوناگون نظیر بیولوژی، ایمنی‌شناسی، انگل‌شناسی، پاتوفیزیولوژی، سرطان، ژنتیک، اختلالات ارثی، تغذیه، بیماری‌های عفونی، جراحی تجربی، رادیولوژی، پیوند اعضا، تعیین اثر داروهای جدید و حتی در کیهان‌نوردی و تحقیقات فضایی استفاده می‌شوند. به طور کلی از حیوانات آزمایشگاهی به عنوان مدل، در تحقیقات زیست‌شناسی استفاده می‌شود. گرچه از هر حیوانی، چه اهلی و غیر اهلی در زمینه‌های مختلف می‌توان استفاده کرد، ولی جوندگان و حیوانات کوچکتر به لحاظ اندازه کوچک و مناسب، قابلیت تولید مثل بالا، تعدد انواع، دستیابی آسان، راحتی کار و احتیاج به فضای کمتر، به مقدار بیشتری نسبت به حیوانات دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. موش به تنهایی در حدود ۸۰٪ از کل حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده در تحقیقات را به خود اختصاص می‌دهد. سالیانه میلیون‌ها سر موش آزمایشگاهی در تحقیقات گوناگون به مصرف می‌رسد. در کار عملی بر روی حیوانات آزمایشگاهی نظیر انجام روش‌های مختلف تزریقات، خونگیری‌ها، جراحی و ... نیاز به بیهوش کردن آنها با استفاده از داروهای مناسب

¹ Procaine
² Bupivacaine

برون ده قلبی منجر می‌شود. کتامین بر خلاف دیگر داروهای بیهوشی، نه تنها شلی عضلانی ایجاد نمی‌کند، بلکه توان عضلانی را افزایش می‌دهد. بی‌دردی ناشی از کتامین برای جلوگیری از دردهای احشایی موثر نیست، اما برای تسکین دردهای سطحی، مانند سوختگی، بسیار موثر است. این دارو از جفت می‌گذرد و می‌تواند جنین را تضعیف کند. در بیهوشی با کتامین، چشم‌ها باز باقی می‌ماند، لذا استفاده از محلول‌های چشمی، برای جلوگیری از خشک شدن سطح قرنیه، ضروری است (۱، ۴، ۶، ۸، ۹).

زایلازین

زایلازین (رامپون) با تحریک گیرنده‌های آلفا ۲ آدرنرژیک^۴ در سیستم اعصاب مرکزی و به دنبال آن کاهش میزان آزاد شدن نوراپی‌نفرین^۵ در اعصاب، به ایجاد آرام بخشی و بروز خواب آلودگی می‌انجامد. دیگر اثرهای این دارو، شامل شلی عضلانی، بی‌دردی و استفراغ در گوشتخواران است. این دارو به وسیله کبد متابولیزه و از راه ادرار دفع می‌شود (۱، ۴، ۶، ۸، ۹).

کیلوگرم) همراه با زایلازین (با نام تجاری رامپون) (۱۰-۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم) که همگی به صورت داخل صفاقی تجویز می‌شوند استفاده می‌گردد و مدت زمان بیهوشی بین ۲۰ تا ۶۰ دقیقه است. در بعضی از منابع مانند کتاب UFAW^۶؛ دز^۴ کتامین، ۸۰-۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم + زایلازین به مقدار، ۱۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی و مدت زمان بیهوشی ۳۰-۲۰ دقیقه ذکر شده است (۱، ۴، ۶، ۷، ۸).



شکل ۱- بیهوشی استنشاقی در موش آزمایشگاهی.

نکات مهم:

- ۱- قبل از تزریق هر دارو، باید حیوان لحظاتی در محیط آزمایشگاه قرار بگیرد تا دمای آن با دمای محیط یکسان شود.
- ۲- موضع تزریق با پنبه آغشته به الکل ۷۰٪ ضد عفونی شود.
- ۳- جهت پیشگیری از صدمات بافتی به حیوان، همواره از سرنگ مناسب و یکبار مصرف و سوزن با نمره مورد نظر استفاده شود.

کتامین

برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ در گربه استفاده شد. کتامین با جلوگیری از اثر انتقال دهنده عصبی تحریکی گلوتامیت^۷ بر گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارتیت^۳ اثر بیهوش کنندگی خود را اعمال می‌کند. در صورت مصرف آن به تنهایی، احتمال بروز تشنج و صرع، وجود دارد. به همین دلیل معمولاً به صورت ترکیب با دیگر داروهای تضعیف کننده سیستم اعصاب مرکزی به کار برده می‌شود. کتامین با تحریک اعصاب سمپاتیک، به افزایش ضربان قلب، فشار خون و

تزریقات در موش آزمایشگاهی

روش‌های مختلف تزریق در موش آزمایشگاهی عبارت اند از:

تزریق داخل عضلانی (IM)^۶

پس از مقید کردن حیوان، تزریق در عضله خلفی ران^۷ صورت می‌گیرد. مقدار ماده تزریقی ۰/۱-۰/۲ میلی لیتر و نمره مناسب سوزن، ۲۳-۲۵ می‌باشد (شکل ۲) (۱، ۴، ۶، ۷).

تزریق داخل صفاقی (IP)^۸

پس از مقید نمودن موش به طوری که شکم حیوان بطرف تزریق کننده و نیز سر حیوان بطرف پایین قرار گیرد، تزریق داخل صفاقی صورت می‌گیرد. در این صورت امعاء و احشا بطرف دیافراگم رانده شده و از ناحیه تزریق دور می‌شوند. محل تزریق، در طرفین شکم و ترجیحاً طرف چپ و قسمت پایین شکم است که پس از ضد عفونی کردن با الکل ۷۰٪ و

¹ Universities Federation for Animal Welfare

² Glutamate

³ N-Methyl-D-Aspartate

⁴ α₂ adrenergic

⁵ Norepinephrine

⁶ Intramuscular injection

⁷ Caudal thigh muscle

⁸ Intraperitoneal injection

کرده، حتی‌الامکان حیوان نیز تعویض شود (۱، ۳، ۴، ۶، ۷، ۱۰).

تزریق داخل وریدی (IV)^۱

در این حالت بهتر است حیوان در حالت بیهوشی باشد. پس از ضدعفونی کردن دم حیوان، تزریق در داخل ورید دم صورت می‌گیرد. مقدار ماده مورد نظر $0/5-0/2$ میلی‌لیتر و نمره مناسب سوزن، ۲۷-۲۹ می‌باشد. در صورت تزریق نادرست، محل تزریق متورم و پیستون در سیلندر سرنگ به سختی حرکت می‌کند. در صورت درستی کار، ماده مورد نظر براحتی در رگ دم به جریان می‌افتد (شکل ۵). از ورید صافن جانبی نیز می‌توان برای تزریق داخل وریدی استفاده کرد (شکل ۶) (۱، ۴، ۶، ۷، ۱۱).

تزریق زیرجلدی (SC)^۲

حیوان را به روی شکم قرار داده و پس از ضد عفونی کردن محل تزریق، پوست پشت گردن را بلند کرده و تزریق را انجام می‌دهیم (شکل ۷). مقدار ماده تزریقی $0/2$ میلی‌لیتر و سوزن نمره ۲۲، توصیه می‌شود (۱، ۴، ۶، ۷).

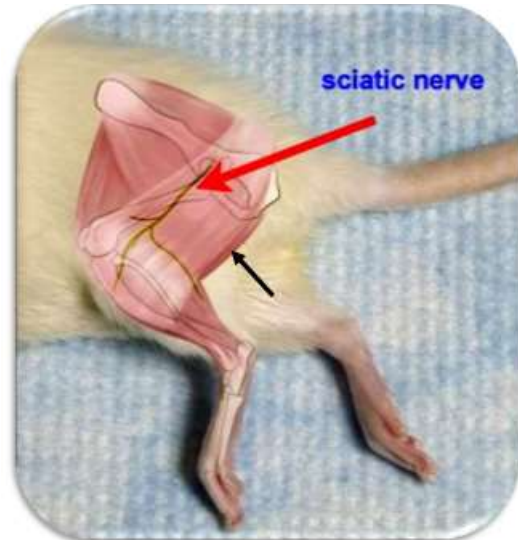
تزریق داخل پوستی (ID)^۳

پس از چیدن موی قسمت گردن و یا کمر حیوان، محل تزریق را با پنبه الکل ضد عفونی کرده، سوزن را به صورت مماس با بدن در بین جلد فرو می‌بریم. مقدار ماده مورد نظر $0/1$ میلی‌لیتر و نمره سوزن مناسب، ۲۷-۲۹ می‌باشد. در صورت درستی عمل، محل تزریق به اندازه یک عدس متورم می‌شود (شکل ۸) (۱، ۴، ۶، ۷).

تزریق داخل مغزی^۴

جهت عبور مواد شیمیایی یا دارویی از سد خونی-مغزی^۶ و رساندن مستقیم آنها به سیستم اعصاب مرکزی، از روش تزریق داخل مغزی استفاده می‌شود. این روش بیشتر در موش، رت و جوجه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در موش و رت در نوزادان زیر ۳ روز صورت می‌گیرد.

آسپیره کردن، ماده مورد نظر را باید به آرامی تزریق کرد (شکل ۳). مقدار ماده مورد نظر $1-1/5$ میلی‌لیتر و سوزن نمره ۲۳، مناسب می‌باشد. نحوه و میزان تزریق و استفاده از نمره مناسب سوزن بایستی به دقت رعایت شود. در غیر این صورت صدمات و آسیب‌های بافتی در محل تزریق ایجاد می‌شود که ممکن است در نتیجه تحقیق تأثیرگذار باشد (شکل ۴).



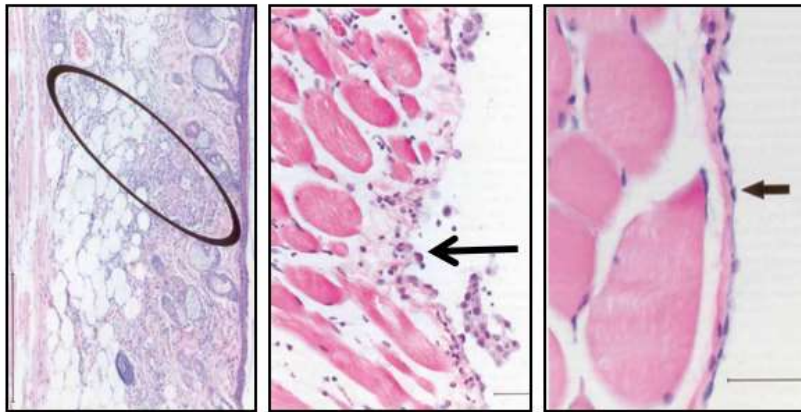
شکل ۲- موقعیت آناتومیکی عضله خلفی ران و تزریق در آن.



شکل ۳- تزریق داخل صفاقی در موش آزمایشگاهی.

اگر در هنگام آسپیره کردن، ماده زرد رنگ دیده شود نشان دهنده، وارد شدن سوزن به مثانه و اگر ماده سبز و یا قهوه‌ای رنگ دیده شود نشان‌دهنده وارد شدن سوزن به روده‌ها می‌باشد که در این صورت سرنگ و سوزن را باید عوض

¹ Intravenous injection
² Lateral saphenous vein
³ Subcutaneous injection
⁴ Intradermal injection
⁵ Intracranial injection
⁶ Blood-Brain Barrier



شکل ۴- محل تزریق داخل صفاقی (شکل سمت راست، در حالت طبیعی و قبل از تزریق، شکل وسط هیپرپلازی خفیف سلول‌های آماسی در محل تزریق در روش تزریق مناسب، شکل سمت راست، هیپرپلازی شدید سلول‌های آماسی در محل تزریق در روش تزریق نامناسب).



شکل ۷- تزریق زیرجلدی در موش آزمایشگاهی.



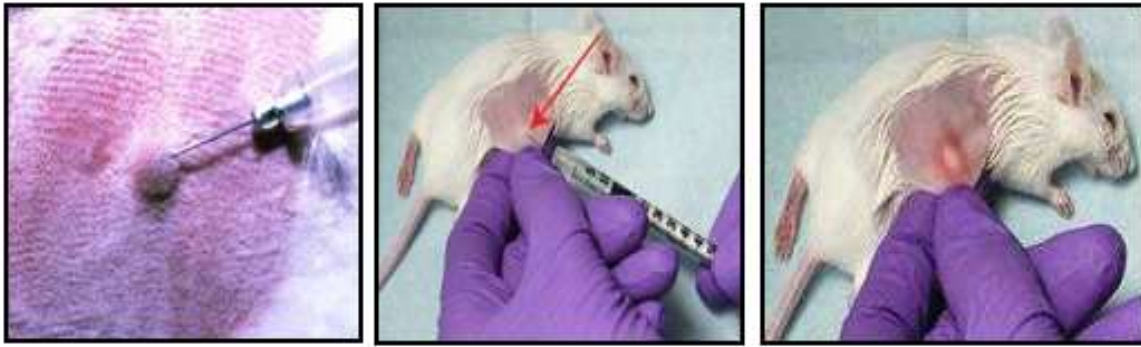
شکل ۵- تزریق داخل ورید دم موش آزمایشگاهی.

برای انجام این تزریق، سر نوزاد را بین دو انگشت شست و نشانه قرار داده، سوزن با نمره ۲۷ را با زاویه ۴۵ درجه از سمت جلو در منطقه جلویی ملاحظ وارد مغز می‌کنیم. مقدار تزریق نباید بیشتر از ۰/۵ میلی‌لیتر باشد. بعد از تزریق، نوزاد را به پیش مادر برده و تا یک ساعت باید تحت نظر قرار گیرد. بعضی اوقات مادر آن را قبول نمی‌کند و آن را از خود دور می‌کند. اگر از محل تزریق، خون آمده باشد، مادر ممکن است نوزاد را کشته، آن را بخورد. بهتر است برای جلوگیری از صدمات احتمالی و استرس زیاد، قبل از تزریق، نوزاد را بیهوش کرد. برای تزریق به بالغین، به یک فریم جامد با گیره مخصوص نیاز است که سر حیوان در آن قرار می‌گیرد و کاملاً بی‌حرکت می‌شود (شکل ۹). گرچه می‌توان بدون فریم نیز تزریق را انجام داد (شکل ۱۰)، بیهوشی نیز لازم می‌باشد.



شکل ۶ - موقعیت آناتومیکی ورید صافن جانبی موش آزمایشگاهی.

¹ Fontanelle



شکل ۸- تزریق داخل پوستی در موش آزمایشگاهی.

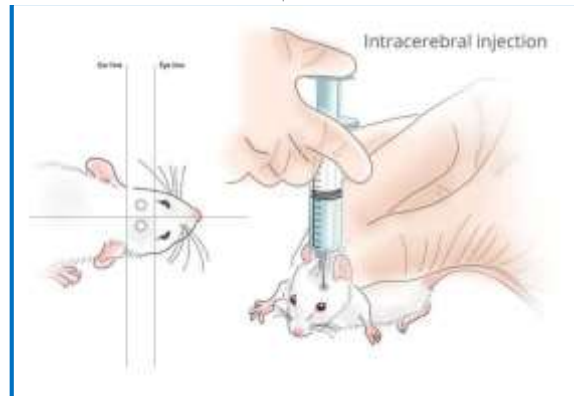
زیر پوست مشخص می‌باشند (شکل ۱۱، A). خطوط زیگزاگ میانی و افقی را مشخص نموده و نقطه تزریق را که در حد واسط آنها می‌باشد علامت‌گذاری کرده و سوزن را وارد می‌کنیم (شکل ۱۱، A و B) (۱، ۷). می‌توان برای مشخص کردن نقطه تزریق، از محل تلاقی خطوط زیگزاگ میانی و کورونال^۱ نیز استفاده نمود که به این محل برگما^۲ می‌گویند. پس از تعیین نقطه برگما، مناسب ترین نقطه تزریق، ۱ میلی‌متر در قسمت خلفی و ۲ میلی‌متر در قسمت جانبی آن می‌باشد (در شکل ۱۲ با علامت + مشخص شده است) (۱، ۷). عمق فرو بردن سوزن در مغز نباید از ۱/۵ میلی‌متر بیشتر باشد. در غیر این صورت صدمات وارده بسیار بیشتر می‌باشد. می‌توان با یک تکه فوم (یونولیت) که بر روی سوزن نصب می‌شود، اندازه ۱/۵ میلی‌متر را برای سوزن ثابت و تنظیم کرد (شکل ۱۳) (۱، ۷).

تزریق داخل بالشتک کف پا^۳ و قاعده دم

جهت جذب آهسته بعضی از آنتی ژن‌ها، تزریق در داخل بالشتک کف پا و یا در قاعده دم صورت می‌گیرد. در جوندگان برای مدل آزمایشگاهی آرتریت موضعی یا عمومی، تزریق ادجوانت کامل فروند^۴ در داخل بالشتک کف پا و یا در قاعده دم صورت می‌گیرد (شکل‌های ۱۴ و ۱۵). حیوان مبتلا به آرتریت بایستی در بستری نرم قرار گیرد و آب و غذای آن در داخل قفس و جلوی حیوان ریخته شود تا مجبور به حرکت نباشد (۱، ۴، ۵، ۱۱). باید توجه داشت که در تمام این تزریقات، بهتر است که حیوان بیهوش باشد و اسپیره کردن قبل از تزریق ضروری است (۱، ۴، ۶، ۷).



شکل ۹- تزریق داخل مغزی در موش آزمایشگاهی بالغ، با استفاده از فریم.

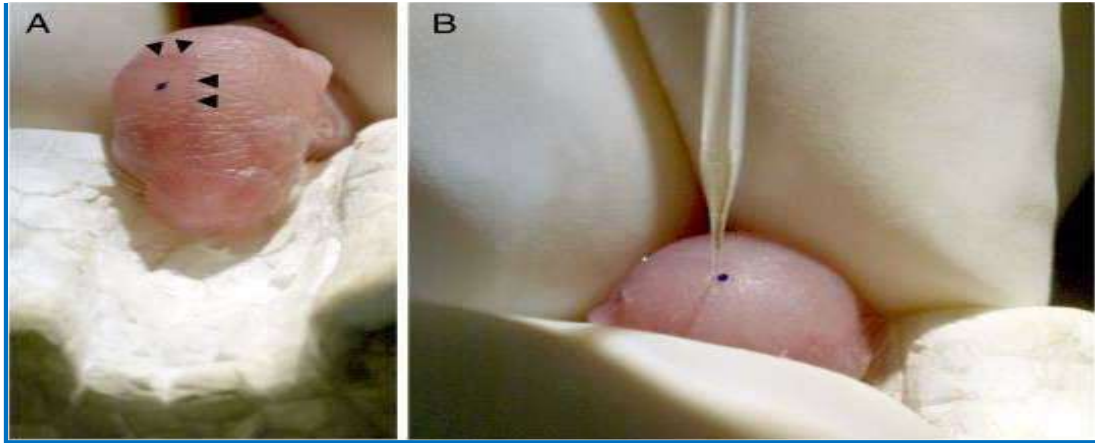


شکل ۱۰- تزریق داخل مغزی در موش آزمایشگاهی بالغ، بدون استفاده از فریم.

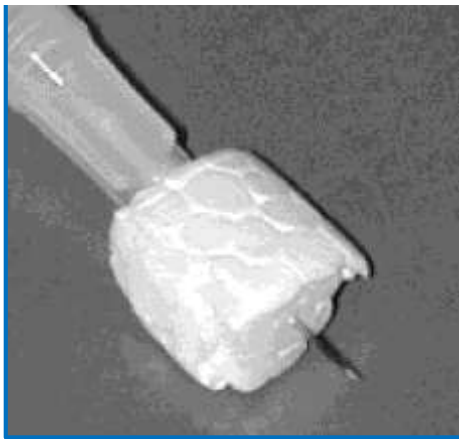
حجم تزریق نباید بیشتر از ۲٪ حجم مغز باشد. تزریق باید به آرامی صورت گیرد (۱، ۴، ۶، ۷).

در نوزادان، تزریق در منطقه تالامیک^۱ نیمکره‌های مغزی صورت می‌گیرد. خطوط زیگزاگ اتصال بین استخوانی در

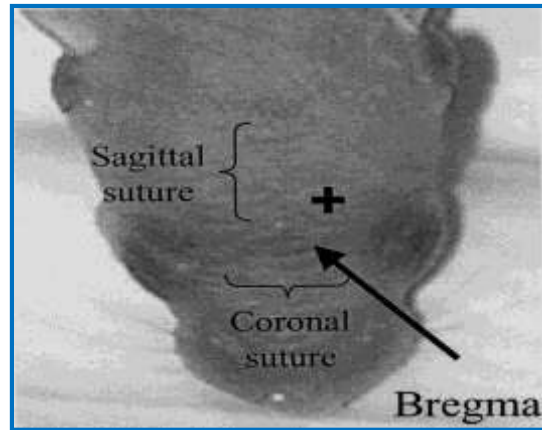
¹ Thalamic
² Coronal
³ Bregma
⁴ Freund's Complete Adjuvant
⁵ Footpad



شکل ۱۱- محل تزریق داخل مغزی در نوزاد موش آزمایشگاهی.



شکل ۱۳- تنظیم میزان عمق تزریق سوزن با استفاده از یونولیت.



شکل ۱۲- محل تزریق داخل مغزی در نوزاد موش آزمایشگاهی.



شکل ۱۴- شکل سمت راست: آرتریت ایجاد شده در بالشتک کف پای موش آزمایشگاهی شکل سمت چپ: حالت طبیعی.



شکل ۱۵- تزریق در قاعده دم موش آزمایشگاهی.

منابع

۱. فلاحی، ر؛ منصوری، م.ع. (۱۳۹۴). بیولوژی، پرورش، بیماریها و اصول کار کردن با حیوانات آزمایشگاهی. انتشارات موسسه تحقیقات واکنس و سرم سازی رازی.
2. Bannerman, R. Hematology. In: Foster, H., Small, D., and Fox, J.G. *The Mouse in Biomedical Research*. Volume III. Academic Press, New York, NY. 1983.
3. Barthold, S.W., Griffey, S.M. and Percy, D.H. *Pathology of laboratory rodents and rabbits*, 4th ed. Wiley Blackwell. 2016.
4. Danneman, P.J., Suckow, M.A. and Brayton, C. *The Laboratory Mouse*, 2nd ed. CRC Press. 2012.
5. *Ethics of research involving animals*. Published by Nuffield Council on Bioethics, 28 Bedford Square London, WC1B 3JS. 2005.
6. *UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*, 8th ed. Wiley-Blackwell. 2010.
7. Cunliffe-Beamer, T. *Bi methodology and Surgical Techniques*. In: Foster, H., Small, D., and Fox, J.G., eds. *The Mouse in Biomedical Research*, Volume III. Academic Press, New York. 1983.
8. Fish, R.R., Danneman, P.J., Brown, M. and Karas, A. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 2nd ed. American College of Laboratory Animal Medicine. 2008.
9. Fox, J., Barthold, S, Davisson M., Newcomer, C. Quimby, F. and Smith, A. *The mouse in biomedical research*, 2nd ed. American College of Laboratory Animal Medicine. 2007.
10. Percy, D.H., Barthold, S.W. *Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits*, Iowa State University Press. 2007.
11. Hem, A., Smith, A.J., Solberget, P. Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink. *Lab Anim*, 1998. 32(4): p. 364-367.

'It's a success': Pangolins return to a region where they were once extinct

Elizabeth Claire Alberts, 23 June 2020

Mongabay: conservation and environmental science news platform

"این یک موفقیت است": پانگولین‌ها به جایی که زمانی در آن منقرض شده بودند باز می‌گردند

ربابه لطیف*

سمنان، دانشگاه سمنان، پردیس فرزانهگان

* مترجم مسئول: پست الکترونیکی: r.latif@semnan.ac.ir



خوبی دارند. کارشناسان می‌گویند که پانگولین‌ها طی ۳۰ یا ۴۰ سال گذشته در استان KwaZulu-Natal در آفریقای جنوبی منقرض شده‌اند. اما اکنون، طرفداران محیط زیست محلی در تلاش هستند تا در اولین تلاش جهانی برای بازگرداندن جمعیت‌های وحشی، این حیوانات خجالتی و حساس را به آهستگی بازگردانند. هشت گونه از پانگولین‌ها علیرغم اینکه تجارت آنها تحت قوانین CITES (کنوانسیون تجارت بین‌المللی گونه‌های در معرض خطر جانوری و گیاهی) ممنوع است، یکی از حیواناتی هستند که بسیار در جهان قاچاق می‌شوند. به دلیل غیرقانونی بودن تجارت، شکارچیان و قاچاقچیان برای جلوگیری از شناسایی سخت تلاش می‌کنند، اما مسئولان هنوز هم می‌توانند سالانه از قاچاق این حیوانات و اجزای بدن آنها جلوگیری کنند. تنها در سال ۲۰۱۹ مقامات بیش از ۹۷ تن پولک از بیش از ۱۵۰،۰۰۰ پانگولین آفریقایی ضبط کردند، گرچه بر طبق گزارش کارگروه (APWG) اعتقاد بر این است که این تنها بخش کوچکی از تجارت در آفریقا را نشان می‌دهد.

- پانگولین زمینی (*Smutsia temminckii*) (پولک پوستهای زمینی) از نظر زیست محیطی در استان KwaZulu-Natal آفریقای جنوبی در طی ۳۰ یا ۴۰ سال گذشته منقرض شده‌اند. اما یک برنامه مدیریتی توسط یک کارگروه آفریقایی در حال بازگرداندن مورچه خوارهای پوست پولکی به این منطقه است.
- پانگولین‌هایی که از تجارت غیرقانونی حیوانات وحشی نجات یافته‌اند و متحمل فشارهای روحی و جسمی شده‌اند باید قبل از رهاسازی روند طولانی مدتی را جهت بهبود شرایط طی کنند. این کارگروه (African Pangolin Working Group) به جای اینکه به طور ساده پانگولین‌ها را به فضای طبیعی برگرداند، حیوانات را تحت برنامه مراقبتی مداوم در محل رهاسازی قرار می‌دهند. و همچنان از طریق برچسب‌های ردیابی ماهواره‌ای GPS و رادیویی VHF از نزدیک آنها را مشاهده می‌کنند.
- در سال ۲۰۱۹ هفت پانگولین در منطقه Phinda در استان KwaZulu-Natal رها شدند که دو پانگولین بر اثر عوامل طبیعی مردند اما پنج پانگولین باقی‌مانده شرایط

از تجارت بوده و آنها را احیا می‌کنند تا در نهایت بتوانند دوباره در مناطق طبیعی آفریقای جنوبی آزاد شوند. اما فقط در سال ۲۰۱۹ بود که تیم، بازگرداندن دوباره پانگولین‌ها را در استان KwaZulu-Natal، جایی که آنها از نظر زیست محیطی منقرض شده‌اند، آغاز کرد. رییس کارگروه (APWG)، جانسن می‌گوید پس از تجارت و جابه‌جایی آنها در شرایط بسیار بدی هستند چون در اسارت غذا نمی‌خورند و بسیار لاغر و بدن آنها کم آب می‌شود و در شرایط استرس شدید قرار دارند. اولین توقف برای این پانگولین‌های نجات یافته، بیمارستان دامپزشکی حیات وحش ژوهانسبورگ است، یک مرکز غیرانتفاعی که فقط حیوانات وحشی را درمان می‌کند. جانسن گفت، در بیشتر موارد، پانگولین‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز دارند تا از بیماری‌هایی که هنگام قاچاق مبتلا شده‌اند، بهبود یابند. اگر آنها در این روند زنده بمانند، در برنامه آزادسازی همراه با پشتیبانی قرار می‌گیرند. جانسن گفت: "ما فهمیدیم که این آزادسازی همراه با پشتیبانی بسیار موفق‌تر از باز کردن درب قفس و رها کردن حیوان است.

"ما آن را در مورد سایر حیوانات وحشی نیز دیده‌ایم."

وقتی حیوانات دیگری مانند شیرها و گاو میشها و فیل‌ها را جابه‌جا می‌کنید، ابتدا باید آنها را به مدت دو هفته داخل یک محوطه نگه دارید و آنها را مراقبت کنید، تا به زیستگاه، غذا، محیط زیست، مناظر و صداها آنها را عادت دهید. پانگولین‌ها نیز فرقی ندارند!"

از نظر تاریخی، طب سنتی چینی به تجارت پانگولین‌ها دامن زده است چون معتقدند پولکهای پانگولین‌ها به علت خاصیت دارویی شان ارزشمند هستند در حالیکه فقط حاوی کراتین است، همان ماده‌ای که در مو و ناخن‌های انسان موجود است. با این حال، چین اخیراً تجارت پانگولین‌ها را در داخل کشور ممنوع کرده است، که ممکن است به متوقف کردن یا حداقل محدودیت تجارت جهانی گونه‌ها کمک کند. پانگولین‌ها به جهت استفاده از گوشت‌شان نیز شکار و معامله می‌شوند که در بعضی از کشورها از جمله بسیاری از کشورهای آفریقایی به عنوان یک غذای لذیذ تلقی می‌شود. به گفته Ray Jansen بر اساس قوانین اتحادیه بین‌المللی حفاظت از محیط زیست (ICUN)، Temminck's pangolin، (*Smutsia temminckii*) که به عنوان پانگولین زمینی نیز شناخته می‌شود، دارای گسترش وسیعی در سراسر آفریقا است، اما در KwaZulu-Natal، شرقی‌ترین استان در آفریقای جنوبی از نظر "اکولوژیک منقرض" تلقی می‌شود. وی به Mongabay (وب سایت خبری حفاظت از محیط زیست) گفت، در حالی که یک "پانگولین غیرعادی" ممکن است در برخی مناطق شمالی استان سکونت داشته باشد، اما به طور کلی این جمعیت ماندگار نیست. از بین رفتن گونه‌ها در KwaZulu-Natal عمدتاً به دلیل شکارچیان و قاچاق پانگولین است، اگرچه پانگولین‌های Temminck عموماً توسط حصارهای الکتریکی پارکها، و ویژگی‌های خاص مناطق حفاظت شده نیز کشته یا زخمی می‌شوند. طی ۱۰ سال گذشته، تیم آفریقایی (APWG) در حال نجات پانگولین‌ها



شکل ۱- Temminck's pangolin عکس توسط Francois Meyer



شکل ۲- پانگولین که زبان بلند خود را بیرون آورده است. عکس توسط Francois Meyer



شکل ۳- Temminck's pangolin در حال استراحت در نقب. تصویر توسط Francois Meyer



شکل ۴- پانگولین بازگردانده شده که در منطقه Phinda مشاهده شد. عکس توسط Phinda Private Game Reserve / &beyond

در طول دوره رهاسازی به همراه پشتیبانی، سرپرستان پانگولین‌ها را برای پیاده روی‌های طولانی در طبیعت می‌برند، تا اطمینان حاصل کنند که آنها می‌توانند مورچه و موریانه‌های کافی برای خوردن پیدا کنند، سپس آنها را دوباره به یک پناهگاه امن برای خواب برمی‌گردانند. Jansen گفت: "ما باید هر شب، چهار تا هفت ساعت، پشت سرشان پیاده روی کنیم تا آنها بتوانند تغذیه کنند." "این به تلاش و نیروی زیادی نیاز دارد." Jansen گفت، برنامه رها سازی به همراه پشتیبانی بسته به توانایی حیوان در انطباق با محیط اطراف، ممکن است فقط چند روز یا حداکثر سه هفته طول بکشد. وقتی سرانجام آزاد شدند، سرپرستان همچنان به مشاهده آنها به کمک برچسب‌های ردیابی که بر اساس امواج رادیویی VHF و ماهواره‌ای GPS کار می‌کنند، ادامه می‌دهند.

نیلور گفت: برنامه‌هایی برای بازگرداندن تعداد بیشتری از پانگولین‌ها به منطقه خصوصی Phinda وجود دارد. در واقع، آن‌ها منتظرند که به زودی یک پانگولین دیگر از راه برسد.



شکل ۵- پانگولین بازگردانده شده که در منطقه Phinda در آفریقای جنوبی مشاهده شد. عکس توسط Phinda Private Game Reserve / &beyond

نیلور گفت: "فکر می‌کنم این یک پروژه بسیار ویژه است و هیچ کس نمی‌داند نتیجه چه خواهد بود." وی گفت: "آن‌ها وقتی به اینجا می‌رسند حیوانات بسیار مضطربی هستند، و کار بسیار سختی پیش رو بوده ... کار تا پاسی از شب و ساعات طولانی.

ما بودجه زیادی را برای آن به ویژه برای پشتیبانی، اختصاص داده‌ایم. اما من فکر می‌کنم، نشانه‌ها حاکی از نتیجه مطلوب باشد، ما موفق شده‌ایم تا نشان دهیم که می‌توانیم با موفقیت این حیوانات را دوباره بازگردانیم."

آن‌ها همچنین به طور مرتب پانگولین‌ها را وزن می‌کنند و برای آنها معاینات پزشکی را انجام می‌دهند. در سال ۲۰۱۹، این تیم ۴۳ پانگولین را از تجارت نجات داد، و هفت مورد را دوباره به منطقه اختصاصی Phinda در استان KwaZulu-Natal بازگرداند. Jansen گفت: Phinda به دلیل وسعت زیاد و "و به این علت که تیم خوبی در آنجا کار می‌کنند"، یک سایت آزادسازی ایده آل بود.

جانسن گفت: "از میان هفت موردی که در Phinda رها کردیم، یک مورد عفونت وسیع داشت و به دلیل مشکلات صفاوی مرد، و یک مورد دیگر در یک رودخانه بزرگ شنا کرد و توسط یک تمساح شکار شد." "اما اینها مرگ طبیعی هستند که مربوط به تجارت نیستند."

سیمون نیلور، مدیر منطقه خصوصی Phinda، به مونگابای گفت: پنج پانگولین دیگر "خوب هستند". نیلور گفت: "آن‌ها غذا پیدا کرده‌اند، نقب پیدا کرده‌اند، و آنها طی ۱۲ ماه از تابستان و زمستان زنده مانده‌اند، آن‌ها هنوز در اینجا هستند ... و این یک موفقیت است." با این حال، وی افزود که اندازه گیری نهایی موفقیت آنها زمانی آغاز می‌شود که پانگولین‌ها شروع به تولید مثل کنند.

یکی از پنج پانگولین یک نر جوان به نام Rampfy است که در سال ۲۰۱۸ در کنار جاده نزدیک پارک ملی Kruger برداشته شد و پرورشی است.

نیلور گفت: "این نر کوچک کاملاً خاص است." هیچ Temminck's pangolin تا کنون به شکل دستی پرورش داده نشده و دوباره به طبیعت آزاد نشده است، او از ماه نوامبر در محیط طبیعی بوده است و خیلی خوب عمل کرده است. فکر می‌کنم این نشان می‌دهد که با تلاش‌های فراوان، می‌توانیم با موفقیت این حیوانات را پرورش دهیم و آزاد کنیم و به آنها فرصتی دیگر بدهیم."

واکسیناسیون کووید-۱۹: راه پیش رو

حاتم احمدی* و امیرحسین میرآقاپور

تهران، دانشگاه فرهنگیان، گروه علوم پایه

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: hahmadi@cfu.ac.ir

چکیده

مجموعه متنوعی از واکسن‌های موفق و نسل اول SARS-CoV-2 نقش بزرگی در تلاش‌ها برای تحت کنترل درآوردن پاندمی COVID-19 ایفا کرده‌اند. اگر چه توزیع ناعادلانه واکسن‌ها، هنوز بسیاری از جوامع را آسیب‌پذیر می‌کند. چالش‌های مرحله بعدی در این زمینه عبارت‌اند از: بهینه‌سازی ایمونولوژیک (چند وقت یکبار و چگونگی آن) و بهترین رویکردها جهت ایجاد ایمنی باثبات در آینده به منظور محافظت در برابر انواع دیگر ویروس‌ها، بویژه در کودکان است. احتمالاً چشم انداز تولید واکسن و فناوری در این زمینه متفاوت و متنوع می‌شود که اکنون ارزیابی رویکردهای آینده ضرورت دارد: در حالی که بعضی از تولیدکنندگان به دنبال تقویت پی‌درپی نسل اول واکسن‌ها هستند، برخی دیگر از آنها براساس تغییر پی‌درپی توالی‌های فعلی ویروس، به دنبال دستیابی به واکسن‌های چند ظرفیتی یا استراتژی‌های پان‌کروناویروس هستند.

کلیدواژگان: سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲، واکسن، راه پیش رو

مقدمه

واکسن به شدت تغییر کرده است. نیمی از کره زمین در حال حاضر واکسینه نشده است و تنها ۴ درصد از جمعیت کشورهای کم درآمد دوز اول واکسن را دریافت کرده‌اند (۶). از آنجایی که همه‌گیری کووید-۱۹ همچنان به ویران کردن ادامه می‌دهد، تخمین تعداد افراد نجات‌یافته توسط واکسن‌های کووید-۱۹ چالش‌برانگیز بوده است، به ویژه زمانی که تلفات جهانی خود منبع ابهام هستند، اما تخمین زده می‌شود که در حال حاضر بیش از ۷۰۰۰۰۰۰ زندگی نجات یافته است. بسیاری از تصمیمات در مورد واکسن در ۲ سال گذشته بدون مناقشه بوده است: محوریت واکسن‌های مؤثر در استراتژی ضد ویروسی، نقش کلیدی در حفاظت از هدف‌گیری خنثی‌سازی اسپایک (بر اساس دانش قبلی SARS-CoV و MERS) و استفاده از فناوری‌های قوی، همچنان‌انگیز و قابل مقیاس واکسن در انتظار برای تحویل واکسن - RNA، DNA و پروتئین نوترکیب با کمک‌های جدید و پلت فرم‌های آدنوویروس دارد (۸).

ایمنی واکسن

با ورود به برنامه جهانی واکسیناسیون کووید-۱۹، ایمنی و تردید واکسن چالش‌های قابل توجهی را به همراه داشت: با میلیاردها دوز واکسن در محدوده سنی گسترده در بیش از ۱۸۰ کشور، سابقه ایمنی خوب بوده است. درک

تولید سریع و توسعه بالینی واکسن‌های مؤثر برای کاهش همه‌گیری سندرم حاد تنفسی کرونا ۲ (SARS-CoV-2) گواهی بر دهه‌ها تحقیق و پیشرفت‌های متوالی در ایمونولوژی، واکسن‌شناسی و زیست‌شناسی کمکی بوده است. از نظر بالینی در بحبوحه نبرد با کووید-۱۹ نشان داده شده است که بازدهی بیشتر از حد انتظار بوده، با توجه به بسیاری از بیماری‌های عفونی دیگر حرکت جدیدی را برای واکسن‌شناسی فراهم کرده است. تعدادی از مقالات مروری برجسته و جامع اخیر، جزئیات واکسن، داده‌های کارآزمایی بالینی، پارامترها و نمایه‌های ایمنی را با هم مقایسه کرده‌اند، به طوری که در اینجا ارزش افزوده کمی برای تکرار آن نکات وجود دارد (۴-۱). کمتر از یک سال بین شناسایی یک توالی پاتوژن جدید و گسترش واکسن در مقیاس وسیع سپری شد. صدها واکسن ساخته شد، بیش از ۱۰۰ مورد از آنها در آزمایشات بالینی قرار گرفتند و حدود ۲۴ واکسن در حال حاضر مجاز و در حال استفاده هستند (۵). نرخ موفقیت بالا بوده است، طوری که تنها ۱۰ واکسن نماینده به دلیل کارایی ضعیف در آزمایش‌های بالینی رها شده‌اند. با این حال، این واکسن‌شناسی موفق علمی با توزیع ناعادلانه جهانی مواجه شده است (۶،۷). بیش از ۹ میلیارد دوز واکسن تجویز شده است - بیش از اندازه کافی برای یک دوز برای هر فرد زنده در سن قابل واکسیناسیون در جهان - اما توزیع

چه چیزی به عنوان رابطه آینده ما با SARS-CoV-2 در نظر گرفته شده است و برای به دست آوردن چه چیزی به استراتژی‌های واکسن خود نیاز داریم؟ (۱۶) کشورهایی که پوشش واکسیناسیون بالایی دارند اغلب اینگونه در نظر گرفته می‌شوند که ارتباط قطعی عفونت COVID-19 تا بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر را شکسته‌اند و آینده‌ای را پیشنهاد می‌کنند که در آن به «زندگی با ویروس» رضایت می‌دهیم. در زمانی که تقریباً تمام عفونت‌های کنونی به گونه اومیکرون نسبت داده می‌شود، بریتانیا ممکن است درگیر ۱۵ میلیون ابتلای سالانه و بیش از ۵۰۰۰۰ مرگ و میر و ایالات متحده درگیر حدود ۲۶ میلیون ابتلای سالانه و ۴۰۰۰۰۰ مرگ و میر در سال باشد. این آمار قبلاً در علم پزشکی مدرن قابل پیش‌بینی نبوده و باعث می‌شود که مقررات مراقبت‌های بهداشتی به طور جدی مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند. با این حال، حذف SARS-CoV-2 به طور فزاینده‌ای غیرقابل دفاع به نظر می‌رسد. یک سناریوی جایگزین این است که جهش‌های تکاملی ویروسی، ما را به یک رابطه بومی با یک پاتوژن خوش‌خیم‌تر و شبیه سرماخوردگی می‌برد. شواهدی برای چنین پیش‌بینی‌هایی از تجزیه و تحلیل تکاملی چهار کروناویروس اصلی سرماخوردگی در انسان شامل OC43، NL63، HKU1 و استنباط می‌شود. با این حال، مقیاس زمانی برای این پیش‌بینی ممکن است از سال‌ها تا دهه‌ها یا حتی قرن‌ها متغیر باشد (۱۷، ۱۸).

ملاحظات ایمنولوژیکی واکسن‌های SARS-CoV-2 فعلی

برای بیشتر واکسن‌های با استفاده گسترده، فرض اولیه این بود که پاشنه آشیل انتقال ویروس SARS-CoV-2 برهمکنش بین دمین اتصال گیرنده (RBD) پروتئین اسپایک و آنزیم ۲ تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE2) انسانی است و اینکه ایمونوژنی که سطوح بالایی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (nAbs) را علیه اپی‌توپ‌ها در این رابطه ایجاد می‌کند مؤثر خواهد بود. این منجر به طیف گسترده‌ای از رویکردها برای بیان اسپایک تثبیت شده یا نشده برای ارائه ایمنی شد. پلتفرم‌های واکسن از نوع mRNA (Pfizer, Moderna) و آدنوویروس (AstraZeneca, Gamaleya, Johnson &

واکسیناسیون در اکثر کشورها از پیش‌بینی‌های اولیه فراتر رفت. گزارش‌های عوارض جانبی جدی یا کشنده شامل آنافیلاکسی، میوکاردیت و گاهی اوقات رویدادهای ترومبوتیک کشنده همراه با ترومبوسیتوپنی، با مقداری تنوع در پلتفرم‌های مختلف واکسن بود. ترومبوسیتوپنی و ترومبوز ناشی از ایمنی واکسن (VITT) به طور خاص با واکسن‌های ناقل آدنوویروس مرتبط بود (۹). گزارش عوارض جانبی در بریتانیا بیانگر ۲۶۰ مورد VITT در بین ۳۱ میلیون دوز واکسن شد که به سمت دریافت‌کنندگان جوان تر متمایل شد (۱۰). مرگ و میر در میان موارد اولیه ۲۲ درصد بود. تعداد کمی از موارد میوکاردیت و پریکاردیت در دریافت‌کنندگان واکسن‌های نوع mRNA گزارش شد. مجموعه‌ای از گزارش‌ها از انگلستان، موارد میوکاردیت اضافی را ۱ تا ۲ در هر میلیون برای اولین دوز واکسن AZ/ChadOx1 و Pfizer/BNT162b2 و ۶ در هر میلیون برای Moderna/mRNA-1273 تخمین زدند (۱۲). درحالی‌که تعداد ۴۰ مورد میوکاردیت در هر میلیون در طول ماه، پس از عفونت SARS-CoV-2 بدون واکسن خیلی بیشتر بود.

کاهش و تقویت

با ورود به سال سوم همه‌گیری در سال ۲۰۲۲، شرایط مشارکت برای واکسن‌شناسی SARS-CoV-2 از توسعه اضطراری واکسن‌های نسل اول ویروس تنفسی که اغلب باعث ذات‌الریه کشنده می‌شود فراتر رفته است. هدف این است که برخی از سؤالات و گزینه‌های مورد بحث را بررسی کنیم. یکی از نگرانی‌های عمده کاهش به ظاهر سریع ایمنی مؤثر در برابر عفونت (اما نه در برابر بیماری شدید یا کشنده) است (۷، ۱۳، ۱۴). آیا با آینده‌ای از تقویت‌کننده‌های مکرر روبرو هستیم؟ آیا استراتژی ادامه دادن به توالی اسپایک اجزادی، مکرراً در هر زمان معین در دوسر سازترین جهش‌ها [یعنی انواع نگران‌کننده (VOCs)^۲] دوباره کالیبره می‌شوند و واکسن‌های چند ظرفیتی تولید خواهند شد؟ یا اینکه توسعه واکسن‌هایی با محافظت متقابل گسترده‌تر اولویت‌بندی می‌شود و آیا این واکسن‌ها به طور گسترده‌تری به اسپایک یا ایمنی ویروسی بستگی دارند؟ (۱۵، ۱۶).

¹ Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis

² variants of concern

³ receptor-binding domain

⁴ angiotensin-converting enzyme 2

⁵ neutralizing antibodies

Johnson) که در آزمایشات بالینی تایید شده‌اند، تحت آزمایش‌های تجربی در محیط‌های جغرافیایی و بیماری‌های مختلف قرار گرفته‌اند. با توجه به اینکه اکثر برنامه‌های واکسیناسیون اروپا و آمریکای شمالی از اواخر سال ۲۰۲۰ یا اوایل سال ۲۰۲۱ شروع شده‌اند، تا اواخر سال ۲۰۲۱ جمع‌آوری داده‌ها در مورد دوام واکسن و عفونت‌های پیشرونده طول کشید، فرضیات پایه در شروع همه‌گیری این بود که ایمنی سلول‌های B در برابر عفونت زنده احتمالاً دوام ضعیفی را در مقایسه با حساسیت فصلی مکرر به کرونا ویروس‌های انسانی سرماخوردگی نشان می‌دهد (۱۹).

یک سال بعد، می‌توان شروع به ارزیابی داده‌های واقعی از بزرگترین آزمایش تاریخ در حافظه ایمونولوژیک انسان کرد. سه گروه برای مقایسه وجود دارد: افراد آلوده، واکسینه شده، و هر دو واکسینه شده و آلوده (اصطلاحاً ایمنی ترکیبی) (۲۰، ۲۱). تصور می‌شود که پاسخ‌دهنده‌های ضعیف نسبت به عفونت مجدد حساس‌تر هستند و پاسخ‌دهندگان قوی، قبل از اینکه دوباره در معرض حساسیت قرار گیرند، فضای محافظتی بیشتری دارند (۲۲). سطح آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون با واکسن از نوع mRNA معمولاً بیشتر از سطح آن در افراد بعد از ابتلا به عفونت ویروسی است، در حالی که سطح آنتی‌بادی بعد از واکسن‌های آدنوویروسی تقریباً معادل با عفونت ویروسی است. سطح آنتی‌بادی سرم به سرعت در ماه‌های پس از واکسیناسیون کاهش می‌یابد و کیفیت و کمیت پاسخ در افراد آلوده و سپس واکسینه شده افزایش قابل توجهی دارد (۲۰، ۲۱). در گروه‌های آلوده یا واکسینه‌شده، کاهش آنتی‌بادی سریع‌تر از آنچه پیش‌بینی شده بود اتفاق افتاد، همان‌طور که در سنجش‌های اتصال آنتی‌بادی یا سنجش‌های خنثی‌سازی عملکردی از حدود ۴ تا ۵ ماه آشکار است (۲۳، ۲۴). با توجه به اینکه سلول‌های حافظه T و B آماده هستند یا خیر، از داده‌های مربوط به موارد پیشرفت، بستری شدن در بیمارستان و مرگ‌ومیرها، از ۵ ماه یا بیشتر پس از دوز دوم واکسن، در راستای کاهش غلظت آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، عفونت‌های پیشرو به طور قابل توجهی شایع‌تر شدند (۲۵). با این وجود، بار بیماری ناشی از عفونت‌های دلتا و سپس اومیکرون و عفونت‌های مجدد آنقدر سنگین بوده است که بسیاری از کشورها تزریق دوز تقویت‌کننده سوم واکسن را اجباری کرده‌اند (۲۶). در

ایالات متحده، تقویت‌کننده‌های غیرمشابه (هتروولوگ) ۲ ماه پس از واکسن جانسون اند جانسون و ۶ ماه پس از واکسن‌های mRNA تایید می‌شوند. دانستن اینکه یک فرد واکسینه شده است، احتمال بستری شدن در بیمارستان و مرگ را کاهش می‌دهد و افرادی که دو یا سه دوز واکسینه شده می‌توانند آلوده شوند (گاهی بدون علامت) و عفونت SARS-CoV-2 را منتقل کنند (۲۷). اکثر کشورها تا به امروز واکسن‌های mRNA را برای برنامه‌های تقویت‌کننده ترجیح داده‌اند. با توجه به هزینه و مسائل مربوط به زنجیره تامین این واکسن‌ها، این رویکرد احتمالاً دسترسی گسترده‌تر به تقویت‌کننده‌ها را محدود می‌کند. استفاده از AZ/ChAdOx1 به عنوان تقویت‌کننده دوز سوم، ۳۸ هفته پس از دوز دوم با ایمنی قوی همراه است (۲۸). یعنی سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده در هر یک از گروه‌های تقویت‌شده هتروولوگ، توسط آدنوویروس یا mRNA، با محافظت بالایی در برابر عفونت نشانه‌دار با یک گونه نگران‌کننده در گردش همراه است.

تقویت یا تسهیم

به طور قاطع ثابت شده است که عفونت دلتا یا اومیکرون را می‌توان به طور قابل توجهی با تزریق دوز سوم تقویت‌کننده کاهش داد (۲۶). با این حال، این موضوع از طریق سازمان جهانی بهداشت تاکید شده که ذخیره دوزهای واکسن برای تقویت بیشتر، در شرایطی که بسیاری از نقاط جهان در خطر هستند و هنوز به اولین دوز واکسن دسترسی پیدا نکرده‌اند، غیرضروری و غیراخلاقی است (۷). به دست آوردن تخمین‌های دقیق از هدر رفت واکسن دشوار است، اما تخمین‌ها بین ۲۰ تا ۵۰ درصد کل موجودی‌ها، از جمله باقیمانده واکسن دور ریخته شده در ویال‌ها، مسائل نگهداری و حمل و نقل، یا عدم استفاده از واکسن‌ها در تاریخ انقضاء متغیر است (۲۹). توزیع عادلانه واکسن به طور جدایی‌ناپذیری با استراتژی‌های کنترل ویروس در آینده و نفوذ جهانی و ظهور گونه‌های نگران‌کننده جدید مرتبط است. سیاست‌گذاران باید متقاعد شوند که اشتراک عادلانه واکسن یک عمل نوع دوستی نیست، بلکه برای محدود کردن ظهور گونه‌های نگران‌کننده بیشتر ضروری است و جدول زمانی همه‌گیری جهانی را کوتاه می‌کند. دولت ایالات متحده اخیراً تعهد واکسن‌های کوواکس^۱ خود را به ۱ میلیارد دوز افزایش داده است، و این سؤال را برانگیخته است که آیا

^۱ COVAX

شود. اما این به چه معناست؟ چه سطحی از کنترل بیماری را در نظر می‌گیریم، و مهمتر از همه، چه چیزی در آن ضربه خواهد بود؟ در شروع کارآزمایی‌های واکسن، نقاط پایانی توانایی کاهش قابل توجه عفونت جدید تأیید شده با PCR، کاهش پذیرش و مرگ و میر در بیمارستان، یا هر دو را در بر می‌گرفت. در بسیاری از کشورهای اروپای غربی و همچنین در ایالات متحده که دارای یکی از بهترین واکسن‌های قوی هستند، همچنان تعداد بالای موارد ابتلای روزانه در جمعیت وجود دارد. این امر منجر به پذیرش زیاد در بیمارستان و مرگ و میر می‌شود، اگرچه تعداد موارد نسبت به امواج عفونت قبل از عرضه واکسن کم‌رنگ شده است. حتی در افراد مبتلا به بیماری خفیف، سطح بالایی از انتقال بیماری در جمعیت، پیامدهایی برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی، ایجاد گونه‌های نگران‌کننده جدید و برای ساختن یک میراث قابل توجه و ماندگار از کوید طولانی، حتی در افراد مبتلا به گونه خفیف دارد. در طول امواج عفونت دلتا و اومیکرون، افزایش موارد ابتلا در کودکان مشاهده شد. چندین کشور برنامه‌های واکسن را برای نوجوانان و تعداد کمتری برای کودکان در گروه سنی ۵ تا ۱۲ سال اجرا کردند. در حرکت رو به جلو، به تلاش قابل توجهی برای بهینه‌سازی واکسیناسیون برای گروه خاصی از دوران کودکان نیاز خواهیم داشت، از جمله تصمیم‌گیری در مورد اینکه چگونه یک واکسن جدید به بهترین شکل در چارچوب موجود برای برنامه‌های واکسن کودکان تطبیق داده شود.

استراتژی واکسن تاکنون با هدف قرار دادن توالی اجدادی ووهان هو-۱، یک آنتی ژن منفرد از ایمونوم ویروس بزرگ، غالب بوده است. ممکن است این رویکرد بسیار متمرکز در فرار ایمنی هزینه‌ای داشته باشد (۱۵). پس سؤال بزرگ توانایی پاسخگویی سریع به گونه‌های نگران‌کننده آینده وجود دارد. استراتژی‌های احتمالی در نظر گرفته شده عبارتند از: افزایش فصلی تنظیم‌شده گونه نگران‌کننده در پلت‌فرم‌های واکسن موجود (۳۶)، ادغام مجموعه‌ای از توالی‌های گونه نگران‌کننده برای واکسن‌های چند ظرفیتی، استفاده از اجداد ویا گونه نگران‌کننده غیرفعال شده کامل ویروس یا آنتی‌ژن‌ها برای ارائه ایمنی گسترده‌تر، یا اولویت‌بندی رویکردهای منطقی و خنثی‌کننده، مبتنی بر اپی‌توپ یا موارد دیگر (۳۶-۳۴). هنوز فضای کمی برای

کمبود واکسیناسیون از طریق طرح‌هایی مانند کوواکس، از طریق بهبود تولید منطقه‌ای واکسن‌های تولید شده و دارای مجوز در منطقه، یا از طریق ترکیبی از این موارد به بهترین شکل برطرف می‌شود. عرضه اولیه واکسن تحت تأثیر آزمایش‌های بالینی سریع و موفق واکسن‌های اکنون توسعه، ساخت و آزمایش بالینی واکسن در چندین کشور و قاره انجام می‌شود، همان‌طور که فهرست واکسن‌هایی که اخیراً مجاز شده‌اند یا در مرحله آزمایشی فاز ۳ هستند نشان داده شده است (۵). دو واکسن اصلی از هند، واکسن غیرفعال کوواکسین و واکسن DNA ZyCoV-D، تأثیر زیادی در منطقه دارند (۳۱، ۳۰). واکسن نوترکیب اسپایک کورب واکس (دانشکده پزشکی بیلور) دارای مجوز استفاده اضطراری در هند را گرفته و در آنجا تولید می‌شود و ۳۰۰ میلیون دوز آن به دولت هند فروخته شد (۳۲). با تثبیت مسیرهای توسعه واکسن‌های ایمن و مؤثر کووید-۱۹، صدور مجوز ممکن است ساده‌تر شود. همان‌طور که برای تأیید سایر واکسن‌ها انجام شده است (۳۳). واکسن‌هایی که سریع‌تر به شهرت رسیدند، زیرمجموعه‌ای کوچک از همه واکسن‌هایی بودند که از آزمایش‌های فاز ۲ و ۳ عبور کرده بودند. بسیاری از رویکردهای امیدوارکننده دیگر، از جمله RNA خودتقویت‌کننده، واکسن‌های DNA، پروتئین‌های نوترکیب کمکی و رویکردهای مبتنی بر خنثی‌سازی همه‌گیری کروناویروس وجود دارد (۸، ۳۵-۳۴). موسسه ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی اخیراً سه جایزه بزرگ برای استراتژی‌های واکسن همه‌گیری کرونا ویروس دریافت کرده است. یکی از روش‌های موفقیت‌آمیز واکسیناسیون همه‌گیری کروناویروس از طریق ایمن‌سازی با نانوذرات دمین متصل شونده به گیرنده SARS-CoV-2 با ۲۴ اسیدآمین است که به داربست فریتین کونژوگه شده است (۳۵).

استراتژی‌های واکسن

آینده در مواجهه با گونه‌های نگران‌کننده در حال ظهور در حال حاضر درباره اینکه واکسن‌های SARS-CoV-2 دقیقاً در چه جایگاهی قرار دارند و دهه آینده چگونه خواهد بود، اتفاق نظر وجود ندارد. سیاستگذاران اغلب بیان می‌کنند که کووید-۱۹ "مانند آنفولانزا" با "ضربات فصلی" کنترل می‌شود.

¹ CORBEVAX
² Wuhan Hu-1

ارزیابی مقایسه‌ای این گزینه‌های بسیار متنوع با پیامدهای متنوع آنها وجود دارد.

کدام مسیرهای موثر ایمنی؟

از آنجایی که هر کدام از گونه‌های نگران‌کننده از گونه آلفا در اوایل سال ۲۰۲۱ پدیدار شدند، رقابت برای مشخص کردن میزان جهش در اپی‌توپ‌های هدفمند، فضای محافظ ایجاد شده توسط واکسن را فرسایشی می‌کند. اومیکرون در زمانی ظاهر شد که ۶ ماه سلطه جهانی توسط دلتا، بسیاری را به این باور رسانده بود که ممکن است گونه به اوج رسیده باشد. این احتمال وجود دارد که جهش‌های کمکی در اومیکرون در یک فرد دچار نقص ایمنی ایجاد شده باشد، چشم‌انداز دلهره‌آورتری را برای ظهور گونه‌های نگران‌کننده بیشتر ارائه می‌دهد. واکسن‌ها، به‌ویژه واکسن‌های mRNA، در ابتدا چنان سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده بالایی را در بیشتر افراد ایجاد می‌کنند که حتی خنثی‌سازی کاهش‌یافته، به ویژه در برابر گونه‌های نگران‌کننده دلتا و اومیکرون، می‌تواند حاشیه‌ای از ایمنی به جای بگذارد (۳۱). با این حال، با کاهش نسبتاً سریع آنتی‌بادی، بسیاری از افراد دارای مقادیر سرمی آنتی‌بادی خنثی‌کننده IC50 (نیمه حداکثر غلظت مهار برای خنثی‌سازی ویروس) هستند که کمتر از تصور همبستگی محافظت است. بنابراین توجه بر تقویت در برابر عفونت‌های پیشرفته در برابر گونه‌های نگران‌کننده آینده متمرکز است. از میان تمام سؤالات، یکی از مهم‌ترین آنها این است که ما در رقابت تسلیحاتی مداوم علیه جهش‌های جدید SARS-CoV-2 که از نظر فنوتیپی مهم هستند و گونه‌های نگران‌کننده را تولید می‌کنند، چقدر فاصله داریم؟ دوره گسترش جهانی از پایان سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۱ از گونه‌های نگران‌کننده آلفا، گونه‌های دلتا و اومیکرون تولید کرد که دو مورد آخر از نظر مسیر فرار موفق واکسن، بازی را تغییر دادند. ظهور توالی‌های جهش‌یافته دیگر تابع تعداد نسخه‌های ویروسی است. یعنی تعداد آلوده‌شده در هر زمان معین (به‌ویژه تعداد افراد مبتلا به بیماری مزمن با نقص ایمنی)، در حالی که جهش‌های اضافی همیشه در حال تغییر توالی هستند، دلتا به عنوان سویه غالب در اکثر مناطق در محل باقی مانده بود، سپس به دلیل تغییرات اضافی و انتقال

برتر و فرار ایمنی اومیکرون جایجا شد. آیا نشانه‌هایی مبنی بر اینکه برنامه‌های واکسن ممکن است به ما اجازه دهند در رقابت تسلیحاتی از SARS-CoV-2 پیشی بگیریم، وجود دارد؟

اگرچه مدل‌سازی ساختاری این فرضیه را می‌دهد که جهش‌های اضافی حتی فنوتیپ‌های مخرب‌تری نسبت به دلتا و اومیکرون ایجاد می‌کنند و ممکن است در واقع ظاهر شوند، قبلاً این مورد استدلال شده که رقابت تسلیحاتی در نهایت وارد یک بازی پایانی می‌شود که بر اساس نقطه‌ای که در آن سودمند و مصون است، جهش‌های اجتنابی (یا انتقالی) با جهش‌هایی که تناسب و ویروسی را مختل می‌کنند، جبران می‌شوند (۳۱). بسته به اراده برای کنترل حجم پرونده جهانی جاری، آن بازی پایانی باید قابل تحمل باشد.

با این وجود، ایمونولوژی در مورد بهترین روش ایجاد محافظت قوی در برابر توالی‌های اسپایک گونه نگران‌کننده فعلی و آینده، بی‌اهمیت نیست. با توجه به مجموعه‌های ایمنی SARS-CoV-2، اکنون دنیایی از افراد با تاریخچه‌های متنوع داریم که در مجموعه‌های گیرنده سلول B و سلول T خاص جمعیت حافظه آنها منعکس شده است. داده‌ها نشان می‌دهد که مجموعه‌های مختلفی، با پیامدهای مرتبط برای کیفیت و کمیت متغیر خنثی‌سازی گونه نگران‌کننده فعلی یا آینده ظاهر می‌شوند (۲۴، ۳۸، ۳۹). به عنوان مثال، تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای از الگوهای خنثی‌سازی افتراقی گونه نگران‌کننده در واکسن‌ها نشان می‌دهد که تفاوت‌های بارزی بین افرادی که قبلاً با ویروس اجدادی یا آلفا عفونت داشته‌اند، وجود دارد (۲۴). در مواجهه با این سناریوهای متنوع، پرسش این است که آیا باید به توسعه تقویت‌کننده‌های حامل توالی اولیه ووهان‌هو-۱ ادامه داد یا بر واکنش‌پذیری نسبت به گونه‌های نگران‌کننده غالب منطقه‌ای تمرکز کرد؟ تکرار این که توالی‌های گونه نگران‌کننده را در واکسن‌های چند ظرفیتی ترکیب می‌کند جذابیت دارد. ضمناً در هر استراتژی کاهش گونه نگران‌کننده این تصور وجود دارد که رویکردهای واکسن باید به طور خاص به برنامه‌های قوی، شبکه‌ای و بین‌المللی هشدار اولیه پیش‌افق ژنومی با گونه‌های نگران‌کننده پیشرو مرتبط باشد.

جدول ۱- رویکردهای آینده برای ایمنی محافظتی در برابر SARS-CoV-2. طیفی از رویکردهای کلیدی پیش بینی شده برای مراحل آینده واکسیناسیون SARS-CoV-2. نظرات از تکیه بر حافظه ایمنی از عفونت زنده، استفاده مداوم از نسل اول واکسن های اسپایک، تا آزمایشات بالینی برای اثبات آینده با استفاده از استراتژی های پان-کرونا و ویروس متغیر است.

جنبه منفی	جنبه مثبت	رویکرد ایمنی محافظتی آینده
احتمال کاهش ایمنی، احتمال زیاد امواج طولانی مدت کووید-۱۹	ارزان، ساده؛ همه متکی به ایمنی اولیه موجود	توقف تقویت و تکیه به حافظه موجود
ممکن است گران باشد (بسته به پلتفرم ها)، ممکن است به طور فزاینده ای در برابر انواع انتخاب شده از نظر ایمنی کمتر بهینه باشد، تقویت کننده ایمنی کمتر از حد مطلوب نسبت به تقویت کننده های هترولوگ	ساده، ایمن، ثابت، با شواهد حمایتی از محافظت کوتاه مدت در برابر گونه نگران کننده	تقویت کننده واکسن اسپایک نسل اول هومولوگ (در صورت نیاز)
ممکن است گران باشد (بسته به پلتفرم ها)؛ ممکن است به طور فزاینده ای در برابر انواع سیستم ایمنی منتخب پیشرو کمتر از حد مطلوب باشد	ساده، ایمن، ثابت، با شواهد حمایتی از محافظت کوتاه مدت در برابر گونه نگران کننده، شواهد حمایتی قوی برای تقویت ایمنی، از جمله توانایی برای پاسخ نجات در افرادی که ممکن است در ابتدا واکسن های ضعیف تری دریافت کرده باشند	تقویت کننده واکسن اسپایک نسل اول هترولوگ (در صورت نیاز)
داده های کم در پروتکل های تقویت هترولوگ در مقیاس بزرگ تا به امروز	احتمالاً مؤثر، مقیاس پذیر جهانی، ارزان و در نتیجه برای پوشش جهانی سودمند است	همان طور که در بالا ذکر شد، اما با استفاده از تقویت کننده های اسپایک بر اساس گسترش تولید پلت فرم های نسل دوم، به عنوان مثال، واکسن های RNA، DNA خودتقویت شونده، پروتئین نو ترکیب با کمکی
امواج گونه نگران کننده به طور قابل توجهی سریعتر از واکسن های جدید قابل اصلاح و آزمایش هستند، غیر قابل پیش بینی بودن فنوتیپ محافظ به دلیل علائم قبلی، موج خاص و فاقد اثبات برای آینده است	احتمالاً در برابر یک گونه نگران کننده معین بسیار مؤثر است. ساده، ایمن، تثبیت شده	پلتفرم های نسل اول اصلاح شده برای اتصال های خاص گونه نگران کننده
غیر قابل پیش بینی بودن فنوتیپ محافظ به دلیل علائم قبلی. فاقد اثبات آینده است	احتمالاً در برابر چندین گونه نگران کننده بسیار مؤثر است، پتانسیلی برای ارتباط جهانی؛ ساده و ایمن، ایجاد کرده است	پلتفرم های نسل اول اصلاح شده برای درج های اسپایک گونه نگران کننده چند ظرفیتی
فقدان شواهد قوی تا به امروز برای محافظت بیشتر از طریق ایمونوژن های غیر اسپایک، فقدان داده در پروتکل های هترولوگ تا به امروز	فناوری های در دسترس: پتانسیل افزایش یافته برای جلوگیری از جهش های فرار ایمنی	تقویت با ایمنی ویروسی گسترده تر: پروتئین های کمکی چند ظرفیتی
در برخی موارد، ویروس غیرفعال کامل ایمنی زایی کمتری داشته است. آنطور که در عفونت دیده می شود، بیان پایدار پروتئوم کامل را نشان نمی دهد	قابل دسترسی به داده های بسیار قبلی و زیرساخت خط تولید و ایمنی، پتانسیل ایمونوژن-آگنوستیک برای آماده کردن بیشتر ایمونوم ویروسی، سازگاری با اصلاح برای گونه های نگران کننده پیشرو	تقویت با ایمنی ویروسی گسترده تر: ویروس کامل غیر فعال
تقریباً امتحان نشده؛ نگرانی های ایمنی بیشتر	سابقه خوب قبلی پلت فرم YF17D	تقویت با ویروس ضعیف شده زنده حامل اسپایک چند ظرفیتی برای دوام مادام العمر، به عنوان مثال، پلت فرم YF17
نیاز به توسعه بیشتر دارد، بالقوه برای اثرات پیش بینی نشده علائم ایمنی	پتانسیل برای محافظت کامل در برابر پان-کرونا ویروس در آینده	ایمن سازی متوالی با اسپایک های SARS-CoV برای پوشش پان-کرونا ویروس
به توسعه بیشتر نیاز دارد. بالقوه برای اثرات پیش بینی نشده علائم ایمنی	پتانسیل برای محافظت کامل در برابر پان-کرونا ویروس در آینده	ایمن سازی با نانوذرات RBD کمکی برای پوشش پان-کرونا ویروس

مؤثر به سرعت شکل گرفتند، در مقیاس مناسب تولید شدند، آزمایش شدند، مجوز گرفتند و به بازار آمدند و تأثیر بسیار خوبی داشتند. حتی برخی از پیش‌بینی‌های بدبینانه درباره اثر پذیری واکسن با درک قوی بسیاری از کشورها بی‌اثر شدند. اکنون برای رسیدگی به مجهولات بعدی به داده‌های قوی نیاز داریم، که شامل: هشدار اولیه مناسب برای گونه‌های نگران‌کننده در حال ظهور، بهینه‌سازی استراتژی آینده واکسن از نظر طراحی، تعداد دوزها، فاصله دوزها از هم، رویکردها برای دستیابی به ایمنی ایمن و بادوام، واکسن در کودکان و بزرگسالان و توصیف استراتژی‌های بهینه برای ایجاد ایمنی متقابل محافظ متفاوت، صرف نظر از سابقه عفونت قبلی است.

در حالی که به نظر می‌رسد که قرار است بار سنگین برای ورود به دنیای پس از همه‌گیری، با فشار به سمت حفاظت جهانی و ناشی از واکسن همراه با تغییرات رفتاری ادامه یابد، همچنین کمک‌های فزاینده‌ای به مدیریت بیماری از طریق پیشرفت در آزمایش‌های مرحله‌ای مراقبت و داروهای ضد ویروسی مانند مولنوپیراویر مرک و پکسلووید فایزر وجود خواهد داشت.

نتیجه‌گیری

در مواجهه با فاجعه جهانی این بیماری همه‌گیر، بسیاری از تلاش‌ها در زمینه واکسن به خوبی پیش رفته‌اند. واکسن‌های

منابع

1. Dai L, Gao G.F. (2021). Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 73–82.
2. Tregoning J.S, Flight K.E, Higham S.L, Wang Z, Pierce B.F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 626–636
3. Khoury D.S, et al. (2020). Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 727–738.
4. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann T.R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 475–484.
5. Wee CL, Corum J, Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. (2021). *The New York Times.* www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html.
6. Kim J.H, Marks F, Clemens J.D. (2021). Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat. Med.* 27, 205–211.
7. Krause P.R, Fleming TR, R Peto R, Longini IM, et al. (2021). Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet* 398, 1377–1380.
8. Gebre M.S, Brito LA, Tostanoski LH, DK Edwards DK. et al. (2021). Novel approaches for vaccine development. *Cell* 184, 1589–1603.
9. Pavord S, M Scully M, BJ Hunt BJ, W Lester W, et al. (2021). Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 385, 1680–1689 (2021).
10. Hippisley-Cox, Patone M, XW Mei XW, D Saatci D, S Dixon S. et al. (2021). Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* 374, n1931.
11. Huynh A, Kelton J.G, Arnold D.M, Daka M, Nazy I. (2021). Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 596, 565–569.
12. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S. (2021). Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 10.1038/s41591-021-01630-0.
13. Scott J, A Richterman A, M Cevik M. (2021). Covid-19 vaccination: evidence of waning immunity is overstated. *BMJ* 374, n2320.
14. Dolgin E. (2021). COVID vaccine immunity is waning-how much does that matter. *Nature* 597, 606–607.
15. Poland G.A, Ovsyannikova I.G, Kennedy R.B. Detection of SARS-CoV-2 peptide-specific antibodies in Syrian hamster serum by ELISA. (2022). *Vaccine* 39, 4239–4241.
16. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, V Harris V. (2021). What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect. Dis.* 21, e26–e35.
17. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, W Liu W. (2016). Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 24, 490–502.
18. King A, The coronavirus could end up mild like a common cold. (2021). *New Sci.* 249, 12–13.

19. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, M Bakker. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. (2020). *Nat. Med.* 26, 1691–1693.
20. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD. (2021). Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 372, 1418–1423.
21. Manisty C, AD Otter AD, TA Treibel TA, Á McKnight A. (2021). Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* 397, 1057–1058.
22. Altmann D.M, Boyton R.J, Beale R. (2021). Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science* 371, 1103–1104 (2021).
23. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, T Byrne. (2021). Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet* 398, 385–387.
24. Reynolds CJ, JM Gibbons JM, C Pade C, KM Lin KM. (2022). Heterologous infection and vaccination shapes immunity against SARS-CoV-2 variants. *Science* 375, 183–192.
25. Levin EG, Y Lustig Y, C Cohen C, R Fluss R. (2021). Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 month. *N. Engl. J. Med.* 385, e84.
26. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M. (2021). Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 398, 2093–2100.
27. Liu X, RH Shaw RH, ASV Stuart ASV, M Greenland M, PK Aley PK. (2021). Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 398, 856–869.
28. Flaxman X, Marchevsky NG, Jenkin D, Aboagye J. (2021). Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* 398, 981–990.
29. Timsit A. (2021). How many vaccines go to waste? *Quartz* . <https://qz.com/2013918/some-countries-are-wasting-more-covid-19-vaccines-than-others/>.
30. Singh AK, Phatak SR, Singh R, Bhattacharjee K. (2021). Antibody response after first and second-dose of ChAdOx1-nCoV (Covishield™) and BBV-152 (Covaxin™) among health care workers in India: The final results of cross-sectional coronavirus vaccine-induced antibody titre (COVAT) study. *Vaccine* 39, 6492–6509.
31. Momin T, Kansagra K, Patel H, S Sharma S, Sharma B. (2021). Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. *EclinicalMedicine* 38, 101020.
32. “Texas Children’s Hospital and Baylor College of Medicine COVID-19 Vaccine Technology Secures Emergency Use Authorization in India” (2021); www.texaschildrens.org/texaschildren%E2%80%99s-hospital-and-baylor-college-medicinecovid-19-vaccine-technology-secures-emergency.
33. Openshaw P.J.M. (2022). Using correlates to accelerate vaccinology. *Science* 375, 22–23.
34. Burton D.R, Walker L.M. (2020). Rational Vaccine Design in the Time of COVID-19. *Cell Host Microbe* 27, 695–698.
35. Saunders KO, Lee E, Parks R, Martinez DR, Li D. (2021). Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. *Nature* 594, 553–559.
36. Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma LZ, Hill A, Nunna N. (2021). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nat. Med.* 27, 2025–2031.
37. Aydillo T, Rombauts A, Stadlbauer D, Aslam S. (2021). Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat. Commun.* 12, 3781 (2021).
38. Wheatley AK, Fox A, HX Tan HX, JA Juno JA. (2021). Immune imprinting and SARS-CoV-2 vaccine design. *Trends Immunol.* 42, 956–959.
39. Faulkner N, Ng KW, Wu MY, Harvey R, Margaritis M. (2021). Reduced antibody cross-reactivity following infection with B. 1.1. 7 than with parental SARS-CoV-2 strains. *eLife* 10, e69317.

High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat

Xiao Tian, Jorge Azpurua, Christopher Hine, Amita Vaidya, Max Myakishev-Rempel, Julia Ablava, Zhiyong Mao, Eviatar Nevo, and Vera Gorbunova & Andrei Seluanov.

Letter Research NATURE, 2013.

راز طول عمر بالا و مقاومت موش صحرائی برهنه به سرطان

فاطمه فتوحی چاهوکی، سعید امین زاده*

تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده زیست فناوری صنعت و محیط زیست، گروه مهندسی زیست فرایند

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: aminzade@nigeb.ac.ir

اما در این مقاله تمرکز ما روی موش صحرائی برهنه است که برخلاف بقیه، عمر طولانی و مقاومت زیادی به سرطان دارد.

بعد از گذشت چند روز از کشت چندین رده سلولی از فیبروبلاست‌های این گونه از موش صحرائی، چسبندگی محیط کشت مورد توجه قرار گرفت. با اندازه‌گیری ویسکوزیته‌ی محیط کشت، مشخص شد که میزان آن چند برابر سلول‌های مشابه انسانی و موشی است. سپس معلوم شد که ماده‌ی مسبب این میزان از ویسکوزیته هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالا (HMM-HA) است. تیمار محیط کشت با هیالورونیداز، که به طور اختصاصی هیالورونیک اسید را تجزیه می‌کند، ویسکوزیته‌ی محیط کشت را تا حد قابل توجهی کاهش داد.

هیالورونیک اسید (هیالورونان، HA²) پلیمری متشکل از دی‌ساکارید تکراری گلوکوکورونیک اسید و N-استیل گلوکز آمین و یکی از اجزای مهم ماتریکس خارج سلولی است. پاسخ‌های زیستی که به وسیله‌ی هیالورونیک اسید تحریک می‌شود به طول زنجیره‌ی آن بستگی دارد. هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالا مهارکننده‌ی سیگنال‌های میتوز است و خواص ضد التهابی دارد در حالی که هیالورونیک اسید با وزن مولکولی پایین تکثیر و التهاب را افزایش می‌دهد.

آنالیز وزن مولکولی هیالورونیک اسید محیط کشت نشان داد که موش صحرائی برهنه دارای هیالورونیک اسید با وزن مولکولی ۶ تا ۱۲ مگادالتون است در حالی که وزن مولکولی

موش صحرائی برهنه (*Heterocephalus glaber*) دارای عمر استثنایی بالای ۳۰ سال است. این طولانی‌ترین طول عمر گزارش شده برای یک جویده خصوصاً با توجه به وزن کوچک موش صحرائی برهنه است. علاوه بر طول عمر زیاد، این گونه موش مقاومت عجیبی به انواع سرطان نشان می‌دهد. در این مقاله مکانیسم مقاومت به سرطان در این موش تشخیص داده می‌شود. سلول‌های فیبروبلاست در این موش به مقدار زیادی هیالورونیک اسید (HA) با وزن مولکولی بالا ترشح می‌کنند که ۵ برابر وزن مولکولی هیالورونیک اسید در انسان است. تجمع این پلی‌ساکارید در این موش به علت فعالیت کم آنزیم‌های تجزیه‌کننده‌ی هیالورونیک اسید و توالی منحصر به فرد آنزیم‌کننده آن (HAS2) است. علاوه بر این سلول‌های این گونه از موش صحرائی حساسیت بالاتری به پیام‌رسانی هیالورونیک اسید دارند که به علت تمایل بیشتر آنها به هیالورونیک اسید در مقایسه با انسان و موش‌های دیگر است. زمانی که میزان هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالا به وسیله‌ی خاموش شدن ژن هیالورونیک اسید سنتاز ۲ یا افزایش بیان آنزیم‌های تجزیه‌کننده، کم می‌شود؛ موش به راحتی شروع به تشکیل تومور می‌کند. می‌توان حدس زد که میزان بالای هیالورونیک اسید در این گونه از موش صحرائی، خاصیت الاستیسیته‌ی مورد نیاز را به پوست آن برای سازگاری با زندگی در تونل‌های زیرزمینی داده است.

موش‌ها مدل‌های حیوانی استاندارد برای تحقیقات سرطان به علت عمر کوتاه (۴-۶ سال) و بروز بالای سرطان هستند.

¹ High-molecular-mass hyaluronan
² Hyaluronic acid

موش صحرایی برهنه در مقایسه با موش و انسان کمتر است. این نتایج نشان می‌دهد که دو مکانیسم باعث تجمع HMM-HA در موش صحرایی برهنه شده است: سنتز بیشتر و تجزیه کمتر.

CD44 رسپتور هیالورونیک اسید در سلول‌های موش و انسان است. در این مطالعه، برای اطمینان از اینکه سیگنالینگ ایجاد شده توسط HA-CD44 باعث مقاومت به سرطان در موش صحرایی برهنه شده، سلول‌ها در حضور آنتی‌بادی‌های بلاک‌کننده CD44 کشت داده شدند. سلول‌های رشد یافته در حضور آنتی‌بادی‌های CD44 نسبت به سلول‌های کنترل (بدون حضور آنتی‌بادی‌های CD44) تراکم بیشتری داشتند که این نشان می‌دهد خاصیت ضد توموری شدن HMM-HA تا حدی به واسطه رسپتور CD44 انتقال داده می‌شود.

به طور خلاصه، نتایج نشان می‌دهد که میزان بالای HMM-HA، متصل شده به رسپتور CD44 و فعالیت کم آنزیم هیالورونیداز نقش کلیدی در مقاومت به سرطان در موش صحرایی برهنه دارند. استفاده از هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالای موش صحرایی برهنه در مطالعات کلینیکی یا هدف قرار دادن آنزیم هیالورونیداز یا مسیر سیگنالینگ HA-CD44 راه‌های جدیدی را برای پیشگیری از سرطان و افزایش طول عمر می‌گشاید.

هیالورونیک اسید موش ۰/۵ تا ۳ مگادالتون و انسان ۰/۵ تا ۲ مگادالتون است.

در سلول‌های مهره‌داران، هیالورونیک اسید توسط آنزیم‌های سازنده آن یعنی HAS1^۱، HAS2 و HAS3 تولید می‌شود که تفاوت آن‌ها در توزیع بافتی و اندازه وزن مولکولی هیالورونیک اسید تولیدی است. فیروبلاست‌های پوست موش صحرایی برهنه دارای بیان بالایی از HAS2، آنزیم مسئول ساخت HMM-HA، در مقایسه با سلول‌های موش و انسان هستند. اما میزان بیان HAS1 و HAS3 در موش صحرایی، موش و انسان برابر است. در مجموع، این نتایج نشان می‌دهد که موش صحرایی برهنه به طور استثنائی میزان بالایی از HMM-HA تولید می‌کند.

ژن هیالورونیک اسید سنتازها به طور قابل توجهی در مهره‌داران حفاظت شده است. پروتئین HAS2 دارای ۹۸/۷٪ تطابق یکسان و ۱۰۰٪ شباهت بین انسان و موش است. با بررسی توالی HAS2 مشخص شد که ۲ اسید آمینه‌ی اسپارژین که ۱۰۰٪ در پستانداران محافظت شده است؛ در موش صحرایی برهنه با اسید آمینه‌ی سرین جایگزین شده است و این تغییر دقیقاً در جایگاه فعال آنزیم است.

از آنجاکه میزان هیالورونیک اسید توسط آنزیم‌های تجزیه‌کننده‌ی آن (HAase) تنظیم می‌شود در این مطالعه فعالیت هیالورونیداز در انسان، موش و موش صحرایی برهنه اندازه‌گیری شد. بررسی‌ها نشان داد که فعالیت هیالورونیداز در

^۱ Hyaluronic acid synthase

آنزیم زایلاناز و کاربردهای آن

مریم صادقی اردبیلی^۱ و سعید امین زاده^{۲*}

^۱ گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی

^۲ گروه مهندسی زیست‌فرایند، پژوهشکده زیست‌فناوری صنعت و محیط زیست، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: aminzade@nigeb.ac.ir

چکیده

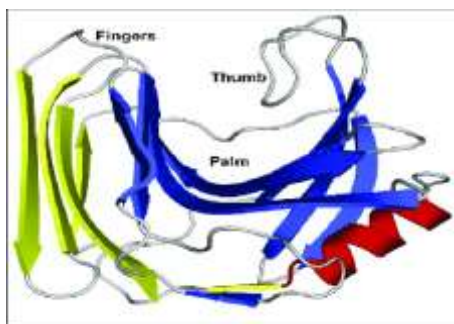
امروزه با روند رو به رشد سریع جمعیت، افزایش نیاز نسبت به وجود محصولات و تولیداتی که برای سلامتی جوامع و محیط زیست مفید و بی‌ضرر هستند، حائز اهمیت اند که در صنایع مختلفی مانند غذا، پوشاک، کاغذ، دارو و... مورد بهره‌برداری واقع می‌شوند. استفاده از آنزیم‌ها و به‌طور ویژه، زایلاناز به دلیل اختصاصیت و سرعت بخشیدن به عملیات، و محافظت از مواد خام اولیه و جلوگیری از آسیب به آنها نقش ویژه‌ای در این مسیر و صنایع گوناگون بازی می‌کند (۱). آنزیم زایلاناز از دسته گلیکوزید هیدرولازها است، که باعث شکسته شدن پیوندهای گلیکوزیدی β ۱ و ۴ در ساختمان زایلان می‌شود. زایلان یکی از مهمترین پلی‌ساکاریدهای شرکت‌کننده در دیواره سلولی گیاهان است. در طبیعت انواع مختلفی از این آنزیم وجود دارد که هر کدام عملکرد ویژه‌ای برای سوبستراهای اختصاصی خود دارند. همچنین آنها براساس فعالیت در دماهای مختلف به انواع مزوفیل، سایکروفیل، ترموفیل تقسیم بندی می‌شوند و این تنوع باعث شده که در صنایع گوناگون کاربردهای فراوانی داشته باشند. امروزه بررسی‌های دانشمندان، بیشتر روی نوعی از زایلانازها که جزء خانواده گلیکوزید هیدرولازهای ۱۱ طبقه بندی می‌شوند، صورت گرفته است (۲).

کلیدواژگان: بتا ۴ زایلاناز، زایلاناز، زایلان، زایلوز

کلیات

گروه از آنزیم‌ها عملکرد همی سلولازی دارند. ساختار آنزیم

زایلاناز مولکولی تک‌رشته‌ای با وزن مولکولی ۲۲ کیلودالتون می‌باشد. در ساختار آن نواحی به نام های پالم و تامب^۱ و فینگر^۲ دیده می‌شود که به دلیل شباهت با شکل دست راست و انگشت شست اینگونه نامگذاری شده است (۱).



شکل - دیاگرام توپوگرافی از زایلاناز خانواده گلیکوزید هیدرولاز ۱۱ (۱).

زایلانازها دسته وسیعی از آنزیم‌ها هستند که به دلیل کاربردهای وسیعی که در صنایع مختلف دارند امروزه بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند.

زایلاناز EC: 3.2.1.8 جزء خانواده گلیکوزید هیدرولازهای خانواده ۱۱ (GH11) است (۳).

که به نام‌های زیر نیز شناخته می‌شود:

- Xylanase
- Endoxylanase
- 1,4- β -D-xylan-xylanohydrolase
- Endo-1,4- β -D-xylanase
- β -1,4-xylanase
- β -xylanase

به دلیل تغییرات ژنتیکی و یا تغییرات پس از ترجمه، انواع ایزوآنزیم‌های مختلف از آن شناسایی شده است. دارای انواع مزوفیل، سایکروفیل، ترموفیل و هایپرترموفیل می‌باشد، این دسته آخر بسیار مقاوم به حرارت است و نه تنها در دماهای بالا پایدارند، بلکه فعالیت بالایی نیز در آن دما دارند (۲). این

¹ palm
² Thumb
³ Finger

استفاده از این این آنزیم همراه با آنزیم‌های آمیلاز و پکتیناز و سلولاز در بهبود کیفیت و افزایش بازده آبیگری از میوه و سبزیجات موثر است، همچنین باعث پایداری پالپ‌های میوه، افزایش بازبایی مواد معطر و ویتامین‌های ضروری، روغن‌ها و نمک‌های معدنی، رنگدانه‌ها و رنگ‌های خوراکی می‌گردد.

۳- در صنایع خوراکی، بهداشتی و دارویی

زایلاناز با تبدیل زایلان به محصولات دیگری همچون زایلیتول در صنایع تولیدی آدامس، آبنبات، بستنی و نوشیدنی‌های الکلی و غیرالکلی مثل لیموناد و بعنوان شیرین کننده طبیعی در خمیر دندان و انواع محصولات دارویی مصرف می‌شود.

۴- در صنعت نان

در صنایع نانویی، زایلاناز می‌تواند با شکستن اجزاء همی سلولزی آرد گندم در بهبود کیفیت نان و مرغوبیت آن کمک‌کننده باشد، با افزایش میزان بازجذب آب در خمیر به نان لطافت و نرمی بیشتری می‌بخشد و باعث بیشتر شدن استحکام و کشسانی خمیر می‌شود. این آنزیم به همراه آرابینوگلوکاناز در هیدرولیز آرابینوزایلان و نشاسته و همینطور در صنعت جداسازی نشاسته از گلوتن و اصلاح تراکم گلوتن همین طور در کاهش ویسکوزیته خمیر نقش دارد.

- در صنایع کاغذ

در صنایع تولید کاغذ در نقش جداکننده بیولوژیک لیگنین از کاغذ و سفیدکننده کاغذ مصرف می‌شود و در مقایسه با روش‌های شیمیایی سفیدکردن مثل استفاده از موادی همچون کلر و هیپوکلریت به دلیل عدم ایجاد آلودگی در محیط‌زیست، اولویت دارد. از دیگر نقش‌های آن در این صنعت به موارد زیر میتوان اشاره کرد:

- پیشرفت در رشته سازی خمیر و بهبود زمان احتباس آب
- کاهش زمان خالص‌سازی فیبر
- افزایش بازسازی فیبرها و تشکیل پیوندها
- کاهش لیگنین در کاغذ و افزایش درخشندگی

که با خصوصیات زیر از دیگر آنزیم‌های این گروه متمایز می‌شود:

- منحصر روی سوبسترای D- زایلوز اثر می‌کنند.
- قدرت کاتالیتیکی بالایی دارند.
- قدرت بالای در انتخاب سوبسترای اختصاصی دارند.
- تنوع پذیری در دمای اپتیمم و pH دارند.

سوبسترای اصلی آن زایلان، نوعی هتروپلی ساکارید متشکل از واحدهای منومریک گلوکز که در حفاصل بین لیگنین و سلولز و در ساختار همی سلولز موجود در دیواره سلولی گیاهی، یافت می‌شود و در استحکام و یکپارچگی بخشیدن به دیواره سلولی گیاهان نقش ایفا می‌کند.

مکانیسم عمل آنزیم

زایلاناز پیوند های β و α Endo در ساختار خطی زایلان، را هیدرولیز کرده، در نهایت قند احیاکننده و پنج کربنه D- زایلوز را ایجاد می‌کند (۴). زایلوز یک قند کریستالی و سفید رنگ با فرمول $C_5H_{10}O_5$ است که از چوب بدست می‌آید.

کاربرد های آنزیم زایلاناز در صنعت

۱- در صنایع غذای دام و طیور

این آنزیم در صنایع مختلف از جمله صنایع غذایی دام و طیور، کاربرد دارد. در غذای حیوانات تک معده‌ای و مایکان با شکستن همی سلولز، باعث استفاده بهینه از انرژی ترکیبات غیرنشاسته‌ای موجود در مواد غذایی می‌شود. بعلاوه در کاهش ویسکوزیته غذای مصرفی در معده آنها کمک کننده است. بنابراین بازده استفاده از پروتئین و نشاسته را در آنها بالا می‌برد. از طرفی دیگر استفاده از آن در غذای مصرفی آنها باعث کاهش میزان آمونیاک و گروه‌های سولفیدریل در فضولات می‌شود و در نتیجه از بوی نامطبوع فضای نگهداری آنها می‌کاهد. حضور ترکیبات حاوی زایلاناز در غذای گاوهای شیرده، باعث افزایش میزان تولید شیر آنها است.

۲- در صنعت آبمیوه

در صنایع آب میوه‌گیری، باعث برطرف کردن کدورت حاصل از زایلان می‌شود و به دنبال آن دیگر نیازی به فیلتراسیون و یا روش‌های صاف کردن فیزیکی آب‌میوه نخواهد بود که افزایش بازده آب‌میوه‌گیری را در پی خواهد داشت و آب‌میوه‌ای کاملاً همگن به دست می‌آید.

نوعی باسیلوس سوبتیلیس در درختان صمغی استرالیا و گونه‌ای از استرپتومایسس از فیبرهای در حال فساد نارگیل جداسازی شده‌اند که از آنها می‌توانند این آنزیم را خالص سازی کنند.

همچنین این آنزیم از چوب‌های در حال فساد، کودهای در حال تجزیه و خاک‌های غنی از لیگنوسلولز و ضایعات باقی مانده از صنایع کاغذسازی نیز حاصل می‌شود.

نحوه اندازه‌گیری فعالیت آنزیم

روش اندازه‌گیری فعالیت آن مبتنی بر روش رنگ سنجی و از نوع Endpoint یا Stopped می‌باشد. در این روش با استفاده از ماده قلیایی و رنگی دی نیترو سالیسیک اسید، شدت رنگ حاصله یا همان جذب واکنش در طول موج ۵۴۰ نانومتر سنجش می‌شود که همانا متناسب با غلظت قند احیاء کننده (زایلوز) بعنوان محصول در محیط واکنش می‌باشد که بیانگر میزان فعالیت آنزیم خواهد بود (۵).

- سفید کردن خمیر گرافت قهوه ای رنگ کارتن‌ها و پاکت‌ها

منابع استحصال زایلاناز

آنزیم زایلاناز از طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها در طبیعت جداسازی شده است که شامل انواع گوناگونی از باکتری‌ها، قارچ‌ها و جلبک‌ها و آلفاها و پروتوزوا می‌باشند همچنین توسط دسته ای از نرم‌تنان رسته شکم پایان و بندپایان نیز تولید می‌شود. قارچ‌ها از دسته میکروارگانیسم‌هایی هستند که به میزان وسیعی برای تولید این آنزیم نقش ایفا می‌کنند که گونه‌های مهمتر آنها عبارت اند از: *Neurospora*, *Trichoderma*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*.

از باکتری‌ها نیز به گونه های *Bacilli*, *Streptomyces*, *Chlostridia* می‌توان اشاره کرد.

منابع

1. Kumar D, Kumar SS, Kumar J, Kumar O, Mishra SV, MALYAN S, et al. Xylanases and their industrial applications: A review. *Biochemical and cellular archives*. 2017;17(1):353-60.
2. Collins T, Gerday C, Feller G. Xylanases, xylanase families and extremophilic xylanases. *FEMS microbiology reviews*. 2005;29(1):3-23.
3. Cheng Y-S, Chen C-C, Huang C-H, Ko T-P, Luo W, Huang J-W, et al. Structural analysis of a glycoside hydrolase family 11 xylanase from *Neocallimastix patriciarum*: insights into the molecular basis of a thermophilic enzyme. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;jbc. M114. 550905.
4. Selvarajan E, Veena R. Recent advances and future perspectives of thermostable xylanase. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2017;10(1):261-79.
5. Gusakov AV, Kondratyeva EG, Sinitsyn AP. Comparison of two methods for assaying reducing sugars in the determination of carbohydrase activities. *International journal of analytical chemistry*. 2011;2011.

The Human Microbiome: There is Much Left to Do*Ruth Ley.**Nature 606, 435 (2022)***میکروبیوم انسان: کارهای زیادی برای انجام دادن باقی مانده است**

زمان آن فرارسیده که بررسی "ژنگان دوم" بشریت کامل تر شود.

ترجمه: نازنین عندلیب*

تهران، دانشگاه تهران، دانشکده زیست‌شناسی

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: Andalib2727@ut.ac.ir

مالی این طرح به‌عهده‌ی صندوق مشترک مؤسسه ملی سلامت ایالت‌متحده بود و در این طرح از متخصصان بیوانفورماتیک میکروبیوم علمی استفاده شد تا پس از تولید داده‌ها، روی داده‌ها کار انجام دهند.

نتیجه این بررسی به‌صورت اولین فهرست جامع، میکروبیوم انسانی سالم در ایالت‌متحده منتشر شد: فهرست کاملی از ژن‌های موجود در میکروب روده را نشان می‌داد. طرح میکروبیوم انسان (HMP) نشان داد که موجودات سلولی روده از هزاران گونه تشکیل شده‌اند که ردپای ژنتیکی آن‌ها ۱۵۰ برابر اندازه ژنگان انسان است. درنهایت، این فراوانی باعث شد، زیست‌شناسان میکروبیوم را به‌عنوان "ژنگان دوم" اکتسابی محیطی، پنهان در میزبان انسان مشاهده‌کنند. ده سال بعد، اطلاعات ما در این زمینه خیلی بیشتر خواهد شد. میکروبیوم برای عملکرد صحیح بدن ما، شامل هضم‌غذا و جلوگیری از عوامل بیماری‌زا ضروری هست. آزمایش‌ها بر روی موش‌ها نشان دادند، ترکیبات میکروبیوم بر سطح درگیری اجتماعی و اضطراب تأثیر می‌گذارد. بیماری‌های رایج مانند بیماری‌های قلبی-عروقی و چاقی با میکروبیوم‌های مختلفی در ارتباط هستند.

چگونه میکروبیوم‌ها در بدن نوزادان به‌وجود می‌آیند - چه چیزی بر رشد و تکامل میکروبیوم‌ها تأثیر می‌گذارد- نیز روشن‌تر خواهد شد. (باتوجه به این‌که میکروب‌ها نقش اساسی برای سلامتی ما دارند، هنوز هم برای من شگفت‌انگیز است که بسیاری از عملکردهای ما مربوط به

این هفته دهمین سالگرد اولین بررسی بزرگ تنوع میکروبی در بدن انسان است، که توسط انجمن^۱ طرح میکروبیوم انسانی^۲ که من یکی از اعضای آن بودم در مجله نیچر^۳ منتشر شد. قبل از آن، میکروب‌شناسان می‌دانستند، بدن به‌عنوان میزبانی برای گروه بزرگی از موجودات زنده از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها می‌باشد که بر روی سطح پوست، دهان و روده گسترش یافته‌اند که در مجموع به آن‌ها میکروبیوم می‌گویند. اما تا سال ۲۰۱۲ فهرست کاملی از آن‌ها در دست نداشتیم. در حقیقت، این فهرست شامل شاخصی از ۱۰ تریلیون سلول متعلق به هزاران گونه، با وزن ۲۰۰ گرم در هر فرد است که البته فهرست کاملی نیست. زمان آن فرارسیده که بر روی این طرح اولیه^۴ کار و طرح را بازسازی و به جامعه معرفی کنیم.

از شروع اولیه این کار زمان زیادی سپری شد و سرعت تغییرات در طی این ده سال خیره‌کننده بود. تنها زمانی‌که، فناوری‌های توالی‌یابی ژنی با کارایی بالا که برای اولین بار برای بررسی ژنگان انسان توسعه یافت، به‌اندازه کافی کم‌هزینه و اقتصادی شود، آن‌گاه از این روش در طرح میکروبیوم انسانی (HMP) می‌توان استفاده کرد. پس از شروع به‌کار این انجمن در سال ۲۰۰۷، DNA میکروب‌های یافت شده در و روی ۲۴۲ نفر از ۲ شهر ایالت‌متحده شامل بوستون در ماساچوست و هیوستون در تگزاس را به‌دلیل نزدیکی به دو مرکز توالی‌یابی معروف آن زمان یعنی مؤسسه براد^۵ در MIT و هاروارد در نزدیکی بوستون و کالج پزشکی بیلور^۶ در هیوستون مورد توالی‌یابی و بررسی قرار گرفت. تأمین

¹ Consortium
² Human microbiome project (HMP)
³ Nature

⁴ Human microbiome project consortium nature 486, 207-214; 2012
⁵ Broad
⁶ Baylor

به دلیل تغییرات سریع جهان، تنوع جانوری را از دست می‌دهیم، تنوع میکروبیومی را نیز از دست خواهیم داد.

اطلاعات بیشتر مستلزم انجمن جدید است که از هزاران انسان و حیوان نمونه‌برداری انجام شود. ما به زیست‌شناسان حیات وحش و دانشمندان میکروبیوم نیاز داریم که در کنار هم در سراسر جهان هماهنگ باهم مطالعه کنند. ده سال قبل تحلیل و بررسی به‌اندازه‌ی جدید و دشوار بود که ما نمونه‌برداری محدودی انجام دادیم. اکنون، برای انجام طرح باید نمونه‌برداری در سطح جهانی انجام شود.

برخی ممکن است بپرسند، چرا ما به یک انجمن جدید، بزرگ و گران‌قیمت نیاز داریم، درحالی‌که داده‌های اندکی در اختیار داریم. در یک زمان یک مطالعه به‌تنهایی توسط یک آزمایشگاه انجام شد. اما صنعتی شدن به‌سرعت پیش‌می‌رود و نیروهای اقتصادی مدرن این قدرت را دارند که تنوع میکروبی را سریع‌تر از آن‌چه قابل مشاهده‌است، نابود کنند. با یک انجمن جدید دانشمندان می‌توانند نقشه‌ی میکروبیوم را ارائه‌دهند. این مانند یک سرشماری انسانی است: شما منتظر نیستید تا افراد شهرها خود گزارش دهند؛ شما یک تلاش هماهنگ انجام می‌دهید تا به‌صورت مداوم و سریع قبل از ایجاد تغییر آن را انجام دهید. سرانجام تجزیه و تحلیل گسترده و جدید تنوع میکروبیوم انسانی، میکروبیوم مهره‌داران موجب خواهد شد که داده‌های مربوط به نمونه‌ها در فهرست درخت‌زندگی قرار گیرد. تنها در این صورت است که می‌توانیم برچسب "انسان" را به میکروبیوم گسترش دهیم.

موجودات بی‌شمار است که از بدو تولد از محیط اطراف‌مان به‌دست می‌آوریم).

ما سئوالات علمی بی‌پاسخ زیادی داریم. در تکامل انسان اولین بار میکروبیوم از کجا آمده‌است؟ به‌طور کلی، میکروبیوم‌های انسان با میکروبیوم‌های سایر موجودات مانند نخستین‌ها؛ پستانداران و یا حیوانات تفاوتی دارند؟ چگونه میکروبیوم‌ها از فردی به فرد دیگر انتقال می‌یابند؟ آیا تغییر رژیم غذایی و شیوه‌های زندگی عاری از میکروب بر سلامت طولانی‌مدت میکروبیوم تأثیر خواهد داشت؟ اولین بررسی ده سال قبل بر روی تنها افرادی که از دو شهر ایالت متحده انتخاب شدند، صورت‌گرفت و نتوانست تنوع واقعی میکروبیوم انسانی را به‌تصویر بکشد. اکنون می‌دانیم، افرادی که در اروپا و آمریکای شمالی زندگی می‌کنند نسبت به افرادی که در مناطق کمتر صنعتی زندگی می‌کنند، میکروبیوم‌هایی با تنوع کمتر دارند - اما در مورد تفاوت در بین گروه‌های انسانی اطلاعات بسیار اندکی موجود است. همچنین اطلاعات اندکی در مورد سایر گروه‌های حیوانی که خود شامل گروه‌های بسیاری هستند در دست می‌باشد. می‌دانیم میکروبیوم‌های حیوانات در بند انسان با میکروبیوم حیواناتی که در طبیعت زندگی می‌کنند متفاوت است، تقریباً مانند میکروبیوم‌های انسان‌هایی که زندگی صنعتی دارند با میکروبیوم انسان‌هایی که زندگی غیرصنعتی دارند. اما بیشتر اطلاعاتی که در مورد میکروب‌های حیوانی داریم از مطالعه بر روی حیوانات در بند انسان به‌دست آمده‌است. همان‌طور که

¹ Primates

What Guppy Guts Can Teach Us About Evolution

Matt Davenport

Science Daily. May 31, 2022. Michigan State University

ماهی رنگین‌کمانی (guppy) چه نکاتی در مورد تکامل به ما می‌آموزد

ترجمه: نازنین عندلیب

تهران، دانشگاه تهران، دانشکده زیست‌شناسی

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: Andalib2727@ut.ac.ir

Proceeding of the Royal Society B: Biological Sciences
منتشر کردند.

همان‌طور که دانشمندان درباره‌ی میکروبیوم روده - مجموعه‌ی از میکروب‌هایی که در دستگاه گوارش موجودات میزبان زندگی می‌کنند- بیشتر مطالعه می‌کنند، نقش مهم این میکروب‌ها در سلامت و رفاه میزبان بیشتر مشخص می‌شود. در واقع، سلامت انسان ارتباط تنگاتنگی با میکروبیوم روده دارد.

ایوانز و فیتزپاتریک علاقه دارند که از ابهامات بزرگ در زمینه زیست‌شناسی پرده‌برداری و یکی از این سؤالات این است که چگونه میکروبیوم‌ها تکامل موجودات را تغییر می‌دهند. ایوانز که یکی از اعضای اصلی هیئت‌علمی برنامه بوم‌شناسی، تکامل و رفتار^۷ است. گفت: "از آنجایی که میکروبیوم بر تناسب اندام (سلامت و تولیدمثل موجودات) تأثیر می‌گذارد، می‌تواند بر تکامل هم تأثیرگذار باشد."

طبیعت مملو از نمونه‌های جالب از این نوع است که در میان آن‌ها موربانه‌ها وجود دارند. موربانه‌ها در طول مسیر تکاملی خود با یک جمعیت تک‌سلولی به نام پروتوزا^۸ در روده خود سازگار شدند که به آن‌ها امکان هضم چوب را می‌دهد.

پانداهای غول‌پیکر مثال دیگری از این نوع است. رژیم غذایی بر میکروبیوم تأثیر می‌گذارد. پانداها فقط برگ می‌خورند، درحالی‌که، میکروبیوم‌های پاندا بیشتر شبیه اقوام گوشت‌خوار هست تا خویشاوندان گیاه‌خوار میکروبیوم‌ها. احتمالاً به دلیل شکل و اندازه روده‌ی پاندا است که از اجداد گوشت‌خوار تکامل یافته‌است.

در فهرست ابزارهای علمی که به ما در درک سلامت، تکامل یا محیط‌زیست کمک می‌کند، ماهی کویی‌ترینیدایان^۱ اغلب مورد استفاده نیست.

این ماهی در ایالت متحده بیشتر به‌عنوان حیوان خانگی در آکواریوم نگهداری می‌شود. در زادگاه گویی‌ها در ترینیداد^۲ در ونزوئلا، گویی‌های وحشی به تعداد زیاد وجود دارند و تقریباً مشاهده‌ای بدیهی تلقی می‌شوند.

سارا فیتزپاتریک^۳، استادیار بخش زیست‌شناسی دانشگاه ایالتی میشیگان گفت: "در ترینیداد به این گویی‌ها، ماهی‌زکشی^۴ می‌گویند و مردم محلی از ما می‌پرسند چرا در حال مطالعه این نوع ماهی هستید؟"

سارا ایوانز^۵ همکار خانم فیتزپاتریک و دانشیار بخش کالج علوم طبیعی گفت: "گویی‌ها در ترینیداد به‌نوعی شبیه سنجاب‌ها در میشیگان هستند."

اما به لطف ترکیب علوم از جمله زیست‌شناسی و بوم‌شناسی، گویی‌ها برای چندین دهه بنش‌هایی را در مورد تکامل در اختیار محققان قرار داده‌اند. ایوانز و فیتزپاتریک در این مطالعه بیشتر از دانشمندان تلاش کردند و از گویی‌ها برای پی‌بردن به سؤالاتی از جمله چگونه میکروب‌ها در بدن موجودات میزبان زندگی کرده و به سلامت، بقا و کیفیت زندگی آن‌ها کمک می‌کنند، استفاده کردند.

یک گروه تحقیقاتی به‌رهبری اسپارتانز^۶ و گروهی که در مؤسسه کلوگ (W.K.Kellogg) در میشیگان تحقیق می‌کردند، نتایج خود را در تاریخ ۲۵ می در مجله

¹ Trinidadian guppy

² Trinidad

³ Sarah Fitzpatrick

⁴ Drain fish

⁵ Sarah Evans

⁶ Spartans

⁷ Ecology, Evolutionary Biology (EEB)

⁸ Protozoans

بیش از ۶۰ سال پیش به این مکان منتقل شدند، نمونه‌برداری کردند.

ایوانز و فیتزپاتریک با همکاری کارشناسان برزیلی از دانشگاه ایالتی ریودوژانیرو دریافتند که میکروبیوم گویی‌ها در واکنش به محیطشان بسیار سریع‌تر از ژن‌ها و ویژگی‌های فیزیکی آن‌ها تغییر می‌کنند. شکل روده گویی که انواع میکروب‌ها در آن زندگی می‌کند نیز سریع‌تر از حدانتظار تغییر کرد.

با این حال، برخلاف ژن‌ها و ویژگی‌های فرزندان ماهی‌های انتقال‌یافته، جمعیت میکروب‌های روده‌ی آن‌ها با جمعیت میکروب روده‌ی ماهی‌های بومی که در یک محیط زندگی می‌کردند تطابق نداشت. باوجود عدم تطابق، عملکرد میکروبیوم‌ها مشابه بود. یعنی دودمان ماهی‌های انتقال‌یافته دارای میکروب‌های متفاوتی بودند اما اساساً همان کاری را که میکروب‌های موجود در ماهی‌های بومی انجام می‌دهند را ارائه می‌دهند.

ایده‌ی این مطالعه توسط ایوانز و فیتزپاتریک به‌سال‌ها پیش، زمانی که هر دو محقق پس‌ادکتری بودند، برمی‌گردد. این ایده خودبه‌خود ایجاد شد، درحالی‌که، ایوانز متخصص میکروبی‌شناسی و فیتزپاتریک متخصص در بوم‌شناسی بودند.

فیتزپاتریک گفت: "این موضوع هیجان‌انگیز در مورد همکاری‌های بین‌رشته‌ی، ادغام ایده‌ها و تخصص‌ها است. پس سؤالات جدید و جالبی را ایجاد می‌کند."

در سال ۲۰۱۴، این دو دانشمند برای جمع‌آوری نمونه به ترینیداد مسافرت کردند و در آن‌زمان این یک طرح جانبی بود. سپس آن‌ها آزمایشگاه تحقیقاتی خود را در دانشگاه ایالتی میشیگان (MSU) راه‌اندازی کردند و زمان تکمیل طرح به‌خصوص با شروع همه‌گیری کووید ۱۹ بسیار دشوار بود.

اکنون، آن‌ها حاصل این تحقیق را در شماره ویژه مجله‌ی *Proceeding of the Royal Society B: Biological Sciences* منتشر کردند، مقاله اصلی این مجله در مورد ویروس کرونا و افراد آسیب‌دیده از آن به‌ویژه زنان و مراقبان بودند.

فیتزپاتریک گفت: "ما واقعاً خوشحال بودیم که از این موضوع خاص حمایت کردیم. سه نویسنده از چهار نویسنده آن خانم‌های دارای فرزند بودند."

ایوانز و فیتزپاتریک علاقه‌داشتند بدانند کدام میکروبیوم‌ها در تکامل موجودات میزبان بیشتر دخالت دارند. این تحقیقات می‌تواند در مورد شکل روده، رژیم غذایی یا ویژگی‌های محیط‌زیست جدید باشد که احتمالاً حاوی میکروب‌هایی است که برای میزبان به‌عنوان میکروب خارجی عمل می‌کند. محققان می‌دانستند که گویی‌ها می‌توانند باله‌های منحصر به‌فرد خود را به‌عنوان "آزمایشگاه طبیعی" قرض دهند.

فیتزپاتریک که یکی از اعضای اصلی هیئت علمی برنامه EEB و هماهنگ‌کننده آزمایشگاه بوم‌شناسی مولکولی و ژنگان‌شناسی در بخش زیست‌شناسی کلوگ است گفت: "ترینیداد یک جزیره‌ی قاره‌ای است، که مدت‌ها پیش از آمریکای جنوبی جدا شده و در واقع ادامه شمالی‌ترین قسمت رشته‌کوه آند است."

رودخانه‌ها و نهرهای جاری شده از کوه‌های ترینیداد هرکدام دارای یک بوم‌سازگان مستقل است. در هر سیستم آبی بوم‌سازگان گویی‌های خاص وجود دارند که فقط در آن سیستم آبی زندگی می‌کنند.

در دهه ۱۹۵۰، محققان تکامل پی‌بردند که می‌توانند گویی‌ها را از یک بوم‌سازگان که در آن ماهی‌های شکارچی طبیعی زیادی وجود دارد، به بوم‌سازگانی که ماهی شکارچی موجود نیست منتقل کنند. با گذشت زمان، ژن‌ها و ویژگی‌های ماهی گویی مانند جمعیت بومی که در محیط فاقد ماهی شکارچی زندگی می‌کرد و همچنین ژن‌های ماهی‌های منتقل شده از مکان‌هایی با ماهی شکارچی زیاد زندگی می‌کردند، سازگار شدند.

ایوانز گفت: "و این پدیده تکرارپذیر است. آن‌ها تقریباً هر بار به‌روش‌های مشابهی تکامل می‌یابند، به‌همین دلیل است که این سیستم به‌عنوان یک سیستم قابل مطالعه در کتاب‌های درسی وجود دارد."

فیتزپاتریک گفت: "با توجه به این‌که می‌دانیم گویی‌ها به‌روش موازی بسیار سریع تکامل می‌یابند، می‌توانیم بررسی کنیم که چگونه میکروبیوم‌ها هم مثل گویی‌ها تکامل سریع دارند."

ایوانز و فیتزپاتریک به مکان‌هایی رفتند که دانشمندان در آن مکان‌ها تکامل گویی‌ها را مطالعه می‌کردند. اما به‌جای مطالعه گویی‌ها به مطالعه نمونه میکروبیوم‌های ماهی‌های بومی و جمعیت‌های مشتق شده پرداختند. آن‌ها با مراجعه به بیش از ده‌ها مکان مختلف، از دودمان ماهی‌هایی که پنج سال و

به دلیل بوم‌شناسی منحصر به فرد گویی‌هاست. اما از نگاه دیگر، هیچ مطالعه‌ی کامل نیست و مطالعه گویی‌ها هم کامل نخواهد بود چون تقاضا، میل یا اصرار برای کمال، شانس دست‌یابی به نتیجه خوب یا مطلوب را در نهایت کاهش می‌دهد.

ایوانز گفت: "ما فکر کردیم در یک مکان شیرین هستیم - یک آزمایشگاه طبیعی. در این بین قدرت درداشتن چنین چیزهایی است."

اگرچه این یک شماره ویژه بود، این تحقیق قبل از انتشار به صورت معمولی و بسیار سخت بررسی شد و محققان مانند سایر مطالعات انتقاداتی در مورد این مطالعه شنیدند.

برای برخی از داوران، سیستم گویی بیش از حد پیچیده بود. و این باعث شد مطالعات آزمایشگاهی در مورد این سیستم برای محققان دشوار باشد. برای دیگران، این مطالعه خیلی پیچیده نبود. آن‌ها در تعجب بودند که چگونه یافته‌های مشتق‌شده از گویی‌ها را می‌توانند در طبیعت به‌کاربرند و این

منبع

S. E. Evans, E. Zandonà, J. Ribeiro Amaral, S. W. Fitzpatrick. Shifts in gut microbiome across five decades of repeated guppy translocations in Trinidadian streams. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2022; 289 (1975) DOI: 10.1098/rspb.2021.1955

Whole human genome sequencing for \$100

Devin Coldewey

June 10, 2022

توالی‌یابی کل ژنگان انسان با ۱۰۰ دلار

ترجمه: نازنین عندلیب

تهران، دانشگاه تهران، دانشکده زیست‌شناسی

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: Andalib2727@ut.ac.ir

صنعت رایانه است که شامل دوبرابر شدن عملکرد، هر دو سال یک‌بار) انجام‌شد. آنچه قبلاً به میلیارد دلار هزینه و سال‌ها زمان نیاز داشت اکنون چندین مرتبه ارزان‌تر و در عرض چندساعت امکان‌پذیر است.

شرکت‌هایی مانند 23andMe و Ancestry.com کیت‌های آزمایش DNA را در سطح مصرف‌کننده ارائه دادند. این کیت‌ها می‌توانند اطلاعاتی در مورد نیای مصرف‌کننده و استعداد‌های ژنتیکی مرتبط با سلامت فرد را گزارش دهند. اکثر مردم ترجیح می‌دهند، روش‌های بر اساس توالی‌یابی جزئی (ناقص) را انتخاب کنند، درحالی‌که اکنون هزینه‌ها به‌شدت کاهش یافته به‌طوری‌که توالی‌یابی کل ژنگان ممکن است به‌زودی مقرون به‌صرفه باشد. هزینه لازم برای

یک شرکت زیست‌فناوری به‌نام اولتیما ژنومیکس^۱ مستقر در کالیفرنیا از یک راز پرده‌برداری و ادعا کرد، یک برنامه جدید توالی‌یابی کم‌هزینه و توان‌بالا را ارائه می‌دهد که طبق این برنامه می‌توان کل ژنگان را با ۱۰۰ دلار توالی‌یابی کرد.

زمانی‌که طرح ژنگان انسان در سال ۱۹۹۰ آغاز شد، بودجه پیش‌بینی شده برای آن ۳ میلیارد دلار بود. برخی از محققان براین باور بودند که نقشه‌برداری از تمام حدود بیش از ۲۰۰۰۰ ژن و تعیین توالی جفت بازهای شیمیایی سازنده DNA قرن‌ها زمان لازم دارد، اگرچه در نهایت ۱۳ سال زمان صرف انجام این طرح شد. از آن‌زمان، توالی‌یابی ژنگان دست‌خوش پیشرفت‌های فناوری با شرایط اقتصادی مناسب با سرعتی سریع‌تر از قانون مور^۲ (یک روند بلندمدت در

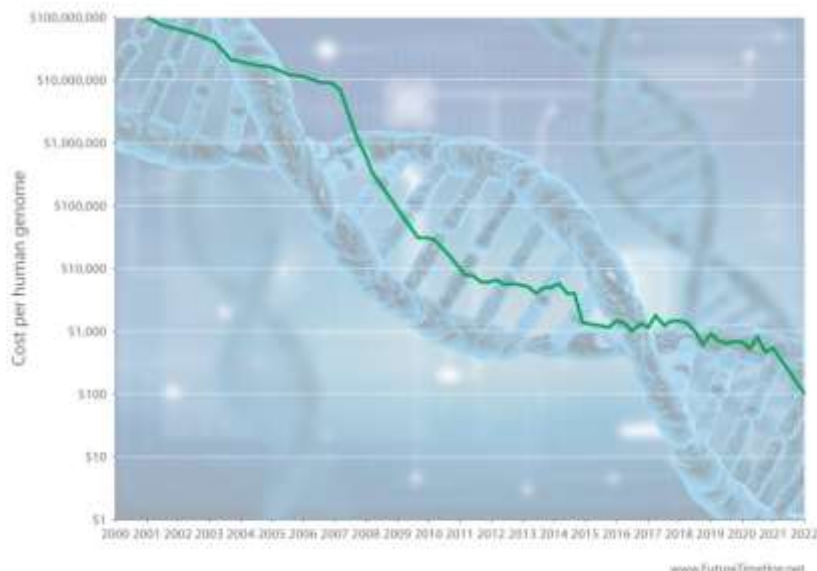
^۱ Ultima Genomics
^۲ Moor's Law

پیچیدگی و ماهیت پویای زیست‌شناسی نیاز به اطلاعات ژنگانی را کمابیش نامحدود کرده‌است. در حال حاضر، توالی‌یابی معمولی برای تحقیقات و تشخیص به دلیل هزینه بالا به شدت محدود است. در طول پنج سال گذشته، شرکت اولتیمیا رویکرد جدیدی به نام "معماری توالی‌یابی اساساً جدید" را توسعه داد که فراتر از رویکردهای مرسوم بود و از جمله تفاوت‌های آن در زمینه مهندسی flow cellها، تفاوت در شیمی توالی‌یابی و تفاوت در نرم‌افزارهاست.

گیلاد آلموگی^۴ بنیان‌گذار و مدیرعامل شرکت اولتیمیا ژنومیکس گفت: "DNA به عنوان منبع طبیعی و مجموعه‌یی از دستورالعمل‌ها برای موجودات زنده است، اما با فناوری‌های کنونی ما نمی‌توانیم به تمام اطلاعاتی که برای درک واقعی پیچیدگی‌های زیست‌شناسی لازم است دست پیدا کنیم". برنامه ژنگان ۱۰۰ دلاری اولین نمونه‌یی است که با استفاده از رویکرد مقیاس رادیکال انجام می‌شود. ما متعهد هستیم، به صورت پیوسته هزینه اطلاعات ژنگانی را کاهش دهیم تا زمانی که این آزمایش‌ها به صورت آزمایش‌های معمول در سیستم مراقبت بهداشتی قرار گیرد.

توالی‌یابی در سال ۲۰۱۶ توسط شرکت وریتاس ژنتیک^۱ به ۱۰۰۰ دلار و در سال ۲۰۲۱ به ۵۶۲ دلار کاهش یافته که بسیار خیر ساز بود. شرکت اولتیمیا ژنومیکس از این راز پرده برداشت و ادعا می‌کند که تنها با ۱۰۰ دلار به نقطه عطف اصلی توالی‌یابی کل ژنگان دست یافته است. این شرکت هدف خود را "راه‌اندازی یک دوره جدید در تحقیقات در زمینه ژنگان‌شناسی و مراقبت‌های بهداشتی" توصیف می‌کند و از طرفی این شرکت، دانشمندان پیشرو در این زمینه را ۶۰۰ میلیون دلار حمایت مالی می‌کند.

در کنفرانس پیشرفت در زیست‌شناسی و فناوری ژنگان^۲ که در این هفته در فلوریدا برگزار شد. اولین نتایج علمی مؤسسات تحقیقاتی پیشرو که از برنامه‌یی برای توالی‌یابی کل ژنگان، توالی‌یابی تک‌سلولی و اپی‌ژنتیک سرطان استفاده کردند، ارائه شد. علاوه بر این، یک مطالعه چهار میلیون سلولی در سطح ژنگانی در مؤسسه وایتهد (بخشی از MIT) انجام شد و نشان داد که این برنامه را می‌توان برای مطالعات تک‌سلولی در مقیاس بزرگ هم انجام داد. داده‌های اولیه ارزیابی بالینی و همچنین داده‌های ساختار ژنگان Hi-C به صورت قطعنامه در این کنفرانس (AGBT) بیان شد.

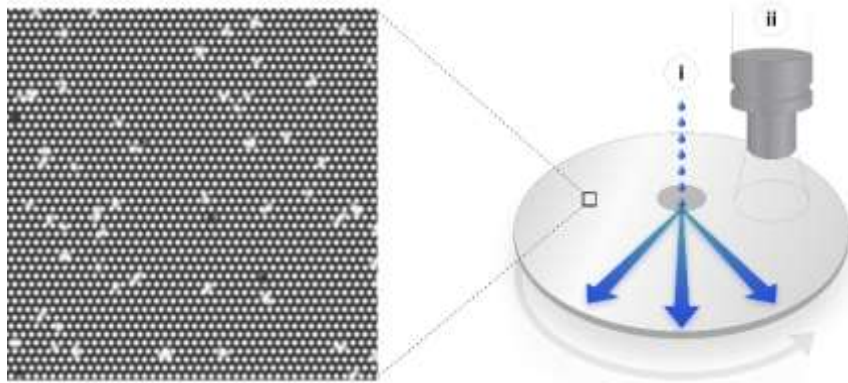


¹ Veritas Genetics

² Advances in genome biology and technology (AGBT)

³ Whitehead

⁴ Gilad Almogy



دارد. ما کیفیت توالی‌یابی شرکت اولتیما را در میلیون‌ها سلول منفرد بررسی کردیم و اکنون در حال شروع آزمایش‌های بزرگ‌تری هستیم که قبلاً امکان‌پذیر نبودند."

دورون لیپسون^۳، مدیر ارشد علمی شرکت اولتیما ژنومیکس گفت: "دانشمندان و پزشکان به صورت پیوسته در زمینه وسعت، عمق و فراوانی اطلاعات ژنگانی باهم تبادل نظر می‌کنند. با غلبه بر محدودیت‌های فناوری‌های متداول توالی‌یابی نسل‌بعدی، اکنون محققان می‌توانند آزمایش‌ها و سنسجش‌های بالینی را طراحی کنند که قبلاً غیرممکن بود."

مایکل اشنایدر^۱، مدیر مرکز ژنگان‌شناسی و پزشکی شخصی در دانشگاه استنفورد گفت: "رویکردی که شرکت اولتیما ژنومیکس ارائه داد، توالی‌یابی را متحول خواهد کرد و آنچه را که ما می‌توانیم انجام دهیم را به سطح کاملاً جدیدی خواهد رساند. توانایی تعیین توالی هزاران ژنگان و اپی‌ژنگان، تشخیص و پیش‌بینی خطر بیماری را دگرگون خواهد کرد."

جاناتان وایزمن^۲، استاد مؤسسه وایتهد گفت: "آخرین پیشرفت‌ها در تحقیقات زیست‌پزشکی نیاز مبرم به توالی‌یابی

¹ Michael Snyder
² Jonathan Weissman
³ Doron Lipson

معرفی کتاب

روتیفرها: آبی‌پروری، اکولوژی، پیری‌شناسی و اکوتوکسیکولوژی. هاگی وارا آ، یوشیناگات. سری علوم شیلاتی. ۲۰۱۷. انتشارات اسپرینگر. ۱۸۴ صفحه. شابک: ۸-۵۶۳۳-۱۰-۹۸۱-۹۷۸.

علیرضا رادخواه^{۱*}، سهیل ایگدری^۱ و اسماعیل صادقی‌نژاد ماسوله^۲

^۱ کرج، دانشگاه تهران، دانشکده منابع طبیعی، گروه شیلات

^۲ بندر انزلی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج جهاد کشاورزی، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، پژوهشکده آبی‌پروری آب‌های داخلی بندر انزلی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: alirezazaradkhah@ut.ac.ir

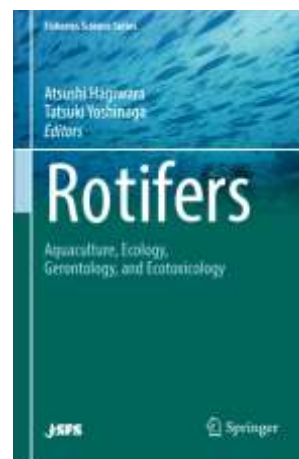
چکیده

مطالعه حاضر به منظور معرفی و بررسی کتاب تحت عنوان "روتیفرها: آبی‌پروری، اکولوژی، پیری‌شناسی و اکوتوکسیکولوژی" انجام شده است. این کتاب آخرین پیشرفت‌های مطالعات روتیفر در زمینه‌های مختلف از جمله آبی‌پروری، اکولوژی، پیری‌شناسی (Gerontology) و اکوتوکسیکولوژی را نشان می‌دهد. در کتاب حاضر به موضوعات مختلف از جمله گونه‌زایی در *Gemmalus* گونه‌ای *Brachionus plicatilis* پرورش توده‌ای روتیفرها، غنی‌سازی روتیفرها، کاربرد روتیفرها برای پرورش لارو ماهیان دریایی، تاریخچه زندگی روتیفرها، کاربرد روتیفرها برای کشف اثرات اکولوژیکی مواد سمی و نقش روتیفرها در اکوتوکسیکولوژی پرداخته شده است. با توجه به تلاش نویسندگان برای ارائه یک منبع کامل در مورد روتیفرها، ما پیشنهاد می‌کنیم که این کتاب به‌عنوان یک منبع جانبی در دانشگاه‌ها و موسسات تحقیقاتی استفاده شود. کتاب مورد نظر به دلیل پوشش فوق‌العاده‌ای که روی جنبه‌های مختلف روتیفرها داشته، قادر است تا نیاز علمی دانشجویان و محققین در زمینه‌های علوم شیلاتی، آبی‌پروری و اکوتوکسیکولوژی را برآورده سازد.

کلیدواژه‌ها: روتیفرها، لارو ماهیان، آبی‌پروری، اکوتوکسیکولوژی

بزرگ تا فاضلاب‌های موقت کوچک حضور دارند (والاس و همکاران، ۲۰۰۶؛ سیگرز، ۲۰۰۸). در بسیاری از مطالعات، از روتیفرها به‌عنوان مهم‌ترین فیلترکننده‌ها برای جلبک‌ها و باکتری‌ها یاد شده است (سیگرز، ۲۰۰۸).

با پیشرفت روزافزون صنعت آبی‌پروری، نیاز به منابع غذایی برای گونه‌های پرورشی به‌ویژه در مراحل لاروی بسیار ضروری به نظر می‌رسد (شارما و همکاران، ۲۰۱۸). روتیفرها یکی از گزینه‌های مطرح غذای زنده برای ماهیان پرورشی می‌باشند که توجه بسیاری از پرورش‌دهندگان ماهی را به سوی خود جلب کرده‌اند (تیلیکر و کیمبال، ۱۹۸۴). بر اساس باتاگین و همکاران (۲۰۰۰) و شارما و همکاران (۲۰۱۸)، روتیفرها به دلیل برخورداری از سایز مناسب می‌توانند در هنگام تغذیه زودرس، برای ماهیان لاروی به‌عنوان غذای استارتر (starter food) مورد استفاده قرار گیرند. این موجودات می‌توانند در مقادیر زیاد و توده‌ای پرورش



روتیفرها (Rotifera) گروه مهمی از بی‌مهرگان آب شیرین هستند که نقش تاثیرگذاری در بسیاری از اکوسیستم‌های آب شیرین ایفا می‌کنند (کویلاورد و همکاران، ۱۹۸۹؛ سانتوس-مدرانو و ریکو-مارتینز، ۲۰۱۳). این موجودات تقریباً در تمام انواع زیستگاه‌های آب شیرین، از دریاچه‌های دائمی

اندازه مناسب داده شود. بنابراین، اندازه روتیفرهایی که به ماهی‌های لارو خورنده می‌شود، باید برای دهان لارو نیز مناسب باشد. نویسنده بیان می‌کند که با توجه به افزایش شدید گونه‌های آبی‌پروری، روتیفرهای با اندازه بهینه (optimum) برای این گونه‌ها مورد نیاز است. برای به دست آوردن چنین روتیفرهایی، جستجو برای نوع جدید جمعیت و دستکاری مصنوعی برای تغییر اندازه انجام گرفته است تا در نتیجه گونه‌های جدید روتیفر برای آبی‌پروری و پرورش ماهیان با دهان کوچک به کار برده شود.

فصل دوم به طور مختص به مبحث گونه‌زایی (Speciation) در کُمپلکس گونه‌ای *Brachionus plicatilis* پرداخته است. نویسندگان این فصل Manuel Serra و Diego Fontaneto از دانشگاه والنسیا (اسپانیا) می‌باشند. نویسندگان در این فصل درباره توضیحات تکاملی برای شباهت مورفولوژیکی گونه‌ها در کُمپلکس بحث می‌کنند. در نهایت، با بررسی مطالعات در مورد تمایز جمعیتی درون گونه‌ای (intraspecific)، عوامل تعیین کننده‌ای را که بر روی گونه‌زایی در کُمپلکس *Brachionus plicatilis* فعالیت می‌کنند، تشخیص می‌دهند.

بخش دوم: غذای زنده^۳

در فصل سوم، پرورش توده‌ای (Mass Culture) و نگهداری از کُمپلکس *Brachionus plicatilis* sp. مورد بحث قرار گرفته است. نگارندگان این فصل اذعان می‌نمایند که کیفیت و مقدار تولید روتیفر به‌طور عمده عملکرد تولید لارو را تعیین می‌کند. بنابراین، مطالعات قابل توجهی در جهت پرورش توده‌ای روتیفرها و نگهداری آن‌ها انجام شده است. در این فصل به روش‌های کشت روتیفر اشاره می‌شود که عبارتند از: کشت دسته‌ای (Batch Culture)، کشت نیمه‌مداوم یا نیمه-پیوسته (Semicontinuous Culture) و کشت با تراکم بالا (High-Density Culture). آن‌ها همچنین اشاره می‌کنند که وضعیت سلامتی روتیفرها می‌تواند با بررسی کیفیت آب و شرایط فیزیولوژیکی روتیفر مانند میزان تخم (egg rate)، سرعت شنا و نرخ مصرف (ingestion rate) تعیین شود.

فصل چهارم کتاب تحت عنوان "غنی‌سازی روتیفرها و تأثیر آن بر رشد و بازماندگی لاروهای ماهی" نگاشته شده است.

داده شوند و در طول روزهای اول تغذیه خارجی در اختیار لاروها قرار گیرند (لابزنس و همکاران، ۱۹۸۹؛ اریالسین، ۲۰۱۸). بر اساس مطالعات انجام شده، روتیفرها قادر هستند تا راندمان رشد، نرخ بقا و بازماندگی لاروهای ماهیان را افزایش دهند (لابزنس و همکاران، ۱۹۸۹؛ درت و همکاران، ۲۰۰۱).

هر چند تاکنون مطالعات مختلفی به صورت پراکنده پیرامون جنبه‌های بیولوژیکی، اکولوژیکی و آبی‌پروری روتیفرها انجام شده است، اما همچنان نیاز است که یک رفرنس جامع، کامل و معتبر در این زمینه معرفی شود که حتی الامکان تمام جنبه‌های مرتبط با روتیفرها را پوشش دهد. بنابراین، با توجه به این موضوع، مطالعه حاضر به معرفی و بررسی کتاب "روتیفرها: آبی‌پروری، اکولوژی، پیری‌شناسی و اکوتوکسیکولوژی" که توسط هاگی‌وارا و یوشیناگا^۱ به رشته تحریر درآمده است (شکل ۱)، می‌پردازد. این کتاب توسط انتشارات بین‌المللی اسپرینگر در سال ۲۰۱۷ منتشر شده است. کتاب مورد نظر اطلاعات جامع و کاملی از جنبه‌های کاربردی روتیفرها ارائه می‌دهد که قابلیت استفاده در زمینه‌های علمی مختلف از جمله آبی‌پروری، اکولوژی و اکوتوکسیکولوژی دارد. کتاب حاضر مشتمل بر ۳ بخش و ۱۰ فصل می‌باشد که هر فصل توسط پژوهشگران و اساتید متخصص در زمینه آبی‌پروری نوشته شده است. هر چند اغلب نویسندگان کتاب پژوهشگران و اساتید برجسته ژاپنی هستند، اما از محققین سایر کشورها نیز به منظور آماده‌سازی آن دعوت به همکاری شده است. در این بخش، هر فصل از کتاب به صورت مختصر مورد بررسی قرار گرفته و اطلاعات کلی از آن ارائه می‌شود:

بخش اول: طبقه‌بندی و ژنتیک جمعیت

فصل اول این کتاب به وضعیت کنونی طبقه‌بندی مورفولوژیکی سویه‌های روتیفر مورد استفاده در آبی‌پروری می‌پردازد. این فصل توسط Tomonari Kotani عضو هیئت علمی دانشگاه کاگوشیما در ژاپن به نگارش درآمده است. نویسنده در این فصل اشاره می‌کند که روتیفرها به‌عنوان غذای زنده برای لاروهای ماهیان استفاده می‌شوند. با توجه به اندازه دهان لارو ماهیان باید خوراک به

¹ Hagiwara
² Yoshinaga
³ Live food
⁴ Enrichment

مانند انعطاف‌پذیری فنوتیپی (phenotypic plasticity) و تنوع ژنتیکی (genetic variation) مورد بررسی قرار می‌گیرد.

فصل هشتم به بحث پیری و طول عمر در روتیفرها می‌پردازد. نویسندگان مجدداً در این فصل به کاربرد روتیفرها به‌عنوان مدل در مطالعات پیری (Gerontology) اشاره می‌کنند. آنها بیان می‌کنند که روتیفرهای متعلق به سوپرفیلیوم (superphylum) Lophotrochozoa از عمده‌ترین مدل‌های بی‌مهرگان محسوب می‌شوند. نویسندگان در این فصل تأکید می‌کنند که بررسی پژوهش‌های گذشته و همچنین پیشرفت‌های آینده در مطالعات روتیفر می‌تواند در درک بهتر مکانیسم‌های پیری موثر باشند.

فصل نهم به کاربرد روتیفرها برای تشخیص اثرات زیست‌محیطی مواد سمی می‌پردازد. روتیفرها به‌منظور ارزیابی سمیت در محیط‌های آبی بسیار مفید هستند (دامس و همکاران، ۲۰۱۱). به‌عنوان مثال، بر اساس مطالعات انجام شده (چنگ و رایان، ۲۰۰۴؛ ریکو-مارتینز و همکاران، ۲۰۱۳)، روتیفرها می‌توانند برای ارزیابی اثرات زیست‌محیطی سمیت ناشی از بلوم جلبکی (Algal bloom) و نفت خام مورد استفاده قرار گیرند. این موضوع نشان می‌دهد که این موجودات در مطالعات اکوتوکسیکولوژی (Ecotoxicology) از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند.

با توجه به اهمیت روتیفرها در مطالعات اکوتوکسیکولوژی، فصل دهم کتاب به صورت ویژه به این موضوع بسیار مهم پرداخته است. در این فصل مباحث مختلفی مطرح شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به معیارهای فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و مولکولی روتیفرها برای مطالعات اکوتوکسیکولوژی اشاره کرد.

از ویژگی‌های بارز و قابل‌تأمل این کتاب می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- پرداختن به یک موضوع کاربردی. با توجه به کاربرد روتیفرها در توسعه صنعت آبی‌پروری، لازم بود تا یک رفرنس جامع و کامل از تمام جنبه‌های کاربردی آن تهیه گردد.
- ارائه یک رفرنس جدید به همراه اطلاعات مهم و کاربردی.

نویسندگان در این فصل اذعان می‌کنند که به‌منظور بهبود بقای و رشد لاروهای ماهیان، غنی‌سازی غذایی (nutritional enrichment) ضروری است. آنها بیان نمودند که N-3HUFA ها به ویژه EPA و DHA مواد مغذی اصلی برای غنی‌سازی هستند. از سوی دیگر، مواد مغذی دیگر مانند تائورین، ویتامین A، اسیدهای آمینه آزاد (Free Amino Acids)، فسفولیپید و بعضی از مواد معدنی را برای غنی‌سازی روتیفر پیشنهاد می‌دهند. نویسندگان متذکر می‌شوند که روش کشت روتیفر و پروتکل و روش غنی‌سازی باید برای بهبود بهره‌وری غنی‌سازی مورد توجه قرار گیرد.

فصل پنجم کتاب کاربرد روتیفرها برای پرورش لارو ماهیان دریایی تحت شرایط مختلف را مورد بحث قرار می‌دهد. در این فصل از جنبه‌های مختلف به کاربرد روتیفرها در پرورش لارو ماهیان دریایی پرداخته می‌شود. نویسندگان بیان داشتند که تغذیه لارو ماهیان دریایی با روتیفرها نه تنها نرخ بقا (survival) و رشد را افزایش می‌دهد، بلکه همچنین وقوع ناهنجاری‌های ریختی (malformation) یا بدریختی را در لارو ماهیان نیز به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای بهبود می‌بخشد.

فصل ششم به استفاده از روتیفر *Brachionus* آب شیرین برای آبی‌پروری پردازد. در این فصل ویژگی‌های بیولوژیکی یکی از سویه‌های تروپیکال به نام *Brachionus angularis* که از آسیای جنوب شرقی انشقاق یافته است (ایزوله شده است) مورد بررسی قرار می‌گیرد. علاوه بر این، نتایج تست تغذیه‌ای این روتیفر برای ماهیان آب شیرین غیربومی (Indigenous) را با سایر غذاهای لاروی مقایسه می‌کند. در نهایت با بررسی نتایج، استفاده از *Brachionus* آب شیرین به‌منظور پرورش ماهیان بومی پیشنهاد می‌شود.

بخش سوم: ارگانسیم مدل (Model organism)

فصل هفتم تنوع تاریخیچه زندگی در روتیفرهای Monogonont را مورد مطالعه قرار می‌دهد. بر اساس مطالعات پیشین، روتیفرهای monogonont مدل‌های تجربی بسیار عالی برای مطالعات تاریخیچه زندگی (life history) هستند، چرا که از یک طرف چرخه عمر آنها کوتاه است و از طرف دیگر به سهولت کشت و پرورش داده می‌شوند و امکان مطالعه چند نسل را فراهم می‌کنند. در این فصل تنوع تاریخیچه زندگی در روتیفرهای Monogonont از جنبه‌های مختلف

هستند که به صورت مقالات و کتب چاپ شده‌اند و همچنان در این کتاب نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

کتاب حاضر می‌تواند برای دانشجویان و پژوهشگران در زمینه‌های شیلات، آبی‌پروری و اکولوژی آبزیان مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به اهمیت روتیفرها در توسعه صنعت آبی‌پروری، اطلاعات ارائه شده در این کتاب می‌تواند به‌منظور درک بهتر نقش و کاربرد این موجودات جالب، بسیار مفید باشد. با توجه به محتوای ارزشمند این کتاب، ما پیشنهاد می‌کنیم که از این کتاب به‌عنوان یک رفرنس جانبی در کنار سایر منابع برای درس‌هایی مانند غذای زنده آبزیان استفاده شود. چرا که اطلاعات ارائه شده در این کتاب می‌تواند تا حد زیادی نیاز علمی دانشجویان را در این زمینه برآورده سازد. بنابراین، ما به دانشجویان و محققانی که علاقه‌مند به مطالعه جامع و کامل در مورد روتیفرها هستند، این کتاب را به‌عنوان یک رفرنس معتبر معرفی می‌کنیم.

- برخورداری از نویسندگان با تجربه و متخصص. لازم به ذکر است که در نگارش این کتاب از محققان و متخصصین با تجربه دانشگاهی که سال‌های زیادی در زمینه آبی‌پروری و علوم شیلاتی فعالیت داشته‌اند، استفاده شده است.

- پرداختن به موضوعات مهم مانند ارزیابی خطرات زیست‌محیطی. نویسندگان در این کتاب به طور خاص به کاربرد روتیفرها در ارزیابی اثرات زیست‌محیطی اشاره می‌کنند و نقش این موجودات در علم اکوتوکسیکولوژی را مورد بررسی قرار می‌دهند.

- استفاده منطقی از جداول و نمودارها.

- پوشش دادن تقریباً کامل تمام جنبه‌های روتیفرها. این کتاب حتی الامکان سعی داشته است تا تمام جنبه‌های مهم بیولوژیکی، اکولوژیکی و کاربردی روتیفرها را مورد بررسی قرار دهد.

- استفاده از منابع جدید و معتبر برای نگارش هر فصل. لازم به ذکر است که برخی از منابع ارائه شده در پایان هر فصل در واقع پژوهش‌های نویسندگان آن فصل

منابع

- Battaglene, S., Purser, J., Hart, P. and Morehead, D. 2000. Priorities for live feed production and research in Tasmania. In: Hatchery Feeds: Proceedings of a Workshop held in Cairns. 4(2): 9-10.
- Chang, F.H. and Ryan, K.G. 2004. *Karenia concordia* sp. nov. (Gymnodiniales, Dinophyceae), a new nonthecate dinoflagellate isolated from the New Zealand northeast coast during the 2002 harmful algal bloom events. *Phycologia*. 43:552-562.
- Couillard, Y., Ross, P. and Pinel-Aalloul, B. 1989. Acute toxicity of six metals to the rotifer *Brachionus calyciflorus*, with comparisons to other freshwater organisms. *Toxicity Assessment*. 4(4): 451-462.
- Dahms, H.U., Hagiwara, A. and Lee, J.S. 2011. Ecotoxicology, ecophysiology and mechanistic studies with rotifers. *Aquatic Toxicology*. 101:1-12.
- Dhert, P., Rombaut, G., Suantika, G. and Sorgeloos, P. 2001. Advancement of rotifer culture and manipulation techniques in Europe. *Aquaculture*. 200(1): 129-146. DOI: 10.1016/S0044-8486(01)00697-4.
- Eryalcin, K.M. 2018. Effects of different commercial feeds and enrichments on biochemical composition and fatty acid profile of rotifer (*Brachionus plicatilis*, Müller 1786) and *Artemia Franciscana*. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. 18: 81-90. DOI: 10.4194/1303-2712-v18_1_09.
- Lubzens, E., Tandler, A. and Minkoff, G. 1989. Rotifers as food in aquaculture. *Hydrobiologia*. 387-400. DOI: 10.1007/BF00048937.
- Rico-Martínez, R., Snell, T.W. and Shearer, T. 2013. Synergistic toxicity of Macondo crude oil and dispersant Corexit 9500A to the *Brachionus plicatilis* species complex (Rotifera). *Environmental Pollution*. 173: 5-10. DOI: 10.1016/j.envpol.2012.09.024.
- Santos-Medrano, G.E. and Rico-Martínez, R. 2013. Lethal effects of five metals on the freshwater rotifers *Asplanchna brighwellii* and *Brachionus calyciflorus*. *Hidrobiológica*. 23(1): 82-86.
- Segers, H. 2008. Global diversity of rotifers (Rotifera) in freshwater. *Hydrobiologia*. 595:49-59. DOI: 10.1007/s10750-007-9003-7.
- Sharma, J.G., Masuda, R., Tanaka, M. and Chakrabarti, R. 2018. The Continuous Culture of Rotifer *Brachionus plicatilis* with Sea water. *Madridge Journal of Aquaculture Research and Development*. 2(1): 40-42. DOI: 10.18689/mjard-1000108.
- Theilacker, G.H. and Kimball, A.S. 1984. Comparative quality of rotifers and copepods as foods for larval fishes. *CalCOFI Reports*. 25: 80-86.
- Wallace, R.L., Snell, T.W., Ricci, C. and Nogrady T. 2006. Rotifera, Part 1: Biology, Ecology and Systematics. Series: Identification Guides to the Plankton and Benthos of Inland Waters (formerly "Guides to the Identification of the Microinvertebrates of the Continental Waters of the World"). Kenobi Productions, Gent, Belgium, Backhuys Publishers, 299 p.