مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره دوازده، اسفند ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۰۸/۰۸
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۱۰/۱۴

مروری بر ویژگی‌های آنزیم آسپاراژیناز: یک آنزیم ضد سرطانی با پتانسیل بالا

غلامحسین ابراهیمی‌پور[۱]، مهتاب قربان موحد*[۲]

مقاله مروری

مقدمه: یکی از یافته‌های مهم در صنعت داروسازی و پزشکی، استفاده از آنزیم آسپاراژیناز به‌عنوان یک داروی ضد سرطان می‌باشد. آنزیم آسپاراژیناز، با هیدرولیز کردن اسید آمینه آسپاراژین، باعث کاهش این اسید آمینه در خون شده و مرگ سلول‌های سرطانی را سبب می‌شود. امروزه از این آنزیم در درمان انواع مختلفی از لوسمی‌ها مخصوصاً لوسمی لنفوبلاستی حاد، لنفوسارکوما و لنفومای غیر هوچکینی استفاده می‌شود. با وجود کاربردهای گسترده آسپاراژیناز در صنعت داروسازی و پزشکی، مشکلات عمده‌ای در استفاده از این آنزیم وجود دارد که از آن جمله می‌توان به تحریک سیستم ایمنی، ایجاد پاسخ بر علیه آنزیم و فعالیت گلوتامینازی آنزیم اشاره کرد. مشخص شده که بخشی از عوارض جانبی به‌دلیل خاصیت گلوتامینازی موجود در آسپاراژیناز می‌باشد.

تحقیقات وسیعی برای یافتن منابع جدید تولید کننده آنزیم با خواص ایمنولوژیکی و اثرات جانبی کمتر در حال انجام می‌باشد و امیدواری‌هایی را در این مسیر به همراه داشته است. در ایران نیز پژوهش‌هایی در جهت یافتن منابع جدید تولید کننده آنزیم با ویژگی‌های جدید و اثرات جانبی کمتر، از سال‌ها پیش صورت گرفته و امید است که این تحقیقات به مرحله بالینی و صنعتی برسد. این مقاله، مروری برمکانیسم عمل آنزیم، کاربردهای آنزیم در صنایع مختلف، منابع تولید کننده آسپاراژیناز و نحوه تولید و خالص‌سازی آن می‌باشد.

نتیجه گیری: مطالعات آینده می تواند آسپاراژینازهای جدید با مزایای بالقوه را معرفی کند، با این وجود جستجو برای یافتن میکروارگانیسم های جدید تولید کننده آنزیم در سراسر دنیا همچنان ادامه دارد.

واژه‌های کلیدی: آنزیم‌های دارویی، لوسمی لنفوبلاستی حاد، آسپاراژین، گلوتامیناز، کاربردهای آنزیم‌ها در صنعت

ارجاع: ابراهیمی پور غلامحسین ، قربان موحد مهتاب. **مروری بر ویژگی‌های آنزیم آسپاراژیناز: یک آنزیم ضد سرطانی با پتانسیل بالا.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۱): ۴۸-۲۱۳۲.

۱-دانشیار، گروه میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲-کارشناسی ارشد میکروبیولوژی،گروه میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
*(نویسنده مسئول) تلفن: ۰۹۱۰۶۶۲۰۱۸۲ پست الکترونیکی: mghorbanmovahed@gmail.com، صندوق پستی : ۱۹۸۳۹۶۹۴۱۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

مقدمه

آنزیم‌ها گروهی از بیوکاتالیزورها می‌باشند که توسط سلول‌های زنده تولید شده و واکنش‌های بیوشیمیایی را انجام می‌دهند (۱) آنزیم‌ها ساختار پروتئینی دارند، برای کار مخصوصی برنامه‌ریزی شده‌اند و مثل قفل و کلید هر آنزیم برای سوبسترای خود اختصاصی است (۲) امروزه به‌دلیل ارزان بودن و در دسترس بودن میکروارگانیسم‌ها، تمایل به استفاده از این منابع تولیدکننده آنزیم در حال گسترش می باشد.

Jokichi Takamine (۱۹۱۴-۱۸۹۴) اولین کسی بود که امکان استفاده از آنزیم‌ها را در صنعت تشخیص داد و این فرآیند را به صنعت معرفی کرد. تمرکز عمده این محقق بیشتر بر روی آنزیم‌های قارچی بود، درحالی‌که بیست سال بعد در فرانسه Effront و Biodin (۱۹۱۷) به تولید آنزیم از منابع باکتریایی دست یافتند (۱). در حال حاضر فقط از تعداد محدودی از آنزیم‌های تولید شده توسط میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌شود ولی با پیشرفت فنّاوری، روزبه‌روز این میزان در حال افزایش است. یک میکروارگانیسم قادراست بیش از ۱۰۰۰ نوع آنزیم مختلف تولید کند و به‌همین دلیل برای یافتن میکروارگانیسم با توان تولید آنزیم خاص، آزمایش‌های مختلف باید انجام گیرد (۱). اطلاعات در مورد استفاده از آنزیم‌های میکروبی برای اهداف درمانی کم بوده و اکثر این اطلاعات در زمینه آنزیم‌های ضدسرطان می‌باشد. بعضی از این آنزیم‌های مهم، درجدول ۱ آورده شده است:

جدول۱: بعضی از آنزیم‌های درمانی مهم و کاربردهای آن‌ها (۱)

Enzyme	Application
L-Asparaginase	Antitumour
L-Glutaminase	Antitumour
Superoxide Dismutase	Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory
Serration Peptidase	Anti-Inflammatory
Penicillin Acylase	Synthetic Antibiotic Production
Collagenase	To Treat Skin Ulcers
Lipase	Digests Lipids
Streptokinase	Anticoagulant
Urokinase	Anticoagulant
Laccase	Detoxifier
L-Arginase	Antitumour
L-Tyrosinase	Antitumour
Glucosidase	Antitumour
Galactosidase	Antitumour
β -Lactamase	Penicillin Allergy
Ribonuclease	Antitumour

برخلاف کاربردهای صنعتی، آنزیم‌های استفاده شده در صنعت دارویی و پزشکی نیازمند خلوص بسیار زیادی می‌باشند. ویژگی‌های کینتیکی مناسب برای این قبیل آنزیم‌ها، Km پایین وVm بالا می‌باشد که باعث تأثیر حداکثر حتی در غلظت کم آنزیم و سوبسترا می‌شود. بنابراین منبع تولید کننده این قبیل آنزیم‌ها باید به گونه‌ای انتخاب شود که دارای حداقل مواد تولیدی نامطلوب بوده و از طرفی به سهولت خالص‌سازی شود. آنزیم‌های مورد استفاده در صنایع پزشکی و دارویی از گیاهان، جانوران و میکروارگانیسم‌هایی از قبیل باکتری‌ها، مخمرها و قارچ‌ها به‌دست می‌آیند. در صنعت، به‌دلیل راحتی فرآیندهای

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

تولید و بهینه‌سازی و پایدارتر بودن آنزیم‌های میکروبی به نسبت آنزیم‌های با منبع گیاهی و حیوانی، از این قبیل آنزیم‌ها بیشتر استفاده می‌شود.کاربرد عمده آنزیم‌ها در پزشکی در درمان سرطان می‌باشد. مثال واضح این قبیل آنزیم‌ها شامل: گلوتامیناز، آرژیناز، متیونیناز، گلوکوزیداز، تیروزیناز، گالاکتوزیداز و آسپاراژیناز است. در این مقاله به تفصیل در مورد آنزیم آسپاراژیناز صحبت می‌شود.

آنزیم L- آسپاراژیناز (L-asparagine amidohydrolase E.C.3.5.1.1) دارای عملکرد هیدرولیز گروه‌های آمیدی موجود در زنجیره‌های L- آسپاراژین و تبدیل آن به L- آسپاراتات و آمونیوم می‌باشد. این ویژگی جالب آنزیم در شیمی‌درمانی انواع خطرناکی از لنفوبلاست‌ها مخصوصاً لوسمی لنفوبلاستی حاد، لنفوسارکوما و تومورهای وابسته به L- آسپاراژین مورد استفاده قرار می‌گیرد مطالعات دانشمندان نشان داده است که بعضی حیوانات مانند خوکچه هندی (Guinea pig)، در برابر ابتلا به تعدادی از سرطان ها مقاوم بوده و این سرطان‌ها در این حیوانات تا به امروز گزارش نشده است. Kidd در سال ۱۹۵۳ توانایی سرم خوکچه هندی را در جلوگیری از رشد تومورهای لنفوئیدی پیوندی در موش (Rat) تأیید کرد. نتایج تحقیقات وی نشان داد که سرم حیوانات دیگر مثل اسب و خرگوش فاقد چنین خصوصیاتی می‌باشد.

در سال ۱۹۵۷، Tsuji دآمیداسیون آسپاراژین توسط عصاره *E. coli* و تبدیل آن به آمونیوم و آسپاراتیک اسید را گزارش کرد (۴) دانشمندی به نام Broome در سال ۱۹۶۱ برای اولین بار نشان داد که علت این مقاومت خوکچه هندی در برابر سرطان، وجود آنزیم L- آسپاراژیناز در سرم بوده و این آنزیم موجب خصوصیات ضد لنفومای سرم خوکچه‌هندی می‌گردد (۵). در همان سال Broome کشف کرد که برگشت لنفوسارکومای پیوندی در موشی که با سرم خوک درمان شده بود، ناشی از تغذیه سلول‌های سرطانی از L- آسپاراژین بیرونی بوده و باعث شده L- آسپاراژیناز موجود در سرم به‌عنوان یک عامل ضد تومور مطرح شود (۶). در سال ۱۹۶۳ مشخص شد که فعالیت ضد سرطانی سرم خوکچه هندی، به علت وجود L- آسپاراژیناز است. اظهارات Broomes توسط خالص‌سازی ناقص آسپاراژیناز ازسرم خوکچه هندی تأیید شد (۵). ازجمله پیشگامانی که مشخص کرد L- آسپاراژیناز یک عامل مؤثر در برابر سرطان است، Clement بود. وی دریافت که سرم خوکچه، منبع غنی از آسپاراژیناز است. در سال ۱۹۶۴, Wriston و Mashburn با موفقیت L- آسپاراژیناز را از عصاره سلولی *E. coli* استخراج و مشخص کردند که فعالیت ضد توموری آن، مشابه فعالیت ضد توموری سرم خوکچه است (۷). این کشف موجب فراهم شدن امکان تولید انبوه این آنزیم برای مطالعات بالینی گردید (۹, ۸). بر اساس واژه‌شناسی در *E. coli* دو خانواده از L- آسپاراژیناز شناسایی شده است که شامل تیپ ۱ و تیپ ۲ می‌باشد (۱۰, ۳). L-Asparaginase 1 (AsnA): آنزیمی با میل ترکیبی پایین است که در سیتوپلاسم یافت می‌شود. ساخته‌شدن L-آسپاراژیناز سیتوپلاسمی ۱ به‌صورت ساختمانی Constitutive است. درحالی‌که L-Asparaginase 2 (AsnB) یک آنزیم پری پلاسمی با میل ترکیبی زیاد بوده و در شرایط بی‌هوازی فعال می‌شود. Asn B در اثر هوادهی، تغییر منبع کربن و تغییر اسیدآمینه‌های در دسترس دچار تغییر می‌شود (۳) از میان این دو گونه آسپاراژیناز، فقط تیپ ۲ فعالیت ضد سرطانی نشان می‌دهد و از طرفی دارای فعالیت آسپاراژینازی و گلوتامینازی می‌باشد (۱۲). فرم عملکردی ۲ آسپاراژیناز در *E. coli* به‌عنوان یک تترامر با واحدهای مشخص A-D مطرح است که به‌وسیله نیروهای غیر کووالانسی به یکدیگر متصل شده‌اند و وزن مولکولی آن‌ها بین ۱۴۰KDa تا ۱۶۰KDa می‌باشد (۱۲). هر مونومر از ۳۳۰ اسیدآمینه تشکیل‌شده که ایجاد ۱۴ تا B-strand و ۸ تا α-helix می‌کنند و در ۲ دومین قرارگرفته‌اند. این ۲ دومین شامل دومین N-terminal بلند و دومین C-terminal کوتاه می‌باشد که توسط ارتباط دهنده‌هایی به‌هم وصل شده‌اند و هرکدام از این جایگاه‌های فعال بین دومین‌های N و C ترمینال در مونومرهای نزدیک به هم‌مکان یابی شده‌اند. در نتیجه تترامر L- آسپاراژیناز به‌عنوان دایمری از دایمرها می‌تواند رفتار کند. اگرچه دایمرها شامل همه عناصر ساختاری و گروه‌های عملکردی برای ساختن یک محیط عملکردی کاملاً فعال هستند ولی آنزیم فعال همیشه تترامری از

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

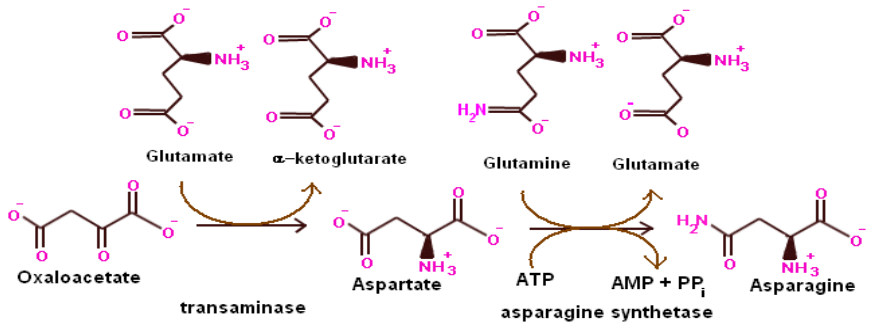
زیر واحدهای A، B، C، D است (۱۳). جایگاه فعال به‌وسیله نگه‌دارنده‌ها به‌صورت محکم باقی می‌ماند. بخشی از این جایگاه فعال یک لوپ انعطاف‌پذیر است (بین باقی‌مانده‌های ۱۰ و ۴۰) که شامل ۲ قسمت ترئونین ۱۲ و تیروزین ۲۵ می‌باشد (۱۴) ترانین ۱۲ یک اسیدآمینه نوکلئوفیل است که در واکنش‌های آسیلاسیون نقش دارد. دسترسی به حفره‌های جایگاه فعال توسط این لوپ انعطاف‌پذیر کنترل می‌شود (۱۰).

مکانیسم عمل ضد سرطانی L- آسپاراژیناز

سلول‌های لوسمی قادر به سنتز مقادیر کمی از آسپاراژین بوده و ازاین‌رو برای زنده ماندن و حفظ بقای سلولی متکی به L- آسپاراژین بیرونی هستند (۱۵) رشد این سلول‌ها درنتیجه کاهش L- آسپاراژین در خون و بافت‌های اطراف متوقف می‌شود. سلول‌ها نیازمند منبع ثابتی از L- آسپاراژین برای ساخت پروتئین بوده (۱۶) و از طرفی بسیاری از این سلول‌ها، آنزیم‌های تولیدکننده آسپاراژین را دارا می باشند. این آنزیم‌ها وظیفه تبدیل آسپاراژین به آمونیوم و L- آسپارتات را بر عهده‌دارند (۱۷). در بدن انسان، L- آسپارتات نقش مهمی را به عنوان پیش‌ساز ارنیتین (Ornithin) در چرخه اوره، در واکنش‌های ترانس آمیناسیون، تشکیل اگزالواستات در مسیرهای گلوکونئوژنز و تشکیل گلوکز بر عهده دارد (۱۸, ۱۷) با این وجود اگر مقادیر زیادی از این آنزیم در خون موجود باشد همه آسپاراژین شکسته خواهد شد و منجر به محروم شدن سلول‌های وابسته به خون برای تأمین این اسیدآمینه خواهد شد. نتایج تحقیقات نشان داده که آسپاراژیناز از سنتز پروتئین، RNA و DNA و ساخت گلیکوپروتئین در سلول‌های سرطانی در آزمایشگاه ممانعت به‌عمل می آورد (۱۹).

مسیرهای متابولیسم آسپاراژین در سلول

در سلول‌های یوکاریوتی مسیرهای متفاوتی برای متابولیسم L- آسپاراژین در سیتوپلاسم و میتوکندری وجود دارد. در میتوکندری قسمت اعظم آسپاراژین به‌وسیله آنزیم آسپاراژین آمینو ترانسفراز، ابتدا به آلفاکتوسوکسینامات (α-KSA) تبدیل‌شده و سپس با فعالیت آنزیم ω- آمیداز، این ترکیب هیدرولیز شده و منجربه تولید اگزالواستات و آمونیاک می‌شود. در سیتوزول، آسپاراژین توسط آسپاراژیناز هیدرولیز شده و تولید آمونیاک و آسپاراتیک اسید می‌کند. تولید میتوکندریایی اگزالواستیک اسید از آسپاراژین با بررسی روند کاهش اکسیداسیون سوکسینات (که به‌وسیله اگزالواستات مهار می‌شود) قابل تعقیب می‌باشد. در این مسیر تولید اگزالواستات وابسته به حضور آسپاراژین و گلی‌اگزالات می‌باشد و در حضور مهارکننده ترانس آمینازی چون آمینواکسی استات مهار می‌شود. علاوه بر این دو مسیر، احتمالاً مسیرهای دیگری هم برای متابولیسم آسپاراژین وجود دارد که هنوز به‌صورت کامل شناخته نشده‌اند. در مسیر آنابولیسم آسپاراژین، مرحله اول، ترانس آمیناسیون اسید اگزالواستیک توسط آنزیم آسپاراتات آمینو ترانسفراز (ATS) می‌باشد که موجب بیوسنتز آسپاراتیک اسید می‌گردد. در مرحله بعدی آنزیم آسپاراژین سنتتاز با مصرف (ATS) آسپاراتیک اسید را به آسپاراژِین تبدیل می‌نماید (شکل ۱).



شکل ۱: مراحل بیوسنتز L- آسپاراژین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

در واکنش ترانس آمیناسیون، منبع تأمین‌کننده گروه آمین، گلایسین می‌باشد و نشان داده شده است که در بعضی سلول‌های حساس به آسپاراژیناز، با تجویز آسپاراژیناز، میزان گلایسین داخل سلولی کاهش می‌یابد و سلول نمی‌تواند کاهش گلایسین را جایگزین کند. به نظر می‌رسد در سلول های حساس، در مسیر بیوسنتز گلایسین تا آسپاراژین به نحوی اختلالی وجود دارد و در نهایت سلول قادر به تأمین آسپاراژین موردنیاز خود در هنگام کاهش ورود آسپاراژین از خارج سلول نمی‌باشد (۲۰).

کاربردهای آسپاراژیناز

صنعت غذا

در طول گرما دادن به آمینواسید L- آسپاراژین که به‌طور طبیعی در غذاهای حاوی نشاسته وجود دارد، واکنش میلارد (Maillard) انجام می‌شود که این واکنش مسئول ایجاد رنگ قهوه‌ای غذاهای سرخ‌کردنی، غذاهای نانی، چاشنی‌ها و تست‌ها می‌باشد (۲۱). متأسفانه بسیاری از عوامل سرطان‌زا از قبیل آکریل آمید (Acryl amid) و بعضی از آمین‌های Heterocyclic، در واکنش میلارد تولید می‌شوند .آکریل آمید از آسپاراژین ایجاد شده و باعث احیای قندها در غذاهای پایه‌ای نشاسته می‌شوند که این قبیل غذاها در دمای بیش از ۱۲۰درجه سانتی‌گراد و طی فرآیندهایی از قبیل سرخ کردن و یا کباب کردن مثل چیپس سیب‌زمینی، غذاهای سرخ‌کردنی فرانسوی (French Fries) و چاشنی‌ها آماده می‌شوند (۲۳, ۲۲). استفاده از L- آسپاراژیناز یک راهکار مناسب برای کاهش میزان L- آسپاراژین در مواد پایه‌ای تولیدکننده غذا می‌باشد و باعث کاهش تولید آکریل آمید، سرطان‌زاهای فعال (Carcinogenic compound) و ترکیبات نروتوکسیک می‌شود (۲۴). از طرف دیگر، آسپاراژیناز باعث کم شدن تولید آکریل آمید در غذاهای سرخ‌کردنی می‌شود (۲۵). با افزودن این آنزیم قبل از کباب کردن و یا سرخ کردن به غذاها، آسپاراژین به اسیدآمینه‌های رایج دیگر از قبیل آسپاراتیک اسید و هم‌چنین یون‌های آمونیوم تبدیل می‌شود. به همین دلیل L- آسپاراژین توانایی شرکت در واکنش میلارد را از دست داده و تشکیل آکریل آمید کاهش می‌یابد. L- آسپاراژیناز باعث شکستن آسپاراژین در غذاهای حاوی نشاسته شده و به‌طور محسوسی کاهش تشکیل آکریل آمید در سیب‌زمینی سرخ‌کرده و غذاهای سرخ‌کرده فرانسوی را سبب می‌شود (۲۷, ۲۶). البته حذف کامل آکریل آمید و تبدیل آن به ترکیبات دیگر امکان‌پذیر نمی‌باشد. در مسیر پردازش غذا L- آسپاراژیناز باعث کاهش ۹۰ درصدی سطح آکریل آمید در غذاهای نشاسته‌ای بدون تغییری در مزه آن‌ها می‌شود (۲۸). امروزه از آسپاراژیناز نوترکیب به‌دست‌آمده از *Aspergilus niger* و *Aspergilus arezae* در روند پردازش غذاهای حاوی نشاسته برای تبدیل آسپاراژین به آمونیوم و آسپاراتیک اسید استفاده می‌شود (۲۵).

بیوسنسورها

آسپاراژیناز در سیستم‌های ایمونواسی (ELISA) به‌عنوان مارکر جهت نشان دار کردن ترکیبات استفاده می‌شود. با توجه به Km پائین و Kcat بالا، این آنزیم می‌تواند در طراحی سیستم‌های ELISA با حساسیت بالا مورداستفاده قرار گیرد.

صنایع دارویی و پزشکی

۱- مهم‌ترین کاربرد این آنزیم در درمان سرطان هایی مثل لوسمی لنفوبلاستی حاد و لنفومای غیر هودچینی می‌باشد.

۲- هم‌چنین گزارش‌هایی از اثرات ضد توموری در تعداد دیگری از سرطان‌ها از قبیل سرطان سینه هم ارائه گردیده است (۲۹, ۲۷).

۳- اثرات ضدویروسی این آنزیم به‌ویژه در درمان بیماری‌های رترو ویروسی گزارش‌شده است (۳۰).

۴- آسپاراژیناز در تعدادی از واکسن‌ها مثل BCG به مقادیر زیاد وجود دارد. از این آنزیم برای بررسی تغییرات پتانسیل واکسن در طی فرآیندهای تولید استفاده شده و میزان پایداری این آنزیم به‌عنوان فاکتور ارزیابی پتانسیل واکسن تهیه‌شده در نظر گرفته می شود.

عوارض ناشی از کاربرد آسپاراژیناز

در کنار اثرات و فواید دارویی آسپاراژیناز، به مرور بعضی اثرات جانبی هم مشاهده گردید. از علائم ناخواسته این آنزیم می‌توان به‌عملکرد بد کبد، مشکل پانکراس، دیابت، ایجاد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

حساسیت، وجود نیتروژن در خون (Neurotoxic compound) ، عملکرد نادرست سیستم عصبی مرکزی، افسردگی، هیجان، اختلال و مهار سیستم عصبی و مهار سیستم ایمنی اشاره کرد (۲۰). بسیاری از این اثرات جانبی به دلیل پروتئین خارجی بودن این آنزیم می‌باشد. التهاب پانکراس درنتیجه عملکرد آسپاراژیناز به‌خوبی شناخته‌شده است و در ۱۶-۱۰٪ از بیماران با رنج ۴/۶-۱/۸٪ مرگ‌ومیر همراه است. بعضاً کاهش سنتز انسولین هم دیده شده است. هایپرگلایسمی (وجود قند در خون) در مواقع ترکیب آسپاراژیناز با Prednisone ها ممکن است شدیدتر شود. سمیت عصبی در ۲۵٪ از بیمارانی که با L- آسپاراژیناز درمان شده‌اند مخصوصاً در کودکان دیده می‌شود که احتمالاً به‌دلیل فقدان L- آسپاراژیناز و L - گلوتامیناز در مغز می باشد (۱۸). سمیت آسپاراژیناز به‌دلیل فعالیت گلوتامینازی آنزیم می‌باشد. میزان کمی از هیدرولیز L-گلوتامین، توسط L-آسپاراژیناز *Esherichia coli* گزارش شده است. ولی آسپاراژیناز سرم خوکچه این خاصیت را ندارد. امروزه L- آسپاراژینازی که خاصیت آسپاراژینازی زیاد و خاصیت گلوتامینازی کمی داشته باشد، برای درمان سرطان مناسب‌تر است. آنزیم آسپاراژیناز جداسازی شده از *Erwinia* فعالیت L- گلوتامینازی کمی داشته و ازاین‌رو اثرات جانبی کمتری در درمان سرطان با این آنزیم مشاهده می‌شود (۱۸،۱۰). مطالعات نشان داده که تمامی L- آسپاراژینازها دارای خاصیت ضد سرطانی نمی‌باشند؛ مثلاً آسپاراژینازهای جداشده از کبد خوکچه هندی، باسیلوس کواگولانس و مخمر فاقد چنین خاصیتی هستند (۳۱). پس به‌طور کلی، عوارض جانبی استفاده از این آنزیم را می‌توان به صورت خلاصه شامل موارد زیر دانست:

۱- این آنزیم یک پروتئین با منشأ میکروبی می‌باشد، لذا تجویز آن به بیماران سیستم ایمنی بدن را تحریک کرده و امکان استفاده از آنزیم در دفعات بعدی کاهش‌یافته و حتی از بین می‌رود.

۲- این آنزیم نیمه‌عمر کوتاهی در خون داشته و به سرعت توسط پروتئازها از بین می‌رود؛ بنابراین افزایش نیمه‌عمر آن می‌تواند روند درمان را بهبود بخشد.

۳- در کنار داشتن خصوصیات درمانی مفید برای بیماران، عوارض متعددی هم در تجویز آن مشاهده می‌گردد. امروزه مشخص شده بخشی از این عوارض به‌علت خاصیت گلوتامینازی موجود در آسپاراژینازها می‌باشد. با حذف و کاهش فعالیت گلوتامینازی بخشی از عوارض موجود مشاهده نخواهد شد (۳۲).

منابع مختلف تولید کننده آسپاراژیناز

آسپاراژیناز در بسیاری از بافت‌های حیوانات، باکتری‌ها، قارچ‌ها، جلبک‌ها و سرم انواع ویژه‌ای از جانور جونده به نام رت وجود دارد اما در انسان مشاهده نمی‌شود. باوجوداینکه L- آسپاراژین به‌طور وسیعی در موجودات زنده دیده‌شده، اما میکروارگانیسم‌ها همیشه مؤثرتر و ارزان‌تر بوده‌اند (۳۴, ۳۳). آنزیم آسپاراژیناز اولین بار از باکتری *E.coli* و *Erwinia* به‌دست آمد و در صنعت به صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفت. مطالعات زیادی بر روی تولید آسپاراژیناز توسط باکتری های گرم منفی از قبیل *E.coli* و یا *Vibrio* صورت گرفته اما اطلاعات اندکی از منابع گرم مثبت تا به امروز ثبت شده است. با این وجود به دلیل معایبی که در هر کدام از این منابع وجود داشت تلاش برای یافتن منابع جدیدتر با اثرات جانبی کمتر گسترش پیدا کرد به گونه‌ای که امروزه این آنزیم از منابع مختلف باکتریایی، جلبک، قارچ، گیاه و اکتینومیست‌ها به‌دست می‌آید. برخی از این منابع به‌صورت خلاصه در جدول زیر (جدول ۲) آورده شده است:

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

جدول۲: خلاصه ای از منابع تولیدکننده آنزیم آسپارازیناز و شرایط بهینه تولید آنزیم

میکروارگانیسم	محیط/سوبسترا	دمای بهینه	pHبهینه	وزن مولکولی	منبع
Aspergillus nigerAK-10	Soyabean meal	37	8.6	91.4 kDa	(18)
Streptomyces gulbargensis	Groundnut Cake extract, 0.5% Maltose	40	9	85 KDa	(35)
Pseudomonas stutzeri MB-405	____	37	9	34 KDa	(36)
Serratia marcescens	Trypticase soy broth	____	8.5	37 kDa, 147 kDa	(37)
Bacillus sp.	Glucose	37	7	45 KDa	(38)
Streptomyces griseus	peptone medium	____	8.5	____	(39)
Erwinia Carotovora	Nutrient broth	35	8.5	33.5 KDa	(40)
Escherichia coli	2% agar 10 mM asparagine 20% sucrose.	37	7 and 8	____	(41)
Marine actinomycetes PDK2	____	60	8	140 KDa	(42)
Corynebacterium glutamacium	Tryptone soya broth	40	7	80 KDa	(43)
Aspergillus terreus MTCC 1782	L-asparagine (1.0); Yeast extract (1.0); Peptone (0.6); Glucose (0.4)	30	6	____	(44)
Enterobacter aerogenes	____	37	8	____	(45)
Pectobacterium carotovorum MTCC 1428	Glucose and L-asparagine	40	8.5	36.5 kDa, 146 kDa	(46)
Erwinia Chrysanthemi 3937	Peptone (1.0); Yeast extract (0.5); NaCl (1.0)	24	5.5-7	____	(28)
Acinetobacter alcoaceticus	Xylose and asparagine		7-9	130 kDa	(47)
Aspergillus terreus MTCC 1782	Ground nut oil cake Flour (3.99); Sodium nitrate (1.04); L-asparagine (1.84); Sucrose (0.64)	35	6	____	(44)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

(48)	161 -170 kDa	8	____	Nutrient broth with asparagine	*Fusarium tricincfum*
(49)	84 kDa	8.8-9.7	55	____	*Bacillus coagulans*
(50)	84 KDa	8.6	48	Sucrose	*AzotobacterVinelandii*
(40)	33.5 kDa	8.6	35	Nutrient broth	*Erwinia carotovora*
(51)	13 kDa, 85 kDa	7	40	Minimal medium	*Flammulina velutipes*
(1)	160 kDa	9.0	37	Soabean meal	*Pseudomonas aeruginosa 50071*

نحوه تولید آنزیم و بهینه‌سازی آن

برای تولید آنزیم از روش Mashburn و Wriston استفاده می‌شود (۷). مقدار مواد استفاده شده برای سنجش فعالیت آنزیمی بسته به شرایط فرق داشته ولی روش کلی استفاده شده در این‌ها مشترک می‌باشد. در یک روش کلی برای سنجش آنزیم آسپاراژیناز، 0.1ml از سوسپانسیون سلولی و یا آنزیم خالص با 0.9ml از بافر سدیم بورات (0.1 M, pH 8.5) و 1ml از آسپاراژین مخلوط شده (0.04 M) و این ترکیب به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق (۳۷ ˚C) انکوبه می‌شود. این مخلوط با افزودن 0.5 ml از 15% wt/vol trichloro acetic acid متوقف می‌شود. مخلوط حاصل در ۱۰۰۰۰ g به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ می‌گردد. سوپرناتانت جمع‌آوری شده و ۰/۲ میلی‌لیتر از آن با ۸ میلی‌لیتر آب مقطر استریل مخلوط می‌شود. سپس این ترکیب با ۱ میلی‌لیتر معرف نسلر مخلوط گشته و به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه در تاریکی قرار داده می‌شود. پس از طی این زمان جذب نوری در ۴۵۰ نانومتر خوانده می‌شود میزان آمونیوم تولیدی با استفاده از منحنی استاندارد آمونیوم سولفات به‌عنوان استاندارد محاسبه می‌گردد. یک واحد فعالیت آنزیمی معادل مقداری از آنزیم است که یک میکرومول آمونیوم را در یک دقیقه کاتالیز می‌کند. با مقایسه اعداد به‌دست آمده برای فعالیت آنزیم آسپاراژیناز در مقالات مختلف، اختلاف در میزان فعالیت آنزیمی را مشاهده می‌گردد. دلایل متفاوتی برای اختلاف در اعداد فعالیت آنزیمی وجود دارد از جمله: نوع باکتری، معرف نسلر، منحنی استاندارد، مقدار آنزیم مورد سنجش، زمان انکوباسیون و مقدار معرف نسلر. به‌همین دلیل مقایسه فعالیت آنزیمی در یک باکتری با باکتری‌های دیگر و حتی با باکتری‌های مشابه امکان‌پذیر نمی‌باشد و در صورتی می‌توان یک آنزیم را برای کارهای دارویی و پزشکی استفاده کرد که توانایی آن آنزیم در از بین بردن سلول‌های سرطانی پس از بررسی‌های مختلف و انجام مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی در نهایت خط سلولی و در نهایت توسط FDA تایید شود. از جمله ویژگی‌هایی که آنزیم آسپاراژیناز را گزینه مناسبی برای درمان سرطان می‌کند می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- آنزیم باید بتواند در pH و دمای فیزیولوژیکی بدن فعالیت و پایداری خود را حفظ کند.

۲- آنزیم باید فاقد فعالیت گلوتامینازی یا فعالیت گلوتامینازی بسیار کم باشد. زیرا یکی از دلایلی که باعث ایجاد اثرات جانبی در حین درمان می‌شود فعالیت گلوتامینازی آنزیم می‌باشد.

۳- میزان Km نیز یکی از فاکتورهای مهم در کارهای آنزیمی به‌شمار می‌آید و برای استفاده‌های درمانی میزان آن باید پایین باشد.

خالص‌سازی آنزیم

روش‌های مختلفی برای خالص‌سازی آنزیم‌ها وجود دارد که در بیشتر آنزیم‌ها این مراحل مشترک می‌باشد. Juan M. Mesas آسپاراژیناز را به‌صورت فرم فعال آن و زمانی که لایزین به‌عنوان یک محصول اضافی در کشت *Corynebucterium*

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

glutamicum تولید شد به‌دست آوردند (۴۳) مراحل خالص‌سازی به شرح زیر می باشد:

۱- رسوب با Protamine sulphate

۲- ستون تعویض آنیونی DEAE-Sephacel

۳- رسوب با آمونیوم سولفات

۴- استفاده از ژل فیلتراسیون Sephacryl S-200

با استفاده از این روش، آنزیم به صورت تقریبا خالص و به فرم فعال به‌دست آمد. در بعضی از موارد آنزیم به‌صورت درون سلولی بوده و نیاز به‌مراحل اضافی و صرف هزینه برای شکستن سلول و دست‌یابی به آنزیم می‌باشد بنابراین استفاده از منابعی که آنزیم را به صورت برون سلولی تولید می‌کنند هم صرفه اقتصادی بیشتری داشته و هم از لحاظ صنعت و صرف زمان کمتر برای به‌دست آوردن آنزیم مقرون به صرفه می‌باشد. برای به‌دست آوردن محصول بیشتر، از روش یک فاکتور در زمان و با استفاده از تکنیک (EVOP) یا بهینه سازی فرگشتی می‌توان استفاده کرد. در این روش محصول آنزیمی از 25.615 به 781 IU/ml خواهد رسید. این روش توسط Supriya D. Saptarshi و S. S. Lele و در سال 2010 انجام شد (۵۳) یک سونیکاسیون ساده انجام می‌گیرد تا آنزیم از عصاره سلولی جدا شود سپس آنزیم با فیلتراسیون ژل sephcryi S- 100 جدا شده و اولترا فیلتراسیون انجام می‌گیرد.

تاثیر دما و pH بر روی فعالیت آنزیمی

در بررسی تاثیر دما و Phهای مختلف بر روی فعالیت آنزیمی مشخص شد که آنزیم به‌دست آمده از منبع میکروبی مختلف، رنج دما و pH خاصی را برای فعالیت نیاز دارد که این تفاوت ناشی از نیازهای دمایی و pH متفاوتی است که در میکروارگانیسم‌ها وجود دارد و در محدوده دما و pH خاص بیشترین تولید آنزیمی را دارا می‌باشند. Udaya در سال ۲۰۱۳ بر روی آنزیم آسپاراژیناز به‌دست آمده از *Staphylococcus capitis* مطالعاتی را انجام داد. جدا سازی از اندوفیت‌های گیاه تیره نعناع به نام Mentha Spicata انجام شد. در مطالعه انجام شده توسط Udaya، ۴ باکتری جدا شد که یکی از آن‌ها که متعلق به جنس *Staphylococcus* بود، دارای فعالیت آنزیمی بالایی بود. pH بهینه برای رشد باکتری ۶/۲ و دمای بهینه ۲۵ درجه سانتی‌گراد بود. از طرف دیگر به‌دست آوردن شرایط بهینه محیط کشت باکتری به روش CCD (Central Composite Design) صورت گرفت (۵۴). تحقیق دیگری در سال ۲۰۱۴ توسط Sang won بر روی *Staphyloccocus*های جدا شده از غذاهای تخمیری به نام *Staphylococcus* sp. OJ82 انجام شد که در این مطالعه ژن تولید کننده آنزیم بر روی *Escherichia coli BL21* بیان و به مقایسه ویژگی‌های آنزیمی این دو باکتری پرداخته شد (۵۵). شرایط بهینه فعالیت L- آسپاراژیناز در تحقیق انجام شده توسط قربان موحد و همکاران (۶۴) در دمای ۳۰تا ۴۰درجه و pH آن در محدوده ۷ تا ۹ بود. شرایط تولید آنزیم به‌دست آمده از تحقیقات Sang won مشابهت زیادی با باکتری MGM1 کار شده در آزمایش قربان موحد داشت (۶۴) در مطالعه دیگری که توسط Prakasham و همکارانش در سال ۲۰۰۶ انجام داد، بهترین شرایط تولید آسپاراژیناز در دمای ۳۹°C و pH برابر ۷/۵ در حدود IU/ml ۵۴ به‌دست آورد (۵۶). در تحقیق دیگری شرایط بهینه فعالیت L- آسپاراژیناز به‌دست آمده توسط Udaya در دمای ۳۷ تا ۵۰ درجه و pH آن در محدوده ۸ تا ۹ بود (۵۴) که با نتایج به‌دست آمده توسط قربان موحد و همکاران مشابهت داشت. زمان تولید آنزیم بستگی به محیط کشت و نوع باکتری استفاده شده دارد. Vidhya Moorthy در سال ۲۰۱۰ دریافت که بهینه رشد باکتری و تولید آنزیم ۲۴ ساعت بعد از تلقیح می‌باشد (۴۱). در نتایج به‌دست آمده توسط S. komathi (۵۷) حداکثر تولید آنزیم ۴۸ ساعت بعد از تلقیح اولیه بود. در آزمایش انجام شده توسط قربان موحد (۶۴)، حداکثر تولید آنزیم ۴۸ ساعت بعد از تلقیح اولیه بود که با نتایج به‌دست آمده توسط S. komathi مطابقت داشت.

Sabha Mahmoud El-Sabbagh در سال ۲۰۱۳ این آنزیم را از باکتری *Streptomyces* جداکرده و تاثیر عوامل مختلف را بر روی آنزیم بررسی کرد. طبق تحقیقات انجام شده توسط این محقق فعالیت ویژه آنزیم 2071.2 U/mg به‌دست آمد. حداکثر فعالیت آنزیم در pH۸ و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بود. این

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

محقق پس از به دست آوردن شرایط بهینه تولید آنزیم و هم‌چنین خالص‌سازی آن اقدام به بررسی اثر ضد توموری آنزیم بر روی خط سلولی Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) در شرایط آزمایشگاهی و سپس بر روی حیوان آزمایشگاهی نمود. نتایج تحقیقات این محقق نشان داد که در شرایط آزمایشگاهی، آنزیم استخراج شده باعث کاهش تکثیر سلول‌های EAC شد و هرقدر میزان دز آنزیم استفاده شده زیاد می‌شد به‌همان میزان تکثیر سلول کاهش می‌یافت. نتایج تحقیقات نشان دهنده کاهش محسوس وزن تومورها در موش های سرطانی شده بود. از طرف دیگر درمان با این آنزیم باعث افزایش قابل توجه در مقدار سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز شد که باعث کاهش در وزن تومورها شد. در نتیجه این مطالعات نشان دهنده فعالیت ضد سرطانی L- آسپاراژیناز جداشده از سویه *halstedii Streptomyces* از خاک‌های مصر بود (۱۷). Selvakumar در ۲۰۱۱ (۱۶)، Basha در ۲۰۰۹ (۵۸) و Dhevag در سال ۲۰۰۶ (۴۲) بهینه تولید آنزیم را در pH=8 به‌دست آوردند. محدوده pH فیزیولوژیکی بدن حدود ۹-۷ می‌باشد بنابراین هر چقدر آنزیم در این محدوده فعال‌تر و پایدارتر باشد، برای استفاده درمانی مناسب تر می‌باشد.

Ashraf A وEl-Bessoumy در سال ۲۰۰۳ نتیجه گرفتند که حداکثر میزان تولید آنزیم در9= pH، دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و بعد از ۳۰ دقیقه انکوباسیون به‌دست آمد (۱). شرایط مشابهی در مورد پایداری آنزیم در 9= pH برای میکرو ارگانیسم‌های دیگر توسط Castaman ۱۹۹۳ (۵۹) و Roberts (۶۰) به‌دست آمد. محدوده فعالیت آنزیمی برای *sp. MGM1 Staphyloccocus* انجام شده توسط قربان موحد، در دمای ۲۵ تا ۳۵ سانتی‌گراد بوده و بهینه دمایی ۳۵ درجه سانتی‌گراد به‌دست آمد که این دما در محدوده دمای فیزیولوژیکی بدن می‌باشد (۶۴) Ashraf (۱) و Vidhya Moorthy (۳۸)، محدوده فعالیت آنزیمی را در دمای ۲۵ تا ۳۵ سانتی‌گراد به‌دست آوردند که بهینه دمایی ۳۵ درجه سانتی‌گراد و مشابه نتایج به‌دست آمده توسط قربان موحد بود. نتایج تحقیقات نشان داده که آنزیمی که در شرایط فیزیولوژیکی بدن بتواند فعال بماند و پایداری خود را حفظ کند برای کارهای درمانی مناسب تراست.

تاثیر یون های مختلف بر روی فعالیت آنزیم

یون‌های مختلف تاثیرات متفاوتی بر روی فعالیت آنزیمی دارند. هدف از تاثیر یون‌های مختلف بر روی فعالیت آنزیم آسپاراژینازی، بررسی این نکته است که یون ها و مواد مختلف موجود در خون و مایعات بدن چه تاثیری بر روی فعالیت آنزیمی دارند. یون های Fe^{+3} و K^{+2} ، K_2HPO_4 ، NaCl، اوره و گلوکز از جمله عناصر حیاتی موجود در خون بوده و به همین دلیل بررسی تاثیرشان بر روی آنزیم بسیار مهم می‌باشد. Kumar در سال۲۰۱۲ نتیجه گرفت که یون‌های NaCl، KCl، KH_2PO_4، $CaCl_2$، $MgCl_2$، K_2HPO_4 اثر فعال‌کنندگی بر روی فعالیت آنزیم آسپاراژیناز به‌دست آمده از *E. coli K-12* دارند (۶۱). Saleem Basha در سال ۲۰۰۹ مشاهده کرد که یون Mg+2باعث تحریک فعالیت آنزیم آسپاراژیناز به‌دست آمده از*Actinomycetes* شده ولی Zn^{2+}, Cu^{2+} و EDTA مانع فعالیت آنزیم می‌شوند (۶۲). Sangwon Han در سال ۲۰۱۴ با تاثیر یون‌های مختلف بر روی فعالیت آنزیم آسپاراژیناز در*Staphylococcus sp. OJ82* نتیجه گرفت که Co^{+2} وMg^{+2} باعث بالا رفتن فعالیت آنزیمی می‌شوند (۶۳). در تحقیق انجام شده توسط Sabha Mahmoud El-Sabbagh ، EDTA ، Zn^{2+}، Hg^{2+}، Cu^{2+} و K^{2+} فعالیت آنزیم را کاهش داده و یون‌های Fe^{2+} و Ca^{2+} تاثیری روی فعالیت آنزیمی نداشتند (۱۷). کشف این واقعیت که آسپاراژیناز مسئول واکنش سرم خوکچه هندی در برابرALL یا لوسمی لنوبلاستی حاد است، منجر به پیشرفت و تحول بزرگی در علم پزشکی شد. این کشف باعث شناسایی آسپاراژیناز از موجودات دیگر و مخصوصاً میکروارگانیسم‌ها گردید و از این رو مطالعات زیادی در رابطه با نقش این آنزیم در از بین بردن تومورها و بسیاری از سرطان ها انجام گرفت. تحقیقات نشان داد که آسپاراژیناز به‌دست آمده از *Escherichia coli* و *Erwinia carotovora* دارای فعالیت ضد سرطانی بوده و به‌عنوان داروی ضد سرطان می‌تواند مورد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

استفاده قرار بگیرند. با این حال به دلیل اثرات جانبی که هر کدام از آنزیم‌های باکتری‌های عنوان شده دارا می‌باشند، نیاز به کشف منابع و تکنیک‌های جدید برای بهبود محصول و کاهش اثرات جانبی آنزیم می‌باشد. آنزیم‌هایی که از منابع مختلف به‌دست می‌آید شرایط بهینه متفاوتی برای تولید شدن و فعالیت دارند. آسپاراژیناز علاوه بر کاربردهای گسترده در داروسازی، در صنایع غذایی هم بسیار حایز اهمیت می باشد که از طریق کاهش سمیت غذاهای سرخ کرده با کاهش آکریل آمید غذاها صورت می‌گیرد که نیازمند زمان، برای کاهش اثرات جانبی و افزایش کارایی این قبیل آنزیم‌ها و داروها می‌باشد. متاسفانه این دارو به‌صورت تجاری در داخل تولید نشده و از کشورهای دیگر و با هزینه بسیار بالایی وارد کشور می‌شود. از طرفی مصرف کنندگان داروی آسپاراژیناز یا با نام های تجاری ASn-ase، Colapase، Crasnitin، Elspar، PEG-asparaginase و Pegasoaragasum با مشکلات فراوانی از جمله کمبود دارو و قیمت بالا مواجه هستند. بنابراین نیاز به تولید دارو در داخل کشور و خودکفایی در این زمینه به شدت احساس می‌شود. از زمان کشف آنزیم و از همان ابتدا محققان دریافتند که آسپاراژینازهای جداشده از منابع مختلف دارای خصوصیات متفاوتی هستند. بعضی از این آنزیم‌ها دارای خاصیت ضد توموری و بعضی دیگر فاقد آن بودند. هم‌چنین ازنظر ویژگی‌های ایمنولوژیک و آلرژیک متفاوت از هم بودند. از طرف دیگر آنزیمی مناسب است که دارای خاصیت L-گلوتامینازی کم و L-آسپاراژینازی زیاد همراه با نیمه عمر طولانی در خون باشد. با توجه به اینکه استفاده از آنزیم باعث تحریک سیستم ایمنی بدن می‌شود، لذا لازم است که آسپاراژینازها از منابع مختلف دارای خصوصیات آنتی توموری که از لحاظ آنتی‌ژنیک با هم متفاوت می‌باشند شناسایی و استخراج شوند تا در طی روند درمان، به محض ایجاد مقاومت و حساسیت نسبت به‌داروی اول، امکان جایگزینی آنزیم دوم با همان خصوصیات دارویی ولی ویژگی‌های ایمنولوژیک متفاوت فراهم شود. با وجود مزیت‌های بی‌شماری که برای این دارو نام برده شد هنوز هم دسترسی به این داروی ارزشمند در ایران با مشکلات زیادی همراه می‌باشد بنابراین جستجو برای یافتن منابع جدید تولید کننده آنزیم و دارا بودن عوارض جانبی کمتر و تولید دارو در داخل کشور بسیار حائز اهمیت می‌باشد. زیرا بسیاری از بیماران به‌دلیل عدم دسترسی به‌آسپاراژیناز در روند درمان با مشکلات زیادی دست به گریبان می‌باشند. نویسنده مقاله فوق امیدوار است گامی هرچند کوچک در جهت اطلاع رسانی در مورد این داروی ارزشمند و ایجاد انگیزه برای پژوهشگران و محققان برای تولید این محصول در کشور عزیزمان داشته باشد.

نتیجه‌گیری

آسپاراژیناز در صنعت داروسازی و صنایع دیگر از جمله صنایع غذایی کاربرد فراوان دارد و به عنوان یک داروی ضد سرطان موثر در درمان بیماری ALL سال ها مورد استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر تنها از ۲ منبع آسپاراژیناز در درمان استفاده می شود: آسپاراژیناز E-coli و آسپاراژیناز Erwinia. بیوشیمی آنزیم و ویژگی های کینتیکی آن، بسته به طبیعت ژنتیکی سویه های میکروبی استفاده شده متفاوت است. از این رو محققان در تلاش برای دستیابی به آنزیمی با توان درمانی بالا و اثرات جانبی کم هستند و تلاش برای یافتن منابع سهل الوصول تولید آنریم در طبیعت همچنان ادامه دارد.

سپاس‌گزاری

نویسندگان مقاله از مسئولین محترم دانشکده علوم زیستی و اساتید گرانقدرکه در این تحقیق لطف زیادی به ما نمودند،کمال تشکر و سپاس را دارند.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

References:

1-El-Bessoumy AA, Sarhan M, Mansour J. ***Production, Isolation, and Purification of L-Asparaginase from Pseudomonas Aeruginosa 50071 Using Solid-State Fermentation.*** J Biochem Mole Biolo 2004; 37(4): 387-93.

2-Shoemaker SG, Hoffman AS, Priest JH. ***Synthesis and Properties of Vinyl Monomer/Enzyme Conjugates. Conjugation of L-Asparaginase with N-Succinimidyl Acrylate.*** Appl Biochem Biotechnol 1987; 15(1): 11-24.

3-Kidd JG. ***Regression of Transplanted Lymphomas Induced in Vivo by Means of Normal Guinea Pig Serum: I. Course of Transplanted Cancers of Various Kinds in Mice and Rats Given Guinea Pig Serum, Horse Serum, or Rabbit Serum.*** J Exp Med 1953; 98(6): 565-82.

4-Tsuji Y. ***Studies On The Amidase. IV. Supplemental Studies on the Amidase Action of the Bacteria.*** Japan Arch Internal Med 1957; 4: 222-4.

5-Broome JD. ***Evidence that the L-Asparaginase Activity of Guinea Pig Serum is Responsible for its Antilymphoma Effects.*** Nature 1961; 191: 1114-5.

6-Morales-Gonzalez M, Martinez BS, Ramirez-Rodriguez L, Gómez JE, Diaz LE. ***Optimization of L-Asparaginase Activity of Actinobacteria Isolated from Guaviare River Sediments in Colombia.*** Tropical J Pharmaceutical Research 2018; 17(11): 2199-206.

7-Mashburn LT, Wriston JC Jr. ***Tumor Inhibitory Effect of L-Asparaginase from Escherichia Coli.*** Arch Biochem Biophys 1964; 105: 450-2.

8-Asthana N, Azmi W. ***Microbial L-Asparaginase: A Potent Antitumour Enzyme***. Indian J Biotechnology 2003; 2: 184-94.

9-Jennings MP, Beacham IR. ***Analysis of the Escherichia Coli Gene Encoding L-Asparaginase II, Ansb, and its Regulation by Cyclic AMP Receptor and FNR Proteins***. J Bacteriol 1990; 172(3): 1491-8.

10- Priest JR, Ramsay NK, Steinherz PG, Tubergen DG, Cairo MS, Sitarz AL, et al. ***A Syndrome of Thrombosis and Hemorrhage Complicating L-Asparaginase Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.*** J Pediatr 1982; 100(6): 984-9.

11- Wileman TE, Foster RL, Elliott PN. ***Soluble Asparaginase-Dextran Conjugates Show Increased Circulatory Persistence and Lowered Antigen Reactivity.*** J Pharm Pharmacol 1986; 38(4): 264-71.

12- Kyriakidis DA, Tsirka SA, Tsavdaridis IK, Iliadis SN, Kortsaris AH. ***Antiproliferative Activity of L-Asparaginase of Tetrahymena Pyriformis on Human Breast Cancer Cell Lines.*** Mol Cell Biochem 1990; 96(2): 137-42.

13- Kil JO, Kim GN, Park I. ***Extraction of Extracellular L-Asparaginase from Candida Utilis.*** Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 1995; 59(4): 749-50.

14- Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. ***Comparative Pharmacokinetic Studies of Three Asparaginase Preparations.*** J Clin Oncol 1993; 11(9): 1780-6.

15- Graham ML. ***Pegaspargase: A Review of Clinical Studies.*** Adv Drug Deliv Rev 2003; 55(10): 1293-302.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

16- Dharmsthiti SC, Luechai S. ***Purification and Characterization of Asparaginase from Solid State Culture of Aspergillus Niger AK10***. International J Biotechnology & Biochemistry 2011; 7(1): 81-91.

17- El-Sabbagh SM, El-Batanony NH, Salem TA. ***L-Asparaginase Produced by Streptomyces Strain Isolated from Egyptian Soil: Purification, Characterization and Evaluation of its Anti-Tumor.*** Afr J Microbiol Res 2013; 7(50): 5677-86.

18- Ferrara MA, Severino NM, Mansure JJ, Martins AS, Oliveira EM, Siani AC, et al. ***Asparaginase Production by a Recombinant Pichia Pastoris Strain Harbouring Saccharomyces Cerevisiae ASP3 Gene.*** Enzyme and Microbial Technology 2006; 39(7): 1457-63.

19- Hawkins DS, Park JR, Thomson BG, Felgenhauer JL, Holcenberg JS, Panosyan EH, et al. ***Asparaginase Pharmacokinetics after Intensive Polyethylene Glycol-Conjugated L-Asparaginase Therapy for Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia***. Clin Cancer Res 2004; 10(16): 5335-41.

20- Nagarethinam S, Naik AN, Udupa N, Rao VJ, Vanathi MB. ***Microbial L-Asparaginase and its Future Prospects.*** Asian J Medical Research 2012; 1(4): 159-68.

21- Neerunjun ED, Gregoriadis G. ***Tumour Regression with Liposome-Entrapped Asparaginase: Some Immunological Advantages.*** Biochem Soc Trans 1976; 4(1): 133-4.

22- Taeymans D, Andersson A, Ashby P, Blank I, Gondé P,Van Eijck P, et al. ***Acrylamide: Update on Selected Research Activities Conducted by the European Food and Drink Industry.*** J AOAC Int 2005; 88(1): 234-41.

23- Usha R, Mala KK, Venil CK, Palaniswamy M. ***Screening of Actinomycetes from Mangrove Ecosystem for L-Asparaginase Activity and Optimization by Response Surface Methodology***. Pol J Microbiol 2011; 60(3): 213-21.

24- Gebauer CR, Rechnitz GA. ***Deaminating Enzyme Labels for Potentiometric Enzyme Immunoassay***. Anal Biochem 1982; 124(2): 338-48.

25- Pradhan B, Dash SK, Sahoo S. ***Screening and Characterization of Extracelluar L-Asparaginase Producing Bacillus Subtilis Strain Hswx88, Isolated from Taptapani Hotspring of Odisha, India.*** Asian Pac J Trop biomed 2013; 3(12): 936-41.

26- Aghaiypour K, Wlodawer A, Lubkowski J. ***Structural Basis for the Activity and Substrate Specificity of Erwinia Chrysanthemi L-Asparaginase.*** Biochemistry 2001; 40(19): 5655-64.

27- Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M. ***Analysis of Acrylamide, A Carcinogen Formed in Heated Foodstuffs***. J Agric Food Chem 2002; 50(17): 4998-5006.

28- Howard JB, Carpenter FH. ***L-Asparaginase from Erwinia Carotovora Substrate Specificity and Enzymatic Properties***. J Biol Chem 1972; 247(4): 1020-30.

29- Mahajan RV, Saran S, Kameswaran K, Kumar V, Saxena RK. ***Efficient Production of L-Asparaginase from Bacillus Licheniformis with Low-Glutaminase Activity: Optimization, Scale Up and Acrylamide Degradation Studies.*** Bioresour Technol 2012; 125: 11-6.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

30- Sheikh AA, Hosseini R. ***Molecular Characterization of Tatd Dnase Gene from Staphylococcus Pasteuri RA3T.*** Research in Biotechnology 2013; 4(6).

31- Sarquis MI, Oliveira EM, Santos AS, Costa GL. ***Production Of L-Asparaginase by Filamentous Fungi.*** Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99(5): 489-92.

32- Old LJ, Boyse EA, Campbell HA, Brodey RS, Fidler J, Teller JD. ***Treatment of Lymphosarcoma in the Dog with L-Asparaginase.*** Cancer 1967; 20(7): 1066-70.

33- Srikhanta YN, Atack JM, Beacham IR, Jennings MP. ***Distinct Physiological Roles for the Two L-Asparaginase Isozymes of Escherichia Coli.*** Biocheml Biophys Res Commun 2013; 436(3): 362-5.

34- El-Naggar NE, Deraz SF, El-Ewasy SM, Suddek GM. ***Purification, Characterization and Immunogenicity Assessment of Glutaminase Free L-Asparaginase from Streptomyces Brollosae NEAE-115.*** BMC Pharmacol Toxicol 2018; 19(1): 51.

35- Amena S, Vishalakshi N, Prabhakar M, Dayanand A, Lingappa K. ***Production, Purification and Characterization of L-Asparaginase from Streptomyces Gulbargensis.*** Braz J Microbiol 2010; 41(1): 173-8.

36- Manna S, Sinha A, Sadhukhan R, Chakrabarty SL. ***Purification, Characterization and Antitumor Activity of L-Asparaginase Isolated from Pseudomonas Stutzeri MB-405.*** Curr Microbiol 1995; 30(5): 291-8.

37- Boyd JW, Phillips AW. ***Purification and Properties of L-Asparaginase from Serratia Marcescens***. J Bacteriol 1971; 106(2): 578-87.

38- Moorthy V, Ramalingam A, Sumantha A, Shankaranaya RT. ***Production, Purification and Characterisation of Extracellular L-Asparaginase from a Soil Isolate of Bacillus Sp.*** Afr J Microbiol Res 2010; 4(18): 1862-7.

39- DeJong PJ. ***L-Asparaginase Production by Streptomyces Griseus***. Appl Microbiol 1972; 23(6): 1163-4.

40- Kamble VP, Rao RS, Borkar PS, Khobragade CN, Dawane BS. ***Purification of L-Asparaginase from a Bacteria Erwinia Carotovora and Effect of a Dihydropyrimidine Derivative on some of its Kinetic Parameters***. Indian J Biochem Biophys 2006; 43(6): 391-4.

41- Cedar H, Schwartz JH. ***Production of L-Asparaginase II by Escherichia Coli.*** J Bacteriol 1968; 96(6): 2043-8.

42- Dhevagi P, Poorani E. ***Isolation and Characterization of L-Asparaginase from Marine Actinomycetes***. Indian J Biotechnology 2006; 5: 514-20.

43- Mesas JM, Gil JA, Martín JF. ***Characterization and Partial Purification of L-Asparaginase from Corynebacterium Glutamicum***. J Gen Microbiol 1990; 136(3): 515-9.

44- Baskar G, Renganathan S. ***Production of L-Asparaginase From Natural Substrates by Aspergillus Terreus MTCC 1782: Effect of Substrate, Supplementary Nitrogen Source and L-Asparagine.*** International J Chemical Reactor Engineering 2009; 7(1).

45- Mukherjee J, Joeris K, Riechel P, Scheper T. ***A Simple Method for the Isolation and Purification of***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

L-Asparaginase Fromenterobacter Aerogenes. Folia Microbiol(Praha) 1999; 44(1): 15-8.

46- Kumar S, Venkata Dasu V, Pakshirajan K. ***Purification and Characterization of Glutaminase-Free L-Asparaginase from Pectobacterium Carotovorum MTCC 1428***. Bioresource Technol 2011; 102(2): 2077-82.

47- Joner PE, Kristiansen T, Einarsson M. ***Purification and Properties of L-Asparaginase afrom Acinetobacter Calcoaceticus.*** Biochim Biophysi Acta 1973; 327(1): 146-56.

48- Scheetz RW, Whelan HA, Wriston JC. ***Purification and Properties of an L-Asparaginase from Fusarium Tricinctum.*** Arch Biochem Biophys 1971; 142(1): 184-9.

49- Law AS, Wriston JC Jr. ***Purification and Properties of Bacillus Coagulansl-Asparaginase.*** Arch Biochem Biophys 1971; 147(2): 744-52.

50- Gaffar SA, Shethna YI. ***Purification and some Biological Properties of Asparaginase from Azotobacter Vinelandii.*** Appl Environ Microbiol 1977; 33(3): 508-14.

51- Eisele N, Linke D, Bitzer K, Na'amnieh S, Nimtz M, Berger RG. ***The First Characterized Asparaginase from a Basidiomycete, Flammulina Velutipes.*** Bioresour Technol 2011; 102(3): 3316-21.

52- Aung HP, Bocola M, Schleper S, Röhm KH. ***Dynamics of a Mobile Loop at the Active Site of Escherichia Coli Asparaginase.*** Biochim Biophysi Acta 2000; 1481(2): 349-59.

53- Saptarshi SD, Lele SS. ***Application of Evolutionary Optimization Technique in Maximizing the Recovery of L-Asparaginase from E.*** Global J Biotechnoloy Biochemistry 2010; 5(2): 97-105.

54- Paglla U, Rao CS, Rajulapati SB. ***Studies on L-Asparaginase Production by Using Staphylococcus Capitis.*** J Chemical, Biological and Physical Sciences (JCBPS) 2012; 3(1): 201-9.

55- Han S, Jung J, Park W. ***Biochemical Characterization of L-Asparaginase in Nacltolerant Staphylococcus Sp. OJ82 Isolated from Fermented Seafood.*** J Microbiol Biotechnol 2014; 24(8): 1096-104.

56- Prakasham RS, Rao CS, Rao RS, Lakshmi GS, Sarma PN. ***L-Asparaginase Production by Isolated Staphylococcus Sp.–6A: Design of Experiment Considering Interaction Effect for Process Parameter Optimization.*** J Appl Microbiol 2007; 102(5): 1382-91.

57- Komathi S, Rajalakshmi G, Savetha S, Balaji S. ***Isolation, Production and Partial Purification of L-Asparaginase from Pseudomonas Aeruginosa by Solid State Fermentation.*** Sch Acad J Pharm 2013; 2(2): 55-9.

58- Basha NS, Rekha R, Komala M, Ruby S. ***Production of Extracellular Anti-Leukaemic Enzyme Lasparaginase from Marine Actinomycetes by Solidstate and Submerged Fermentation: Purification and Characterisation.*** Tropical J Pharmaceutical Research 2009; 8(4): 353-60.

59- Castaman G, Rodeghiero F. ***Erwinia-and E. Coli-Derived L-Asparaginase Have Similar Effects on Hemostasis. Pilot Study in 10 Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia***. Haematologica 1993; 78(6 Suppl 2): 57-60.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

60- Roberts J, Burson G, Hill JM. ***New Procedures for Purification of L-Asparaginase with High Yield From Escherichia Coli.*** J Bacteriol 1968; 95(6): 2117-23.

61- Kumar K, Punia S, Verma N. ***Media Optimization for the Production of Anti-Leukemic Enzyme L-Asparaginase from E. Coli K-12.*** Annals of Biological Research 2012; 3(10): 4828-37.

62- Basha NS, Rekha R, Komala M, Ruby S. ***Production of Extracellular Anti-Leukaemic Enzyme L-Asparaginase From Marine Actinomycetes by Solidstate and Submerged Fermentation: Purification and Characterisation.*** Tropical J Pharmaceutical Research 2009; 8(4): 353-60.

63- Han SW, Park WJ. ***Biochemical Characterization of L-Asparaginase in Nacl-Tolerant Staphylococcus Sp. OJ82 Isolated from Fermented Seafood***. J Microbiol Biotechnol 2014; 24(8): 1096-104.

64- Ghorbanmovahed M, Ebrahimipour G, Akhtari J, Marzban A. ***Production of anti-leukemia L-Asparaginase by a strain of Staphylococcus Isolated from Agricultural Soil.*** J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 25(132): 1-12. [Persian]

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 12 | Mar 2020

Received: 30 Oct 2019
Accepted: 4 Jan 2020

An Overview of Asparaginase Enzyme Features: An Anticancer Enzyme with High Potency

Gholam Hossein Ebrahimipour[1], Mahtab Ghorban Movahed[*2]

Review Article

Introduction: One of the important findings in the pharmaceutical and medical industry is the use of the asparaginazase enzyme as an anticancer drug. The asparaginase enzyme, hydrolyzing the amino acid of asparagine, reduces this amino acid in the blood and causes the death of cancer cells. Today, the enzyme is used to treat various types of leukemia, particularly acute lymphoblastic leukemia, lymphosarcoma and non-Hodgkin's lymphoma. Despite the widespread use of asparaginase in the pharmaceutical and medical industries, there are major problems with the use of this enzyme, including immune system stimulation, response to the enzyme and the enzyme's glutaminase activity.

It has been shown to be part of the side effects due to the glutaminase present in asparaginase. Extensive research is under way to find new sources of enzyme-producing with fewer immunological properties and side effects, and has brought hopes in this direction. In Iran, research has also been conducted over recent years to find new sources of enzyme production with new features and less side effects, and it is hoped that this research will reach the clinical and industrial stage. This paper is a review of the mechanism of enzyme activity, enzyme applications in various industries, sources of asparaginase production, and how it is produced and purified.

Conclusion: Future studies can introduce new asparaginase with potential benefits for patients. However, the search for new sources of enzyme-producing microorganisms with higher therapeutic potential is still ongoing around the world.

Keywords: Pharmaceutical enzymes, Acute lymphoblastic leukemia, Asparagine, Glutaminase, Applications of enzymes in the industry.

Citation: Ebrahimipour GH, Ghorban Movahed M. **An overview of asparaginase enzyme features: an anticancer enzyme with high potency.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 27(12): 2132-48.

[1]Department of Microbiology and Microbial Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

[2]Department of Microbiology and Microbial Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09106620182, **email:** mghorbanmovahed@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-09-09]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2830]