I.G.S.
انجمن ژنتیک ایران
Iranian Genetics Society

نوآوری ژنتیک

GENOVATE

شماره چهارم
شهریور 1404

انجمن ژنتیک شاخه استانی آذربایجان شرقی

شناسنامه نشریه

نام نشریه: نوآوری ژنتیک | GENOVATE

زمینه انتشار: علمی - فرهنگی

تاریخ انتشار: تابستان ۱۴۰۴

صاحب امتیاز: انجمن ژنتیک ایران شاخه استانی آذربایجان شرقی

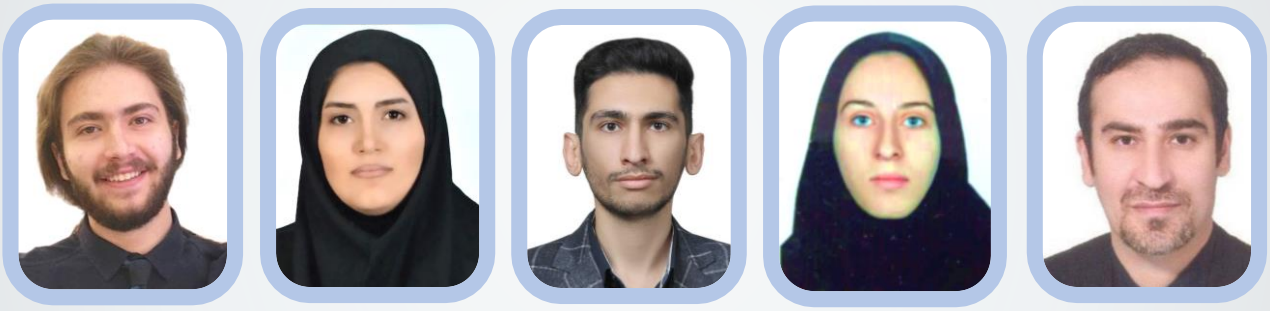
مدیر مسئول: سینا مساحی

سردبیر: سمیه محمدخانی

اساتید مشاور: دکتر آرش جوانمرد

ویراستار، گرافیست، صفحه آرا و طراح جلد: مهدیه نظامی

هیئت تحریریه این شماره:



دکتر آرش جوانمرد | سمیه محمد خانی | سینا مساحی | مهدیه نظامی | محمودرضا مدرس

لیست نویسندگان این شماره:

ویدا احمدی، محمد فتحی، فاطمه محمدی، مریم معصومی، کوثررستمی، مائده حیدری، مجتبی حسن زاده، الناز مظفری، محمدرضا دخیلی، الهه زارع، الهه مشایخی، مهری باقری، نرگس محمد حسینی، مهتاب مصطفی زاده، آیلین هدایتی، صبا یدالهی، ویدا آقاعلیزاده، فرزاد وارسته‌مهر، مه تا رنج کش زاده، اسما کوهی، عرفان صادقی پور، حامد اسداللهی

مسیر های ارتباطی ما با شما عزیزان:

@geneticsocietytab

@geneticstbz

فهرست

سخن سردبیر ۴
مناسبت ها ۵
بررسی عملکردها و کاربردهای آب پنیر/پروتئین آب پنیر در غذاهای تخمیری ۶
متابولیت‌های ثانویه باکتری‌های اسید لاکتیک بعنوان منبعی از عوامل ضد قارچ و ضد مایکوتوکسین ۱۶
پنیر فراسودمند پروبیوتیکی ۲۷
سهم گاما آمینوبوتیریک اسید تولید شده توسط باکتری‌های اسید لاکتیک بر کیفیت غذا و سلامت انسان ۳۹
تأثیر مولکول‌های زیست‌فعال حاصل از پروبیوتیک‌ها بر سلامت کودکان ۵۲
نوآوری‌های اخیر در پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌های غیرلبنی ۶۵
سیستم‌های دارورسانی زیست‌فعال مبتنی بر پروتئین آب پنیر ۷۵
بیوسنتز ترپنوئیدهای خوراکی ۸۵
سبزیجات تخمیر شده: میکروبیولوژی و تأثیر آن‌ها بر میکروبیوتای روده و فواید کلی برای سلامتی ۹۷
چشم‌اندازهای استفاده از فناوری نانو برای نگهداری، ایمنی و امنیت مواد غذایی ۱۰۷
پیشرفت‌های اخیر در تولید آنزیم ال-آسپاراژیناز و توسعه فرمولاسیون برای کاهش آکریل آمید در طول فرآوری موادغذایی ۱۱۶
ارزش‌گذاری ضایعات میوه و سبزیجات جهت استخراج رنگدانه‌های طبیعی ۱۲۷
پتانسیل دارویی پلی‌ساکاریدهای جلبکی در کاربردهای غذایی و مدیریت بیماری‌های مزمن ۱۳۸
ارزیابی ژنومی نسبت به ارزیابی سنتی مبتنی بر شجره در اصلاح نژاد طیور ۱۴۷
مکان‌یابی جایگاه‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی با استفاده از نشانگرهای ریزماهواره ۱۵۴
نوروپاتی دیابتی و پیشگیری از آن ۱۶۲
سلول‌های بنیادی و کاربرد آن در عصر جدید ۱۷۷
بیوفورتیکیشن به عنوان رویکردی نوین در اصلاح نباتات برای افزایش ارزش غذایی و تحمل تنش‌ها ۱۸۷
کاربردهای میکروارگانیسم‌ها در داروسازی و پزشکی ۱۹۳
تشخیص سرطان با علم بیوانفورماتیک (ctDNA) ۲۰۰
تریزومی ۲۱؛ ژنی اضافه، چالشی متفاوت ۲۰۵
ژن درمانی و فناوری های ویرایش ژنی ۲۱۰
رویدادها و اخبار ۲۱۸
معرفی کتاب ۲۲۱
معرفی ۲۲۳
حامیان انجمن زنتیک شاخه استانی آذربایجان شرقی ۲۲۴
حامی مالی ۲۲۶

بسمه تعالی

با سلام و احترام خدمت تمامی همراهان انجمن ژنتیک؛

با سپاس از خدای یکتا که بار دیگر فرصتی عطا نمود تا با افتخار شماره چهارم نشریه نوآوری ژنتیک را به میزبانی انجمن ژنتیک شاخه استانی اذربایجان شرقی تقدیم پژوهشگران فرهیخته حوزه زیست فناوری نماییم. باعث خرسندی بود بود که در این شماره نیز در کنار جمع خانواده بزرگ انجمن ژنتیک خواهیم بود و مجموعه مقالات علمی تخصصی گردآوردی شده توسط دانشجویان پرتلاش در حوزه زیست فناوری در زمینه های مختلف را به جامعه دوستدار علم تحویل داده شد. طوریکه مطالب ارائه شده در این دوره، آینده و جایگاه روشنی را برای زیست فناوری مشخص و نشان می دهند.

باور تمامی اهالی حوزه علم و دانش این است که پژوهش کلید ارتقاء توسعه جامع از جوانب مختلف است. از این رو تلاش مجموعه ما برای تحقیق در زمینه زیست فناوری و انتشار مطالب در این زمینه، ارائه اهمیت ژنتیک و زیست فناروی در توسعه و پیشرفت یک جامعه از کشاورزی تا پزشکی هست. بنابراین با در نظر گرفتن این هدف، سعی بر این شده است که مطالب علمی به روز در زمینه کاربرد و عملکرد زیست فناوری ارائه شود تا بستری ایده‌آل برای تبادل دانش میان علاقه‌مندان از جمله پژوهشگران این حوزه فراهم شود. امیدوارم هستیم این شماره از نشریه بتواند گامی موثر در مسیر آگاهی در راستای به کارگیری از علم زیست فناوری برای پیشبرد اهداف توسعه کشور به کارگیرد.

نهایتا از تمامی اعضای نشریه که با حضور پر تلاش و موثر خود منجر به اتمام و تحویل شماره ۴ نشریه نوآوری ژنتیک شدند، صمیمانه قدردانی میکنم.

با احترام
سمیه محمدخانی
سردبیر مجله نوآوری ژنتیک

یکم شهریور ماه، روز بزرگداشت حکیم ابوعلی سینا و روز پزشک

روز پزشک، فرصتی والا برای تجلیل از فرشتگان سفیدپوشی است که عشق را با تیغ بی‌قراری می‌دوزند و وجودشان زنده‌ترین تجسم حکمت و انسانیتی است که بوعلی سینا، آن دانشمند بزرگ و پزشک حکیم ایرانی، نماد آن بود. او که با نگارش شاهکار «قانون در طب»، بنیان‌های علم پزشکی را متحول کرد، نه تنها یک درمانگر که فیلسوفی بود که به ژرفای وجود انسان می‌نگریست. در این روز، هم‌پای پاسداشت یاد و خاطره این نابغه بی‌همتا، از تمام پزشکان فداکاری سپاسگزاری می‌کنیم که در عصر حاضر، با بهره‌گیری از دانش و عشق، وامدار راه پاک او هستند و سلامتی را، که بزرگ‌ترین نعمت است، به مردم هدیه می‌کنند.

سی و یکم شهریور ماه، روز آغاز جنگ تحمیلی و هفته دفاع مقدس

دفاع مقدس، حماسه‌ای جاودان از ایستادگی و عزتی است که مردان و زنان این سرزمین با ایمانی راسخ و عشقی بی‌کران به خاک و ناموس میهن، در طول هشت سال جنگ تحمیلی آفریدند. این دوران، فصل درخشان ورق‌خوردنی از تاریخ ایران است که در آن، رزمندگان و شهیدان، نه با سلاح که با جان‌های پاک خود، سدی استوار در برابر تجاوز بستند و درس وفاداری، فداکاری و مقاومت را برای همیشه در تارک این مرز و بوم ثبت کردند. یاد و خاطره آنان، چراغ راهی فراسوی نسل‌های آینده است تا بدانند آزادی و استقلال امروز، بهایی گران‌قدر دارد که با خون پاک بهترین فرزندان ایران عزیز پرداخته شده است.

بررسی عملکردها و کاربردهای آب پنیر/پروتئین آب پنیر در غذاهای تخمیری

محمد فتحی [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

آب پنیر، محصول جانبی اصلی تولید پنیر، عمدتاً از پروتئین آب پنیر (WP) تشکیل شده است. برای کاهش آلودگی محیط زیست، شناسایی رویکردهای مؤثر جهت استفاده کامل از اجزای عملکردی آب پنیر یا WP برای تولید محصولات با ارزش افزوده بالا بسیار مهم است. این بررسی با هدف نشان دادن مواد فعال با فعالیت‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، تنظیم‌کننده سندرم متابولیک، آنتی‌اکسیدانی و ضد باکتریایی تولید شده توسط آب پنیر یا WP از طریق فرآیندهای تخمیر انجام شده است و کاربرد و اثرات آب پنیر یا WP بر خواص تغذیه‌ای و ارتقاء سلامت در غذاهای تخمیری را خلاصه می‌کند. همه این یافته‌ها نشان می‌دهد که آب پنیر یا WP می‌تواند بعنوان یک ماده نگهدارنده، منبعی از پروتئین غذایی بالا و منبعی از ماده فعال فیزیولوژیکی در تولید غذاهای تخمیری عمل کند. بنابراین، گسترش استفاده از آب پنیر یا WP در غذاهای تخمیری برای تبدیل آب پنیر به محصولات با ارزش افزوده و همچنین کاهش ضایعات آب پنیر و آلودگی بالقوه از اهمیت زیادی برخوردار است.

کلمات کلیدی: آب پنیر ،پروتئین آب پنیر، غذای تخمیر شده، عملکرد فیزیولوژیکی

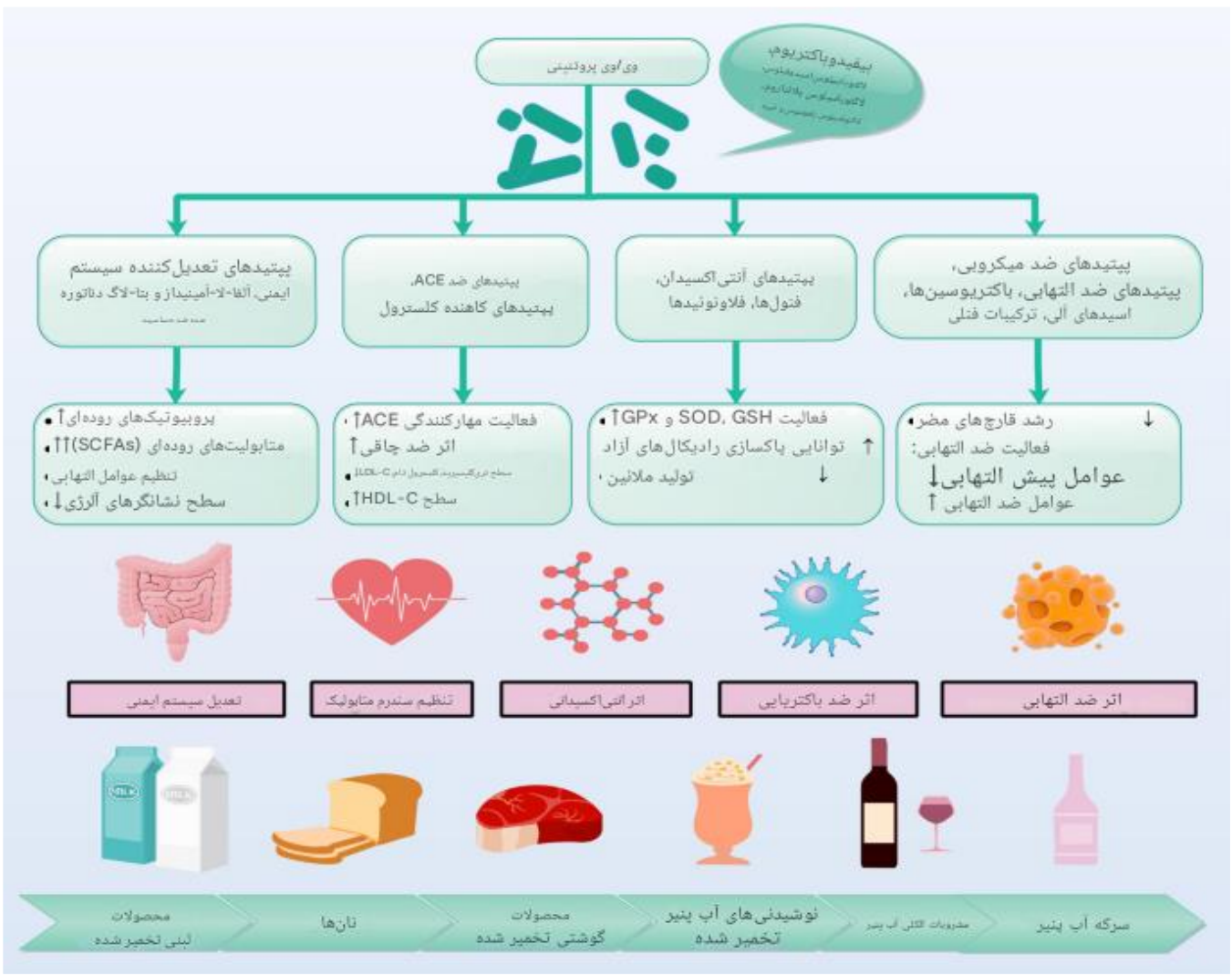
مقدمه

غذاهای تخمیر شده که با رشد میکروبی کنترل شده و به دنبال آن تبدیل اجزای غذایی توسط آنزیم‌ها تولید می‌شوند، از منابع اصلی مورد استفاده برای تغذیه انسان هستند و حدود یک سوم رژیم غذایی جهانی را تشکیل می‌دهند. پیش‌بینی می‌شود بازار جهانی غذای تخمیر در سال ۲۰۲۷ با نرخ رشد مرکب سالانه ۶.۰٪ به ۸۷۵.۲۱ میلیارد دلار آمریکا افزایش یابد. تخمیر غذا روشی رایج برای نگهداری غذا است، زیرا متابولیت‌های ضدمیکروبی اسیدهای آلی، اتانول و باکتریوسین‌های تولید

شده در طول تخمیر، خطر آلودگی توسط میکروارگانیسم‌های بیماریزا را کاهش می‌دهند. تخمیر همچنین برای افزایش خواص ارگانولپتیک، طعم و بافت استفاده می‌شود و کاربردهای آن شامل محصولات لبنی، نان، سبزیجات ترشی و فرآورده‌های گوشتی است. علاوه بر این، فراهمی زیستی برخی ویتامین‌ها و مواد معدنی را می‌توان در غلات تخمیر شده، شیر و میوه‌ها با کاهش محتوای اسید فیتیک و سایر مواد ضد مغذی افزایش داد. غذاهای تخمیر شده همچنین می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلف، عمدتاً مربوط به پروبیوتیک‌ها، پپتیدهای زیست فعال، ترکیبات فنولی و سایر متابولیت‌های مشتق شده تولید شده در غذاهای تخمیر شده، اثرات مفیدی بر سلامت و بیماری داشته باشند. بطور خاص، مصرف غذاهای تخمیر شده ممکن است تعداد میکروب‌های موجود در رژیم غذایی را تا ۱۰۰۰۰ برابر افزایش دهد و مصرف میکروارگانیسم‌های زنده مرتبط با تخمیر می‌تواند میکروبیوتای روده، ایمنی، متابولیسم و عملکرد عصبی را تعدیل کند. بنابراین، غذاهای تخمیر شده جایگاه خاصی را در بین تمام مواد غذایی اشغال می‌کنند و نقش کلیدی در یک رژیم غذایی سالم دارند.

آب پنیر محصول جانبی مایع حاصل از تولید پنیر یا کازئین است که تقریباً حاوی ۹۳٪ آب، ۴.۸٪ لاکتوز، ۰.۸٪ پروتئین و ۰.۵٪ چربی است. آب پنیر را می‌توان به دو نوع تقسیم کرد: آب پنیر شیرین (SW)، که یک محصول جانبی در طول تولید پنیر چدار یا انواع دیگر پنیر است که با مایه پنیر در pH 6-7 دلمه می‌شود و آب پنیر اسیدی (AW)، که یک محصول جانبی تولید پنیر تازه و خامه‌ای، ماست یونانی و کازئینات‌ها با انعقاد کازئین در pH < 5 است. پروتئین آب پنیر (WP) را می‌توان از طریق فرآیند شفاف‌سازی، اولترافیلتراسیون، نانوفیلتراسیون و خشک کردن آب پنیر تهیه کرد. پروتئین آب پنیر را می‌توان بر اساس تفاوت در اجزا و روش‌های فرآوری به کنسانتره پروتئین آب پنیر (WPC)، ایزوله پروتئین آب پنیر (WPI) و هیدرولیزات پروتئین آب پنیر (WPH) تقسیم کرد. وقتی آب پنیر و پروتئین آب‌پنیر تخمیر می‌شوند یا در غذاهای تخمیری استفاده می‌شوند، پپتیدهای زیست‌فعال، باکتریوسین‌ها، اگزوپلی‌ساکاریدها، اسیدهای آلی، ترکیبات فنولی، فلاونوئیدها و آنزیم‌های مهم (از جمله بتا-گالاکتوزیداز، پروتئاز و آمیلاز) در طول تخمیر تولید می‌شوند. نشان داده شده است که این مواد اثرات مفیدی بر تنظیم سندرم ایمنی و متابولیک، آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و ضدالتهابی دارند.

جدا از عملکردهای فیزیولوژیکی فوق‌الذکر، آب پنیر یا پروتئین آب‌پنیر بر بافت و ویژگی‌های حسی محصولات لبنی تخمیری، نان‌ها، فرآورده‌های گوشتی و نوشیدنی‌ها نیز تأثیر می‌گذارد (شکل۱). می‌توان مشاهده کرد که افزودن آب پنیر یا پروتئین وی در تولید غذاهای تخمیری یک انتخاب بسیار مهم است. بطور خلاصه، تخمیر یک فرآیند اقتصادی و عملی است که ماندگاری مواد غذایی را افزایش داده و خواص ارگانولپتیکی، تغذیه‌ای و عملگرای آن‌ها را بهبود می‌بخشد و منجر به جایگاه مهم غذاهای تخمیری در مصرف مواد غذایی در سراسر جهان می‌شود. آب پنیر یا WP به دلیل حجم بالای تولید، بهبود بافت و فواید سلامتی، کاربردهای گسترده‌ای در غذاهای تخمیری دارد، اما اطلاعات کمی در مورد آن وجود دارد. این بررسی، اجزای فیزیولوژیکی و عملکردهای آب پنیر یا WP را در فرآیند تخمیر مواد غذایی خلاصه می‌کند که می‌تواند مرجع ارزشمندی برای توسعه غذاهای تخمیری سالم و نوآورانه باشد.



شکل۱- عملکردها و کاربردهای آب پنیر/پروتئین شیر در فرآیندهای تخمیر مواد غذایی.

عملکردهای آب پنیر/WP در فرآیند تخمیر مواد غذایی

ایمونومدولاسیون : آب پنیر تخمیر شده و محصولات مشتق شده از آب پنیر با تولید پپتیدهای تعدیل کننده سیستم ایمنی، تنظیم میکروبیوتای روده و متابولیت‌هایی که بر عملکرد سد روده تأثیر می‌گذارند و کاهش واکنش‌پذیری ایمنی و بروز واکنش‌های آلرژیک، تأثیر مثبتی بر تنظیم سیستم ایمنی دارند. تنظیم ایمنی آب پنیر/WP می‌تواند از طریق فرآیند تخمیر توسط سویه‌های خاصی از *Bifidobacterium* ، *L. rhamnosus* ، *Lactobacillus acidophilus* و سایر سویه‌ها افزایش یابد،

زیرا پپتیدهای فعال تعدیل کننده سیستم ایمنی تولید می‌شوند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که پپتیدهای فعال از نظر ایمونولوژیکی می‌توانند با تحریک تکثیر لنفوسیت‌ها، افزایش فاگوسیتوز در ماکروفاژها، تنظیم غلظت سیتوکین‌های پیش‌التهابی، خنثی‌سازی اندوتوکسین‌های مشتق‌شده از باکتری‌ها و تقویت سنتز آنتی‌بادی‌ها، عملکرد سیستم ایمنی را تعدیل کنند. آب پنیر تخمیر شده می‌تواند عملکرد سد روده را از طریق میکروبیوتای روده تعدیل کند و بنابراین بر توسعه ایمنی میزبان تأثیر بگذارد. محققان گزارش دادند که ماست تخمیر شده بر پایه آب پنیر و سویه‌های *Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12* و *L. Acidophilus* و

LA-15 بطور قابل توجهی سطح ایمونوگلوبولین G و همچنین تعداد بیفیدوباکتری‌ها را در روده بزرگ موش‌ها افزایش می‌دهند. علاوه بر این، به دلیل تشکیل پپتیدهای زیست‌فعال، پرزهای روده‌ای بلندتری در دوازدهه و ژژونوم تشکیل شدند که سطح غشای مخاطی را گسترش داده و جذب مواد مغذی را تسهیل کردند. علاوه بر این، افزایش تعداد بیفیدوباکتری‌ها در روده بزرگ اثرات فیزیولوژیکی مفید متعددی دارد. بیفیدوباکتری‌ها می‌توانند از طریق مولکول‌های مختلفی از جمله پروتئین‌ها و پلی‌پپتیدها، اگزوپلی‌ساکاریدها و DNA با سلول‌های ایمنی تعامل داشته باشند. نتایج مشابهی را از طریق یک آزمایش ۶ هفته‌ای که در آن ۱۸ بزرگسال سالم روزانه با یک نوشیدنی کنسانتره آب پنیر تخمیر شده (FWC) غنی از -(+)-l-اسید لاکتیک تغذیه می‌شدند، مشاهده شد. نتایج نشان داد که نسبت‌های بالاتری از اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، به ویژه بوتیرات و پروپیونات، در نمونه‌های مدفوع افرادی که نوشیدنی FWC مصرف کرده بودند، شناسایی شد. SCFAs نقش مهمی در تنظیم تمایز سلول‌های T و سلول‌های B، واسطه‌گری بیان ژن‌های مربوط به سد اپیتلیال روده و عملکردهای دفاعی و دخیل در تنظیم ایمنی ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک دارند. از سوی دیگر، آب پنیر تخمیر شده می‌تواند ایمنی‌زایی را کاهش دهد، در نتیجه واکنش‌پذیری ایمنی و بروز واکنش‌های آلرژیک را کاهش می‌دهد. برای ارزیابی اثر حساسیت‌زدایی آب پنیر تخمیر شده توسط سویه‌های مختلف، در سال ۲۰۱۹ به مدت ۴ هفته به موش‌های حساس شده محصولات آب پنیر تخمیر شده تولید شده توسط کشت آغازگر ماست را خوراندند. نتایج نشان داد که محصولات تخمیر شده آب پنیر، سطح نشانگرهای آلرژی اینترلوکین-۴ (IL-4)، ایمونوگلوبولین E و ایمونوگلوبولین اختصاصی G1 را کاهش داده و ترشح تنظیم‌کننده‌های اصلی سیتوکین‌های IL-10 و فاکتور رشد تبدیل‌کننده-β (TGF-β) را افزایش می‌دهند، زیرا پروتئین‌های آلرژی‌زای قوی شیر α-LA و β-LG از نظر ساختاری تغییر یافته و پپتیدهای فعال تولید می‌شوند که آلرژی‌زایی آب پنیر را کاهش داده و ایمنی را تعدیل می‌کنند. در مجموع، توسعه چنین محصولات تخمیری مبتنی بر آب پنیر می‌تواند انتخابی برای محصولات با عملکرد تعدیل‌کننده سیستم ایمنی انسان فراهم کند.

تنظیم سندرم متابولیک: سندرم متابولیک بیماری پیچیده چند عاملی است که چالش‌های جدی بالینی و بهداشت عمومی، از جمله فشار خون بالا، چاقی، دیس لیپیدمی، اختلال در تنظیم گلوکز و سایر بیماری‌ها را ایجاد می‌کند. بیماری سندرم متابولیک (MetS) به عوامل مختلفی مرتبط است که عوامل غذایی شایع‌ترین علت آن هستند و بر این اساس، عوارض سندرم متابولیک ممکن است با یک رژیم غذایی سالم و مکمل‌های غذایی قابل پیشگیری باشد. تاکنون، تأیید شده است که مواد زیست‌فعال تولید شده در آب پنیر تخمیر شده یا WP تأثیر قابل توجهی بر این بیماری‌ها دارند. فشار خون بالا از مهمترین علل عوارض و مرگ و میر قلبی عروقی است و تأثیر زیادی بر مشکلات سلامتی دارد. ACEیک آنزیم کلیدی است که در تنظیم فشار خون نقش دارد و مهار فعالیت ACE هدف داروهای ضد فشار خون است. مطالعات نشان داده‌اند که آب پنیر یا WP می‌تواند از طریق تخمیر با LAB ها یا استارتر طبیعی آب پنیر، پپتیدهای ضد ACE تولید کند و فعالیت مهاری ACE با فراوانی کل پپتیدهای ضد ACE همبستگی بالایی دارد. این پپتیدها از تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II جلوگیری می‌کنند و در نتیجه انقباض عروق را مهار می‌کنند. مولکول‌های زیست‌فعال آزاد شده

توسط برخی از LAB ها در طول تخمیر آب پنیر یا پروتئین وی همچنین ممکن است با تعدیل میکروبیوتای روده، بیان ژن‌های مرتبط با تمایز آدیپوسیت و تنظیم مسیرهای پاسخ التهابی و استرس اکسیداتیو، به اعمال اثرات ضد چاقی کمک کنند. طبق تحقیقات Yodaو همکارانش (۲۰۱۵)، شیر تخمیر شده پروبیوتیک (PFM) غنی شده با WP بصورت خوراکی به موش‌های چاق داده شد. مشخص شد که یک رژیم غذایی لبنی تخمیر شده تهیه شده با *L. rhamnosus GG*، *L. paracasei TMC0409* و WP بطور قابل توجهی وزن بدن را کاهش می‌دهد، لیپوژنز بافت چربی را مهار می‌کند و لیپولیز آدیپوسیت‌ها را در مقایسه با رژیم غذایی پودر شیر بدون چربی افزایش می‌دهد. رژیم غذایی PFM ممکن است با مهار بیان ژن β-HSD11، مسیر گلوکوکورتیکوئید فعال شده در بافت چربی را مهار کند و منجر به کاهش چربی بدن شود. نتایج نشان داد که محصولات تخمیر شده با پروبیوتیک‌های منتخب و مکمل‌های حاوی پروتئین وی، اثرات ضد چاقی کلسیم و لبنیات غذایی را افزایش می‌دهند که می‌تواند با تنظیم متابولیسم لیپید و گلوکز و کاهش استرس اکسیداتیو و التهابی حاصل شود.

اثر آنتی‌اکسیدانی : استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل بین تولید و حذف گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است. ROS اضافی باعث استرس اکسیداتیو می‌شود که در فعالیت‌های طبیعی بدن اختلال ایجاد می‌کند و با ایجاد بیماری‌های متعدد مرتبط است. بنابراین، تحقیق و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی بسیار مهم هستند. پپتیدهای زیست‌فعال تولید شده توسط تخمیر آب پنیر می‌توانند محتوای گلوتاتیون را در بدن افزایش دهند و فعالیت مهار رادیکال‌های آزاد را افزایش دهند و در نتیجه اثرات آنتی‌اکسیدانی ایجاد کنند. در میان اینها، پپتیدهای تولید شده توسط هیدرولیز تخمیری، و همچنین برخی از محصولات متابولیسم باکتریایی، خواص دهنده الکترون را نشان می‌دهند و با رادیکال‌های آزاد واکنش می‌دهند تا مولکول‌های پایدارتری بدست آورند. در بررسی سویه‌های مختلف *L. plantarum 220*، *L. plantarum 221* و*L.plantarum 748* برای تخمیر آب پنیر در زمان‌های مختلف (۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت) استفاده شدند. نتایج نشان داد که افزایش قابل توجهی در فعالیت آنتی‌اکسیدانی در آب پنیر تخمیر شده توسط سویه‌های *L. plantarum 220* و *L. plantarum 221* در ۷۲ ساعت تخمیر مشاهده شد، در حالیکه فعالیت آب پنیر پس از ۲۴ ساعت تخمیر توسط *L. plantarum 748* به بالاترین سطح رسید. همچنین در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که آب پنیر حاصل از شیر تخمیر شده توسط سویه *L. helveticus CM4* می‌تواند تولید ملانین سلول‌های ملانوم B16 موش را مهار کند، که تصور می‌شود با کاهش سطح بیان فاکتور رونویسی مرتبط با میکروفتالمی، بیان خانواده ژن تیروزیناز را سرکوب می‌کند. اثر آنتی‌اکسیدانی ممکن است یکی از مکانیسم‌های ظرفیت ضد ملانوژنیک آب پنیر تخمیر شده باشد.

اثر ضد باکتریایی: آب پنیر یا پروتئین آب‌پنیر می‌تواند توسط LAB ها تخمیر و هیدرولیز شود تا ترکیبات زیست فعال مانند پپتیدهای ضد میکروبی، باکتریوسین‌ها، اسیدهای آلی، ترکیبات فنولی و سایر ترکیبات ضد قارچی تولید شود که می‌توانند رشد برخی از باکتری‌های مضر را در pH پایین مهار کنند. در سال ۲۰۲۳ محققان از کشت‌های *L. rhamnosus C25*، *L. rhamnosus C6* و *L. casei NCDC17* برای تخمیر آب پنیر آغوز استفاده کردند که منجر به تولید پپتیدهای زیست فعال شد که فعالیت مهاری قابل توجهی در برابر سویه‌های *Escherichia coli* مولد اسهال نشان دادند.

همچنین محققان دریافتند که افزودن کنسانتره پروتئین آب‌پنیر به شیر بدون چربی بازسازی‌شده (RSM) و تخمیر آن با LAB های منتخب (*S. thermophilus* MTCC 5462، *L. helveticus* MTCC 5463، *L. rhamnosus* MTCC 5945، *L. bulgaricus* NCDC) خواص ضد باکتریایی شیر تخمیر شده را افزایش می‌دهد. در میان چهار LAB، تقریباً همه کشت‌ها افزایش قابل توجهی در تعداد باکتری‌های زنده و فعالیت ضد باکتریایی قوی در برابر عوامل بیماری‌زا در pH اولیه RSM حاوی ۱.۵٪ کنسانتره پروتئین آب‌پنیر نشان دادند. در مقایسه با سایر LAB ها، *S. thermophilus* بالاترین فعالیت ضد باکتریایی را در برابر *Staphylococcus aureus*، *Salmonella typhi* و *Pseudomonas aeruginosa* داشت، در حالی که *L. rhamnosus* بالاترین فعالیت ضد باکتریایی را در برابر *Salmonell typhi* و *Bacillus subtilis* داشت. پس از خالص‌سازی و شناسایی پپتیدهای تشکیل‌شده در طول فرآیند تخمیر، مشخص شد که این پپتیدهای ضدمیکروبی بخشی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی لاکتوفرین هستند و در طول فرآیند تخمیر آزاد می‌شوند تا اثرات ضدباکتریایی اعمال کنند. اثر مهاری آب پنیر شیرین بز تخمیر شده توسط *L. plantarum* را به مدت ۷۲ ساعت در برابر رشد قارچ‌ها بررسی کردند. نتایج نشان داد که آب پنیر تخمیر شده شیرین بز (SFW) از طریق تولید مواد ضدمیکروبی در طول فرآیند تخمیر، اثرات مهاری خاصی بر روی آسپرژیلوس، پنیسیلیوم و فوزاریوم دارد. این مواد ضدمیکروبی می‌توانند باعث اسیدی شدن سریع مواد اولیه شوند و در نتیجه محیط نامساعدی برای رشد میکروبی فراهم کنند و اسید فنیل‌لاکتیک ترکیب اصلی شناسایی‌شده در SFW با محدوده غلظت ۰.۳۴ تا ۱.۲۱ میلی‌گرم در لیتر بود. در مطالعه‌ای فعالیت ضد باکتریایی آب پنیر خشک شده انجمادی تخمیر شده با انواع مختلف *L. plantarum* را تجزیه و تحلیل کردند، تجزیه و تحلیل ضد قارچی فعالیت خوبی را در برابر قارچ‌های متعلق به گونه‌های فوزاریوم و فعالیت کمی را در برابر گونه‌های آسپرژیلوس و پنیسیلیوم نشان داد. ترکیبات فنولی موجود در محصولات تخمیر شده، مانند اسید بنزوئیک، اسید فرولیک، اسید کافئیک، اسید هیدروکسی بنزوئیک، اسید سیناپیک، ۱، ۲-دی هیدروکسی بنزن، اسید سالیسیلیک و اسید هیدروسینامیک، نقش زیادی در عملکرد ضد قارچی داشتند. بطور کلی، وجود مایکوتوکسین‌ها در قارچ‌ها نشان دهنده مشکل فساد در نگهداری مواد غذایی است. آب پنیر تخمیر شده پتانسیل استفاده بعنوان یک ماده نگهدارنده جدید مشتق شده طبیعی را دارد که می‌تواند در ماتریس‌های غذایی برای افزایش ماندگاری گنجانده شود.

کاربردهای آب پنیر/پودر پنیر در غذاهای تخمیری

محصولات لبنی تخمیری : محصولات لبنی تخمیری جایگاه مهمی در زمینه غذاهای فراسودمند دارند و حاوی مواد مغذی از جمله ویتامین‌های خاص، پروتئین‌های خاص، پپتیدهای زیست‌فعال، الیگوساکاریدها و اسیدهای آلی (از جمله اسیدهای چرب) هستند. بسیاری از مطالعات و آزمایش‌های بالینی، عملکردهای متنوعی از محصولات لبنی تخمیری را، از جمله تنظیم میکروبیوتای روده، خواص ضد باکتری و ضد قارچی، اثرات ضد سرطانی، فعالیت تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، خواص ضد حساسیت و اثرات کاهش‌دهنده کلسترول اثبات کرده‌اند. نشان داده شده است که این محصولات سلامت جسمی را در طیف وسیعی از شرایط، از جمله اسهال، چاقی، کلسترول بالا، سلامت قلب و عروق

و سایر موارد بهبود می‌بخشند. غنی‌سازی محصولات لبنی تخمیری با آب پنیر یا پروتئین آب‌پنیر می‌تواند ارزش غذایی آن‌ها را افزایش داده و به عملکردهای فیزیولوژیکی مانند مدیریت چاقی، تنظیم فلور روده، فعالیت ضد باکتری و آنتی‌اکسیدانی و همچنین بهبود کم‌خونی کمک کند. محصولات لبنی پرپروتئین، به ویژه آنهاییکه حاوی پروتئین آب‌پنیر هستند، می‌توانند رسوبات چربی را کاهش داده و حساسیت به انسولین را بهبود بخشند. محققان تأثیر ماست غنی‌شده با پروتئین آب‌پنیر بر ترکیب بدن و مشخصات متابولیک افراد چاق مبتلا به سندرم متابولیک بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که بزرگسالان دارای اضافه وزن و چاقی که ماست غنی‌شده با پروتئین آب‌پنیر مصرف کردند، توده چربی بدن را کاهش دادند، حساسیت به انسولین را افزایش دادند، سطح HDL-C را بهبود بخشیدند و رژیم غذایی با کالری محدودتری دریافت کردند. محصولات لبنی غنی‌شده با پروتئین آب‌پنیر همچنین در بازسازی میکروبیوتای روده و حفظ عملکرد سد روده نقش دارند. همچنین محققان در سال ۲۰۲۱ پپتیدهای زیست فعال را از آب پنیر ماست جدا و خالص‌سازی کردند و دریافتند که آنها اثرات ضد باکتریایی عالی بر *Escherichia coli* در محصولات لبنی تخمیر شده ایرانی دارند. همچنین تأثیر کنسانتره پروتئین آب‌پنیر را بر خواص آنتی‌اکسیدانی ماست پروبیوتیک ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که هضم آزمایشگاهی ماست غنی شده با کنسانتره پروتئین آب‌پنیر ، فعالیت آنتی‌اکسیدانی را بطور قابل توجهی به صورت وابسته به غلظت در شرایط شبیه‌سازی شده عبور از دستگاه گوارش افزایش می‌دهد. بطور خلاصه، غنی‌سازی آب پنیر یا پروتئین آب‌پنیر در محصولات لبنی تخمیر شده نقش مهمی در افزایش عملکردهای فیزیولوژیکی دارد.

فرآورده‌های گوشتی تخمیری: گوشت و فرآورده‌های گوشتی به دلیل محتوای غنی مواد مغذی و منبع خوب ویتامین‌ها، مواد معدنی، پروتئین‌ها و اسیدهای چرب، مستعد اکسیداسیون هستند و به راحتی توسط میکروارگانیسم‌ها آلوده می‌شوند. برخی از افزودنی‌هایی که بعنوان نگهدارنده یا رنگ‌دهنده در فرآوری گوشت استفاده می‌شوند، مانند نیتریت‌ها/نیترات‌ها، در تشکیل ترکیبات نیتروزو نقش دارند و با افزایش خطر ابتلا به سرطان مرتبط هستند. بنابراین، استفاده از برخی محصولات طبیعی برای جایگزینی افزودنی‌های مضر بسیار مهم است. آب پنیر پتانسیل استفاده بعنوان جایگزین نیتریت/نیترات را دارد و کیفیت فیزیکوشیمیایی محصولات گوشتی تخمیر شده بدون نیتریت را بهبود می‌بخشد. نشان داده شده است که مارینیت کردن آب پنیر اسیدی ماست می‌تواند بدون تأثیر منفی بر سایر ویژگی‌های کیفی، تردی گوشت را بهبود بخشد. علاوه بر این، بهبود رنگ در طول رسیدن و پایداری اکسیداتیو در طول نگهداری برای گوشت گاو مارینیت شده با آب پنیر اسیدی مشاهده شد. افزودن آب‌پنیر اسیدی باعث کاهش pH سوسیس و گوشت گاو مارینیت شده شد. کاهش pH ممکن است به دلیل عملکرد LAB های حاصل از آب‌پنیر اسیدی باشد، که کربوهیدرات‌های موجود در محصولات گوشتی را بصورت کمی به اسیدهای لاکتیک تخمیر می‌کنند. در محیط با pH پایین و فعالیت آبی کم، رشد انواع جوامع میکروبی که می‌توانند برای سلامتی مضر باشند، مختل می‌شود. می‌توان مشاهده کرد که آب پنیر می‌تواند بعنوان جایگزینی برای نیتریت/نیترات در محصولات گوشتی تخمیری استفاده شود. همچنین افزودن آب‌پنیر اسیدی به تولید محصولات گوشتی تخمیری می‌تواند با تعدیل ترکیب اسیدهای چرب، ارزش غذایی آنها را بهبود بخشد. محققان دریافتند که نمونه‌های گوشت گاو مارینیت شده با آب‌پنیر اسیدی اضافه شده، در پایان دوره رسیدگی، در مقایسه با نمونه‌های عمل‌آوری شده

و نمک‌سود شده، محتوای اسید چرب غیراشباع چندگانه بالاتری داشتند. همچنین کاهش قابل توجهی در کل آمین‌های بیوژنیک (Bas) به دلیل توانایی برخی از محصولات سویه باکتریایی در آب‌پنیر اسیدی در تجزیه BAsیا پیش‌سازهای BA مشاهده شد. در نتیجه، جایگزینی مواد نگهدارنده تجاری با آب‌پنیر اسیدی در تولید فرآورده‌های گوشتی تخمیر شده می‌تواند محصولات جالبی با پایداری ذخیره‌سازی طولانی مدت و ارزش غذایی بالاتر تولید کند که بطور گسترده توسط مصرف‌کنندگان پذیرفته شده است.

نوشیدنی‌های تخمیری آب پنیر: نوشیدنی‌های تخمیری جایگاه مهمی در بازار مواد غذایی تخمیری دارند. آن‌ها غنی از مواد مغذی و از نظر طعم متنوع هستند و می‌توانند از غلات، میوه‌ها، آب سبزیجات، چای، شیر و سایر مواد قندی مختلف با تخمیر توسط مخمر، لاکتوباسیلوس یا سایر گونه‌های باکتری تهیه شوند. در این زمینه، نوشیدنی‌های تخمیری مبتنی بر سوبستراهایی مانند آب پنیر، به دلیل بازده و مزایای خاص خود، کاربردهای مهمی پیدا کرده است. آب پنیر می‌تواند بعنوان یک سوبسترای کشت برای افزایش توانایی تکثیر باکتری‌های اسید لاکتیک استفاده شود. بنابراین، افزودن پروتئین آب‌پنیر به نوشیدنی‌های تخمیری می‌تواند باعث بهبود خاصیت پروبیوتیک‌ها شود. ایزوله پروتئین آب‌پنیر (WPI) رشد *L. casei BL23* و *P. freudenreichii 138* را در نوشیدنی‌های تخمیری افزایش می‌دهد. این امر به این واقعیت نسبت داده شد که WPI مقدار زیادی مواد مغذی، از جمله کربوهیدرات‌ها و منابع نیتروژن، را فراهم می‌کند که نقش مهمی در متابولیسم انرژی و رشد *L. casei BL23* و *P. freudenreichii 138* ایفا می‌کنند.

آب پنیر همچنین می‌تواند در زمینه نوشیدنی‌های ورزشی بعنوان یک منبع پروتئین با کیفیت بالا توسعه یابد. نوشیدنی‌های ورزشی باید به سرعت آب، الکترولیت‌ها و مواد انرژی‌زا را برای ورزشکاران فراهم کنند، از کم آبی بدن ورزشکاران در طول ورزش‌های با شدت بالا جلوگیری کنند و به هدف تعادل مایعات بدن و بازیابی توانایی ورزشی دست یابند. با توسعه و بلوغ تدریجی فناوری فرآوری لبنیات، WP، به عنوان یک پروتئین با کیفیت بالا با ارزش غذایی بسیار بالا در شیر، بطور گسترده در نوشیدنی‌های ورزشی و بعنوان انتخاب مکمل پروتئینی برای ورزشکاران مورد استفاده قرار گرفته است. در سال ۲۰۲۱ از آب پنیر شیر بز بعنوان یک ماده تشکیل دهنده برای فرموله کردن یک نوشیدنی آب پنیر با طعم هلو و غنی شده با پروتئین استفاده کردند. این نوشیدنی با WP برای ورزشکاران با ویژگی‌های تغذیه‌ای، حسی، میکروبیولوژیکی و پایداری ذخیره‌سازی کافی غنی شده بود.

نوشیدنی‌های آب پنیر تخمیر شده همچنین اثرات خاصی بر سلامت، به عنوان مثال، اثرات بر قند خون، اثر آنتی‌اکسیدانی، اثر ضد چاقی، فعالیت مهاری ACE، کاهش بروز اسهال و سایر عملکردها دارند. در مطالعه‌ای نشان داده شد که نوشیدنی آب پنیر با طعم انگور پروبیوتیک،آلفا-گلوکوزیداز و آلفا-آمیلاز را مهار کرد، که نشان می‌دهد محصولات تخمیری تولید شده توسط پروبیوتیک ممکن است نقش مهم‌تری نسبت به پروبیوتیک‌های فعال در کاهش قند خون پس از غذا در افراد سالم داشته باشند. از *P. pentosaceus ENM104* و *L. plantarum SPS109* بعنوان تخمیرکننده برای تهیه یک نوشیدنی آب پنیر فراسودمند استفاده کردند. این نوشیدنی می‌تواند باکتری‌های بیماری‌زا را مهار کند، آمین‌های نیتروژنی را تجزیه کند و اثر مهاری ACE را افزایش دهد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۳ انجام شد، اثربخشی

یک نوشیدنی تخمیر شده با آب پنیر در ۴۵ کودک که قبلاً به اسهال مکرر مبتلا شده بودند، ارزیابی شد. این مطالعه طی یک دوره ۳۰ روزه انجام شد و در پایان مطالعه مشخص شد که میزان اسهال ناشی از گونه‌های باکتریایی ۲۵ تا ۴۷ درصد کاهش یافته است. بر این اساس، نوشیدنی‌های تخمیر شده با آب پنیر با فعالیت عملکردی، نتایج مثبتی را نشان داده‌اند.

نان : نان از مهمترین غذاهای اصلی و منبع خوبی از درشت مغذی‌ها (کربوهیدرات‌ها، پروتئین) و ریز مغذی‌ها (ویتامین‌ها، مواد معدنی) است. در حال حاضر، مطالعات زیادی در مورد افزودن آب پنیر یا پروتئین آب‌پنیر به نان تخمیر شده وجود دارد . افزودن آب پنیر یا پروتئین وی نه تنها می‌تواند قهوه‌ای شدن پوسته نان را افزایش دهد، طعم پخت را بهبود بخشد، روند بیات شدن نان را کند کند، بلکه ماندگاری آن را نیز افزایش داده و ارزش غذایی نان را بالا می‌برد. استفاده از آب پنیر می‌تواند اثر ضد باکتریایی نان را افزایش دهد. رشد قارچ عامل اصلی فساد نان است و تأثیر مهمی بر ماندگاری آن دارد. مطالعات متعددی تأیید کرده‌اند که لاکتوفرین موجود در آب پنیر، LABها و مخمرهای آنتاگونیست می‌توانند رشد میکروبی را به تأخیر بیندازند، ضایعات مواد غذایی را کاهش دهند و کاندیداهایی برای نگهدارنده‌های طبیعی باشند. در این راستا، پودر آب پنیر تخمیر شده توسط سویه‌های *L. plantarum* فعالیت ضد قارچی بالایی را در برابر چندین قارچ سمی از جنس‌های Aspergillus، Fusarium و Penicillium در محیط‌های جامد و مایع نشان دادند و ماندگاری نان تیمار شده با پودر آب پنیر افزایش یافت.

افزودن آب پنیر یا پروتئین شیر می‌تواند ارزش غذایی نان را که پروتئین بیشتری دارد، افزایش دهد و در نتیجه عملکردهای فیزیولوژیکی آن رابهبود بخشد. موش‌هایی را که با رژیم غذایی آتروژنیک حاوی نان گندم تیمار شده با آب‌پنیر اسیدی تغذیه شده بودند، مورد مطالعه قرار دادند و کاهش قابل توجهی در افزایش وزن، افزایش توده روده کوچک و کاهش قابل توجهی در pH

هضم روده کور مشاهده کردند. برای نان گندم حاوی آب‌پنیر اسیدی، محتوای کل اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و تعداد بیفیدوباکتری‌ها در هضم روده کور موش در رژیم غذایی استاندارد افزایش یافت. این ممکن است به دلیل افزودن آب‌پنیر اسید برای افزایش پروتئین و لاکتوز باشد که ممکن است سوبستراهایی برای میکروفلور روده باشند و متابولیت‌های باکتریایی نهایی تخمیر، اسیدهای چرب کوتاه (عمدتاً اسیدهای استیک، پروپیونیک و بوتیریک) هستند.

چالش‌ها و جهت‌های تحقیقاتی آینده

استفاده مجدد و بازیافت آب پنیر به یک چالش علمی بزرگ برای کاهش ضایعات لبنی و دستیابی به اهداف توسعه پایدار دستور کار ۲۰۳۰ و مفهوم اقتصاد چرخشی تبدیل شده است. فواید تغذیه‌ای و فیزیولوژیکی آب پنیر یا پروتئین آب‌پنیر بطور گسترده شناخته شده است و گنجاندن آن بعنوان یک جزء عملکردی در رژیم‌های غذایی، آب پنیر را از یک محصول زائد به یک منبع ارزشمند تبدیل کرده است که منجر به توسعه غذاهای فراسودمند و محصولات مغذی مقرون به صرفه شده است. غذاهای تخمیر شده قرن‌هاست که بخش جدایی‌ناپذیری از رژیم غذایی انسان بوده‌اند و تقریباً یک سوم از مصرف مواد غذایی جهان (تا ۴۰٪ در برخی از جمعیت‌ها) را تشکیل می‌دهند و پیش‌بینی می‌شود که در سال‌های آینده رشد بیشتری را در بخش غذاهای تخمیر شده تجربه کنند. تخمیر روشی مطلوب برای بهبود ارزش غذایی، قابلیت هضم و امتیاز ارگانولپتیک غذا است. تخمیر آب پنیر و WP عملکردهای تغذیه‌ای و فیزیولوژیکی آن‌ها را افزایش می‌دهد و پپتیدهای زیست فعالی تولید می‌کند که اهمیت بالینی در درمان و مدیریت طیف وسیعی از بیماری‌های سیستمیک مانند فشار خون بالا، تنظیم آلرژی، استرس اکسیداتیو و بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده‌اند. در همین حال، افزایش آگاهی در مورد سلامت منجر به افزایش تقاضا برای محصولات حاوی پروتئین با کیفیت بالا شده است. افزودن آب پنیر یا WP به غذاهای تخمیری یک گزینه امیدوارکننده است. با این حال، محدودیت‌هایی در استفاده از آب پنیر در غذاهای تخمیری وجود دارد. بعنوان مثال، در حالیکه مطالعات عملکردی روی غذاهای تخمیری حاوی آب پنیر یا WP اضافه شده در مدل‌های حیوانی انجام شده است، مطالعات انسانی هنوز کافی نیست و آزمایش‌های بیشتر مبتنی بر جمعیت برای روشن شدن عملکرد واقعی آنها ضروری است. علاوه بر این، بازاریابی و اجرای چنین غذاهای تخمیری در مقیاس بزرگ همچنان چالش برانگیز است و تنوع محصولات موجود هنوز نسبتاً محدود است. محصولات تخمیری با آب پنیر یا WP اضافه شده نیز با چالش‌هایی مانند در دسترس بودن محصولات مختلف در بازار، آگاهی مصرف‌کننده، سطح پایین تولید واحد و رقابت با سایر محصولات روبرو هستند.

متابولیت‌های ثانویه باکتری‌های اسید لاکتیک بعنوان منبعی از عوامل ضد قارچ و ضد مایکوتوکسین

فاطمه محمدی [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

محصولات غذایی که برای مصرف انسان در نظر گرفته شده‌اند، عاری از مواد نگهدارنده شیمیایی نیستند؛ مواد شیمیایی اضافه شده برای افزایش ماندگاری محصول در نظر گرفته شده‌اند. در واقع، مواد شیمیایی مورد استفاده توسط صنایع غذایی، کیفیت حسی، تغذیه‌ای و میکروبیولوژیکی محصولات نهایی را تغییر می‌دهند. علیرغم اهدافی که این مواد شیمیایی بدست می‌آورند، خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن پس از عوارض جانبی این مواد به هیچ وجه نادیده گرفته نمی‌شود. در مواجهه با این وضعیت، مصرف‌کنندگان دائماً محصولات غذایی حاوی مواد شیمیایی کمتر یا بدون مواد شیمیایی را تقاضا می‌کنند. باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) می‌توانند جایگزین مواد شیمیایی شوند تا کیفیت محصول را افزایش دهند و در عین حال ماندگاری مواد غذایی را افزایش دهند. بررسی حاضر متابولیت‌های ثانویه ضد میکروبی مختلف تولید شده توسط LAB و نحوه عملکرد بالقوه آن‌ها را خلاصه می‌کند. عوامل مؤثر بر سنتز مواد ضد باکتری نیز مورد بحث قرار گرفته است. این بررسی همچنین بر کاربرد LAB ها در سم‌زدایی مایکوتوکسین‌ها تأکید دارد.

کلمات کلیدی: باکتری‌های اسید لاکتیک، ضدمیکروب، سم‌زدایی، مایکوتوکسین

مقدمه

آلودگی غذایی بعنوان تغییر در کیفیت غذا تعریف می‌شود که برای مصرف غیرقابل قبول می‌شود. معیار کیفیت غذایی که برای مصرف مناسب است باید با کیفیت میکروبیولوژیکی، فیزیکوشیمیایی و تغذیه‌ای تعیین شده توسط سازمان‌های بهداشتی و کنترل مطابقت داشته باشد. یک آلاینده غذایی می‌تواند بیولوژیکی (انگل، میکروارگانیسم‌ها)، شیمیایی (سم) یا فیزیکی باشد. این آلاینده‌ها مسیرهای متعددی دارند و می‌توانند غذا را در سراسر زنجیره تولید، از مزرعه تا محصول، آلوده کنند. بیماری‌های متعدد ناشی از میکروارگانیسم‌های منتقله از غذا تأثیر منفی قابل توجهی بر سلامت انسان و اقتصاد دارند. میلیاردها نفر در جهان توسط یک رژیم غذایی ناسالم تهدید می‌شوند، چندین نفر بیمار می‌شوند و برای برخی دیگر، قادر به مقاومت در برابر مسمومیت غذایی نیستند، که نشان می‌دهد ایمنی و کیفیت غذایی بنابراین یک حق اساسی برای همه است. محصولات غذایی حاصل از زنجیره‌های تولید می‌توانند خطرات واقعی برای سلامتی مصرف‌کنندگان ایجاد کنند. رعایت دقیق محیط و کارکنان تولیدی که در طول مراحل تولید با غذا در تماس هستند، رعایت الزامات حمل و نقل و نگهداری، تکنیک‌های مناسب نگهداری، پایداری فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی محصول و روش‌های آماده‌سازی، عوامل کنترلی ضروری برای تضمین ایمنی مواد غذایی هستند. یک بیماری ناشی از غذا معمولاً فقط تحت شرایط خاصی مانند بار میکروبی و حدت میکروارگانیسم موجود در غذا، بدون نادیده گرفتن شرایط سیستم ایمنی میزبان، بروز می‌کند. چندین روش و تکنیک نگهداری غذا وجود دارد که اکثر آن‌ها با متوقف کردن یا کند کردن رشد میکروبی عمل می‌کنند. این روش‌ها شامل انجماد، خنک کردن، پاستوریزاسیون، استریلیزاسیون، خشک کردن، تابش گاما، اولتراسونیک، بسته‌بندی تحت خلاء، بسته‌بندی با اتمسفر اصلاح‌شده، اسیدی کردن، تخمیر و افزودن آنزیم‌ها، باکتریوسین‌ها و سایر متابولیت‌های ثانویه است. تکنیک‌های ذکر شده قبلی را می‌توان برای جلوگیری از انواع مختلف فساد مواد غذایی ناشی از میکروارگانیسم‌ها استفاده کرد.

تخمیر توسط باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) یکی از اولین تکنیک‌های نگهداری مواد غذایی است. باکتری‌های اسید لاکتیک بطور گسترده در طبیعت وجود دارند، آنها باکتری‌های گرم مثبت غیر اسپورزا هستند و متابولیسم آن‌ها بیهوازی اختیاری یا میکروآئروفیلیک است. در طول متابولیسم تخمیری کربوهیدرات‌ها، LAB مقدار قابل توجهی اسید لاکتیک آزاد می‌کند. LABها اغلب در بخش مواد غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند و نقش مهمی ایفا می‌کنند. هنگامیکه در طول فرآیند تخمیر به یک محصول اضافه می‌شوند، باعث اسیدی‌تر شدن محصول می‌شوند، علاوه بر تولید اسید لاکتیک، اسیدهای آلی، CO_2، H_2O_2، اسیدهای چرب، اگزوپلی‌ساکاریدها (EPSها)، اتانول، مواد طعم‌دهنده فرار، پپتیدهای ضد قارچ، باکتریوسین‌ها و ترکیبات فرار نیز تولید می‌شوند. در سال‌های اخیر، استفاده از LAB توجه علمی بیشتری را به خود جلب کرده است. سویه‌های متعدد LAB فعالیت بیوساید یا بیواستاتیک علیه باکتری‌ها، مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای که باعث بیماری‌های ناشی از غذا و بسیاری دیگر می‌شوند، نشان داده‌اند. LAB توانایی خنثی کردن مایکوتوکسین‌ها را دارد. سنتز متابولیت‌های ثانویه در درجه اول اساس این خواص ضد باکتری و ضد مایکوتوکسینی LAB است. هدف این بررسی، روشن کردن اهمیت استفاده از LAB برای افزایش ایمنی مواد غذایی با غیرفعال کردن پاتوژن‌های ناشی از غذا، مانند قارچ‌های رشته‌ای و مایکوتوکسین‌های آن‌ها است.

ترکیبات ضد قارچی تولید شده توسط باکتری‌های اسید لاکتیک

ترکیبات مختلف زیادی توسط سلول‌های LAB تولید می‌شوند که برخی از آنها دارای اثر ضد قارچی هستند.

جدول ۱ برخی از متابولیت‌های مشتق شده از LAB و پاتوژن‌های هدف آن‌ها در موادغذایی تخمیری را نشان می‌دهد.

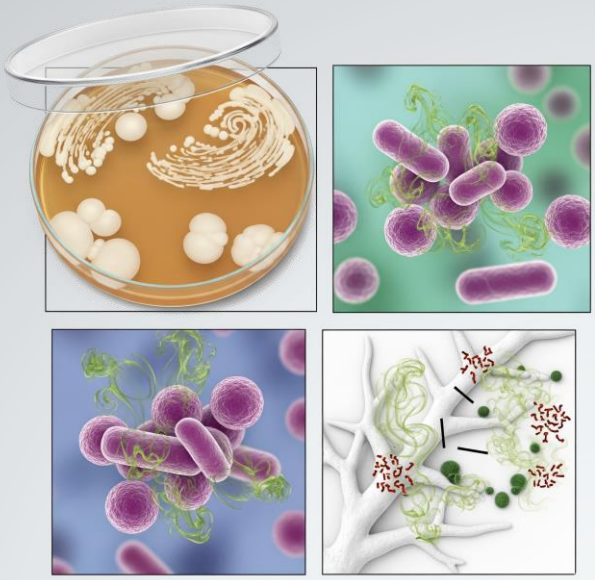
LAB	منبع غذایی	قارچ هدف	ترکیبات ضدقارچی
LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM	ماست	PENICILLIUM SP. RHIZOPUS DELEMAR ASPERGILLUS FLAVUS ASPERGILLUS NIGER	اولئامید ترانس سینامیک اسید سیتریک اسید
L. CORYNIFORMIS	برنج تخمیر شده	A. flavus	۲-هیدروکسی بوتاندیوئیک اسید، ۲-هیدروکسی پروپانوئیک اسید، پروپاندیوئیک اسید و بوتاندیوئیک اسید
LACTO. PLANTARUM UM55	شیر	A. flavus	اسید لاکتیک، اسید فنیل لاکتیک، اسید هیدروکسی فنیل لاکتیک و اسید لاکتیک ایندول
LACTO. PLANTARUM L. BREVIS	مالت جو	F. culmorum	اسیدهای فنولیک
L. AMYLOVORUS	غلات	A. fumigatus, F. culmorum	دی-گلوکورونیک اسید، سیتیدین، ۲۰-دئوکسی سیتیدین، سدیم دکانوات، سالیسیلیک اسید، پارا-کوماریک اسید، ۳-فنیل پروپانوئیک اسید،

اسیدهای چرب: در سلول‌های LABs، اسیدهای چرب در طول متابولیسم لیپید تولید می‌شوند. LABs انواع مختلفی از اسیدهای چرب مانند تترادکانوئیک اسید، دودکانوئیک اسید، دکانوئیک اسید، اکتانوئیک اسید، بوتانوئیک اسید، هگزانوئیک اسید، پنتادکانوئیک اسید، هگزادکانوئیک اسید، اکتادکانوئیک اسید، -12,9-(9z,12z)اکتادکا دی انوئیک اسید تولید می‌کند. در مقالات علمی، ذکر شده است که اسیدهای چرب و مشتقات آن‌ها دارای عملکردهایی هستند که رشد قارچ و بیوسنتز مایکوتوکسین‌ها را مهار می‌کنند. برای مثال، *Aspergillus niger* و *Penicillium roqueforti* به ترتیب به ۱۰-هیدروکسی-۱۲-اکتادسنوئیک اسید و ۱۳-هیدروکسی-۹-اکتادسنوئیک اسید تولید شده توسط *Lactobacillus hammesii* و *Lactobacillus plantarum* بسیار حساس هستند. اسیدهای چرب تولید شده توسط plantarum Lactiplantibacillus فعالیت ضد قارچی قوی در برابر *Penicillium digitatum*، *A. niger*، *Fusarium oxysporum* و *Rhizopus oryzae* نشان دادند. ترکیب اسیدهای چرب، وجود اسید پالمیتیک، اسید لینولئیک، اسید استئاریک، اسید اولئیک، اسید ۱۱-هگزادکانوئیک و اسید ۹-اکتادسنوئیک عامل این فعالیت ضدقارچی بودند.

ترکیبات فرار : برای انتخاب کشت‌های آغازگر برای تولید لبنیات تخمیری صنعتی، توصیه می‌شود که مشخصات ترکیبات طعم‌دهنده فرار در نظر گرفته شود. در بررسی در سال ۲۰۱۹ ترکیبات فرار را از محصولات لبنی که توسط LABs تخمیر شده بودند، استخراج کردند. آنها دریافتند که دو مورد از این ترکیبات فرار، دی‌استیل و استوئین، خواص ضد قارچی را در برابر هر دو گونه *Penicillium common* و *Mucor ractosum* نشان می‌دهند. در مطالعه آنها، مشاهده شد که دی‌استیل مؤثرترین ترکیب ضد قارچی در بین ترکیبات LAB آزمایش شده علیه *P. commune* است. در بررسی در سال ۲۰۱۵، دی‌استیل بعنوان فراوان‌ترین ترکیب فرار در *Lactobacillus paracasei DGCC 2132* شناسایی شد. هنگام آزمایش، غلظت ۷۵ میکروگرم در میلی‌لیتر دی‌استیل، رشد پنیسیلیوم را تا ۵ روز سرکوب کرد. محققان همچنین خاطرنشان کردند که *Penicillium sp. DCS 1541* در pH 4.5 به دی‌استیل حساس‌تر بود، در حالیکه *Penicillium solitum DCS 302* در pH 6.5 به این ترکیب حساس‌تر بود. قرار گرفتن در معرض دی‌استیل منجر به افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) سیتوپلاسمی شد که به نوبه خود باعث اختلال در یکپارچگی غشا و نشت مواد سلولی شد.

اسیدهای آلی: باکتری‌های اسید لاکتیک قادر به تولید انواع مختلفی از اسیدهای آلی هستند که می‌توانند طعم و کیفیت محصولات تخمیر شده را افزایش دهند. اسیدهای آلی تولید شده توسط باکتری‌های اسید لاکتیک اثرات منفی بر پاتوژن‌های غذایی دارند و منجر به سرکوب آن‌ها می‌شوند. علاوه بر این، اسید لاکتیک، اثربخشی بیشتری در برابر باکتری‌های گرم مثبت در مقایسه با باکتری‌های گرم منفی نشان می‌دهد. محققان اشاره کردند، وجود اسید لاکتیک تأثیر قابل توجهی بر جمعیت *Listeria monocytogenes* دارد. شایان ذکر است که تولید اسید لاکتیک در مراحل اولیه فرآیند تخمیر می‌تواند منجر به کاهش سطح pH شود، که ممکن است برای جلوگیری از رشد *L. monocytogenes* کافی باشد. علاوه بر این، گزارش شده است که تولید اسید لاکتیک و استیک توسط LAB می‌تواند مانع رشد *E. coli*، Klebsiella و *Staphylococcus aureus* شود.

همچنین اسیدهای آلی تولید شده توسط LAB همچنین می‌توانند میزان آلودگی قارچی در محصولات تخمیری کاهش دهند. نویسندگان در مایع رویی بدون سلول (CFSs) اثر ضد قارچی را به غلظت بالای اسید لاکتیک نسبت دادند که ناشی از تولید اسیدهای آلی توسط باکتری‌ها است. در واقع، فعالیت ضد قارچی *L. mesenteroides* با تولید اسید لاکتیک مرتبط است. اسید لاکتیک خواص ضد باکتریایی بالقوه‌ای در برابر پاتوژن طیور *Gallibacterium anatis* از خود نشان می‌دهد. اسید لاکتیک با مختل کردن غشای سلولی و ایجاد نشت سیتوپلاسمی به سلول‌های باکتریایی آسیب می‌رساند. اسید لاکتیک pH محیط را کاهش می‌دهد که باعث ایجاد استرس در سلول‌های باکتریایی می‌شود. اسیدهای لاکتیک پروتونه شده از غشاهای سلولی عبور کرده و وارد سیتوپلاسم می‌شوند، جاییکه از هم جدا شده و pH داخلی را کاهش می‌دهند. این به نوبه خود با کاهش pH سلولی، فرآیندهای بین سلولی را مختل می‌کند. *Lactobacillus brevis* و *Lactobacillus reuteri* اسیدهای مختلفی مانند اسیدهای فنولیک (اسید کافئیک، اسید هیدروفرولیک، اسید فرولیک و اسید پارا-کوماریک) و مشتقات اسید بنزوئیک (اسید وانیلیک، اسید سالیسیلیک و اسید بنزوئیک) تولید می‌کنند که فعالیت ضد میکروبی مؤثری از خود نشان می‌دهند. اسیدهای آلی دیگر مانند ۳-فنیل پروپانوئیک اسید، ۳-(۴-هیدروکسی فنیل)پروپانوئیک اسید و ۵-اکسوپیرولیدین-۲-کربوکسیلیک اسید فعالیت ضد قارچی بالقوه‌ای علیه *P. commune* و *M. racemosus* از خود نشان می‌دهند.



پپتیدهای ضد قارچ: سویه‌های LAB انواع مختلفی از پپتیدهای ضدمیکروبی را تولید می‌کنند که بعنوان پپتیدهای ضد قارچ و باکتریوسین‌ها شناخته می‌شوند. این پپتیدها حاوی اسیدهای آمینه هستند و ماهیت کاتیونی و آبگریز دارند. برخی از این پپتیدهای باکتریایی مهارکننده هستند و می‌توانند منجر به نفوذپذیری غشا و نشت اجزای درون سلولی در سلول‌های حساس شوند. عملکرد مهارکننده پپتیدها هم باکتری‌ها و هم کپک‌ها را هدف قرار می‌دهد و تمایل خاصی به تأثیر بر باکتری‌هایی دارد که ارتباط نزدیکی با سویه تولیدکننده آن-ها دارند. ارگانیسم‌های هدف، بسیاری از این پپتیدهای ضد میکروبی را بطور بالقوه در نگهداری مواد غذایی و کاربردهای پزشکی مفید می‌کنند. استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که پپتیدهای تولید شده توسط *Lacto. plantarum* به نوک میسلیوم‌های *A. flavus* آسیب می‌رسانند.

این پپتیدها همچنین خواص ضد قارچی را در دانه‌های ذرت تازه نشان دادند. باکتری‌های اسید لاکتیک متعدد دیگری که از غذاهای تخمیر شده مختلف بدست آمده‌اند، توانایی خود را در تولید پپتیدهای ضد قارچی نشان داده‌اند. تخمیر هیدرولیزات نان با *L. brevis* منجر به سرکوب گسترده *P. roqueforti*، *Penicillium albocoremium* و *Eurotium herbariorum* با میانگین 75٪ مهار شد. که علت آن فعالیت را نه پپتید ضد قارچی، متشکل از ۱۰ تا ۱۷ باقیمانده اسید آمینه و با وزن بین ۱۰۸۳.۶ تا ۱۹۸۰.۷ دالتون، شناسایی شده، دانستند.

دی‌پپتیدهای حلقوی : پپتیدهای حلقوی تولید شده توسط LAB پتانسیل این را دارند که بعنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌ها و مواد نگهدارنده‌ای که در حال حاضر در مواد غذایی استفاده می‌شوند، عمل کنند. استروم و همکارانش اولین کسانی بودند که در سال ۲۰۰۲ گزارش دادند که باکتری‌های اسید لاکتیک، دی‌پپتیدهای حلقوی ضد قارچی، بویژه سیکلو(L-Phe-L-Pro) و سیکلو(L-Phe-trans-4-OH-L-Pro) تولید می‌کنند. هر دو ترکیب توسط Lacto. plantarum تولید می‌شوند و علیه *P. roqueforti* و *A. fumigatus* فعال هستند. مشخص شد که Lacto. plantarum دی‌پپتید حلقوی ضد قارچی تولید می‌کند که علیه *Ganoderma boninense* فعالیت نشان می‌دهند و یکی از آن‌ها اثرات مهاری علیه *Candida albicans* نشان می‌دهد. این ترکیبات بعنوان سیس-سیکلو(L-Val-L-Pro) و سیس-سیکلو(L-Phe-L-Pro) شناسایی شدند. علاوه بر این، پانزده دی‌پپتید حلقوی با خواص ضد قارچی در کیمچی تخمیر شده که با استفاده از کشت‌های آغازگر *L. mesenteroides* ساخته شده بود، کشف شد. دی‌پپتیدهای حلقوی بدست‌آمده از *P. pentosaceus* توانایی قوی در مهار تولید آفلاتوکسین‌ها نشان دادند. اخیراً مشاهده شده است که سیکلو(L-Leu-L-Pro) مشتق‌شده از *Lactobacillus coryniformis* توانایی مهار رشد **A. flavus** را نشان می‌دهد.

اسید فنیل‌لاکتیک: اسید فنیل‌لاکتیک (PLA)، یک عامل ضد باکتری طبیعی است که از تجزیه فنیل‌آلانین تولید می‌شود، در طول فرآیند تخمیر، همان مسیر متابولیکی اسید لاکتیک را دنبال می‌کند. PLA توسط آنزیم گلیکولیتیک و لاکتات دهیدروژناز متابولیزه می‌شود. این متابولیت ثانویه فعالیت خوبی در برابر باکتری‌ها و کپک‌ها دارد. خاطرنشان شد که ۳-فنیل‌لاکتیک اسید، که از طریق تکنیک fed-batch تولید می‌شود، خواص ضد میکروبی قوی در برابر پاتوژن *Salmonella enterica* دارد، زیرا رشد آن را در یک دوره انکوباسیون ۲۴ ساعته ۶۳.۲ درصد کاهش می‌دهد. اثربخشی PLA بعنوان یک عامل ضد میکروبی در *L. innocua* به حالت غیر یونیزه آن (pKa 3.46) نسبت داده می‌شود که آن را قادر می‌سازد تا به غشای باکتری نفوذ کرده و باعث آسیب تدریجی به نفوذپذیری آن شود. در نتیجه، این واکنش‌ها می‌توانند pH درون سلولی را کاهش داده و مانع واکنش‌های متابولیکی مختلف شوند. در تحقیق دیگری، مشخص شد که PLA می‌تواند به سلول‌های *L. monocytogenes* نفوذ کند و با ایجاد منافذ یا پارگی، به غشاهای سلولی آسیب برساند و به برخی از مواد درون سلولی اجازه خروج دهد. PLA همچنین می‌تواند به اسید نوکلئیک متصل شود و باعث تغییراتی در ترکیب و ساختار DNA شود. نکته قابل توجه این است که PLA قادر به آسیب رساندن به یکپارچگی *E. coli*، از جمله *E. coli O157:H7*

E. coli O26:H11، *E. coli O103:H2* و *E. coli O121:H19* و *Salmonella typhimurium* نبود. در مورد قارچ‌ها، PLA خواص ضد قارچی مؤثری را در برابر *Penicillium paneum* و *A. niger* نشان می‌دهد. نتیجه قابل مقایسه‌ای با *Cladosporium cladosporioides* و *P. Roqueforti* مشاهده شد. رشد *Colletotrichum gloeosporioides*، *Botrytis cinerea*، *P. expansum* و *A. flavus* توسط PLA از ۲,۶۵٪ تا ۶۶,۸۲٪ مهار شد. با این حال، محققان پیشنهاد می‌کنند که PLA به تنهایی نمی‌تواند مسئول اثرات ضد قارچی مشاهده شده باشد.

روترین : *L. reuteri* قادر به سنتز یک ماده ضد میکروبی به نام روترین است. سویه‌های این باکتری می‌توانند گلیسرول را به ۳-هیدروکسی پروپیونالدهید (۳-HPA) تبدیل کنند که سپس بعنوان روترین دفع می‌شود، همانطور که توسط Greppi و همکاران (۲۰۲۰) توضیح داده شده است. *L. reuteri* فعالیت ضد باکتریایی قوی در برابر عوامل بیماری‌زایی که معمولاً در غذا یافت می‌شوند، نشان می‌دهد. روترین خالص‌شده توانایی مهار رشد *L. monocytogenes* را در ماهی سالمون دودی سرد نشان داد. روترین بطور یکنواخت می‌تواند رشد *Clostridium tyrobutyricum* را مهار کند. در مورد کپک، روترین تولید شده توسط LAB می‌تواند تکثیر گونه‌های مختلف قارچ از جمله *F. culmorum*، *A. niger* و *P. expansum* را مدیریت کند. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۷، مهار کامل *P. expansum* را در محصولات لبنی تخمیر شده حاوی روترین نشان داده شد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که گونه‌های فعال اکسیژن نقش مهمی در مکانیسم روترین ایفا می‌کند. هنگامی که روترین به *E. Coli* معرفی می‌شود، احتمالاً با تغییر گروه‌های تیول در پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک، استرس اکسیداتیو در سلول‌ها ایجاد می‌کند. این نحوه عملکرد در کلستریدیوم دیفیسیل نیز مشاهده می‌شود. رئوترین از طریق تولید ROS از تکثیر هاگ‌ها و سلول‌های رویشی جلوگیری می‌کند، جاییکه گونه‌های فعال اکسیژن غشای سلولی را مختل کرده و باعث آسیب DNA می‌شود.

اگزوپلی‌ساکاریدها (EPS): اگزوپلی‌ساکاریدها که بیوپلیمرهای پیچیده‌ای هستند که توسط انواع خاصی از میکروب‌ها، از جمله LAB، ایجاد می‌شوند، جزء حیاتی ماتریکس بیوفیلم هستند. این ماتریکس بعنوان یک سپر محافظ عمل می‌کند و از میکروارگانیسم‌ها در برابر عوامل مضر مانند نوسانات دما و pH، آنتی‌بیوتیک‌ها، پاسخ‌های ایمنی میزبان و سایر عوامل محیطی محافظت می‌کند . EPS ها نقش مهمی در تولید مواد غذایی فراسودمند در صنعت دارند. بسیاری از مطالعات تحقیقاتی نشان داده‌اند که EPS ها دارای خواص ضد میکروبی هستند و می‌توانند به طور مؤثر با انواع مختلف میکروب‌های مضر مبارزه کنند. در مطالعه‌ای توسط Wu و همکاران (۲۰۱۰)، مشخص شد که EPS مشتق شده از *Bifidobacterium longum* توانایی جلوگیری از رشد انواع مختلف باکتری‌ها، از جمله *E. coli*، *S. typhimurium*، *P. aeruginosa*، *Vibrio parahaemolyticus*، *S. aureus*

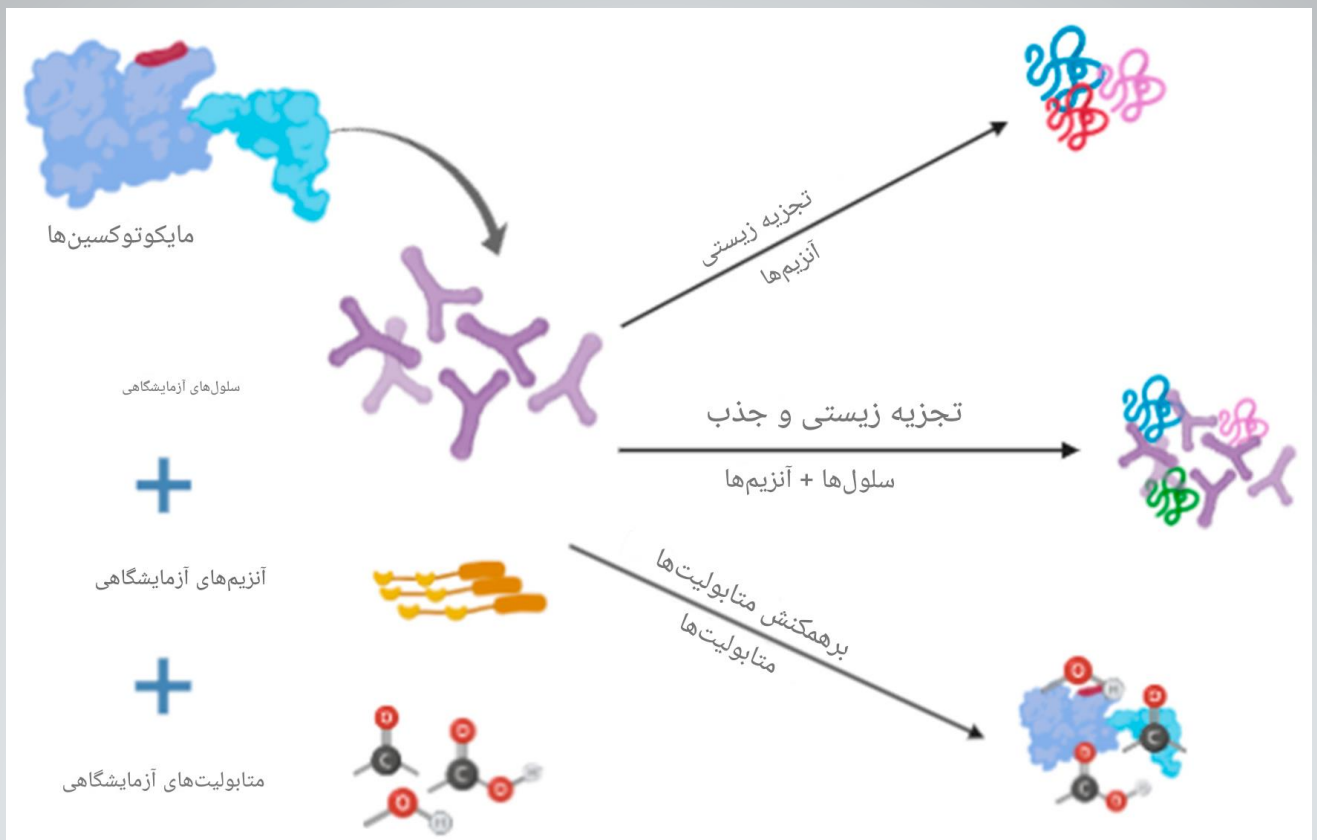
Bacillus subtilis و *Bacillus cereus* را دارد. بطور مشابه، مشخص شد که EPS های سنتز شده توسط سویه‌های *Lactobacillus rhamnosus* جدا شده از شیر مادر انسان، اثرات ضد باکتریایی قوی علیه *E. coli* و *S. typhimurium* نشان می‌دهند. EPS تولید شده توسط *P. pentosaceus* و *Lacto. plantarum* توانایی ضد باکتریایی قوی داشتند و می‌توانستند رشد *S. aureus* و *E. coli* را کاملاً متوقف کنند. مشخص شد که EPSهای به‌دست‌آمده از *L. rhamnosus* با ساختار پلیمری پیچیده و کشیده حاوی گالاکتوز، که اثرات ضد ریسه‌ای و ضد چسبندگی در برابر گونه‌های Candida ایجاد می‌کند، مانع رشد و مورفوژنز Candida می‌شوند. EPSها ممکن است با جلوگیری از ورود مواد مغذی، بعنوان مانعی عمل کنند که مانع رشد میکروب می‌شود و اثربخشی این مانع با غلظت‌های بالاتر پلی‌ساکاریدها بیشتر می‌شود. علاوه بر این، اثر زیست‌کشی EPSها با توانایی انتشار آنها مرتبط است، زیرا EPSهایی با وزن مولکولی کمتر، توانایی انتشار بیشتری دارند و بنابراین اثرات زیست‌کشی قوی‌تری از خود نشان می‌دهند. همچنین، EPSها پتانسیل افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه را دارند که می‌توانند میکروب‌ها را به راحتی سرکوب کنند. در واقع، EPSها می‌توانند بسته به نفوذپذیری غشای سلولی، بطور مؤثر با سلول تعامل داشته باشند و متعاقباً زنجیره تنفسی و ماشین تقسیم سلولی را هدف قرار دهند و در نهایت منجر به مرگ سلول شوند. مطالعه دیگری نشان داد که EPS با بار منفی بیان شده توسط گروه سولفات آن ممکن است بهتر با بار مثبت ترکیب میکروبی تعامل داشته باشد.

نوکلئوزید: تحقیقات در مورد تولید نوکلئوزید توسط LAB گسترده نبوده است. با این حال، مطالعه‌ای روی *Lactobacillus amylovorus* متابولیت‌های ثانویه مختلفی را شناسایی کرده است که فعالیت علیه *A. fumigatus* نشان می‌دهند. مشخص شده است که دو مورد از این متابولیت‌ها، یعنی سیتیدین و ۲۰-دئوکسی سیتیدین، دارای خواص ضد قارچی هستند و حداقل غلظت مهارکنندگی آنها بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر است. ترکیبات ضد قارچی شناسایی شده در مایع رویی بدون سلول بدست آمده از *Lacto. plantarum* شامل ۲-دئوکسی سیتیدین است. این ترکیب علیه *A. parasiticus*، *P. expansum* و Fusarium verticillioides فعال بود.

سم‌زدایی مایکوتوکسین توسط باکتری‌های اسید لاکتیک

مایکوتوکسین‌ها دسته وسیعی از سموم بسیار سمی، تراتوژنیک، جهش‌زا و سرطان‌زا هستند که توسط گونه‌های خاصی از قارچ‌ها تولید می‌شوند. آلوده شدن احتمالی مواد غذایی توسط این متابولیت‌های ثانویه خطرناک منجر به آسیب قابل توجه و ضررهای اقتصادی قابل توجه می‌شود. باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) به دلیل داشتن عوامل ضد قارچی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که ممکن است مانع تولید مایکوتوکسین‌ها توسط کپک‌های سمی شوند یا به تجزیه و/یا حذف آنها کمک کنند . با این حال، شکل ۱ برخی از مکانیسم‌های سم‌زدایی مایکوتوکسین اعمال شده توسط باکتری‌های اسید لاکتیک را نشان می‌دهد.

مهار سنتز مایکوتوکسین توسط باکتری‌های اسید لاکتیک : باکتری‌های اسید لاکتیک توانایی مهار یا کاهش سنتز مایکوتوکسین‌ها را دارند و چندین مثال در این زمینه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. استفاده از مایع‌رویی بدون سلول *Lacto. Plantarum* و *Lactobacillus buchneri* در برابر *Penicillium nordicum* منجر به کاهش تقریباً ۶۰ درصدی تولید اکراتوکسین شد. مایع رویی بدون سلول بدست‌آمده از سویه یکسان، توانایی جلوگیری از سنتز آفلاتوکسین‌ها را تا ۹۱ درصد نشان داد .



شکل ۱- مکانیسم‌های سم‌زدایی مایکوتوکسین‌ها توسط باکتری‌های اسید لاکتیک

مایع رویی بدون سلول در جلوگیری از تولید آفلاتوکسین‌ها در چندین گونه آسپرژیلوس، از جمله *A. parasiticus*، *Aspergillus arachidicola*، *Aspergillus nomius* و *Aspergillus minisclerotigenes* مؤثر بود. توانایی LAB در مهار تولید مایکوتوکسین با ظرفیت سویه در تولید متابولیت‌های ثانویه مانند فنیل‌لاکتیک اسید، ایندول لاکتیک اسید، هیدروکسی‌فنیل‌لاکتیک اسید و لاکتیک اسید تعیین می‌شود. ژن Omt-A به عنوان یک تنظیم‌کننده در مسیر بیوسنتز آفلاتوکسین عمل می‌کند. هنگامیکه بیان این ژن سرکوب می‌شود، ممکن است منجر به کاهش سطح mRNA سایر ژن‌ها در همان مسیر شود و در نهایت تولید آفلاتوکسین را مسدود کند.

مهار تولید آفلاتوکسین توسط *A. flavus* و *A. parasiticus* در حضور *L. brevis* و *L. paracasei*نشان داده شده است که میزان مهار به ترتیب به ۹۶.۳۱٪ و ۹۰.۱۲٪ می‌رسد. بطور خاص برای *A. parasiticus*، تولید آفلاتوکسین B1 در حضور *L. brevis* و *L. paracasei* به ترتیب ۹۰.۴۳٪ و ۸۴.۶۵٪ کاهش یافت. تجزیه و تحلیل real time PCRنشان داد که ترکیبات ضد قارچی تولید شده توسط *L. brevis* و *L. paracasei* به ترتیب منجر به کاهش ۸۰٪ و ۷۰٪ در سطح رونویسی ژن Omt-A در *A. flavus* شدند. به طور مشابه، در *A. parasiticus*، کاهش ۶۴.۵٪ و ۵۲٪ برای ژن Omt-A هنگام تیمار با ترکیبات ضد قارچی مشابه تولید شده توسط هر دو سویه مشاهده شد.

جذب مایکوتوکسین توسط باکتری‌های اسید لاکتیک : استفاده از LAB برای اتصال مایکوتوکسین‌ها یک روش امیدوارکننده برای سم‌زدایی است. این رویکرد همچنین می‌تواند به کاهش سمیت و در دسترس بودن مایکوتوکسین‌ها برای انسان کمک کند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که LAB می‌تواند دسترسی زیستی مایکوتوکسین‌ها را کنترل کند و می‌توان آن‌ها را با غذا مخلوط کرد، همانطور که در مطالعه‌ای توسط Escriva´نشان داده شده است. این مطالعه نشان داد که نان غنی شده با LAB کاهش قابل توجهی در دسترسی زیستی AFB_1 و OTA دارد. یکی از راه‌های حذف مایکوتوکسین‌ها توسط LAB ها از طریق جذب است. این روش شامل استفاده از LAB هایی است که دارای قابلیت جذب مایکوتوکسین هستند و در یک ماتریس گنجانده شده‌اند. ماتریس امکان تثبیت و حذف بعدی آنها را فراهم می‌کند. یک طرح ممکن برای چنین کمپلکس‌هایی شامل *Lacto. plantarum*انکپسوله شده در یک ماتریس پلیمری ساخته شده از پلی وینیل الکل (PVA) و آلژینات است که منجر به آلژینات- PVA، *Lacto. Plantarum*می‌شود. هنگامیکه این کمپلکس با غلظت ۰.۵ گرم در میلی‌لیتر به شراب اضافه شد، توانست بیش از ۵۰٪ اکراتوکسین را حذف کند. وجود LAB همچنین پایداری سیستم را بهبود بخشید و ظرفیت حذف OTA را تقریباً ۸٪ افزایش داد. در غیر این صورت، جذب مایکوتوکسین‌ها به ساختارهای سطحی دیواره سلولی به شدت تحت تأثیر حضور پپتیدوگلیکان و EPSها قرار می‌گیرد. این برهمکنش‌ها توسط عوامل مختلفی از جمله خواص آبگریزی دیواره سلولی و تعاملات دهنده الکترون و گیرنده اسید لوئیس تنظیم می‌شوند. علاوه بر اکراتوکسین، پاتولین نیز معمولاً در غذاهای انسانی وجود دارد. *Lactobacillus acidophilus* و *B. animalis*

هنگام انکوباسیون در محیط مایع، به ترتیب توانستند سطح اکراتوکسین و پاتولین را به میزان ۹۵٪ و ۸۰٪ کاهش دهند. تفاوت در سم‌زدایی دو مایکوتوکسین توسط این سویه‌های غیر یکسان را می‌توان به تفاوت در ساختار و مکانیسم‌های سم‌زدایی آنها نسبت داد. همچنین مشخص شد که پیش انکوباسیون این سموم با LAB باعث کاهش سمیت آنها در رده سلولی هپاتوما (HepG2) می‌شود. در آب سیب، *Lactobacillus kefiranofaciens* نرخ حذف بالای ۹۳٪ را در pH 4.6 نشان داد. تجزیه و تحلیل FTIR نشان داد که گروه‌های عاملی دخیل در جذب پاتولین، اسید کربوکسیل O-H، فنل الکل، آمید C =O و یک پیوند کششی C-O برای پلی‌ساکاریدها بودند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که باکتری‌های اسید لاکتیک قادر به تجزیه فومونیزین‌ها نیستند، اما می‌توانند به این سم متصل شوند. بعنوان مثال، *Lacto. plantarum* می‌تواند در ۲ ساعت اول انکوباسیون به ۳۲.۹٪ از فومونیزین متصل شود و این میزان اتصال پس از ۴ ساعت به ۶۱.۷٪ افزایش می‌یابد. بازوی اسید تری کاربالیلیک FB1 و پپتیدوگلیکان *Lacto. plantarum* هر دو بطور قابل توجهی در این فرآیند اتصال نقش دارند.

طبق گفته Vega و همکاران (۲۰۱۷)، باکتری های اسید لاکتیک توانایی قوی در جذب زیرالنون دارند. علاوه بر این، مطالعات روی *Lacto. plantarum* نشان داده است که سلول‌های زنده این سویه می‌توانند رشد *Fusarium graminearum* و بیوسنتز زیرالنون را مهار کنند. این نشان می‌دهد که این سویه می‌تواند اثرات سمی زیرالنون را خنثی کند. Adunphatcharaphon و همکاران. (۲۰۲۱) دریافتند که حذف زیرالنون توسط *Lacto. plantarum* با آبگریزی سطح سلول و گروه‌های پلی‌ساکارید خاص روی دیواره سلولی مرتبط است.

با این حال، ظرفیت باکتری‌های اسید لاکتیک برای جذب زیرالنون می‌تواند بین سویه‌ها متفاوت باشد. اتصال زیرالنون به باکتری‌های اسید لاکتیک احتمالاً به اجزای دیواره سلولی مانند پپتیدوگلیکان، اسیدهای تیکوئیک، پلی‌ساکاریدها و پروتئین‌ها وابسته است. به نظر می‌رسد گروه‌های کلیدی دخیل در مکانیسم اتصال، گروه‌های کربوکسیل دپروتونه شده از پروتئین‌های باکتریایی و دیواره‌های سلولی پپتیدوگلیکان باشند که از آسپاراژین و گلوتامین سرچشمه می‌گیرند .

تجزیه مایکوتوکسین توسط باکتری‌های اسید لاکتیک: در تحقیق انجام شده توسط لوز، از طریق آنالیز طیف‌سنجی جرمی مشخص شد که تجزیه اکراتوکسین A در کشت‌های LAB منجر به اکراتوکسین آلفا (OTα) و فنیل‌آلانین می‌شود که در آن دو ترکیب بعنوان متابولیت اصلی شناسایی می‌شوند. مشخص شد که سویه‌های *Pediococcus parvulus* قادر به تجزیه اکراتوکسین A به OTα هستند و فرآیند تجزیه زیستی به اندازه تلقیح و دمای انکوباسیون بستگی دارد. تبدیل OTA به OTα نشان می‌دهد که پیوند آمیدی OTA توسط یک پپتیداز فرضی هیدرولیز می‌شود. در مورد زیرالنون، *L. paracasei* توانایی اتصال و متابولیزه کردن آن به هر دو α- و ZOL-β را دارد، که ZOL-β محصول غالب است.

نتیجه‌گیری

مایکوتوکسین‌ها متابولیت‌های ثانویه‌ای هستند که توسط قارچ‌های مختلف تولید می‌شوند و می‌توانند مواد غذایی را آلوده کنند. مصرف این سموم می‌تواند خطرات جدی برای سلامتی مصرف‌کنندگان ایجاد کند. علاوه بر این، می‌توانند منجر به خسارت اقتصادی شوند. کاهش خطرات سلامتی مرتبط با مایکوتوکسین‌ها و به حداقل رساندن ضررهای اقتصادی را می‌توان با کنترل کپک‌های سم‌زا و مایکوتوکسین‌های تجزیه‌کننده بدست آورد. LAB میکروارگانیسم‌های مفیدی هستند که پتانسیل حذف مایکوتوکسین‌های مختلف و/یا منابع قارچی آنها را از مواد غذایی با اتصال به دیواره‌های سلولی آنها یا با استفاده از آنزیم‌های خود برای تجزیه آنها دارند. فرآیند سم‌زدایی LAB ارزان است، طیف وسیعی از اثربخشی را دارد و می‌تواند مستقیماً روی مواد غذایی اعمال شود، که آن را به گزینه‌ای مطلوب برای سم‌زدایی مایکوتوکسین‌ها تبدیل می‌کند. تحقیقات آینده باید بر تعیین مؤثرترین سویه و غلظت LAB برای سم‌زدایی و همچنین شناسایی مایکوتوکسین‌های مورد هدف تمرکز کنند. این مهم است زیرا فعالیت سم‌زدایی LAB بسته به این عوامل متفاوت است و بررسی امکان ترکیب چندین گونه LAB برای بهبود سم‌زدایی می‌تواند مفید باشد.

پنیر فراسودمند پروبیوتیکی

مریم معصومی [۱]
۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

مصرف محصولات طبیعی، به‌ویژه آن‌هایی که برخی از مزایای سلامتی را ارتقا می‌دهند، به یک انتخاب برای مصرف‌کنندگان تبدیل شده است. غذاهایی که هنگام مصرف، سلامت را بهبود می‌بخشند، غذاهای فراسودمند نامیده می‌شوند. در میان آن‌ها، پروبیوتیک‌ها بیشترین مصرف را دارند که بعنوان میکروارگانیسم‌هایی تعریف می‌شوند که در صورت مصرف به مقدار کافی، می‌توانند فواید سلامتی را برای مصرف‌کنندگان افزایش دهند. محصولات لبنی پروبیوتیک، به‌ویژه پنیر، بیشترین ارزش را دارند و برای داشتن خواصی تولید شده‌اند که به زنده ماندن این میکروارگانیسم‌ها پس از عبور از دستگاه گوارش کمک می‌کند. آن‌ها مزایایی مانند فعالیت ضد باکتریایی، پیشگیری از سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی، اثرات ضد چاقی، اثرات ضد دیابت، بهبود سیستم ایمنی و بیماری‌های پیش‌رونده و موارد دیگر را ارائه می‌دهند. با وجود اینکه پنیرها ماتریکسی مناسب برای بقای این پروبیوتیک‌ها هستند، توسعه و پذیرش فناوری‌هایی با هدف افزایش زنده ماندن باکتری‌های پروبیوتیک ضروری است، که نشان‌دهنده یک روند تحقیقاتی است که باید بطور فزاینده‌ای بررسی شود، و همچنین مطالعاتی در مورد مکانیسم‌های پیچیده فواید سلامتی ناشی از عملکرد پروبیوتیک‌ها انجام شود. بنابراین، هدف این بررسی، پرداختن به جدیدترین نوآوری‌ها در مورد گنجاندن پروبیوتیک‌ها در پنیرها و پتانسیل عملکردی آنها است.

کلمات کلیدی: پنیر، پروبیوتیک، نوآوری‌ها، غذاهای فراسودمند

مقدمه

واضح است که به دلیل رابطه قوی بین رژیم غذایی و سلامت انسان، ترجیح مصرف‌کننده برای یک محصول غذایی که برخی از مزایای نهایی سلامتی را ارتقا می‌دهد، روز به روز بیشتر می‌شود. محصولات فراسودمند گزینه‌های بسیار خوبی هستند، زیرا هدف آنها بهبود کیفیت زندگی و مبارزه با بیماری‌های مرتبط با تغذیه است. با توجه به مزایای متعدد مربوط به این نوع غذا، آن‌ها بطور فزاینده‌ای بخشی از زندگی روزمره مصرف‌کنندگان شده‌اند و رشد این بازار ویژه را ارتقا می‌دهند. توسعه و نوآوری محصولات غذایی که دارای خواص تغذیه‌ای هستند و بهبود سلامت مصرف‌کنندگان را ارتقا می‌دهند، در سال‌های اخیر بیشتر و بیشتر در حال رشد است. غذاهای فراسودمند، مانند پروبیوتیک‌ها، از قبل برای مصرف‌کنندگان شناخته شده‌اند و از نظر علمی به دلیل اثرات مفیدشان بر سلامت شناخته شده‌اند. پروبیوتیک‌ها تعریف اولیه‌ای از میکروارگانیسم‌هایی دارند که در صورت مصرف به مقدار کافی، می‌توانند برای مصرف‌کنندگان فواید سلامتی ایجاد کنند. از جمله مزایای مرتبط با مصرف آن می‌توان به محافظت در برابر بسیاری از عوامل بیماریزا، کاهش کلسترول، بهبود سیستم ایمنی و حتی بهبود عدم تحمل لاکتوز اشاره کرد. محصولات پروبیوتیک، به ویژه محصولات لبنی، بطور گسترده در سراسر جهان مصرف می‌شوند؛ در میان این محصولات لبنی فراسودمند، پنیر در این بخش از بازار جایگاه ویژه‌ای دارد.

پنیر بعنوان یکی از پرمصرف‌ترین محصولات لبنی از نظر تغذیه‌ای، منبع عالی پروتئین‌ها، مواد معدنی و ویتامین‌ها است و از این رو ارزش غذایی بالایی دارد. این مواد مغذی موجود در ترکیب پنیر، بقای میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک را تسهیل می‌کنند، زیرا آن‌ها را از اسیدیته بالای محیط روده محافظت می‌کنند. با توجه به تطبیق‌پذیری پنیرها و مصرف آن‌ها در گروه‌های سنی مختلف، توسعه پنیرهای فراسودمند موضوعی موفق بوده است که توسط چندین مقاله موجود در منابع علمی مورد بررسی قرار گرفته است.

با این وجود، حتی با وجود ویژگی‌هایی که به رشد میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک در پنیر کمک می‌کند، بزرگترین چالش در تحقیقات پروبیوتیک، حفظ فعالیت آن در کل مدت زمان ماندگاری یک محصول، به ویژه در پنیر، به دلیل مجموعه‌ای از عوامل مانند محیط اسیدی، وجود اکسیژن، ترکیبات ضد میکروبی و بلع در دستگاه گوارش است. علاوه بر این موانع، به دلیل ماتریکس پنیر، برخی از سویه‌های پروبیوتیک در هنگام تکثیر مستعد تولید طعم‌های نامطلوب هستند که در نتیجه منجر به کاهش پذیرش حسی توسط مصرف‌کننده محصول پروبیوتیک می‌شود. بنابراین، توسعه فناوری‌هایی که خواص درمانی پروبیوتیک‌ها را در طول عمر مفید آن‌ها تضمین کنند، ضروری است.

در حال حاضر، مطالعات متمرکز بر روی پنیرهای پروبیوتیک، استفاده از آن‌ها را برای ارتقای مزایای سلامتی برای افراد مبتلا به بیماری‌ها و مقابله با برخی از آسیب‌های ناشی از آنها؛ ترکیب موادی که به نفع عملکرد این محصول لبنی عمل می‌کنند؛ استفاده از فناوری برای توسعه عوامل محافظتی در برابر این میکروارگانیسم‌ها در دستگاه گوارش، برجسته می‌کنند. بنابراین، این بررسی با هدف ترویج استفاده از پنیرها بعنوان حامل پروبیوتیک‌ها، با در نظر گرفتن اثرات آن‌ها بعنوان غذاهای فراسودمند، علاوه بر ارائه مروری در مورد پیشرفت تحقیقات مربوط به تکنیک‌هایی برای بهبود زنده‌مانی میکروارگانیسم‌ها و اثرات مفید آن‌ها بر

سلامت میزبان انجام شده است. **غذاهای فراسودمند**

دانش و توافق عمومی بر این است که غذا یک ضرورت برای زندگی است که نیازهای تغذیه‌ای هر انسان را برآورده می‌کند. مصرف غذا و وضعیت سلامت فرد بطور مستقیم به هم مرتبط هستند و عادات غذایی آن‌ها می‌تواند بطور مستقیم بر متابولیسم آن‌ها تأثیر بگذارد. مواد مغذی مانند چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها انرژی لازم برای رشد و نگهداری بدن را فراهم می‌کنند. مصرف‌کنندگان بطور فزاینده‌ای از انتخاب‌های غذایی خود آگاه هستند و به دنبال یک عادت غذایی با کیفیت بالاتر هستند. با توجه به این تقاضای رو به رشد برای غذاهای غنی از مواد مغذی، غذاهایی وجود دارند که علاوه بر تغذیه، مزایای دیگری نیز برای ما فراهم می‌کنند؛ این غذاها، غذاهای فراسودمند هستند. غذاهای فراسودمند تعریف استانداردی ندارند. طبق گفته سازمان غذا و کشاورزی (FAO) سازمان ملل متحد، غذاهای فراسودمند بعنوان غذاهایی تعریف می‌شوند که علاوه بر مواد مغذی، حاوی اجزای دیگری هستند که ممکن است برای سلامتی مفید باشند.

غذاهای فراسودمند علاوه بر داشتن ارزش غذایی افزوده، به ارتقای شرایط مطلوب سلامت کمک می‌کنند و می‌توانند خطرات یک یا چند بیماری غیرواگیر مانند سرطان، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش دهند. برای اینکه یک غذا فراسودمند تلقی شود، باید در آزمایش‌های آزمایشگاهی تأیید شود تا با مقررات تعیین‌شده توسط هر کشور مطابقت داشته باشد. تولید این غذاها باعث شد صنعت غذا فعالیت‌های تحقیق و توسعه را گسترش دهد . بعنوان یک بخش بسیار هدفمند، بازار جهانی غذاهای فراسودمند تا سال ۲۰۲۸، رشد تقریباً ۱۰ درصدی با درآمد ۵۳۰ میلیارد دلار آمریکا تخمین زده می‌شود. این نوآوری گسترده در حوزه غذاهای فراسودمند، راه را برای مطالعه افزودن اجزایی مانند ترکیبات زیست فعال، پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، مواد شیمیایی گیاهی یا گیاهان دارویی، آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و پپتیدهای زیست فعال هموار کرد که به نوبه خود به محصول یک ویژگی عملکردی می‌دهند. اگرچه برخی غذاها سرشار از مواد مغذی مفید برای سلامتی هستند، اما علاقه فزاینده‌ای به توسعه محصولات فراوری شده فراسودمند وجود دارد. رایج‌ترین غذاهای فراسودمند موجود در بازارها ماست، غلات، پنیر، شکلات و نوشیدنی‌های پروتئینی هستند. در میان این محصولات، غذاهای فراسودمند، آن‌هایی که حاوی پروبیوتیک هستند، بخش صنعتی بزرگی را تشکیل می‌دهند. علاقه روزافزون به پروبیوتیک‌ها مستقیماً با گسترش سریع و سودآور توسعه غذاهای حاوی این میکروارگانیسم‌ها مرتبط است. این اجزای غذایی مجموعه‌ای از مزایای سلامتی را ارائه می‌دهند و بر میکروبیوتای روده تأثیر مثبت می‌گذارند.

پروبیوتیک‌ها

دستگاه گوارش انسان زیستگاه چندین باکتری است، جاییکه یک رابطه همزیستی با بقیه بدن حفظ می‌شود. میکروبیوتای روده یک اکوسیستم پیچیده متشکل از میکروارگانیسم‌هایی است که با مکانیسم‌های مختلف تغذیه‌ای، متابولیکی، غدد درون‌ریز، روانی و ایمونولوژیکی مرتبط هستند. این میکروارگانیسم‌ها وظایف حفظ سد روده، متابولیسم مواد مغذی، سنتز ترکیبات فعال زیستی و ویتامین‌ها، تخمیر کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم و عمدتاً تعدیل سیستم ایمنی را بر عهده دارند. به اصطلاح "اثر سد" که از تأثیر عوامل بیماریزا بر دستگاه گوارش جلوگیری می‌کند،

جدول ۱- سویه‌های صنعتی رایج میکروارگانیسم‌های مورد استفاده بعنوان کشت‌های آغازگر پروبیوتیک

جنس	سویه	pH	محدوده دمایی (°C)
Lactococcus	Lactococcus lactis ssp. lactis Lactococcus lactis ssp. lactis biovar diacetylactis	4.6 4.6	Tmi: 8; Ti:30; Tma: 40 Tmi:8; Ti:22–28; Tma:40
	Lactococcus lactis ssp. cremoris	5.6	Tmi:4; Ti:20–28; Tma:37
Streptococcus	Streptococcus thermophilus	4.5	Tmi:22; Ti:40; Tma:52
Lactobacillus	Lactobacillus acidophilus Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus Lactobacillus delbrueckii ssp. lactis	4.2 3.8	Tmi:27; Ti:37; Tma:48 Tmi:22; Ti:45; Tma:52 Tmi:18; Ti:40; Tma:50
Leuconostoc	Leuconostoc mesenteroides ssp. cremoris	4.5	Ti:35

Tmi: حداقل دما

Tma : حداکثر دما

Ti : دمای ایده‌آل

می‌تواند با مصرف مکمل‌های غذایی مانند پروبیوتیک‌ها تقویت شود.

در دهه‌های اخیر، مصرف جهانی پروبیوتیک‌ها افزایش یافته و علاقه شرکت‌ها را برانگیخته است. علاقه صنعتی به این باکتری‌های پروبیوتیک مستقیماً با گسترش سریع و سودآور در بخش غذاهای فراسودمند و مکمل‌ها مرتبط است. بازار جهانی پروبیوتیک‌ها در دوره بین سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۶، نرخ رشد تخمینی ۳.۷۲ درصد را تجربه می‌کند. بازار ماست پروبیوتیک در سال ۲۰۲۱ به سود ۳۳۲۴۸ میلیون دلار آمریکا رسید. سایر محصولات لبنی پروبیوتیک نیز با رشد ۷۴۱۸ میلیون دلار آمریکا در سال ۲۰۲۱، با رشد پیش‌بینی‌شده ۳ درصد بین سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۶، برجسته بودند. همانطور که قبلاً ذکر شد، محصولات لبنی پروبیوتیک سهم زیادی در محصولات فراسودمند دارند. نکته برجسته این محصولات، مزایای متعدد آن‌ها بعنوان حامل پروبیوتیک‌ها و پیشرفت در فناوری آنهاست. محصولات لبنی یک ماتریکس بسیار مفید برای این میکروارگانیسم‌ها هستند، زیرا فرآیند تخمیر آنها بهینه‌سازی زیست‌پذیری این باکتری‌ها را تسهیل می‌کند. شرایط نگهداری این محصولات نیز بقای این میکروارگانیسم‌ها را تسهیل می‌کند. اثرات مفید پروبیوتیک‌ها در این غذاها به تعداد سلول‌های زنده موجود در آن‌ها پس از دستگاه گوارش بستگی دارد. بنابراین، برای اینکه یک غذای پروبیوتیک در نظر گرفته شود، باید غلظتی بین 10^8 – 10^9 UFC/mL از سلول‌های زنده پروبیوتیک داشته باشد. علاوه بر این، زنده ماندن محصول عامل تعیین کننده‌ای در دستیابی به اثرات سلامتی است. برخی از میکروارگانیسم‌ها به خوبی شناخته شده‌اند که

دارای اثر پروبیوتیکی هستند. برخی از آنها در جدول ۱ شرح داده شده‌اند. اکثر گونه‌های سنتی، جنس‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند که در فلور میکروبیوتای روده وجود دارند. برای اینکه یک گونه پروبیوتیک در نظر گرفته شود، باید ویژگی‌هایی مانند مقاومت در برابر اسید معده و اسید صفراوی، چسبندگی خوب به مخاط انسان و/یا سلول‌های اپیتلیال انسان و فعالیت ضد میکروبی در برابر باکتری‌ها یا قارچ‌های بیماری‌زا داشته باشد.

پنیر پروبیوتیک

پنیر بعنوان از پرمصرف‌ترین محصولات لبنی در سراسر جهان، فرآیند تولید و مصرف آن به ۵۲۰۰ سال قبل از میلاد مسیح برمی‌گردد و قرن‌هاست که در سبد غذایی مردم وجود دارد. پنیر محصولی است که از شیر کامل، استاندارد یا بدون چربی، دلمه شده توسط آنزیم‌ها یا با اسیدی کردن و حرارت دادن بدست می‌آید. بنابراین، پنیر توده‌ای از کازئین و چربی شیر، در میان سایر اجزای موجود در شیر، با افزودن مخمرها، نمک، رنگ‌ها و سایر مواد مجاز طبق قوانین فعلی است.

پنیر غذایی سرشار از مواد مغذی است و می‌تواند به شکل دسر، میان وعده، به شکل طبیعی یا حتی بعنوان یک ماده تشکیل دهنده در یک محصول مصرف شود. پنیر یک محصول لبنی است که فلور میکروبی بسیار متنوعی دارد که از ماده اولیه آن مشتق شده است. باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB)، که ممکن است در شیر وجود داشته باشند یا در طول فرآوری پنیر اضافه شوند، مسئول اختصاص ویژگی‌های حسی مختلف به هر نوع پنیر هستند. این به دلیل تعامل پیچیده این میکروارگانیسم‌ها با پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و چربی‌های شیر است. از آنجا که پنیر منبع خوبی از پروتئین، ویتامین‌ها و مواد معدنی است که اصلی‌ترین آنها کلسیم و فسفر هستند، مصرف پنیر به دلیل مزایایی سالم و مثبتی که با گنجاندن این ماده غذایی در رژیم غذایی مرتبط است، رو به افزایش بوده است.

با توجه به اینکه اجزای محصولات لبنی منبع مواد مغذی ضروری مانند پروتئین و کلسیم هستند، به حامل‌های مهمی برای افزودن پروبیوتیک‌ها تبدیل می‌شوند و در نتیجه ظرفیت عملکردی آن‌ها را افزایش می‌دهند. این غذاها تأمین‌کننده اصلی باکتری‌های پروبیوتیک برای دستگاه گوارش هستند و از این مزیت برخوردارند که بقای این میکروارگانیسم‌ها را در طول فرآیند هضم تسهیل می‌کنند. در میان محصولات لبنی، پنیر کارآمدترین حامل میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک است، زیرا دارای عملکرد بافری است که در برابر شرایط اسیدی فرآیند هضم مؤثر است. انتخاب سویه‌های پروبیوتیک بر اساس نوع و فرآیند تولید هر پنیر انجام می‌شود. در حال حاضر، در مقالات، می‌توان چندین نشریه را یافت که افزودن سویه‌های مختلف میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک را به انواع مختلف پنیر گزارش می‌دهند و در نتیجه به غذا ویژگی عملگرا می‌دهند. این کشت‌ها (یعنی پروبیوتیک‌ها) به همراه کشت آغازگر زمانیکه شیر به دمای مناسب برای فرآوری با توجه به نوع پنیر می‌رسد، اضافه می‌شوند. در جدول ۲، می‌توان انواع مختلف پنیرهای پروبیوتیک مورد مطالعه را به همراه انواع و مقادیر کشت‌های پروبیوتیک اضافه شده بررسی کرد.

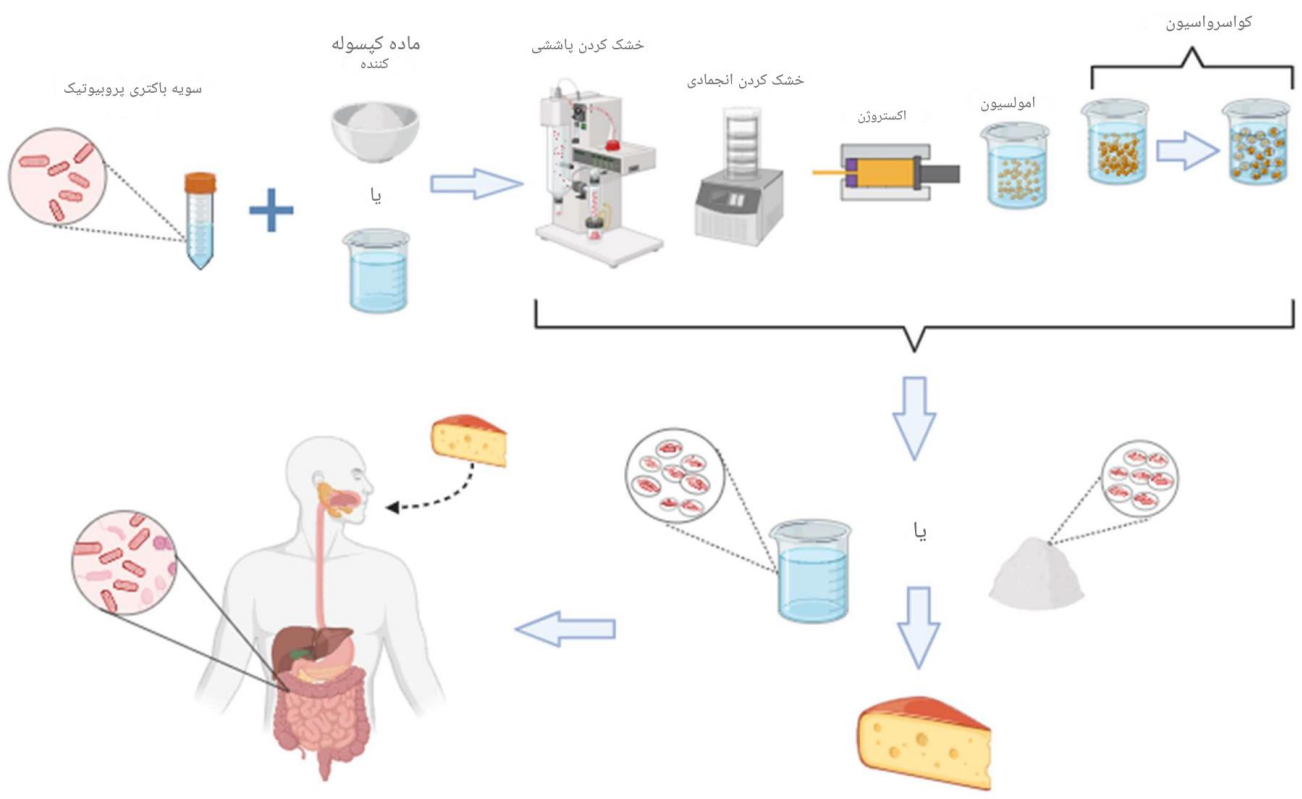
جدول ۲- میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک مورد استفاده در تولید پنیر

نوع پنیر	میکروارگانیسم پروبیوتیک مورد استفاده	نوع کشت پروبیوتیک	تعداد
پنیر پراتو	Lactiplantibacillus plantarum and Lacticaseibacillus rhamnosus	کشت ایزوله	10^8 cfu/g
پنیر فتا	Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis	کشت DVS	10^{10} CFU/mL
پنیر موزارلا	Lactobacillus acidophilus	کشت ایزوله	10^{10} CFU/mL
پنیر ریکوتا	Lactobacillus acidophilus La-05	کشت DVS	10^8 CFU/mL
پنیر چدار	Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum	کشت DVS	10^8–10^{10} CFU/g
پنیر سونیسی	Lactobacillus acidophilus LA5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB12	کشت DVS	10^{10} CFU/g

تکنیک‌هایی حفظ پروبیوتیک‌ها در پنیر

بزرگترین چالش در تحقیقات پروبیوتیک، حفظ فعالیت آن در کل عمر مفید محصول، به ویژه در پنیر، به دلیل مجموعه‌ای از عوامل مانند محیط اسیدی، وجود اکسیژن و ترکیبات ضدمیکروبی و بلع در دستگاه گوارش است. علاوه بر حساسیت برخی از سویه‌های پروبیوتیک به تولید طعم‌های نامطلوب هنگام تکثیر، این امر به معنای کاهش پذیرش حسی توسط مصرف‌کننده محصول پروبیوتیک است. بنابراین، توسعه فناوری‌هایی برای تضمین خواص درمانی پروبیوتیک‌ها در طول عمر مفید آنها ضروری است.

یکی از تکنیک‌هایی که می‌تواند برای حفظ پروبیوتیک‌ها در محصولات غذایی استفاده شود، میکروانکپسولاسیون است که می‌تواند پروبیوتیک‌ها را در برابر شرایط نامطلوبی که می‌توانند در طول تولید و نگهداری محصولات غذایی در معرض آن قرار گیرند و در نهایت، آزادسازی هدفمند آنها در قسمت تحتانی دستگاه گوارش، محافظت کند. میکروانکپسولاسیون بعنوان تکنیکی کارآمد و جدید برای بهبود زیست‌پذیری پروبیوتیک‌ها در محصولات غذایی و دستگاه گوارش در نظر گرفته



شکل ۱- خلاصه شماتیک تکنیک‌های میکروانکپسولاسیون

شده است، زیرا بقا برای میکروارگانیسم‌های پروبیوتیکی که برای تجمع در روده میزبان و ارائه مزایای سلامتی هدف قرار می‌گیرند، ضروری است. میکروانکپسولاسیون پروبیوتیک‌ها فرآیندی است که آنها را در یک غشای پلیمری نگه می‌دارد، از آنها محافظت می‌کند و در برخی موارد، امکان آزادسازی کنترل‌شده در دستگاه گوارش را تحت شرایط خاص فراهم می‌کند. این فرآیند می‌تواند تحت تأثیر پارامترهای مختلف کپسوله‌سازی، مانند غلظت مواد دیواره، اندازه حامل، بار سلولی، زمان کپسوله‌سازی و زیست‌پذیری سلول‌های پروبیوتیک در هر دو ماده غذایی و دستگاه گوارش قرار گیرد. تکنیک‌های مختلفی برای میکروانکپسولاسیون پروبیوتیک‌ها می‌توان استفاده کرد، مانند اکستروژن، خشک کردن اسپری، پوشش اسپری، امولسیون، کواسرواسیون و بی‌حرکت کردن در چربی و نشاسته. انتخاب تکنیکی که می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد به میکروارگانیسم پروبیوتیک و محصول نهایی بستگی دارد. برخی از تکنیک‌هایی که می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند در پاراگراف‌های بعدی ارائه شده‌اند. نموداری از کاربرد این تکنیک‌ها را می‌توان در شکل ۱ مشاهده کرد.

اکستروژن: اکستروژن یک روش فیزیکی است که مبتنی بر مخلوط کردن میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک با محلول هیدروکلوئیدی برای تشکیل سوسپانسیون است که سپس با استفاده از سرنگ یا دستگاه‌های تولید قطرات مناسب، از طریق یک نازل با فشار بالا اکسترود می‌شود. قطرات تولید شده در یک حمام ژل قرار می‌گیرند و از این تماس مستقیم، سلول‌ها در یک شبکه سه‌بعدی که از اتصال عرضی یونی پلیمر ایجاد می‌شود، به دام می‌افتند و در نتیجه کره‌های ژلی تشکیل می‌شوند که می‌توانند در

ماتریس‌های غذایی گنجانده شوند.آلژینات‌ها و سایر پلی‌ساکاریدهای طبیعی اغلب بعنوان مواد هیدروکلوئیدی استفاده می‌شوند زیرا به سلول‌های پروبیوتیک آسیب نمی‌رسانند، بنابراین منجر به زنده‌مانی بالا در محصول غذایی و بقای طولانی مدت سلول‌های کپسوله شده در شرایط نگهداری و محیط‌های شبیه‌سازی شده معده و روده می‌شوند. در مورد محلول ژل‌کننده (یا سخت‌کننده)، این محلول شامل مواد دو ظرفیتی مانند منیزیم یا معمولاً کلسیم است .

خشک کردن پاششی : خشک کردن پاششی از رایج‌ترین تکنیک‌های انکپسولاسیون برای موادغذایی است. انکپسوله کردن پروبیوتیک‌ها با استفاده از این روش بر اساس امولسیون یا پراکندگی سویه‌ها در یک محلول آبی با عامل کپسوله کننده و به دنبال آن پاشش مخلوط از طریق یک نازل و تبخیر آب حاصل از تماس قطرات با هوا یا گاز داغ است که منجر به پودر ذرات خشک با فعالیت آبی کم می‌شود. مطالعات در مورد انکپسوله کردن میکروارگانیسم‌ها و محصولات پروبیوتیک با خشک کردن پاششی افزایش یافته است و نویسندگان مختلف اظهار داشته‌اند که این فرآیند پایداری و زنده‌مانی پروبیوتیک‌ها را بهبود بخشیده و در نگهداری طولانی‌مدت کشت‌های اسید لاکتیک و سایر پروبیوتیک‌های انکپسوله شده با مواد نگهدارنده مختلف، کارآمدتر است. با این حال، اثربخشی انکپسوله کردن به عوامل مختلفی مانند ویژگی‌های پروبیوتیک (گونه پروبیوتیک و مرحله رشد آن)؛ ویژگی‌های خشک‌کن و شرایط خشک کردن پاششی (سرعت جریان، رطوبت محفظه، دمای ورودی و خروجی محفظه)؛ افزودن مواد انکپسوله‌کننده و/یا مواد محافظ (ترهالوز، مواد جامد شیر بدون چربی (MSNF)، آدونیتول، آکاسیا، نشاسته دانه‌ای، پری‌بیوتیک‌ها، فیبر محلول، مالتودکسترین، صمغ عربی و غیره) و ویسکوزیته محلول و غیره بستگی دارد.

خشک کردن انجمادی/لیوفیلیزاسیون : خشک کردن انجمادی از رایج‌ترین تکنیک‌های مورد استفاده برای آبگیری کشت‌های پروبیوتیک و سایر اجزای حساس به حرارت است و بر اساس انجماد و تصعید بعدی یخ منجمد موجود در مولکول‌ها به حالت گازی تحت خلاء و دمای پایین است. میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک خشک شده انجمادی بسیار پایدار هستند، میزان بقای بالایی دارند (در مقایسه با سایر روش‌ها، مانند خشک کردن پاششی، بالاتر است) و بطور گسترده در بسیاری از محصولات لبنی استفاده شده‌اند. با وجود اثربخشی این روش، خشک کردن انجمادی بر وضعیت لیپیدهای غشای سلولی و ساختار پروتئین‌های سلولی حساس تأثیر می‌گذارد، بنابراین تأثیر منفی بر بقای پروبیوتیک دارد. مطالعاتی برای بهبود کارایی لیوفیلیزاسیون این سویه‌ها در حال انجام است و یکی از جایگزین‌ها، ترکیب لیوفیلیزاسیون با عوامل انکپسوله‌سازی مناسب و/یا محافظ‌های انجمادی است. یکی از این نمونه‌ها، اولین کار انجام شده است که انکپسوله کردن *Lactobacillus* F19 و *Bifidobacterium* Bb12 را در میکروکپسول‌های کازئینات سدیم ژل شده بصورت آنزیمی و به دنبال آن خشک کردن انجمادی گزارش کرده است.

امولسیون: امولسیون تکنیکی است که می‌تواند در فرآوری مواد غذایی جهت انکپسوله کردن میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک استفاده شود. اصل این تکنیک پراکندگی یک مایع (حجم کمی از سوسپانسیون پلیمری مبتنی بر آب حاوی سلول‌های پروبیوتیک) در یک مایع غیر قابل امتزاج دیگر (مقدار زیادی از فاز روغن/آلی) و به دنبال آن همگن‌سازی مکانیکی در حضور یک امولسیفایر برای تشکیل امولسیون آب در روغن است. کره‌های ژل در فاز روغنی تشکیل می‌شوند زیرا بیوپلیمر محلول در آب نامحلول می‌شود. روش‌های سیستم امولسیون که می‌توانند برای انکپسوله کردن پروبیوتیک‌ها استفاده شوند را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد: (الف) امولسیون‌سازی و ژلاسیون یونی؛ (ب) امولسیون‌سازی و ژلاسیون آنزیمی؛ و (ج) امولسیون‌سازی و پلیمریزاسیون بین سطحی.

کواسرواسیون : کواسرواسیون یک فناوری انکپسوله‌سازی بسیار امیدوارکننده و پرکاربرد برای پروبیوتیک‌ها است و شامل سه مرحله است: تشکیل فازهای امتزاج‌ناپذیر، رسوب پوشش و جامدسازی پوشش. سلول‌های پروبیوتیک به یک هیدروکلوئید اضافه می‌شوند و پلیمرهای اصلی مورد استفاده بعنوان عوامل انکپسوله‌کننده، پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدهای مختلف هستند. این فناوری را می‌توان با دو روش؛ کواسرواسیون ساده و پیچیده انجام داد. روش اول شامل تبخیر حلالی است که مولکول‌های یک کلوئید را از طریق افزودن یک حلال غیرالکترولیتی دیگر که کلوئید در آن نامحلول است، احاطه می‌کند. کواسرواسیون پیچیده شامل ترکیب دو محلول هیدروکلوئیدی با بارهای مخالف است که باعث برهمکنش و رسوب پلیمرهای پیچیده می‌شود. برای اینکه این روش در انکپسولاسیون مؤثر باشد، باید برخی پارامترها مانند درصد کل مواد جامد، شرایط پراکندگی (قدرت یونی، pH، دما و غیره) و ویژگی‌های مواد انکپسوله کننده و اجزای اصلی (وزن مولکولی، ترکیب، چگالی بار و ترکیب) در نظر گرفته شوند .

سایر روش‌های ترکیب پروبیوتیک‌ها در پنیر

پوشش‌های خوراکی

ترکیب پروبیوتیک‌ها در پنیر را می‌توان از طریق تکنیک‌هایی که قبلاً در این کار ذکر شده است، بدست آورد. با این حال، تکنیکی که برای ایجاد یک ویژگی عملگرا به پنیر استفاده می‌شود، استفاده از پوشش‌های پروبیوتیک خوراکی در این محصول لبنی است. استفاده و توسعه پوشش‌های خوراکی، جایگزینی است که تقاضای مصرف‌کننده برای غذاهای سالم‌تر حاوی اجزای ارتقا دهنده سلامت را برآورده می‌کند. در مورد کاربرد پوشش‌های خوراکی حاوی پروبیوتیک‌ها، مطالعات بر کاربرد میوه‌های کامل و میوه‌های با حداقل فرآوری متمرکز شده‌اند. با این حال، تنها تعداد کمی مطالعه در مقالات یافت می‌شود که بیوفیلم‌های حاوی پروبیوتیک را روی پنیر اعمال می‌کنند.

اولیوو و همکاران (۲۰۲۰) پوشش خوراکی (محلول تشکیل دهنده فیلم) را با استفاده از مخلوطی از آلژینات سدیم، کلرید کلسیم و آب بعنوان حامل باکتری‌های پروبیوتیک در پنیرها ارزیابی کردند. آنها با ارزیابی زیست‌پذیری میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک، گزارش دادند که مقادیر شمارش باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) نشان داد که میکروبیوتای اولیه در هر دو پنیر پوشش‌دار و بدون پوشش وجود دارد، که مقدار آن در پنیرهای تیمار شده با آلژینات سدیم و (7.71 log CFU/g) *L. acidophilus* بیشتر بود و تنها در روز پانزدهم log CFU/g 1 کاهش یافت. فیلم‌های خوراکی مبتنی بر نشاسته سیب‌زمینی و محلول‌های آب پنیر تخمیر شده و غیر تخمیر شده توسط *Lacticaseibacillus rhamnosus* و *Lactobacillus acidophilus* را مشخص کردند و این فیلم‌های خوراکی را روی پنیر نوع مانچگو اعمال کردند و کیفیت آن را در طول نگهداری در دو بسته‌بندی مختلف ارزیابی کردند. با توجه به نتایج، آنها گزارش دادند که بسته‌بندی پلی‌اتیلن خطی با چگالی کم به همراه فیلم‌های خوراکی، رطوبت، وزن و ویژگی‌های رنگ پنیر را در طول زمان نگهداری حفظ می‌کنند. علاوه بر این، فیلم خوراکی به طور قابل توجهی محتوای پروبیوتیک پنیر را بدون دخالت بسته‌بندی و شبیه‌سازی دستگاه گوارش افزایش داد و تعداد قابل توجهی از *L. acidophilus* و *L. rhamnosus* (بیش از ۷ چرخه لگاریتمی) را پس از ۱۴ روز نگهداری حفظ کرد. بدون شک، استفاده از پوشش‌های پروبیوتیک خوراکی در این محصول لبنی ابزاری کارآمد برای ارائه یک غذای فراسودمند به مصرف‌کننده است که نه تنها قادر به مقاومت در برابر دستگاه گوارش است، بلکه پنیری پایدار، با کیفیت و ایمن برای مصرف نیز ارائه می‌دهد.

کاربردهای فعلی پروبیوتیک‌ها در پنیر به عنوان ارتقا دهنده سلامت

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌هایی هستند که اثرات مفیدی بر سلامت دارند. با این حال، عملکرد آن‌ها اساساً به توانایی آنها، پس از مصرف خوراکی، برای زنده ماندن در عبور از دستگاه گوارش به دلیل شرایط اسیدی معده، نمک‌های صفراوی، ترکیبات ضد میکروبی و سایر شرایط نامطلوب بستگی دارد. علاوه بر این، انتظار می‌رود پروبیوتیک‌ها بتوانند به سرعت تکثیر شوند، ظرفیت کارآمدی برای چسبندگی، کلونیزاسیون و ماندگاری در دستگاه گوارش برای حفظ فعالیت متابولیکی

خود داشته باشند، بطور کافی با میکروبیوتای ساکن یا سایر عوامل بیماری‌زا برای جذب مواد مغذی رقابت کنند، سیستم ایمنی را بهبود بخشند و تعادل را در میکروبیوتای روده ایجاد کنند. عوامل زیادی بر زنده ماندن باکتری‌های پروبیوتیک، از جمله ترکیب غذایی که پروبیوتیک‌ها به آن تلقیح می‌شوند و شرایط فرآوری تأثیر می‌گذارند. پنیر از مطلوب‌ترین ماتریکس‌های غذایی برای ترکیب پروبیوتیک‌ها است. پنیر علاوه بر اینکه یکی از پرمصرف‌ترین محصولات لبنی در جهان است، ظرفیت بافری بالایی برای پروتئین‌های شیر، محتوای چربی بالا، لاکتوز به عنوان یک قند قابل تخمیر و ساختار متراکم این ماتریکس لبنی دارد که بقای گونه‌های پروبیوتیک را در طول ذخیره‌سازی و عبور از دستگاه گوارش حمایت می‌کند. سویه‌های پروبیوتیک خواص عملکردی خاصی دارند و مکانیسم‌های عملکرد آنها ممکن است از یک سویه پروبیوتیک به سویه دیگر متفاوت باشد، اما در بیشتر موارد، ترکیبی از فعالیت‌ها محتمل است. اگرچه ثابت شده است که پروبیوتیک‌ها اثرات درمانی زیادی بر سلامت مصرف‌کنندگان دارند، مطالعات متعددی به منظور گسترش دانش در مورد خواص عملکردی پنیرهای پروبیوتیک انجام شده است.

از جمله مزایایی که قبلاً در مقالات گزارش شده است که می‌توان به آنها اشاره کرد، تنظیم گوارش، تحریک سیستم ایمنی، کاهش سطح کلسترول و استرس اکسیداتیو، فعالیت ضد باکتریایی، پیشگیری از سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی، اثر ضد چاقی، اثر ضد دیابتی، کاهش علائم عدم تحمل لاکتوز و بیماری‌های آلرژیک و موارد دیگر است. در بیماری‌های فعلی مانند کووید-۱۹، مصرف پروبیوتیک‌ها نیز در تنظیم تعادل میکروبیوتای روده مؤثر نشان داده شده است. در مطالعه‌ای با سویه پروبیوتیک *Lacticaseibacillus casei-01* که در پنیر Prato (یک پنیر عمل‌آوری شده برزیلی) گنجانده شده است، Vasconcelos و همکارانش (۲۰۱۹) مشاهده کردند که مصرف مکرر پنیر پروبیوتیک توسط موش‌هایی که در معرض دود سیگار قرار داشتند، توانست استرس اکسیداتیو را در ریه‌ها، روده و کبد و التهاب را در ریه‌ها کاهش دهد و این اثرات ممکن است به توانایی سویه‌های پروبیوتیک در کاهش گونه‌های فعال اکسیژن احتمالاً به دلیل تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مربوط باشد. محققان در سال ۲۰۲۲، سلول‌های پروبیوتیک (*Pediococcus pentosaceus*) میکروانکپسوله شده در پروتئین شیر شتر و نشاسته گندم را در پنیر چامی (پنیر نرم سنتی اماراتی) گنجاند و پایداری ذخیره‌سازی و بقای پروبیوتیک‌ها را در دستگاه گوارش ارزیابی کردند. در این مطالعه، نویسندگان مشاهده کردند که پنیرهای غنی شده با باکتری‌های پروبیوتیک انکپسوله شده در پروتئین شیر شتر، از نظر مهار آلفا-گلوکوزیداز و دی‌پپتیدیل پپتیداز IV، که نشانگرهای آنزیمی دخیل در دیابت هستند، در طول ذخیره‌سازی، حفظ بیشتری از خواص زیست فعال نشان می‌دهند، که نشان‌دهنده پتانسیل در کنترل این بیماری یعنی دیابت است. در بررسی از سویه *Lactobacillus helveticus* LH-B02 در پنیر پراتو استفاده کردند که منجر به تقویت فعالیت مهاری آنزیم مبدل آنژیوتانسین در طول رسیدن پنیر شد، که نشان می‌دهد پپتیدهای زیست‌فعال می‌توانند نقش مهمی در کاهش فشار خون داشته باشند. علاوه بر فعالیت مهاری ذکر شده، *L. helveticus* به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدمیکروبی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی خود شناخته شده.

است که عمدتاً ناشی از توانایی آن در تولید پپتیدهای زیست‌فعال است. این نتایج ثابت می‌کند که پنیر ماتریکس عالی برای افزودن میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک است و در نتیجه آن را به یک غذای فراسودمند بالقوه تبدیل می‌کند. افزایش تولید و مطالعه پنیرهای پروبیوتیک و فواید آنها، تنوع بیشتری از غذاهای سالم را که برای سلامتی آنها مفید است، در اختیار مصرف‌کنندگان قرار می‌دهد

نتیجه‌گیری

در این بررسی، تلاشی برای خلاصه کردن دانش فعلی در مورد نوآوری‌ها و فواید مرتبط با تولید و مصرف پنیرهای پروبیوتیک انجام شده است. می‌توان به تعداد فزاینده‌ای از مطالعات متمرکز بر استفاده از این پنیرها و ارتباط آن‌ها با فواید سلامتی آنها توجه کرد. با این حال، علیرغم پیشرفت‌های تکنولوژیکی، بقای میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک در طول فرآیند تولید، ذخیره‌سازی و حمل و نقل به محل هدف هنوز یک چالش است. بنابراین، توسعه و پذیرش فناوری‌هایی با هدف افزایش زنده‌مانی باکتری‌های پروبیوتیک ضروری است و بطور فزاینده‌ای مورد بررسی قرار می‌گیرد. نکته دیگر در مورد تحقیقات پروبیوتیک، دانش محدود در مورد مکانیسم‌های پیچیده فواید سلامتی ناشی از عملکرد پروبیوتیک‌ها است. بیشتر مطالعات درون‌تنی گزارش‌شده در مقالات، در مدل حیوانی پیشنهاد و بررسی شده‌اند و با توجه به اینکه مدل‌های حیوانی نمی‌توانند زیست‌شناسی انسان را بطور کامل شبیه‌سازی کنند، انجام آزمایش‌های بالینی دقیق و ایمن در انسان، به منظور تعیین زیست‌پذیری و درک بهتر اثرات مفید بر میزبان، مهم و ضروری است.

سهم گاما آمینوبوتیریک اسید تولید شده توسط باکتری‌های اسید لاکتیک بر کیفیت غذا و سلامت انسان

کوثر رستمی[۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

نیاز به افزایش ایمنی مواد غذایی و بهبود سلامت انسان منجر به افزایش جهانی علاقه به گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) تولید شده توسط باکتری‌های اسید لاکتیک (LABs) شده است. GABA که از اسید گلوتامیک در واکنشی توسط گلوتامات دکربوکسیلاز (GAD) کاتالیز می‌شود، تولید می‌شود، یک اسید آمینه چهار کربنی غیر پروتئینی است که بطور فزاینده‌ای در صنایع غذایی برای بهبود ایمنی/کیفیت غذاها استفاده می‌شود. علاوه بر اثرات مثبت احتمالی GABA، بعنوان پست‌بیوتیک شناخته می‌شود، بر محافظت عصبی، بهبود کیفیت خواب، کاهش افسردگی و تسکین درد، فواید مختلف سلامتی غذاهای غنی شده با GABA مانند اثرات ضد دیابت، ضد فشار خون و ضد التهابی نیز در حال بررسی است. به همه این دلایل، جای تعجب نیست که تلاش‌ها برای شناسایی سویه‌های LAB با بهره‌وری بالای GABA در حال افزایش است. با این حال، سهم GABA در ایمنی/کیفیت مواد غذایی و سلامت انسان هنوز بطور کامل در مقالات مورد بحث قرار نگرفته است.

کلمات کلیدی: باکتری‌های اسید لاکتیک؛ اسید گاما آمینوبوتیریک؛ کیفیت غذا؛ سلامت انسان

مقدمه

انسان‌ها در زندگی خود به غذای سالم و مغذی نیاز دارند. با این حال، چالش‌هایی مانند رشد جمعیت، شهرنشینی، تغییرات اقلیمی و جنگ‌ها بر ایمنی و امنیت غذایی تأثیر می‌گذارند و منجر به از دست رفتن قابل توجه مواد غذایی می‌شوند. فرآیند فساد، غذا را برای مصرف نامناسب می‌کند. حدود یک سوم غذای جهان به دلیل فساد یا ضایعات از بین می‌رود که منجر به پیامدهای زیست‌محیطی و اقتصادی قابل توجهی می‌شود. میکروارگانیسم‌های نامطلوب می‌توانند غذا را در سراسر زنجیره‌های تولید و تأمین (مراحل تولید، فرآوری، توزیع یا آماده‌سازی) آلوده کنند. استراتژی‌های کنترل میکروارگانیسم‌های عامل فساد و پاتوژن‌های منتقله از غذا در محصولات غذایی شامل مدیریت عوامل درونی مانند pH، فعالیت آبی، محتوای NaCl و اجزای مغذی و همچنین عوامل بیرونی از جمله دما، رطوبت نسبی و روش‌های نگهداری مورد نیاز برای رشد میکروبی در محصول غذایی است. ترکیبات شیمیایی - مصنوعی و طبیعی - و ضدمیکروبی‌های با منشأ بیولوژیکی می‌توانند برای مدیریت پاتوژن‌ها و افزایش ماندگاری محصولات غذایی مورد استفاده قرار گیرند.

باکتری‌های اسید لاکتیک (LABs)، متابولیت‌های آنها یا هر دو، اغلب برای جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌های نامطلوب و بهبود ایمنی و کیفیت غذا استفاده می‌شوند. LABs گروهی از باکتری‌ها هستند که عموماً بعنوان ایمن (GRAS) شناخته می‌شوند و بعنوان محافظ‌های زیستی طبیعی و ارتقا دهنده‌های سلامت عمل می‌کنند. آن‌ها به دلیل نقششان در تخمیر غذا شناخته شده‌اند و بعنوان راهی برای حفظ طبیعی غذا مورد بررسی قرار گرفته‌اند. آنها مواد ضدمیکروبی تولید می‌کنند که می‌توانند به جلوگیری از فساد و رشد پاتوژن‌های ناشی از غذا کمک کنند. اکثر گونه‌های LAB از جمله *Levilactobacillus brevis*، *Lacticaseibacillus paracasei* و *Lactiplantibacillus plantarum* و *Lactococcus lactis* از طریق آلفا-دکربوکسیلاسیون گلوتامات توسط واکنش آنزیمی گلوتامات دکربوکسیلاز (GAD)، یک پیریدوکسال ۵'-فسفات (آنزیم وابسته به PLP) گاما-آمینو بوتیریک اسید (GABA) تولید می‌کنند. تقاضا برای تولید GABA مناسب برای کاربردهای غذایی با استفاده تجاری از آن افزایش یافته است. اگرچه GABA بطور گسترده در گیاهان، حیوانات و میکروارگانیسم‌ها وجود دارد، اما غلظت آن در گیاهان به طور کلی کم است. میکروارگانیسم‌ها بعنوان منبع مهمی از GABA عمل می‌کنند و بسیاری از میکروارگانیسم‌ها، از جمله مخمر، قارچ‌ها و باکتری‌ها، ظرفیت سنتز GABA را نشان می‌دهند. گزارش شده است که لاکتوکوک‌ها می‌توانند مقادیر قابل توجهی GABA سنتز کنند، اما تولیدکنندگان GABA با بالاترین عملکرد در بین لاکتوباسیل‌ها، به ویژه *Levilactobacillus brevis*، *Lactobacillus delbreuckii subsp. bulgaricus*، *Lentilactobacillus buchneri*، *Limosilacobacillus fermentum*، *Lactobacillus helveticus*، *Lacticaseibacillus paracasei* و *Lactiplantibacillus plantarum* گزارش شده‌اند. تخمیر میکروبی یک فرآیند مؤثر برای تجمع GABA است. به ویژه، LABها به دلیل دسترسی به غذا و فعالیت بالای GAD برای تولید GABA، یکی از ضروری‌ترین تولیدکنندگان GABA هستند.

با توجه به اینکه LABها بعنوان GRAS بطور گسترده پذیرفته شده‌اند و پتانسیل بالایی برای کاربرد در صنعت تخمیر دارند، LABهای تولیدکننده GABA در صنایع غذایی در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند.

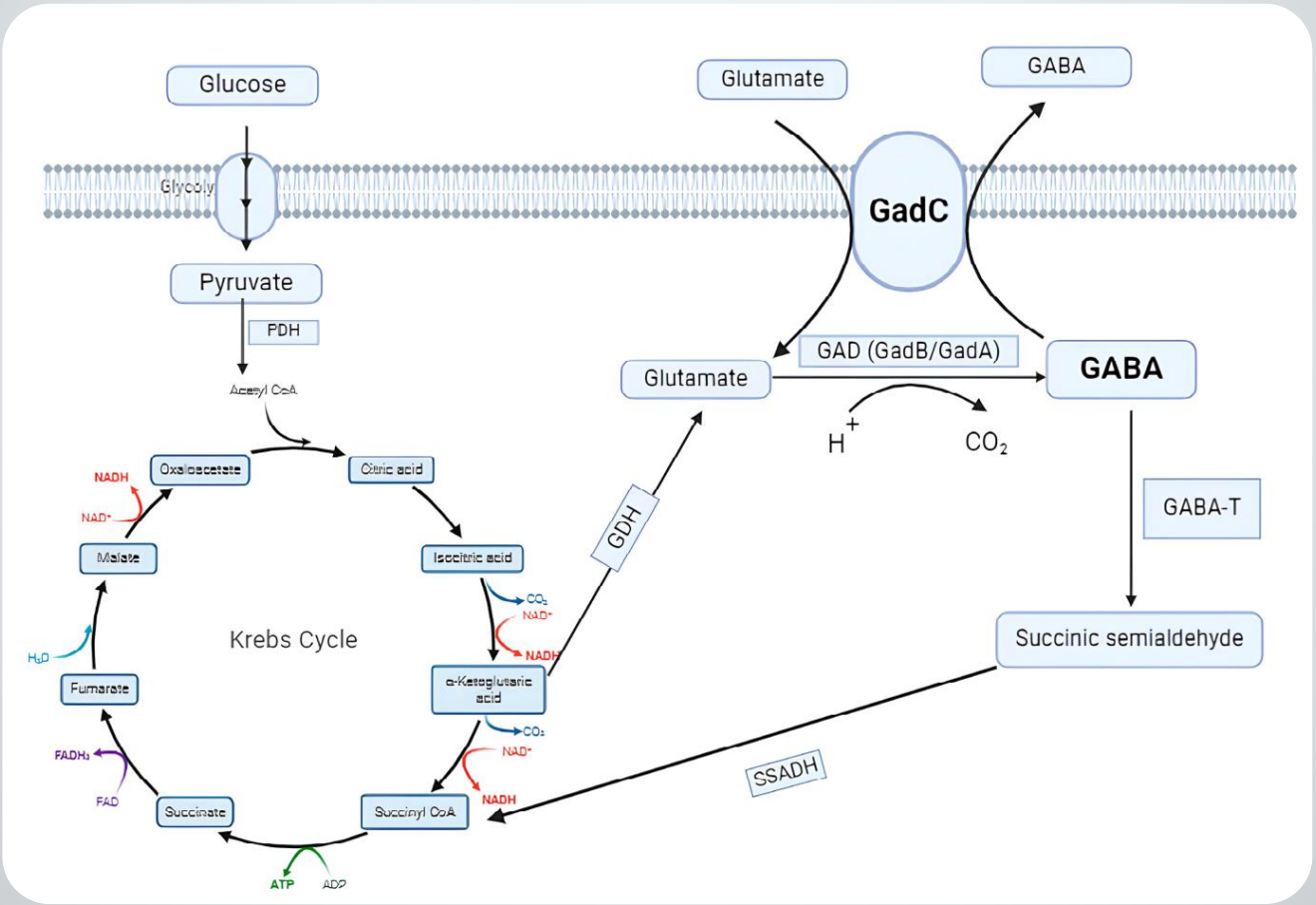
بسیاری از LABهای تولیدکننده GABA از غذاهای تخمیر شده جدا شده‌اند و برای تولید غذاهای طبیعی غنی از GABA که برای سلامت مفید هستند، استفاده می‌شوند. استفاده گسترده از GABA به روشن شدن تدریجی عملکردهای فیزیولوژیکی آن نسبت داده می‌شود. GABA و گیرنده‌های آن همچنین در سیستم عصبی محیطی، سیستم غدد درون ریز و سایر اندام‌های غیر عصبی که در متابولیسم اکسیداتیو نقش دارند، یافت شده‌اند. مکانیسم عملکرد GABA بر بیماری‌های مختلف عمدتاً با حضور آن در سیستم عصبی مرکزی و اعصاب اطراف اندام‌های مختلف پیشنهاد می‌شود، بنابراین عملکردهای انسان را از طریق انتقال سیگنال عصبی و گیرنده‌های مختلف تنظیم می‌کند. از نظر مصرف بازار، غذاهای غنی از گابا به دلیل فعالیت‌های فیزیولوژیکی مختلف گابا بطور فزاینده‌ای محبوب می‌شوند. در حال حاضر، غذاهای غنی شده با گابا شامل غذاهای اصلی مبتنی بر غلات، نوشیدنی‌ها، لبنیات و برخی تنقلات هستند. ادعاهای سلامتی این محصولات غنی از گابا عمدتاً با تسکین بی‌خوابی یا بهبود خواب، کاهش فشار خون و تسکین استرس مرتبط است. گابا بر عملکردهای شناختی مانند شناخت، احساسات و حافظه تأثیر می‌گذارد و فعالیت سیستم عصبی مرکزی را کنترل می‌کند. بنابراین، لازم است توجه به اهمیت عملکرد گابا در تنظیم فعالیت عصبی و حفظ یک سیستم عصبی سالم و کارآمد جلب شود.

این بررسی با هدف بررسی دقیق فرآیند بدست آوردن GABA از LABها، عوامل مؤثر بر این فرآیند، استفاده از GABA در بخش مواد غذایی و فواید احتمالی آن برای سلامتی با توجه به ادبیات فعلی انجام شده است. با توجه به نقش مهم GABA در بخش مواد غذایی و شواهد رو به رشدی که از اثرات مفید آن بر سلامت حمایت می‌کنند، این بررسی درک جامعی از این فرآیند ارائه خواهد داد.

بیوسنتز GABA توسط باکتری‌های اسید لاکتیک

GABAیک اسید آمینه غیر پروتئینی است که عمدتاً توسط گیاهان، حیوانات و میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شود و بسته به ارگانیسم تولیدکننده، عملکردهای متفاوتی دارد. چندین سویه LAB که GABA تولید می‌کنند از غذاهای تخمیر شده سنتی مانند پنیر، کیمچی، پائوکای، ماست و لوبیای سویا تخمیر شده جدا شده‌اند. در یک بررسی سیستماتیک اخیر، گونه‌های لاکتوباسیلوس تولیدکننده گابا بعنوان *Levilactobacillus brevis*، *Lentilactobacillus buchneri*، *Lactobacillus delbreuckii subsp. bulgaricus*، *Limosilactobacillus fermentum*، *Lactobacillus helveticus*، *Lacticaseibacillus paracasei*، *Lactiplantibacillus plantarum* و غیره گردآوری شدند. *Lactococcus lactis* ظرفیت تولید گابا در گونه‌های مختلف بسیار متغیر است. *Levilactobacillus brevis*قادر به تولید مقادیر بیشتری گابا در مقایسه با سایر گونه‌های LAB است. در عین حال، سویه‌های مختلف یک گونه نیز تفاوت‌های قابل توجهی در تولید گابا دارند. برخی از میکروارگانیسم‌ها از مسیرهای پوترسین (Puu) یا GAD برای بیوسنتز گابا استفاده می‌کنند.. از آنجایی که این بررسی بر سنتز GABA توسط LABها تمرکز دارد، مسیر GAD به تفصیل شرح داده شده است. اولین مرحله از مسیر GAD توسط یک آنتی‌پورتر L-Glutamate (Glu)/GABA که توسط یک ژن gadC کدگذاری می‌شود، انجام می‌شود. این آنتی‌پورتر، پیش‌ساز Gluیا مونوسدیم گلوتامات (MSG) آن را به میکروارگانیسم پمپ می‌کند.

متعاقباً، یک آنزیم GAD وابسته به PLP تبدیل پیش‌ساز به GABA را کاتالیز می‌کند، که سپس توسط عمل آنتی‌پورتر Glu/GABA به ماتریکس خارج سلولی منتقل می‌شود. پیش‌ساز L-گلوتامات، آلفا-کتوگلوتارات، از طریق مسیر گلیکولیز و بخشی از چرخه کربس از گلوکز سنتز می‌شود و سپس توسط L-گلوتامات دهیدروژناز به L-گلوتامات تبدیل می‌شود. آنزیم GAD توسط ژن gadB کدگذاری می‌شود که معمولاً به PLP متصل می‌شود. در بیشتر سویه‌های لاکتوباسیلوس، GAD توسط ژن gadB کدگذاری می‌شود. با این حال، *Levilactobacillus brevis* نیز دارای gadA است که ساختار مشابهی با ژن gadB دارد. اگرچه هر دو ژن نقش یکسانی در بیان GAD دارند، اما گزارش شده است که حذف gadB با کاهش چشمگیرتری در تولید GABA نسبت به حذف gadA همراه است. مسیر متابولیکی تولید GABA در شکل ۱ نشان داده شده است.



عوامل موثر در سنتز گابا

بسته به محیط طبیعی هر سویه لاکتوباسیلوس، پارامترهای مختلفی بر بیان ژن‌های GAD و در نتیجه تولید گابا تأثیر می‌گذارند. این عوامل در زیر توضیح داده شده‌اند.

pH و دما : pH و دما عوامل اصلی محیطی هستند که می‌توانند بیان ژن GAD را تعدیل کنند. مقدار pHیک عامل کلیدی برای بیوسنتز GABA توسط LABها است و بر رشد باکتری‌ها و فعالیت GAD تأثیر می‌گذارد. تغییرات در pH، فعال‌سازی مسیر GAD را افزایش می‌دهد، که یک مکانیسم کلیدی برای

حفظ هموستاز سلولی است. بطور کلی، گزارش شده است که محیط اسیدی برای رشد LABهای تولیدکننده GABA مفید است. بنابراین، شرایط بهینه برای تخمیر میکروارگانیسم‌ها با توجه به خواص مختلف GADها متفاوت است و pH بهینه ۳.۵-۵.۰ گزارش شده است. در عین حال، دما نیز به دلیل ارتباط آن با فعال‌سازی GAD بر تولید GABA تأثیر می‌گذارد. دمای بهینه GADها در گونه‌های مختلف LAB از ۳۰ تا ۶۰ درجه سانتیگراد متغیر بود.

تأثیر ترکیب محیط کشت: فعالیت GAD عامل کلیدی تعیین‌کننده میزان GABAیک سویه است. نه تنها pH و دما، بلکه افزودن افزودنی‌های مختلف به محیط کشت، مانند L-گلوتامیک اسید و PLP، می‌تواند سنتز GABA را تعدیل کند. L-گلوتامیک اسید، سوبسترای GAD، یک ترکیب ضروری در محیط کشت برای سنتز GABA توسط LABها است، زیرا LABها نمی‌توانند L-گلوتامیک اسید کافی برای تولید GABA سنتز کنند. مونوسدیم گلوتامات (MSG) معمولاً در تولید GABA استفاده می‌شود زیرا می‌تواند L-گلوتامیک اسید را از طریق هیدرولیز تولید کند. با افزایش MSG، هدف تحریک تولید GABA توسط GADاز طریق مسیر شنت GABA است. در عین حال، برخی از محققان نشان داده‌اند که MSG بیش از حد می‌تواند رشد سلول را مهار کرده و تولید GABA را کاهش دهد. PLP می‌تواند با عمل به عنوان کوفاکتور برای آنزیم GAD، فعالیت GAD را افزایش دهد. اثر PLP بسته به زمان افزودن PLP متفاوت است. علاوه بر مکمل کوآنزیم PLP، می‌توان از روش‌های دیگری مانند تنظیم غلظت Tween-80و افزودن یون‌های فلزی برای افزایش فعالیت GAD استفاده کرد . علاوه بر این، افزودن منابع مختلف کربن و نیتروژن می‌تواند به بهبود متابولیسم باکتری‌ها و در نتیجه افزایش سنتز GABA کمک کند.

تأثیر زمان کشت : نقطه‌ای که در آن تولید بهینه GABA حاصل می‌شود، بسته به سویه لاکتوباسیلوس مورد استفاده متفاوت است. در یک مطالعه، بیشترین میزان GABA پس از ۶۰ ساعت کشت با استفاده از *Lactiplantibacillus plantarum*مشاهده شد، در حالیکه مطالعه‌ای روی *Levilactobacillus brevis* گزارش داد که بیشترین مقدار GABA در ۳۰ ساعت حاصل شد.

کاربردهای غذایی گابا مشتق شده از باکتری‌های اسید لاکتیک

تولید غذاها و نوشیدنی‌های تخمیر شده توسط LABها به طور فزاینده‌ای در حال گسترش است زیرا متابولیت‌های تولید شده در نتیجه فعالیت‌های آنها، کیفیت محصول و پیامدهای سلامتی را بهبود می‌بخشند. GABAیکی از این متابولیت‌هایی است که باکتری‌ها از L-گلوتامات موجود در غذاها با آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز سنتز می‌کنند تا تحمل خود را در برابر محیط‌های اسیدی افزایش دهند. در صنعت غذا، تولید غذاهای فراسودمند غنی شده با گابا در حال گسترش است. نمونه‌هایی از این غذاهای فراسودمند در زیر اشاره شده است.

GABA تولید شده توسط LABها در محصولات مبتنی بر غلات : غذاهای گیاهی منابع غذایی GABA طبیعی هستند. از آنجاییکه مقدار GABA که به طور طبیعی در غذاها یافت می‌شود کم است، می‌توان میزان GABA را در غذاهای مبتنی بر غلات از طریق فرآیند تخمیر با استفاده از LABها افزایش داد. وقتی برنج قهوه‌ای با *Lactiplantibacillus plantarum*در دمای 36 درجه سانتیگراد به مدت 48 ساعت تخمیر شد، محتوای GABA از ۴.۶۴ میلی‌گرم

بر گرم به ۶.۹۳ میلی‌گرم بر گرم (۴۹٪) افزایش یافت. اگرچه مقدار GABA که بطور طبیعی در گندم یافت می‌شود کم است، محتوای GABA در جوانه گندم در نتیجه تخمیر با *Lactiplantibacillus plantarum 299v* به ۱۹.۹ میلی‌گرم بر گرم افزایش یافت. کاربردهایی که محتوای GABA را در محصولات مبتنی بر غلات افزایش می‌دهند، باید از نظر تأثیر آنها بر کیفیت محصول و همچنین تأثیر آنها بر سلامت در نظر گرفته شوند. فرآیند تخمیر با LABها از نظر بهبود طعم، مزه، عطر و بافت در محصولات مبتنی بر غلات و صنعت نانوایی اهمیت دارد. در پایان فرآیند تخمیر، بهبود حجم، رنگ، روشنایی و طعم محصول نان نشان داده شد. تخمیر با فراهم کردن شرایط بهینه برای تخریب آنزیمی فیتات‌ها، در بهبود فراهمی زیستی ریزمغذی‌ها نقش دارد. بهبود قابلیت هضم پروتئین باعث افزایش سطح اسیدهای آمینه آزاد، به ویژه لیزین، متیونین و تریپتوفان می‌شود. به دلیل اثرات ضد میکروبی آنها، تخمیر با LABها در سم‌زدایی اجزای مضر مانند سموم نیز مهم است. علاوه بر این، تولید نوشیدنی‌های تخمیری مبتنی بر غلات بدون گلوتن ممکن است گزینه خوبی برای افراد مبتلا به بیماری سلیاک یا حساسیت به گلوتن باشد.

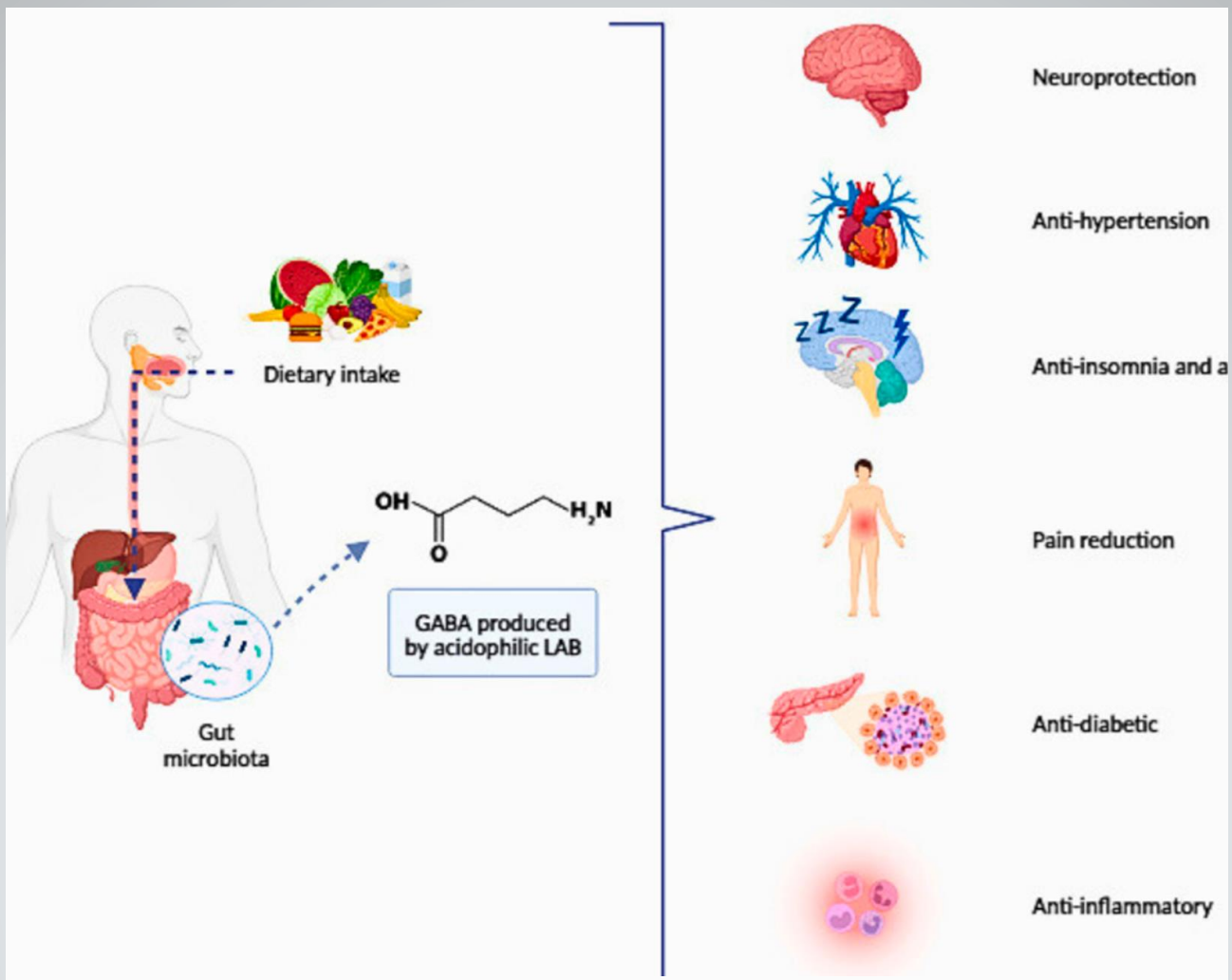
گابا تولید شده توسط LABها در محصولات لبنی : لاکتوباسیلوس، استرپتوکوکوس، لوکونوستوک، پدیوکوکوس و لاکتوکوکوس، LABهایی هستند که در تخمیر محصولات لبنی نقش دارند. در طول فرآیند تخمیر، تغییرات بیوشیمیایی مختلفی رخ می‌دهد ، مانند تبدیل لاکتوز به اسید لاکتیک، آزادسازی اسیدهای چرب، بهبود خواص حسی مانند طعم و بافت و تولید ترکیبات زیست فعال که کیفیت غذا را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، تجزیه پروتئین‌ها به پپتیدهای کازئین و آب پنیر و افزایش ماندگاری محصولات لبنی از دیگر نتایج مثبت تخمیر با LABها هستند. استفاده از LABهای پروبیوتیک در محصولات لبنی در تولید غذاهای فراسودمند که می‌توانند کلسترول را کاهش داده و از رژیم غذایی با GABA پشتیبانی کنند، مهم است. علاوه بر این، LABها می‌توانند با افزایش سطح اجزای آنتی‌اکسیدانی، استرس اکسیداتیو را کاهش دهند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که GABA موجود در محصولات لبنی تخمیری ممکن است اثرات ضد بی‌خوابی و ضد دیابت داشته باشد. مطالعات روی محصولات لبنی تخمیری نشان می‌دهد که استفاده از بیش از یک سویه باکتریایی با هم، محتوای GABA را در مقایسه با یک سویه باکتریایی تکی افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش محتوای GABA در طول نگهداری ادامه می‌یابد و ویژگی‌های حسی محصولات لبنی تخمیری بهتر از گروه کنترل است. با این حال، به ویژه در پنیرها، پروتئولیز می‌تواند آزادسازی اسیدهای آمینه آزاد را که می‌توانند به آمین‌های بیوژنیک سمی تبدیل شوند، تحریک کند. تجمع آمین‌های بیوژنیک مانند هیستامین و تیرامین می‌تواند اثرات نامطلوبی بر سلامتی داشته باشد. در مطالعه‌ای که ایمنی کشت‌های آغازگر در پنیر را ارزیابی می‌کرد، گزارش شد که سویه *Levilactobacillus brevis TAUL1567* می‌تواند تیرامین تولید کند. همچنین، نشان داده شده است که سویه‌های *Lactococcus lactis TAUL88* و TAUL8000 و سویه *Levilactobacillus brevis TAUL1567* قادر به تولید پوترسین هستند . بنابراین، استفاده از کشت‌های آغازگری که آمین‌های بیوژنیک در غذاهای تخمیری تولید نمی‌کنند، مهم است. تأثیر تخمیر LAB بر محتوای GABA در محصولات لبنی تخمیری در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- تأثیر تخمیر اسید لاکتیک بر محتوای گابا در محصولات لبنی تخمیر شده

محصولات لبنی تخمیر شده	باکتری‌های اسید لاکتیک	محتوای گابا
شیر تخمیر شده	*Enterococcus Faecium* MDM21	136 mg/L
شیر تخمیر شده گوسفند	*Lacticaseibacillus paracasei* Lb24 *Lacticaseibacillus paracasei* Lb41 *Lactiplantibacillus plantarum* Lb56	197.9 mg/L
محصولات لبنی سنتی ایران	*Lactococcus lactis* 311 *Lactococcus lactis* 491	0.395 mg/mL
ماست	*Levilactobacillus brevis* CGMCC1.5954	35.33 mg/100 mL 147.36 mg/100 mL
ماست	*Lacticaseibacillus paracasei*	99.63 µg/mL
کفیر	*Lactobacillus* sp. Makhdzir Naser-1	3.82 mg/mL
پنیر	*Lactiplantibacillus plantarum* L10 and L11	11.30 mg/100 mL

عوارض جانبی بالقوه مصرف زیاد گابا

مطالب مربوط به عوارض جانبی بالقوه گابا تولید شده توسط تخمیر اسید لاکتیک محدود است. مشخص شده است که برخی از اجزای سمی (مانند آمین‌های بیوژنیک) می‌توانند در طول تخمیر اسید لاکتیک تولید شوند. شناسایی سویه‌هایی که متابولیت‌های مفید تولید می‌کنند اما ترکیبات سمی را افزایش نمی‌دهند، ممکن است استفاده از این باکتری‌ها را در صنایع بهداشتی و غذایی گسترش دهد. از سوی دیگر، اثرات گابا بعنوان یک مکمل غذایی یا به عنوان یک ماده طبیعی موجود در شیر تخمیر شده یا ماتریس سویا در آزمایشات بالینی مورد مطالعه قرار گرفت. داده‌ها در دوزهای تا ۱۸ گرم در روز به مدت ۴ روز و در مطالعات طولانی‌تر با مصرف ۱۲۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۲ هفته، هیچ عارضه جانبی قابل توجهی مربوط به گابا نشان ندادند. این احتمال وجود دارد که استفاده همزمان گابا با داروهای ضد فشار خون بالا بتواند خطر افت فشار خون را افزایش دهد زیرا گابا ممکن است باعث افت فشار خون شود. احتیاط برای زنان باردار و شیرده توصیه می‌شود زیرا GABA می‌تواند بر انتقال‌دهنده‌های عصبی و سیستم غدد درون‌ریز تأثیر بگذارد، که شامل افزایش سطح پرولاکتین و هورمون رشد می‌شود.



شکل ۲- پتانسیل مزایای سلامتی غذاهای غنی شده با گابا

فواید GABA برای سلامت انسان

در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی اثرات مفید GABA تولید شده توسط LABها، که بعنوان یک پستبیوتیک شناخته می‌شوند، را بر محافظت عصبی، بهبود کیفیت خواب، کاهش افسردگی و تسکین درد نشان داده‌اند. مشخص شده است که غذاهای غنی شده با GABA دارای فواید مختلفی برای سلامتی ، مانند خواص ضد دیابتی، ضد فشار خون بالا و ضد التهابی هستند. علیرغم تأثیرات آن بر اندام‌های مختلف، GABA در درجه اول تأثیر خود را از طریق محور مغز-روده اعمال می‌کند. اثرات مثبت GABA بر سلامت در شکل ۲ نشان داده شده است.

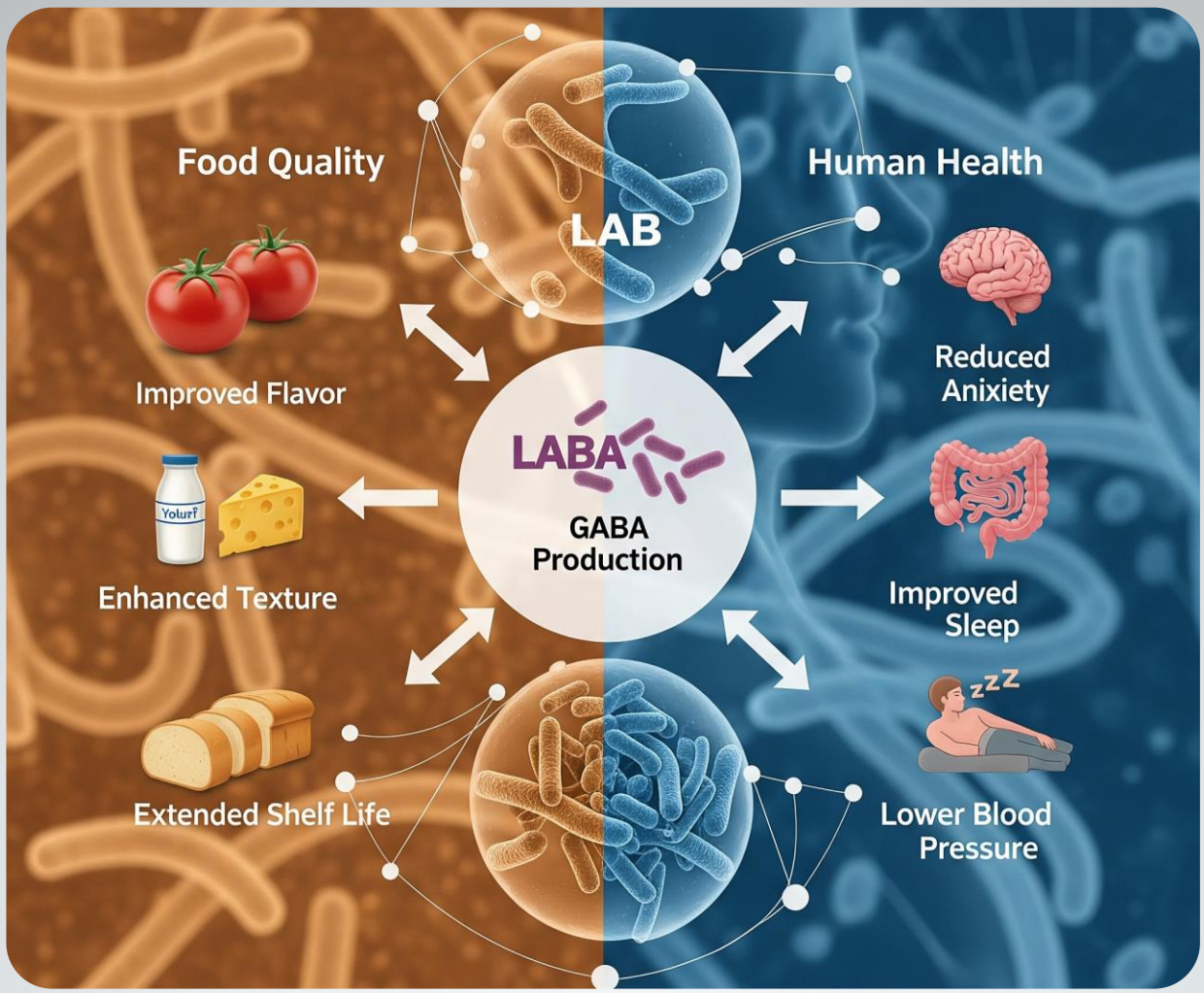
محافظت عصبی : پاسخ التهابی به آسیب بافت عصبی، تعادل فعالیت‌های الکتریکی بین سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی تحریکی و مهاری در مغز را با آزادسازی واسطه‌های التهابی مختلف مانند گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، اکسید نیتریک (NO) و سیتوکین‌ها مختل می‌کند. این وضعیت در اختلالات عصبی مختلفی از جمله صرع، آلزایمر، بیماری‌های عروقی مغز، مولتیپل اسکلروزیس،

پارکینسون، عفونت‌های عصبی و بی‌خوابی نقش دارد. گابا یک انتقال‌دهنده عصبی مهاری مهم در سیستم عصبی است و نقش مهمی در انتقال اطلاعات، رشد عصبی و تنظیم اختلالات عصبی ایفا می‌کند. تأثیر گابا بر بیماری‌های مختلف به تنظیم عملکردهای متعدد آن از طریق انتقال سیگنال عصبی و گیرنده‌های مختلف از طریق توزیع آن در سیستم عصبی مرکزی و اندام‌های محیطی نسبت داده می‌شود. غلظت پایین گابا در مغز، عدم تعادل در سیستم گاباارژیک و تغییرات در فعالیت انتقال‌دهنده عصبی گابا، منجر به اختلال در عملکرد انتقال یون، اتصالات سیناپسی و تعدیل سیستم عصبی مرکزی شده است. علاوه بر این، اشاره شده است که آسیب دائمی به عملکرد گابا ناشی از وقایع هیپوکسیک-ایسکمیک در طول رشد جنین ممکن است منجر به ظهور نقص یادگیری و حافظه شود. اثرات درمانی گابا به عنوان یک مکمل غذایی به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و پتانسیل آن را برای افزایش حافظه و عملکردهای شناختی با سرکوب تخریب عصبی نشان می‌دهد.

نشان داده شده است که جلبک دریایی تخمیر شده غنی شده با گابا که با *Levilactobacillus brevis BJ20* تخمیر شده است، اثر محافظتی در برابر زوال شناختی در موش‌های مدل زوال عقل و سالمندان دارد و به طور بالقوه باعث افزایش انعطاف‌پذیری عصبی می‌شود. مطالعه دیگری نشان داد که جلبک دریایی تخمیر شده غنی شده با گابا با *Levilactobacillus brevis BJ20*به طور موثری سطح فاکتور نوروتروفیک مرتبط با کاهش خطر زوال عقل و بیماری آلزایمر را در زنان میانسال افزایش می‌دهد. گزارش شده است که گابا تولید شده توسط *Lactiplantibacillus plantarum* از شیر نخود تخمیر شده ، از سلول‌های PC-12 عصبی-غددی در برابر آسیب ناشی از MnCl2 محافظت می‌کند و زنده ماندن سلول را افزایش می‌دهد، بنابراین اثرات محافظت عصبی را فراهم می‌کند. در نتیجه، اثرات محافظت عصبی گابا ممکن است ناشی از توانایی آن در بهبود از دست دادن حافظه طولانی مدت، پشتیبانی از تکثیر سلول‌های نوروآندوکرین، محافظت در برابر مرگ سلولی ناشی از نوروتوکسیک، مهار تکثیر و آپوپتوز سلول‌های نوروبلاستوما، کاهش سطح ROS و استرس اکسیداتیو، افزایش نوروپلاستیسیته و سطح فاکتور نوروتروفیک و محافظت از سلول‌های نوروآندوکرین باشد.

فعالیت ضد فشار خون بالا : فشار خون بالا، وضعیتی که رگ‌های خونی به طور مداوم تحت فشار بالا هستند، معمولاً از تنگ شدن یا سفت شدن رگ‌ها ناشی می‌شود. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) با تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II که یک منقبض کننده قوی عروق است، نقش مهمی در تنظیم فشار خون ایفا می‌کند. مهارکننده‌های ACE مانع از این تبدیل می‌شوند و منجر به گشاد شدن عروق و در نتیجه کاهش فشار خون می‌شوند، بنابراین در درمان فشار خون بالا مؤثر هستند. لازم به ذکر است که گابا موجود در غذاهای تخمیر شده توسط LABها، از طریق فعالیت مهارکنندگی ACE، اثرات ضد فشار خون بالایی از خود نشان می‌دهد و در نتیجه نقشی در کنترل فشار خون مرکزی در سیستم رنین-آنژیوتانسین مغزی ایفا می‌کند.

شیر بدون چربی تخمیر شده توسط سویه *Lactobacillus helveticus ND01* به دلیل فعالیت‌های بالای مهارکننده ACE، پتانسیل ضد فشار خون بالایی را نشان داد، به طوری که سویه *Lactobacillus helveticus ND01* فعالیت مهارکنندگی ACE معادل ۶۷.۱۸٪ را نشان داد.



گابا تولید شده توسط باکتری‌های *Lactococcus lactis DIBCA2* و *Lactiplantibacillus plantarum PU11*حاصل از شیر تخمیر شده، فعالیت مهارکنندگی ACE معادل ۰.۷۰ ± ۰.۰۷ میلی‌گرم در میلی‌لیتر را نشان داد. علاوه بر این، ۷۷.۴ میلی‌گرم در کیلوگرم گابا حاصل از تخمیر شیر با سویه *Lactiplantibacillus plantarum NTU 102*، هنگامی که با سایر LABها ترکیب می‌شود، به غلظت ۱۴۴.۵ میلی‌گرم در کیلوگرم می‌رسد، بنابراین دوز مؤثری برای اثرات فشار خون بالا فراهم می‌کند. اثرات ضد فشار خون گابا تولید شده از محصولات لبنی تخمیر شده در موش‌های صحرایی و انسان تأیید شده است. در مطالعه‌ای که شامل بیست و سه مرد بالغ بود، مصرف روزانه ۵۰ گرم پنیر چدار حاوی ۱۶ میلی‌گرم GABA تهیه شده با سویه *Lactococcus lactis ssp. lactis* طی ۱۲ هفته، فشار خون ۳.۵ ± ۲.۸ میلی‌متر جیوه و فشار خون سیستولیک ۵.۵ ± ۳.۹ میلی‌متر جیوه را کاهش داد. یک مطالعه تصادفی کنترل‌شده با دارونما که روی بیماران مبتلا به فشار خون خفیف انجام شد، نشان داد که مصرف مکمل ۱۰ تا ۱۲ میلی‌گرم گابا در ۱۰۰ میلی‌لیتر شیر تخمیرشده، فشار خون را در عرض ۲ یا ۴ هفته به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. کاهش قابل توجه فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در موش‌های مبتلا به فشار خون بالا که با عدس غنی شده با GABA تغذیه شده بودند، مشاهده شد. این یافته‌ها فعالیت مهارکننده ACE گابا موجود در محصولات تخمیر شده و توانایی آن در کاهش فشار خون را تأیید می‌کند و از در نظر گرفتن محصولات تخمیر شده به عنوان یک جایگزین بالقوه یا درمان

کمکی در مدیریت فشار خون بالا حمایت می‌کند.

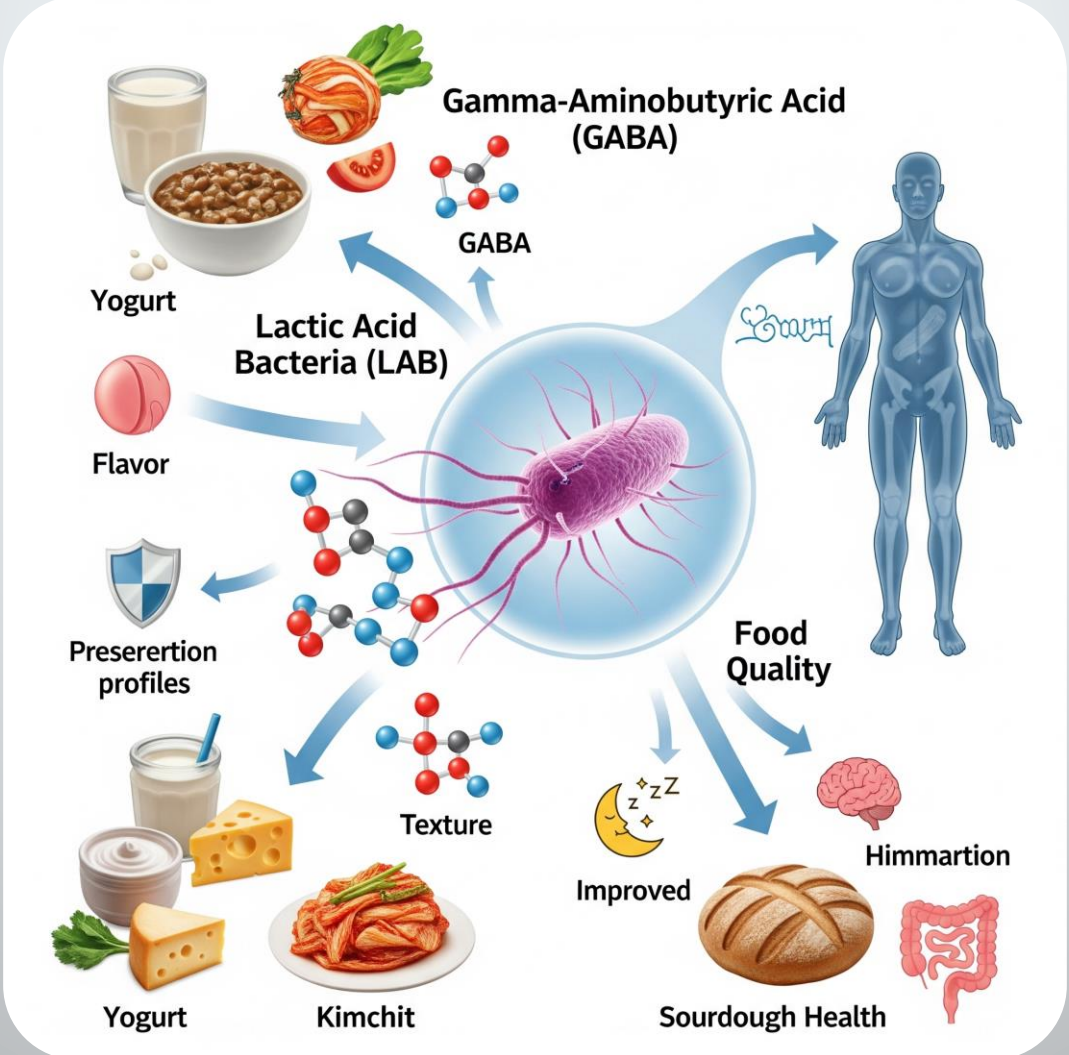
مدیریت استرس و خواب : بی‌خوابی، که با مشکل در شروع خواب، کیفیت پایین خواب و اختلال در عملکرد روزانه مشخص می‌شود، بر کیفیت زندگی، خلق و خو، عملکرد شناختی و سلامت افراد تأثیر منفی می‌گذارد . در افرادی که دچار بی‌خوابی هستند، عملکرد مهاری گابا ممکن است مختل شود و کاهش سطح بیان mRNA زیر واحد α1 و α2 گیرنده GABAA ممکن است نشان‌دهنده اختلالات خواب باشد . تحقیقات در مورد اثربخشی گابا در کاهش استرس و بهبود کیفیت خواب نتایج متفاوتی به همراه داشته است. تجویز خوراکی شیر تخمیر شده غنی از GABA به همراه *Levilactobacillus brevis* به موش‌هایی که با سدیم پنتوباربیتال یا سدیم باربیتال القا شده‌اند، مدت زمان خواب را افزایش داده و تأخیر در خواب را کاهش داده است. مطالعه دیگری روی موش‌ها نشان داد که GABA مشتق شده از عصاره‌های تخمیر شده دانه برنج از اختلالات خواب ناشی از کافئین جلوگیری کرده، مدت زمان خواب را افزایش داده و رفتارهای شبه اضطرابی را تا حدودی خنثی کرده است. کاهش خستگی پس از مصرف نوشیدنی‌های حاوی GABA در موش‌ها و انسان‌ها نشان داده شده است. مطالعه‌ای نشان داد که مصرف دوز بالا (۳.۳۳ گرم بر کیلوگرم) عصاره چای سیاه غنی از GABA به مدت ۱۵ روز، مدت و نسبت خواب را در موش‌های القا شده با پنتوباربیتال سدیم به طور قابل توجهی افزایش داده است. با این حال، تأثیر قابل توجهی بر تأخیر خواب نداشت.

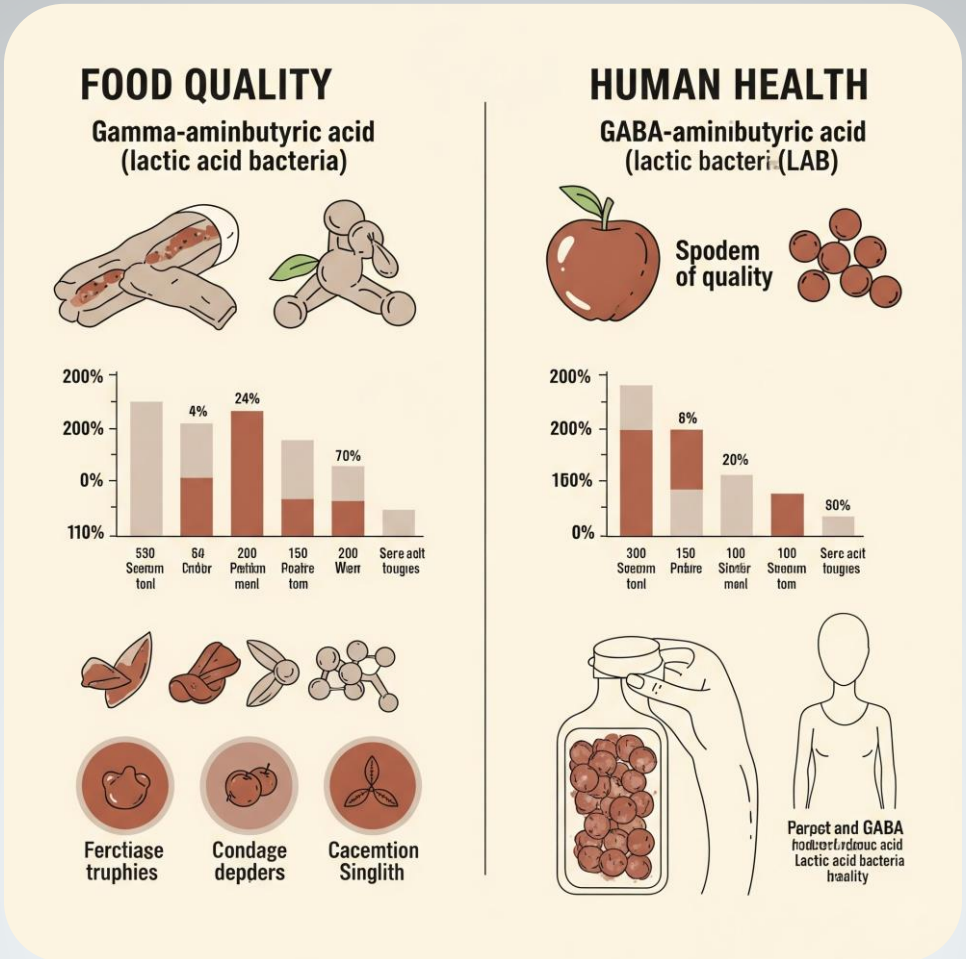
استرس و اضطراب حالت‌های عاطفی استانداردی هستند که بر زندگی افراد تأثیر می‌گذارند. استرس به عنوان پاسخی به محرک‌های خارجی ظاهر می‌شود و با افزایش فعالیت آدرنرژیک مشخص می‌شود. از سوی دیگر، اضطراب یک پاسخ شخصی به استرس طولانی مدت یا بیش از حد است که اغلب به عنوان تنش شدید، نگرانی یا اضطراب مرتبط با رویدادهای نامطلوب آینده تعریف می‌شود. استرس و اضطراب علائم جسمی، روانی و رفتاری دارند که می‌توانند بر زندگی روزمره تأثیر بگذارند و گاهی اوقات منجر به شرایط پاتولوژیک شوند. بنابراین، حفظ سطح استرس بهینه برای حفظ فرآیندهای طبیعی زندگی ضروری است. استرس و اضطراب معمولاً با تغییرات سبک زندگی، روان درمانی، داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب درمان می‌شوند. از آنجایی که گیرنده GABA محل فعال داروهای ضد اضطراب است، GABA در فرآیندهای افسردگی و اضطراب شرکت می‌کند. بنابراین، پیشنهاد شده است که اختلالات اضطرابی و افسردگی را می‌توان با داروهای ضد افسردگی که انتقال GABAergicیا گیرنده‌های GABA را تنظیم می‌کنند، درمان کرد. علاوه بر این، اشاره شده است که گابا در مقایسه با سایر داروهای ضد افسردگی، کمتر اعتیادآور است. علاوه بر این، شواهد نشان می‌دهد که مکمل خوراکی گابا، هنگامی که به غلظت‌هایی می‌رسد که می‌تواند اثرات بیولوژیکی در مغز ایجاد کند، بر خلق و خو و زیست‌شناسی خواب تأثیر مثبت می‌گذارد و در استرس، اضطراب و افسردگی نقش دارد. از این رو، توصیه می‌شود که غذاها و نوشیدنی‌های حاوی گابا می‌توانند جایگزینی برای داروها در کاهش این شرایط ارائه دهند.

مطالعات حیوانی نشان داده است که استرس روانی و جسمی در حیواناتی که با غذاهای حاوی گابا تغذیه شده‌اند، کاهش یافته است. موش‌هایی که با شیر سویای سیاه تخمیر شده حاوی گابا تغذیه شده و تحت آزمایش شنای اجباری قرار گرفتند، اثرات مشابه ضد افسردگی را بدون نشان دادن عوارض جانبی مانند از دست دادن اشتها یا کاهش وزن نشان دادند.

در موش‌هایی که به مدت ده روز با گابا (۳.۴۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تولید شده توسط باکتری *Levilactobacillus brevis J1* از شیر

تخمیر شده جوانه لوبیا آدزوکی تغذیه شدند، کاهش علائم خفیف افسردگی همراه با افزایش تعامل اجتماعی و فعالیت‌های ذهنی مشاهده شد. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات و انسان‌ها، اثربخشی چای غنی شده با GABA را در کاهش استرس، اضطراب و افسردگی و رفع بی‌خوابی نشان داده است. در مطالعات روی موش‌های مبتلا به افسردگی پس از سکته مغزی ایسکمیک، تزریق داخل صفاقی و تجویز خوراکی چای سبز حاوی گابا از طریق گاواژ، نشان داده شده است که رفتارهای افسردگی را در موش‌ها کاهش می‌دهد. علاوه بر این، مشخص شده است که چای سبز حاوی گابا ممکن است انتقال عصبی گاباارژیک را در مغز موش‌ها افزایش دهد. در مطالعه‌ای که شامل سی شرکت‌کننده مرد جوان بود، مشاهده شد که چای غنی‌شده با گابا، استرس حاد و مزمن را کاهش داده و فعالیت پاراسمپاتیک را افزایش می‌دهد و در نتیجه ضربان قلب را کند می‌کند. علاوه بر این، مشخص شد که این اثر در شرکت‌کنندگانی که سطوح بالاتری از استرس مزمن داشتند، بیشتر مشهود بود. با توجه به همه این گزارش‌ها، می‌توان نتیجه گرفت که گابا اثرات مثبتی بر تنظیم خواب، استرس و اضطراب دارد. بنابراین، مصرف غذاها و نوشیدنی‌های حاوی گابا ممکن است برای سلامتی و تندرستی مفید باشد.





نتیجه‌گیری

برخی از متابولیت‌های LABها، که رایج‌ترین میکروارگانیسم‌های مورد استفاده در صنایع غذایی هستند، می‌توانند برای اهداف مشابه جهت بهبود ایمنی و کیفیت مواد غذایی نیز استفاده شوند. گابا، یکی از این متابولیت‌ها که در سطوح مختلف توسط بسیاری از LABها سنتز می‌شود، به بهبود طعم، مزه، عطر و بافت غذای حاوی آن کمک می‌کند و قابلیت هضم پروتئین را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، می‌تواند با جلوگیری از تکثیر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا، ماندگاری غذاها را افزایش دهد. غذاهایی با محتوای گابای افزایش‌یافته می‌توانند در نتیجه تخمیر گوشت، غلات، شیر، میوه‌ها، سبزیجات و حبوبات با LABها تولید شوند. با اثبات این مزایایی که آنها برای غذاها فراهم می‌کنند، استفاده از LABهای تولیدکننده GABA در صنایع غذایی در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. با این حال، نباید نادیده گرفت که برخی از میکروارگانیسم‌ها ممکن است باعث فساد در غذاها شوند و سویه‌هایی با راندمان بالای GABA و ایمنی اثبات‌شده باید ترجیح داده شوند. اثرات مثبت GABA، که توسط LABها تولید می‌شود و پست‌بیوتیک نامیده می‌شود، بر محافظت عصبی، بهبود کیفیت خواب، کاهش افسردگی و تسکین درد، تلاش‌ها برای افزایش تولید GABA را تسریع کرده است. علاوه بر این، با توجه به فواید مختلف غذاهای غنی شده با گابا برای سلامتی مانند داروهای ضد دیابت، ضد فشار خون و ضد التهاب، استفاده از آنها در سال‌های آینده گسترده‌تر خواهد شد.

تأثیر مولکول‌های زیست‌فعال حاصل از پروبیوتیک‌ها بر سلامت کودکان

مجتبی حسن‌زاده[۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

این بررسی، تأثیر مولکول‌های زیست‌فعال تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها بر سلامت کودکان را بررسی می‌کند و بر نقش آنها در تعدیل میکروبیوتای روده، افزایش عملکرد سیستم ایمنی و حمایت از رشد کلی تمرکز دارد. متابولیت‌های کلیدی، از جمله اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، باکتریوسین‌ها، اگزوپلی‌ساکاریدها و ویتامین‌ها به دلیل توانایی‌شان در حفظ سلامت روده، تنظیم التهاب و حمایت از رشد عصبی برجسته شده‌اند. هدف از این بررسی، بررسی مکانیسم‌های عمل و شواهد بالینی حمایت‌کننده از استفاده از پروبیوتیک‌ها در مراقبت‌های بهداشتی کودکان، با تمرکز بر ارتقای رشد، نمو و سلامت کلی مطلوب در کودکان است. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌های خاص و متابولیت‌های آنها می‌توانند اختلالات گوارشی را کاهش دهند، پاسخ‌های ایمنی را تقویت کنند و میزان بروز آلرژی‌ها و عفونت‌های تنفسی را در جمعیت کودکان کاهش دهند. ترکیبات زیست‌فعال حاصل از تخمیر پروبیوتیک مزایای امیدوارکننده‌ای مانند بهبود عملکرد سد روده، کاهش التهاب و افزایش جذب مواد مغذی را ارائه می‌دهند، در حالیکه نگرانی‌های ایمنی کمتری در مقایسه با پروبیوتیک‌های زنده ایجاد می‌کنند. این بررسی بر پتانسیل ادغام پروبیوتیک‌ها در استراتژی‌های مراقبت‌های بهداشتی کودکان برای ارتقای رشد، نمو و سلامت کلی مطلوب در کودکان تأکید می‌کند.

کلمات کلیدی: پروبیوتیک‌ها؛ اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیره؛ اگزوپلی‌ساکارید؛ ویتامین‌ها؛ پپتیدها؛ پست‌بیوتیک‌ها

مقدمه

دوران کودکی دوره‌ای حیاتی است که با رشد، تکامل و بلوغ سریع سیستم‌های فیزیولوژیکی مختلف، از جمله دستگاه گوارش و سیستم ایمنی بدن، مشخص می‌شود. در این مرحله، حفظ تعادل میکروبیوتای روده ضروری است، زیرا نقش حیاتی در جذب مواد مغذی، متابولیسم، رشد ایمنی و محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا ایفا می‌کند. اختلالات در میکروبیوم روده، مانند اختلالات ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها، تغذیه نامناسب یا عفونت‌ها، می‌تواند منجر به مشکلات مختلف سلامتی در کودکان، از جمله اختلالات گوارشی، آلرژی‌ها و اختلال در پاسخ‌های ایمنی شود. تحقیقات اخیر پتانسیل پروبیوتیک‌ها - میکروارگانیسم‌های زنده‌ای که برای میزبان فواید سلامتی دارند - را برای تعدیل میکروبیوتای روده و بهبود پیامدهای سلامت کودکان برجسته کرده است.

یکی از جنبه‌های کلیدی فواید پروبیوتیک‌ها در متابولیت‌های زیست فعالی است که تولید می‌کنند. این متابولیت‌ها، از جمله اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA)، باکتریوسین‌ها، اگزوپلی‌ساکاریدها (EPS)، ویتامین‌ها و ترکیبات نورواکتیو مانند گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، واسطه‌های حیاتی اثرات مفید مرتبط با پروبیوتیک‌ها هستند. بعنوان مثال، SCFAها، مانند استات، پروپیونات و بوتیرات، نقش مهمی در حفظ یکپارچگی سد روده، تعدیل عملکرد ایمنی و تأمین انرژی برای کولونوسیت‌ها دارند، که به ویژه در نوزادان و کودکان خردسال که سیستم ایمنی و گوارشی آنها هنوز در حال توسعه است، اهمیت دارد. متابولیت‌های پروبیوتیک همچنین در تنظیم پاسخ‌های التهابی نقش دارند، که در جلوگیری از شرایطی مانند انتروکولیت نکروزان (NEC)، یک اختلال شدید گوارشی که عمدتاً نوزادان نارس را تحت تأثیر قرار می‌دهد، بسیار مهم است. علاوه بر این، این متابولیت‌ها تأثیر مستقیمی بر جذب مواد مغذی دارند، که یک عملکرد حیاتی در دوران کودکی است، دوره‌ای که با افزایش تقاضای تغذیه‌ای برای رشد و نمو مشخص می‌شود. به عنوان مثال، متابولیت‌های خاص، فراهمی زیستی ویتامین‌ها و مواد معدنی ضروری را افزایش می‌دهند که برای رشد استخوان، رشد شناختی و سلامت کلی حیاتی هستند. علاوه بر این، مولکول‌های زیست فعال مانند GABA که توسط سویه‌های خاص پروبیوتیک تولید می‌شوند، از طریق تعامل با محور روده-مغز در حمایت از رشد عصبی و تنظیم عاطفی نقش دارند. با توجه به نقش‌های متنوع و حیاتی این متابولیت‌های زیست فعال در ارتقاء سلامت کودک، علاقه فزاینده‌ای به درک مکانیسم‌های خاص عملکرد و کاربردهای بالقوه آنها در مراقبت از کودکان وجود دارد. هدف این بررسی ارائه یک مرور جامع از متابولیت‌های مختلف تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها و تأثیر آنها بر سلامت کودک است. با بررسی شواهد، این بررسی به دنبال برجسته کردن پتانسیل گنجاندن متابولیت‌های مشتق‌شده از پروبیوتیک در استراتژی‌های مراقبت‌های بهداشتی کودکان برای افزایش سلامت و رفاه کودکان است.

سویه‌های خاص پروبیوتیک برای سلامت کودکان

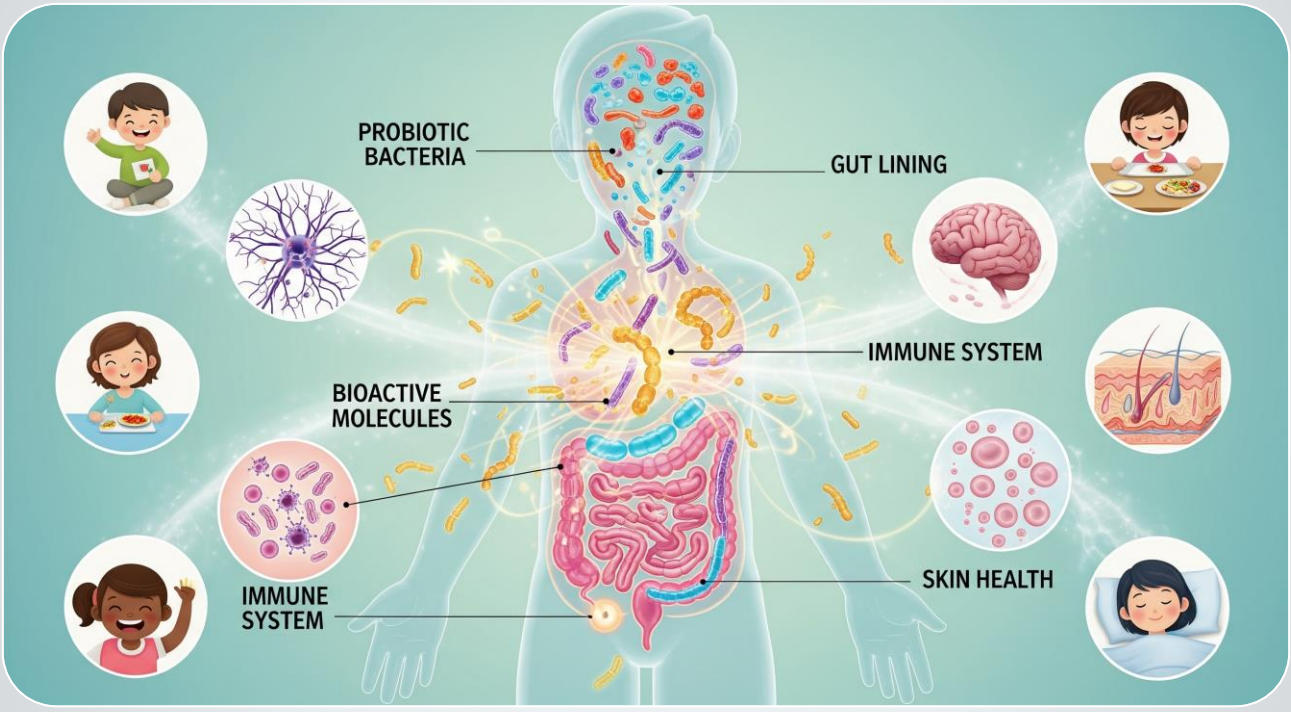
وقتی صحبت از افزایش سلامت کودکان می‌شود، انتخاب سویه‌های خاص پروبیوتیک نقش مهمی در ارائه مزایای هدفمند ایفا می‌کند. تحقیقات، اثربخشی سویه‌های خاص پروبیوتیک را در ارتقاء سلامت روده، تقویت سیستم ایمنی و کاهش مشکلات مختلف سلامتی در کودکان برجسته کرده است. میکروبیوتای روده کودکان از میکروارگانیسم‌های متعددی تشکیل شده است

که هر کدام بطور بالقوه در سلامت و رشد کودک نقش دارند. با این حال، این بخش بر میکروارگانیسم‌هایی تمرکز خواهد کرد که قوی‌ترین شواهد علمی از اثرات مثبت آنها در کودکان پشتیبانی می‌کند، و همچنین آنهایی که دقیق‌ترین توصیف‌ها از متابولیت‌های تولید شده توسط آنها وجود دارد.

Lactobacillus rhamnosus : یک باکتری بیهوازی اختیاری است که به دلیل تنوع ژنومی گسترده و انعطاف‌پذیری متابولیکی‌اش شناخته شده است. ژنوم آن بسیار سازگار است و شامل طیف گسترده‌ای از ژن‌های کدکننده ناقل‌ها و آنزیم‌هایی است که استفاده از کربوهیدرات‌های مختلف، از جمله لاکتوز، گلوکز، گالاکتوز و فوکوز را تسهیل می‌کنند. توانایی این باکتری در متابولیزه کردن طیف وسیعی از کربوهیدرات‌ها با تولید متابولیت‌های کلیدی آن تکمیل می‌شود. در کودکان، *L. rhamnosus* چندین متابولیت مهم از جمله اسید لاکتیک، اسید استیک و اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) مانند بوتیرات تولید می‌کند. این متابولیت‌ها برای حفظ pH پایین در روده بسیار مهم هستند که مانع از رشد باکتری‌های بیماری‌زا شده و محیط روده سالمی را ایجاد می‌کند. این متابولیت‌ها برای تولید انرژی و تشکیل زیست توده حیاتی هستند که *L. rhamnosus* را از سایر باکتری‌های اسید لاکتیک متمایز می‌کند. وجود ژن‌های کدکننده آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون ردوکتاز، به قابلیت‌های محافظتی آن کمک می‌کند. این آنزیم‌ها به محافظت از باکتری و سلول‌های میزبان در برابر استرس اکسیداتیو کمک می‌کنند. همچنین نشان داده شده است که *L. rhamnosus* با تعامل با سلول‌های دندریتیک و افزایش تولید سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10، پاسخ‌های ایمنی میزبان را تعدیل می‌کند. این اثر تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، ارزش آن را در حفظ سلامت روده برجسته می‌کند. علاوه بر این، *L. rhamnosus* اینوزین تولید می‌کند، متابولیتی با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد عفونی و محافظت‌کننده عصبی. تولید اینوزین در *L. rhamnosus* در مقایسه با سایر گونه‌های لاکتوباسیلوس به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد، که نشان دهنده یک پروفایل متابولیک منحصر به فرد است که فعالیت‌های پروبیوتیکی و پس‌بیوتیک آن را افزایش می‌دهد.

Bifidobacterium infantis: *B. longum subsp. infantis* به طور خاص با محیط روده نوزاد سازگار است، که عمدتاً به دلیل پیکربندی ژنومی منحصر به فرد آن است که متابولیسم الیگوساکاریدهای شیر انسان (HMOs) را ممکن می‌سازد. ژنومیک *B. infantis* سازگاری‌های تخصصی برای رشد در روده نوزاد، از جمله مسیرهای متابولیکی منحصر به فرد، پایداری ژنتیکی و مزایای رقابتی از طریق تولید باکتریوسین را نشان می‌دهد. ژنوم *B. infantis* حاوی طیف وسیعی از ژن‌های کدکننده گلیکوزیل هیدرولازها و پروتئین‌های انتقالی است که به طور خاص HMOها را هدف قرار داده و تجزیه می‌کنند و یک مزیت رقابتی در روده نوزاد ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، *B. infantis* متابولیت‌های کلیدی مانند استات و لاکتات تولید می‌کند که نشان داده شده است با افزایش یکپارچگی اتصالات محکم، سد روده را تقویت می‌کنند. ژنوم این باکتری همچنین حاوی ژن‌هایی برای تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه مختلف است که به عنوان منابع انرژی برای کولونوسیت‌ها عمل می‌کنند و در حفظ هموستاز روده نقش دارند . اگرچه ژنوم *B. infantis* مستقیماً حاوی ژن‌هایی برای تولید اسید ایندول-۳-لاکتیک (ILA)

نیست، تولید ILA آن ناشی از توانایی آن در متابولیزه کردن تریپتوفان موجود در محیط رشد، به ویژه هنگامی که روی HMOs رشد می‌کند، است. علاوه بر این، *B. infantis* به دلیل خوشه‌های ژنی باکتریوسین متعدد خود، از جمله لانتی‌پپتیدها و تیوپپتیدها، در بین گونه‌های بیفیدوباکتریوم متمایز است. این باکتریوسین‌ها با مهار میکروارگانیسم‌های مضر، مزیت رقابتی در کلونیزاسیون روده نوزاد ایجاد می‌کنند. علاوه بر فواید گوارشی، *B. infantis* اینوزین تولید می‌کند، متابولیتی از *B. infantis* که اثرات محافظتی قلبی از خود نشان داده است. این ماده با فعال کردن گیرنده آدنوزین A2A، التهاب قلبی و مرگ سلولی را در طول آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن کاهش می‌دهد، که سیتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد و از تولید ATP از طریق مسیر نجات پورین پشتیبانی می‌کند.



Streptococcus thermophiles : یک باکتری پروبیوتیک شناخته شده که در محصولات لبنی تخمیر شده یافت می‌شود، از طریق فعالیت‌های متابولیکی متنوع خود نقش محوری در تأثیرگذاری بر سلامت روده و متابولیسم میزبان ایفا می‌کند. یکی از متابولیت‌های اصلی آن لاکتات است که از طریق مسیر گلیکولیز تولید می‌شود. لاکتات برای کاهش pH در روده بسیار مهم است، که نه تنها انعقاد شیر را در طول تخمیر تسهیل می‌کند، بلکه اپیتلیوم روده بزرگ را نیز تعدیل می‌کند. این تعدیل بر بیان ناقل‌ها و پروتئین‌های مختلف دخیل در تنظیم چرخه سلولی تأثیر می‌گذارد و در نتیجه بر سلامت و عملکرد روده تأثیر مثبت می‌گذارد. علاوه بر لاکتات، *S. thermophilus* طیف وسیعی از اسیدهای آمینه، از جمله لوسین، ایزولوسین، پرولین، اسید آسپارتیک و تریپتوفان را تولید می‌کند. این اسیدهای آمینه برای رشد باکتری ضروری هستند و به طور قابل توجهی در خواص حسی و کیفیت محصولات شیر تخمیر شده نقش دارند. مسیرهای متابولیکی در *S. thermophilus* شامل تجزیه و استفاده از چندین اسید آمینه، از جمله سیستئین، متیونین، گلوتامات، گلوتامین، آرژنین، آسپارتات، آسپاراژین و آلانین است. این اسیدهای آمینه برای سنتز گلوتاتیون، یک

آنتی‌اکسیدان قوی که به باکتری در مبارزه با استرس اکسیداتیو و چالش‌های محیطی کمک می‌کند، ضروری هستند. علاوه بر این، *S. thermophilus* با تغییر متابولیسم تریپتوفان، متابولیسم روده را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به کاهش سطح مشتقات ایندول و افزایش تولید سروتونین می‌شود. این تغییر متابولیکی پیامدهای گسترده‌تری برای تنظیم خلق و خو و تعاملات روده و مغز دارد. به طور کلی، تطبیق‌پذیری متابولیکی و ویژگی‌های پروبیوتیکی *S. thermophilus* بر اهمیت آن در کاربردهای صنعتی و عملکردهای مرتبط با سلامت تأکید می‌کند.

Saccharomyces boulardii : *S. boulardii*، یک مخمر پروبیوتیک، به دلیل فواید درمانی خود، به ویژه در سلامت دستگاه گوارش، بسیار شناخته شده است. تحقیقات اخیر درک ما از متابولیت‌های تولید شده توسط S. boulardii را گسترش داده و کاربردهای بالقوه آن را در اختلالات دستگاه گوارش، درمان سرطان و به عنوان یک کارخانه سلولی میکروبی برجسته کرده است. *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* طیف متنوعی از متابولیت‌های زیست فعال، از جمله ترکیبات پلی فنولی مانند اسید وانیلیک، اسید سینامیک و فنیل اتیل الکل و همچنین مواد مغذی ضروری مانند ویتامین B_6 را سنتز می‌کند. این ترکیبات به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن کمک می‌کنند و پایه‌ای برای خواص ضد سرطان‌زایی، ضد باکتریایی، ضد ویروسی و تقویت‌کننده سلامت عمومی آن فراهم می‌کنند. علاوه بر این، *S. boulardii*مولکول‌هایی مانند اریترومایسین و آمفتامین تولید می‌کند که باعث افزایش بیشتر خواص درمانی آن می‌شود. یکی از متابولیت‌های قابل توجه تولید شده توسط *S. boulardii*، به ویژه توسط سویه *S. boulardii*-*B508*، فاکتور ضد التهابی Saccharomyces (SAIF) است. نشان داده شده است که این فاکتور با القای آپوپتوز در سلول‌های آلوده و مهار بیان IL-8 از طریق سرکوب فعال‌سازی NF-κB، که یک تنظیم‌کننده کلیدی پاسخ التهابی انسان است، بار مایکوباکتریوم داخل سلولی را در ماکروفاژهای انسانی کاهش می‌دهد. علاوه بر این، *S. boulardii* سطوح بالایی از اسید استیک را در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد تولید می‌کند، ویژگی‌ای که با جهش‌های منحصر به فرد در ژن‌های SDH1 و WHI2 مرتبط است، که در *S. cerevisiae*یافت نمی‌شود. این ویژگی‌های ژنتیکی مخمر را قادر می‌سازد تا در محیط‌های اسیدی رشد کند، در برابر شرایط معده مقاومت ایجاد کند و از اثربخشی آن به عنوان یک پروبیوتیک پشتیبانی کند. به طور خلاصه، مجموعه ترکیبات زیست فعال تولید شده توسط *S. boulardii*، از جمله اسیدهای آلی، آنزیم‌ها، پلی فنول‌ها و پروتئازها، فعالیت‌های متنوع پروبیوتیکی و پتانسیل درمانی آن را برجسته می‌کند و آن را به ابزاری ارزشمند در مدیریت بیماری‌های مختلف تبدیل می‌کند.

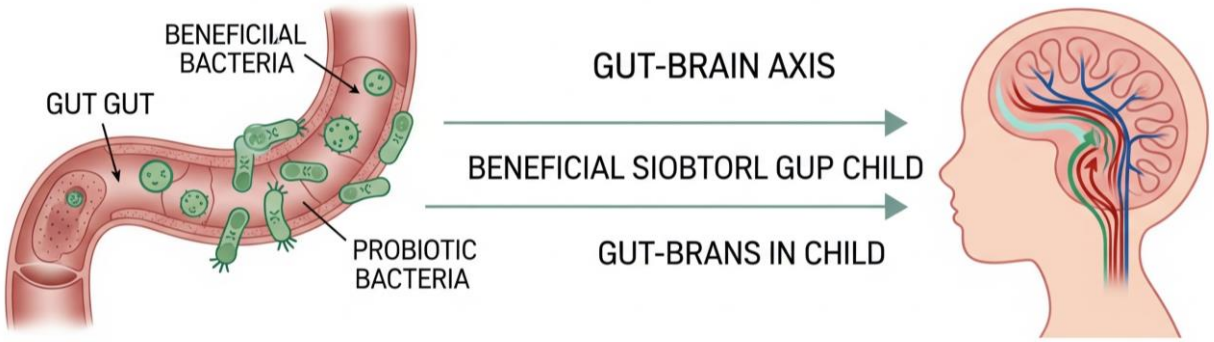
متابولیت‌های زیست فعال تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها: مکانیسم‌های عمل و نقش آنها در افزایش سلامت کودکان

متابولیت‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی : باکتری‌های پروبیوتیک، به‌ویژه سویه‌های بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس، متابولیت‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی متنوعی تولید می‌کنند که نقش‌های حیاتی در حفظ هموستاز روده و تعدیل سیستم ایمنی میزبان ایفا می‌کنند. این متابولیت‌ها، که شامل اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA)، باکتریوسین‌ها، مشتقات ایندول و ویتامین‌ها هستند، نشان داده‌اند که التهاب را سرکوب می‌کنند، تنوع میکروبی را افزایش می‌دهند و با تغییر نفوذپذیری روده و تقویت اتصالات بین سلولی، عملکرد سد روده را بهبود می‌بخشند. علاوه بر این، متابولیت‌های مشتق‌شده از میکروبی روده مانند پلی‌آمین‌ها، ترکیبات

مشتق‌شده از کولین و اسیدهای صفراوی ثانویه به عنوان مولکول‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی شناسایی شده‌اند که به‌طور خاص بر پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، به‌ویژه سلول‌های T کمکی ۱۷ و سلول‌های T تنظیمی تأثیر می‌گذارند و در نتیجه بر سلامت و پیامدهای بیماری تأثیر می‌گذارند. این سویه‌ها متابولیت‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی تولید می‌کنند که با افزایش ایمنی ذاتی، تنظیم بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی و جلوگیری از آسیب بافتی ناشی از پاسخ‌های التهابی بیش از حد، تأثیر مثبتی بر سیستم ایمنی کودکان دارند.

به طور خاص، نشان داده شده است که اثرات *Lactobacillus rhamnosus* GG تعدیل‌کننده سیستم ایمنی Th1 مفیدی را القا می‌کند، بنابراین با افزایش تولید IL-10 به مدیریت شرایطی مانند آلرژی به شیر گاو و درماتیت آتوپیک کمک می‌کند. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها میکروبیوتای نوزاد را تعدیل می‌کنند، تولید واسطه‌های ایمنی را القا می‌کنند و بر تولید سیتوکین توسط سلول‌های روده تأثیر می‌گذارند و توانایی خود را در شکل‌دهی پاسخ ایمنی نشان می‌دهند. این اثرات مختص سویه هستند و از طریق مسیرهای مختلفی مانند سرکوب التهاب از طریق مسیر NF-κB و افزایش فعالیت فاگوسیتیک بر سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها با کاهش واکنش‌های آلرژیک از طریق کاهش پاسخ‌های مرتبط با Th2، مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تعدیل اجزای سیستم ایمنی، و در نهایت افزایش اثرات ضدالتهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، با کاهش واکنش‌های آلرژیک مرتبط بوده‌اند. به عنوان مثال، باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) به ویژه در پیشگیری از بیماری‌های آلرژیک مانند اگزمای آتوپیک در نوزادان با افزایش ظرفیت بدن برای تولید سیتوکین‌های تقویت‌کننده سیستم ایمنی مانند اینترفرون گاما (IFN-γ) مؤثر هستند . تخمیر داروهای گیاهی توسط باکتری‌های LAB، متابولیت‌هایی مانند اگزوپلی‌ساکاریدها، SCFAها و باکتریوسین‌ها را تولید می‌کند که دارای خواص تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند و با سیستم ایمنی تعامل دارند و به طور بالقوه پاسخ ایمنی ذاتی را در کودکان تقویت می‌کنند. به طور کلی، باکتری‌های پروبیوتیک نقش مهمی در تولید متابولیت‌هایی دارند که با سیستم ایمنی تعامل دارند و آن را تعدیل می‌کنند و مزایای قابل توجهی برای سلامت و رفاه کودکان ارائه می‌دهند.

متابولیت‌های افزایش‌دهنده جذب مواد مغذی : نشان داده شده است که پروبیوتیک‌ها با تولید متابولیت‌های مفیدی که سلامت روده و جذب مواد مغذی را بهبود می‌بخشند، جذب مواد مغذی را در کودکان افزایش می‌دهند. این متابولیت‌ها شامل ویتامین‌ها، مواد معدنی و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) هستند که نقش مهمی در حفظ میکروبیوم سالم روده و بهبود پیامدهای کلی سلامت در کودکان دارند. یک مطالعه اخیر نشان داد که پروبیوتیک‌ها به طور قابل توجهی سطح ویتامین‌ها و مواد معدنی مانند ویتامین D، ویتامین A، کلسیم، روی و آهن خون را در کودکان طی یک دوره ۱۰ هفته‌ای افزایش دادند. این یافته نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها می‌توانند جذب این مواد مغذی ضروری را افزایش دهند و به طور بالقوه وضعیت تغذیه‌ای و ایمنی کودکان را بهبود بخشند. همچنین نشان داده شده است که پروبیوتیک‌ها متابولیسم لیپید را تنظیم می‌کنند که برای جذب مواد مغذی بسیار مهم است. در کودکان دارای اضافه وزن یا چاق، پروبیوتیک‌ها به کاهش سطح کلسترول LDL و لپتین و در عین حال افزایش کلسترول HDL و آدیپونکتین کمک کردند که نشان‌دهنده بهبود پروفایل لیپیدی و سلامت متابولیک است. تجویز مکمل‌های غذایی مبتنی بر لیپید (LNS) تقویت‌شده با پری‌بیوتیک در نوزادان دچار سوءتغذیه منجر به افزایش قابل توجه تولید SCFAها مانند استات، بوتیرات و



پروپیونات شد. این SCFAها با تقویت ترکیب میکروبیوتای روده، سلامت روده و جذب مواد مغذی را افزایش می‌دهند. یک مطالعه اخیر، اثربخشی پروبیوتیک‌ها را در بهبود پیامدهای سلامتی برای کودکان مبتلا به سوءتغذیه حاد شدید (SAM) در جمهوری دموکراتیک کنگو ارزیابی کرد. یافته‌ها نشان داد که پروبیوتیک‌ها به بهبود معیارهای سلامتی، از جمله افزایش وزن، زمان بهبودی کوتاه‌تر و بهبود کلی تغذیه کمک کرده‌اند. این مطالعه نتیجه گرفت که گنجاندن پروبیوتیک‌ها در پروتکل‌های توانبخشی می‌تواند بهبودی کودکان دچار سوءتغذیه را افزایش دهد. در حالیکه شواهد از نقش پروبیوتیک‌ها در افزایش جذب مواد مغذی از طریق تولید متابولیت‌های مفید پشتیبانی می‌کنند، اثرات می‌توانند بر اساس سویه‌های پروبیوتیکی مورد استفاده، مدت زمان مصرف مکمل و وضعیت سلامت کودکان متفاوت باشند. مطالعات بیشتری برای بهینه‌سازی مداخلات پروبیوتیکی برای جمعیت‌های مختلف کودکان و درک کامل مکانیسم‌های پشت این مزایا مورد نیاز است.

متابولیت‌های متعادل‌کننده و افزایش‌دهنده موانع میکروبیوتای روده : یک میکروبیوتای سالم شامل حفظ تنوع و فراوانی مناسب میکروارگانیسم‌های مفیدی است که از نظر تعداد و رقابت با میکروارگانیسم‌های بالقوه بیماری‌زا یا مضر، از آنها پیشی می‌گیرند. وقتی این تعادل تغییر می‌کند، میکروبیوتا نامتعادل می‌شود، وضعیتی که به عنوان دیس‌بیوزیس شناخته می‌شود. در کودکان، دیس‌بیوزیس با تغییرات عملکرد روده مانند اسهال، قولنج نوزادی یا حتی بیماری‌های خودایمنی و آتوپیک مانند آسم یا رینیت مرتبط است. متعادل کردن میکروبیوتای روده برای سلامت گوارش مطلوب در کودکان ضروری است و متابولیت‌های پروبیوتیک به طور قابل توجهی در این تعادل نقش دارند. این متابولیت‌ها با حمایت از یک جامعه میکروبی متنوع و مفید در روده، سلامت گوارش را ارتقا می‌دهند، از بیماری‌هایی مانند اسهال جلوگیری می‌کنند و به سلامت کلی کودکان کمک می‌کنند. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) متابولیت‌های اولیه‌ای هستند که در طول تخمیر فیبرهای غذایی توسط باکتری‌های پروبیوتیک در روده بزرگ تولید می‌شوند. این SCFAها، به ویژه بوتیرات، نقش مهمی در تعدیل ترکیب و فعالیت میکروبیوتای روده دارند. برای مثال، بوتیرات به دلیل توانایی‌اش در افزایش رشد باکتری‌های مفید مانند Faecalibacterium prausnitzii، باکتری مرتبط با خواص ضد التهابی، شناخته شده است. در عین حال، SCFAها به کاهش pH محیط روده کمک می‌کنند و شرایط نامطلوبی را برای باکتری‌های بیماری‌زا ایجاد می‌کنند و

در نتیجه خطر عفونت‌های دستگاه گوارش مانند اسهال و قولنج در کودکان را کاهش می‌دهند. علاوه بر این، متابولیت‌های خاصی که توسط پروبیوتیک‌ها تولید می‌شوند، مانند لاکتات و پراکسید هیدروژن، دارای خواص ضد میکروبی هستند که به حفظ سلامت سد روده کمک می‌کنند. بعنوان مثال، لاکتات می‌تواند با کاهش pH محیط روده، رشد باکتری‌های بیماری‌زا را مهار کند. در همین حال، پراکسید هیدروژن که توسط سویه‌های مختلف میکروبی تولید می‌شود، اثرات باکتری‌کشی مستقیمی علیه عوامل بیماری‌زا دارد و از یکپارچگی سد روده محافظت می‌کند.

انواع و مکانیسم‌های عملکرد متابولیت‌های پروبیوتیک در کودکان

متابولیت‌های پروبیوتیک، ترکیبات زیست‌فعال تولید شده توسط میکروارگانیسم‌های مفید، نقش مهمی در ارتقاء و حفظ سلامت کودکان دارند. درک انواع و مکانیسم‌های عملکرد این متابولیت‌های پروبیوتیک برای بهره‌برداری از پتانسیل درمانی کامل آنها ضروری است. این بخش به بررسی انواع مختلف متابولیت‌های پروبیوتیک می‌پردازد و مکانیسم‌های خاصی را که از طریق آنها اثرات ارتقاء دهنده سلامت خود را در کودکان اعمال می‌کنند، بررسی می‌کند.

ویتامین‌ها : باکتری‌های پروبیوتیک نقش حیاتی در سنتز ویتامین‌های ضروری دارند که به طور قابل توجهی بر سلامت کلی و رشد کودکان تأثیر می‌گذارند. این باکتری‌های مفید، به ویژه گونه‌های خاصی از باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) و بیفیدوباکتری‌ها، می‌توانند ویتامین‌های مختلفی را که برای فرآیندهای فیزیولوژیکی متعدد، مانند رشد، نمو و عملکرد سیستم ایمنی لازم است، تولید کنند. باکتری‌های پروبیوتیک به عنوان تولیدکننده چندین ویتامین B، از جمله B_1 ، B_2، B_3، B_5، B_6، B_7، B_9 و B_{12}شناخته شده‌اند. این ویتامین‌ها برای متابولیسم انرژی، سنتز DNA، تشکیل گلبول‌های قرمز و عملکرد صحیح سیستم عصبی حیاتی هستند. اطمینان از سطح کافی این ویتامین‌ها برای رشد و نمو کودکان بسیار مهم است، زیرا آنها از مسیرهای متابولیکی و فرآیندهای فیزیولوژیکی متعددی پشتیبانی می‌کنند. تحقیقات نشان داده است که سویه‌های خاص پروبیوتیک، مانند آنهایی که در جنس‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم قرار دارند، در تولید ویتامین‌های B بسیار مؤثر هستند. به عنوان مثال، *Lactobacillus fermentum*به عنوان یک تولیدکننده قوی فولات و ویتامین B_{12} شناسایی شده است و به سطح تولید تا ۸۰۱.۷۹ میکروگرم در میلی‌لیتر برای فولات دست یافته است.

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) : اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) مانند استات، پروپیونات و بوتیرات متابولیت‌های کلیدی هستند که نقش حیاتی در حمایت از سلامت روده در کودکان ایفا می‌کنند. SCFAها برای حفظ سلامت سیستم گوارش ضروری هستند. یکی از وظایف اصلی آنها تغذیه سلول‌های پوشاننده روده، معروف به کولونوسیت‌ها است که برای تشکیل یک سد قوی روده که از ورود مواد مضر به جریان خون جلوگیری می‌کند، بسیار مهم هستند. علاوه بر این، SCFAها برای توسعه، تنظیم و بلوغ سیستم ایمنی بدن حیاتی هستند. به طور قابل توجهی، بوتیرات، یک SCFA خاص، خواص ضد التهابی نشان داده است و به محافظت در برابر شرایطی مانند عفونت‌های دستگاه گوارش و بیماری التهابی روده کمک می‌کند. SCFAها همچنین با کاهش pHبه حفظ محیط بهینه روده کمک می‌کنند، که از رشد باکتری‌های مفید پشتیبانی می‌کند و در عین حال پاتوژن‌های روده را مهار می‌کند. علاوه بر این، این مولکول‌ها با افزایش تولید موسین‌ها، موادی که از پوشش روده محافظت می‌کنند و از چسبندگی و تهاجم عوامل بیماری‌زا جلوگیری می‌کنند، سد روده را تقویت

می‌کنند. هنگامی که کودکان غذاهای غنی از پروبیوتیک مصرف می‌کنند، این باکتری‌ها در روده تکثیر می‌شوند و با تخمیر فیبرهای غذایی موجود در میوه‌ها، سبزیجات و غلات کامل، SCFA تولید می‌کنند.

پپتیدهای ضد میکروبی : پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs) مولکول‌های کوچکی هستند که بعنوان آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی تولید شده توسط بدن و برخی باکتری‌های پروبیوتیک عمل می‌کنند. AMPs با تعدیل میکروبیوتای روده و ایجاد دفاع طبیعی در برابر عوامل بیماری‌زا، راهی امیدوارکننده برای افزایش سلامت کودک ارائه می‌دهند. نشان داده شده است که این مولکول‌های زیست‌فعال، که شامل باکتریوسین‌ها و سایر ضدمیکروب‌های مبتنی بر پپتید هستند، به طور انتخابی باکتری‌های مضر را مهار می‌کنند و در عین حال رشد میکروب‌های مفید را افزایش می‌دهند. علاوه بر این، برخلاف آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم، AMPها تمایل کمتری به ایجاد مقاومت دارند، که آنها را به جایگزینی ایمن‌تر برای مدیریت عفونت‌های کودکان و ارتقای سلامت کلی روده تبدیل می‌کند. اگرچه در حال حاضر شواهد مستقیم محدودی برای استفاده از پپتیدهای ضدمیکروبی مشتق‌شده از پروبیوتیک (AMPs) به طور خاص در سلامت کودکان وجود دارد. چندین تحقیقات پتانسیل آن‌ها را بعنوان عوامل درمانی جدید برای کودکان نشان می‌دهد. مطالعات گسترده، مزایای گسترده‌تر پپتیدهای ضدمیکروبی مشتق‌شده از پروبیوتیک را برای سلامت انسان، به ویژه خواص ضدمیکروبی، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و تنظیم‌کننده میکروبیوتای آنها نشان داده است. علاوه بر این، پپتیدهای ضدمیکروبی از منابع دیگر در مدیریت عفونت‌های کودکان مؤثر بوده‌اند و آزمایش‌های بالینی، پپتیدهای ضدمیکروبی کاتیونی را بعنوان جایگزین‌های امیدوارکننده برای درمان عفونت‌ها در نوزادان و کودکان، به ویژه در مواردی که شامل پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک هستند، برجسته کرده‌اند. تحقیقات بیشتر در مورد استفاده از پپتیدهای ضدمیکروبی مشتق‌شده از پروبیوتیک می‌تواند مسیرهای جدیدی را برای توسعه درمان‌های نوآورانه، ایمن و مؤثر برای مدیریت عفونت‌ها و افزایش نتایج سلامت در کودکان باز کند.

اگزوپلی‌ساکاریدها : EPSها پلیمرهای کربوهیدرات پیچیده‌ای هستند که توسط باکتری‌های پروبیوتیک مانند لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و استرپتوکوک در طی فرآیندهای متابولیک ترشح می‌شوند. از نظر ساختاری، اگزوپلی‌ساکاریدها از واحدهای تکرارشونده گلوکز، گالاکتوز، مانوز و رامنوز تشکیل شده‌اند که می‌توانند هوموپلی‌ساکاریدها یا هتروپلی‌ساکاریدها را تشکیل دهند که اغلب توسط پیوندهای گلیکوزیدی به هم متصل می‌شوند. این پلی‌ساکاریدها می‌توانند یا به صورت کووالانسی به سطح سلول متصل شوند و پلی‌ساکاریدهای کپسولی را تشکیل دهند، یا به محیط خارج سلولی ترشح شوند و منجر به تشکیل یک لایه مخاطی شوند. این شکل اخیر نقش مهمی در توسعه بیوفیلم‌های باکتریایی ایفا می‌کند. یکی از قابل توجه‌ترین آنها فعالیت بیفیدوژنیک آنهاست که به توانایی آنها در تحریک انتخابی رشد اعضای خاص میکروبیوتای روده نوزاد، به ویژه گونه‌های بیفیدوباکتریوم اشاره دارد. در نوزادان، بیفیدوباکتریوم معمولاً حدود ۹۰٪ از باکتری‌های روده را تشکیل می‌دهد. اثرات بیفیدوژنیک EPSها از ساختارهای کربوهیدراتی پیچیده آنها ناشی می‌شود که در دستگاه گوارش فوقانی در برابر هضم مقاوم هستند. پس از رسیدن به روده بزرگ، این EPSها به عنوان پری‌بیوتیک عمل می‌کنند. Lv و همکاران (۲۰۲۴) EPSها را از Bifidobacterium animalis subsp. Lactis SF (SF-EPS) از نمونه مدفوع یک نوزاد سالم

جدا و خالص‌سازی کردند و پتانسیل پروبیوتیکی آنها در شرایط آزمایشگاهی ارزیابی شد. SF-EPS با افزایش فراوانی نسبی Faecalibacterium، Anaerostipes و Bifidobacterium، میکروبیوتای روده را تنظیم کرد، در حالی که فراوانی Enterobacter و Klebsiella را کاهش داد. علاوه بر این، SF-EPS تولید SCFAها توسط میکروارگانیسم‌های روده را افزایش داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که SF-EPS می‌تواند به عنوان یک پری‌بیوتیک بالقوه برای استفاده در غذاهای فراسودمند عمل کند. اگزوپلی‌ساکاریدها همچنین فعالیت‌های بیولوژیکی قوی، از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، حذف رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو را نشان می‌دهند. محققان در سال ۲۰۲۴ پتانسیل آنتی‌اکسیدانی EPSهای، *Enterococcus faecium*را نشان دادند. این پتانسیل می‌تواند به دلیل قندهای مختلف و ترتیب آنها باشد که می‌توانند بر توانایی EPSها در تعامل با رادیکال‌های آزاد و خنثی‌سازی آنها تأثیر بگذارند. علاوه بر این، برخی مطالعات نشان داده‌اند که EPSهای حاصل از پروبیوتیک‌ها دارای خواص دیگری مانند فعالیت ضد توموری، فعالیت ضد باکتریایی، محافظت ضد ویروسی و پتانسیل تنظیم چربی هستند. EPSها همچنین چسبندگی و متعاقباً کلونیزاسیون میکروفلور را بر روی سلول‌های میزبان افزایش می‌دهند. به طور خلاصه، ترکیب فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف آنها، EPSها را به کاندیداهای نویدبخشی برای غذاهای فراسودمند و عوامل درمانی با هدف بهبود سلامت کودکان تبدیل می‌کند.

بخش‌های پس‌بیوتیک زیست‌فعال:

پس‌بیوتیک‌ها، که توسط انجمن علمی بین‌المللی پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها (ISAPP) بعنوان "میکروارگانیسم‌های بی‌جان و/یا اجزای آنها که برای میزبان فواید سلامتی دارند" تعریف می‌شوند، شامل سلول‌های میکروبی، متابولیت‌ها و فرآورده‌های جانبی تخمیر هستند. پس‌بیوتیک‌ها واسطه‌های کلیدی تعاملات میکروبیوتا-میزبان هستند. برخلاف پروبیوتیک‌ها که میکروارگانیسم‌های زنده هستند، پس‌بیوتیک‌ها حاوی باکتری‌های زنده نیستند، بلکه از فرآورده‌های جانبی مفیدی تشکیل شده‌اند که در طول چرخه زندگی میکروارگانیسم‌ها آزاد می‌شوند. پس‌بیوتیک‌ها را می‌توان بر اساس ترکیب آن‌ها، از جمله لیپیدها (بعنوان مثال، بوتیرات، پروپیونات)، پروتئین‌ها (بعنوان مثال، لاکتوسپین)، کربوهیدرات‌ها (بعنوان مثال، پلی‌ساکاریدها، اسیدهای تیکوئیک)، ویتامین‌ها، اسیدهای آلی (بعنوان مثال، اسید لاکتیک) و مولکول‌های پیچیده (بعنوان مثال، اسیدهای لیپوتیکوئیک) طبقه‌بندی کرد.

تحقیقات اخیر بطور فزاینده‌ای بر نقش شیر خشک‌های تخمیری و اجزای پس‌بیوتیک آنها در افزایش سلامت نوزادان، به ویژه در کاهش شدت بیماری‌های گوارشی و آلرژیک، متمرکز شده است. مطالعه‌ای در سال (۲۰۲۱) اثرات شیر خشک تخمیری (FF) حاوی *Bifidobacterium breve* C50 همراه با الیگوساکاریدهای پری‌بیوتیک را بر ترکیب میکروبیوتای روده و عملکرد ایمنی در نوزادان ترم سالم بررسی کرد. یافته‌ها نشان داد که این ترکیب منجر به ترکیب میکروبیوتای روده و فعالیت متابولیکی مشابه‌تر با نوزادان شیر مادرخوار می‌شود، با افزایش قابل توجه سطح IgA ترشحی (SIgA)، که پتانسیل آن را برای افزایش دفاع ایمنی اولیه برجسته می‌کند. در مقابل، مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۴ بر تأثیر شیر خشک تخمیری با همان باکتری پروبیوتیک بر بروز و شدت اسهال حاد در نوزادان سالم ۴ تا ۶ ماهه متمرکز شد. به طور خلاصه، پست‌بیوتیک‌ها طیف وسیعی از مزایای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و ضدالتهابی را ارائه می‌دهند که آنها را به عوامل درمانی

امیدوارکننده‌ای تبدیل می‌کند. توانایی آنها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، کاهش التهاب و پشتیبانی از سلامت کلی سیستم ایمنی، پتانسیل آنها را در مدیریت سلامت‌های مختلف برجسته می‌کند.

چالش‌های استفاده از مولکول‌های زیست‌فعال پروبیوتیک‌ها برای بیماری‌های کودکان

استفاده از پروبیوتیک‌ها در کودکان، به‌ویژه در آسیب‌پذیرترین افراد - مانند نوزادان نارس، افراد دارای نقص ایمنی یا افراد دارای بیماری‌های زمینه‌ای - هنوز به دلیل نگرانی‌های ایمنی محدود است. اگرچه بسیاری از مطالعات، ایمنی پروبیوتیک‌ها را تأیید می‌کنند، اما موارد جداگانه‌ای از سپسیس یا موکورمایکوز دستگاه گوارش مرتبط با محصولات پروبیوتیک آلوده وجود داشته است که نیاز به اقدامات کنترل کیفیت دقیق در طول تولید را برجسته می‌کند. علاوه بر این، خطر گزارش‌شده از کلونیزاسیون متقابل با سویه‌های پروبیوتیک در بخش‌های مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) نشان می‌دهد که علیرغم مزایای بالقوه پروبیوتیک‌ها، باید با احتیاط و با پشتیبانی ارزیابی‌های جامع ایمنی تجویز شوند. آژانس تحقیقات و کیفیت مراقبت‌های بهداشتی، ۶۲۲ مطالعه در مورد ایمنی پروبیوتیک‌ها را بررسی کرد و دریافت که اگرچه هیچ مدرکی مبنی بر افزایش خطر از کارآزمایی‌های تصادفی کنترل‌شده وجود ندارد، اما مقالات فاقد گزارش سیستماتیک در مورد عوارض جانبی هستند و ارزیابی خطرات نادر را با اطمینان دشوار می‌کنند. بنابراین، اجرای پروتکل‌های استاندارد برای نتایج ایمنی در کارآزمایی‌های بالینی، تضمین جمع‌آوری داده‌های جامع و شفاف، بسیار مهم است. دستورالعمل‌های پیشرفته، ارزیابی دقیق‌تری از مزایا/خطرات مرتبط با استفاده از پروبیوتیک‌ها را امکان‌پذیر کرده و از تصمیم‌گیری آگاهانه در هر دو زمینه تحقیق و عمل بالینی پشتیبانی می‌کنند.

تحقیقات انجام شده در مناطق جغرافیایی مختلف ممکن است به دلیل تغییرات در ژنتیک، رژیم غذایی، بهداشت و عوامل بیماری‌زای روده‌ای بومی قابل تعمیم نباشند. بررسی‌های سیستماتیک تاکنون به دلیل تناقض در نتایج و عدم وجود پروتکل‌های استاندارد در مورد گونه‌ها، دوز و مدت زمان تجویز، نتوانسته‌اند سویه‌های خاصی را توصیه کنند. تنوع در طرح‌های مطالعاتی، از جمله تفاوت در گونه‌های پروبیوتیک، دوزها و مدت زمان درمان، منجر به نتایج متناقض شده و مانع از تدوین دستورالعمل‌های واضح شده است. علاوه بر این، فقدان پروتکل‌های استاندارد و چارچوب‌های نظارتی، تأیید و پذیرش پروبیوتیک‌ها برای استفاده در کودکان را پیچیده می‌کند. برای غلبه بر این موانع، آزمایش‌های تصادفی کنترل‌شده (RCTs) و متاآنالیزهای با طراحی بهتر برای ایجاد دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد برای استفاده از پروبیوتیک در کودکان مورد نیاز است. کارآزمایی‌های بالینی در جمعیت کودکان، چالش‌های اخلاقی اضافی و رعایت مقررات ویژه‌ای را به همراه دارد. علاوه بر این، تفاوت در رژیم غذایی، ژنتیک و عوامل محیطی در جمعیت‌های مختلف، تعمیم یافته‌های تحقیق را محدود می‌کند. سازمان‌های نظارتی باید چارچوب‌هایی را توسعه دهند که نوآوری را ارتقا دهند و در عین حال ایمنی و اثربخشی را تضمین کنند و استانداردسازی جهانی را در تحقیقات و کاربردهای پروبیوتیک تسهیل کنند.

یک محدودیت قابل توجه در بسیاری از مطالعات، تعامل کمتر بررسی شده بین گونه‌های مختلف پروبیوتیک است که ممکن است به صورت هم‌افزایی عمل کنند. اکثر تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی بر روی سویه‌های جدا شده تمرکز دارند و از تعاملات پیچیده در کل میکروبیوتای روده غافل می‌شوند. میکروبیوم روده یک اکوسیستم منحصر به فرد برای هر فرد است که میکروارگانیسم‌های متنوعی را در خود جای داده است. تعاملات بین گونه‌های مختلف پروبیوتیک می‌تواند از طریق مکانیسم‌های هم‌افزایی، اثربخشی درمانی را افزایش دهد. تحقیقات فعلی در درجه اول بر پروبیوتیک‌های فردی تأکید دارد، اما پتانسیل هم‌افزایی چند سویه‌ای، تحقیقات بیشتر را می‌طلبد. ترکیب سویه‌ها با نقش‌های مکمل، مانند سویه‌ای که یکپارچگی سد روده را تقویت می‌کند و سویه‌ای که پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کند، می‌تواند استراتژی‌های درمانی را برای شرایط پیچیده کودکان مانند بیماری التهابی روده (IBD) و آلرژی‌ها بهبود بخشد. با این حال، مطالعه این تعاملات نیاز به تحقیقات طولانی مدت برای پیمایش پیچیدگی‌های میکروبیوم دارد.

علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها به صورت جداگانه عمل نمی‌کنند. معرفی آنها می‌تواند جامعه میکروبی بومی را تغییر دهد و اثرات مثبت و منفی ایجاد کند. درک این پویایی‌ها برای توسعه درمان‌های پروبیوتیکی مؤثر و شخصی‌سازی‌شده بسیار مهم است. سازمان‌های نظارتی باید چارچوب‌هایی را ترویج دهند که نوآوری را تقویت کرده و در عین حال ایمنی و اثربخشی را در تحقیقات پروبیوتیک تضمین کنند.

چشم‌اندازها و فرصت‌های آینده

ادغام موفقیت‌آمیز مولکول‌های زیست‌فعال مشتق‌شده از پروبیوتیک در جمعیت کودکان نیز فرصتی برای افزایش گزینه‌های درمانی و بهبود بالقوه نتایج است. با پرداختن به چالش‌های مورد بحث قبلی، می‌توانیم گام‌های قابل توجهی به سمت درمان‌های مبتنی بر پروبیوتیک ایمن‌تر، مؤثرتر و بطور گسترده پذیرفته‌شده برای جمعیت کودکان برداریم. وضعیت فعلی آزمایش‌های بالینی با پروبیوتیک‌ها در جمعیت کودکان، علاقه روزافزون به این حوزه را نشان می‌دهد، در حالیکه کاهش تعداد انتشارات ممکن است نشان‌دهنده معیارهای بررسی قوی‌تر برای داده‌های موجود باشد. تخصیص منابع در آینده، تیم‌های

چندرشته‌ای و همکاری فعال برای تقویت تحقیقات بالینی جهت پاسخ به سوالات مرتبط و مهم ضروری است.

داده‌های فعلی موجود و تنوع آنها فرصتی را برای تقویت همکاری‌های گسترده‌تر و جهانی بین ارائه دهندگان خدمات درمانی، مؤسسات آنها، سازمان‌های پژوهش‌محور، دانشگاه‌ها و صنعت فراهم می‌کند. بنابراین، ایجاد شواهد قوی‌تر برای استفاده از پروبیوتیک‌ها در کودکان باید یک ضرورت باشد. تدوین دستورالعمل‌های به‌روز شده (بر اساس شواهد) که تفاوت‌های منطقه‌ای در رژیم غذایی، ژنتیک و عوامل محیطی را در نظر می‌گیرند، درمان‌های شخصی‌سازی شده را بیشتر تسهیل خواهد کرد.

تحقیقات کودکان، علیرغم چالش‌های اخلاقی‌اش، فرصت‌های منحصر به فردی را ارائه می‌دهد که می‌توان با توسعه چارچوب‌های نوآورانه‌ای که بین حفاظت از بیمار و پیشرفت پزشکی تعادل برقرار می‌کنند، به آنها پرداخت. سازمان‌های نظارتی می‌توانند استانداردهای اخلاقی بین‌المللی را برای آزمایش‌های پروبیوتیک، از جمله رضایت آگاهانه و بررسی‌های اخلاقی مستقل، تعیین کنند. اشتراک‌گذاری شفاف داده‌ها و همکاری بین‌المللی می‌تواند اعتماد ایجاد کند و انتقال از تحقیق به عمل بالینی را تسریع بخشد.

ارتقاء سواد در علوم پایه (به عنوان مثال، بیوشیمی و میکروبیولوژی) در بین متخصصان مراقبت‌های بهداشتی از طریق کارگاه‌های بین رشته‌ای، سمینارها و برنامه‌های درسی به‌روز شده، نوآوری و تصمیم‌گیری آگاهانه را تقویت می‌کند. ادغام علم پروبیوتیک در آموزش پزشکی و ارائه توسعه حرفه‌ای مداوم ممکن است منجر به کشف سویه‌های جدید پروبیوتیک یا ترکیبات زیست فعال با مزایای منحصر به فرد برای کودکان شود و در نتیجه عمل بالینی و تحقیقات را افزایش دهد.

نوآوری‌های اخیر در پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌های غیرلبنی

الناز مظفری [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

منابع غیرلبنی پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها عملکردهای فیزیولوژیکی مختلفی را در پیشگیری و مدیریت اختلالات متابولیک مزمن ایفا می‌کنند، بنابراین مواد مغذی بعنوان یک صنعت بالقوه پدیدار شده‌اند. استخراج پری‌بیوتیک‌ها از منابع غیرلبنی مقرون به صرفه و به راحتی قابل اجرا است. ضایعات حاصل از فرآوری مواد غذایی، از جمله پوست میوه‌ها، می‌توانند بعنوان منبع امیدوارکننده‌ای از پری‌بیوتیک‌ها مورد استفاده قرار گیرند و برای مصرف انسان "به طور کلی ایمن" شناخته شوند. پری‌بیوتیک‌های حاصل از منابع غیرلبنی تأثیر قابل توجهی بر میکروبیوتای روده دارند و جمعیت باکتری‌های بیماری‌زا را کاهش می‌دهند. به طور مشابه، پروبیوتیک‌های نسل بعدی نیز می‌توانند از منابع غیرلبنی جدا شوند. این منابع پتانسیل قابل توجهی دارند و می‌توانند سویه‌های جدیدی از پروبیوتیک‌ها را ایجاد کنند که می‌توانند جایگزین منابع لبنی شوند. چنین سویه‌هایی که از منابع غیرلبنی جدا می‌شوند، خواص پروبیوتیکی خوبی دارند و می‌توانند به عنوان درمانی مورد استفاده قرار گیرند. این بررسی به بررسی منابع غیرلبنی بالقوه پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها، توصیف آنها و پتانسیل فیزیولوژیکی قابل توجه آنها خواهد پرداخت.

کلمات کلیدی: غیرلبنی، سین‌بیوتیک‌ها، سویه‌های باکتریایی

مقدمه

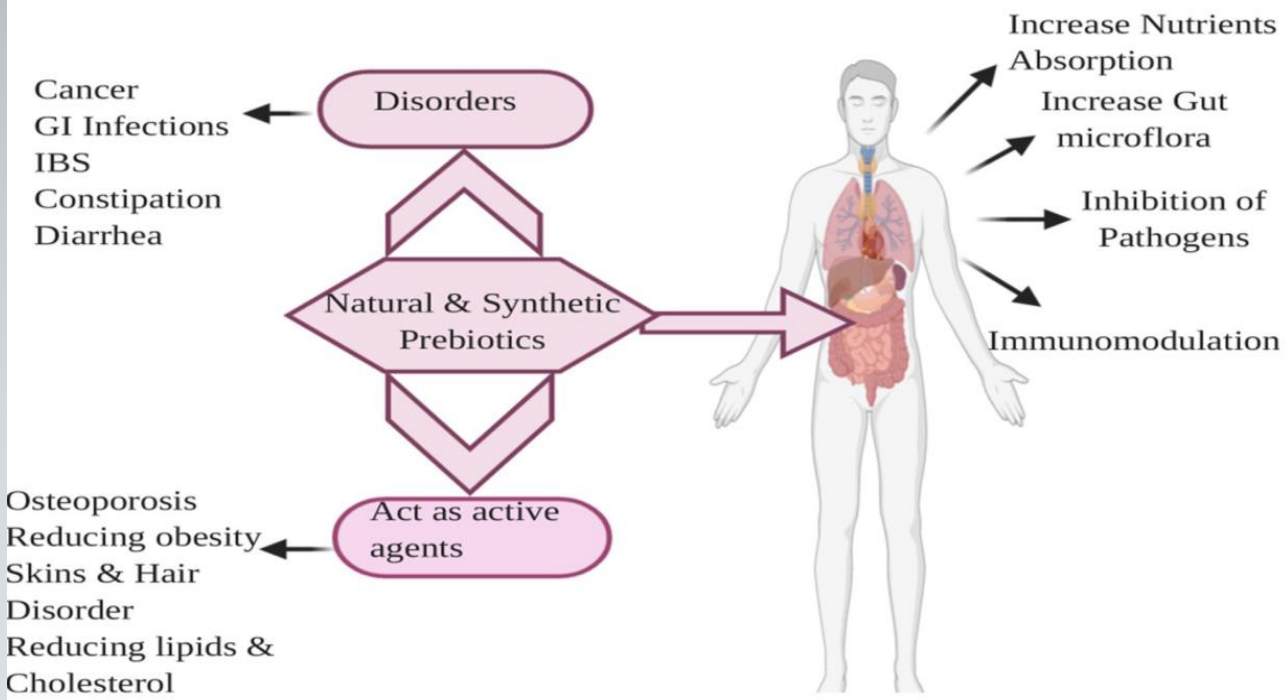
پری‌بیوتیک‌ها اجزای غذایی غیرقابل هضم (مانند اینولین و فروکتوالیگوساکاریدها) هستند که اثرات بالقوه‌ای بر سلامت میزبان دارند، به ویژه افزایش رشد باکتری‌های خاص (بیفیدوباکتری‌ها) در دستگاه گوارش (GI) منجر می‌گردند.

پری‌بیوتیک‌ها و فیبرهای رژیمی اصطلاحات قابل تعویضی هستند که برای آن دسته از اجزای غذایی استفاده می‌شوند که در دستگاه گوارش هضم نمی‌شوند. پری‌بیوتیک‌ها به عنوان دی‌ساکاریدها، الیگوساکاریدها و پلی‌ساکاریدها گروه‌بندی می‌شوند. محصولات فروکتوالیگوساکارید، از جمله اینولین و الیگوفروکتوز، پری‌بیوتیک‌های قوی هستند. مطالعات مختلف درون‌کشتگاهی درون‌تنی و برون‌تنی نشان می‌دهند که الیگوساکاریدها گزینه‌های پری‌بیوتیک امیدوارکننده‌ای هستند که شامل گالاکتوالیگوساکارید، ترانس-گالاکتوالیگوساکارید، زایلوالیگوساکارید، فروکتوالیگوساکارید، الیگوساکاریدها سویا و مالتوالیگوساکارید می‌شوند. پس پری‌بیوتیک‌ها را بعنوان ترکیباتی که فقط تا حدی در دستگاه گوارش هضم می‌شوند یا هضم نمی‌شوند، روده کوچک آنها را جذب نمی‌کند، باکتری‌های موجود در حفره دهان آنها را به طور ضعیف تخمیر می‌کنند، طبقه‌بندی می‌گردند. آنها به خوبی توسط میکروفلور مفید روده تخمیر می‌شوند، یا پاتوژن‌های بالقوه روده آنها را به طور ضعیفی تخمیر می‌کنند.

بطور معمول، ماست و محصولات لبنی منابع ارزشمندی از پروبیوتیک‌ها محسوب می‌شوند. اگرچه، غذاهای غیرلبنی منابع جایگزین پروبیوتیک‌ها هستند و دارای ویژگی‌های بالقوه پروبیوتیکی می‌باشند. میوه‌ها و سبزیجات فاقد لاکتوز، آلرژن‌ها و کلسترول هستند که تأثیر نامطلوبی بر گروهی از افراد با محدودیت غذایی دارند. میوه‌ها و سبزیجات دارای مواد شیمیایی گیاهی و قند هستند که از رشد پروبیوتیک‌ها پشتیبانی می‌کنند. پس از فرآوری میوه، حدود ۷۰٪ از وزن آن شامل پوست میوه است و دانه‌ها بعنوان ضایعات باقی می‌مانند، اما پوست میوه‌ها علاوه بر پروتئین‌ها، ویتامین‌ها، ترکیبات فنولی و مواد معدنی، مقدار زیادی فروکتوالیگوساکارید، پکتین و فیبر رژیمی نامحلول دارند. مواد زائد گیاهی دارای ترکیبات ارزشمندی مانند دی‌ساکاریدها، الیگوساکاریدها و الیگوساکاریدها غیرقابل هضم هستند که در حال حاضر به دلیل عدم هضم در روده بزرگ بعنوان پری‌بیوتیک طبقه‌بندی می‌شوند و بیشتر توسط باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) و بیفیدوباکتری‌ها تخمیر می‌شوند و بنابراین باعث افزایش سلامتی می‌شوند. این بررسی با هدف برجسته کردن منابع بالقوه غیرلبنی پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها که طبیعی، ارزان و عموماً ایمن شناخته می‌شوند، تهیه شده است. همچنین غذاهای غیرلبنی، جایگزین‌های غذاهای لبنی، از جمله میوه‌ها، سبزیجات، غلات و غیره را برای هر دو پتانسیل پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها برجسته می‌کند.

نیاز به پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها

محصولات لبنی-پروبیوتیکی دارای برخی خطرات بالقوه برای سلامتی ، از جمله عدم تحمل لاکتوز، آلرژی به پروتئین شیر و سطح بالای چربی/کلسترول هستند. با این حال، عدم تحمل لاکتوز مشکل اصلی سلامتی پروبیوتیک‌های لبنی است. عدم تحمل لاکتوز با ناتوانی در تجزیه لاکتوز به گلوکز و گالاکتوز به دلیل سطح پایین آنزیم لاکتاز مرتبط است. ایجاد محصولات غذایی پروبیوتیک بدون لبنیات امکان‌پذیر است و به افراد مبتلا به عدم تحمل یا آلرژی به اجزای شیر امکان می‌دهد تا میکروب‌های سالم را مصرف کنند. غذاهای پروبیوتیک جایگزین غیرلبنی متعددی برای کاهش معایب غذاهای لبنی توسعه یافته‌اند. جایگزین‌هایی برای محصولات پروبیوتیک مبتنی



شکل ۱- فواید فیزیولوژیکی پری‌بیوتیک‌ها در درمان اختلالات مختلف با عمل به عنوان یک جزء زیست‌فعال و تنظیم سلامت انسان

بر لبنیات هنوز در دست تحقیق هستند و مصرف‌کنندگان ممکن است محصولات پروبیوتیک غیرلبنی را ترجیح دهند، به ویژه آنهاییکه از میوه و/یا سبزیجات بعنوان ماده اولیه اصلی استفاده می‌کنند. پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌های مبتنی بر میوه و سبزیجات، غلات و سویا در بین غذاهای غیرلبنی محبوبیت بیشتری پیدا می‌کنند. میوه‌ها، سبزیجات و غلات منابع طبیعی پری‌بیوتیک‌ها هستند. آنها تنها منبع انرژی نیستند، بلکه سلامت و تندرستی را نیز برای مصرف‌کنندگان فراهم می‌کنند. آن‌ها برای کاهش وقوع و فراوانی اسهال و درمان التهاب و سایر اختلالات روده مفید هستند. پری‌بیوتیک‌ها همچنین جذب و فراهمی زیستی مواد معدنی را افزایش می‌دهند، همچنین خطر بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهند و اشتها و کاهش وزن را کنترل می‌کنند. پری‌بیوتیک‌ها تأثیر مستقیم، غیرمستقیم یا جمعی بر سیستم ایمنی دارند، همچنین میکروبیوتای روده را افزایش داده و جمعیت پاتوژن‌ها را کاهش می‌دهند (شکل ۱).

پتانسیل پری‌بیوتیک محصولات غیرلبنی

انبه: آبمیوه‌ها و کنسانتره‌های انبه محصولات صنعتی انبه هستند که با فنول‌ها و فیبرهای رژیمی غنی شده‌اند. تقریباً ۵۰ تا ۵۵ درصد از میوه بعنوان محصولات جانبی، از جمله دانه‌ها، پوست و خمیر، هدر می‌رود. پوست انبه حاوی حدود ۴۰ درصد فیبرهای رژیمی است و پتانسیل پری‌بیوتیک دارد. پوست انبه پتانسیل افزایش رشد بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس را دارد. مواد غیرقابل هضم پوست انبه پتانسیل استفاده بعنوان پری‌بیوتیک را دارند. پوست انبه در کفیر استفاده می‌شود و رشد سه برابری LAB را افزایش می‌دهد. پالپ انبه با افزایش تعداد کل باکتری‌ها، لاکتوباسیل‌ها و

بیفیدوباکتری‌ها در ماست پروبیوتیک طعم‌دار، اثرات پری‌بیوتیک بالقوه‌ای دارد. پوست انبه با مواد مغذی و ترکیباتی با ارزش غذایی دارویی غنی شده است که خواص ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و پری‌بیوتیکی دارند. رشد پروبیوتیک‌ها را می‌توان با استفاده از ارقام انتخابی انبه که دارای خواص پری‌بیوتیک و آنتی‌اکسیدانی برتر هستند، افزایش داد. تحقیقات بیشتر برای ارزیابی اثرات سلامتی انبه یا محصولات آنها، که ممکن است خواص فنلی یا اثراتی بر میکروبیوتای روده داشته باشند، امیدوارکننده خواهد بود.

موز: پوست موز همچنین منبع خوبی از فروکتوالیگوساکارید (FOS) است و بطور کلی بعنوان وضعیت ایمن (GRAS) شناخته می‌شود که می‌توان آن را از پوست موز بدست آورد. موز منبعی از پری‌بیوتیک و الیگوساکارید است که رشد *Lactobacillus paracasei*را تقویت می‌کند. موز دارای ترکیباتی بعنوان مثال، FOS و اینولین است که بعنوان پری‌بیوتیک طبقه‌بندی می‌شوند. بنابراین، پالپ موز سبز پتانسیل پری‌بیوتیک را بدون تأثیر بر خواص فیزیکوشیمیایی و حسی آن نشان داده است.

پرتقال: ضایعات پوست پرتقال از طریق تیمار هیدروترمال، الیگوساکاریدهای پکتین (POS) تولید می‌کنند که رشد لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتری‌ها را تقویت می‌کند. POS پری‌بیوتیک بعنوان یک ماده غذایی کاربردی ظهور کرده است که با هیدرولیز کردن ضایعات کشاورزی غنی از پکتین برای دپلیمریزاسیون جزئی آنها تولید می‌شود. ضایعات میوه حاوی اجزای مهمی هستند، عمدتاً پکتین که رشد باکتری‌های اسید لاکتیک را افزایش می‌دهد و پتانسیل پری‌بیوتیکی آن را اثبات می‌کند. پوست میوه‌های مرکبات برای استخراج پکتین استفاده می‌شوند. POS به طور قابل توجهی *Lactobacillus fermentum* را در مقایسه با شکر افزایش می‌دهد و پتانسیل پروبیوتیکی بالایی را اعمال می‌کند.

کدو: سبزیجات منبع غنی از فیبرهای غذایی محلول و نامحلول هستند. سبزیجات خانواده کدو دارای پتانسیل پری‌بیوتیک هستند. پنج سبزی از خانواده کدو، *Trichosanthes anguina*، *Benincasa hispida*، *Momordica charantia* و *Lagenaria siceraria* با *Escherichia coli*، *Bifidobacterium breve*، *Lactobacillus fermentum* و *Clostridium acetobutilicum* *spp.*مخلوط شدند. در طول تخمیر آزمایشگاهی، هر پنج سبزی خانواده کدو، اسید چرب زنجیره کوتاه (SCFA) تولید می‌کنند. در میان پنج سبزی کدو، B. hispida بالاترین SCFA را تولید می‌کند. بنابراین، سبزیجات خانواده کدو دارای توانایی پری‌بیوتیک هستند.

سیب‌زمینی شیرین: سیب‌زمینی شیرین دارای پتانسیل پری‌بیوتیکی است که رشد میکروبیوتای روده از جنس بیفیدوباکتریوم را تقویت می‌کند. همچنین باعث تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFA) می‌شود که برای سلامت روده انسان امیدوارکننده است [۵۸]. آرد ریشه سیب‌زمینی شیرین با پوست سفید و بنفش، رشد پروبیوتیک‌ها را با افزایش فعالیت‌های متابولیکی (افزایش اسیدهای استیک، فرمیک، لاکتیک، مالیک، سوکسینیک و تارتاریک و کاهش فروکتوز، گلوکز و مالتوز) افزایش داد.

هویج: از آنجا که هویج هضم آسانی دارد و در هر ۱۰۰ گرم از اجزای خوراکی آن، انرژی کمی دارد، برای نوزادان، سالمندان و کسانی که سعی در کاهش وزن دارند بسیار مفید است. کاروتنوئیدها، نوعی آنتی‌اکسیدان لیپوفیلیک، و آنتی‌اکسیدان‌های هیدروفیل هر دو در هویج (ترکیبات فنولی) فراوان هستند. یک پلی‌ساکارید پکتیک مشتق‌شده از هویج، معروف به cRG-I، که با رامنوگالاکتورونان-(RG-I) I تکمیل شده است، به طور قابل توجهی میزان

Bifidobacterium longum را افزایش داد. cRG-I که از طریق فناوری SHIME® (شبیه‌ساز اکوسیستم میکروبی روده انسان) تجویز می‌شود، افزایش قابل توجهی در *Bacteroides dorei* نشان داده است. آب هویج، چه بصورت خالص و چه غلیظ، که توسط *Lactobacillus gasseri DSM 20,604* تخمیر می‌شود، یک نوشیدنی غنی از مواد مغذی با کالری کمتر، افزایش غلظت کاروتنوئید و پتانسیل پری‌بیوتیک ایجاد می‌کند.

غلات: غلات بعنوان گروه جدید از پری‌بیوتیک‌ها شناخته می‌شوند. بیشتر محصولات لبنی، سبزیجات و میوه‌ها دارای پتانسیل پری‌بیوتیک هستند و بعنوان حامل‌های پری‌بیوتیک استفاده می‌شوند. غلات مختلف مانند گندم، ذرت، جو، جو دوسر و برنج می‌توانند برای توسعه پری‌بیوتیک‌ها استفاده شوند. غلات منبع امیدوارکننده‌ای از پری‌بیوتیک‌های بالقوه هستند زیرا غلات با نشاسته مقاوم، فیبرهای محلول و نامحلول، فروکتوالیگوساکارید (FOS) و گالاکتوالیگوساکارید غنی شده‌اند. سبوس گندم بدون لیگنین (DWB) دارای خواص پری‌بیوتیک است و در آب انار تخمیر شده استفاده می‌شود. *Lactobacillus plantarum* ATCC 14917 بعنوان یک سویه پروبیوتیک استفاده شد. DWB از سلول‌های پروبیوتیک محافظت می‌کند. آب انار سین‌بیوتیک ارزیابی حسی خوبی از آب انار عملکردی ارائه می‌دهد. همی‌سلولزها دارای ترکیبات مهمی مانند آرابینوزایلان‌ها هستند. آن‌ها در آندوسپرم و پوشش بیرونی دانه‌های غلات، از جمله گندم، ذرت، چاودار، جو دوسر، برنج و جو یافت می‌شوند. هیدرولیز آنزیمی آرابینوزایلان‌ها، الیگوساکاریدهای آرابینوزایلان را تولید می‌کند که دارای پتانسیل پری‌بیوتیکی، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و خواص تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند. پپتید آرابینوگالاکتان (AGP) موجود در گندم، پتانسیل پری‌بیوتیکی از خود نشان داده است. مطالعه آزمایشگاهی نشان داده است که AGP دارای اثر پری‌بیوتیکی بالقوه‌ای بر روی جنس‌های یوباکتریوم و بیفیدوباکتریوم است.

پتانسیل فیزیولوژیکی پروبیوتیک‌ها

نتایج آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها دارای مزایای بالقوه‌ای برای سلامتی در انسان هستند (جدول ۱). در دوران مدرن، پروبیوتیک‌ها بعنوان نقش کلیدی در ارتقای سلامت روده و تقویت سیستم ایمنی بدن، توجه عموم را به خود جلب کرده‌اند. همه سویه‌های پروبیوتیک دارای خواص ژنومی و میکروبیولوژیکی خاصی هستند که بر سلامت روده انسان تأثیر می‌گذارند. علاقه قابل توجه مشتریان به پروبیوتیک‌های غیرلبنی به دلیل گرایش به گیاهخواری و عدم تحمل لاکتوز ایجاد شده است. پروبیوتیک‌های بدست آمده از سبزیجات و میوه‌ها ممکن است به دلیل عاری بودن از آلرژن‌ها، کلسترول و دی‌ساکارید مناسب‌تر در نظر گرفته شوند. با این حال، تمام محصولات غذایی حاوی سویه‌های پروبیوتیک بالقوه باید دستورالعمل‌های تعیین‌شده توسط FAO/WHO را رعایت کنند. این دستورالعمل‌ها برای محصولات تجاری به عنوان مکمل سویه‌های پروبیوتیک است: باید از غربالگری تا جداسازی ایمن باشد، شناسایی صحیح داشته باشد و حساسیت ضدمیکروبی داشته باشد؛ باید در محیط دستگاه گوارش پایدار باشد و ویژگی‌های چسبندگی اپیتلیال روده را حفظ کند؛ باید اسید لاکتیک تولید کند و پتانسیل مهاری در برابر عوامل بیماری‌زا داشته باشد؛ باید خاصیت کاهش سطح کلسترول و افزایش ایمنی را داشته باشد؛ و باید خواص ضد سرطان‌زایی و ضد جهش‌زایی داشته باشد. پروبیوتیک‌های LAB فعالیت‌های ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد پوکی استخوان و عدم تحمل لاکتوز را نشان می‌دهند. LAB همچنین می‌تواند وزن، سطح کلسترول تام و گلوکز سرم را کاهش دهد. میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک طیف وسیعی

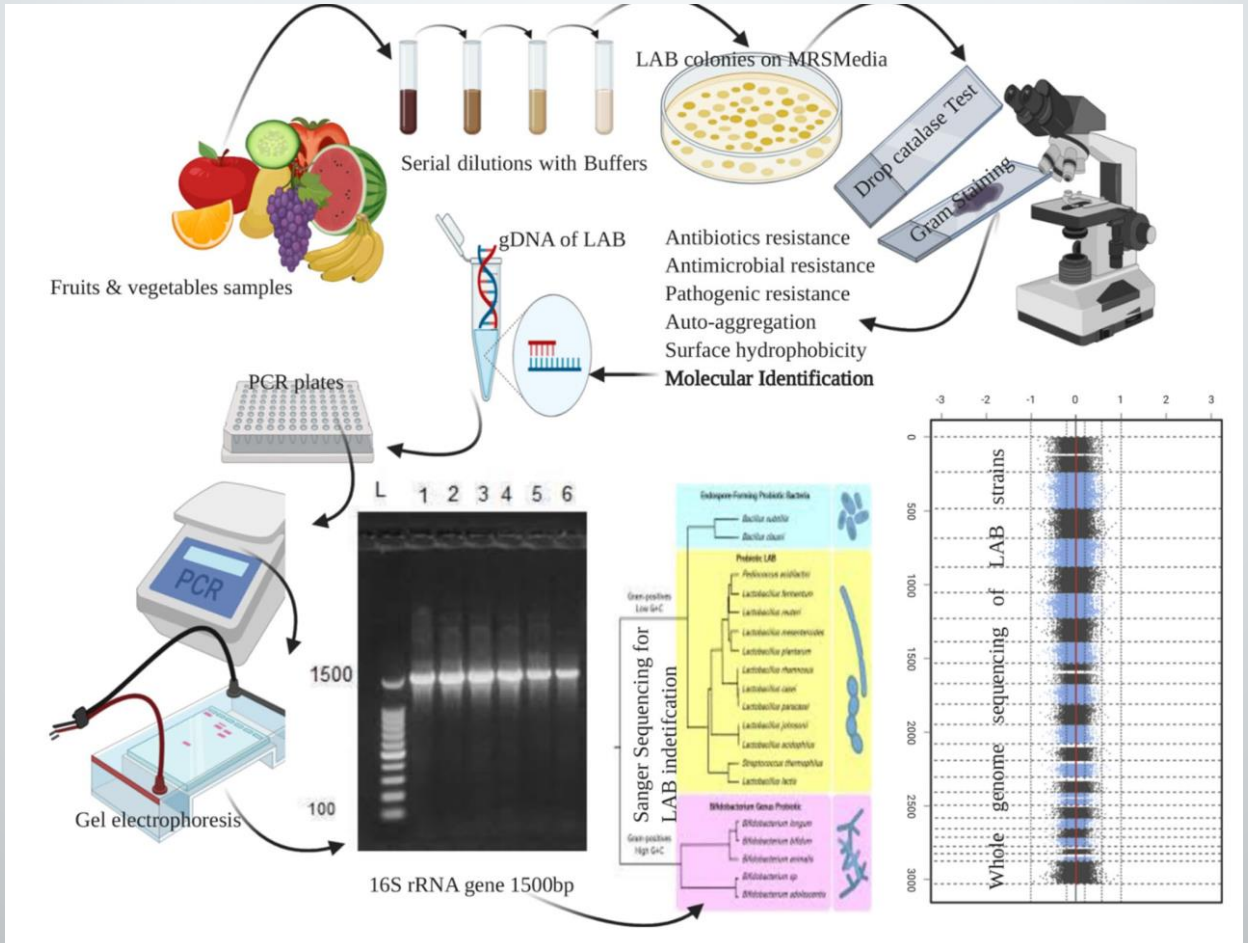
جدول ۱- میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک و تأثیر آن‌ها بر سلامت انسان

بیماری	سویه	تاثیر بر سلامت
سرطان	Lactobacillus casei Shirota, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium sp., and Propionibacterium spp.	مواد سرطان‌زای بلعیده شده را سم‌زدایی می‌کند
درمان آنتی‌بیوتیکی	Lactobacillus plantram, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus brevis, Lactobacillus johnsonii, and Enterococcus mundtii	کاهش اثر آنتی‌بیوتیک‌ها بر فلور باکتریایی معمولی
بیماری التهابی روده	Lactobacillus plantram, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, and Streptococcus salivarius subsp. thermophiles	کاهش بیماری‌های التهابی
اسهال	Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis, and Bifidobacterium bifidum	تاثیر بر جمعیت باکتری‌های بیماری‌زا موجود روی سلول‌های اپیتلیال
عفونت دستگاه ادراری	Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, and Lactobacillus reuteri	کاهش بیماری دستگاه ادراری

از مواد مهارکننده مانند باکتریوسین‌ها، پراکسید و اسیدهای آلی را تولید می‌کنند. این ترکیبات برای مهار جمعیت میکروبی نامطلوب در دستگاه گوارش مفید هستند. پروبیوتیک‌ها می‌توانند ایمنی را برای مقابله با بیماری‌های روده‌ای فراهم کنند.

انتخاب و توصیف پروبیوتیک‌ها

جداسازی سویه‌های بالقوه پروبیوتیک همواره مورد توجه متخصصان فناوری مواد غذایی و همچنین داروسازان بوده است. منابع متنوعی برای جداسازی باکتری‌های اسید لاکتیک توجه محققان را به خود جلب کرده است. باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) بطور گسترده، میله‌ای یا کوکسی‌های غیر اسپورزا، کاتالاز منفی، بی‌هوازی و گرم مثبت هستند که با تخمیر کربوهیدرات با سایر ترکیبات زیست فعال، از جمله اسید آلی و باکتریوسین‌ها، اسید لاکتیک تولید می‌کنند. پروبیوتیک‌ها به افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها، پروتئین‌های زیست فعال و اگزوپلی‌ساکاریدها، تعدیل استرس اکسیداتیو و محافظت از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو کمک می‌کنند. باکتری‌های اسید لاکتیک را نمی‌توان نه تنها از مدفوع و روده حیوانات، شیر مادر، ماهی، میگو، شیر و فرآورده‌های لبنی جدا کرد، بلکه از منابع غیرلبنی، از جمله میوه‌ها، سبزیجات، پسماندهای صنعتی روغن، ترشی‌ها، فرآورده‌های گوشتی تخمیر شده و غلات نیز می‌توان آنها را جدا کرد (شکل ۲). یک باکتری پروبیوتیک مؤثر باید دارای ویژگی‌هایی مانند زنده ماندن در دستگاه گوارش با pH پایین، توانایی چسبندگی با سلول‌های اپیتلیال روده، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فعالیت ضد میکروبی باشد.



شکل۲- طرح شماتیک فرآیند جداسازی و شناسایی پروبیوتیک‌های غیرلبنی

توصیه می‌شود برای بدست آوردن مزایای سلامتی مورد نظر، ۱۰^{۶} تا ۱۰^{۷} واحد تشکیل کلنی در میلی‌لیتر پروبیوتیک مصرف شود. ویژگی‌های پروبیوتیکی مختلفی وجود دارد که یک سویه LAB باید در طول فرآیند غربالگری از آن‌ها عبور کند، از جمله محیط شبیه‌سازی شده معده (تحمل اسید و صفرا)، آنتی‌بیوتیک‌ها، ضدمیکروبی، ضدباکتریایی، خود تجمعی و تجمعی، آبگریزی سطحی و ارزیابی ایمنی است.

پتانسیل پروبیوتیکی محصولات غیرلبنی

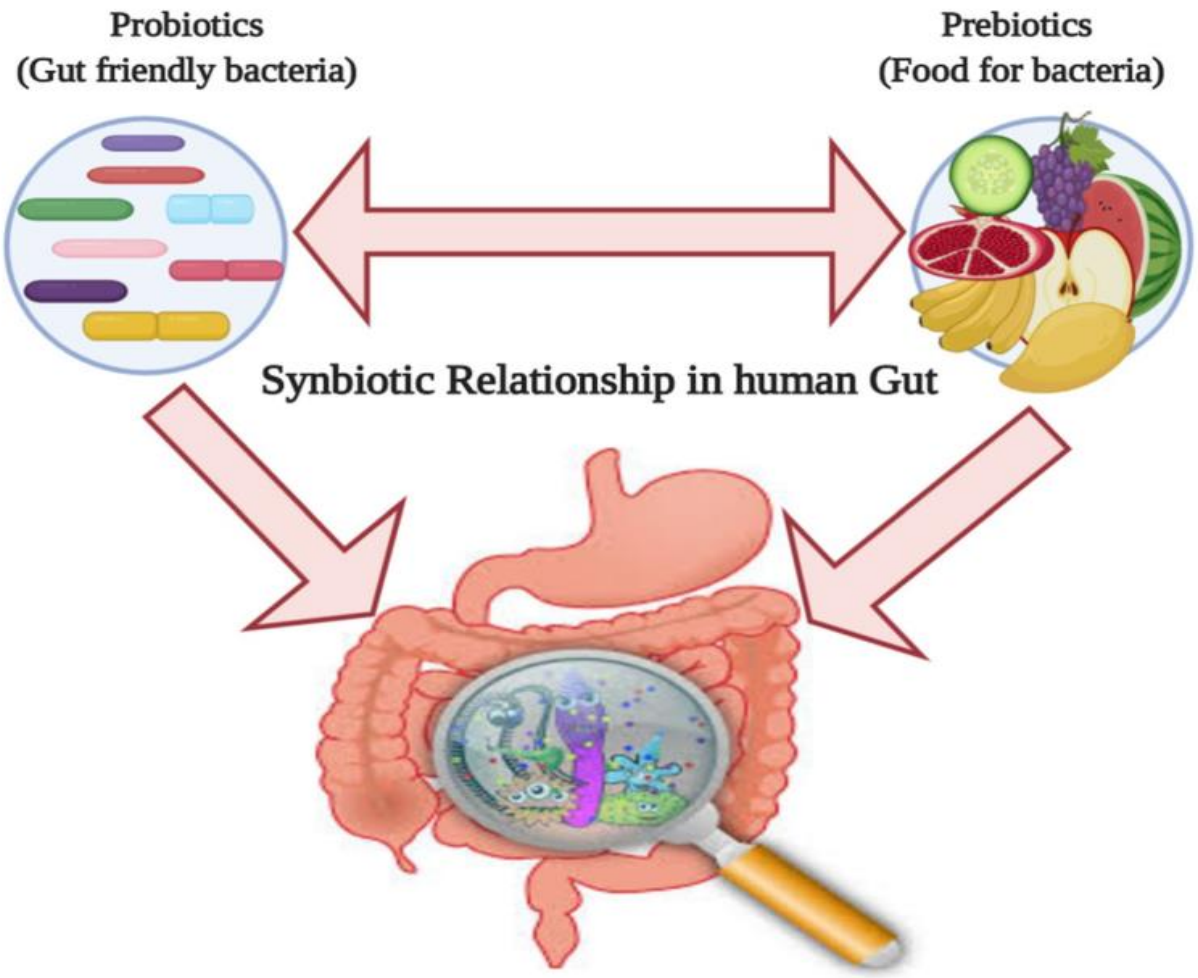
میوه‌ها و سبزیجات منابع عالی مواد مغذی و قند هستند. این ترکیبات برای رشد پروبیوتیک‌ها قابل توجه در نظر گرفته شده‌اند و فرم ترکیبی آنها عبور سریعی را در شرایط سخت اسیدی معده فراهم می‌کند. از آنجاییکه میوه‌ها و سبزیجات کلسترول، لاکتوز و سایر آلرژن‌های ذاتی که برای گروه خاصی از افراد مضر هستند را ندارند. سبزیجات منبع خوبی از مواد معدنی، قندها، ویتامین‌ها و سایر ترکیبات مفید برای سلامتی محسوب می‌شوند. گوجه فرنگی، زنجبیل، ریشه هویج، کلم، پیاز و بادام زمینی برای جداسازی پروبیوتیک‌ها استفاده می‌شوند. باکتری‌های اسید لاکتیک مانند *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* و *Bifidobacterium longum* بیشتر برای غذاهای پروبیوتیکی بر پایه سبزیجات و میوه استفاده می‌شوند. اکثر این سویه‌ها دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی، توانایی مهار رادیکال هیدروکسیل، توانایی مهار آنیون سوپراکسید، توانایی پراکسیداسیون لیپید پلاسما و اسید لینولئیک هستند. میوه‌ها و سبزیجات برای جداسازی باکتری‌های اسید لاکتیک *Lactobacillus pentosus* توسط جدا می‌شوند و *Lactobacillus fermentum* با استفاده از rDNA 16S جدا می‌شود. میوه‌های تازه موز، گیلاس، پرتقال، آلو و ساپوتا ناقل جداسازی *Weissella paramesenteroides* هستند که با داشتن توانایی تولید باکتریوسین و اگزوپلی‌ساکارید ارزشمند هستند. علاوه بر این، این سویه‌ها فاقد ویژگی‌های بیماری‌زایی مانند همولیز، تولید DNase و تولید آمین بیوژنیک هستند.

سبزیجات: باکتری‌های اسید لاکتیک از سبزیجات تازه مانند گل کلم، لوبیا خوشه‌ای، خیارشور، شنبلیله، کدو تلخ، لوبیا چشم بلبلی، لوبیا فرانسوی، گوجه فرنگی، خیار و کدو جدا می‌شوند. ویژگی‌های فنوتیپی و مولکولی، جنس‌های لاکتوباسیلوس، انتروکوکوس و ویسلا را شناسایی کردند که دارای خواص ضد باکتریایی در برابر عوامل بیماری‌زای انسانی و گیاهی هستند. آب سبزیجات منبع خوبی از پروبیوتیک‌ها هستند. آب سبزیجات کل(Brassica oleracea L. var. acephala L.) م پیچ برای جداسازی LAB استفاده می‌شود. عمدتاً *Lactobacillus coryniformis*, *Lactobacillus plantarum* و *Lactobacillus sakei* سویه‌های غالب هستند. در میان آنها، *Lactobacillus plantarum* فعالیت‌های ضد میکروبی طیف گسترده‌ای را نشان داده است. همچنین ویژگی‌های تحمل اسید و تحمل صفرا را نشان می‌دهد. این مطالعه نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌های به‌دست‌آمده از چنین منابع گیاهی را می‌توان به‌عنوان یک منبع بالقوه پروبیوتیک خوب در نظر گرفت که می‌تواند به‌عنوان کشت آغازگر استفاده شود.

سین‌بیوتیک‌ها

سین‌بیوتیک‌ها محصولات ترکیبی از پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها هستند که به بقا کمک می‌کنند و میکروب‌ها را در دستگاه گوارش تثبیت می‌کنند (شکل ۳). اصطلاح سین‌بیوتیک، که نشان‌دهنده هم‌افزایی است، ترکیبی از پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها را توصیف می‌کند که در آن جزء پری‌بیوتیک، توانایی باکتری‌های پروبیوتیک را برای زنده ماندن در دستگاه گوارش افزایش می‌دهد. سین‌بیوتیک‌ها معمولاً ۱۰ گرم

در کیلوگرم پری‌بیوتیک دارند. پری‌بیوتیک‌های مختلف، توسعه میکروبیوتای روده بومی مختلف را تقویت می‌کنند، اما این تغییرات در سطح سویه‌ها و گونه‌های خاص رخ می‌دهند. ترکیب پری‌بیوتیک و پروبیوتیک، مزایای هم‌افزایی امیدوارکننده‌تری را در سیستم زنده میزبان اعمال می‌کند.



شکل ۳- رابطه همزیستی در روده انسان. پری‌بیوتیک‌ها به بقا کمک می‌کنند و پروبیوتیک‌ها را در دستگاه گوارش تثبیت می‌کنند.

ارتباط سین‌بیوتیک بین پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها منجر به فواید سلامتی متعددی می‌شود. غذاهای فراسودمند حاوی سین‌بیوتیک‌ها به دلیل پیامدهای مفیدشان مانند روده سالم، پیشگیری و درمان بیماری‌ها، مورد توجه تجاری قرار گرفته‌اند. سین‌بیوتیک‌ها برای رفع مشکلات بالقوه در مورد بقای پروبیوتیک‌ها در دستگاه گوارش توسعه داده شدند، زیرا هم دارای ویژگی‌های پروبیوتیکی و هم پری‌بیوتیکی هستند. تولید اسید لاکتیک توسط اثر سینرژیک سین‌بیوتیک‌ها برای کاهش التهاب داخلی افزایش می‌یابد.

باکتری‌های اسید لاکتیک باید پس از مصرف از دستگاه گوارش عبور کنند، به تعداد کافی (10^9 CFU/day) وارد روده بزرگ شوند و سپس به اپیتلیوم روده بچسبند و در آن ساکن شوند. ظرفیت باکتری‌های پروبیوتیک برای آگلوتیناسیون ممکن است شانس آنها را برای تعامل با میزبان افزایش دهد. اتوآگلوتیناسیون و کوآگلوتیناسیون باعث کلونیزاسیون کوتاه مدت شده و زمان رسیدن به روده را افزایش می‌دهد و اثرات مفید مورد نظر را اعمال می‌کند. این کلونیزاسیون موقت، عملکرد موضعی متابولیت‌های پروبیوتیک مانند SCFA را تسهیل می‌کند. با این حال، الیگوساکاریدهای پری‌بیوتیک همچنین ممکن است توانایی پروبیوتیک‌ها را در چسبیدن به سطوح بهبود بخشند، که نشان می‌دهد توسعه محصولات سین‌بیوتیک جدید ممکن است زمان حضور باکتری‌های پروبیوتیک در روده را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری و چشم انداز آینده

منابع غیرلبنی پری‌بیوتیک توجه زیادی را به خود جلب نکرده‌اند. میوه‌ها، سبزیجات، گیاهان دارویی، ادویه‌های آشپزی پتانسیل پری‌بیوتیک بالایی دارند. برخی از ضایعات کشاورزی-صنعتی که در طول فرآوری مواد غذایی تولید می‌شوند، مانند پوست میوه، سبوس/پوست غلات، نیز پتانسیل پری‌بیوتیک دارند و حاوی پلی‌ساکاریدها و الیگوساکاریدها هستند که سطح SCFAها را توسط پروبیوتیک‌ها افزایش می‌دهند. آن‌ها بعنوان محرک رشد باکتری‌های پروبیوتیک در نظر گرفته می‌شوند و در جمعیت میکروبیوتای روده در دستگاه گوارش رشد می‌کنند. برخی از گیاهان دارویی بعنوان ماتریس‌های انکپسوله‌سازی باکتری‌های اسید لاکتیک با خواص پری‌بیوتیک عالی استفاده می‌شوند. روندهای اخیر در صنایع غذایی نیز به تنوع در دنیای پروبیوتیک‌ها کمک می‌کند. منابعی که سویه‌های جدید را بدست می‌آورند، توجه محققان را به خود جلب کرده‌اند. در گذشته، از لبنیات بعنوان منبع پروبیوتیک‌ها استفاده می‌شد، اما امروزه منابع متنوعی وجود دارند که سویه‌های جدیدی از پروبیوتیک‌ها را تولید می‌کنند که دارای فواید بی‌شماری برای سلامتی هستند، مانند اینکه حتی می‌توانند برای کنترل سرطان روده بزرگ مؤثر باشند. سویه‌های جدا شده از میوه‌ها، سبزیجات، ترشی‌ها، غلات، گوشت و غیره با تولید باکتریوسین‌ها، تحمل اسید صفرا، داشتن خواص ضد قارچی و چسبندگی قوی با اپیتلیوم روده، پتانسیل ضد میکروبی بالایی دارند. پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌های به‌دست‌آمده از منابع غیرلبنی، دامنه سلامت روده قابل توجهی دارند. علاوه بر این، شکاف تحقیقاتی وجود دارد؛ تحقیقات آینده در این زمینه بسیار مورد نیاز است.

سیستم‌های دارورسانی زیست‌فعال مبتنی بر پروتئین آب پنیر

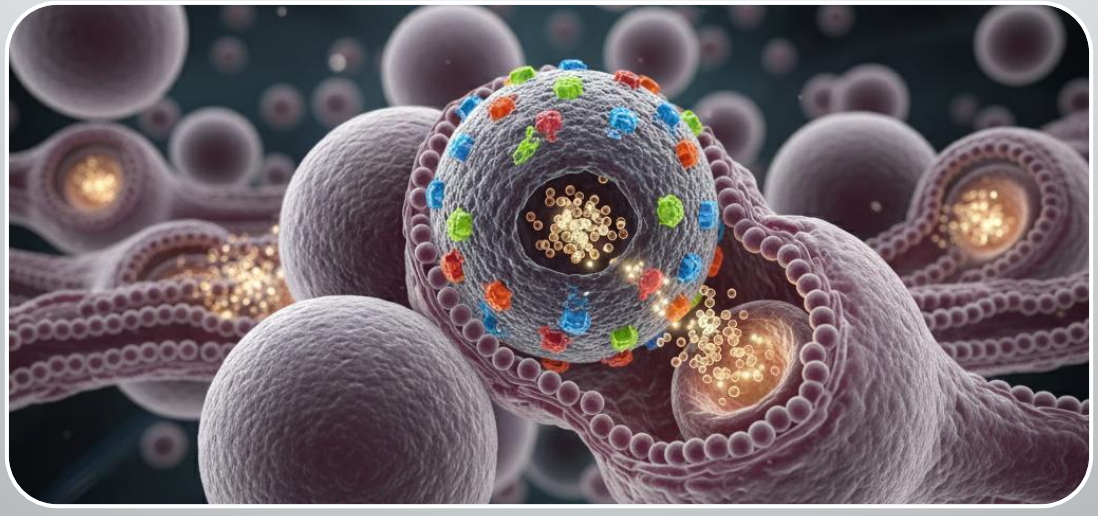
الهه زارع [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

اثربخشی بسیاری از عوامل زیست‌فعال خوراکی به دلیل پراکندگی کم در آب و ناپایداری شیمیایی آنها در مواد غذایی، و همچنین به دلیل دسترسی زیستی ضعیف، جذب کم و متابولیسم آنها در دستگاه گوارش انسان محدود شده است. پروتئین‌های آب پنیر مولکول‌های آمفی‌فیلیک هستند که می‌توانند برای ساخت انواع سیستم‌های حامل خوراکی که می‌توانند عملکرد مواد زیست‌فعال را بهبود بخشند، استفاده شوند. این سیستم‌های حامل توسط صنایع غذایی و زیست‌پزشکی برای اکپسوله کردن، محافظت و رساندن انواع عوامل زیست‌فعال استفاده می‌شوند. در این بررسی، ما با ارائه مروری بر ویژگی‌های مولکولی و عملکردی پروتئین‌های آب پنیر شروع می‌کنیم و سپس تعاملات آنها با انواع مختلف عوامل زیست‌فعال را مورد بحث قرار می‌دهیم. سپس توانایی پروتئین‌های آب پنیر برای استفاده به عنوان بلوک‌های سازنده برای مونتاژ انواع مختلف سیستم‌های حامل، از جمله نانوذرات، هیدروژل‌ها، اولئوژل‌ها، ، نانوفیبرهاو نانولوله‌ها مورد بحث قرار می‌گیرد. علاوه بر این، کاربردهای این سیستم‌های حامل برجسته شده است. انواع مختلفی از حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر می‌توانند برای اکپسوله کردن، محافظت و رساندن عوامل زیست فعال استفاده شوند. هر نوع حامل ویژگی‌های خاص خود را دارد که آن‌ها را برای نیازهای مختلف کاربردی در غذاها و سایر محصولات مناسب می‌کند. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر به ویژه برای محافظت از عوامل زیست فعال ناپایدار شیمیایی و طولانی کردن پروفایل‌های آزادسازی آنها مناسب هستند. در آینده، احتمالاً کاربردهای حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر در زمینه‌های غذایی و دارویی گسترش خواهد یافت.

کلمات کلیدی: پروتئین آب پنیر؛ مولکول‌های فعال کم محلول؛ سیستم انتقال؛ ماده غذایی



مقدمه

انواع مختلفی از مواد زیست فعال را می‌توان از گیاهان، حیوانات و میکروارگانیسم‌ها استخراج کرد که ممکن است اثرات مفیدی بر سلامت و تندرستی انسان داشته باشند، از جمله پلی فنول‌ها، استرول‌ها، ویتامین‌ها، مواد معدنی، اسیدهای چرب امگا ۳، پپتیدها و الیگوساکاریدها. برای مثال، این مواد ممکن است فعالیت‌های ضدالتهابی، ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضدتوموری، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، ضد تصلب شرایین و/یا ضد پیری از خود نشان دهند. با این حال، هنوز چالش‌های متعددی وجود دارد که باید قبل از استفاده موفقیت‌آمیز بسیاری از این مواد زیست‌فعال بعنوان مواد تشکیل‌دهنده‌ی ارتقادهنده‌ی سلامت در غذاها و داروها، مورد توجه قرار گیرند. اولا، برخی از آن‌ها حلالیت و ترشوندگی ضعیفی در آب دارند که ورود آن‌ها را به محصولات پایه آبی مانند نوشیدنی‌ها محدود می‌کند. ثانیا، برخی از آنها از نظر شیمیایی ناپایدار هستند و در معرض نور، اکسیژن یا گرما به راحتی تجزیه می‌شوند و در نتیجه فعالیت‌های زیستی خود را از دست می‌دهند یا محصولات واکنش سمی تولید می‌کنند. ثالثا، بسیاری از آن‌ها به دلیل حلالیت، پایداری و جذب ضعیف در دستگاه گوارش، فراهمی زیستی خوراکی پایینی دارند. این چالش‌ها اغلب با استفاده از فناوری‌های انکپسوله‌سازی قابل غلبه هستند. این فناوری‌ها معمولاً شامل به دام انداختن ماده‌ی زیست‌فعال در داخل یک ماده‌ی حامل، مانند یک ذره کوچک، کپسول یا فیبر هستند. انکپسوله کردن می‌تواند پراکندگی آب، ترشوندگی، پایداری شیمیایی و فراهمی زیستی مواد زیست فعال را افزایش دهد. علاوه بر این، می‌تواند آزادسازی آنها را در بخش مختلف دستگاه گوارش، مانند آزادسازی ناگهانی یا طولانی مدت در دهان، معده، روده کوچک یا روده بزرگ، کنترل کند. به همین دلیل، علاقه قابل توجهی به طراحی حامل‌های خوراکی وجود دارد که می‌توانند اثربخشی عوامل زیست فعال را بهبود بخشند.

نانوحامل‌ها (از ۱۰ نانومتر تا ۱۰۰۰ نانومتر) برای بهبود پایداری و حلالیت مولکول‌های فعال انکپسوله شده مفید هستند که می‌توانند سرعت رهاسازی را تنظیم کنند، نفوذپذیری غشاهای بیولوژیکی را افزایش دهند، توزیع آن‌ها را در بدن تغییر دهند و فراهمی زیستی را بهبود بخشند. به همین دلیل، علاقه زیادی به توسعه نانوحامل‌هایی که اندازه ذرات بسیار کوچکتر و مساحت سطح ویژه بزرگتری دارند، وجود داشته است. نانوحامل‌ها را می‌توان از مواد اولیه غذایی، از جمله لیپیدها، فسفولیپیدها، پروتئین‌ها و/یا پلی‌ساکاریدها تولید کرد.

در این بررسی، ما بر استفاده از پروتئین‌های آب پنیر برای این منظور تمرکز می‌کنیم. محصولات پروتئین آب پنیر، که بطور کلی بعنوان ایمن نشان داده شده‌اند، شامل پروتئین‌های آب پنیر آغوز، پروتئین‌های ایزوله آب پنیر و پروتئین‌های آب پنیر طبیعی هستند. طیف متنوعی از ویژگی‌های عملکردی که برای مونتاژ نانوحامل‌ها مفید هستند، از جمله امولسیون‌کنندگی، ژل‌کنندگی، ساختاردهی و خواص اتصال را دارند. در میان پروتئین‌های مختلف، پروتئین آب پنیر بالاترین ارزش غذایی را دارد. پروتئین آب پنیر یک پروتئین کامل با کیفیت بالا است که بعنوان پروتئین حیوانی نیز شناخته می‌شود. این پروتئین حاوی هشت نوع اسید آمینه ضروری است و نسبت آن معقول است، نزدیک به نسبت نیازهای انسان برای رشد، نمو، ضد پیری و سایر فعالیت‌های زندگی بدن انسان. پروتئین آب پنیر هضم و جذب آسان‌تری دارد و یک پروتئین تقویت‌کننده ایمنی بسیار خوب است. پروتئین آب پنیر چربی و لاکتوز کمی دارد و عملکردهای سلامتی زیادی دارد که برای بدن انسان مفید است. این پروتئین انتخاب خوبی برای مصرف پروتئین برای نوزادان و کودکان خردسال، سالمندان، افراد پس از عمل جراحی و ورزشکاران

است. پروتئین‌های آب پنیر در مقایسه با پروتئین‌های سویا، پروتئین‌های بادام زمینی و غیره، آلرژی‌زایی کمتری نشان می‌دهند. در واقع، پروتئین‌های آب پنیر را می‌توان برای مونتاژ طیف متنوعی از حامل‌های نانومقیاس، از جمله نانوذرات، هیدروژل‌ها، اولئوژل‌ها، فیلم‌ها، الیاف، نانولوله‌ها و نانوامولسیون‌ها استفاده کرد. هر نوع حامل ویژگی‌های خاص خود را دارد که آنها را برای کاربردهای مختلف در مواد غذایی و سایر محصولات مناسب می‌کند. بعنوان مثال، نانوذرات برای توسعه محصولات پودری، امولسیون‌ها برای محصولات مایع خوراکی و ژل‌ها برای جایگزینی چربی یا محصولات چاپ سه‌بعدی مناسب هستند.

پروتئین‌های آب پنیر به دلیل ساختار منحصر به فرد خود، عملکردهای فیزیولوژیکی مختلفی را که برای سلامت انسان مفید است، نشان می‌دهند، به عنوان مثال، ضد باکتری، ضد سرطان، ضد دیابت، آنتی‌اکسیدان، ضد ویروس، کاهش فشار خون، محافظت از کبد، درمان سوء تغذیه و سارکوپنی و غیره. بنابراین، پروتئین‌های آب پنیر از یک سو به دلیل استفاده از آنها بعنوان حامل مولکول‌های فعال و از سوی دیگر به دلیل توانایی آنها در انجام فعالیت‌های سلامتی خود، بطور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر معمولاً در دستگاه گوارش انسان توسط پروتئازها و سایر آنزیم‌های گوارشی تجزیه می‌شوند، به این معنی که می‌توان آنها را طوری طراحی کرد که با کنترل قابلیت هضم، عوامل زیست‌فعال را به بخش خاصی منتقل کنند. به همین دلایل، حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر بطور فزاینده‌ای توسط محققان مواد غذایی برای ایجاد غذاهایی که برای بهبود سلامت و تغذیه انسان طراحی شده‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. پروتئین‌های آب پنیر را می‌توان به طیف متنوعی از حامل‌ها تبدیل کرد زیرا دارای خواص سطحی متنوعی (مانند آبگریزی، بار و واکنش‌پذیری شیمیایی) هستند که می‌توان آنها را با عملیات فرآوری ساده مانند تغییر pH، قدرت یونی و دما تنظیم کرد. در نتیجه، می‌توان برهمکنش‌های جاذبه‌ای و دافعه‌ای بین پروتئین‌ها را کنترل کرد تا آنها را به ساختارهای مختلفی مانند کره، ورق یا فیبر تبدیل کرد.

پروتئین‌های آب پنیر

پروتئین آب پنیر محصول جانبی تولید پنیر است. اصطلاح "پروتئین آب پنیر" در واقع به مخلوطی از پروتئین‌هایی اشاره دارد که در مایع رویی ("آب پنیر") وجود دارند که وقتی pH شیر گاو به ۴.۶ کاهش می‌یابد و کازئین رسوب می‌کند ("دلمه")، تولید می‌شود. پروتئین آب پنیر شامل بتا-لاکتوگلوبولین، آلفا-لاکتالبومین، آلبومین سرم گاوی و ایمونوگلوبولین‌های مختلف است. بسته به محتوای پروتئین، ترکیبات تجاری پروتئین آب پنیر را می‌توان به کنسانتره پروتئین آب پنیر (WPC) با محتوای پروتئین ۵۰ تا ۸۵ درصد و ایزوله پروتئین آب پنیر (WPI) با محتوای پروتئین > ۹۰ درصد طبقه‌بندی کرد. روش‌های مختلفی برای جداسازی پروتئین‌های آب پنیر از شیر گاو از جمله نمک‌زدایی، رسوب ایزوالکتریک، استخراج با حلال آلی، رسوب با حلال آلی، استخراج فاز آبی دوگانه و استخراج معکوس میسلی می‌توان استفاده کرد.

پروتئین‌های آب پنیر مولکول‌های آمفی‌فیلیک نسبتاً کوچکی هستند که در طیف وسیعی از pH، حلالیت خوبی در آب دارند. از دیدگاه تغذیه‌ای، پروتئین آب پنیر مزایای متعددی ، از جمله خلوص بالا، فراهمی زیستی بالا، میزان استفاده بالا و پروفایل متعادل اسید آمینه ضروری دارد. در نتیجه، بطور گسترده بعنوان منبع پروتئین با کیفیت بالا در مکمل‌ها و غذاها استفاده می‌شود. توانایی پروتئین آب پنیر برای تجمع در انواع مختلف حامل‌ها عمدتاً بر اساس خواص سطحی آن، مانند آبگریزی، بار الکتریکی و واکنش‌پذیری شیمیایی است. علاوه بر این، این خواص سطحی را می‌توان با تغییر محلول یا شرایط محیطی، مانند pH، قدرت یونی و دما، که امکان کنترل

برهمکنش‌های مولکولی مولکول‌های پروتئین آب پنیر را فراهم می‌کند، تغییر داد. بعنوان مثال، گرمایش کنترل‌شده می‌تواند باعث شود پروتئین‌های آب پنیر تا حدی از هم باز شوند، که این امر گروه‌های غیرقطبی و سولفیدریل را روی سطوح آنها نمایان می‌کند و در نتیجه تمایل آنها را برای تشکیل پیوندهای آبگریز و دی‌سولفیدی افزایش می‌دهد. کنترل pH، هم بار خالص و هم توزیع بار روی سطوح پروتئین‌های آب پنیر را تغییر می‌دهد و در نتیجه برهمکنش‌های الکترواستاتیک آنها با خود و سایر مولکول‌ها را تغییر می‌دهد. افزودن یون‌های معدنی همچنین می‌تواند برهمکنش‌های الکترواستاتیک بین پروتئین‌های آب پنیر را از طریق اتصال یونی، پل یونی و اثرات غربالگری الکترواستاتیک تغییر دهد.

در واقع، شیمی سطح منحصر به فرد پروتئین‌های آب پنیر، و همچنین توانایی تغییر آن از طریق تیمار فرآوری ساده، مسئول بسیاری از ویژگی‌های عملکردی است که آن‌ها را برای ساخت حامل‌های زیست فعال، از جمله فعالیت سطحی، خودآرایی، ژل شدن، تشکیل فیلم و خواص اتصال، مناسب می‌سازد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر می‌توانند برای انکپسوله کردن، محافظت و رساندن طیف وسیعی از مواد زیست فعال، از جمله پلی فنول‌ها، اسانس‌ها، مواد مغذی، ویتامین‌ها، مواد معدنی، اسیدهای چرب امگا ۳، پپتیدهای زیست فعال و پروبیوتیک‌ها استفاده شوند. بعنوان مثال، در صنایع غذایی، محققان عصاره‌های پوست مرکبات را در نانوذرات پروتئین آب پنیر اکپسوله کرده‌اند که باعث کاهش سرعت آزادسازی آنها در شرایط دستگاه گوارش و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنها شده است. در صنعت داروسازی، نانوذرات مبتنی بر پروتئین آب پنیر برای انکپسوله کردن لیکوپن استفاده شده‌اند که باعث افزایش فراهمی زیستی و اثرات ضد سرطانی آن شده است. همچنین از آنها برای افزایش فراهمی زیستی داروهای آبگریز (لوپیناویر و فنرتینید) و افزایش قابلیت زنده ماندن پروبیوتیک‌ها استفاده شده است. این چند مثال، پتانسیل حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر را برای کاربرد در صنایع غذایی و دارویی برجسته می‌کند.

برهمکنش‌های پروتئین آب پنیر و مواد تشکیل دهنده رژیم غذایی

توسعه حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر نیاز به دانش در مورد برهمکنش‌های پروتئین‌های آب پنیر با سایر مواد تشکیل دهنده دارد. گزارش شده است که پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها، پلی‌فنول‌ها و یون‌های فلزی همگی می‌توانند با پروتئین‌های آب پنیر برهمکنش داشته باشند و در افزایش خواص عملکردی و فعالیت‌های بیولوژیکی آنها نقش داشته باشند. به عنوان مثال، گزارش شده است که برهمکنش پروتئین آب پنیر با کوئرستین، خواص کف‌کنندگی، امولسیون‌کنندگی و آنتی‌اکسیدانی پروتئین آب پنیر را بهبود می‌بخشد. بطور مشابه، برهمکنش پروتئین آب پنیر با ایزوفلاون‌های سویا، حلالیت، کف‌کنندگی و خواص ژل‌کنندگی آن را بهبود می‌بخشد.

برهمکنش‌های پروتئین آب پنیر-پلیمر: پروتئین‌های آب پنیر ممکن است از طریق برهمکنش‌های فیزیکی یا کووالانسی با پلیمرهای موجود در مواد غذایی، که معمولاً مولکول‌های طبیعی مانند پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها هستند، برهمکنش داشته باشند. سازماندهی ساختاری سیستم مخلوط حاصل را می‌توان به سه نوع اصلی تجمع، جداسازی فاز و انحلال متقابل طبقه‌بندی کرد. ماهیت سیستم تشکیل شده به شرایط محیطی (مانند دما، pH و قدرت یونی) و خواص پلیمر (مانند غلظت، وزن مولکولی، بار و ترکیب) بستگی دارد. برهمکنش‌های مولکولی اصلی دخیل در برهمکنش‌های پروتئین-پلیمر عبارتند از پیوند هیدروژنی، برهمکنش‌های الکترواستاتیک، برهمکنش‌های آبگریز، نیروهای واندروالس و پیوند کووالانسی. اطلاعات مربوط به انواع

برهمکنش‌های دخیل را می‌توان با استفاده از روش‌های مختلفی از جمله حلالیت در حلال‌های مختلف، طیف‌سنجی فلورسانس، دورنگ‌نمایی دایره‌ای، کالریمتری تیتراسیون ایزوترمال، میکروترازوی کریستال کوارتز اتلافی و آنالیز داکینگ مولکولی بدست آورد. اگر هیچ برهمکنش جاذبه‌ای قوی بین دو پلیمر وجود نداشته باشد، آنها در سیستم‌های رقیق تمایل به تشکیل یک محلول مولکولی یکنواخت دارند. با این حال، اگر دو پلیمر بار خالص یکسانی داشته باشند (هر دو مثبت یا هر دو منفی)، ممکن است به دلیل دافعه الکترواستاتیک، زمانیکه غلظت آنها به اندازه کافی بالا باشد، به دو فاز تقسیم شوند. یکی از فازها غنی از یکی از پلیمرها اما فاقد پلیمر دیگر است، در حالی که عکس این قضیه برای فاز دیگر صادق است. برعکس، اگر دو پلیمر بارهای متضاد (یکی منفی و دیگری مثبت) داشته باشند، تمایل دارند از طریق جاذبه الکترواستاتیک با یکدیگر مرتبط شوند و کواسروات یا رسوب تشکیل دهند.

بار الکتریکی روی پروتئین‌های آب پنیر از مثبت به منفی تغییر می‌کند وقتی pH از پایین به بالای نقطه ایزوالکتریک آنها افزایش می‌یابد، که نقش مهمی در تعیین برهمکنش‌های الکترواستاتیک آنها ایفا می‌کند. بعنوان مثال، پروتئین‌ها ممکن است در مقادیر pH بالاتر از نقطه ایزوالکتریک خود از پلی‌ساکاریدهای آنیونی دفع شوند اما در مقادیر pH پایین‌تر جذب شوند. علاوه بر این، دو پروتئین با نقاط ایزوالکتریک متفاوت ممکن است در برخی از مقادیر pH (بالاتر یا پایین‌تر از هر دو نقطه ایزوالکتریک) یکدیگر را دفع کنند، اما در مقادیر pH دیگر (بین دو نقطه ایزوالکتریک) یکدیگر را جذب کنند. با این حال، باید توجه داشت که پروتئین‌های آب پنیر در نقطه ایزوالکتریک خود، هم بارهای منفی و هم بارهای مثبت روی سطوح خود دارند، به این معنی که آنها هنوز هم می‌توانند در برهمکنش‌های الکترواستاتیک شرکت کنند. پروتئین‌های آب پنیر همچنین اسیدهای آمینه غیرقطبی متعددی روی

سطوح خود دارند، زمانی که بخش‌های آنها تا حدی دناتوره شده و مناطق آبگریز بیشتری در معرض دید قرار می‌گیرند. این امر ممکن است منجر به تشکیل پیوندهای آبگریز قوی با سایر پلیمرها، مانند پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها با گروه‌های غیرقطبی در معرض دید، شود. در مطالعات نشان داده شده است که نیروهای آبگریز بین باقیمانده‌های اسید آمینه آبگریز پروتئین‌های زئین و آب پنیر، نیروی محرکه اصلی برای تشکیل کمپلکس‌های پروتئین زئین-آب پنیر هستند.

تشکیل کونژوگه‌ها (پیوندهای کووالانسی) یا کمپلکس‌ها (پیوندهای فیزیکی) پروتئین‌های آب پنیر با سایر پلیمرها اغلب منجر به بهبود عملکرد آنها می‌شود. برای مثال، ترکیب یا کمپلکس شدن پروتئین‌های آب پنیر با پلیمرها ممکن است محل‌های هیدرولیز پروتئاز را بپوشاند و در نتیجه هضم آنها را در دستگاه گوارش مهار کند، که می‌تواند منجر به طراحی سیستم‌های دارورسانی کنترل‌شده شود. پروتئین‌ها معمولاً برای بهبود عملکرد خود با پلی‌ساکاریدها ترکیب یا کمپلکس می‌شوند. پلی‌ساکاریدها ممکن است از منابع گیاهی، حیوانی و میکروبی جدا شوند و بسته به ترکیبات و ساختارشان، خواص عملکردی و فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی را از خود نشان دهند. کمپلکس‌های پروتئین آب پنیر-پلی‌ساکارید برای کاربردهای متنوعی در مواد غذایی و دارویی، از جمله به عنوان حامل‌های زیست‌فعال، جوهرهای خوراکی، جایگزین‌های چربی، ژل‌ها و داربست‌های بافتی استفاده شده‌اند. بعنوان مثال، ترکیب پروتئین‌های آب پنیر با پلی‌ساکاریدهای ریشه قاصدک، ویژگی‌های بافتی و ظرفیت نگهداری آب ژل‌های کامپوزیتی تشکیل شده را بهبود بخشید. گزارش شده است که مخلوط کردن پروتئین‌های آب پنیر با صمغ گوار، صمغ زانتان، صمغ دانه اقاقیا یا صمغ عربی، خواص رئولوژیکی آن‌ها را بهبود می‌بخشد، که کاربرد آنها را به عنوان جوهرهای خوراکی در چاپ سه‌بعدی مواد غذایی تسهیل می‌کند.

انواع حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر

نانوذرات بیوپلیمری: نانوذرات بیوپلیمری مبتنی بر پروتئین آب پنیر به دلیل پتانسیل آنها بعنوان حامل عوامل فعال زیستی در صنایع غذایی و پزشکی بطور گسترده مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این حامل‌ها از ذرات کروی نسبتاً کوچک (<۱۰۰۰ نانومتر) تشکیل شده‌اند که عمدتاً از مولکول‌های پروتئین آب پنیر با اتصالات عرضی و گاهی اوقات سایر بیوپلیمرها تشکیل شده‌اند. ماتریس‌های غذایی حاوی ذرات بارداری هستند که با یکدیگر و با محیط تعامل دارند و از طریق چندین فرآیند و مکانیسم بین سطحی تولید می‌شوند. پتانسیل زتا یکی از مفیدترین پارامترها برای مطالعه برهمکنش‌های الکتریکی در سیستم‌های غذایی است. اندازه و پتانسیل زتای نانوذرات بیوپلیمری را می‌توان با پراکندگی نور پویا اندازه‌گیری کرد.

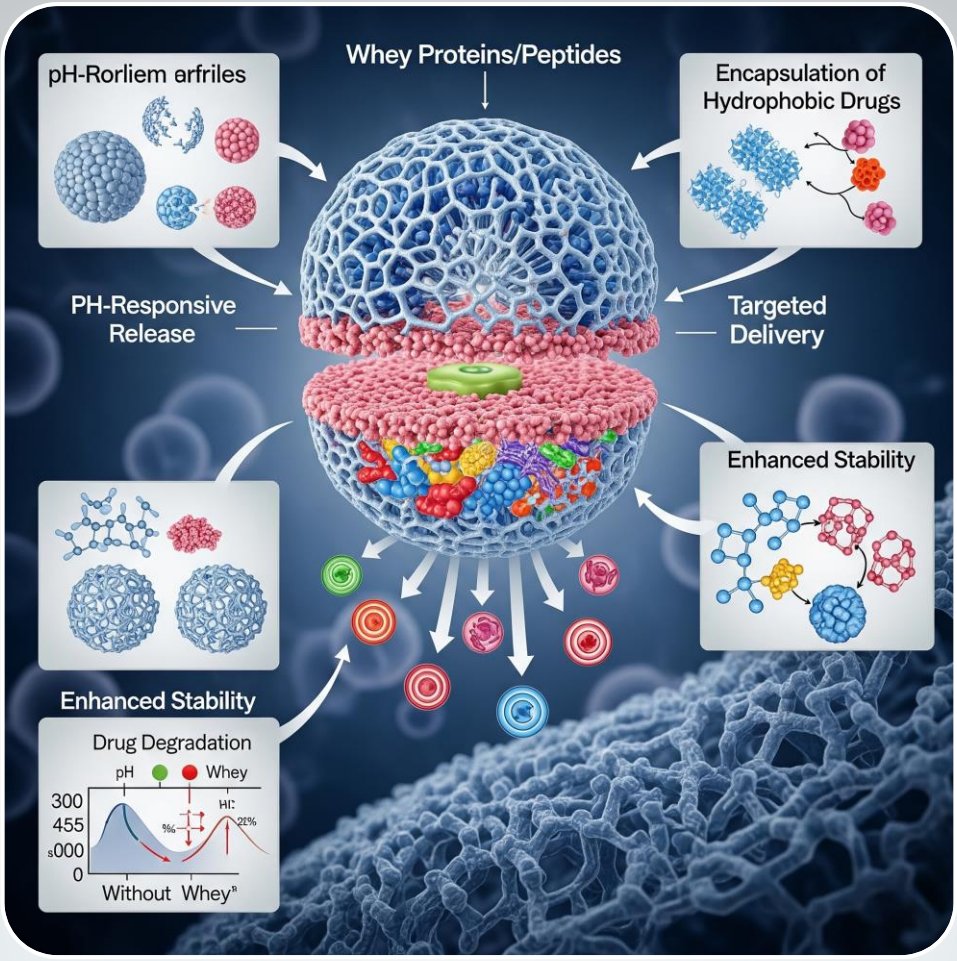
نانوذرات پروتئین آب پنیر را می‌توان با استفاده از روش‌های مختلفی از جمله رسوب ضد حلال، خودآرایی هدایت‌شده و الکترواسپری ساخت. ایزوفلاون‌های سویا با استفاده از یک رویکرد مبتنی بر pH در نانوذرات پروتئین آب پنیر انکپسوله شده‌اند که باعث افزایش پایداری و دسترسی زیستی آن‌ها شده است. فنول‌های برگ زیتون با استفاده از روش الکترواسپری در نانوذرات پروتئین آب پنیر کپسوله شده‌اند. نانوذرات پروتئینی تولید شده نسبتاً کوچک بودند (۲۳۰-۶۶۰ نانومتر)، راندمان انکپسوله‌سازی بالایی داشتند و قابلیت پراکندگی فنول‌ها در آب را افزایش دادند. نانوذرات بیوپلیمر کامپوزیتی شامل پروتئین‌های آب پنیر و سایر بیوپلیمرها نیز می‌توانند برای انکپسوله کردن عوامل فعال زیستی استفاده شوند. این زیست‌پلیمرهای دیگر ممکن است پلی‌ساکاریدها یا انواع مختلف پروتئین‌ها باشند که ماهیت نانوذرات تشکیل‌شده و همچنین عملکرد عملکردی آنها را تغییر می‌دهند.

بطورکلی، نانوذرات مبتنی بر پروتئین آب‌پنیر زیست‌سازگار هستند و می‌توانند با انکپسوله کردن مولکول‌های زیست‌فعال و مواد مغذی و فعال‌سازی آزادسازی کنترل‌شده و هدفمند در داخل بدن، برای افزایش فراهمی زیستی آنها استفاده شوند. با این حال، نانوذرات به عوامل محیطی مانند pH و دما حساس هستند و پایداری کمتری دارند. علاوه بر این، تهیه نانوذرات نیاز به شرایط و تجهیزات فرآوری بالایی دارد و مسائل فوق باید قبل از تولید در مقیاس بزرگ مورد توجه قرار گیرند.

هیدروژل‌ها و اولئوژل‌ها : ژل‌ها مواد نیمه جامدی هستند که از یک شبکه سه‌بعدی از پلیمرها یا ذرات تشکیل شده‌اند که یک سیال را به دام می‌اندازند. انواع مختلفی از ژل‌های خوراکی بسته به ماهیت فاز سیال می‌توانند تشکیل شوند: هیدروژل‌ها (آب) و اولئوژل‌ها (روغن). بسته به پلیمرها یا ذراتی که ساختار شبکه را تشکیل می‌دهند، روش‌های مختلفی برای تهیه ژل‌ها ، مانند انعقاد، تبخیر و اتصال عرضی وجود دارد.

هیدروژل‌ها حاوی یک شبکه سه‌بعدی از پلیمرها یا ذرات اتصال عرضی هستند که یک فاز سیال آبی را از طریق هیدراتاسیون و نیروهای مویرگی به دام می‌اندازند. شبکه‌های موجود در هیدروژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر ممکن است توسط پیوندهای کووالانسی یا غیر کووالانسی، مانند پیوند هیدروژنی، نیروهای آبگریز، برهمکنش‌های الکترواستاتیک و/یا نیروهای واندروالس، در کنار هم نگه داشته شوند. این نوع هیدروژل‌ها برای انکپسوله کردن، محافظت و رساندن انواع مختلف مواد زیست فعال استفاده شده‌اند. بعنوان مثال، در مطالعه‌ای دانه‌های هیدروژل مبتنی بر پروتئین آب پنیر را تهیه کردند و خواص انکپسوله کردن ریبوفلاوین در آنها و الگوی رهایش تحت هضم شبیه‌سازی شده دستگاه گوارش را بررسی کردند. پس از یک عملیات خشک کردن در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد، دانه‌های هیدروژل پس از ورود به محیط دستگاه گوارش متورم شدند و مقادیر زیادی ریبوفلاوین را ظرف یک ساعت در محیط‌های معده (۵۸٪) و روده (۳۴٪) آزاد کردند. میزان رهایش ریبوفلاوین پس از خشک شدن هیدروژل در مقایسه با قبل از خشک شدن بطور قابل توجهی کاهش یافت که نشان می‌دهد پس از خشک شدن، دانه‌های هیدروژل پروتئین آب پنیر پتانسیل عمل بعنوان یک عامل عامل‌دار شده خوراکی و رساندن آن به دستگاه روده را دارند.

در مطالعه دیگری، از هیدروژل‌های کامپوزیت پروتئین آب پنیر-کاراگینان برای بارگذاری کورکومین استفاده شد. نتایج نشان داد که پایداری فیزیکی کورکومین با بارگذاری هیدروژل کامپوزیت به طور قابل توجهی بهبود یافته است و هیدروژل کامپوزیت ظرفیت انکپسوله‌سازی کورکومین بالاتری نسبت به ژل پروتئین آب پنیر به تنهایی دارد. علاوه بر این، هیدروژل کامپوزیت (۸۷٪) می‌تواند در آزمایش‌های هضم شبیه‌سازی شده، به تحویل کارآمد کورکومین به روده بزرگ دست یابد، که بسیار بالاتر از راندمان تحویل ژل پروتئین آب پنیر به تنهایی (۳۱٪) برای کورکومین بود. انتظار می‌رود سیستم‌های هیدروژل مبتنی بر پروتئین آب پنیر، یک وسیله انکپسوله‌سازی و تحویل کارآمد برای مولکول‌های زیست فعال مانند کورکومین باشند. هیدروژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر دارای خواص هیدراتاسیون عالی هستند که به حفظ رطوبت در محصولات غذایی کمک می‌کند. خواص تخریب طبیعی آن‌ها را سازگار با محیط زیست می‌کند و می‌توان از آنها در انواع سیستم‌های غذایی با رطوبت بالا استفاده کرد. با این حال، هیدروژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر از نظر مکانیکی ضعیف و به pH و دما حساس هستند و تحقیقات آینده باید بر توسعه هیدروژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر با خواص مکانیکی و



پایداری خوب تمرکز کند تا نیازهای سیستم‌های غذایی مختلف را بهتر برآورده کند.

اولئوژل‌ها از یک شبکه سه‌بعدی از یک اولئوژلاتور (که معمولاً یک پلیمر یا ذره است) تشکیل شده‌اند که یک فاز روغنی را به دام می‌اندازد. برخلاف پلیمرهای مورد استفاده برای هیدروژل‌ها، اولئوژل‌ها از مولکول‌های آمفی‌فیلیک کوچک استفاده می‌کنند که از طریق برهمکنش‌های غیر کووالانسی بسیار خاص خودآرایی می‌کنند و روغن‌های مایع را توسط نیروهای مویرگی به دام می‌اندازند. اولئوژل‌ها در تقلید از خواص حسی مورد نظر ضمن حفظ محتوای مواد مغذی سالم روغن، گام‌های بلندی برداشته‌اند [۹۰]. اولئوژل‌های مبتنی بر پروتئین را می‌توان با استفاده از روش‌های مختلفی از جمله روش‌های امولسیون، کف و هیدروژل قالب‌گیری شده تشکیل داد. اولئوژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر برای انکپسوله کردن روغن ماهی توسعه داده شده‌اند که نشان داده شده است که پایداری اکسیداتیو آن را بهبود می‌بخشد. نشان داده شده است که ترکیب پلی‌فنول‌ها در اولئوژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر، پایداری اکسیداتیو روغن‌های چند غیراشباع را بیشتر بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، گزارش شده است که وجود پلی‌فنول‌ها در اولئوژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر، قابلیت هضم و دسترسی زیستی آن‌ها را تغییر می‌دهد. اولئوژل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر برای دستیابی به جایگزینی چربی و در عین حال انکپسوله کردن مولکول‌های زیست فعال برای اثر هم‌افزایی با کاهش چربی و ارزش غذایی توسعه داده شده‌اند. با این حال، چگونگی دستیابی به بافت، قوام و پایداری مطلوب هنوز مشکلاتی برای استفاده از آن بعنوان جایگزین چربی است.

فیلم‌ها، الیاف و نانولوله‌ها: پروتئین‌های آب پنیر همچنین می‌توانند به دلیل توانایی تعامل با یکدیگر از طریق روش‌های مختلف بسته به شرایط محیطی و محلول، برای ایجاد فیلم‌ها، الیاف و نانولوله‌ها مورد استفاده قرار گیرند. فیلم‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر را می‌توان با روش‌هایی معادل روش‌های مورد استفاده برای ساخت فیلم‌های مبتنی بر پلیمر معمولی، از جمله فشرده‌سازی و حتی اکستروژن، ساخت. فیلم‌های تهیه شده از پروتئین آب پنیر خالص معمولاً سفت و شکننده با انعطاف‌پذیری کم و خواص مانع ضعیف هستند. به منظور بهبود خواص مکانیکی فیلم‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر، معمولاً سایر مواد زیستی برای ترکیب اضافه می‌شوند. پروتئین‌های آب پنیر را می‌توان برای ایجاد فیلم‌ها یا پوشش‌های خوراکی استفاده کرد که ممکن است در برخی کاربردها جایگزین فیلم‌های مبتنی بر نفت شوند و در نتیجه آسیب‌های زیست‌محیطی ناشی از تولید و دفع پلاستیک‌ها را کاهش دهند. بعنوان مثال، فیلم‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر حاوی عصاره سویا تهیه شده‌اند که شفافیت، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و فعالیت ضد میکروبی خوبی از خود نشان داده‌اند. در مطالعه دیگری، فیلم‌های کامپوزیتی حاوی پروتئین‌های آب پنیر، نانوکریستال‌های سلولز و روغن‌های ضروری، خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدمیکروبی خوبی از خود نشان دادند که می‌تواند برای کاربرد آنها بعنوان مواد بسته‌بندی مواد غذایی برای گوشت، غذاهای دریایی، میوه‌ها و سبزیجات مفید باشد. مهم‌تر از همه، فیلم‌های پروتئین آب پنیر با زیست‌تخریب‌پذیری، خوش‌طعمی و خواص خوب ممانعت‌کنندگی در برابر گاز و روغن مشخص می‌شوند. با این حال، مشکلاتی مانند استحکام مکانیکی، حساسیت به آب و پیچیدگی فرآوری همچنان چالش‌هایی برای کاربرد صنعتی آنها هستند.

همچنین از پروتئین‌های آب پنیر برای ایجاد الیافی استفاده شده است که می‌توانند برای انکپسوله کردن، محافظت و کنترل آزادسازی مواد زیست فعال استفاده شوند. قطر نواحی مهار قابل توجه الیاف پروتئین آب پنیر در برابر *S. aureus* به ترتیب ۲۰.۰ ± ۰.۸ میلی‌متر، ۲۲.۵ ± ۰.۵ میلی‌متر و ۳۵.۵ ± ۰.۶ میلی‌متر بود، در حالی که قطر نواحی مهار در برابر E. coli برای ATCC 25922 11.5 ± 0.8 میلی‌متر، ۱۶.۶ ± ۰.۷ میلی‌متر و ۲۳.۸ ± ۰.۵ میلی‌متر بود. نانوالیاف ایجاد شده از پروتئین‌های آب پنیر با استفاده از روش‌های الکتروریسی می‌توانند برای انکپسوله کردن و کنترل رهایش مواد زیست فعال استفاده شوند. الیاف کامپوزیتی با ترکیب پروتئین‌های آب پنیر با سایر مواد، از جمله پروتئین‌های سویا، کیتوزان، نشاسته و دکستران تولید شده‌اند. نانوالیاف مبتنی بر پروتئین آب پنیر نسبت سطح به حجم بالایی دارند که انکپسوله کردن و رهایش مولکول‌های زیست فعال را تسهیل می‌کند و می‌تواند برای توسعه سیستم‌های دارورسانی و داربست‌ها مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، تهیه نانوالیاف نیاز به تجهیزات تخصصی مانند ریسندگی الکترواستاتیک دارد و هزینه تولید در مقیاس بزرگ چالشی است که مانع توسعه آنها می‌شود.

برخی از پروتئین‌های آب پنیر می‌توانند تحت شرایط مناسب به صورت نانولوله‌ها خودآرایی کنند که سپس می‌توانند برای انکپسوله کردن، محافظت و رهایش کنترل‌شده مواد زیست فعال استفاده شوند. نانولوله‌های پروتئین آب پنیر از استوانه‌های باز با طول متغیر با دو انتهای باز تشکیل شده‌اند که می‌توانند برای به دام انداختن مواد زیست فعال در داخل و کنترل پروفایل‌های رهایش آنها استفاده شوند. این نانولوله‌ها همچنین می‌توانند با تغییر pH از هم جدا شوند، که آنها را برای کاربردهای رهایش با تحریک pH مناسب می‌کند. محققان کافئین را درون نانولوله‌های پروتئین آب پنیر بعنوان وسیله‌ای برای کنترل پروفایل رهایش آنها انکپسوله کرده‌اند. آنها نشان

دادند که می‌توان به راندمان انکپسوله‌سازی بالا (حدود ۱۰۰٪) و ظرفیت بارگذاری (حدود ۱۰٪) دست یافت و نانولوله‌های حاوی کافئین مقاومت خوبی در برابر خشک شدن انجمادی دارند. نانولوله‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر دارای سطح ویژه بالایی هستند و عملکرد بسیار خوبی در جذب و کپسوله‌سازی مولکول‌های زیست فعال نشان می‌دهند. همین چالش هزینه بالای آماده‌سازی، نانوفیبرها را نیز با خود مواجه می‌کند.

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

این بررسی نشان داده است که پروتئین‌های آب پنیر مولکول‌های بسیار متنوعی هستند که می‌توانند برای ساخت طیف گسترده‌ای از حامل‌های مختلف برای عوامل زیست‌فعال، مانند ویتامین‌ها، مواد معدنی، مواد شیمیایی گیاهی و پروبیوتیک‌ها استفاده شوند. انکپسوله کردن این مواد در حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر می‌تواند پراکندگی آن‌ها در آب، پایداری شیمیایی آنها در طول فرآوری مواد غذایی، توزیع و ذخیره‌سازی و فراهمی زیستی آنها پس از مصرف را بهبود بخشد. با این وجود، از آنجا که طیف گسترده‌ای از حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر در دسترس است، انتخاب مناسب‌ترین آنها برای کاربرد خاص مهم است. این انتخاب بر اساس ملاحظات مختلفی از جمله ماهیت ماده زیست‌فعال (مانند قطبیت، اندازه و پایداری) و همچنین ملاحظات عملی مانند هزینه، سادگی، مقیاس‌پذیری و تکرارپذیری فرآیند ساخت حامل خواهد بود. در آینده، تحقیقات بیشتری برای مقایسه اثربخشی انواع مختلف حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر برای انواع مختلف مواد زیست‌فعال در شرایط استاندارد مورد نیاز است تا مناسب‌ترین آنها شناسایی شوند. توسعه آینده حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر برای انتقال مولکول‌های زیست فعال از پیشرفت‌های فناوری، پایداری، تغذیه شخصی‌سازی شده و چارچوب‌های نظارتی بهره‌مند خواهد شد. پرداختن به این مسائل برای دستیابی به پتانسیل کامل این سیستم‌ها و کسب پذیرش گسترده مصرف‌کننده بسیار مهم است. ابتدا، روش‌های نانوفناوری دقیق‌تر و کارآمدتری را برای دستیابی به اندازه ذرات یکنواخت و بهبود فراهمی زیستی ترکیبات انکپسوله شده توسعه دهید. سیستم‌های هیبریدی را که پروتئین‌های آب پنیر را با سایر نانومواد ترکیب می‌کنند تا عملکرد را افزایش دهند، بررسی کنید. از میکروفلوئیدیک‌ها برای کنترل تولید نانوذرات پروتئین آب پنیر با اندازه یکنواخت و خواص ثابت استفاده کنید. سازگاری و راندمان کپسوله کردن را برای طیف وسیع‌تری از مولکول‌های زیست فعال، از جمله پپتیدها، پلی فنول‌ها، پروبیوتیک‌ها و روغن‌های ضروری بررسی کنید. تکنیک‌های انکپسوله کردن را برای بهینه‌سازی حفاظت و آزادسازی این مواد زیست فعال مختلف تنظیم کنید. سیستم‌های انتقال زیست تخریب‌پذیر را برای به حداقل رساندن تأثیر زیست محیطی پس از مصرف توسعه دهید. راه‌حل‌های بسته‌بندی سازگار با محیط زیست را برای تکمیل تولید پایدار حامل‌های مبتنی بر پروتئین آب پنیر نوآوری کنید. سیستم‌های انتقال شخصی‌سازی شده را با استفاده از ژنومیک و متابولومیک برای رفع نیازهای تغذیه‌ای و درمانی فردی تنظیم کنید. ادغام حامل‌های پروتئین آب پنیر در چارچوب‌های پزشکی دقیق برای افزایش رسانش درمانی هدفمند بر اساس مشخصات فردی بیمار، به روز بودن در مورد تحولات دستورالعمل‌های نظارتی برای اطمینان از انطباق با استانداردهای بین‌المللی برای ایمنی مواد غذایی و کاربردهای دارویی نیز مطرح است.

بیوسنتز ترپنوئیدهای خوراکی

نرگس محمدحسینی[۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

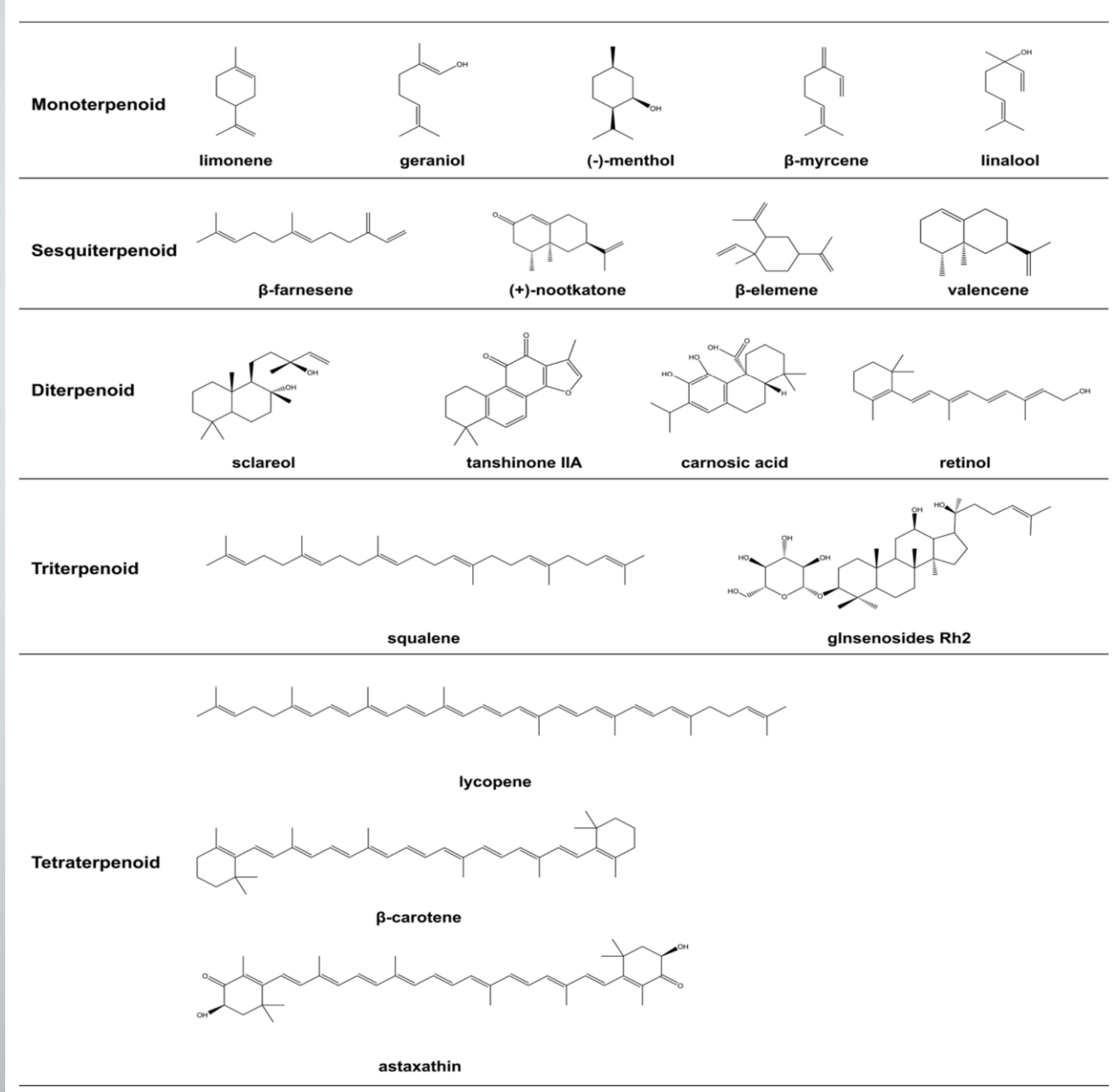
چکیده

غذاهای میکروبی شامل زیست‌توده میکروبی، غذاهای تخمیر شده طبیعی و مواد غذایی سنتز شده هترولوگ مشتق شده از تخمیر میکروبی هستند. ترپنوئیدها، با استفاده از ایزوپرن بعنوان ساختار پایه، دارای اسکلت‌ها و گروه‌های عاملی مختلفی هستند. آن‌ها خواص فیزیکوشیمیایی و فعالیت‌های فیزیولوژیکی متنوعی مانند طعم منحصر به فرد، ضد باکتری، ضد اکسیدان، ضد سرطان و کاهش دهنده چربی خون از خود نشان می‌دهند که باعث می‌شود بطور گسترده در صنایع غذایی مانند طعم دهنده، عطر، نگهدارنده‌ها، مکمل‌های غذایی و مواد غذایی دارویی و سالم مورد استفاده قرار گیرند. در مقایسه با استراتژی‌های مرسوم مانند استخراج مستقیم از گونه‌های طبیعی و سنتز شیمیایی، کارخانه‌های سلولی میکروبی برای ترپنوئیدهای خوراکی بازده بالاتری دارند. آن‌ها می‌توانند از مواد اولیه کم هزینه استفاده کنند و به راحتی در مقیاس بزرگ تولید شوند که نشان‌دهنده یک روش تولید سبز و پایدار جدید است. در این بررسی، ما بطور خلاصه کاربردهای کارخانه‌های سلولی میکروبی تولید کننده ترپنوئیدهای خوراکی را معرفی می‌کنیم.

کلمات کلیدی: غذاهای میکروبی؛ کارخانه‌های سلولی؛ ترپنوئیدها؛ بیوسنتز؛ تخمیر

مقدمه

ترپنوئیدها، محصولات طبیعی تشکیل شده از واحدهای ایزوپرن، بطور گسترده در موجودات زنده، از جمله گیاهان، حیوانات، میکروارگانیسم‌ها و موجودات دریایی یافت می‌شوند. این ترکیبات بعنوان متابولیت‌های ثانویه حیاتی در موجودات زنده عمل می‌کنند. تنوع در ساختارهای اسکلتی و گروه‌های عاملی آنها، طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی و خواص فیزیکوشیمیایی را به این ترکیبات ، از مونوترپن‌های ساده گرفته تا پلی‌ترپن‌های پیچیده می‌دهد (شکل ۱). ترپنوئیدها چشم‌انداز کاربرد قابل توجهی دارند و تقاضای بازار در زمینه‌هایی مانند دارو، غذا و مواد شیمیایی روزانه افزایش یافته است. ترکیبات ترپنوئیدی به ویژه



شکل ۱-ساختارهای شیمیایی برخی از ترپنوئیدها

در صنایع غذایی کاربردهای متنوعی دارند. بعنوان مثال، لیمونن و منتول به دلیل طعم و مزه منحصر به فردشان بعنوان عطرهای خوراکی استفاده می‌شوند. اسید کارنوسیک و آلفا-پینن به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتریایی خود، پتانسیل بالایی بعنوان نگهدارنده غذا دارند. رتینول و ویتامین K به دلیل نقششان در بینایی، هماگلوتیناسیون و متابولیسم استخوان، اغلب بعنوان تقویت‌کننده‌های تغذیه‌ای در صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. با توجه اهمیت روزافزون ایمنی موادغذایی، ترپنوئیدها به دلیل منشأ طبیعی خود بطور فزاینده‌ای در صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. از این رو، ترپنوئیدهای طبیعی پتانسیل زیادی برای کاربرد دارند.

با این حال، محتوای کم و توزیع ناهموار ترپنوئیدها در گیاهان طبیعی نیاز به استفاده از تکنیک‌های پیچیده استخراج و جداسازی دارد که منجر به هزینه‌های بالاتر استخراج می‌شود. علاوه بر این، سنتز و تجمع آن‌ها تحت تأثیر عوامل محیطی مختلف مانند موقعیت جغرافیایی و فصل قرار می‌گیرد و تولید مداوم در مقیاس بزرگ را چالش برانگیز می‌کند. در حالیکه سنتز شیمیایی ترپنوئیدها مقیاس‌پذیری را ارائه می‌دهد، اما با هزینه‌های بالای مواد اولیه، فرآیندهای پیچیده و مسائل مربوط به تشخیص کایرال و استریوسلکتیویتی مواجه است.

کارخانه‌های سلولی میکروبی رویکرد تولیدی نوآورانه را نشان می‌دهند که از تکنیک‌های زیست‌شناسی مصنوعی برای ادغام ژن‌های کلیدی آنزیم مسیر بیوسنتز هدف در میزبان‌های هترولوگ، مانند *Escherichia coli* و *Saccharomyces cerevisiae*، استفاده می‌کند. این امر امکان تولید مستقیم و کارآمد مواد شیمیایی طبیعی یا غیرطبیعی ارزشمند را از طریق تخمیر میکروبی، مانند اسیدهای‌آمینه، اسیدهای آلی، مشتقات اسید چرب، پلی‌کتیدها، ترکیبات ترپنوئیدی و غیره فراهم می‌کند. این رویکرد تولید مزایایی مانند طیف گسترده‌ای از مواد اولیه، فرآوری سازگار با محیط زیست، محصولات استریوسپیکتیو با پتانسیل عملکرد بالا و تولید پایدار در تمام طول سال برای پاسخگویی به تقاضای بازار، صرف نظر از فصول یا مناطق، دارد. *Phaffia rhodozyma* بطور طبیعی آستاگزانتین تولید می‌کند. از طریق تابش شیمیایی و فرابنفش، سویه حاصل *P. rhodozyma CBS 6938* به عملکرد آستاگزانتین ۵۰ برابر بیشتر از نوع عادی دست یافت و در نتیجه به سطوح تجاری تولید رسید. بنابراین، تولید ترپن‌های خوراکی با استفاده از کارخانه‌های سلولی میکروبی به موضوع داغی در تحقیقات فعلی تبدیل شده است. مسیر بیوسنتز ترپنوئیدها یک فرآیند پیچیده و پیشرفته است که شامل سنتز پیش‌سازها، سنتز اسکلت و مراحل اصلاح بعدی می‌شود. دو مسیر بیوسنتز پیش‌سازهای ایزوپرنوئید در طبیعت وجود دارد: مسیر موالونات (مسیر MVA)، که از استیل-CoA در سیتوپلاسم بعنوان سوبسترای اولیه استفاده می‌کند، و مسیر متیل اریتریتول ۴-فسفات (مسیر MEP)، که از ۳-فسفوگلیسرات و پیروات در پلاستیدها بعنوان سوبستراهای اولیه استفاده می‌کند. از طریق این دو مسیر، ایزوپنتنیل پیروفسفات (IPP) و ایزومر آن دی متیل آلیل پیروفسفات (DMAPP)، که بلوک‌های سازنده اساسی ترپنوئیدها هستند، می‌توانند سنتز شوند. آن‌ها بصورت سر به دم متراکم می‌شوند تا مونوترپن‌ها (C10)، سزکوئی‌ترپن‌ها (C15)، دی‌ترپن‌ها (C20)، سسترترپن‌ها (C20)، تری‌ترپن‌ها (C30) و تتراترپن‌ها (C40) را تشکیل دهند. متعاقباً، ترکیبات ترپنوئیدی زیست‌فعال می‌توانند با مجموعه‌ای از فرآیندهای اصلاحی، از جمله حلقه‌زایی، واکنش‌های اکسایش-کاهش، متیلاسیون، آسیلاسیون و گلیکوزیلاسیون تولید شوند.

طراحی و ساخت کارخانه‌های سلولی برای ترپنوئیدهای با ارزش بالا با استفاده از مهندسی متابولیک و استراتژی زیست‌شناسی مصنوعی، همراه با کنترل فرآیند تخمیر، به تدریج مزایا و پتانسیل منحصر به فرد خود را نشان می‌دهد. میکروارگانیسم‌ها بعنوان عاملان کلیدی در واکنش‌های بیوسنتزی عمل می‌کنند و ویژگی‌های فیزیولوژیکی رشد آنها مستقیماً بر راندمان تولید و پتانسیل تجاری تأثیر می‌گذارد.

میکروب بعنوان کارخانه‌های سلولی برای ترپنوئیدهای خوراکی

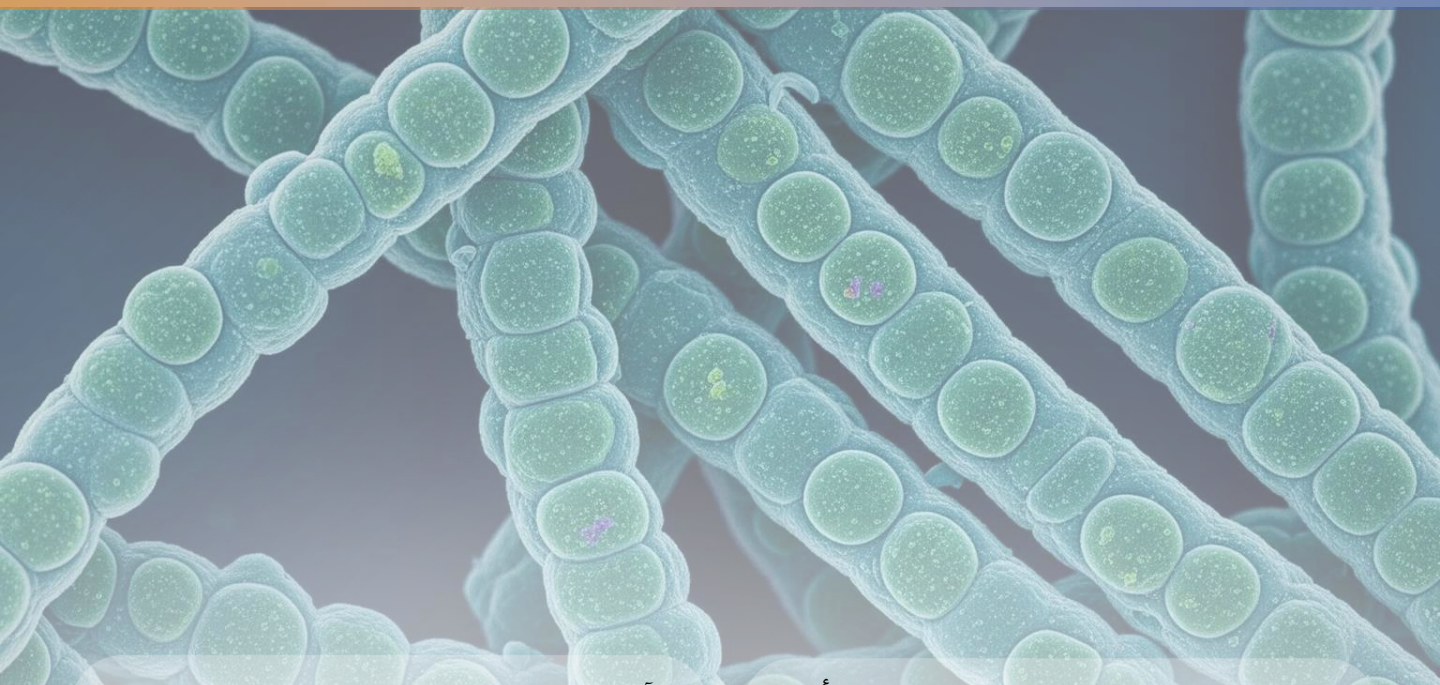
بطور مرسوم، ترپنوئیدها از منابع مختلفی از جمله گیاهان، حیوانات، میکروارگانیسم‌ها و موجودات دریایی استخراج می‌شوند. با این حال، به دلیل مخلوط پیچیده ترکیبات موجود در سلول‌ها، این عصاره‌ها اغلب حاوی طیف متنوعی از اجزا هستند. بنابراین، شیمیدانان بطور مداوم در تلاشند تا مسیرهای سنتز شیمیایی را بر اساس ساختارهای ترپنوئیدی توسعه دهند. با این حال، سنتز شیمیایی اغلب در تکرار کامل پیکربندی پیچیده مواد فعال شکست می‌خورد. برای مثال، بتاکاروتن سنتز شده با روش‌های شیمیایی، پیکربندی تمام ترانس را نشان می‌دهد که با همتای طبیعی خود متفاوت است و مصرف دوز بالای آن نشان‌دهنده فعالیت سرطان‌زا است. میکروارگانیسم‌ها، که به دلیل سرعت تولید مثل سریع، چرخه رشد کوتاه، شرایط کشت آسان، فرآیندهای تخمیر بالغ و استقلال از تأثیرات آب و هوای جغرافیایی شناخته می‌شوند، در سنتز ترکیبات متنوعی به کار گرفته شده‌اند. در واقع، برخی از میکروارگانیسم‌ها در طبیعت قادر به تولید غذاهای میکروبی مغذی و سالم از طریق تخمیر هستند. با این حال، تنوع ترپنوئیدها در گونه‌های وحشی محدود و برای برآوردن نیازهای متنوع انسان کافی نیست. پیشرفت تحقیقات اومیکس منجر به شناسایی مسیرهای ترپنوئیدی و آنزیم‌های کلیدی سنتز، از جمله سیکلازها، از منابع و عملکردهای مختلف شده است. این امر شرایط مناسبی را برای سنتز هترولوگ ترپنوئیدها فراهم کرده است و در نتیجه سنتز میکروبی ترپنوئیدهای طبیعی را به آگاهی عمومی رسانده است. در طول دهه‌های اخیر، دانشمندان با موفقیت مسیرهای سنتز ترپنوئید را در بدنه‌های میکروبی معمولی و غیر معمولی ادغام کرده‌اند و از طریق استراتژی‌های زیست‌شناسی مصنوعی به بیوسنتز مجموعه‌ای از ترپنوئیدها دست یافته‌اند. در سال ۲۰۰۳، محققان مسیر MVA مخمر و آمورفا۱۱،۴- دی‌ان سنتاز را به E. coli معرفی کردند که منجر به سنتز پیش‌ساز اولفین سزکوئی‌ترپن به آرتمیسینین، یعنی آمورفادین، شد. یک دهه بعد، توالی cDNA سیتوکروم b5 و ژن دهیدروژناز به مخمر وارد شدند و منجر به یک سویه مهندسی‌شده با بازده بالا برای تولید اسید آرتمیسینیک، پیش‌ساز آرتمیسینین، شد. این فناوری ثبت اختراع شده متعاقباً توسط سانوفی برای تولید ده‌ها تن اسید آرتمیسینیک سالانه به کار گرفته شد. هنگامیکه این دستاورد با روش‌های شیمیایی ترکیب شود، به یک نقطه عطف مهم در کاربرد موفقیت‌آمیز زیست‌شناسی مصنوعی تبدیل می‌شود. از نظر ایزوپرن، مارتوس عوامل مختلفی از جمله مواد، بهره‌وری انرژی، امکان‌سنجی اقتصادی و کاربری زمین را ارزیابی کرد و نشان داد که کارخانه سلولی *E. coli* در مقایسه با جایگزین‌های پتروشیمی مرسوم از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است.

E. coli : *E. coli* با داشتن پیشینه ژنتیکی مشخص و تکنیک‌های جامع دستکاری ژنتیکی، بعنوان یک میکروارگانیسم پروکاریوتی مدل عمل می‌کند. در حال حاضر، استراتژی‌های متنوعی برای افزایش تیتر ترپنوئیدها در *E. coli* به کار گرفته شده است. در سال ۲۰۰۹، محققان 20 RBS ژن درون‌زا در *E. coli* را بهینه و ترکیب کردند تا شار مسیر DXP را

افزایش دهند و به افزایش ۵ برابری در تولید لیکوپن دست یافتند. رویکرد چند متغیره-مدولار به استراتژی مهندسی مسیر متابولیک برای بهینه‌سازی مسیر MEP درون‌زا برای سنتز IPP و مسیر هترولوگ برای سنتز تاکسادین استفاده شد و به افزایش ۱۵۰۰۰ برابری در تولید تاکسادین دست یافت. با این وجود، وابستگی صرف به مسیر MEP درون‌زا همچنان غیربهینه است. یک مطالعه گزارش داد که با بازسازی پنج ژن در مسیر MVA و ژن idi در *E. coli*، افزایش سه برابری در تیتر لیکوپن محقق شده است. در سال‌های اخیر، چندین ترپنوئید مشتق شده از گیاهان طبیعی نیز در *E. coli* بیوسنتز شده‌اند. در آزمایشگاه لی، آنها یک سنتتاز ژرانیل دی فسفات فعال (GGPS) را غربالگری کردند و یک پپتید رهبر کوتاه شده را برای افزایش بیان محلول سنتتاز ژرانیول (GES) ترکیب کردند. میزان ژرانیول *E. coli* مهندسی شده به ۲.۱۲ گرم در لیتر افزایش یافت. به منظور کاهش سمیت محصول نهایی، آنها یک الکل آسیل ترانسفراز را برای استری کردن ژرانیول به ژرانیل استات معرفی کردند و سپس از *E. coli* دیگری که استیل استراز را بیان می‌کند، استفاده کردند که ژرانیل استات را به ژرانیول هیدرولیز می‌کند.

به منظور تولید کارآمد سزکویی‌ترپن‌های مشتق‌شده از گیاه β-elemene در *E. coli*، محققان بطور سیستماتیک مسیر متابولیکی را طراحی کردند. آنها یک ژرماکرن A سنتاز (NS) را که می‌توانست فارنزیل پیروفسفات (FPP) را از طریق ژرماکرن A به β-elemene تبدیل کند، غربالگری کردند، RBS NS را مهندسی کردند و NS را با فارنزیل دی فسفات سنتاز (IspA) مرتبط کردند. پس از بازنویسی متابولیسم مرکزی کربن طبیعی استیل-کوآ و پیروات و بیان بیش از حد دو ناقل غشایی، TolC و MsbA، برای پمپاژ ترکیبات به خارج سلول، آنها به بالاترین تیتر گزارش شده ۳.۵۲ گرم در لیتر β-elemene و ۲.۱۳ گرم در لیتر germacrene A دست یافتند.

Bacillus subtilis : *B. subtilis*، یک سویه مدل از باکتری‌های گرم مثبت، دارای اطلاعات ژنتیکی واضحی است. می‌توان آن را به راحتی از نظر ژنتیکی دستکاری کرد و توانایی قوی در استفاده از سوبستراهای ارزان قیمت نشان می‌دهد. از آنجاییکه سرعت رشد سریع و قابلیت‌های بیان و ترشح قوی دارد، بطور گسترده در تولید مواد شیمیایی و محصولات پروتئینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر این، دارای یک مسیر سنتز MEP درون‌زا است و GRAS در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، یک چارچوب بالقوه برای ترپنوئیدهای خوراکی است. معرفی مسیرهای MVA هترولوگ در باکتری‌ها، یک استراتژی مؤثر برای افزایش عرضه IPP ارائه می‌دهد. با این حال، استراتژی‌های تنظیمی ایستا ممکن است به دلیل تجمع واسطه‌های سمی و عدم تعادل متابولیکی، بطور بالقوه بر تیتر و عملکرد کارخانه‌های سلولی تأثیر بگذارند. برای پرداختن به این موضوع، محققان یک استراتژی تنظیم پویا با هدف متعادل کردن جریان متابولیکی بین مسیرهای MEP و MVA در *B. subtilis* ابداع کرده‌اند. در این تحقیق، مجموعه‌ای از مدارهای ژنتیکی که توسط پیروات فعال و توسط مالونیل-CoA مهار می‌شوند، برای پاسخ به سطوح درون سلولی پیروات و مالونیل-CoA طراحی شدند و از یک دروازه AND برای متعادل کردن جریان مسیرهای MEP و MVA برای تغییر شکل مسیر سنتز IPP استفاده شد. در سویه‌ای که BS17-P20 مناکینون-۷ (MK-7، ویتامین K2-7) را با مسیرهای متابولیک مرکزی تنظیم‌شده‌ی پویا، مسیرهای سنتز IPP و مسیرهای سنتز ترپنوئید سنتز می‌کند، سطح IPP ۴ برابر افزایش یافت و تیتر MK-7 به ۴۶۷.۲ میلی‌گرم در لیتر رسید. در مورد دیگری، تمام ژن‌های مسیر MEP روی یک پلاسمید



ادغام شدند تا شار مسیر MEP افزایش یابد. تأمین پیش‌ساز FPP با افزایش بیان IspA افزایش یافت. سپس، GFP به انتهای N آمورفادین سنتاز (ADS) متصل شد تا کارایی ترجمه آن بهبود یابد. این استراتژی‌های متابولیکی همراه با بهینه‌سازی محیط کشت، *B. subtilis* را قادر ساخت تا آمورفادین را با بازده ۴۱۶ میلی‌گرم در لیتر سنتز کند.

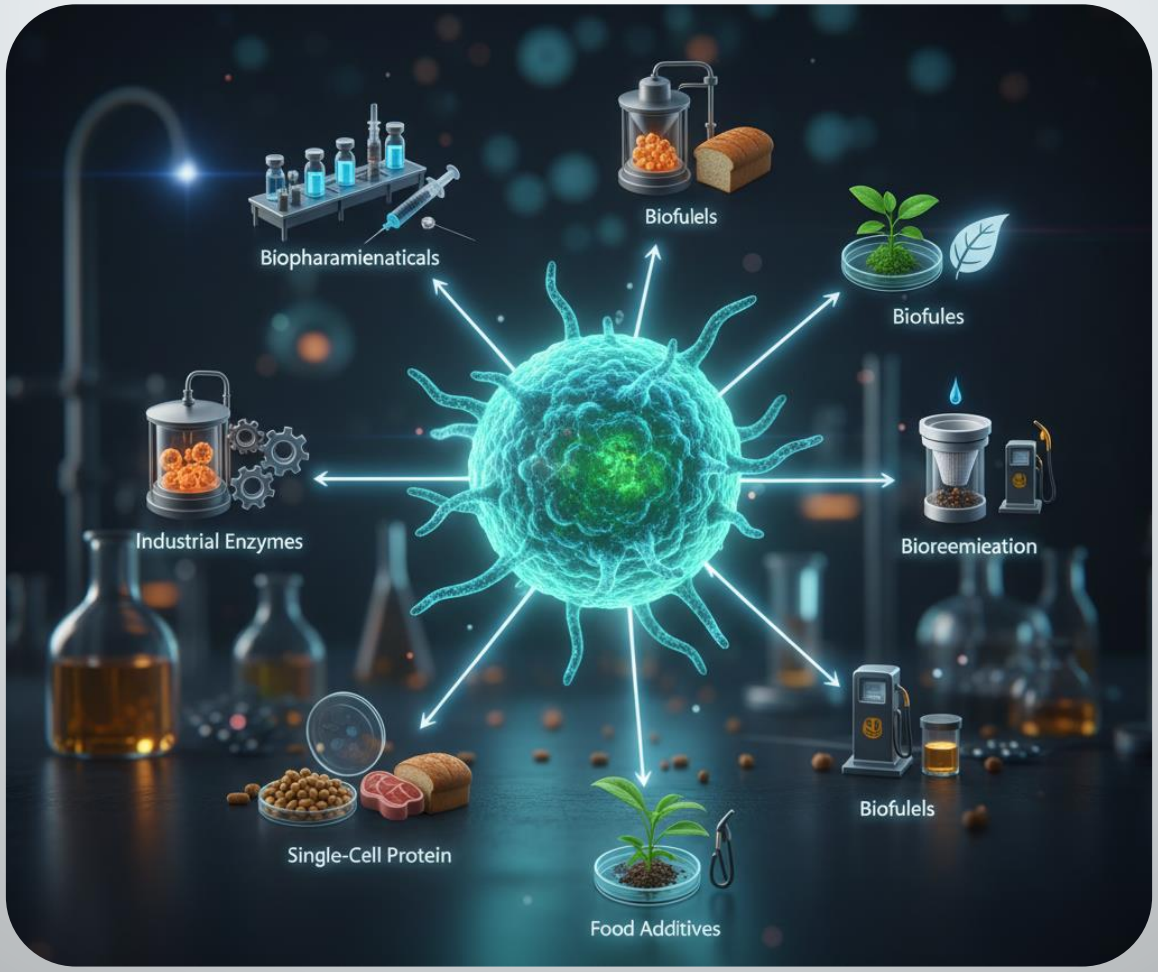
سیانوباکتری‌ها: سیانوباکتری‌ها نوعی میکروارگانیسم اتوتروف فتوسنتزی هستند که می‌توانند با استفاده از نور خورشید و مواد معدنی کمیاب بدون منبع کربن اضافی رشد کنند. به دلیل مسیر درون‌زای MEP، سیانوباکتری‌ها بعنوان میزبان‌های نویدبخش جدید بعنوان یک پلتفرم در مقیاس بزرگ برای بیوسنتز ترپنوئیدهای نوری شناخته شده‌اند. سه مدل سیانوباکتری وجود دارد، *Synechococcus elongatus PCC 7942*، *Synechococcus sp. PCC 7002* و *Synechocystis sp. PCC 6803*. دانشمندان پتانسیل دو مدل، *S. PCC 7002* و *S. PCC 7942* را در تولید ترپن‌ها مقایسه کردند. آنها ترپن سنتاز مربوطه را توسط یک پروموتر قوی مشابه در پلاسمید در دو میزبان بیان کردند و میزان ترپن آنها را اندازه‌گیری کردند. مشخص شد که سویه‌های مختلف بیان کردند و میزان ترپن آنها را اندازه‌گیری کردند. مشخص شد که سویه‌های مختلف طیف‌های محصول متفاوتی دارند. پیشنهاد می‌شود که انتخاب میزبان گامی حیاتی در طراحی و ساخت کارخانه‌های سلولی سنتز ترپن است. با استفاده از *S. PCC 7942* بعنوان میزبان، تنها به بیان سینئول سنتاز بهینه شده با کدون (CnsA) برای تبدیل مستقیم GPP درون سلولی به ۱،۸-سینئول نیاز است. بطور مشابه، هنگامیکه ژن پینن سنتاز از Abies grandis (AgPS) در کروموزوم ادغام شد، تیتر پینن *S. PCC 7002* در شرایط هوادهی CO_2 و روشنایی مداوم به ۱.۵۲۵ میلی‌گرم در لیتر رسید. در *S. PCC 6803* توالی‌های کدکننده اسکوالن سنتاز و اسکوالن هوپن سیکلاز را برای مسیر شاخه FPP حذف کردند تا از محصولات جانبی اسکوالن جلوگیری شود. علاوه بر این، آنها ژن کلیدی crtE را در مسیر مشتق GGPP غیرفعال کردند و یک FPP سنتاز هترولوگ (IspA) را برای افزایش عرضه پیش‌ساز FPP معرفی کردند. به منظور بهبود بیشتر نرخ تبدیل، آنها IspA و والنسین سنتاز (CnVS) را برای بیان همزمان با هم ترکیب کردند. سویه حاصل ۱۹ میلی‌گرم بر گرم وزن خشک والنسین تولید کرد. برخلاف سایر کارهایی که

ترپنوئیدها را با استفاده از استراتژی‌های سنتی مهندسی آنزیم و مهندسی مسیر تولید می‌کنند، محققان بر بهینه‌سازی شرایط کشت در تولید ایزوپرن در سیانوباکتری‌ها تمرکز کردند. آن‌ها دریافتند که بازده ایزوپرن تحت نور بنفش و دمای بالا افزایش می‌یابد. این یک استراتژی جدید برای سایر کارخانه‌های سلولی مبتنی بر سیانوباکتری‌ها برای تولید ترپنوئیدها فراهم می‌کند.

S. cerevisiae : *S. cerevisiae*یک گونه GRAS با پیشینه ژنتیکی و مسیر متابولیکی روشن، ابزارهای کارآمد برای دستکاری ژن و تنظیم متابولیک است که آن را به محبوب‌ترین سویه در کارخانه‌های سلولی میکروبی تبدیل می‌کند. از آن برای تولید مونوترپن‌ها، دی‌ترپن‌ها، تری‌ترپن‌ها و حتی ترپنوئیدهای پیچیده‌تر مانند منتول، اسکلارئول، اسکوالن و غیره استفاده شده است. محققان یک tQiMS سنتاز بتا-میرسن (MS) را از شش منبع مشتق شده از گیاه شناسایی کردند که می‌تواند *S. cerevisiae* را به تولید میرسن القا کند. با ترکیب طراحی منطقی، همجوشی معکوس با ERG20WW و محلی‌سازی پراکسی‌زوم، تیتر بتا-میرسن ۱۴۲.۶۴ میلی‌گرم در لیتر در یک بیوراکتور ۵ لیتری بدست آمد. همچنین یک (-)-بورنیل دی فسفات سنتاز BbTPS3 را بر اساس رونوشت کشف کردند. با بهینه‌سازی بیشتر کدون و بیان فیوژن با ERG20F96W-N127W، تیتر (-)-بورنئول ۱۴۸.۵۹ میلی‌گرم در لیتر در یک بیوراکتور ۵ لیتری بدست آمد. در مورد رتینول، محققان ژن β-کاروتن دی اکسیژناز (BLH) را در سویه مهندسی شده β-کاروتن که قبلاً ساخته شده بود، ادغام کردند تا یک مسیر کامل سنتز ویتامین A را تشکیل دهند. آنها از طریق مهندسی متابولیک، عرضه پیش‌ساز β-کاروتن و کوفاکتور NADPH را بیشتر افزایش دادند. علاوه بر این، دو ردوکتاز، Env9 و YbbO، برای افزایش بیشتر تولید رتینول به این سویه وارد شدند. برای کاهش اکسیداسیون رتینول تولید شده، آنتی‌اکسیدان بوتیله هیدروکسی تولوئن (BHT) در طول تخمیر با چگالی بالا اضافه شد و در نهایت ۲۴۷۹.۳۴ میلی‌گرم در لیتر رتینول تولید شد. مسیر بیوسنتز ایزوپرنوئید طبیعی اغلب به دلیل راندمان پایین کربن و انرژی محدود می‌شود. محققان یک مسیر جدید، یعنی مسیر استفاده از ایزوپنتنول (IUP)، در *E. coli* طراحی کرده‌اند که می‌تواند از طریق فسفوریلاسیون متوالی ایزوپرنول یا پرنول، DMAPP و IPP تولید کند. گزارش شده است که مزیت IUP حداقل نیاز به کوفاکتور آن است، که در آن فقط دو مولکول ATP برای سنتز یک مولکول IPPمورد نیاز است. با این حال، مشخص شد که ایزوپنتنول در مسیر IUP تنفس *S. cerevisiae* را مهار می‌کند. برای غلبه بر این مشکل، محققان یک سویه وابسته به مسیر IU (IUPD) با تولید همراه با رشد طراحی کردند. آنها با استفاده از فنوتیپ اکسوتروف به سمت ایزوپرنول، یک روش غربالگری با توان عملیاتی بالا همراه با رشد ایجاد کردند و دو جهش‌یافته کیناز با فعالیت بالاتر، SmDAGKS47A/L124A و AtIPKS270P/A272R را شناسایی کردند. سویه‌های حاصل با مسیرهای IUP تقویت‌شده، شار بالاتری از IPP/DMAPP داشتند و اسکوالن، لیمونن و کاروتنوئیدهای بیشتری تولید کردند.

مخمرهای متیلوتروف: میکروارگانیسم‌های متیلوتروف می‌توانند از ترکیبات تک کربنی بعنوان منبع کربن برای رشد استفاده کنند. *Ogataea polymorpha* و *Pichia pastoris*که از نظر Crabtree منفی هستند، به دلیل توانایی‌شان در استفاده از متانول بعنوان منبع کربن و انرژی، بعنوان میزبان مورد توجه گسترده‌ای قرار گرفته‌اند. آن‌ها دارای قابلیت بیان و ترشح پروتئین بالا هستند و امکان تخمیر با چگالی بالا را فراهم می‌کنند. این ویژگی‌ها

آن‌ها را برای فرآیندهای تولید زیستی مفید می‌کند و بطور گسترده برای تولید کارآمد پروتئین مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجاییکه آن‌ها گونه‌های GRAS هستند، آنزیم‌های تولید شده توسط این دو مخمر، مانند لیپازها، قبلاً بعنوان آماده‌سازی آنزیم در صنایع غذایی استفاده شده‌اند. ظرفیت جذب پنج کربنی قوی آن‌ها، آن‌ها را به میزبان‌های بالقوه‌ای برای استفاده از هیدرولیزات‌های لیگنوسلولزی بعنوان مواد اولیه تبدیل می‌کند. علاوه بر این، مسیر MVA درون‌زا آن‌ها می‌تواند پیش‌سازهای فراوانی مانند IPP و DMAPP را برای ترپنوئیدها فراهم کند، که نشان می‌دهد *O. polymorpha* و *P. pastoris* پتانسیل قابل توجهی بعنوان کارخانه‌های سلولی برای ترپنوئیدها دارند. در بررسی فارنزن سنتاز (AaFS) با فعالیت بالا را غربالگری کرده و آن را به سویه M16 تولیدکننده اسید چرب O. polymorpha وارد کردند. با افزایش بیشتر شار مسیر MVA و تأمین پیش‌ساز استیل-CoA، سویه مهندسی بهینه‌شده، بتا-فارنزن را با بازده ۴۶ میلی‌گرم بر گرم متانول تولید کرد که بالاترین میزان تولید گزارش‌شده از یک کربن است. Ye و همکارانش در سال ۲۰۲۳ یک ژرماکرن A سنتاز کارآمد، LsLTC2، را در O. polymorpha شناسایی کردند. علاوه بر این، آنها شار استیل-CoA، MVA و NADPH را افزایش داده و شار رقابت استرول را کاهش می‌دهند. از طریق بازآرایی خودبه‌خودی کوپ از ژرماکرن A. آنها بتا-المن را با تیتر ۴.۷ گرم بر لیتر در تخمیر مداوم بدست آوردند. در مخمر متیلوتروف دیگری به نام *P. pastoris*، محققان با معرفی سنتازهای ترپن مربوطه و انجام مهندسی متابولیک مرسوم، کارخانه‌های سلولی را با موفقیت ساخته‌اند که قادر به تولید ترکیبات ترپنوئیدی مانند جرماکرن A، سانتالن و لیکوپن هستند.



کاربرد کارخانه‌های سلولی میکروبی ترپنوئیدی در صنایع غذایی

ترپنوئیدها ساختارهای پیچیده و متنوعی ، با گروه‌های عاملی و جایگاه‌های فعال مختلف دارند بنابراین فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی مانند عطرهای خاص، اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و ضدسرطانی از خود نشان می‌دهند. علاوه بر این، به دلیل پیچیدگی ساختارهای ترپنوئیدی، یک ترکیب ترپنوئیدی واحد می‌تواند بیش از یک نقش در یک محصول غذایی ایفا کند. بعنوان مثال، اسکوالن در نگهداری مافین هم بعنوان یک آنتی‌اکسیدان و هم یک عامل ضدمیکروبی عمل می‌کند. در صنایع غذایی، ترپنوئیدها به دلیل منبع طبیعی خود بسیار مورد توجه هستند. با این حال، استخراج و خالص‌سازی از گیاهان یا حیوانات طبیعی دشوار و ناکارآمد است. امروزه، تعداد فزاینده‌ای از میزبان‌های میکروبی برای بیوسنتز ترپنوئیدها مهندسی شده‌اند و برخی از ترپنوئیدها به تولید در مقیاس گرم در میکروارگانیسم‌ها دست یافته‌اند.

عمل بعنوان طعم و عطر: ترپنوئیدها، که به شکل استرها، الکل‌ها و اکسیدها هستند، معمولاً در میوه‌ها، سبزیجات و آجیل‌ها یافت می‌شوند. ترپن‌های مختلف عطرهای متفاوتی دارند. آن‌ها اجزای اصلی اسانس‌ها هستند و بطور گسترده بعنوان عطرها و طعم‌های طبیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند. لینالول، ژرانیول، نرولیدول و سایر مونوترپن‌ها و سسکوئی‌ترپن‌ها توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) بعنوان GRAS شناخته شده‌اند. در صنایع غذایی، از آن‌ها بعنوان افزودنی‌های غذایی برای ایجاد عطر و طعم منحصر به فرد در غذا استفاده شده است. به عنوان مثال، مونوترپن‌هایی مانند منتول و لیمونن اغلب بعنوان افزودنی‌های طعم در غذاهایی مانند آدامس، نوشیدنی‌ها و آب‌نبات‌ها استفاده می‌شوند. استراتژی‌های تقویت‌کننده مهندسی متابولیک و زیست‌شناسی مصنوعی در کارخانه‌های سلولی، تولید پایدار ترکیبات ترپنوئیدی را تا حد زیادی ارتقا داده است.

عمل بعنوان نگهدارنده‌های زیستی: با افزایش آگاهی از خطرات بالقوه سلامتی ناشی از افزودنی‌های غذایی، مفهوم غذاهای دارای برچسب پاک توجه بیشتری را به خود جلب کرد. نگهدارنده‌های طبیعی نه تنها ماندگاری غذا را افزایش می‌دهند، بلکه مزایای سلامتی بیشتری نیز ارائه می‌دهند. گزارش شده است که فروش جهانی نگهدارنده‌های طبیعی غذا تا سال ۲۰۲۴، ۶۱۲ میلیون تخمین زده می‌شود و ممکن است ده سال بعد تا ۲ برابر افزایش یابد. به دلیل ساختار آبگریز، ترپنوئیدها اغلب لیپوفیل هستند، بنابراین می‌توانند غشاهای سلولی را مختل کرده و آنزیم‌های مرتبط با متابولیسم انرژی و سنتز DNA را مهار کنند و منجر به اختلال در زنده ماندن سلول شوند. بعنوان مثال، آلفا-پینن و لیمونن می‌توانند فعالیت *E. coli* و *Staphylococcus aureus* را مهار کنند. از سوی دیگر، برخی از ترپنوئیدها با حذف رادیکال‌های آزاد و محافظت از غذا در برابر آسیب اکسیداتیو به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کنند. بعنوان مثال، کاروتنوئیدها به دلیل سیستم پیوند دوگانه مزدوج خود بطور گسترده به عنوان آنتی‌اکسیدان مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این زمینه، ترپنوئیدها با فعالیت‌های زیستی ضد باکتری و آنتی‌اکسیدانی، پتانسیل بالایی بعنوان نگهدارنده غذا دارند. در واقع، ترپنوئیدها قبلاً بعنوان نگهدارنده غذا در میوه‌ها، فرآورده‌های گوشتی، غذاهای دریایی و لبنیات، به شکل عصاره‌های طبیعی یا اسانس‌ها استفاده شده‌اند. با این حال، از آنجاییکه عصاره‌ها و اسانس‌ها حاوی اجزای متعددی هستند، دستیابی به حداقل غلظت مهاری (MIC) آنها اغلب نیاز به مکمل‌های سطح بالا دارد. مواد شیمیایی اضافی ممکن است بر طعم غذا تأثیر بگذارند یا طعم‌های

نامطلوبی ایجاد کنند. کارخانه‌های سلولی ترپنوئیدی از طریق مهندسی متابولیک ممکن است نیازهای مربوط به نگهداری غذا و ایمنی غذا را برآورده کنند.

عمل بعنوان تقویت‌کننده‌های غذایی و مکمل‌های غذایی: ترپنوئیدها علاوه بر طعم‌دهنده و خواص ضدباکتریایی، اثرات بیولوژیکی مفید دیگری نیز دارند. آن‌ها می‌توانند بعنوان مکمل‌های غذایی برای افزایش ارزش غذایی غذا و بهبود سطح سلامت افراد استفاده شوند. رتینول به رتینال و رتینوئیک اسید تبدیل می‌شود که در سنتز رودوپسین روی شبکیه نقش دارند. لوتئین نقش مهمی در محافظت از شبکیه و جلوگیری از دژنراسیون ماکولا وابسته به سن دارد. بعنوان ترکیبات عملکردی، آن‌ها اغلب به غذاهای شیر خشک نوزاد، روغن‌های خوراکی و نوشیدنی‌ها اضافه می‌شوند. آنتوسیانین همچنین به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی و کاهنده قند خون، یک مکمل غذایی معروف است. بنابراین، طراحی و ساخت کارخانه‌های سلولی میکروبی برای ترکیبات ترپنوئیدی عملکردی، پتانسیل کاربردی بالایی دارد.

عمل بعنوان غذای سالم دارویی: مفهوم «هومولوژی دارو و غذا» از طب سنتی چینی سرچشمه گرفته است، به این معنی که برخی از غذاها نه تنها دارای ارزش غذایی هستند، بلکه قادر به پیشگیری و درمان بیماری‌ها نیز

می‌باشند. مردم گیاهانی حاوی ترکیبات فعال را برای درمان بیماری‌ها و تقویت ایمنی می‌خورند. وزارت بهداشت چین ۱۱۴ نوع ماده غذایی را بعنوان غذاهای سالم دارویی فهرست کرده است [۱۲۳]. در میان آنها، پوگوستمون کابلین، گیاه نعناع و گانودرما لوسیدوم حاوی سطوح قابل توجهی از ترپنوئیدها بعنوان عوامل عملکردی مربوطه خود هستند. با این وجود، شایان ذکر است که طب سنتی چینی ممکن است حاوی چندین جزء پیچیده باشد که برخی از آنها ممکن است باعث واکنش‌های نامطلوب یا آلرژی در افراد خاص شوند. بنابراین، در شرایطی که اثربخشی ترپنوئیدها شناخته شده یا مکانیسم آن مشخص باشد، مصرف مستقیم عامل فعال خاص بهتر از مصرف کل گیاه است. بعنوان مثال، آرتمیسینین اثرات قابل توجهی در درمان مالاریا نشان داده است و استخراج آرتمیسینین برای درمان ممکن است مؤثرتر از مصرف کل گیاه *Artemisia annua* باشد. با توسعه تکنیک‌های زیست‌شناسی مصنوعی و زیست‌شناسی سیستم‌ها، مسیرهای بیوسنتزی ترپنوئیدهای بیشتر و بیشتری در حال روشن شدن است و تولید این ترپنوئیدهای ارزشمند را با استفاده از کارخانه‌های سلولی میکروبی امکان‌پذیر می‌سازد. بعنوان مثال، محققان با ادغام کل مسیرهای بیوسنتزی برای اسید والرنیک، جینسنوزیدهای نوع اولئانان و (-)-بورنئول به سنتز de novo سه ترکیب ترپنوئیدی در *S. cerevisiae* دست یافتند.

نتیجه‌گیری و دیدگاه‌ها

کارخانه‌های سلولی میکروبی قابلیت استفاده از مواد اولیه مقرون‌به‌صرفه، حتی مواد تک کربنی، را برای تولید مواد شیمیایی مرغوب دارند. این امر بستری سبز و پایدار برای تولید ترپنوئید ارائه می‌دهد. مطالعه مسیرهای بیوسنتزی طبیعی، تجزیه و تحلیل آنزیم‌های کلیدی و مکانیسم‌های تنظیمی در این مسیرها و ادغام ناهمگون آن‌ها در سلول‌های میکروبی برای ساخت کارخانه‌های سلولی ضروری است. تولید در مقیاس بزرگ از طریق تخمیر، یک استراتژی مهم برای پاسخگویی به تقاضای بازار برای ترپنوئیدهای خوراکی است. در سال‌های اخیر، دانشمندان به مهندسی میزبان‌های میکروبی معمولی یا غیر معمولی برای تولید انواع مختلف ترپنوئیدها و مشتقات آنها اختصاص یافته‌اند. برای بهره‌برداری بیشتر از پتانسیل سلول‌های میکروبی در تولید ترپنوئید خوراکی، جنبه‌های زیر باید در نظر گرفته شود.

اول و مهمتر از همه، انتخاب میزبان بسیار مهم است. یک سویه عالی می‌تواند بطور بالقوه نتایج را با نصف تلاش دو برابر کند. انتخاب سویه‌هایی که GRAS هستند، تا حدودی می‌تواند از ارزیابی‌های ایمنی مواد غذایی جلوگیری کند. برای مثال، *Lactococcus lactis*، یک پروبیوتیک رایج که در غذاهای تخمیر شده یافت می‌شود، می‌تواند بعنوان یک مکمل غذایی برای رساندن مستقیم مولکول‌های فعال به روده عمل کند. از سوی دیگر، انتخاب یک میزبان غنی از پیش‌ساز می‌تواند هزینه‌های آزمون و خطا را به طور قابل توجهی کاهش دهد. سویه‌هایی با مشتقات فراوان استیل-CoA نه تنها پیش‌سازهای کافی برای مسیر ترپنوئید را تأمین می‌کنند، بلکه متابولیت‌های مشتق شده از مشتقات آسیل-CoA، مانند لیپیدها، یک محیط آبگریز برای سلول‌ها فراهم می‌کنند که منجر به تجمع ترپنوئیدها می‌شود. ترپنوئیدهایی مانند مونوترپن‌ها، سسکوئی‌ترپن‌ها و دی‌ترپن‌ها واسطه‌های مهم مشترک خود را در مسیر سنتز دارند. تغییر متابولیک مستقیم در کارخانه‌های سلولی موجود می‌تواند روند ساخت سویه را تسریع کند.

ثانیاً، برنامه‌ریزی مجدد مسیر بیوسنتزی ترپنوئیدها ضروری است. ترپنوئیدها ساختارهای متنوع و پیچیده‌ای دارند. در طول تکامل، به منظور بهینه‌سازی کارایی متابولیک موجودات زنده و کاهش تعداد آنزیم‌های غیرضروری، ترپنوئید سنتازها که مسئول تشکیل اسکلت ترپنوئیدی و آنزیم‌های اصلاح‌کننده پایین‌دست هستند، اغلب بی‌قاعده عمل می‌کنند یا آنزیم‌های دوکاره هستند. از این رو، حتی زمانی که یک مسیر سنتز ترپنوئید به صورت هترولوگ به یک میزبان میکروبی وارد می‌شود، پتانسیلی برای اجزای غیرمنتظره وجود دارد. استخراج آنزیم‌ها با عملکردهای خاص‌تر می‌تواند بازده محصولات هدف را افزایش داده و جداسازی و خالص‌سازی بعدی را تسهیل کند.

در آینده، الگوریتم‌های کنترلی با کمک هوش مصنوعی که فیزیولوژی سلولی و دینامیک سیالات را ادغام می‌کنند، بهینه‌سازی افزایش مقیاس فرآیند را تسهیل می‌کنند. ترپنوئیدها نقش مهمی در فرآوری موادغذایی برای کیفیت غذا و رفتار تغذیه‌ای دارند. از لحاظ تئوری، ترکیباتی با ساختار و ترکیب یکسان، خواص فیزیکوشیمیایی و عملکردهای فیزیولوژیکی یکسانی دارند. بنابراین، ترکیبات ترپنوئیدی، چه از منابع طبیعی تهیه شده باشند و چه به صورت مصنوعی بیوسنتز شده باشند، می‌توانند برای بهبود کیفیت غذا استفاده شوند. با این حال، قبل از استفاده از ترکیبات ترپنوئیدی تولید شده در کارخانه‌های سلولی بعنوان افزودنی‌های غذایی، انجام ارزیابی‌های دقیق، از جمله آزمایش سمیت، آزمایش‌های آلرژی‌زایی و بررسی‌های قانونی و نظارتی مربوطه ضروری

است. علاوه بر این، برچسب‌گذاری صریح منبع و دوز افزودنی‌های ترپنوئیدی به پشتیبانی بهتر از شفافیت برچسب‌های مواد غذایی کمک می‌کند و در نتیجه مصرف‌کنندگان را در تصمیم‌گیری آگاهانه‌تر یاری می‌دهد. در نتیجه، تولید ترپنوئیدهای خوراکی با استفاده از کارخانه‌های سلولی میکروبی نه تنها نیازمند پیشرفت‌های فنی در فرآیندهای شاسی و تخمیر است، بلکه به بهبود سیستم ارزیابی مربوطه و پشتیبانی قانونی نیز نیاز دارد. همکاری بین صنعت، دانشگاه و تحقیقات می‌تواند تجاری‌سازی کارخانه‌های سلولی ترپنوئید خوراکی بیشتر را تسریع کند.

سبزیجات تخمیر شده: میکروبیولوژی و تأثیر آن‌ها بر میکروبیوتای روده و فواید کلی برای سلامتی

صبا یداللهی [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

غذاهای تخمیر شده حاوی میکروارگانیسم‌های مفید زیادی هستند و این میکروارگانیسم‌ها نقش مثبتی در ارتقای سلامت انسان دارند. بطور کلی، غذاهای تخمیر شده از طریق تخمیر خود به خودی، با تکیه بر میکروب‌های طبیعی موجود، یا از طریق تخمیرهای وابسته به کشت که به افزودن باکتری‌های هتروفرمنتاتیو و هموفرمنتاتیو وابسته هستند، تولید می‌شوند. با توجه به محبوبیت روزافزون رژیم‌های غذایی گیاه‌خواری و فواید بی‌شمار آنها برای سلامتی، سبزیجات تخمیر شده در سراسر جهان محبوبیت بیشتری پیدا می‌کنند. آنها سرشار از ویتامین‌ها، مواد معدنی، فیبر، ترکیبات فنولی و آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی هستند که بدن را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. بررسی حاضر به بررسی تأثیر تخمیر بر خواص تغذیه‌ای سبزیجات و فواید سلامتی بعدی آن برای سلامت روده، از جمله اینکه چگونه جوامع میکروبی درگیر در این تخمیرها می‌توانند عملکرد گوارشی را افزایش دهند، می‌پردازد. سایر فواید سلامتی سبزیجات تخمیر شده، مانند اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی، نیز مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: تخمیر، سبزیجات، سلامتی

مقدمه

تخمیر غذا بعنوان قدیمی‌ترین تکنیک‌های نگهداری و فرآوری غذا شناخته شده است. تخمیر در فرآیندهایی برای افزایش کیفیت تغذیه‌ای غذاها، مقبولیت آنها از نظر طعم و بافت برای مصرف‌کننده، نگهداری زیستی غذاها و توسعه غذاهای سالم و با ماندگاری بالا به کار رفته است. این یک فرآیند طبیعی است که در آن میکروارگانیسم‌ها ساختار شیمیایی مواد اولیه را تجزیه می‌کنند و منجر به تغییرات قابل توجهی در محتوای تغذیه‌ای و خواص حسی آن‌ها می‌شوند. این فرآیند قرن‌هاست که برای تولید طیف گسترده‌ای از غذاها و نوشیدنی‌های تخمیر شده که برای سلامت انسان بسیار مفید هستند، استفاده می‌شود. فرآیند تخمیر بیهوازی است و سه نوع اصلی تخمیر وجود دارد. نوع اول به عنوان تخمیر طبیعی شناخته می‌شود که به آن "تخمیر وحشی" یا "تخمیر خود به خودی" نیز گفته می‌شود. این شامل استفاده از میکروارگانیسم‌هایی است که بطور طبیعی در غذای خام یا محیط اطراف در طول فرآوری وجود دارند، از جمله کلم ترش تخمیر شده سنتی، کیمچی و برخی از محصولات سویا تخمیر شده. نوع دوم تخمیر بعنوان تخمیر وابسته به کشت شناخته می‌شود که شامل استفاده از کشت‌های آغازگر است. نمونه‌هایی از غذاهایی که عمدتاً از این روش استفاده می‌کنند شامل کفیر، کامبوچا و ناتو است. نوع سوم تخمیر، تخمیر معکوس نامیده می‌شود که یک روش تخمیر سنتی است که معمولاً در تخمیر لبنیات، از

جمله ماست، پنیر، کفیر و سایر نوشیدنی‌های شیر تخمیر شده و همچنین در تخمیرهای مبتنی بر غلات مانند خمیر ترش استفاده می‌شود. این فرآیند شامل تلقیح یک تخمیر جدید با بخشی از دسته قبلی است که باعث افزایش پایداری میکروبی در یک دوره طولانی می‌شود.

گزارش‌های متعددی فواید سلامتی را به طیف وسیعی از غذاهای تخمیر شده نسبت داده‌اند، و این غذاها حاوی گونه‌های متعددی از باکتری‌ها و مخمرها هستند که ممکن است دارای خواص پروبیوتیکی باشند. پروبیوتیک‌ها توسط WHO/FAO به عنوان میکروارگانیسم‌های زنده‌ای تعریف می‌شوند که در صورت مصرف به مقدار کافی، برای میزبان فواید سلامتی به همراه دارند. بعنوان مثال، کلم ترش تخمیر شده خود به خود حاوی چندین سویه ناشناخته و *Lactiplantibacillus plantarum* نامشخص در دوزهای ناشناخته است که معیارهای لازم برای پروبیوتیک بودن را ندارند. در مقابل، یک سویه *L. plantarum 299 v* ژنتیکی شناسایی شده با خواص پروبیوتیکی تأیید شده بالینی است. هنگامیکه در تولید کلم ترش استفاده می‌شود، مشروط بر اینکه در طول عمر مفید محصول در دوز مؤثر و بدون هیچ نشانه‌ای از تداخلات مهاری از ماتریس کلم ترش باقی بماند، کلم ترش معیارهای اساسی برای طبقه‌بندی به عنوان یک غذای تخمیر شده پروبیوتیک را برآورده می‌کند. در مقابل، اگر شواهد خاص سویه از فواید سلامتی میکروارگانیسم‌های زنده غذایی در غذای تخمیر شده در دسترس نباشد، چنین غذایی همچنان می‌تواند بعنوان "حاوی پروبیوتیک" برچسب گذاری شود، اگر حداقل یک سویه در غذا معیارهای پروبیوتیکی تعیین شده را برآورده کند و متعلق به گونه‌های به خوبی تحقیق شده‌ای باشد که از طریق مفهوم "مزایای مشترک" فواید سلامتی

را ارائه می‌دهند. غذاهای تخمیر شده‌ای که این معیارها را برآورده نمی‌کنند، نمی‌توانند به عنوان "پروبیوتیک" نامگذاری شوند.

فرآیند تخمیر منجر به تولید محصولات نهایی مختلفی می‌شود که بطور بهینه برای هر غذا یا نوشیدنی شامل می‌شوند. با افزایش تقاضا برای جایگزین‌های گیاهی و تمرکز بر کاهش سطح کلسترول، محصولات تخمیری غیرلبنی اهمیت فزاینده‌ای پیدا کرده‌اند. در میان آنها، فرآیند تخمیر سبزیجات، محصولات بسیار مغذی تولید می‌کند که می‌توانند برای مدت طولانی نگهداری شوند. سبزیجات منابع ضروری مواد مغذی در رژیم غذایی ما هستند. آنها سرشار از ویتامین‌ها، مواد معدنی و به ویژه فیبر رژیمی هستند. سبزیجاتی مانند کلم بروکلی (کلم بروکلی، کلم پیچ، گل کلم)، هویج و سیب زمینی شیرین به دلیل محتوای بالای مواد مغذی گیاهی آنتی-اکسیدانی و فیبر، با حذف سمومی مانند الکل، دیول‌ها (از جمله بوتان ۲،۳ دیول)، کتون‌ها، اسیدها و آلدئیدهایی مانند متیل گلیوکسال که ممکن است در طول هضم غذا ایجاد شوند، به فرآیند سم زدایی کمک می‌کنند. در نتیجه، اهمیت سبزیجات در تغذیه انسان بطور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. به طور خاص، سبزیجات تخمیر شده منابع غنی از پری بیوتیک‌ها هستند که اجزای غذایی غیر قابل هضم مانند پلی ساکاریدهای گیاهی هستند که بطور خاص رشد و فعالیت باکتری‌های مفید در روده بزرگ را تقویت می‌کنند.

بطور کلی، تخمیر سبزیجات در حضور آب نمک، نمک خشک یا قندها رخ می‌دهد. این مواد، جذب آب از مواد خام را از طریق اسمز تسهیل می‌کنند و محیطی مساعد برای رشد میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، نمک‌ها و قندها ضمن جلوگیری از تکثیر میکروارگانیسم‌های فاسدکننده با کاهش فعالیت آب، طعم را بهبود می‌بخشند. در طول تخمیر سبزیجات، قندها، گلوکز و فروکتوز از طریق دخالت باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) و مخمرها به اسید لاکتیک، اسید استیک، اتانول و دی اکسید کربن تبدیل می‌شوند. LAB هموفرمنتاتیو یک قند شش کربنی (گلوکز) را به دو مولکول اسید لاکتیک سه کربنی جداگانه تجزیه می‌کند، در حالیکه ارگانیسم‌های هتروفرمنتیو از یک مسیر متابولیکی پیچیده‌تر شامل مسیرهایی مانند فسفوگلوکونات و فسفوکتولاز استفاده می‌کنند که منجر به تولید طیف وسیعی از محصولات جانبی می‌شود. خواص مختلف غذاهای تخمیر شده ممکن است نقش مهمی در میکروبیوتای روده داشته باشند و به مشخصات کلی تغذیه‌ای افراد کمک کنند.

جنبه‌های میکروبیولوژیکی تخمیر

سبزیجات تازه حاوی انواع میکروارگانیسم‌ها، از جمله میکروب‌های عامل فساد و LAB محدود هستند. بطور کلی، LAB بخش نسبتاً کمی (۴-۲ log CFU/g) از میکروبیوتای موجود در سبزیجات و میوه‌های خام را تشکیل می‌دهد. تراکم LAB در درجه اول تحت تأثیر عواملی مانند گونه‌های خاص سبزیجات یا میوه‌ها، شرایط دما و شیوه‌های برداشت قرار می‌گیرد. در خردل و چغندر تخمیر شده، غالب‌ترین گونه LAB، *Limosilactobacillus fermentum* بود، در حالیکه *Lactiplantibacillus pentosus* در بادمجان تخمیر شده غالب‌ترین گونه بود. علاوه بر این، تخمیر اسید لاکتیک می‌تواند به طور خود به خود در شرایط مطلوب، از جمله محیط‌های بی‌هوازی، فعالیت آبی مناسب، سطح رطوبت، غلظت نمک و دما رخ دهد. این عوامل تکثیر LAB بومی را برای شروع فرآیند تخمیر اسید لاکتیک تسهیل می‌کنند. تخمیر خودبه‌خودی با توالی LAB تخمیری هترو-همو مشخص می‌شود که شامل فرآیندهای تخمیر چند مرحله‌ای است و قبل از کاهش قابل توجه مقدار pH به چند روز (۴-۶ روز) نیاز دارد.

کلم ترش معمولاً از طریق فرآیند تخمیر خودبه‌خودی تهیه می‌شود که به جمعیت‌های طبیعی LAB موجود در کلم خام متکی است. قبل از فرآیند تخمیر، کلم خام میزبان طیف متنوعی از میکروارگانیسم‌ها، از جمله باکتری‌های هوازی مانند گونه‌های سودوموناس و انتروباکتر، و همچنین LAB، مخمرها و کپک‌ها است. جمعیت میکروارگانیسم‌های مزوفیل هوازی از ۱۰۴-۱۰۶ CFU/g متغیر است، در حالی که LAB در کلم خام کمتر است. علاوه بر این، در طول فرآیند تخمیر، هنگامی که کلم خرد شده فشرده می‌شود، فشرده‌سازی غلظت اکسیژن را در داخل ظرف کاهش می‌دهد. این کاهش سطح اکسیژن به کاهش جوامع باکتریایی هوازی غالب کمک می‌کند. با این حال، این شرایط بیهوازی محیطی مساعد برای تکثیر جمعیت‌های LAB ایجاد می‌کند. گردش پویای گونه‌های مختلف LAB هتروفرمنتاتیو و هموفرمنتاتیو، فرآیند تخمیر کلم را مشخص می‌کند. این گردش، پاسخی به شرایط اکولوژیکی متغیر در طول فرآیند تخمیر است. شروع فرآیند تخمیر عمدتاً توسط LAB هتروفرمنتاتیو ایجاد می‌شود و یکی از عوامل مهم در این امر، *Leuconostoc mesenteroides*است. این باکتری در مرحله اولیه تخمیر غالب است و به دلیل تحمل اسیدی کمتر، در مقایسه با سایر باکتری‌های اسید لاکتیک، زمان تولید کمتری دارد. در همین حال، مقدار pH به زیر ۴.۵ کاهش می‌یابد، در حالی که محتوای اسید به دلیل تولید مقدار قابل توجهی اسید استیک و لاکتیک توسط باکتری‌های اسید لاکتیک هتروفرمنتاتیو به ۰.۷ تا ۱ درصد افزایش می‌یابد. در نتیجه، گونه‌های لوکونوستوک با باکتری‌های اسید لاکتیک هموفرمنتاتیو مقاوم‌تر به اسید جایگزین می‌شوند. باکتری‌های اسید لاکتیک هموفرمنتاتیو، مانند *L. plantarum*، در مرحله پایانی غالب می‌شوند و اسید لاکتیک تولید می‌کنند تا pH را از ۳.۴ به ۳.۷ کاهش دهند.

تخمیر سبزیجات با استفاده از کشت‌های آغازگر

اکثر محصولات گیاهی تخمیر شده در مقیاس کوچک، تخمیر خود به خودی را تجربه می‌کنند. طعم و کیفیت محصول نهایی به ترکیب میکروبیوتای طبیعی و کیفیت مواد اولیه مورد استفاده برای فرآیند تخمیر بستگی دارد. با این حال، ترکیب میکروبیوتا می‌تواند تحت تأثیر عوامل فیزیکی و تغذیه‌ای قرار گیرد. علاوه بر این، کیفیت پایین مواد اولیه، تعداد محدود LAB و شرایط نامناسب فرآوری و نگهداری ممکن است منجر به نوساناتی در فرآیند تخمیر، کیفیت کلی و ایمنی میکروبیولوژیکی شود. بنابراین، استفاده از تخمیر وابسته به کشت، جایگاه غالبی نسبت به تخمیر خود به خودی دارد و فدراسیون بین‌المللی لبنیات (IDF) سوابق کشت‌هایی را که از استفاده از آن پشتیبانی می‌کنند، نگهداری می‌کند. نسخه فعلی سه شاخه باکتریایی به نام‌های Actinomycetota، Bacillotaو Pseudomonata را فهرست کرده است. آنها شامل ۱۷ خانواده و چند صد گونه باکتریایی مختلف هستند. انتخاب کشت میکروبی برای تخمیر مواد غذایی با سه معیار اصلی ، از جمله سیستم دانش سنتی، سیستم دانش علمی و تأییدیه قانونی هدایت می‌شود ، با میکروب‌هایی که توسط سازمان ایمنی مواد غذایی اروپا (EFSA) به عنوان ایمنی فرضی واجد شرایط یا توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به عنوان ایمنی عمومی شناخته شده‌اند. علاوه بر این، هنگام انتخاب یک کشت آغازگر، ضروری است که سازگاری سویه با ماده اولیه، تحمل pH پایین و غلظت بالای نمک، توانایی تجزیه ترکیبات فنولی (اولئوروپین)، تولید عطر و طعم مطلوب، داشتن آنزیم‌های خاص که بطور مثبت به محصول نهایی کمک می‌کنند، داشتن

ویژگی‌های پروبیوتیکی و خواص تقویت‌کننده سلامت و پیشگیری از بیماری در نظر گرفته شود.

به ویژه، سویه‌های مختلف LAB از گونه‌هایی مانند *L. mesenteroides* و *L. plantarum* که نقش کلیدی در تخمیر سبزیجات دارند، به عنوان کشت‌های آغازگر انتخاب شده‌اند. کشت‌های آغازگر مزایای بی‌شماری از جمله شروع تخمیر کنترل‌شده و پایدار، ترویج رشد غالب سریع، نشان دادن توانایی سازگاری بالا، حفظ تسلط در طول تخمیر، افزایش خواص ارگانولپتیکی و حسی و تضمین ایمنی محصول را ارائه می‌دهند. می‌توان از یک یا چند سویه به عنوان کشت‌های آغازگر استفاده کرد. علاوه بر این، ترکیب کشت آغازگر می‌تواند ویژگی‌های حسی، ماندگاری و پذیرش کلی کیمچی را افزایش دهد. علاوه بر این، محققان نشان دادند که افزودن کشت آغازگر در تخمیر تره فرنگی منجر به کاهش سریع‌تر سودوموناداسه و انتروباکتریاسه در مقایسه با تخمیر خودبه‌خودی می‌شود. علاوه بر این، استفاده از کشت آغازگر LAB به دلیل توانایی آن در کنترل تجمع آمین‌های بیوژنیک (BA) محبوبیت پیدا کرده است.

تحقیقات نشان داد که تخمیر وابسته به کشت، فرآیند تخمیر را کنترل کرده و رشد میکروارگانیسم‌های نامطلوب را به حداقل می‌رساند. علاوه بر این، طبق گفته Ling و همکاران (۲۰۲۰) کیمچی آغازگر با سویه *L. mesenteroides ATCC 8293* تعداد بیشتری از LAB و غلظت بالایی از اسید لاکتیک را در مقایسه با کیمچی بدون آغازگر نشان داد. علاوه بر این، کیمچی آغازگر pH اولیه پایین‌تری را نشان داد و غلظت قند آزاد را زودتر از کیمچی بدون آغازگر کاهش داد. با این حال، همین مطالعه نشان داد که کیمچی بدون آغازگر در پایان تخمیر بافت نرم‌تری نسبت به کیمچی آغازگر داشت، که نشان می‌دهد کشت آغازگر اضافه شده در افزایش ماندگاری مفید است. در همین حال، ارزیابی حسی نشان داد که کیمچی آغازگر دارای ترشی بیشتر و تلخی و گسی کمتری است که منجر به ویژگی‌های حسی مناسب می‌شود. با این حال، استفاده از کشت آغازگر برای تهیه کلم ترش برای کاهش تغییرات کیفیت و حفظ یکنواختی محصول پیشنهاد شده است.

فواید سلامتی مصرف سبزیجات تخمیر شده

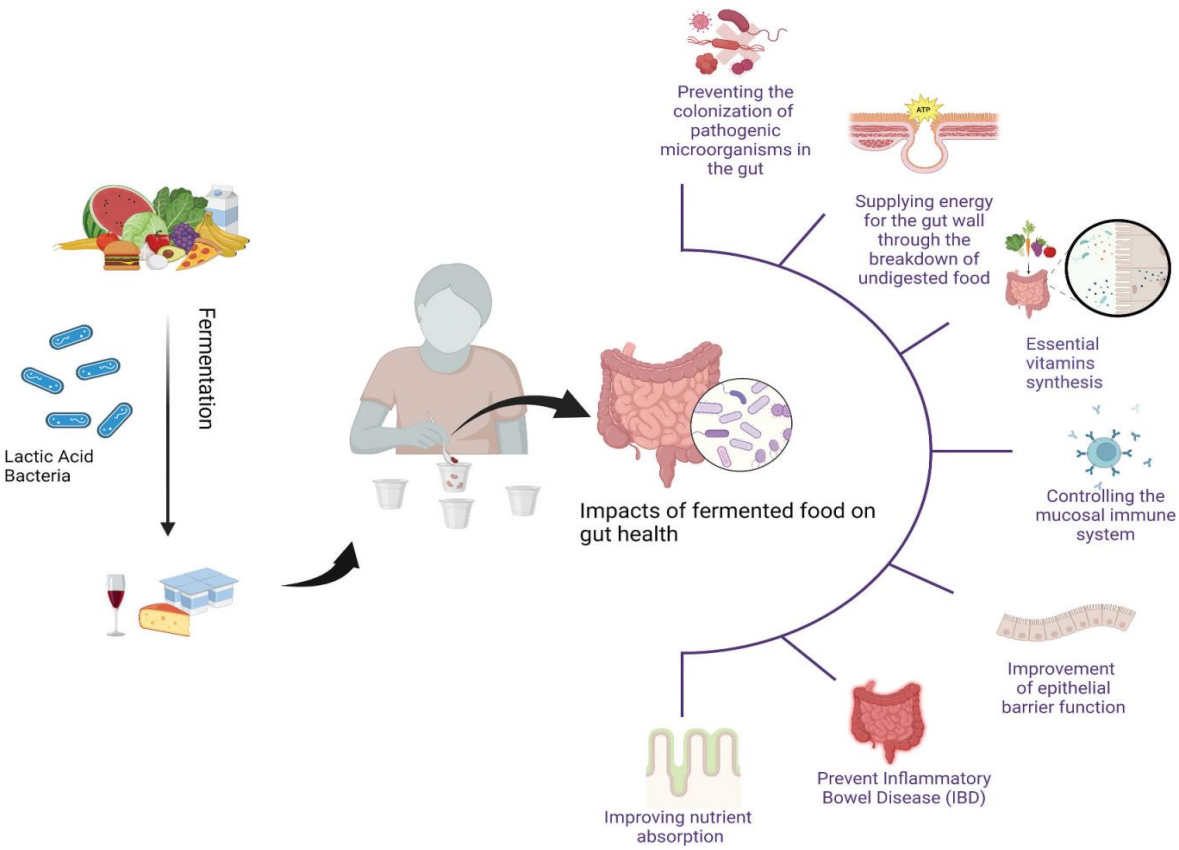
پتانسیل بهبود سلامت روده : اصطلاح "سلامت روده" بطور برجسته در ادبیات علمی و صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا جنبه‌های مثبت متعددی مربوط به دستگاه گوارش (GI) مانند هضم و جذب کارآمد غذا، افزایش فراهمی زیستی مواد مغذی، رفع اختلالات دستگاه گوارش، وجود میکروبیوتای طبیعی و پایدار روده، عملکرد ایمنی مؤثر و وضعیت کلی سلامت را به همراه دارد. اپیتلیوم روده با یک لایه مخاطی چسبناک به نام گلیکوکالیکس پوشیده شده است که از گلیکولیپیدها، پروتئین گلیکوزیله شده (موسین)، ایمونوگلوبولین و الکترولیت‌ها ساخته شده است. عملکرد اصلی این لایه مخاطی محافظت از سلول‌های اپیتلیال روده در برابر آسیب مکانیکی و جلوگیری از کلونیزاسیون پاتوژن‌های روده‌ای است.

میکروبیوم دستگاه گوارش تقریباً از ۱۰۱۴ باکتری تشکیل شده و حاوی ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ گونه مختلف است که عمدتاً در روده بزرگ قرار دارند. ترکیب میکروبیوتای روده در بخش‌های مختلف دستگاه گوارش متفاوت است، و بین افراد و در بخش‌های خاص نیز تفاوت‌هایی وجود دارد. برای مثال، به نظر می‌رسد مخاط در مقایسه با لومن، میزبان میکروبیوتای متمایزی است و تنها تعداد محدودی از میکروارگانیسم‌ها در تماس مستقیم با اپیتلیوم هستند. در روده بزرگسالان، اکثر باکتری‌ها بی‌هوازی‌های بدون اسپور هستند که گونه‌های شایع آنها شامل گونه‌های باکتروئید، گونه‌های بیفیدوباکتریوم، گونه‌های یوباکتریوم، گونه‌های کلستریدیوم، گونه‌های فوزوباکتریوم و کوکسی‌های گرم مثبت مختلف است. باکتری‌های کمتر در روده بزرگسالان شامل گونه‌های انتروکوکوس، انتروباکتریاسه، متانوژن‌ها و باکتری‌های کاهنده سولفات غیر همگون هستند.

کیمچی با کاهش سطح pH و فعالیت‌های آنزیمی مضر در روده‌ها، پتانسیل کاهش تشکیل انتروتوکسین و مواد سرطانزا را دارد. علاوه بر این، بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ درصد بالاتری از شاخه‌های فیرمیکوت‌ها، اکتینوباکتریا و پروتئوباکتریا را نشان دادند، در حالی که مقدار کمتری از باکتروئیدت‌ها در روده وجود داشت. با این حال، مصرف کیمچی با کاهش فیرمیکوت‌ها و در عین حال افزایش سطح باکتروئیدت‌ها و همچنین بالا بردن اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، محیط روده را تغییر می‌دهد. در نتیجه، کیمچی بطور مؤثر به کاهش خطر سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و افزایش سلامت روده بزرگ انسان کمک می‌کند.

مطالعه انجام شده توسط Galenaو همکارانش، بررسی کرد که چگونه مصرف سبزیجات تخمیر شده بر میکروبیوتای روده زنان تأثیر می‌گذارد. این مطالعه نشان داد که شاخه اصلی موجود در نمونه‌های مدفوع قبل و بعد از دوره ۶ هفته‌ای، فیرمیکوت‌ها (۷۵٪) بود. همین مطالعه نشان داد افرادی که سبزیجات تخمیر شده مصرف می‌کنند، پس از شش هفته، سطوح بالاتری از *Faecalibacterium prausnitzii* و *Roseburia faecis* را در نمونه‌های مدفوع خود دارند. این گونه‌ها فواید سلامتی زیادی ، از جمله تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه که برای سلامت روده بزرگ ضروری هستند، خواص ضد التهابی، خواص آنتی‌اکسیدانی و حفظ سد روده‌ای مناسب دارند. یک کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۱۸ برای مشاهده اثرات مصرف روزانه کلم ترش تخمیر شده با لاکتو بر علائم و ترکیب میکروبیوتای روده بیماران مبتلا به IBS انجام شد. نتایج نشان داد که مصرف کلم ترش می‌تواند با ایجاد تغییراتی در میکروبیوتای روده، علائم بیماران IBS را کاهش دهد.

Thrieneو همکارانش (۲۰۲۲) یک مطالعه آزمایشی با شش داوطلب مرد سالم انجام دادند



شکل ۱- تاثیر سبزیجات تخمیر شده بر سلامت روده

و اثرات مصرف منظم سبزیجات تخمیر شده را بر میکروبیوم روده بررسی کردند. این مطالعه نشان داد که مصرف سبزیجات تخمیر شده (چغندر با گوجی بری، هویج با زنجبیل، گل کلم با زردچوبه، کلم ترش با کرنبری، کیمچی دایکون و کلم ترش سنتی) تنوع میکروبیوم روده را حتی پس از مدت زمان نسبتاً کوتاهی بهبود بخشید. Bevilacquaو همکارانش (۲۰۱۰) یک مطالعه درون تنی انجام دادند و نشان دادند که برخی از سویه‌های LAB جدا شده از زیتون‌های شور می‌توانند به سلول‌های اپیتلیال ژژونوم خوک IPEC-J2 بچسبند و متابولیت‌های ضد میکروبی تولید کنند که *Helicobacter pylori*, *Propionibacterium* sppو *Clostridium perfringens*را مهار می‌کنند. شکل ۱ نشان می‌دهد که چگونه غذای تخمیر شده سلامت روده را بهبود می‌بخشد.

اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و خواص ضد التهابی: اصطلاح تعدیل‌کننده سیستم ایمنی به مداخلاتی اشاره دارد که صرف نظر از سلامت کلی یا وضعیت تغذیه‌ای فرد، تغییرات خاصی را در سیستم ایمنی ایجاد می‌کنند. اجزای موجود در غذا که بر سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند، تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی نامیده می‌شوند و می‌توانند اثرات دوگانه داشته باشند، یا مکانیسم‌های خاص و غیر اختصاصی پاسخ ایمنی را تشویق یا مهار کنند. نشان داده شده است که سویه‌های پروبیوتیک، از بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی و درون تنی، تأثیر تحریک‌کننده‌ای بر سیستم ایمنی میزبان دارند. این تعدیل ایمنی هم به

اجزای دخیل در ایمنی طبیعی و هم به اجزای مرتبط با ایمنی اختصاصی گسترش می‌یابد. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها به فعال کردن ماکروفاژها، نوعی سلول ایمنی، معروف هستند. اگرچه مکانیسم‌های کامل هنوز به طور کامل درک نشده‌اند، اما مشخص شده است که تنها میکروارگانیسم‌هایی که قادر به زنده ماندن در دستگاه گوارش (GI) هستند، ظرفیت فعال کردن ماکروفاژها را دارند. نشان داده شده است که LAB پاسخ‌های ایمنی مخاطی مختلفی را القا می‌کند، از جمله پاسخ‌های اختصاصی و غیر اختصاصی. علاوه بر این، سویه‌های LAB می‌توانند رشد ماکروفاژها را تحریک کنند، که به حذف میکروارگانیسم‌های مضر و مواد خارجی کمک می‌کنند و با تولید پروتئین‌ها و آنزیم‌های مرتبط با فعالیت ایمنی، پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهند.

Ahnو همکاران. دریافتند که *Enterococcus faecium* JS1–8، جدا شده از کیمچی، پتانسیل تقویت پاسخ‌های ایمنی میزبان را نشان می‌دهد، در حالیکه Yunو همکارانش دریافتند که *Companilactobacillus allii* WiKim39 جدا شده از کیمچی، فعالیت تعدیل‌کننده سیستم ایمنی قابل توجهی را هم در شرایط برون‌تنی و هم در شرایط درون‌تنی نشان می‌دهند. این یافته‌ها نشان‌دهنده کاربرد بالقوه آنها در توسعه غذاهای تخمیری ارتقا دهنده سلامت است. یک مطالعه درون تنی برای بررسی توانایی سویه‌های LAB جدا شده (*L. plantarum* CJLP133 و *L. plantarum* CJLP243)از سبزیجات تخمیر شده برای تعدیل پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال در موش‌ها انجام دادند. این مطالعه نشان داد که این سویه‌ها جمعیت لنفوسیت‌های T، تکثیر و سیتوکین‌های سلول T را افزایش می‌دهند و نشان می‌دهند که این سویه‌ها با افزایش فعال‌سازی سلول‌های T، فعالیت محرک ایمنی دارند.

پاسخ التهابی بدن بعنوان یک مکانیسم دفاعی در برابر عوامل مختلف مانند عفونت‌های میکروبی، اندوتوکسین‌ها و آسیب بافتی عمل می‌کند. این پاسخ برای بازیابی ساختار و عملکرد طبیعی بافت‌ها ضروری است. در یک فرآیند التهابی معمولی، یک مکانیسم تنظیمی وجود دارد که در آن تولید واسطه‌های پیش‌التهابی به تدریج کاهش می‌یابد در حالی که تعداد واسطه‌های ضدالتهابی افزایش می‌یابد. این تعادل پیچیده به محدود کردن و تنظیم پاسخ التهابی در طول زمان کمک می‌کند. علاوه بر این، لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS)، مولکولی که در دیواره سلولی باکتری‌ها یافت می‌شود، معمولاً به عنوان عامل ایجاد التهاب در دودمان سلولی مونوسیت‌ها/ماکروفاژها شناخته می‌شوند. این مولکول می‌تواند به گیرنده‌های LPS و سلول‌های هدف، مانند گیرنده شبه Toll 4 (TLR4)متصل شود که منجر به بیان سیتوکین‌ها و پروتئین‌های التهابی می‌شود و در نهایت باعث التهاب می‌شود. با انجام یک آزمایش برون‌تنی بر روی سلول‌های RAW 264.7 که توسط LPS تحریک شده بودند، مشخص شد که *L. plantarum KU15149* جدا شده از کیمچی تربچه، با مهار تولید اکسید نیتریک و بیان نیتریک اکسید سنتاز و سیکلواکسیژناز و همچنین سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین بتا-۱ (IL-1β)و اینترلوکین-۶ (IL-6)، خواص ضد التهابی از خود نشان می‌دهد. Benítez-Cabelloو همکارانش یک مطالعه آزمایشگاهی انجام دادند، گونه‌های مختلف *L. pentosus* و *L. plantarum* جدا شده از زیتون‌های خوراکی، ترشح IL-6 پیش‌التهابی و اینترلوکین-۱۰ ضدالتهابی (IL-10) را در ماکروفاژها تحریک کردند. این گونه‌ها همچنین ترشح اینترلوکین-۸ (IL-8) را

سرکوب کردند و فعالیت ضد تکثیری را در رده سلولی HT-29 نشان دادند.

خواص آنتی‌اکسیدانی: عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود که در ایجاد چالش‌های مختلف سلامتی و بیماری‌هایی مانند پیری زودرس، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های عصبی، بیماری مزمن انسدادی ریه، بیماری آلزایمر و سرطان نقش دارد. اکثر موجودات زنده دارای مکانیسم‌های دفاعی آنزیمی و غیرآنزیمی برای محافظت از بدن در برابر رادیکال‌های آزاد هستند. با این حال، کبد اندام اصلی مسئول جلوگیری از ایجاد بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو است. به طور کلی، سلول‌های کبدی از طریق ترشح چندین آنزیم آنتی‌اکسیدانی، از جمله کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx)، گلوتاتیون S-ترانسفراز (GST) و گلوتاتیون ردوکتاز (GR)، خواص آنتی‌اکسیدانی از خود نشان می‌دهند. با این حال، این آنزیم‌ها نقش مهمی در حفظ تعادل اکسیداتیو/آنتی‌اکسیدانی دارند که منجر به فرآیندهای سم‌زدایی مؤثر می‌شود. از سوی دیگر، مصرف ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از طریق رژیم غذایی انسان، مکانیسم آنتی‌اکسیدانی بیولوژیکی را بهبود بخشیده است. با این وجود، این سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی بومی برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو موجودات زنده کافی نیستند. بنابراین، افزودنی‌های آنتی‌اکسیدانی طبیعی و مصنوعی برای جلوگیری از اکسیداسیون ضروری هستند؛ محصولات طبیعی متعددی حاوی ترکیبات زیست‌فعال با خواص آنتی‌اکسیدانی هستند.

سبزیجات تخمیر شده به داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی معروف هستند که عمدتاً به وجود ترکیبات زیست‌فعال مانند فنول‌ها، فلاوانول‌ها، پلی‌فنول‌ها و ویتامین C نسبت داده می‌شود، اگرچه پیش‌بینی فواید سلامتی این تغییرات دشوار است. Eduardo Iglesias-Aguirreو همکارانش یک کارآزمایی بالینی برای ارزیابی چگونگی متابولیزه کردن پلی‌فنول‌های بدست‌آمده از محصولات غذایی طبیعی مختلف توسط افراد مختلف انجام دادند. نتایج نشان داد که افراد به دلیل میکروبیوتای متفاوت روده، پلی‌فنول‌های غذایی را بطور متفاوتی متابولیزه می‌کنند. علاوه بر این، افزایش اسیدیته در طول تخمیر می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی غذاهای تخمیر شده را از طریق هیدرولیز میکروبی، تثبیت آنتی‌اکسیدان‌ها، بهبود استخراج ترکیبات زیست‌فعال و افزایش حلالیت و فراهمی زیستی آنتی‌اکسیدان‌ها در محصول نهایی افزایش دهد.

محققان دریافتند که کلم کیمچی قرمز (RKC)، نوعی کلم که از انواع کاهوی قرمز و کلم معمولی تهیه می‌شود، خواص آنتی‌اکسیدانی به طور قابل توجهی افزایش یافته‌ای دارد. در واقع، RKC تقریباً ۱۲ برابر فعالیت مهار رادیکال DPPH و تقریباً ۲۵ برابر فعالیت مهار رادیکال ABTS بیشتری نسبت به کلم کیمچی معمولی (CKC) دارد. RKC همچنین بالاترین میزان پلی فنول و فلاونوئید کل را دارد که به ترتیب ۳.۳ و ۷.۷ برابر بیشتر از CKC است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که RKC برای تهیه کیمچی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالاتر بسیار مفید است. Boskouمطالعه‌ای را برای ارزیابی فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی پنج نوع زیتون خوراکی موجود در بازار یونان انجام داد و نشان داد که غلظت پلی‌فنول‌ها بر اساس نوع تجاری متفاوت است. محتوای کیفی و کمی پلی‌فنول‌ها در هر نوع زیتون خوراکی بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل تأثیر می‌گذارد که عمدتاً به وجود هیدروکسی تیروزول بستگی دارد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۳ انجام شد، دو نوع هویج تخمیر شده با هم مقایسه شدند: هویج تخمیر شده با آب نمک کهنه و هویج تخمیر شده با نمک تازه. این مطالعه نشان داد که

غلظت فنول‌های کل در هویج‌های تخمیر شده با آب نمک کهنه پس از ۱۴ روز تخمیر، ٪۴۸ افزایش یافته است. از سوی دیگر، هویج‌های تازه تخمیر شده با نمک، توانایی بهتری در مهار رادیکال DPPH نشان دادند، به طوری که در روز ۷، ٪۱۶۶ و در روز ۱۴، ٪۱۸۸ افزایش نشان دادند.

Nugrohoو همکارانش در سال ۲۰۲۳ یک آزمایش درون‌تنی (in vivo) با یک مدل موش انجام دادند و فعالیت آنتی‌اکسیدانی کیمچی و پائو کای را مقایسه کردند. کیمچی ظرفیت به طور قابل توجهی بالاتر (۲ تا ۴ برابر) در مهار رادیکال‌های آزاد نشان داد. همین مطالعه نشان داد که مصرف کیمچی یا پائو کای با افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان/سم‌زدایی سلولی، سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سلولی را بهبود می‌بخشد و کیمچی و پائو کای وضعیت آنتی‌اکسیدانی کبد را در موش‌ها تقویت می‌کنند. از سوی دیگر، خود LAB فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارند، دارای مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیرآنزیمی هستند و به طور مؤثر تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را به سطوح غیرمضر کاهش می‌دهند و در نتیجه سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. سویه‌های LAB می‌توانند آنتی‌اکسیدانی را به روش‌های مختلفی ، مانند کلات کردن یون‌های فلزی، داشتن آنتی‌اکسیدان‌های خاص خود، تولید متابولیت‌های آنتی‌اکسیدانی (مانند گلوتاتیون، بوتیرات و فولات)، افزایش فعالیت‌های اکسیداز میزبان، افزایش سطح متابولیت‌های آنتی‌اکسیدانی میزبان، تنظیم مسیرهای سیگنالینگ، کاهش فعالیت‌های آنزیم‌های تولیدکننده ROS و تنظیم میکروبیوتای روده تعدیل کنند. با این حال، باید توجه داشت که ارتباط فعالیت‌های آزمایشگاهی باکتری‌های مفید با فواید سلامتی در داخل بدن به هیچ وجه ساده نیست، بنابراین چگونگی ارتباط خواص آنتی‌اکسیدانی ذکر شده در اینجا با خواص تقویت‌کننده سلامتی سبزیجات تخمیر شده هنوز مشخص نیست.

نتیجه‌گیری

نقش میکروب‌ها در تخمیر سبزیجات برای ارتقای سلامت هنوز بطور کامل درک نشده است. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که مصرف سبزیجات تخمیر شده مانند کیمچی، کلم ترش، پائو کای، تورسو، زیتون تخمیر شده و جوانه‌های بامبو تخمیر شده، فواید سلامتی متعددی از جمله اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی را به همراه دارد. علاوه بر این، مصرف سبزیجات تخمیر شده با تقویت میکروبیوتای سالم روده و افزایش فراهمی زیستی مواد مغذی، از سلامت روده پشتیبانی می‌کند. حوزه در حال تکامل علوم غذایی، از جمله کاربردهای OMICS، نویدبخش کشف پتانسیل تغذیه‌ای و درمانی محصولات گیاهی تخمیر شده، مانند فواید احتمالی برای بیماران مبتلا به IBD است. تحقیقات آینده در مورد باکتری‌های مفید مورد استفاده بعنوان کشت‌های آغازگر در تخمیر سبزیجات باید اثرات آنها را بر راندمان تخمیر، کیفیت محصول و فواید سلامتی بررسی کند. این شامل بررسی سویه‌های بهینه برای انواع خاصی از محصولات تخمیر شده، تعیین بهترین شرایط تخمیر و ارزیابی تأثیر بالقوه آن‌ها بر میکروبیوتای روده و سلامت کلی و بررسی میکروبیوتای درون‌زا بعنوان منبع بالقوه برای سویه‌های جدید پروبیوتیک است. محصولات غذایی بومی تخمیر شده، چه سنتی و چه جدید، نشان‌دهنده‌ی تمرکز هیجان‌انگیزی با مزایای بالقوه‌ی بیشتر هستند.

چشم‌اندازهای استفاده از فناوری نانو برای نگهداری، ایمنی و امنیت مواد غذایی

محمدرضا دخیلی [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

توسعه سریع فناوری نانو، بسیاری از حوزه‌های علوم غذایی، به ویژه حوزه‌هایی که شامل فرآوری، بسته‌بندی، ذخیره‌سازی، حمل و نقل، عملکرد و سایر جنبه‌های ایمنی مواد غذایی می‌شوند را متحول کرده است. طیف گسترده‌ای از مواد نانوساختار (NSMs)، از فلزات معدنی، اکسیدهای فلزی و نانوکامپوزیت‌های آنها گرفته تا مواد نانوآلی با عوامل زیست‌فعال، در صنعت غذا به کار گرفته شده‌اند. علیرغم مزایای عظیم فناوری نانو، نگرانی‌های نوظهوری در مورد استفاده از فناوری نانو وجود دارد، زیرا تجمع NSMs در بدن انسان و در محیط زیست می‌تواند خطرات بهداشتی و ایمنی متعددی ایجاد کند. بنابراین، نگرانی‌های ایمنی و سلامت و همچنین سیاست‌های نظارتی باید در هنگام تولید، فرآوری، بسته‌بندی فعال و مصرف محصولات غذایی نانوفرآوری شده در نظر گرفته شوند. هدف این بررسی، ارائه درک اولیه در مورد کاربردهای فناوری نانو در صنایع بسته‌بندی و فرآوری مواد غذایی و شناسایی چشم‌اندازهای آینده و خطرات بالقوه مرتبط با استفاده از NSMs است.

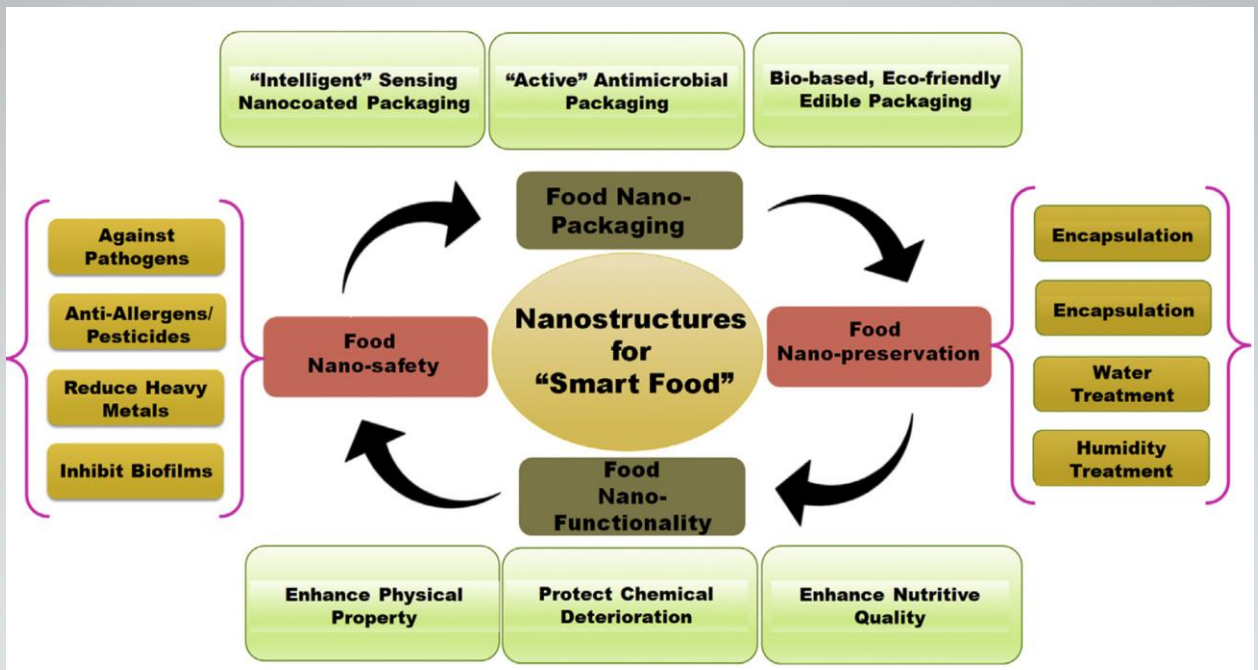
کلمات کلیدی: مواد نانوساختار، ایمنی مواد غذایی، نگهداری مواد غذایی، بسته‌بندی

مقدمه

نانو فناوری چندین رشته از جمله فیزیک، شیمی، بیوتکنولوژی و مهندسی را با هم ادغام می‌کند و به استفاده از نانومواد اشاره دارد که ساختارهای نانومقیاس آن‌ها از ۱ تا ۱۰۰ نانومتر متغیر است. در این اندازه‌های نانو، مواد خواص منحصر به فردی را به خود می‌گیرند که در شکل اولیه خود وجود نداشتند. درک این خواص منحصر به فرد به منظور توسعه محصولات جدید و بهبود یافته از طریق فرآیندهای سبز، هدف دانشمندان نانو در سراسر جهان است. نانومواد یا مواد نانوساختار، ابعاد مختلفی را برای عناصر ساختاری، خوشه‌ها، مولکول‌ها یا کریستالیت‌های خود، مانند ابعاد صفر (نانوذرات، نانوخوشه‌ها و نقاط کوانتومی)، یک بعد (نانومیله‌ها و نانولوله‌ها)، دو بعد (فیلم‌های نانو نازک) و سه بعد (نانومواد) در محدوده ۱ تا ۱۰۰ نانومتر نشان می‌دهند. ترکیب مواد نانوساختار با سایر پلیمرها، بیومولکول‌ها و سایر مواد نانوساختار یا مواد موجود در شکل تجمعی می‌تواند منجر به تولید موادی با اندازه ذرات بزرگتر (<۱۰۰ نانومتر) شود که منجر به تشکیل نانوکامپوزیت می‌شود.این نانومواد با نسبت حجم سطح بالا، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی بی‌نظیری مانند حلالیت، سمیت، استحکام، مغناطیس، نفوذپذیری، اپتیک، رنگ و ترمودینامیک را از خود نشان می‌دهند.

کاربردهای این نانومواد در بخش‌های مختلف از جمله کشاورزی، پزشکی، پوشاک، لوازم آرایشی، غذا و بهداشت عمومی به دلیل توانایی منحصر به فرد آنها در افزایش حلالیت و فراهمی زیستی و محافظت از اجزای فعال زیستی در حین فرآوری و ذخیره سازی، رو به افزایش است. با توجه به ماهیت فیزیکوشیمیایی عالی و پتانسیل ضد میکروبی نانومواد، آن‌ها بطور گسترده در برابر میکروب‌های بیماری‌زای مختلف و در مراقبت‌های بهداشتی، حفاظت از محصولات کشاورزی، تصفیه آب، ایمنی مواد غذایی و نگهداری مواد غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاوه بر این، مواد نانوساختار (NSMs) در صنایع غذایی بعنوان حسگرهای نانو، مواد بسته‌بندی جدید و اجزای غذایی کپسوله شده مورد استفاده قرار می‌گیرند. به طور کلی، این بررسی مربوط به استفاده از فناوری نانو، به ویژه نانوذرات و نانوساختارهای ساخته شده، در بخش مواد غذایی است.

فناوری نانو طیف گسترده‌ای از کاربردهای مرتبط با غذا را دارد. در این کاربردها، نوع خاصی از نانومواد در یک محصول غذایی خاص گنجانده می‌شود تا آن محصول غذایی خواص مطلوب خاصی را ایجاد کند. حوزه فناوری نانو همچنین بخش جدایی‌ناپذیری از تحقیق و توسعه برای تولید انبوه محصولات کشاورزی و غذاها و نوشیدنی‌های فرآوری شده و همچنین برای بسته‌بندی مواد غذایی در سراسر جهان بوده است. گزارش‌های متعددی تأیید می‌کنند که این نانومواد می‌توانند با افزایش اثربخشی بسته‌بندی مواد غذایی، ماندگاری و ارزش غذایی به عنوان افزودنی‌ها بدون تغییر طعم و ویژگی‌های فیزیکی محصولات غذایی، ایمنی مواد غذایی را با موفقیت بهبود بخشند. اگرچه نانوتکنیک‌ها پتانسیل زیادی برای ایجاد محصولات و فرآیندهای تولید نوآورانه در صنعت غذا دارند، اما با چالش بزرگی در استفاده از عملیات فرآوری مقرون به صرفه برای ایجاد سیستم‌های نانورسانش خوراکی و غیرسمی و توسعه فرمولاسیون‌های مؤثر که برای مصرف انسان بی‌خطر هستند، مواجه هستند. بنابراین، به دلیل افزایش استفاده از این NSMها، نگرانی‌های فزاینده‌ای در مورد توسعه نانوساختارهای زیست‌سازگار، ایمن و غیرسمی از مواد اولیه غذایی با استفاده از استراتژی‌های ساده، سبز و مقرون به صرفه، از جمله تکنیک لایه به لایه، وجود داشته است. با توجه به اثرات نانومواد بر صنعت مواد غذایی، این بررسی بعنوان یک "تصویر کلی" برای بررسی وضعیت فعلی



شکل ۱. نمایش سیستماتیک کاربرد نانوذرات در حوزه‌های مختلف صنایع غذایی.

تکنیک‌ها و پیاده‌سازی‌های فناوری نانو در معیارهای نگهداری، ایمنی و امنیت مواد غذایی و شناسایی اقدامات مکانیکی مهم در رابطه با مسائل ایمنی یا بسته‌بندی تدوین شده است. شکل ۱ مروری بر کاربردهای مهم نانوذرات/نانومواد و نانوساختارها در بخش مواد غذایی را نشان می‌دهد.

بسته‌بندی موادغذایی از مهم‌ترین مراحل از نظر ایمنی مواد غذایی است. مواد طبیعی، گازهای جوی و بخارات آب کاملاً در برابر هیچ ماده بسته‌بندی نفوذناپذیر نیستند. با این حال، مسدود کردن کامل مهاجرت و نفوذپذیری گازها در مورد بسته‌بندی میوه‌ها و سبزیجات تازه که تحت تنفس سلولی قرار می‌گیرند، مطلوب نیست. در مقابل، بسته‌بندی نوشیدنی‌های گازدار باید جریان اکسیژن و دی‌اکسید کربن (CO_2) را برای جلوگیری از اکسیداسیون و کربن‌زدایی حذف کند. از این رو، می‌توان با استفاده از مواد نانوکامپوزیتی مختلف، از جمله پلیمرها، به این پیچیدگی‌ها در بسته‌بندی مواد غذایی رسیدگی و بر آنها غلبه کرد. نانوذراتی با قطر کمتر از ۱۰۰ نانومتر، هزار برابر نازک‌تر از یک صفحه کتاب با ضخامت حدود ۱۰۰۰۰۰ نانومتر یا صد برابر نازک‌تر از موی انسان با ضخامت حدود ۱۰۰۰۰ نانومتر هستند. اخیراً، استفاده از نانوبیوکامپوزیت‌ها در بسته‌بندی مواد غذایی، توانایی بسته‌بندی مواد غذایی را برای عمل بعنوان مانعی در برابر گازها افزایش داده است.کاربردهای نانوذرات مختلف در بسته‌بندی مواد غذایی به طور خلاصه در جدول ۱ نشان داده شده است. روندهای اخیر در بسته‌بندی مواد غذایی، استفاده از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر تقویت‌شده با نانوفیلر را که سازگار با محیط زیست هستند، تشویق می‌کند. با این حال، نگرانی عمده‌ای در مورد بلع این ترکیبات نانو در طول مصرف غذا وجود دارد. از این رو، بررسی چگونگی مهاجرت این نانوذرات در بدن انسان و همچنین اثرات سمی و ایمنی‌زایی این نانوذرات ضروری است. نگرانی دیگر مربوط به زیست‌تخریب‌پذیری این پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر نانوفیلر است. این نگرانی‌ها به طور جدی توسط محققانی در سراسر جهان که به دنبال نانومواد سازگار با انسان و محیط زیست

جدول ۱- کاربرد نانوذرات در بسته‌بندی موادغذایی

نوع نانوذرات	ماتریکس	کاربرد
نقره	مارچوبه، آب پرتقال، گوشت مرغ، خربزه تازه خرد شده، ترشحات گوشت گاو	رشد باکتری‌های هوازی سرماگرا، مخمرها و کپک‌ها را به تأخیر می‌اندازد؛ اثر ضدمیکروبی علیه *Escherichia coli* و *Staphylococcus aureus* دارد
اکسید روی	آب پرتقال، سفیده تخم مرغ مایع	به طور موثری تعداد *Lactobacillus plantarum*، سالمونلا، مخمر و کپک را بدون تغییر در پارامترهای کیفی کاهش می‌دهد.
اکسید تیتانیوم	عناب چینی، توت فرنگی	قهوه‌ای شدن، کند شدن رسیدن، پیری و پوسیدگی را کاهش می‌دهد
اکسید نقره	برگ سیب	فساد میکروبی را به تأخیر می‌اندازد

هستند، مورد توجه قرار گرفته است.

مکانیسم‌های نانوذرات/نانوکپسول‌ها بعنوان عوامل ضدمیکروبی برای بسته‌بندی فعال

استفاده برجسته از نانوذرات با خواص ضدمیکروبی، تا حدودی، محصولات غذایی ما را از شیوع بیماری‌های ناشی از غذا به دلیل مصرف مواد غذایی بسته‌بندی شده فاسد محافظت کرده است. در مقایسه با بسته‌بندی‌های غذایی معمولی، یک بسته‌بندی فعال غذایی نه تنها توانایی یک مانع غیرفعال را دارد، بلکه به آزادسازی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و ضدمیکروبی از طریق تعامل مستقیم با غذا و همچنین حذف برخی از عوامل منفی مانند اکسیژن یا بخار آب نیز کمک می‌کند. این تعاملات معمولاً پایداری غذا را بهبود می‌بخشند. بسته‌بندی فعال حاوی مولکول‌های خاصی است که توانایی جذب یا آزادسازی اجزا را به داخل یا خارج از محیط اطراف غذای بسته‌بندی شده دارند. امروزه، نانومواد پلیمری فعال در بسته‌بندی مواد غذایی عمدتاً برای کاربردهای بسته‌بندی ضدمیکروبی توسعه یافته‌اند. بطور کلی، به منظور بهبود عملکرد و اثربخشی بسته‌های غذایی، مواد زیست فعال مختلف را می‌توان با کپسوله کردن، پوشاندن مواد با نانومواد یا استفاده از سایر نانوتکنیک‌ها در مواد بسته‌بندی گنجاند.

کپسوله کردن مواد مغذی و مواد ضدمیکروبی کاربردی برای حفظ و فراهمی زیستی مواد فعال زیستی ضروری است، زیرا در فرآوری مواد غذایی، نگهداری مواد غذایی و عبور از دستگاه گوارش بسیار مهم است. مطالعات نشان داده‌اند که پوشش خوراکی نانومقیاس جایگزین موثری برای حفظ و افزایش ماندگاری مواد غذایی و همچنین جلوگیری از فساد میکروبی مواد

غذایی است. اثربخشی پوشش‌های ساخته شده با ژلاتین حاوی نانوکریستال‌های سلولز ، کیتوزان یا نانوسیلیکا، و نانولمینات آلژینات یا لیزوزیم برای حفظ کیفیت غذاهای تازه در طول نگهداری طولانی مدت بسیار مؤثر بوده است. علاوه بر این، روش مبتنی بر بسته‌بندی نانو که شامل پلی‌اتیلن مخلوط با نانوپودرهایی مانند Ag، کائولن، TiO2 آناتاز و TiO2 روتیل است، به عنوان یک تکنیک جدید و آسان برای نگهداری میوه‌هایی مانند توت فرنگی در نظر گرفته شده است. پتانسیل ضد باکتریایی نانوذرات کپسوله شده با کیتوزان می‌تواند از طریق تعامل بین کیتوزان با بار مثبت و غشاهای سلولی با بار منفی ایجاد شود. این تعاملات منجر به افزایش نفوذپذیری غشا و ایجاد پارگی و در نهایت نشت مواد داخل سلولی می‌شود. بسته‌بندی‌های فعال مبتنی بر نانوذرات فلزی و اکسید فلزی (NPs) می‌توانند از نظر پتانسیل ضدمیکروبی، ابزارهای مؤثری برای نانوکامپوزیت‌ها باشند. در میان تمام نانوذرات فلزی، نانوذرات نقره (Agþ) به طور گسترده در بخش‌های تجاری مورد استفاده قرار می‌گیرند. نانوذرات نقره برای پاتوژن‌های مختلف مواد غذایی سمی هستند زیرا نانوذرات نقره از طریق چسبندگی به سطح سلول و با تجزیه لیپوپلی‌ساکارید نفوذپذیری غشای سلولی را افزایش می‌دهند؛ به این ترتیب، نانوذرات نقره می‌توانند به سلول باکتریایی نفوذ کنند، به DNA آن آسیب برسانند و یون‌های ضد میکروبی را آزاد کنند که به گروه‌های دهنده الکترون حاوی گوگرد، اکسیژن یا نیتروژن در مولکول‌ها متصل می‌شوند و بنابراین سنتز آدنوزین تری فسفات و تکثیر DNA را مهار می‌کنند و در نهایت منجر به مرگ سلول می‌شوند.

فناوری نانو در عملکرد مواد غذایی

نانوذرات برای محافظت در برابر تخریب شیمیایی : دلیل اصلی کاهش کیفیت مواد غذایی در مجموعه‌ای از واکنش‌های شیمیایی است که بین اجزای مختلف موجود در غذا و محیط خارجی رخ می‌دهد. محققان چندین نانوماده را شناسایی کرده‌اند که می‌توانند این واکنش‌های ناخواسته را در ماتریس‌های مختلف مواد غذایی کنترل کنند. با این حال، برخی از این نانومواد فلزی و اکسید فلزی باعث سمیت نانو می‌شوند، در درجه اول به این دلیل که می‌توانند ROS تشکیل دهند و باعث استرس اکسیداتیو شوند که منجر به حالت اکسایش-کاهش نامتعادل در سلول می‌شود. بنابراین، نانومواد با واکنش‌پذیری نسبتاً کمتر بعنوان حامل آنتی‌اکسیدان استفاده می‌شوند. نانوذرات پلیمری برای کپسوله کردن ترکیبات زیست فعال مانند ویتامین‌ها و فلاونوئیدها و برای آزادسازی این ترکیبات در محیط اسیدی مانند معده مناسب هستند.

نانوذرات برای افزایش خواص فیزیکی مواد غذایی و مواد بسته‌بندی: نانومواد توسعه‌یافته توانایی زیادی در افزایش خواص فیزیکی مواد غذایی و مواد بسته‌بندی نشان داده‌اند. در دهه ۱۹۹۰، نانوکامپوزیت‌های پلیمری با سیلیکات‌های لایه‌ای که چندین ویژگی مهم مانند مقاومت بالا در برابر شعله و محافظت در برابر اشعه ماوراء بنفش داشتند، توسعه داده شدند. علاوه بر این، تعدادی از نانوذرات برای افزایش ویژگی‌های فیزیکی مواد غذایی، مانند رنگ و ظاهر، توسعه داده شده‌اند. TiO2 بعنوان یک افزودنی غذایی رنگ‌آمیزی توسط USFDA با این توافق که حد TiO2 نباید از ۱٪ (وزنی/وزنی) به عنوان یک ماده افزودنی تجاوز کند، تأیید شد. علاوه بر TiO2، مخلوط افزودنی‌های رنگی ممکن است حاوی SiO_2 و/یا Al_2O_3 باشد، اما استفاده از کربن سیاه توسط USFDA به عنوان یک افزودنی رنگ‌آمیزی غذایی اکیداً ممنوع است. از سوی دیگر، SiO_2 به عنوان یک عامل ضد کلوخه شدن برای حفظ خواص جریان در محصولات پودری و بعنوان حامل عطر در محصولات غذایی و غیرغذایی استفاده می‌شود. SiO_2 نانو بطور گسترده در محصولات غذایی استفاده می‌شود و

طبق دستورالعمل E551در اتحادیه اروپا به عنوان یک افزودنی غذایی ثبت شده است. بتاکاروتن یک جزء مغذی است که به عنوان یک عامل رنگ‌دهنده و به عنوان پروویتامین A عمل می‌کند، اما به دلیل پایداری شیمیایی پایین و آبگریزی، استفاده از آن در مواد غذایی محدود است. برای بهبود پایداری فیزیکوشیمیایی بتاکاروتن، محققان نانوماده را با کپسوله کردن آن در نانوذرات لیپیدی جامد (SLNPs) حاوی اسید پالمیتیک و روغن ذرت سنتز کردند و ماده را با استفاده از ایزوله پروتئین آب پنیر (WPI) تثبیت کردند. در این نانوساختار، بتاکاروتن کپسوله شده توسط یک پوسته جامد ساخته شده از کریستال‌های اسید پالمیتیک که سطح قطرات روغن را می‌پوشاند، محافظت می‌شد. روغن ذرت توانست خروج بتاکاروتن از ماتریکس لیپیدی جامد به سطح SLNPs را کاهش دهد، در حالی که WPI پایداری سیستم کلوئیدی را افزایش داد و در نتیجه پایداری اکسیداتیو بتاکاروتن را بهبود بخشید.

فناوری نانو در ایمنی مواد غذایی

در سطح جهانی، ایمنی مواد غذایی یک نگرانی رو به رشد در حوزه سلامت عمومی است. هدف اصلی ایمنی مواد غذایی، اطمینان از این است که غذا در طول آماده‌سازی و مصرف هیچ آسیبی به مصرف‌کننده وارد نمی‌کند. غذا باید در طول فرآوری، جابجایی و توزیع از هر نوع آلودگی فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی محافظت شود. پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو با کاربردهای مختلف آن در فرآوری، ایمنی و امنیت مواد غذایی و همچنین گام‌های آن در افزایش ارزش غذایی، افزایش ماندگاری و کاهش ضایعات بسته‌بندی، انقلابی در صنعت مواد غذایی ایجاد کرده است. امروزه، ایمنی مواد غذایی به دلیل تغییرات سریع در دستور العمل‌های غذایی و عادات غذایی، یک نگرانی عمده است. عوامل بیماریزای منتقله از غذا، سموم و سایر آلاینده‌ها می‌توانند تهدیدات جدی برای سلامت انسان ایجاد کنند. روش‌های مرسوم برای تشخیص عوامل بیماری‌زا و سموم آنها، کار فشرده و زمان‌بر است. پیشرفت‌ها در فناوری نانو، رسیدگی به مسائل ایمنی مواد غذایی در آلاینده‌های میکروبی را تسریع کرده و تشخیص سموم، ماندگاری و استراتژی‌های بسته‌بندی را بهبود بخشیده است. علاوه بر این، نانومواد، از جمله نانوذرات فلزی، نانولوله‌های کربنی، نقاط کوانتومی و سایر نانومواد فعال، می‌توانند برای توسعه حسگرهای زیستی برای تعیین کمیت میکروب‌ها و سایر آزمایش‌ها برای کاربردهای ایمنی مواد غذایی مورد استفاده قرار گیرند.

نانوذرات برای تشخیص عوامل بیماریزای غذایی: نانو-زیست‌حسگرها دستگاه‌های زیست‌تحلیلی هستند که با استفاده از NSMهای مختلف و گیرنده‌های بیولوژیکی در یک طراحی سیستم یکپارچه توسعه داده می‌شوند. انواع مختلفی از حسگرهای زیستی برای تشخیص عوامل بیماری‌زای غذایی و مواد فاسدکننده مواد غذایی توسعه یافته‌اند. پراکندگی رامان افزایش‌یافته سطحی (SERS) بعنوان یک ابزار نانو-زیست‌حسگری برای تشخیص سریع و دقیق عوامل بیماریزای میکروبی به کار می‌رود. نانوکلوئیدهای نقره معمولاً در SERS برای تشخیص باکتری‌ها استفاده می‌شوند، زیرا نانوکلوئیدهای نقره سیگنال‌های رامان را تقویت می‌کنند. علاوه بر نانوکلوئیدهای نقره، اکسید گرافن، مهره‌های مغناطیسی، نانولوله‌های کربنی، طلای پلاسمونیک و نانوذرات نقره معمولاً برای تشخیص پاتوژن‌های باکتریایی مرتبط با غذا استفاده می‌شوند. علاوه بر این، بیکن‌های مولکولی DNA مصنوعی که با پروب‌های رنگی برچسب‌گذاری شده‌اند، به عنوان نانوبارکد برای شناسایی پاتوژن‌های غذایی استفاده می‌شوند. تشخیص مستقیم *E. coli* در نمونه‌های غذایی نیز با اندازه‌گیری و تشخیص نوری که توسط

سلول‌ها پراکنده می‌شود، امکان‌پذیر شده است. این نوع حسگر بر اساس اتصال به یک پروتئین شناخته شده عمل می‌کند و به عنوان یک باکتری روی یک تراشه سیلیکونی مشخص می‌شود که می‌تواند با هر باکتری *E. coli* دیگری که در نمونه غذایی وجود دارد، بیشتر متصل شود. همچنین محققان سنجش ایمونوسوربنت مبتنی بر آرایه برای تشخیص *E. coli O157:H7*، گونه‌های سالمونلا و *L. monocytogenes* با استفاده از نانووزیکول‌های پروتئین G-لیپوزومی در کشت‌های خالص و مخلوط ابداع کردند. محققان نشان دادند که نانووزیکول‌های پروتئین G-لیپوزومی می‌توانند با موفقیت در سنجش‌های ایمنی برای تشخیص همزمان پاتوژن‌های منتقله از غذا استفاده شوند و اثربخشی نانووزیکول‌های پروتئین G-لیپوزومی را به عنوان معرف‌های سنجش ایمنی جهانی نشان دادند. در سال‌های اخیر، پلتفرم‌های مختلف جدیدی برای تشخیص مبتنی بر نانوذرات توسعه یافته‌اند. Tominaga در سال ۲۰۱۸ نوارهای تست ایمنی جریان جانبی با نانوذرات پالادیوم علیه کلبسیلا توسعه داد که امکان اتصال اختصاصی و تشخیص بصری باکتری‌های خاص را فراهم می‌کرد. علاوه بر این، Thakur و همکارانش یک سلول باکتریایی *E. coli* را با استفاده از یک دستگاه ترانزیستور اثر میدانی مبتنی بر نانوذرات گرافن کاهش یافته شناسایی کردند.

نانوذرات برای محافظت در برابر آلرژن‌ها:

نانوفناوری بعنوان ابزاری اساسی برای کنترل و مدیریت آلرژن‌های غذایی به کار گرفته شده است. با وجود این تلاش‌ها، برخی از نانومواد باعث التهاب آلرژیک ریوی در انسان می‌شوند. بعنوان مثال، گزارش شده است که نانوذرات SiO_2 باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی نوع Th2 مخصوص آلرژن در داخل بدن در موش‌های ماده BALB/c می‌شوند. ایمونوتراپی آلرژی با استفاده از هیدروکسید آلومینیوم (آلوم) به عنوان یک ماده کمکی، عوارض جانبی متعددی از جمله تورم، سفتی، قرمزی، ندول‌های پوستی و گرانولوم در محل تزریق را نشان داده است.

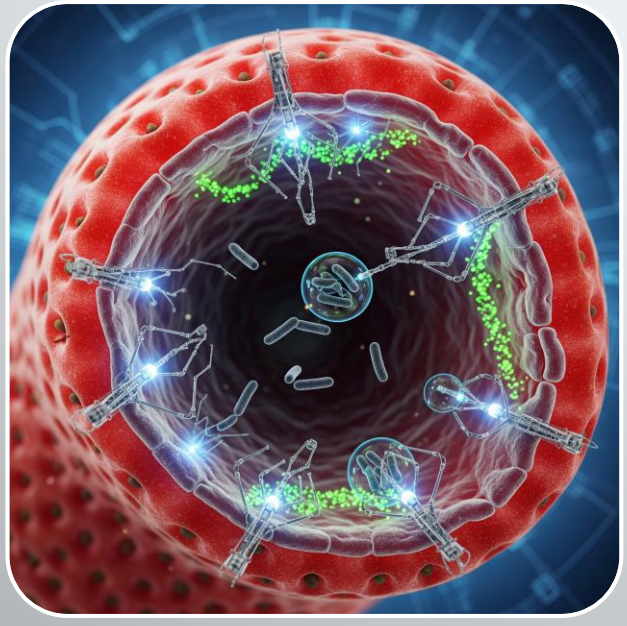
برای غلبه بر این مشکل، محققان استفاده از نانوذرات پلیمری و موادی که گیرنده‌های شبه تول (TLR) را بعنوان ادجوانت‌های جایگزین هدف قرار می‌دهند را بررسی کرده‌اند. به عنوان مثال، نانوذرات مبتنی بر پروتامین با لیگاند TLR-9 سیتوزین فسفات گوانین (CpG) الیگودئوکسی نوکلئوتید (ODN) می‌توانند به عنوان ادجوانت استفاده شوند. پروتامین‌ها پپتیدهای غنی از آرژنین با وزن تقریبی ۴ کیلو دالتون هستند که در اسپرم ماهی سالمون یافت می‌شوند و از بیضه‌های بالغ ماهی سالمون جدا می‌شوند. پروتامین‌ها زیست تخریب‌پذیر هستند و به طور موثر برای معکوس کردن فعالیت هپارین در طول عمل‌های جراحی یا به عنوان یک افزودنی انسولین استفاده می‌شوند. علاوه بر این، نانوذرات مبتنی بر پروتامین با CpG-ODN با پاسخ ایمنی غالب Th2 ناشی از آلرژن مقابله می‌کنند، بنابراین پتانسیل قابل توجهی در ایمونوتراپی آلرژن به عنوان یک سیستم حامل جدید نشان داده‌اند.

روش‌های حسگر زیستی بدون برچسب مبتنی بر رزونانس پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) به دلیل حساسیت بالا، سادگی و اثربخشی نسبتاً کم هزینه، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. با این حال، چالش‌هایی در استفاده از این روش‌ها برای تجزیه و تحلیل درجا نمونه‌های واقعی به دلیل ناپایداری نانوذرات کلوئیدی در سطوح خاصی از pH و غلظت نمک مشاهده شده است. اخیراً، فیبر نوری ساده و مقرون به صرفه با پوشش نانومیله‌های طلای اصلاح‌شده با آپتامر برای تشخیص آسان اکراتوکسین A در نمونه‌های آب انگور (مایکوتوکسین غذایی که باعث آلرژی می‌شود) توسعه دادند و فیبر را تحت آنالیز LSPR قرار دادند که حد تشخیص قابل توجهی

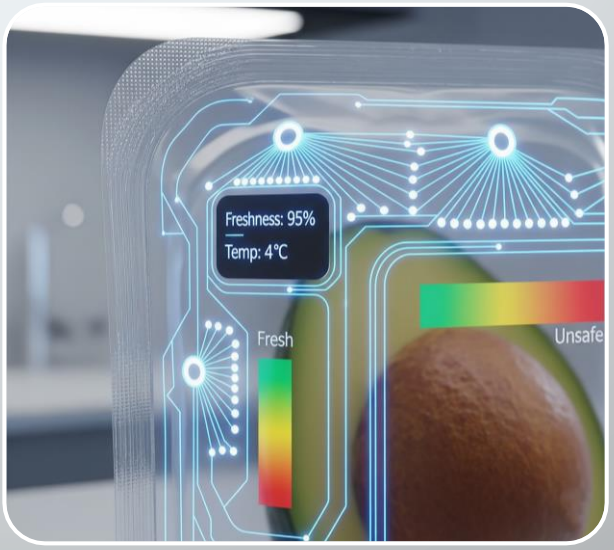
معادل ۱۲.۰ پیکومولار را نشان داد. چندین مطالعه دیگر کاربردهای امیدوارکننده نانوفناوری‌ها را در واکسن‌شناسی و ایمونوتراپی آلرژن نشان دادند [۱۳۰]. در آینده نزدیک، فرمولاسیون‌های مبتنی بر نانوذرات می‌توانند برای ایمونوتراپی آلرژن‌ها به منظور رفع نیازهای برآورده نشده آن اعمال شوند.

نانوذرات برای جلوگیری ازورود فلزات سنگین: آزادسازی فلزات سنگین از نانومواد، خطر بالای شیوع بیماری‌های سمی را به همراه دارد. آزاد شدن این فلزات در محصولات غذایی در صورت تجمع طولانی مدت، اثرات نامطلوبی دارد. نانومواد مبتنی بر فلز و اکسید فلز، مانند ZnO، Agو CuO، سطح ROS درون سلولی را افزایش می‌دهند و در نهایت باعث پراکسیداسیون لیپید و آسیب DNA می‌شوند. نانوذرات مگنتیت اصلاح‌شده با سیلیکای پوشش داده شده با سورفکتانت کاتیونی بعنوان جاذب برای میکرواستخراج عمل می‌کنند و توانایی تعیین مقدار ناچیز Cu، Ni، Co، Cd، Pb و Mn را از نمونه‌های محیطی دارند. نانوذرات پوشش داده شده با سیلیکا که با استفاده از ستیل پیریدینیوم بروماید سنتز شده‌اند، می‌توانند یون‌های فلزی را پس از کمپلکس شدن با ۸ هیدروکسی کینولین حل کنند. در حالی که بسیاری از نانومواد پتانسیل فوق‌العاده‌ای برای پاکسازی آلاینده‌ها دارند، نانوذرات مگنتیت به عنوان جذاب‌ترین و ارزان‌ترین بسترها برای بازیابی فلزات سنگین از منابع مختلف شناخته شده‌اند. اخیراً، Linو همکارانش توانایی نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی آمین‌دار، به ویژه Cu2þ، Ni2þ، Pb2þ و Zn2þ را بعنوان جاذب برای حذف یون‌های فلزات سنگین آبی نشان دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش درجه آمیناسیون با افزایش همزمان ظرفیت جذب و سرعت اولیه جذب یون‌های فلزات سنگین، تأثیر مثبتی داشته است. نانوذرات MgO سنتز شده از طریق فرآیندهای سولژل و کلسیناسیون، پتانسیل بالایی در برابر عفونت‌های باکتریایی نشان دادند و توانستند یون‌های فلزات سنگین را از نمونه‌های آب آلوده حذف کنند. این یافته‌ها پیش‌بینی کردند که ذرات MgO در اندازه نانو به دلیل راندمان حذف بالا، هزینه کم، آماده‌سازی آسان و ویژگی‌های سازگار با محیط زیست، می‌توانند پتانسیل تصفیه فاضلاب آلوده به باکتری و فلزات سنگین را داشته باشند.

نانوذرات برای مهار تشکیل بیوفیلم: بیوفیلم‌ها دسته‌ای از سلول‌های باکتریایی هستند که به بسیاری از زیرلایه‌ها می‌چسبند و یک ماتریکس خارج سلولی پلیمری تولید می‌کنند که نفوذ به آن بسیار دشوار است. تشکیل بیوفیلم با اتصال میکروارگانیسم‌های شناور آزاد به سطح با استفاده از نیروهای واندروالس آغاز می‌شود که مشکلاتی مانند خوردگی زیستی، رسوب زیستی و تجمع در صنایع فرآوری مواد غذایی ایجاد می‌کنند. گلیسرول مونولورات (GML)، که توسط USFDA به عنوان ماده‌ای ایمن شناخته شده است، به عنوان یک عامل ضد میکروبی در برابر بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت، از جمله *Bacillus anthracis*عمل می‌کند. نشان داده شده است که GML تشکیل بیوفیلم سه سویه مختلف



S. aureus و MRSA را مهار می‌کند. علاوه بر این، نانوذرات اکسید نیکل (NPs NiO) بعنوان عوامل ضد باکتری و ضد تومور بالقوه پیشنهاد شده‌اند. محققان با رویکردی سبز و با استفاده از عصاره برگ اکالیپتوس گلوبولوس، نانوذرات اکسید نیکل (NiO-NPs) را با اندازه ۱۰ تا ۲۰ نانومتر سنتز کردند و فعالیت ضدبیوفیلمی آن‌ها را ارزیابی کردند. همچنین کاربرد زیستی نانوذرات اکسید روی را برای جلوگیری از بیوفیلم قارچی (*Penicillium chrysogenum, P. pinophilum*) که در یک مقبره مصری باستان توسعه یافته بودند، نشان دادند. نانوذرات طلای متصل به کلرهگزیدین اثرات مهاری بیوفیلم را در برابر *Klebsiella pneumonia* نشان دادند. این نتایج نشان داد که این نانوذرات می‌توانند در صنایع مختلف برای مبارزه با رشد بیوفیلم باکتریایی به کار روند. علاوه بر این، Thuptimdang و همکارانش پیشنهاد کردند که کنترل شرایط رشد برای تغییر ساختار فیزیکی بیوفیلم، یک رویکرد ممکن برای کاهش تأثیر نانوذرات نقره (AgNPs) بر بیوفیلم‌ها در سیستم‌های مهندسی شده و طبیعی است. این یافته‌های اخیر، تقاضا برای محققان را برای بررسی استفاده از نانوذرات در صنایع مختلف دیگر، از جمله پزشکی، افزایش می‌دهد.



چشم‌اندازهای آینده و خطرات بالقوه فناوری نانو

پیشرفت‌های چشمگیری در کاربرد فناوری نانو در علوم و تحقیقات غذایی رخ داده است. فناوری نانو به تشخیص آفت‌کش‌ها، عوامل بیماریزا و سموم کمک می‌کند و با ردیابی-نظارت به حفظ کیفیت غذا کمک می‌کند. علاقه زیادی به استفاده از نانولوله‌های کربنی برای گنجاندن آنها در مواد بسته‌بندی برای تشخیص پروتئین‌های سمی، میکروارگانیسم‌ها و فساد مواد غذایی وجود دارد. علاوه بر این، نانولوله‌های کربنی می‌توانند مواد بسته‌بندی مواد غذایی آینده ما را به سیستم‌های بسته‌بندی فعال و هوشمند تبدیل کنند. همراه با تحقیقات بی‌وقفه در مورد کاربرد نانومواد، چندین خطر بالقوه و مسائل مربوط به سمیت مرتبط با کاربرد نانومواد آشکار شده است و این نگرانی‌ها باید مورد توجه قرار گیرند. تأثیر این ذرات نانومقیاس بر روی انسان‌ها، حیوانات و محیط زیست به دلیل تغییرات در خواص آن‌ها در طول زمان غیرقابل پیش‌بینی است. برخی از نانوذرات حتی می‌توانند از موانع بیولوژیکی مانند سد خونی مغزی عبور کرده و وارد سلول‌ها و اندام‌های مختلف شوند. شواهد مربوط به خطرات سلامتی مرتبط با استنشاق ذرات بسیار ریز و نانوذرات هر روز در حال افزایش است . علاوه بر این، تجمع زیستی نانومواد، مانند نانونقره، که از بسته‌بندی نانو یا گیاهان و حیوانات مشتق شده‌اند، در غذا و انسان تأیید شده است. استفاده از نانومواد بعنوان کاتالیزورهای فعال‌سازی، آفت‌کش‌ها و میکروب‌کش‌ها همیشه یک خطر مرتبط ناشناخته را ایجاد می‌کند و از این رو، هنگام فرآوری مواد غذایی باید رویه‌های ارزیابی ریسک به شدت رعایت شوند. حتی با ظهور فناوری نانو، چالش‌های توسعه یک صنعت غذایی سالم و پایدار همچنان پابرجاست. با معرفی و توسعه فناوری نانو در سیستم غذایی، عموم مردم باید در مورد اثرات مرتبط با سلامت، ایمنی و زیست‌محیطی فناوری نانو آموزش ببینند.

پیشرفت‌های اخیر در تولید آنزیم ال-آسپاراژیناز و توسعه فرمولاسیون برای کاهش آکریل آمید در طول فرآوری موادغذایی

الهه مشایخی [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

ال-آسپاراژین یک اسید آمینه ضروری برای رشد سلول و جزء مشترک همه پروتئین‌ها است. در طول فرآوری موادغذایی در دمای بالا، این اسید آمینه با قندهای احیاکننده واکنش می‌دهد و از طریق فرآیندی پیچیده به نام واکنش میلارد منجر به تولید آکریل آمید می‌شود. ال-آسپاراژیناز، گروه آمین ال-آسپاراژین را هیدرولیز می‌کند تا اسید آسپارتیک و آمونیاک تولید کند. پیش‌تیمار سیب‌زمینی با ال-آسپاراژیناز منجر به کاهش بیش از ۸۰ درصدی محتوای آکریل آمید در غذاهایی مانند سیب‌زمینی سرخ‌کرده، چیپس سیب‌زمینی و محصولات مبتنی بر خمیر آردی شد. برای ادغام موفقیت‌آمیز ال-آسپاراژیناز در فرآوری مواد غذایی، به استراتژی‌های جدید و مقرون‌به‌صرفه برای تولید ال-آسپاراژیناز در مقیاس بزرگ و انواع فرمولاسیون‌ها نیاز است. در اینجا ما بطور جامع پیشرفت‌های اخیر در تولید آنزیم را برای افزایش بازده، فعالیت و اختصاصیت ال-آسپاراژیناز بررسی می‌کنیم. فرمولاسیون‌های مایع و لیوفیلیزه جدید برای افزایش پایداری و فعالیت آنزیم در شرایط مختلف توسعه یافته‌اند. این پیشرفت‌ها رویکردی امیدوارکننده برای کاهش آنزیمی تشکیل آکریل آمید در طول فرآوری مواد غذایی ارائه می‌دهند.

کلمات کلیدی: ال-آسپاراژیناز، آکریل‌آمید، فرمولاسیون آنزیم

مقدمه

ال-آسپاراژیناز (EC 3.5.1.1، ASNase)، آنزیمی با پتانسیل درمانی و صنعتی قابل توجه، در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. ال-آسپاراژیناز بطور گسترده مورد بررسی قرار گرفته و بعنوان داروی تزریقی برای درمان انواع خاصی از لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) استفاده می‌شود. این آنزیم برای سایر کاربردهای درمانی مانند درمان انواع دیگر سرطان‌ها مانند لوسمی میلوبلاستیک حاد، لنفوم مزمن، بیماری هوچکین، اختلالات خودایمنی، عوامل ضد میکروبی، آرتریت ناشی از کلاژن (CIA)، فارنژیت و تب مخملک آزمایش شده است. ال-آسپاراژیناز در صنایع غذایی، توسعه حسگرهای زیستی و در چند کاربرد دیگر استفاده می‌شود. میزان بالای آکریل آمید در چندین غذای فرآوری شده رایج مانند سیب زمینی سرخ کرده، چیپس سیب زمینی، نان و دونات و چندین غذای دیگر توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده گزارش شده است. آکریل آمید توسط آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC) بعنوان یک ماده سرطانزای احتمالی برای انسان طبقه بندی شده است. میزان آکریل آمید در غذا را می‌توان با استفاده از ال-آسپاراژیناز در طول فرآوری غذا بطور قابل توجهی کاهش داد. کاربردهای ال-آسپاراژیناز در ماتریس‌های غذایی متنوع نیاز به طیف وسیعی از فرمولاسیون دارد که به استفاده کارآمد از آنزیم کمک کند. این آنزیم با روش‌های مختلف جذب فیزیکی و شیمیایی برای کاربردهای مختلف دیگر تثبیت شده است. با این حال، کاربردهای غذایی باید بطور جامع برای توسعه فرآیند کارآمد و ادغام با برخی از فرآیندهای فرآوری مواد غذایی موجود برای به حداکثر رساندن مزایا در آینده بررسی شوند. بنابراین، تحقیقات باید بیشتر بر روی ماتریس‌های غذایی ناشناخته گسترش یابد.

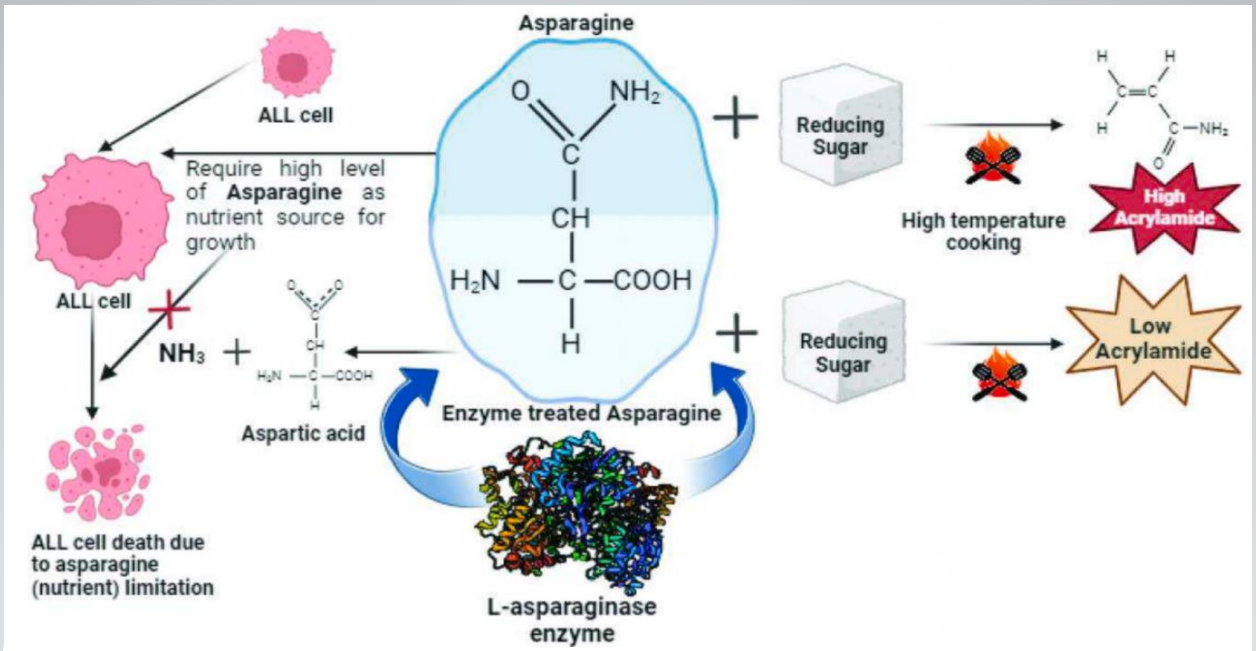
ال-آسپاراژیناز

ال-آسپاراژیناز آنزیمی است که به دلیل کاربردهای متنوع و خواص تأثیرگذارش از اهمیت بالایی برخوردار است. در ابتدا به دلیل خواص ضد سرطانی آن، به ویژه در درمان سرطان خون شناسایی شد، که بعداً برای یافتن کاربردهایی در صنایع مختلف، از جمله مراقبت‌های بهداشتی و تولید مواد غذایی، تکامل یافت. برای کاربردهای مختلف، آسپاراژیناز از میکروارگانیسم‌های مختلفی مانند باکتری‌ها، مخمرها و غیره جدا شده است. در میان منابع باکتریایی، *Escherichia coli* و *Erwinia chrysanthemi* به دلیل عملکرد بالا، پایداری و اثربخشی، از مهمترین آنها هستند. در طول ۶ دهه گذشته، چندین گروه خواص سینتیکی و مکانیسم‌های کاتالیزوری ال-آسپاراژیناز را گزارش کرده‌اند، اما جزئیات مولکولی برهمکنش سوبسترای آنزیم اخیراً توسط Lubkowski و همکاران (۲۰۲۰) شرح داده شده است. اگرچه این آنزیم‌ها از نظر توالی اسیدهای آمینه خود به طور قابل توجهی متنوع هستند، اما واکنش یکسانی را کاتالیز می‌کنند. ال-آسپاراژیناز *E. coli* یک پروتئین هموترامر با وزن مولکولی طبیعی تقریباً ۱۴۰ کیلو دالتون است و هر مونومر آن تقریباً ۳۳۰ اسید آمینه دارد. این آنزیم فعالیت بهینه خود را در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و در محدوده pH ۵/۴ تا ۱۱.۵ نشان می‌دهد. از نظر ساختاری، آنزیم ال-آسپاراژیناز *E. coli* به کلاس پروتئین‌های آلفا/بتا تعلق دارد. هر مونومر دارای دو دامنه با ویژگی‌های توپولوژیکی منحصر به فرد است. توانایی ال-آسپاراژیناز در کاهش سطح آسپاراژین در سوبستراهای متنوع و خواص بیوشیمیایی شناخته‌شده آن، آن را به انتخاب اول در کاربردهای درمانی و صنعتی غذایی تبدیل کرده و اهمیت چندوجهی و تأثیر بالقوه آن بر سلامت انسان و ایمنی مواد غذایی را برجسته می‌کند.

تشکیل آکریلامید در غذاهای فرآوری شده

در طول فرآیندهای پخت و پز در دمای بالا مانند سرخ کردن، پخت و برشته کردن، به ویژه در غذاهای غنی از کربوهیدرات، آکریلامید از طریق یک فرآیند شیمیایی به نام واکنش میلارد تشکیل می‌شود که شامل قندهای احیاکننده و اسیدهای آمینه مانند آسپاراژین است (شکل ۱). وجود آکریلامید، رنگ و بافت قهوه‌ای تیره مشخصه این غذاها را ایجاد می‌کند. مطالعات متعددی تأثیر تشکیل آکریلامید بر سلامت انسان را بررسی کرده و خطرات بالقوه مرتبط با مصرف آن را آشکار ساخته است. آکریلامید توسط آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان بعنوان ماده سرطانزای احتمالی برای انسان طبقه‌بندی شده است.

مطالعات حیوانی اثرات سرطان‌زایی قرار گرفتن در معرض آکریلامید را نشان داده‌اند، به ویژه در مورد ارتباط آن با تومورها در اندام‌های مختلف، از جمله غدد پستانی، تیروئید و غدد فوق کلیوی. علاوه بر پتانسیل سرطان‌زایی، آکریلامید همچنین بعنوان ماده‌ای شناخته می‌شود که اثرات نوروتوکسیک (سمیت عصبی) دارد. در حالیکه یافته‌ها همیشه ثابت نیستند، برخی مطالعات ارتباط بین مصرف آکریل آمید غذایی و افزایش خطر ابتلا به برخی سرطان‌ها، از جمله کارسینوم سلول کلیوی، سرطان تخمدان و سرطان آندومتر را گزارش کرده‌اند. تأثیر تشکیل آکریل آمید در غذاهای فرآوری شده بر سلامت انسان یک مسئله پیچیده و چندوجهی است که می‌توان با استفاده از ال-آسپاراژیناز آن را کاهش داد. ال-آسپاراژیناز به دلیل توانایی‌اش در کاهش تشکیل آکریل آمید در غذاهای فرآوری شده، توجه صنایع غذایی را به خود جلب کرده است. ال-آسپاراژیناز با کاتالیز هیدرولیز گروه آمین موجود در زنجیره جانبی آسپاراژین، در دسترس بودن این مولکول



شکل ۱- خلاصه شماتیک نقش آسپاراژین و عملکرد ال-آسپاراژیناز. آسپاراژین به رشد سلول‌های تومور و تشکیل آکریل‌آمید در طول فرآوری مواد غذایی در دمای بالا (واکنش میلارد) کمک می‌کند. آنزیم ال-آسپاراژیناز گروه آمین زنجیره جانبی آسپاراژین را هیدرولیز کرده و آن را به اسید آسپارتیک تبدیل می‌کند، بنابراین محتوای آسپاراژین در سیستم کاهش می‌یابد. این به نوبه خود منجر به مهار رشد سلول و کاهش محتوای آکریل‌آمید در غذا می‌شود.

پیش‌ساز را کاهش می‌دهد و در نتیجه تشکیل آکریل آمید را مهار می‌کند. مطالعات متعددی کاهش قابل توجهی در سطح آکریل آمید در محصولات غذایی مختلف، از جمله چیپس سیب زمینی، سیب زمینی سرخ کرده و نان، از طریق تیمار آنزیمی با ال-آسپاراژیناز نشان داده‌اند. ال-آسپاراژیناز همچنین گلوتامین را با سرعت بسیار کمتری هیدرولیز می‌کند، از این رو یافتن راهی برای مهندسی آنزیم به گونه‌ای که بتواند نسبت به آسپاراژین اختصاصی‌تر باشد، مهم است. مطالعات گسترده جهش‌زایی هدفمند منجر به توسعه ال-آسپاراژیناز جهش‌یافته با اختصاصیت بیشتر و فعالیت بالاتر شده است. این آنزیم‌های جهش‌یافته برای کاربردهای مختلف مفیدتر هستند (شکل ۱).

پیشرفت خالص‌سازی و بهبود فرمولاسیون

با وجود پتانسیل بسیار زیاد، چالش‌هایی در خالص‌سازی و فرمولاسیون ال-آسپاراژیناز برای کاربردهای درمانی و غذایی وجود دارد. در اینجا ما به نقش حیاتی روش‌های ساده‌سازی خالص‌سازی در دستیابی به آنزیم با خلوص استثنایی، که برای کاربرد آنها در حوزه‌های درمانی و صنعتی بسیار مهم است، با توجه ویژه به روش‌های متمایز مبتنی بر پروتئین‌های درون سلولی و خارج سلولی، می‌پردازیم. روش‌های مختلفی برای بیان و خالصسازی آسپاراژیناز در طول سال‌ها توسعه یافته است. انتخاب بین بیان خارج سلولی و داخل سلولی ال-آسپاراژیناز و خالصسازی بعدی به عوامل مختلفی از جمله خلوص هدف، الزامات بازده، مقیاس‌پذیری و هزینه‌های تولید بستگی دارد. خالص‌سازی آنزیم خارج سلولی نیاز به روش‌شناسی ساده‌ای دارد و خلوص بهتری ارائه می‌دهد، اما اغلب فعالیت و بازده کل کمتری را نشان می‌دهد. خالص‌سازی داخل سلولی بازده بالاتری را فراهم می‌کند اما نیاز به فرآوری پیچیده‌تری دارد و ممکن است

هزینه‌های بالاتری را متحمل شود. علاوه بر این، استراتژی‌های فرمولاسیون باید بهینه شوند تا پایداری، اثربخشی و سازگاری آنزیم با ماتریس‌های غذایی متنوع تضمین شود. فرمولاسیون‌های مایع، سهولت تهیه و قابلیت استفاده فوری را ارائه می‌دهند اما ممکن است ماندگاری کوتاه‌تری داشته باشند و نیاز به نگهداری در سرما داشته باشند. فرمولاسیون‌های لیوفیلیزه نیاز به مراحل فرآوری گسترده و چالش‌برانگیزی دارند، اما پایداری طولانی‌تر، گزینه‌های ذخیره‌سازی و حمل و نقل آسان را فراهم می‌کنند. آنزیم‌های لیوفیلیزه قبل از استفاده نیاز به بازسازی و فعال‌سازی دارند. فرمولاسیون آنزیم اختصاصی سوبسترا، سهولت کاربرد در صنعت را ارائه می‌دهد و در آینده مورد توجه قابل توجهی خواهد بود. پیشرفت‌ها در این زمینه‌ها برای آزادسازی پتانسیل کامل ال-آسپاراژیناز در کاربردهای صنعتی ضروری است.

کاربرد

کاربرد آنزیم ال-آسپاراژیناز در فرآوری مواد غذایی، یک استراتژی امیدوارکننده برای رفع نگرانی‌های ایمنی مواد غذایی، بهبود کیفیت محصول و افزایش ماندگاری است. شواهد علمی از اثربخشی آن در کاهش تشکیل آکریل آمید، افزایش کیفیت نان، افزایش ماندگاری در محصولات غذایی بسته‌بندی شده و بهبود بالقوه ایمنی در محصولات گوشتی و دریایی پشتیبانی می‌کند. ال-آسپاراژیناز یک راه حل امیدوارکننده برای کاهش مؤثر تشکیل آکریل آمید ارائه می‌دهد. علاوه بر این، این آنزیم دارای فعالیت ضدمیکروبی است که می‌تواند برای نگهداری و بسته‌بندی مواد غذایی مهم باشد. این بررسی با بررسی تکنیک‌های خالص‌سازی، استراتژی‌های فرمولاسیون و جهت‌گیری‌های تحقیقات آینده، قصد دارد به درک عمیق‌تر و ترسیم برخی از چشم‌اندازهای تحقیقاتی آینده در مورد فرمولاسیون‌های آنزیم ال-آسپاراژیناز و کاربردهای بالقوه آن در زمینه‌های متنوع و ناشناخته برای کاهش خطرات سلامتی کمک کند.

مکانیسم L-آسپاراژیناز

L-آسپاراژیناز آنزیم حیاتی است که به دلیل توانایی‌اش در کاتالیز هیدرولیز L-آسپاراژین به L-آسپاراتیک اسید و آمونیاک، بطور گسترده شناخته شده است. سینتیک دقیق آنزیم و مکانیسم کاتالیزوری توسط چندین گروه مورد مطالعه قرار گرفته و تعاملات مولکولی بطور گسترده توسط Lubkowsk و همکاران ۲۰۲۰ شرح داده شده است. دآمیناسیون مؤثر Asn آزاد و متصل توسط *E. coli* آسپاراژیناز-II را به اولین انتخاب برای کاربردها در صنایع غذایی و درمان سرطان تبدیل کرده است. آسپاراژیناز همچنین L-گلوتامین را با سرعت بسیار کمتری دآمینه می‌کند. این فعالیت جانبی تا حدی مسئول واکنش نامطلوب دارویی در درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) کودکان است، اما ممکن است برای کاربردهای غذایی قابل توجه نباشد.

مکانیسم کاهش آکریل آمید

ال-آسپاراژیناز با تخلیه آسپاراژین آزاد موجود برای واکنش میلارد، نقش حیاتی در کاهش تشکیل آکریل آمید ایفا می‌کند. این مکانیسم شامل هیدرولیز آنزیمی آسپاراژین به اسید آسپارتیک و آمونیاک است که هر دو در مسیرهای تشکیل آکریل آمید غیرواکنشی هستند. فرآیند گام به گام به شرح زیر است: ۱. تشخیص و اتصال سوبسترا: ال-آسپاراژیناز بطور خاص در محل فعال خود به ال-آسپاراژین متصل می‌شود و یک کمپلکس آنزیم-سوبسترا تشکیل می‌دهد. ۲. واکنش هیدرولیز: آنزیم، تجزیه پیوند آمیدی در آسپاراژین را کاتالیز می‌کند و منجر به تشکیل اسید آسپارتیک و آمونیاک می‌شود. عدم وجود L-Asn در

ماتریکس غذا از تشکیل آکریل آمید از طریق واکنش میلارد در طول پخت و پز در دمای بالا جلوگیری می‌کند.

بهبود ویژگی سوبسترای L-آسپاراژیناز

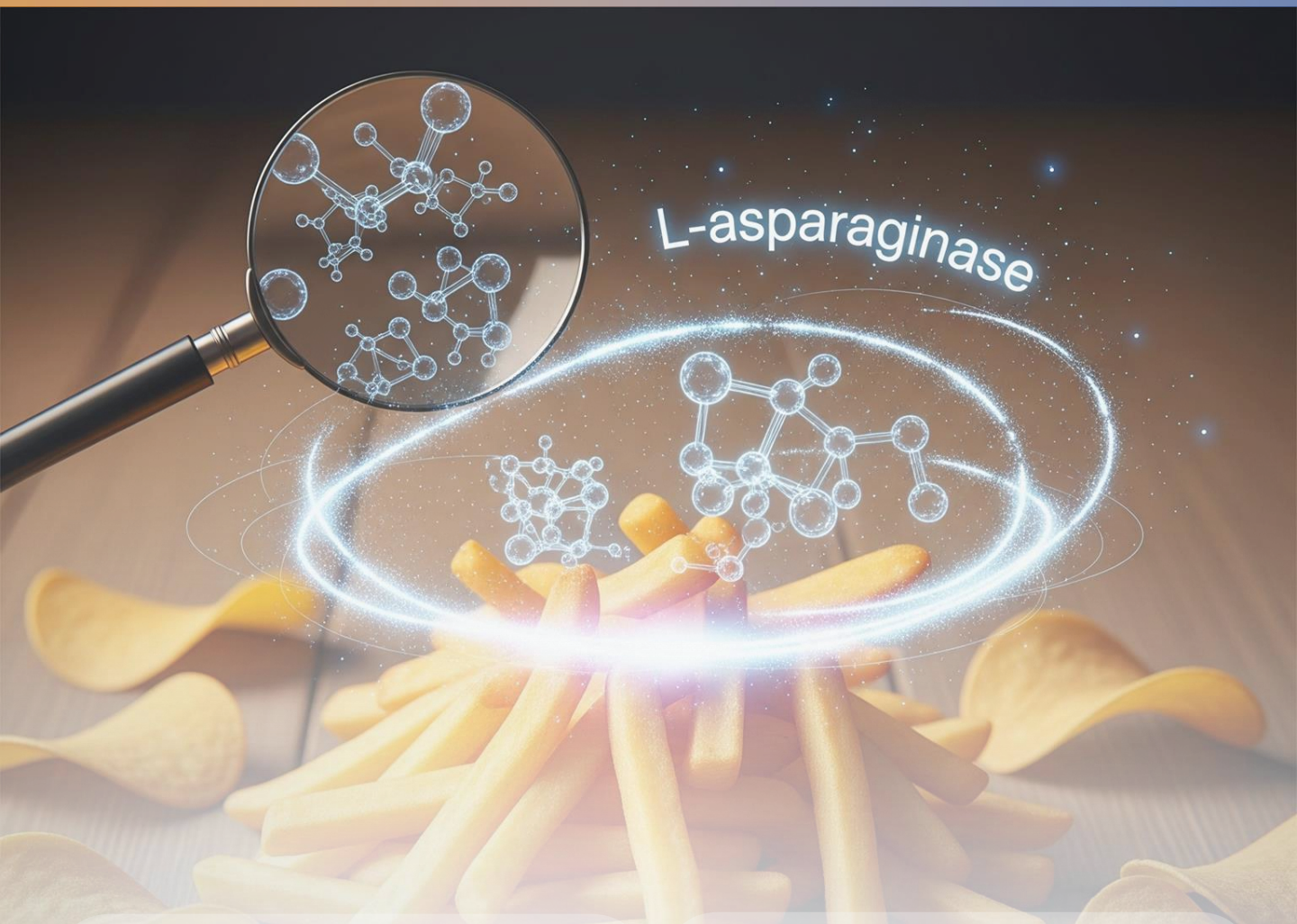
آنزیم L-آسپاراژیناز نقش مهمی در کاهش آکریل آمید در مواد غذایی در طول فرآوری با دمای بالا ایفا می‌کند. علاوه بر این، L-آسپاراژیناز فعالیت گلوتامینازی را در خود جای داده است که در آن گروه آمین زنجیره جانبی گلوتامین را هیدرولیز کرده و آن را به اسید گلوتامیک تبدیل می‌کند. گلوتامین در تأمین انرژی، پشتیبانی از سیستم ایمنی و بعنوان پیش‌ساز سنتز سایر مولکول‌های مهم در بدن نقش دارد. بنابراین، فعالیت گلوتامینازی آنزیم L-آسپاراژیناز ممکن است منجر به کمبود نیاز به گلوتامین در بدن انسان شود. این کاهش گلوتامین ممکن است اثرات مختلفی بر سلول‌های طبیعی داشته باشد، زیرا آن‌ها نیز برای فرآیندهای مختلف سلولی به گلوتامین متکی هستند. چندین استراتژی برای کاهش یا از بین بردن عوارض جانبی ال-آسپاراژیناز استفاده شده است. استراتژی کلاسیک شامل غربالگری سویه‌های طبیعی مختلف *Penicillium sizovae 2DSST1* و *Fusarium proliferatum DCFS10* یافت شده در نمونه‌های محیطی بود که منجر به شناسایی و جداسازی ال-آسپاراژیناز بدون فعالیت گلوتامیناز شد. راه حل دیگر شامل استفاده از بیان هترولوگ است، که در آن بیان آنزیم ال-آسپاراژیناز در سیستم‌های میزبان جایگزین که به طور طبیعی فعالیت گلوتامیناز کمتری نشان می‌دهند، انجام می‌شود.

تکنیک‌های خالص‌سازی L-آسپاراژیناز

استراتژی‌های خالص‌سازی متنوعی برای خالص‌سازی L-آسپاراژیناز از منابع مختلف خارج سلولی یا درون سلولی اعمال شده است.

برای بیان درون سلولی L-آسپاراژیناز، سویه *Escherichia coli BL21 (DE3)* میزبان ارجح‌تری است، اما در مطالعات مختلف از ناقل‌های بیانی متفاوتی استفاده شده است. سویه‌های *Erwinia carotovora* و *Pectobacterium carotovorum MTCC 1428* به دلیل تولید آنزیم L-آسپاراژیناز درون سلولی بومی با فعالیت آنزیمی چشمگیر به ترتیب ۱۰۳۴ U/mg و ۲۰۲۰.۹۱ U/mg شناخته شده‌اند. یک مطالعه، آنزیم L-آسپاراژیناز مقاوم به حرارت را از سویه *Thermococcus zilligii* بدست آورد که با استفاده از وکتور pET-22b(+) در *E. coli*، فعالیت چشمگیر 5278U/mg ± ۳۲ دارد

روش کروماتوگرافی میل ترکیبی معمولاً برای خالص‌سازی پروتئین L-آسپاراژیناز درون سلولی استفاده می‌شد. *E. coli* L-asp را با دو جهش خاص (K288H/Y176F) بیان کردند که مشخص شده است پایداری پروتئین را افزایش داده و فعالیت گلوتامیناز را از بین می‌برند. این آنزیم فعالیت بالای ۲۳۳.۸ U/mg و فعالیت گلوتامیناز ناچیزی را نشان داد. برای تولید ال-آسپاراژیناز خارج سلولی، تعداد بسیار کمی از محققان به ساخت سویه نوترکیب تکیه کردند. ال-آسپاراژیناز طبیعی ترشح شده از *Streptomyces gulbargensis* فعالیت واحد 2053IU/mg دارد. اگرچه پیچیدگی کمتری در فرآیند خالص‌سازی پروتئین ترشحی وجود داشت، اما میانگین فعالیت 300U/mg تا 650 بود، که در مقایسه با پروتئین بین سلولی بسیار کمتر است. برای خالص‌سازی پروتئین خارج سلولی، یک روش عمل مشترک ؛ رسوب سولفات آمونیوم و به دنبال آن دیالیز، کروماتوگرافی تبادل یونی و ژل فیلتراسیون در نظر گرفته شد.



استخراج پروتئین‌های درون سلولی می‌تواند پیچیده و پرهزینه باشد، که شامل لیز سلولی و روش‌های خالص‌سازی چند مرحله‌ای است که پیچیدگی رویه‌ای و نگرانی‌های اقتصادی را افزایش می‌دهد. بیان پروتئین خارج سلولی دسترسی مستقیم به پروتئین‌ها از محیط کشت و خالص‌سازی با مراحل کمتر را فراهم می‌کند. با وجود ساده‌تر و مقرون‌به‌صرفه‌تر بودن، خالص‌سازی پروتئین خارج سلولی ممکن است منجر به بازده کمتر و فعالیت کاتالیزوری پایین‌تر در مقایسه با پروتئین‌های درون سلولی شود. هر دو روش مزایا و معایب متمایزی دارند که انتخاب آنها به اهداف تحقیقاتی یا صنعتی خاص بستگی دارد. برای کاربردهای فرآوری مواد غذایی، L-آسپاراژیناز نوترکیب بیان‌شده درون سلولی با برچسب میل ترکیبی کوچک (مانند His-tag۶) می‌تواند برای خالص‌سازی آنزیم در مقیاس بزرگ از *E. coli* استفاده شود.

فرمولاسیون ال-آسپاراژیناز

اثربخشی ال-آسپاراژیناز در این کاربردهای متنوع بطور قابل توجهی به فرمولاسیون آن بستگی دارد. پایداری ال-آسپاراژیناز برای کاربرد مؤثر آن بسیار مهم است و تحت تأثیر عواملی مانند دما، pH و قدرت ماتریس فرمولاسیون قرار می‌گیرد. این عوامل از ماندگاری آنزیم پشتیبانی می‌کنند و بر پایداری آن تأثیر می‌گذارند. استراتژی‌های فرمولاسیون، چه برای اشکال مایع و چه پودری، شامل انتخاب ماتریس‌های مناسب بر اساس کاربردهای مورد نظر آن‌ها است. تثبیت‌کننده‌ها برای کاهش چالش‌ها و اطمینان از حفظ فعالیت آنزیم در طول ذخیره‌سازی و تجویز اضافه می‌شوند. در فرمولاسیون ال-آسپاراژیناز، جلوگیری از دناتوراسیون و تجمع پروتئین بسیار مهم است، زیرا این فرآیندها می‌توانند فعالیت و اثربخشی.

آنزیم را به خطر بیندازند. استراتژی‌ها باید حفظ ساختار سه‌بعدی و به حداقل رساندن تجمع را برای عملکرد بهینه آنزیمی در اولویت قرار دهند

فرمولاسیون مایع: استفاده و الزامات اشکال مایع ال-آسپاراژیناز، همراه با انتخاب دقیق مواد جانبی مناسب برای این فرمولاسیون‌ها، نقش مهمی در افزایش پایداری و اثربخشی دارند. فرمولاسیون‌های مایع مزایای قابل توجهی از جمله آماده‌سازی ساده، تجویز آسان و بهبود فراهمی زیستی را ارائه می‌دهند. با این حال، ترکیبات مایع اغلب در دمای اتاق ناپایدار هستند و به شرایط نگهداری تخصصی نیاز دارند. انتخاب مواد جانبی برای اطمینان از پایداری، حلالیت و فراهمی زیستی آنزیم در فرمولاسیون‌های مایع بسیار مهم است. مواد جانبی مناسب برای کاربرد در مواد غذایی گلیسرول، آب، بنزوات سدیم، سوربات پتاسیم است. در اینجا گلیسرول نقش مهمی در افزایش پایداری، حلالیت و عملکرد کلی آنزیم‌ها در فرمولاسیون‌های مایع ایفا می‌کند. پایداری حرارتی آنزیم هنگامی که گلیسین در یک بافر مخلوط، همراه با بافرهای سیترات سدیم و فسفات سدیم، در pH ۶، ترکیب می‌شود، بهبود قابل توجهی را تجربه می‌کند. بنزوات سدیم و سوربات پتاسیم بعنوان نگهدارنده در فرمولاسیون‌های مایع آنزیم عمل می‌کنند. این ماده به مهار رشد میکروارگانیسم‌ها کمک می‌کند، ماندگاری فرمولاسیون را افزایش می‌دهد و پایداری آنزیم را در طول زمان تضمین می‌کند. هیدروکسید سدیم بعنوان اصلاح‌کننده pH عمل می‌کند و به ایجاد محیطی مناسب برای پایداری و فعالیت آنزیم کمک می‌کند. فرمولاسیون آنزیم برای داروی تزریق عضلانی یا داخل وریدی حاوی گلیسین و هیدروکسید سدیم بعنوان یک ماده جانبی ترجیحی است.

فرمولاسیون لیوفیلیزه: لیوفیلیزاسیون، که بعنوان خشک کردن انجمادی نیز شناخته می‌شود، روشی است که بطور گسترده برای افزایش ماندگاری پروتئین‌ها با حذف آب از فرمولاسیون استفاده می‌شود. انتخاب ماده جانبی برای فرمولاسیون لیوفیلیزه باید برخی از ویژگی‌های کلیدی مانند موارد زیر را داشته باشد: ۱) افزودن مواد محافظ انجماد مانند قندها، پلیول‌ها یا اسیدهای آمینه به محافظت از ساختار پروتئین در طی فرآیندهای انجماد و خشک کردن کمک می‌کند. بیشتر مطالعات نشان می‌دهند که ساکارز، ماده‌ی محافظ انجمادی اصلی مورد استفاده برای فرمولاسیون لیوفیلیزه آنزیم L-آسپاراژیناز است، زیرا به کاهش خطر دناتوراسیون و تجمع پروتئین کمک می‌کند. ۲) یک سیستم بافر مناسب مانند بافر فسفات برای حفظ پایداری آنزیم L-آسپاراژیناز و جلوگیری از تخریب ناشی از pH ضروری است. بافرها همچنین می‌توانند در کنترل تشکیل کریستال یخ در طول انجماد نقش داشته باشند. ۳) کلرید سدیم بعنوان یک تثبیت‌کننده اسمزی در طول مراحل انجماد و خشک کردن لیوفیلیزاسیون عمل می‌کند. با کنترل فشار اسمزی، NaCl پتانسیل اختلال در ساختار پروتئین را به حداقل می‌رساند و یکپارچگی پروتئین را در طول فرآیند حفظ می‌کند. ۴) در برخی موارد، پرکننده‌های بی‌اثر یا عامل حجم‌دهنده مانند مانیتول ممکن است به فرمولاسیون اضافه شوند تا خواص فیزیکی پودر لیوفیلیزه شده بهبود یابد. لیوفیلیزاسیون می‌تواند با حذف آب، که عامل اصلی در واکنش‌های تخریب است، ماندگاری آنزیم را بطور قابل توجهی افزایش دهد. حذف آب وزن و حجم محصول را کاهش می‌دهد و در نتیجه هزینه‌های حمل و نقل و ذخیره‌سازی را کاهش می‌دهد. از سوی دیگر، لیوفیلیزاسیون محدودیت‌هایی دارد. این یک فرآیند پیچیده است که نیاز به کنترل دقیق مراحل انجماد، خشک کردن اولیه و خشک کردن ثانویه دارد. تغییرات در این شرایط می‌تواند بر کیفیت محصول لیوفیلیزه شده تأثیر بگذارد.

کاربرد ال-آسپاراژیناز در صنایع غذایی

کاربرد ال-آسپاراژیناز در صنایع غذایی رویکردی امیدوارکننده برای کاهش تشکیل آکریل‌آمید ارائه می‌دهد و در نتیجه خطرات بالقوه سلامتی مرتبط با مصرف آن را کاهش می‌دهد. ال-آسپاراژیناز با هدف قرار دادن انتخابی مولکول پیش‌ساز (آسپاراژین)، بطور مؤثر مسیر واکنش میلارد را مختل می‌کند و منجر به کاهش تشکیل آکریل‌آمید بدون به خطر انداختن ویژگی‌های حسی محصول نهایی می‌شود. با این حال، هنگام استفاده از ال-آسپاراژیناز در فرآوری مواد غذایی، در نظر گرفتن چندین عامل ضروری است. این عوامل شامل پایداری آنزیم، شرایط بهینه برای فعالیت، تأثیر بالقوه بر طعم و بافت غذا و تأییدیه قانونی برای استفاده از آن در کاربردهای غذایی است. علاوه بر این، در فرآوری مواد غذایی، ال-آسپاراژیناز را می‌توان به روش‌های مختلفی اعمال کرد؛ الف) پیش فرآوری: غذاهای غنی از آسپاراژین، مانند سیب‌زمینی، می‌توانند قبل از پخت با L-آسپاراژیناز فرآوری شوند. این به کاهش سوبسترای موجود برای تشکیل آکریل‌آمید در طول فرآیندهای پخت بعدی کمک می‌کند. ب) ترکیب در فرمولاسیون‌ها: L-آسپاراژیناز را می‌توان مستقیماً به فرمولاسیون‌های بهبوددهنده مواد غذایی اضافه کرد تا آسپاراژین موجود در مواد تشکیل‌دهنده را بصورت آنزیمی تجزیه کند. این امر به ویژه در تولید کالاهای پخته شده، تنقلات و محصولات سرخ شده مفید است.

پروفایل کاهش آکریل‌آمید در ماتریس‌های مختلف مواد غذایی: آکریل‌آمید معمولاً در سه نوع ماتریس مواد غذایی فرآوری شده تشکیل می‌شود الف) غذای سرخ شده، ب) غذای پخته شده و ج) برخی نوشیدنی‌ها. L-آسپاراژیناز حاصل از منابع مختلف، یک ابزار آنزیمی ارزشمند برای رسیدگی به مسئله تشکیل آکریل‌آمید در غذا است. کاربرد آن با به حداقل رساندن حضور این ترکیب بالقوه سرطان‌زا در غذاهای فرآوری شده، رویکردی پیشگیرانه برای ایمنی مواد غذایی و سلامت عمومی ارائه می‌دهد. آنزیم ال-آسپاراژیناز مقاوم به حرارت بدست آمده از *Thermococcus zilligii AN1* *TziAN1_1* حداکثر ظرفیت کاهش آکریل آمید ۸۰.۵٪ را دارد. یک مطالعه نشان می‌دهد که با استفاده از آنزیم ال-آسپاراژیناز موجود در بازار تا ۹۰٪ کاهش آکریل آمید در فرآوری خمیر سرخ‌شده حاصل می‌شود. غذاهای پخته شده‌ای مانند نان شیرین، پایه‌های پیتزای پخته شده در تنور چوبی، بیسکویت‌ها و کیک‌های کوچک که محتوای آکریل آمید بالایی دارند؛ پس از تیمار با آنزیم L-آسپاراژیناز، سطح آکریل آمید به ترتیب ۸۱٪، ۵۰-۶۰٪، ۸۴٪ و ۵۲٪ کاهش یافت.

استراتژی و چالش‌های پیاده‌سازی صنعتی

کاربرد صنعتی L-آسپاراژیناز در فرآوری مواد غذایی برای کاهش سطح آکریل‌آمید، فرصت قابل توجهی را برای پرداختن به نگرانی‌های بهداشت عمومی جهانی مربوط به قرار گرفتن در معرض این ترکیب سرطان‌زا در رژیم غذایی ارائه می‌دهد. با این حال، افزایش استفاده از این آنزیم، چالش‌های فنی و اقتصادی را به همراه دارد. با بررسی چگونگی مقایسه L-آسپاراژیناز با سایر استراتژی‌های کاهش آکریل‌آمید، پتانسیل آن را برای خدمت به عنوان یک راه‌حل مؤثر در سطح صنعت برای افزایش ایمنی مواد غذایی و محافظت از سلامت عمومی برجسته می‌کنیم.

امکان‌سنجی اقتصادی پیاده‌سازی در مقیاس بزرگ: امکان‌سنجی اقتصادی گنجاندن ال-آسپاراژیناز در فرآوری مواد غذایی تحت تأثیر عواملی مانند هزینه‌های تولید، پایداری آنزیم و مقیاس‌پذیری قرار دارد. در حالیکه سرمایه‌گذاری‌های اولیه در تولید آنزیم و تطبیق

فرآیندهای تولیدی موجود چالش‌هایی را ایجاد می‌کند، مزایای بلندمدت، به ویژه رعایت مقررات کاهش آکریل‌آمید که توسط مراجعی مانند مرجع ایمنی مواد غذایی اروپا (EFSA) وضع شده است، هزینه‌ها را توجیه می‌کند. این امر به ویژه برای غذاهای حاوی آکریل‌آمید بالا مانند چیپس سیب‌زمینی و محصولات پخته شده اهمیت دارد.

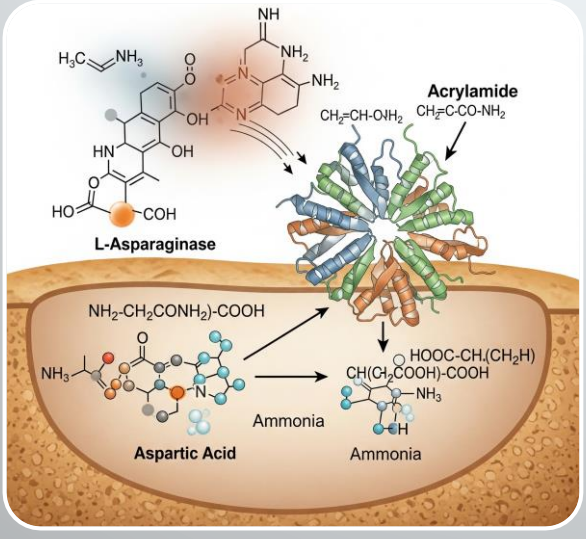
نگرانی‌های مربوط به سمیت : تضمین ایمنی هنگام ورود آنزیم‌ها به زنجیره تأمین مواد غذایی از اهمیت بالایی برخوردار است. ال-آسپاراژیناز مشتق شده حاصل از منابع باکتریایی مانند E. coli و منابع قارچی مانند *Aspergillus oryzae* بطور کلی توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به عنوان ایمن (GRAS) شناخته می‌شود. قابل توجه است که ELSPAR®، یک فرم تزریقی ال-آسپاراژیناز مشتق شده از E. coli که توسط FDA تأیید شده است، به طور گسترده در درمان لوسمی

لنفوبلاستیک حاد استفاده می‌شود و مشخصات ایمنی تثبیت شده‌ای را در کاربردهای بالینی نشان می‌دهد. این امر از استفاده ایمن بالقوه آن در کاربردهای غذایی پشتیبانی می‌کند. با این حال، نگرانی‌هایی در مورد آلرژی‌زایی بالقوه و وجود فعالیت آنزیمی باقیمانده در محصول غذایی نهایی وجود دارد.

کارایی و مقرون‌به‌صرفه بودن منابع مختلف : منابع میکروبی مانند E. coli و *Aspergillus oryzae*بازده بالایی از ال-آسپاراژیناز تولید می‌کنند که بطور بالقوه هزینه‌های تولید را در مقایسه با روش‌های سنتی کاهش آکریل‌آمید شیمیایی کاهش می‌دهد. ال-آسپاراژیناز قارچی حاصل از گونه‌های آسپرژیلوس پایداری عالی در محدوده pH، ۸-۵ نشان می‌دهد و مناسب بودن آن را برای ماتریس‌های غذایی مختلف افزایش می‌دهد. با این حال، هیچ داده‌ای در مورد هزینه تولید ال-آسپاراژیناز در مخمر وجود ندارد، که مانع از مقایسه مستقیم آن با آنزیم‌های باکتریایی و قارچی می‌شود. استفاده از مخمر مهندسی‌شده که ال-آسپاراژیناز را در طول پخت ترشح می‌کند، می‌تواند یک رویکرد مقرون‌به‌صرفه برای کاهش آکریل‌آمید در نان ارائه دهد، اما این رویکرد ممکن است با محدودیت استفاده از ارگانیسم‌های اصلاح‌شده ژنتیکی (GMO) برای غذا محدود شود.

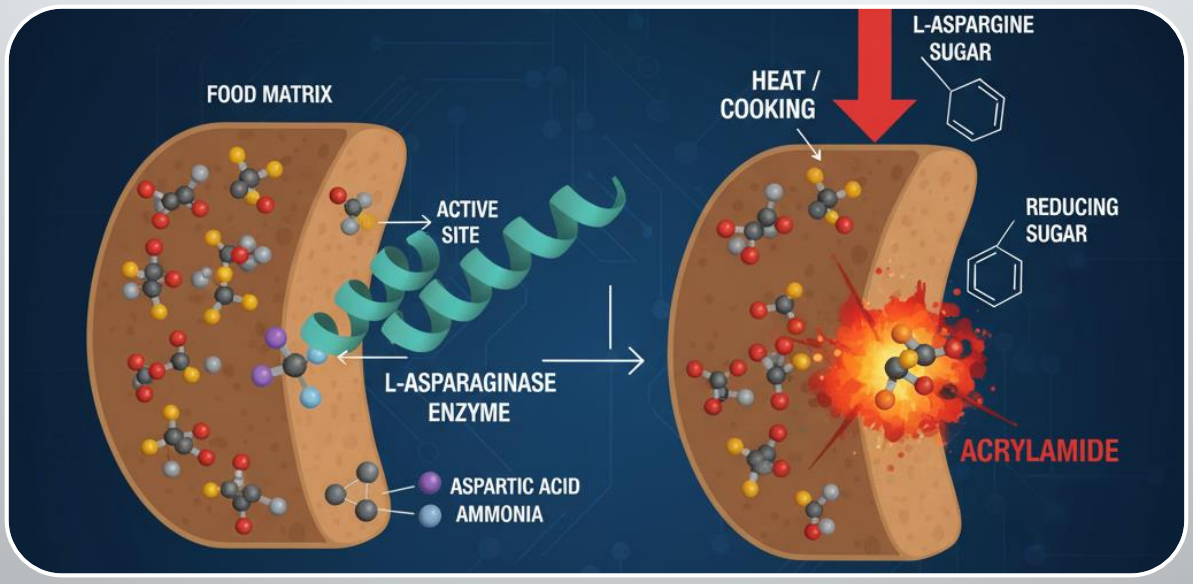
تأثیر بر طعم و بافت : تیمار آنزیمی نباید ویژگی‌های حسی غذا را تغییر دهد. نشان داده شده است که ال-آسپاراژیناز در شرایط کنترل شده تأثیر حداقلی بر طعم و بافت دارد. یک مطالعه ارزیابی حسی که توسط Rottmann و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شده است. نشان داد که سیب‌زمینی سرخ‌کرده تیمار شده با ال-آسپاراژیناز از نظر طعم، تردی و رنگ از سیب‌زمینی‌های کنترل تیمار نشده قابل تشخیص نبودند، در حالیکه به کاهش ۵۹ درصدی سطح آکریل‌آمید دست یافتند. با این وجود، تعامل آنزیم با برخی از محتویات، مانند پروتئین‌ها و چربی‌ها، می‌تواند به طور بالقوه بر پروفایل‌های طعم در ماتریس‌های پیچیده مانند کالاهای پخته شده تأثیر بگذارد. بهینه‌سازی دوز آنزیم و زمان فرآوری برای به حداقل رساندن هرگونه اثر نامطلوب بر کیفیت حسی بسیار مهم است.

پایداری ال-آسپاراژیناز در ماتریس‌های غذایی: پایداری ال-آسپاراژیناز برای اثربخشی آن، به ویژه در غذاهای بسته‌بندی شده با ماندگاری طولانی، بسیار مهم است. کاربرد آنزیم در فرآوری مواد غذایی معمولاً یک مرحله کوتاه مدت است و اثربخشی آن بر اساس ماتریس مواد غذایی متفاوت است. بعنوان مثال، در فرآوری سیب‌زمینی سرخ‌کرده، محلول آنزیم اضافی پس از انکوباسیون حذف می‌شود، در حالیکه در محصولات پخته شده بر پایه خمیر، آنزیم در ماتریس مواد غذایی ادغام می‌شود. فرآوری‌های بعدی در دمای بالا، مانند پخت یا سرخ کردن، منجر به دناتوراسیون و تخریب احتمالی هرگونه آنزیم باقیمانده می‌شود و در نتیجه حضور آن در محصول نهایی را به حداقل می‌رساند. این تخریب تضمین می‌کند که آنزیم در غذا فعال باقی نمی‌ماند، که به ویژه برای حفظ ایمنی و کیفیت محصولات غذایی فرآوری شده مرتبط است.



نتیجه‌گیری

افزایش آگاهی از خطرات سلامتی مرتبط با مصرف آکریل‌آمید، تقاضای قابل توجهی را برای محصولات غذایی کم‌آکریل‌آمید یا بدون آکریل‌آمید ایجاد کرده است و نقش حیاتی ال-آسپاراژیناز را در صنعت مواد غذایی برجسته می‌کند. در سال ۲۰۱۶، سازمان غذا و داروی ایالات متحده راهنمایی برای صنعت در مورد آکریل‌آمید در مواد غذایی صادر کرد و آکریل‌آمید را بعنوان یک نگرانی بالقوه برای سلامتی به رسمیت شناخت. با این حال، تا به امروز هیچ حداکثر سطح مجاز مشخصی برای آکریل آمید در غذا تعیین نشده است. پیش از این، ارزیابی جامعی توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) و سازمان غذا و کشاورزی (FAO) سازمان ملل متحد از طریق کمیته مشترک متخصصان افزودنی‌های غذایی (JECFA) در سال ۲۰۱۰ به این نتیجه رسید که آکریل آمید می‌تواند "یک نگرانی برای سلامت انسان" باشد. ال-آسپاراژیناز یک راه حل مقرون به صرفه برای کاهش آکریل آمید ارائه می‌دهد و تنها حدود ۰.۳ تا ۰.۵ دلار آمریکا به ازای هر کیلوگرم به ماتریس مواد غذایی اضافه می‌کند. این آنزیم را می‌توان به راحتی در روش‌های موجود فرآوری مواد غذایی گنجاند، بنابراین به حداقل بهینه‌سازی فرآیند نیاز خواهد داشت. تیمار آکریل آمید به حداقل بر خواص ارگانولپتیک محصول تأثیر می‌گذارد و در نتیجه خطر پایین بودن مقبولیت محصول را کاهش می‌دهد. ال-آسپاراژیناز در ترکیب با عوامل تثبیت‌کننده مانند کپسول‌های آلژینات-ژلاتین-فسفات کلسیم، ساکارز و ال-آرژنین، پایداری قابل توجهی را در دوره‌های طولانی نشان می‌دهد که برای فرمولاسیون‌های مایع و لیوفیلیزه مناسب است. ال-آسپاراژیناز علاوه بر کاهش آکریل‌آمید، دارای خواص ضدمیکروبی ذاتی نیز هست که می‌تواند با مهار میکروارگانیسم‌های فاسد، ماندگاری محصولات غذایی را افزایش دهد. این عملکرد دوگانه، ال-آسپاراژیناز را به یک دارایی در فرآوری مواد غذایی مدرن تبدیل می‌کند و پتانسیل فرمولاسیون‌های متنوعی را ارائه می‌دهد که حفظ جامع مواد غذایی را تضمین می‌کنند. تحقیقات گسترده، اثربخشی ال-آسپاراژیناز را در کاهش سطح آکریل‌آمید در ماتریس‌های غذایی رایج مانند سیب‌زمینی سرخ‌کرده، چیپس سیب‌زمینی، نان، کلوچه و قهوه نشان داده است. با این حال، چندین ماتریس غذایی محبوب مانند پاپ کورن، چیپس ذرت/تورتیلا و آبجو وجود دارد که به داشتن سطوح قابل توجهی آکریل‌آمید معروف هستند اما هنوز به طور گسترده مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. مطالعات آینده باید بر روی این حوزه‌های کمتر تحقیق‌شده تمرکز کنند تا از پتانسیل کامل آنزیم در ایمنی و افزایش کیفیت مواد غذایی بهره ببرند.



ارزش‌گذاری ضایعات میوه و سبزیجات جهت استخراج رنگدانه‌های طبیعی

آیلین هدایتی [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

افزایش تقاضا برای غذاهای فراسودمند، علاقه به ترکیبات زیست‌فعال، به‌ویژه نقش آن‌ها در ارتقای سلامت و پیشگیری از بیماری‌ها را افزایش داده است. این بررسی به‌طور جامع، فراهمی زیستی، مکانیسم‌های عمل و کاربردهای بالقوه ترکیبات زیست‌فعال مشتق‌شده از منابع غذایی طبیعی را بررسی می‌کند. علاوه بر این، این بررسی، سیستم‌های دارورسانی پیشرفته، مانند انکپسولاسیون را برای افزایش فراهمی زیستی و رهایش هدفمند مورد بحث قرار می‌دهد. این بررسی با پرداختن به شکاف‌های اساسی در درک جنبه‌های عملکردی و فناوری ترکیبات زیست‌فعال، بر اهمیت آن‌ها در فرمولاسیون مواد مغذی جدید و غذاهای فراسودمند تأکید می‌کند. بینش‌های ارائه شده در اینجا، پایه‌ای برای تحقیقات آینده و کاربردهای عملی در صنعت غذا فراهم می‌کند و در نهایت به بهبود سلامت و رفاه انسان کمک می‌کند. اگرچه بازیابی ترکیبات زیست فعال حاصل از ضایعات مواد غذایی روشی پایدار برای کاهش ضایعات و استفاده از منابع است، اما تحقیقات بیشتری برای کارآمدتر کردن این روش‌ها برای استفاده در مقیاس صنعتی مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: رنگدانه‌های طبیعی؛ ارزش‌گذاری ضایعات مواد غذایی؛ تکنیک‌های استخراج

مقدمه

صنایع کشاورزی معمولاً ضایعات میوه (محصولات جانبی) تولید می‌کنند که عموماً بعنوان زیست توده‌های باقیمانده غنی از انواع اجزای عملکردی زیست فعال مورد استفاده قرار می‌گیرند. ضایعات میوه ذاتاً غنی از مواد شیمیایی گیاهی هستند واجزاء مختلف آن از جمله فیبر، ترکیبات فنولی و غیره بطور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. محصولات جانبی میوه در درجه اول شامل پوست، دانه و تفاله هستند که بعنوان مخازن ارزشمندی از ترکیبات زیست فعال با خواص تغذیه‌ای و عملکردی قابل توجه عمل می‌کنند. این ترکیبات شامل پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها، پلی‌ساکاریدها و طیف متنوعی از متابولیت‌های ثانویه هستند. گیاهان حاوی رنگدانه‌های طبیعی هستند که رنگ‌های روشن میوه‌ها و سبزیجات را به همراه سایر انواع مواد غذایی ساخته شده از گیاهان در طول تولید آن‌ها ایجاد می‌کنند. چهار رنگدانه اصلی گیاهی، یعنی آنتوسیانین‌ها، بتالائین‌ها، کاروتنوئیدها و کلروفیل‌ها، متابولیت‌های ثانویه هستند. آن‌ها همچنین غذا را از نظر بصری جذاب می‌کنند و فواید سلامتی، از جمله عملکردهای آنتی‌اکسیدانی و توانایی‌های ضد سرطانی، را فراهم می‌کنند. علاقه به رنگدانه‌های طبیعی همچنان رو به افزایش است زیرا مصرف‌کنندگان خطرات رنگ‌های مصنوعی در غذا، از جمله بعنوان آلرژن‌ها و سمیت بالقوه آن‌ها را، با وجود استفاده از آن‌ها به دلیل هزینه کم، پایداری بالا و خواص رنگی قوی، تشخیص می‌دهند.

تغییر رویکرد مدرن مصرف‌کنندگان به سمت خرید محصولاتی که دارای برچسب‌های پاک و سازگار با محیط زیست هستند، در کنار ویژگی‌های ارتقادهنده سلامت، تقاضای بازار برای جایگزین‌های طبیعی برای افزودنی‌های غذایی مصنوعی را افزایش داده است. محققان و پرسنل صنایع غذایی در نتیجه این توسعه، رنگدانه‌های طبیعی پایدار را بررسی کرده‌اند. بازار شروع به بررسی ضایعات میوه و سبزیجات شامل پوست و دانه، همراه با پالپ و تفاله‌های باقی‌مانده، بعنوان منابع ارزشمند اما کم‌استفاده کرده است. مقادیر زیادی از محصولات جانبی در طول فرآوری تولید می‌شوند، اما بسیاری از اپراتورهای صنعت آن‌ها را دور می‌ریزند و در نتیجه باعث ایجاد آلودگی و ضایعات اقتصادی می‌شوند. ارزش‌گذاری ضایعات کشاورزی به کاهش ضایعات و شیوه‌های اقتصاد چرخشی کمک می‌کند و منجر به روش‌های اقتصادی برای به دست آوردن ترکیبات طبیعی زیست‌فعال از ضایعات مواد غذایی می‌شود. استخراج رنگدانه‌های ضایعات مواد غذایی از ابتکارات پایداری جهانی پشتیبانی می‌کند زیرا خواص عملکردی غذاهای فرآوری شده را افزایش می‌دهد و منجر به ارزش غذایی بهتر و مزایای حسی می‌شود. استفاده تجاری از رنگدانه‌های استخراج شده از محصولات جانبی کشاورزی-صنعتی منوط به موانع تکنولوژیکی و مقیاس‌پذیری است که کاربرد کامل این رنگدانه‌ها را محدود می‌کند.

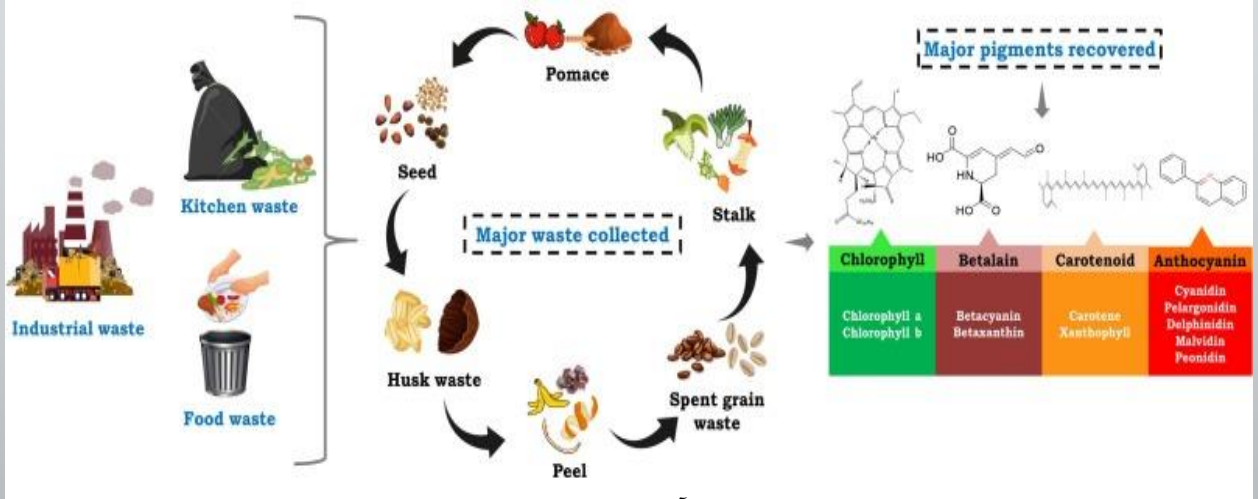
این ارزیابی از روش‌های ارزش‌گذاری ضایعات میوه و سبزیجات، استخراج رنگدانه‌های طبیعی را با توجه ویژه به این فرآیند خاص در طول تحقیق بطور مفصل بررسی می‌کند. این مقاله رنگدانه‌های مختلف ضایعات مواد غذایی و همچنین اثرات درمانی و کاربردهای عملکردی آنها را در کنار پیشرفت‌های تکنولوژیکی اخیر در جهت روش‌های بهتر استخراج رنگدانه توضیح می‌دهد. در عین حال نشان می‌دهد که رنگدانه‌های طبیعی دو منظوره هستند، هم به عنوان افزودنی‌های غذایی و هم به عنوان مواد مفید که آینده سلامت انسان را در کنار توسعه علوم غذایی شکل می‌دهند، عمل می‌کنند. استخراج ترکیبات زیست فعال با ارزش بالا، از جمله آنتی‌اکسیدان‌ها، ترکیبات فنولی، اسانس‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیگنین و پروتئین‌ها، از ضایعات

مواد غذایی و فرآورده‌های جانبی، استفاده از منابع را افزایش می‌دهد و از توسعه رویکردهای پایدارتر پالایش زیستی پشتیبانی می‌کند. این بررسی بطور انتقادی دسته‌های اصلی رنگدانه‌های طبیعی موجود در ضایعات مواد غذایی را بررسی می‌کند، روش‌های پیشرفته استخراج را بررسی می‌کند و استراتژی‌های انکپسوله‌سازی را با هدف بهبود پایداری رنگدانه مورد بحث قرار می‌دهد. علاوه بر این، کاربردهای طیف گسترده این رنگدانه‌ها را در صنایع مختلف برجسته می‌کند و بر پیشرفت‌های اخیر در فرآیندهای پایدار زیست‌محیطی برای بدست آوردن رنگ‌های طبیعی زیست‌فعال از ضایعات مواد غذایی تأکید دارد.

رنگدانه‌ها در محصولات جانبی کشاورزی

رنگدانه‌ها بصورت طبیعی یا مصنوعی طبقه‌بندی می‌شوند و بر اساس حلالیت آن‌ها در چربی و/یا آب متمایز می‌شوند. آن‌ها همچنین می‌توانند بصورت معدنی یا آلی طبقه‌بندی شوند. طبقه‌بندی رنگدانه‌های طبیعی، که در درجه اول از مواد زائد مشتق شده از گیاه استخراج می‌شوند، در شکل ۱ نشان داده شده است. این رنگدانه‌ها در درجه اول به چهار گروه اصلی تقسیم می‌شوند: بتالائین‌ها، آنتوسیانین‌ها، کاروتنوئیدها و کلروفیل‌ها.

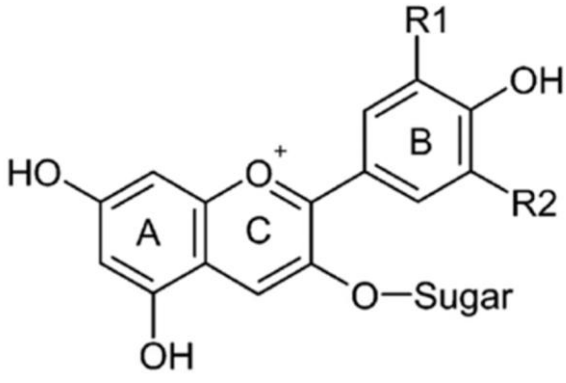
آنتوسیانین‌ها: آنتوسیانین‌ها دسته اصلی از رنگدانه‌های واکوئلی، محلول در آب و غیرسمی را در خانواده پلی‌فنول‌ها تشکیل می‌دهند (شکل ۲). بیش از ۷۰۰ ساختار آنتوسیانین مجزا شناخته شده است. میوه‌ها و سبزیجاتی که سرشار از آنتوسیانین هستند شامل تربچه قرمز، کلم قرمز، سیب‌زمینی شیرین بنفش، هویج سیاه، گیلاس، انگور فرنگی سیاه و انواع توت‌ها از جمله انگور کنکورد، شاه‌توت، آقطی سیاه، تمشک سیاه، چوک‌بری، گوجی‌بری سیاه و بلوبری می‌شوند. آنتوسیانیدین‌های اصلی موجود در مواد غذایی شامل دلفینیدین، سیانیدین، پلارگونیدین، مالویدین، پتونیدین و پئونیدین هستند. تا به امروز، آنتوسیانین‌ها بعنوان قوی‌ترین، ایمن‌ترین و آلی‌ترین جاذب‌های رادیکال آزاد محلول در آب شناخته شده‌اند. کاربرد بالقوه آنها در بخش داروسازی بعنوان جایگزینی برای رنگدانه‌های مصنوعی، مانند زرد لیمویی، نیلی و کارمین، در حال بررسی است. این رنگدانه‌های مصنوعی اغلب بعنوان رنگ‌های دارویی استفاده می‌شوند، اما به دلیل مصرف منظم آنها ممکن است خطرات سلامتی ایجاد کنند.



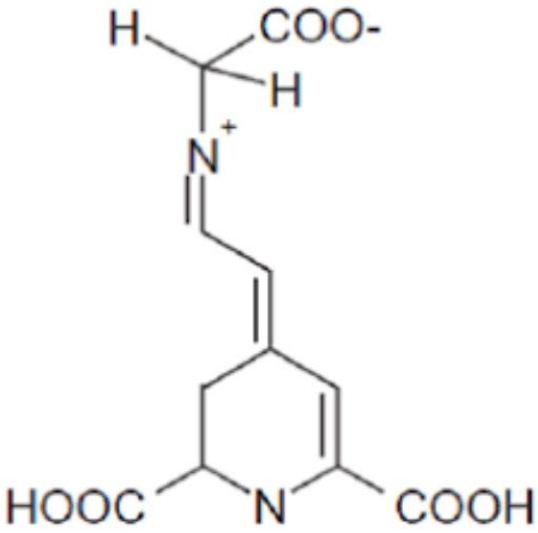
شکل ۱- طبقه‌بندی رنگدانه‌ها بر اساس حلالیت آن‌ها

بتالائین‌ها: بتالائین‌ها دسته‌ای از رنگدانه‌های نیتروژنی محلول در آب هستند که به طیف محدودی از گیاهان رنگ می‌دهند. این رنگدانه‌ها از بتالامیک اسید [۴-(۲-اکسواتیلیدین)۱،۲،۳،۴-تتراهیدروپیریدین-۲،۶-دی کربوکسیلیک اسید] مشتق می‌شوند. هنگامی که بتالامیک اسید با آمین‌ها متراکم می‌شود، می‌تواند بتازانتین‌ها را تولید کند که رنگدانه‌های زرد هستند. از طرف دیگر، هنگامی که با ترکیبات ایمینو، مانند سیکلو-دوپا و مشتقات آن متراکم می‌شود، می‌تواند بتاسیانین‌ها را تولید کند که رنگدانه‌های بنفش هستند (شکل ۳). منابع قابل توجه بتالائین‌ها شامل گیاهانی مانند آمارانت، میوه پیتایا، گلابی خاردار و چغندر هستند. بیش عوامل اصلی مؤثر بر پایداری بتالائین‌ها در طول ذخیره‌سازی و آماده‌سازی غذا، pH و دما هستند. یک چالش مهم که اثربخشی فیزیولوژیکی بتالائین‌ها را محدود می‌کند، فراهمی زیستی محدود آنهاست. علاوه بر این، بتالائین‌ها طیف رنگی نسبتاً باریکی از خود نشان می‌دهند.

کاروتنوئیدها: کاروتنوئیدها، دسته‌ای از رنگدانه‌های تتراترپنوئیدی، به بسیاری از میوه‌ها و سبزیجات رنگ‌های زرد، نارنجی و قرمز روشن می‌دهند. این ترکیبات C40 به زانتوفیل‌ها و کاروتن‌ها طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۴).



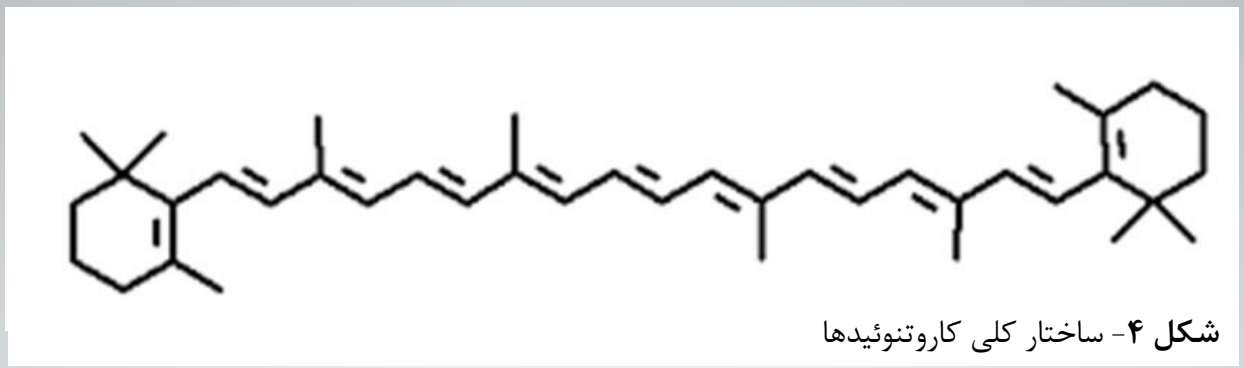
شکل۲- ساختار کلی آنتوسیانین



شکل ۳- ساختار کلی بتالائین

کاروتن‌ها هیدروکربن‌های چند ژنی هستند، در حالیکه زانتوفیل‌ها مشتقات اکسیژن‌دار کاروتن‌ها هستند که اغلب از طریق واکنش‌های هیدروکسیلاسیون یا اپوکسیداسیون تشکیل می‌شوند. در طبیعت، کاروتنوئیدها به ویژه در سبزیجات و میوه‌ها فراوان هستند و توسط گیاهان و جلبک‌ها تولید می‌شوند. بیش از ۱۰۰۰ کاروتنوئید مختلف وجود دارد. به دلیل حلالیت در چربی، کاروتنوئیدها به راحتی جذب و در بافت‌های چربی حیوانات تجمع می‌یابند، همانطور که در ماهی سالمون، فلامینگوها، خرچنگ‌ها و سایر موجودات زنده مشاهده می‌شود.

کلروفیل: کلروفیل‌ها رنگدانه‌های آمفی‌فیلی هستند که با یک سر پورفیرین آبدوست و یک دم فیتول آبگریز مشخص می‌شوند (شکل ۵). به دلیل ماهیت لیپوفیلی آن‌ها، کلروفیل‌ها معمولاً در حلال‌های قطبی نامحلول هستند. دو نوع اصلی کلروفیل موجود در گیاهان کلروفیل-a و کلروفیل-b هستند. این دو شکل از نظر ساختاری در یک گروه عاملی واحد در موقعیت ۷ کربنی متفاوت هستند: کلروفیل-a دارای

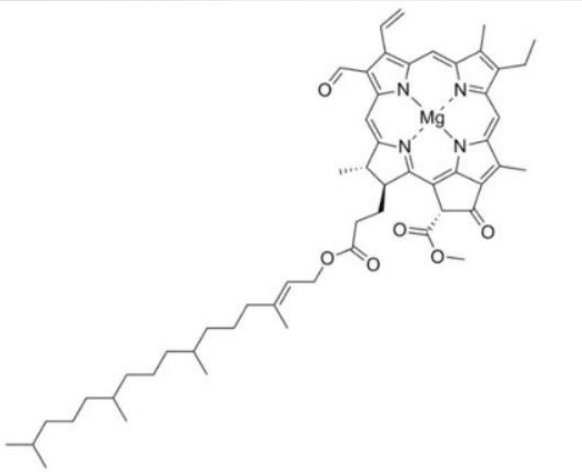


شکل ۴- ساختار کلی کاروتنوئیدها

یک گروه متیل (-CH3) است، در حالی که کلروفیل-b دارای یک گروه آلدهید (-CHO) است. این تغییر ساختاری منجر به رنگ‌های متمایز می‌شود، به طوری که کلروفیل-A به رنگ آبی-سبز و کلروفیل-B به رنگ زرد-سبز ظاهر می‌شود.کلروفیل، یک رنگ خوراکی رایج، یک رنگدانه سبز طبیعی است که معیارهای اتحادیه اروپا را به عنوان E140 برآورده می‌کند. سابقه طولانی مصرف آن در غذاهای گیاهی، ایمنی آن را به عنوان یک افزودنی غذایی ثابت کرده است. با این حال، فرار بودن آن، کاربرد آن را به عنوان یک رنگ دهنده محدود می‌کند. در حالیکه کلروفیل را می‌توان از منابع گیاهی مختلف، از جمله ضایعات گیاهی، استخراج کرد، تحقیقات کمی در مورد استفاده از ضایعات گیاهی برای استخراج کلروفیل و کاربرد بعدی آن بعنوان رنگ دهنده غذایی وجود دارد.

تکنیک‌های استخراج

استفاده از حلال‌های مصنوعی برای استخراج رنگدانه‌های طبیعی موضوع تحقیقات متعددی بوده است. با این حال، این بخش بر روش‌های استخراج سازگار با محیط زیست تمرکز دارد. چندین روش استخراج سبز، از جمله استخراج با کمک مایکروویو (MAE)، استخراج با کمک اولتراسوند (UAE)، استخراج با سیال فوق بحرانی (SFE)، استخراج مایع تحت فشار (PLE)، استخراج با کمک میدان الکتریکی پالسی (PEF) و استخراج با کمک آنزیم (EAE) را که برای بازیابی رنگدانه‌های طبیعی از ضایعات و بقایای گیاهی استفاده شده‌اند. روش‌های استخراج سبز اغلب از حلال‌های بی‌خطر برای محیط زیست مانند گلیسرول، اتانول، آب، ، روغن‌های گیاهی (مانند روغن سویا، کلزا و کاکائو) و NADES استفاده می‌کنند. این حلال‌ها به دلیل کاربرد بالقوه‌شان در استخراج رنگ طبیعی، توجه فزاینده‌ای را به خود جلب می‌کنند. بسیاری از محققان در حال بررسی استفاده از حلال‌های سبز و تکنیک‌های آلی جایگزین برای استخراج رنگدانه‌های طبیعی هستند. این رویکردها به دلیل مزایای بی‌شمارشان، از جمله حداقل نیاز به حلال، سرعت بالا، راحتی، افزایش بازده استخراج،



شکل ۵- ساختار کلی کلروفیل

جدول ۱- مزایا و محدودیت‌های تکنیک‌های مدرن برای استخراج رنگدانه‌های گیاهی

روش استخراج	مزایا	معایب
استخراج به کمک اولتراسوند	این روش با تطبیق‌پذیری، انعطاف‌پذیری، هزینه کم و سهولت استفاده مشخص می‌شود. انتقال سریع انرژی را تسهیل می‌کند و استفاده از حلال را به حداقل می‌رساند. به زمان استخراج کوتاهی (از ۵ تا ۶۰ دقیقه) نیاز دارد. می‌توان آن را با عملیات حرارتی برای افزایش بازده یا با عملیات آنزیمی برای افزایش بازده آنتوسیانین و فعالیت زیستی عصاره‌ها ترکیب کرد. برای کاربردهای در مقیاس بزرگ قابل استفاده است.	همگنی فرآیند توسط سیستم پروب (PUE) افزایش می‌یابد. کاربردهای در مقیاس بزرگ ممکن است با افزایش هزینه‌ها و غیرخطی بودن فرآیند محدود شوند. مراحل پس از استخراج، فیلتراسیون و پاکسازی ضروری است. این روش ممکن است منجر به خستگی اپراتور شود.
استخراج با کمک مایکروویو	این روش گرمایش سریع و یکنواخت را فراهم می‌کند. مصرف حلال را به حداقل می‌رساند. زمان استخراج کوتاه است (1 تا 40 دقیقه). پیشرفت‌های اخیر در استخراج مایکروویو خلاء منجر به روش استخراج با کمک مایکروویو (MAE) با دمای راکتور کاهش یافته شده است. این روش پتانسیل کاربرد در مقیاس بزرگ را دارد.	حلال باید جاذب مایکروویو باشد. گرمایش ممکن است ساختار و فعالیت برخی ترکیبات را به خطر بیندازد. مراحل پس از استخراج، فیلتراسیون و پاکسازی ضروری است.
استخراج میدان الکتریکی پالسی	زمان استخراج بسیار کوتاه است. این فرآیند را می‌توان در دمای اتاق انجام داد. این فرآیند شامل هزینه‌های انرژی و مالی کم است و برای کاربرد در مقیاس بزرگ مناسب است.	برخی از ترکیبات ممکن است در برابر میدان‌های الکتریکی بالا حساس باشند. کاهش رسانایی الکتریکی ماتریس قبل از استخراج مفید است. در کاربردهای صنعتی، چالش‌ها شامل توزیع غیر یکنواخت پالس‌های الکتریکی، دسترسی محدود به حلال‌های مناسب و نیاز به یک سیستم خنک‌کننده برای تنظیم دما هنگام استخراج ترکیبات حساس به حرارت تحت شرایط پالس الکتریکی بالا است.
استخراج به کمک آنزیم	این شامل استفاده از شرایط استخراج متوسط است که به دلیل ویژگی آنزیم، سازگار با محیط زیست و انتخابی هستند. می‌توان آن را با استخراج اولتراسونیک ترکیب کرد تا بازده و فعالیت زیستی عصاره افزایش یابد.	هزینه بالای آنزیم‌ها، تغییرپذیری فعالیت آنزیم بر اساس pH، دما و شرایط مواد مغذی ماتریس، محدودیت‌هایی را ایجاد می‌کند. پس از استخراج، نیاز به مراحل فیلتراسیون و پاکسازی دارد. به دلیل زمان طولانی استخراج (1 تا 12 ساعت)، دسترسی محدود به انواع آنزیم‌های تجاری و گاهی اوقات گزینش‌پذیری و تغییرپذیری پایین، مشکلاتی در مقیاس‌بندی وجود دارد.

توانایی محافظت از رنگدانه‌ها در برابر تخریب، توانایی افزایش کیفیت رنگ طبیعی و سازگاری بیشتر با محیط زیست در مقایسه با روش‌های استخراج مرسوم مورد توجه قرار گرفته‌اند (جدول ۱).

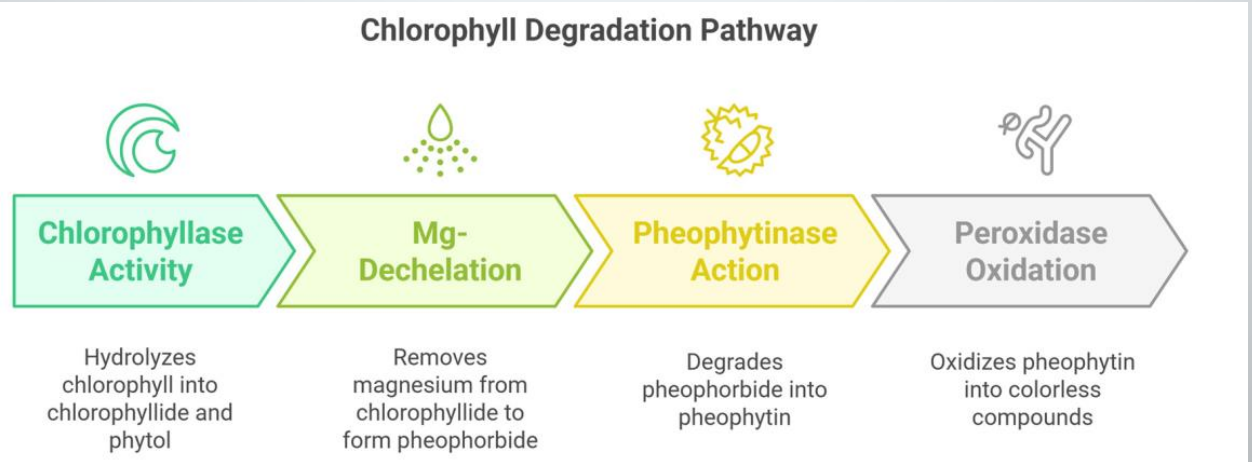
تخریب آنزیمی رنگدانه‌ها: مکانیسم‌ها و پیامدها

رنگدانه‌هایی مانند کلروفیل‌ها، بتالائین‌ها، کاروتنوئیدها و آنتوسیانین‌ها نقش اساسی در جذابیت بصری، ارزش غذایی و عملکردهای فیزیولوژیکی غذاهای گیاهی دارند. این رنگدانه‌ها به شدت رنگ، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و خواص تقویت‌کننده سلامت کمک می‌کنند. با این حال، در طول ذخیره‌سازی، فرآوری و فرمولاسیون مواد غذایی پس از برداشت، تخریب آنزیمی می‌تواند بطور قابل توجهی بر پایداری رنگدانه تأثیر بگذارد و منجر به تغییرات نامطلوب در رنگ، فعالیت زیستی و ماندگاری شود. تجزیه آنزیمی این رنگدانه‌ها توسط سیستم‌های آنزیمی خاصی انجام می‌شود که واکنش‌های اکسیداتیو، هیدرولیتیک و سایر واکنش‌های بیوشیمیایی را کاتالیز می‌کنند.

کلروفیل‌ها به شدت مستعد تخریب آنزیمی هستند که منجر به تجزیه آنها و تشکیل فئوفیتین‌ها، پیروکلروفیل‌ها و کاتابولیت‌های بی‌رنگ می‌شود (شکل ۶). کلروفیلاز آنزیم اصلی مسئول هیدرولیز کلروفیل و تبدیل آن به کلروفیلید و فیتول است. تخریب آنزیمی کلروفیل‌ها اغلب توسط شرایط پس از برداشت مانند نوسانات دما، تغییرات pH و قرار گرفتن در معرض اکسیژن تسریع می‌شود و این یک چالش عمده در حفظ رنگ سبز سبزیجات و سبزیجات برگ‌دار است.

پایداری بتالائین‌ها به شدت به مسیرهای تخریب آنزیمی وابسته است، که در درجه اول شامل پراکسیدازها و پلی‌فنول اکسیدازها (PPOs) می‌شود. پراکسیدازها تجزیه اکسیداتیو بتالائین‌ها را کاتالیز می‌کنند و منجر به محو شدن رنگ و کاهش فعالیت زیستی می‌شوند. علاوه بر این، آنزیم‌های گلیکوزیداز می‌توانند بخش‌های قندی متصل به مولکول‌های بتالائین را هیدرولیز کنند و ساختارهای آنها را بیشتر بی‌ثبات کنند.

تجزیه آنزیمی کاروتنوئیدها در درجه اول شامل لیپوکسیژنازها است که تجزیه اکسیداتیو را کاتالیز می‌کنند و منجر به تشکیل ترکیبات فرار و از بین رفتن رنگ می‌شوند. دی‌اکسیژنازهای تجزیه کاروتنوئید دسته



شکل ۶- مسیر تخریب آنزیمی کلروفیل

دیگری از آنزیم‌ها هستند که پیوندهای دوگانه مرکزی را در مولکول‌های کاروتنوئید هدف قرار می‌دهند و آپوکاروتنوئیدها را تولید می‌کنند و شدت رنگ آنها را بیشتر کاهش می‌دهند. این تجزیه آنزیمی به ویژه در محیط‌های فرآوری مواد غذایی که شرایط استرس اکسیداتیو در آنها شایع است، قابل توجه است. استراتژی‌های کاهش تخریب کاروتنوئیدها شامل استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها، بسته‌بندی با اتمسفر اصلاح‌شده و نگهداری در دمای پایین است.

آنتوسیانین‌ها به شدت مستعد تخریب آنزیمی، به ویژه توسط پلی‌فنول اکسیدازها (PPOs) و پراکسیدازها هستند. PPOها اکسیداسیون آنتوسیانین‌ها را کاتالیز می‌کنند و منجر به تشکیل کینون‌ها و واکنش‌های پلیمریزاسیون بعدی می‌شوند که منجر به از دست دادن رنگ و قهوه‌ای شدن می‌شوند. عوامل محیطی مانند pH، قرار گرفتن در معرض نور و برهمکنش‌های یون فلزی، پایداری آنتوسیانین‌ها را بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهند.

تثبیت رنگدانه‌های طبیعی

پایداری عامل مهمی در ارزیابی کاربرد رنگدانه‌های طبیعی بعنوان رنگ‌دهنده و آنتی‌اکسیدان در غذا است. رنگدانه‌های طبیعی، از جمله کاروتنوئیدها، کلروفیل‌ها و آنتوسیانین‌ها، اغلب به دلیل حساسیت به عوامل محیطی مختلف، از جمله اکسیژن، نور، pH و دما، پایداری ضعیفی از خود نشان می‌دهند. در نتیجه، این رنگدانه‌ها در طول مراحل استخراج و ذخیره‌سازی مستعد تخریب هستند. برای کاهش چنین تخریبی، صنعت مواد غذایی از روش‌های مختلف کپسوله‌سازی استفاده می‌کند که شامل قرار دادن جزء زیست‌فعال (هسته) با یک ماده محافظ (انکپسوله‌کننده) است. انکپسوله‌سازی می‌تواند مورفولوژی‌های مختلف کپسول مانند کره، فیلم یا ذرات نامنظم ایجاد کند که منجر به ساختارهایی می‌شود که بلوری، متخلخل، فشرده یا آمورف هستند. این سیستم‌های انکپسوله‌شده می‌توانند اجزای فعال خود را تحت شرایط تنظیم‌شده آزاد کنند و در نتیجه پایداری و فراهمی زیستی ترکیبات زیست‌فعال را افزایش دهند. انتخاب یک ماده انکپسوله‌سازی مناسب برای اثربخشی این تکنیک‌های انکپسوله‌سازی بسیار مهم است. این باید مکمل ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی ماده فعال، فرآیند انکپسوله‌سازی انتخاب‌شده، اندازه ذرات لازم و کاربرد مورد نظر باشد.

خشک کردن انجمادی به دلیل سهولت استفاده، سازگاری و مقیاس‌پذیری، بطور گسترده در بخش مواد غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش به ویژه برای انکپسوله کردن مواد حساس به گرما مانند کلروفیل‌ها، کاروتنوئیدها و آنتوسیانین‌ها مؤثر است. خشک کردن انجمادی به حفظ ویژگی‌های اصلی ماده انکپسوله شده، مانند فعالیت بیولوژیکی، شکل، اندازه، طعم، ظاهر، بافت و رنگ آن کمک می‌کند. یکی دیگر از تکنیک‌های رایج انکپسوله‌سازی، ژل‌سازی حرارتی است که در آن ماده فعال بصورت قطرات کوچک در یک محیط آبی پراکنده شده و سپس توسط یک دیواره محافظ ژلی احاطه می‌شود. یکی دیگر از روش‌های پیشرفته انکپسوله کردن شامل تشکیل لیپوزوم‌ها است که ساختارهای وزیکولی متشکل از دو لایه فسفولیپیدی هستند. این دو لایه لیپیدی به صورت ساختارهای کروی پایدار خود را جمع می‌کنند و اجزای لیپیدی آبگریز را از محیط آبی محافظت می‌کنند. لیپوزوم‌ها می‌توانند اندازه‌ای از نانومتر تا میکرومتر داشته باشند. انکپسوله کردن لیپوزوم مزایای بی‌شماری از جمله افزایش پایداری و پتانسیل تولید در مقیاس بزرگ با منابع طبیعی را ارائه می‌دهد.

کاربردهای رنگدانه‌های طبیعی

رنگدانه‌های طبیعی بطور گسترده در بخش مواد غذایی بعنوان رنگ‌دهنده برای بازیابی و حفظ

رنگ اصلی محصولات غذایی که می‌توانند در طول فرآوری و نگهداری تخریب شوند، استفاده می‌شوند. با ادغام رنگ‌های طبیعی، کیفیت و قوام میوه‌ها، که ممکن است تحت تأثیر عوامل محیطی مانند آب و هوا و تغییرات اقلیمی قرار گیرند، می‌تواند حفظ شود. این امر نه تنها جذابیت زیبایی‌شناختی محصولات غذایی را افزایش می‌دهد، بلکه به بهبود طعم و کیفیت کلی آنها نیز کمک می‌کند. فراتر از صنعت غذا، کاربردهای متعددی برای رنگدانه‌های طبیعی در صنایعی مانند داروها و مواد مغذی وجود دارد، جاییکه آنها بعنوان عوامل رنگ‌آمیزی، نگهدارنده‌های مواد غذایی و شاخص‌های کیفیت عمل می‌کنند.

نگهدارنده‌های مواد غذایی: رنگ‌های طبیعی گیاهی سرشار از مواد شیمیایی گیاهی هستند که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد باکتریایی هستند و می‌توانند رشد میکروبی را مهار کرده و فساد مواد غذایی را کاهش دهند. زردچوبه، یک رنگ‌دهنده طبیعی که به دلیل رنگ زرد خود شناخته می‌شود، نمونه بارزی از این موارد است. زردچوبه به دلیل فعالیت‌های قوی ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی، بطور گسترده به عنوان نگهدارنده در محصولاتی مانند ترشی و مواد غذایی مختلف استفاده می‌شود. این ماده به ویژه سرشار از ترکیبات فنولی و فلاونوئیدها است و کورکومین جزء اصلی فنولی آن است. کورکومین در حذف رادیکال‌های پراکسیل بسیار مؤثر است و به طور قابل توجهی به اثربخشی نگهدارنده آن کمک می‌کند.

رنگ بعنوان شاخص کیفیت: رنگ غذا عامل کلیدی در ارزیابی کیفیت محصول نهایی است و بطور قابل توجهی بر درک مشتریان از ویژگی‌هایی مانند طعم، شیرینی و تازگی تأثیر می‌گذارد. بعنوان مثال، مشخصات آنتوسیانین می‌تواند بعنوان شاخص قابل اعتماد از اصالت عمل کند و به مصرف‌کنندگان این امکان را می‌دهد که بین محصولات توت طبیعی و مصنوعی تمایز قائل شوند. علاوه بر این، رنگ قرمز مایل به آبی عصاره کلم قرمز که به بتانین نسبت داده می‌شود، در سطوح pH بالا بطور قابل توجهی پایدار است و می‌تواند بعنوان شاخص کیفیت مفید مورد استفاده قرار گیرد.

مکمل‌های غذایی: رنگ‌های مشتق‌شده از منابع گیاهی اغلب حاوی اجزای زیست‌فعال تولیدشده توسط سلول‌های گیاهی هستند که به فواید بالقوه آن‌ها برای سلامتی کمک می‌کنند. یک نمونه ویتامین B_{12} یا ریبوفلاوین است که بطور طبیعی در غذاهای مختلفی مانند شیر، سبزیجات برگدار سبز، ماهی و مرغ یافت می‌شود. کاروتنوئیدها دسته قابل توجه دیگری از رنگ‌های طبیعی را تشکیل می‌دهند. این رنگدانه‌های محلول در چربی که رنگ‌های زرد، نارنجی و قرمز تولید می‌کنند، بطور گسترده در گیاهان و به میزان کمتری در برخی حیوانات توزیع شده‌اند.

خواص زیست‌فعال و مزایای سلامتی: در صنعت غذا، رنگدانه‌ها نه تنها بعنوان تقویت‌کننده رنگ، بلکه بعنوان افزودنی و آنتی‌اکسیدان نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاقه فزاینده‌ای به بررسی استفاده از منابع مختلف ضایعات گیاهی برای استخراج رنگدانه‌های خوراکی با خواص زیست‌فعال وجود دارد. افزایش دانش مصرف‌کننده در مورد مزایای سلامتی ترکیبات طبیعی، این علاقه را برانگیخته است. این رنگدانه‌ها عملکردهای بیولوژیکی بسیاری دارند که از سلامت انسان ، مانند اقدامات ضد التهابی با واسطه سیگنالینگ سیتوکین، خواص آنتی‌اکسیدانی از طریق مهار رادیکال‌های آزاد، فعالیت ضدمیکروبی، فعالیت ضدسرطانی و اثرات ضد ترومبوتیک و محافظت قلبی با واسطه مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن پشتیبانی می‌کنند. علاوه بر این، آنها سلامت عصبی و چشمی را ارتقا می‌دهند و از

طریق مکانیسم‌هایی مانند مسیر سیکلواکسیژناز به جلوگیری از بیماری‌های غیر واگیر کمک می‌کنند. رنگ‌های طبیعی به دلیل اجزای زیست‌فعال خود که دارای خواص دارویی مانند آنتی‌اکسیدان قوی، ضد جهش‌زایی، ضد آرتریت و ضد التهاب هستند، می‌توانند مزایای سلامتی قابل توجهی ارائه دهند. کاروتنوئیدها، دسته‌ای از رنگدانه‌های محلول در چربی، به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های بیولوژیکی قوی عمل می‌کنند و از اندام‌ها، بافت‌ها و سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند و ممکن است به عنوان عوامل ضد تومور پتانسیل داشته باشند. علاوه بر این، تحقیقات اپیدمیولوژیک مصرف کلروفیل را با خطر کمتر ابتلا به سرطان روده بزرگ مرتبط دانسته است.

رنگدانه‌ها در پلاستیک‌ها : رنگدانه‌ها، رنگ‌های نامحلول پراکنده در پلاستیک‌ها هستند که به دلیل خواص ثبات برترشان، به ویژه در رابطه با مقاومت در برابر مهاجرت، نسبت به رنگ‌ها ترجیح داده می‌شوند. صنعت پلاستیک در توسعه رنگدانه‌هایی با خواص بهبود یافته، از جمله اصلاحات سطحی برای افزایش سازگاری با پلیمرها، پیشرفت‌هایی داشته است. تحقیقات اخیر، آزادسازی بالقوه رنگدانه‌های نانومقیاس از پلاستیک‌ها را در طول پیری محیطی، تماس با غذا و شستشو بررسی کرده است. نتایج، آزادسازی ناچیز رنگدانه‌ها را در سناریوهای مختلف، با حد بالای ۱۰ میلی‌گرم بر متر مربع یا ۱۶۰۰ ذره در میلی‌لیتر نشان می‌دهد که نشان دهنده حضور نانومواد رنگدانه‌ای در پلاستیک‌هایی مانند HDPEاست.

ادغام رنگدانه‌ها در ماتریس‌های پلاستیکی برای توسعه مواد بسته‌بندی مواد غذایی با جذابیت بصری و خواص عملکردی بهبود یافته ضروری است. رنگدانه‌ها، چه آلی و چه معدنی، در پلیمرها جاسازی می‌شوند تا رنگ، کدورت و محافظت در برابر اشعه ماوراء بنفش را فراهم کنند. پیشرفت‌های اخیر بر شیوه‌های پایدار، از جمله استفاده از رنگدانه‌هایی که قابلیت بازیافت را بهبود می‌بخشند، مانند رنگدانه‌های قابل تشخیص در مادون قرمز نزدیک (NIR) که مرتب‌سازی را در طول فرآیندهای بازیافت تسهیل می‌کنند، متمرکز شده‌اند. رنگدانه‌های مبتنی بر نانوذرات، به دلیل مساحت سطح بالای خود، پراکندگی، شدت رنگ و پایداری بهتری ارائه می‌دهند. با این حال، اثرات زیست‌محیطی و سم‌شناسی آنها نیاز به ارزیابی جامع دارد. یک چالش مهم در کاربردهای بسته‌بندی مواد غذایی، مهاجرت اجزای رنگدانه به داخل مواد غذایی است که توسط استانداردهای ایمنی سختگیرانه برای تضمین سلامت مصرف‌کننده تنظیم می‌شود. پایداری و عملکرد رنگدانه‌ها به تعامل آن‌ها با ماتریس پلیمری بستگی دارد که تحت تأثیر اندازه ذرات، غلظت و تغییرات سطح قرار می‌گیرد. نوآوری‌ها در فناوری رنگدانه اکنون فرمولاسیون‌های سازگار با محیط زیست را در اولویت قرار می‌دهند و حداقل تأثیر زیست‌محیطی را در عین حفظ عملکرد تضمین می‌کنند. این پیشرفت‌ها از گذار گسترده‌تر به سمت اصول اقتصاد چرخشی در بسته‌بندی پشتیبانی می‌کنند. تحقیقات همچنان به بررسی رنگدانه‌های زیست‌تخریب‌پذیر و با منشأ زیستی ادامه می‌دهد و سازگاری آنها را با پلیمرها بهینه می‌کند تا تقاضای روزافزون برای راه‌حل‌های پایدار بسته‌بندی مواد غذایی را برآورده کند.

نتیجه‌گیری

در سطح جهانی، افزایش حجم ضایعات غذایی، که ناشی از تولید موادغذایی صنعتی برای پاسخگویی به تقاضای رو به رشد مصرف‌کنندگان است، به یک نگرانی اساسی تبدیل شده است. محصولات جانبی میوه و سبزیجات، که بخش قابل توجهی از این ضایعات را تشکیل می‌دهند، منبع ارزشمندی برای رنگدانه‌های طبیعی، از جمله کلروفیل‌ها، کاروتنوئیدها، بتالائین‌ها و آنتوسیانین‌ها هستند. ترکیب این رنگدانه‌های طبیعی در محصولات غذایی نه تنها جذابیت بصری آنها را افزایش می‌دهد، بلکه مزایای بالقوه‌ای برای سلامتی نیز دارد. در نتیجه، استخراج رنگدانه‌های طبیعی از ضایعات غذایی از اهمیت زیست‌محیطی و اقتصادی قابل توجهی برخوردار است. با این حال، روش‌های استخراج مرسوم اغلب پرزحمت، پرهزینه و از نظر زیست‌محیطی ناپایدار هستند. علاوه بر این، رنگدانه‌های طبیعی در معرض دمای بالا و زمان فرآوری طولانی مرتبط با تکنیک‌های استخراج مرسوم، بسیار مستعد تخریب هستند. برای رفع این محدودیت‌ها، فناوری‌های نوآورانه مختلف فرآوری موادغذایی برای بهینه‌سازی استخراج رنگدانه توسعه یافته‌اند. تکنیک‌هایی مانند استخراج با کمک فشار بالا، استخراج با کمک اولتراسوند، استخراج با میدان الکتریکی پالسی و استخراج با کمک مایکروویو، مزایای بی‌شماری از جمله بهبود راندمان استخراج، گزینش‌پذیری، کاهش مصرف انرژی و تأثیر کمتر بر محیط زیست را نشان داده‌اند که آنها را به راه‌حل‌های امیدوارکننده‌ای برای استخراج رنگدانه‌های پایدار از ضایعات مواد غذایی تبدیل می‌کند.

پتانسیل دارویی پلی‌ساکاریدهای جلبکی در کاربردهای غذایی و مدیریت بیماری‌های مزمن

مهتاب مصطفی‌زاده [۱]

۱- دانشجوی کارشناسی علوم و مهندسی صنایع غذایی

چکیده

پلی‌ساکاریدهای جلبکی نوعی ترکیب زیست‌فعال با کاربردهای دارویی متنوع هستند، با این حال روابط ساختار-فعالیت و پتانسیل درمانی آن‌ها در مدیریت بیماری‌های مزمن بطور سیستماتیک مورد بررسی قرار نگرفته است. این بررسی بطور جامع ویژگی‌های ساختاری پلی‌ساکاریدهای جلبکی قهوه‌ای، قرمز و سبز را تجزیه و تحلیل می‌کند و نشان می‌دهد که چگونه ویژگی‌های ساختاری خاص - مانند الگوهای پیوند گلیکوزیدی و موقعیت‌یابی گروه سولفات - فعالیت‌های بیولوژیکی آن‌ها را تعیین می‌کنند. این بررسی همچنین روش‌های استخراج را ارزیابی می‌کند و مزایای تکنیک‌های نوظهور مانند استخراج با کمک آنزیم و اولتراسونیک را برای حفظ یکپارچگی زیست‌فعال برجسته می‌کند. با ادغام تحقیقات بنیادی با کاربردهای عملی در غذاهای فراسودمند، این سنتز بینش‌های مهمی را برای بهره‌برداری از پلی‌ساکاریدهای جلبکی در تغذیه دقیق و زیست‌پزشکی پایدار ارائه می‌دهد، ضمن اینکه چالش‌های کلیدی در استانداردسازی و ایمنی محیطی را که مستلزم تحقیقات آینده است، شناسایی می‌کند.

کلمات کلیدی: پلی‌ساکاریدهای جلبکی؛ فعالیت بیولوژیکی؛ بیماری‌های متابولیک؛ کشف دارو

مقدمه

جلبک دریایی بعنوان تولیدکنندگان اصلی اکوسیستم‌های دریایی، اساس ماده و انرژی است، که ارزش آن بسیار فراتر از محصولات زراعی زمینی است و به یک عامل کلیدی در توسعه صنعتی تبدیل شده است. جلبک دریایی به دلیل ترکیب منحصر به فرد خود، در بسیاری از زمینه‌ها ارزشمند است. جلبک‌های دریایی از نظر طبقه‌بندی بر اساس رنگدانه به سه شاخه اصلی؛ جلبک‌های قهوه‌ای (فئوفیسه)، قرمز (رودوفیتا) و سبز (کلروفیتا) طبقه‌بندی می‌شوند. جلبک‌های دریایی بعنوان یکی از فراوان‌ترین منابع دریایی، حاوی طیف متنوعی از ترکیبات زیست فعال مانند پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، پپتیدها، لیپیدها، اسیدهای آمینه، فیبرهای رژیمی و مواد معدنی حیاتی هستند. علاوه بر این، پلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از جلبک شامل آلژینات، آگار و کاراگینان دارای ویژگی‌های ساختاری منحصر به فردی هستند که آن‌ها را به مواد اولیه کاربردی ارزشمندی در صنعت غذا تبدیل می‌کند، جاییکه می‌توانند بعنوان غلیظ‌کننده، عامل ژل‌کننده و تثبیت‌کننده استفاده شوند. بنابراین، بررسی پلی‌ساکاریدهای جلبک ضروری است. هدف این بررسی، ترکیب انتقادی دانش فعلی در مورد (۱) روابط ساختار-فعالیت پلی‌ساکاریدهای جلبکی در بین طبقه‌های جلبک قهوه‌ای، قرمز و سبز؛ (۲) مکانیسم‌های دارویی آن‌ها در مدیریت بیماری‌های مزمن؛ و (۳) فناوری‌های استخراج نوظهور و کاربردهای غذایی است. با ارزیابی این حوزه‌های بهم پیوسته، ما به دنبال ایجاد یک چارچوب جامع برای پیشبرد مواد کاربردی مبتنی بر جلبک در تغذیه دقیق و زیست‌پزشکی پایدار هستیم.

طبقه‌بندی و ویژگی‌های ساختاری پلی‌ساکاریدهای جلبکی

طیف وسیعی از تکنیک‌ها را می‌توان برای جداسازی پلی‌ساکاریدها از جلبک‌های دریایی (جدول ۱)، از جمله استخراج حرارتی آبی، جداسازی با کمک اسید، استخراج قلیایی، استخراج آنزیمی و استخراج مایکروویو استفاده کرد. روش‌ها و پارامترهای مورد استفاده برای استخراج، از جمله مدت زمان، دما، pH، مقدار نمونه، نسبت حلال و نوع حلال شستشو، می‌توانند ترکیب، راندمان استخراج و وزن مولکولی پلی‌ساکاریدها را بطور قابل توجهی تغییر دهند. در حوزه علوم غذایی، روش‌های استخراج مرسوم اغلب با ناکارآمدی و ماهیت زمان‌بر خود مشخص می‌شوند که می‌تواند منجر به تخریب یا از بین رفتن برخی از ترکیبات فعال زیستی شود. از سوی دیگر، رویکردهای استخراج نوآورانه، مانند استخراج با کمک اولتراسونیک، نشان داده‌اند که ضمن حفظ نسبت بالاتری از این ترکیبات ارزشمند، راندمان فرآیند استخراج را افزایش می‌دهند. این روش‌های معاصر، هنگامی که با تکنیک‌های مرسوم ترکیب می‌شوند، تأثیر زیست‌محیطی کمتری نیز نشان می‌دهند. این یافته‌ها تأکید می‌کنند که پروتکل استخراج باید با دقت و بر اساس عملکرد و کاربردهای بیولوژیکی مورد نظر انتخاب شود.

جدول ۱- روش‌های استخراج برای پلی‌ساکاریدهای حاصل از جلبک

روش استخراج	مزایا	معایب
استخراج اسیدی	بازده بالای پلی‌ساکارید با زمان فرآوری کوتاه.	شکستن پیوندهای گلیکوزیدی
استخراج کلرید کلسیم	پلی‌ساکاریدها به طور کامل حل می‌شوند، بازده بالا، مدت زمان کوتاه.	با ناخالصی‌های بیشتر، پلی‌ساکاریدها ممکن است تجزیه شوند و فعالیت خود را از دست بدهند.
استخراج آنزیمی	ملایم، زمان کوتاه، سازگار با محیط زیست و بدون آلودگی.	نیازمندی‌های بالا به فناوری، تجهیزات، تولید در مقیاس کوچک.
استخراج با الکل	مصرف در زمان کوتاه و اتلاف کم فعالیت	هزینه بالا، عملیات پیچیده و بازده کم.
استخراج با کمک مایکروویو	راندمان و سرعت بالا، استفاده کمتر از حلال.	ناخالصی بیشتر، نتایج متناقض.
استخراج با کمک اولتراسوند	استخراج ساده و سریع‌تر، بازده بالاتر، هزینه‌ها و زمان فرآوری کمتر	قدرت اولتراسونیک بالاتر ممکن است منجر به تجزیه شیمیایی پلی‌ساکاریدها شود.
استخراج مایع تحت فشار	زمان کوتاه و استفاده از حلال کمتر.	انحلال نمونه کامل‌تر، سرعت استخراج بالا. ممکن است بر خواص عملکردی آن تأثیر بگذارد.

پلی‌ساکاریدهای جلبک قهوه‌ای : پلی‌ساکاریدهای جلبک قهوه‌ای (BSPs) دسته‌ای از مواد زیست‌فعال هستند که عمدتاً در ماتریکس سلولی و نواحی بینابینی جلبک‌های قهوه‌ای وجود دارند و اجزای اصلی عملکردی طبیعی جلبک‌های قهوه‌ای هستند. مطالعات اخیر، تغییرات قابل توجهی را در ترکیب بیوشیمیایی و زیست‌فعالی فوکوئیدان در گونه‌ها و محیط‌های مختلف نشان می‌دهند. جلبک دریایی قطبی *Fucus vesiculosus* نوسانات فصلی را نشان می‌دهد، بطوریکه محتوای گالاکتوز در طول تولیدمثل به اوج خود می‌رسد در حالیکه تسلط فوکوز حفظ می‌شود و برداشت‌های زمستانی، سولفاتاسیون بالایی را نشان می‌دهند که با افزایش مهار رادیکال DPPH مرتبط است

گونه‌های *F. spiralis* و *F. distichus* سازگار با قطب شمال حاوی زایلوز و مانوز بالاتری هستند که فعالیت آنتی‌اکسیدانی ORAC آنها ۲.۱ برابر قوی‌تر از گونه‌های معتدله است، در کنار مهار قوی ACE برای مدیریت فشار خون بالا نیز مطرح هستند. گونه معتدل *Ascophyllum nodosum* نسبت‌های فوکوز پایدار و بدون سمیت سلولی را در سلول‌های انسانی حفظ می‌کند. این تفاوت‌های ساختاری مستقیماً بر فعالیت‌های زیستی و مدیریت دیابت تأثیر می‌گذارند. فوکوئیدان دارای دو ساختار زنجیره اصلی است. ساختار ۱ از (۱ → ۳)-α-L-فوکوپیرانوز بعنوان زنجیره اصلی تشکیل شده است، در حالیکه ساختار ۲

حاوی باقیمانده‌های α-L-فوکوپیرانوز است که از طریق پیوندهای گلیکوزیدی متناوب (۱ ⟶ ۳) و (۱ ⟶ ۴) بهم متصل شده‌اند. این تغییرات ساختاری ممکن است بر فعالیت زیستی تأثیر بگذارند. بعنوان مثال، محتوای گالاکتوز بالاتر با اثرات ضد ویروسی افزایش یافته در جدایه‌های قطب شمال مرتبط است. فوکوئیدان به دلیل منشأ و ترکیب شیمیایی متمایز خود، طیف وسیعی از ویژگی‌های زیست‌عملکردی استثنایی را از خود نشان می‌دهد. به عنوان مثال، با تنظیم نسبت Th1/Th2 سلول‌های T کمکی روده و بیان ایمونوگلوبولین A، تعادل ایمنی را در روده حفظ می‌کند و اثر ضد ویروسی آن، نه مستقیماً از طریق غیرفعال کردن ذرات ویروس، ممکن است با مهار جذب ویروس عمل کند. در درمان عوارض دیابت، نشان داده شده است که فوکوئیدان آسیب دیابت به کبد و سیستم تولید مثل را کاهش می‌دهد، التهاب را کاهش می‌دهد، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد و عملکرد کبد را بازیابی می‌کند.

در جلبک‌های قهوه‌ای، لامینارین بعنوان کربوهیدرات ذخیره‌ای مهم عمل می‌کند. این بتاگلوکان، که از ۲۵ تا ۵۰ مونومر گلوکز متصل به پیوندهای ۱،۳-گلیکوزیدی تشکیل شده است، در درجه اول در دیواره‌های سلولی فیبریلی و ماتریکس بین سلولی تجمع می‌یابد. منابع اصلی لامینارین، جلبک‌های قهوه‌ای متعلق به جنس‌های Laminariaو Alaria هستند که حدود ۲۲ تا ۴۹ درصد از ماده خشک جلبک را تشکیل می‌دهند. افزایش مصرف فیبر رژیمی تنها یکی از مزایای لامینارین و محصولات تجزیه آنزیمی آن است. تحقیقات نشان می‌دهد که این مواد همچنین می‌توانند مانع از توسعه سلول‌های سرطانی ملانوما و روده بزرگ شوند و خواصی را نشان می‌دهند که ممکن است از شیوع سرطان جلوگیری کنند. این ویژگی‌ها نشان‌دهنده کاربرد بالقوه آنها در استراتژی‌های درمان سرطان است.

آلژینات‌ها پلی‌ساکاریدهای ساختاری اصلی در اسکلت سلولی و بخش‌های خارج سلولی جلبک‌های قهوه‌ای هستند. ساختار مولکولی آلژینات ازβ -دمنورونیک اسید و α -L- گولورونیک اسید تشکیل شده است که اپیمر هستند. آلژینات خواص ژل‌کنندگی و غلیظ‌کنندگی خوبی دارد و بنابراین بطور گسترده بعنوان تثبیت‌کننده و امولسیفایر برای محصولات غذایی استفاده می‌شود. در سال ۲۰۱۸، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) آلژینات را به فهرست فیبرهای رژیمی خود اضافه کرد و هنگام برچسب‌گذاری کل فیبر رژیمی، بیان آن را الزامی دانست. این اکتشافات، تحقیقات علمی در مورد ویژگی‌های عملکردی پلی‌ساکاریدهای جلبک قهوه‌ای را برانگیخته و تلاش‌هایی را برای ادغام این ترکیبات در توسعه محصولات غذایی متمرکز بر سلامت در آینده برانگیخته است.

پلی‌ساکاریدهای جلبک قرمز : جلبک‌های قرمز، ماکروجلبک‌های رایجی هستند که می‌توانند بر اساس ترکیب کربوهیدرات خود به انواع کاراگینان و آگار طبقه‌بندی شوند. محتوای پلی‌ساکارید با توجه به شرایط رشد و محیطی متفاوت است و گزارش شده است که حداقل ۴۰ تا ۵۰ درصد از وزن خشک آن است.

کاراگینان عمدتاً از جلبک‌های قرمز خانواده‌های Gracilariaceae، Gelidiaceae و Pterocladiaceae مشتق می‌شود. این ماده عمدتاً از سه نوع؛ کاپا، لامبدا و یوتا تشکیل شده است. همه این انواع مونومرهای D-گالاکتوز را بعنوان ستون فقرات ساختاری اساسی دارند که از طریق پیوندهای

گلیکوزیدی β-(1 → 4) وα-(1 → 3) متناوب به یکدیگر متصل می‌شوند. کاراگینان برگشت‌پذیری حرارتی منحصر به فردی را همراه با خواص ژل‌سازی و تشکیل فیلم عالی، قابل مقایسه با ژلاتین، از خود نشان می‌دهد. این ویژگی‌ها، آن را به عنوان یک عامل ژل‌سازی و تشکیل فیلم در کاربردهای فرآوری مواد غذایی مانند شیرینی‌های ژله‌ای، ژل‌های میوه، آبمیوه‌ها و مرباها به ویژه مناسب می‌سازد.

آگارز حاوی واحدهای متناوب D-گالاکتوز و ۳،۶-آنهیدرو-L-گالاکتوز است که توسط پیوندهای β-(1 → 3) و α-(1 → 4)به هم متصل شده‌اند. سازمان غذا و داروی ایالات متحده در ابتدا آگار را به عنوان یک افزودنی غذایی مشتق شده از جلبک دریایی تأیید کرد و استفاده از آن را برای کاربردهای تثبیت، غلیظ‌سازی و بهبود بافت مجاز دانست. از آنجا که آگار غیرقابل هضم است، می‌توان از آن برای تهیه فرمول‌های غذایی و غذاهای افراد مبتلا به دیابت استفاده کرد. پلی‌ساکاریدهای جلبک قرمز، بعنوان یک منبع طبیعی چندکاربردی، پتانسیل قابل توجهی در کاربردهای غذایی و فواید سلامتی نشان داده‌اند. در آینده، متخصصان صنعت باید راه‌حل‌های فرآوری مواد غذایی سازگارتر با سلامت و سازگار با محیط زیست را توسعه دهند و امکانات نوآورانه‌تری را برای صنعت به ارمغان بیاورند.

پلی‌ساکاریدهای جلبک سبز : پلی‌ساکاریدهای موجود در جلبک‌های سبز عمدتاً پلی‌ساکاریدهای سولفاته محلول در آب هستند که در فضای بین سلولی یافت می‌شوند و همچنین در دیواره‌های سلولی وجود دارند که میکروفیبریل‌ها عمدتاً از سلولز یا مانوز تشکیل شده‌اند. Ulvaو Enteromorpha جنس‌های اصلی جلبک‌های سبز هستند.

در میان پلی‌ساکاریدهای جلبک‌های سبز، ویژگی‌های ساختاری پلی‌ساکارید *Ulva* lactucaتاکنون بیشترین مطالعه را داشته است. معماری مولکولی *Ulva* عمدتاً از اسید ال-ایدورونیک (IdoA)، دی-زایلوز (Xyl)، دی-گلوکورونیک اسید (GlcA) و ال-رامنوز سولفاته (Rha3S) تشکیل شده است که گروه سولفات به طور خاص در موقعیت سوم بخش رامنوز استری شده است. واحدهای تکرارشونده اساسی در اولوا عمدتاً به صورت سه شکل دی‌ساکارید مجزا وجود دارند: اسید اولوانوبیورونیک نوع A، اسید اولوانوبیورونیک نوع B اولوانوبیوزهای U. این سه نوع، اولوانوبیوزهای اصلی موجود در *Ulva* l را تشکیل می‌دهند.

کاربرد در صنایع غذایی

بعنوان افزودنی‌های غذایی : در سال‌های اخیر، توسعه مداومی در مورد منشأ، دسته، عملکرد و تأثیر افزودنی‌های غذایی صورت گرفته است و کشف افزودنی‌های غذایی غیرسمی و ایمن سازگار با محیط زیست مورد تأکید قرار گرفته است. بنابراین، پلی‌ساکاریدهای جلبکی به دلیل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد، غیرسمی بودن و طبیعت سازگار با محیط زیست، منابع مهمی برای توسعه افزودنی‌های غذایی در نظر گرفته می‌شوند. در حالیکه پلی‌ساکاریدهای جلبکی مزایای قابل توجهی بعنوان افزودنی‌های غذایی ارائه می‌دهند، توجه به این نکته مهم است که جلبک‌های دریایی می‌توانند عناصر ضروری و سمی را از محیط دریایی خود جمع کنند. گونه‌های خاصی ممکن است حاوی سطوح بالایی از فلزات سنگین مانند آرسنیک، کادمیوم و سرب باشند که غلظت آنها بسته به موقعیت جغرافیایی، گونه و فصل برداشت متفاوت است. گزارش شده است که جلبک‌های قهوه‌ای از مناطق ساحلی صنعتی در برخی

موارد حاوی سطوح آرسنیک تا ۲۸۳۸.۸۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم هستند. تجزیه و تحلیل محتوای عناصر فلزی در *F. spiralis* جمع‌آوری‌شده از مناطق قطبی (دریای نروژ، دریای ایرمینگر و دریای بارنتز) همراه با ارزیابی خطرات سلامتی ناشی از عناصر شناسایی‌شده برای انسان، با در نظر گرفتن وزن بدن و مصرف روزانه جلبک دریایی انجام شد. نتایج نشان می‌دهد که این جلبک دریایی غلظت‌های خطرناکی از عناصر سمی را جمع نمی‌کند. علاوه بر این، می‌تواند بعنوان منبعی از عناصر غذایی برای تأمین نیازهای غذایی روزانه عمل کند روش‌های صحیح فرآوری، از جمله مراحل خالص‌سازی پلی‌ساکارید می‌تواند ضمن حفظ خواص زیست‌فعال، این خطرات را بطور قابل توجهی کاهش دهد.

- **بعنوان غلیظ‌کننده مواد غذایی** : در طول هیدراتاسیون، پلی‌ساکاریدهای جلبکی پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی گسترده‌ای ایجاد می‌کنند که یک معماری سه‌بعدی را تثبیت می‌کنند و در نتیجه همزمان باعث حفظ آب و افزایش ویسکوزیته سیستم می‌شوند. این ویژگی به پلی‌ساکاریدهای جلبکی ویسکوزیته قابل توجه و ظرفیت تشکیل ژل می‌دهد و آنها را قادر به تشکیل سیستم‌های آبی ژل مانند می‌کند. بنابراین، آنها برای استفاده بعنوان غلیظ‌کننده‌ها مناسب هستند. سه دسته اصلی رایج از غلیظ‌کننده‌های جلبک دریایی عبارتند از آگار، کاراگینان و آلژینات سدیم.

- **بعنوان تثبیت‌کننده‌های غذایی** : ترکیب آلژینات در محصولات پخته شده بر پایه خامه منجر به ایجاد یک شبکه ژل پایدار می‌شود که بافتی نرم‌تر و مقاوم‌تر ایجاد می‌کند، حتی زمانیکه در معرض سختی‌های انجماد و یخزدایی قرار می‌گیرند. پروپیلن گلیکول آلژینات (PGA)، برخلاف آلژینات، تحمل بالاتری در برابر نمک‌ها نشان می‌دهد و در حضور غلظت‌های بالای الکترولیت‌ها پایدار می‌ماند و از پدیده معمول نمک‌زدایی که در آلژینات مشاهده می‌شود، جلوگیری می‌کند. نکته مهم این است که PGA همچنین از رسوبی که معمولاً توسط کلسیم و سایر یون‌های فلزی دو ظرفیتی ایجاد می‌شود، جلوگیری می‌کند و در نتیجه پایداری آلژینات را در فرمولاسیون‌های غذایی تقویت می‌کند. این ویژگی‌ها PGA را به یک ماده محبوب در انواع غذاها، از جمله ماست، نوشیدنی‌های شیری و آبمیوه‌ها تبدیل کرده است، جاییکه توانایی آن در افزایش پایداری و بافت محصول به ویژه مفید است. هنگامیکه آگار با شربت گلوکز یا شکر دانه‌ریز برای تهیه شیرینی‌های نرم استفاده می‌شود، شفافیت و بافت حاصل از آن از سایر شیرینی‌های نرم بیشتر است. **ب**طور کلی، پلی‌ساکاریدهای جلبکی مزایای متنوعی را به عنوان افزودنی‌های غذایی ارائه می‌دهند که ممکن است مجموعه‌ای از مزایا را از جمله بهبود بافت غذایی، افزایش زمان نگهداری و افزایش خواص حسی فراهم کنند.

- **بعنوان مواد تشکیل دهنده غذای فراسودمند** : مطالعات نشان داده است که پلی ساکاریدهای جلبک عملکردهای فیزیولوژیکی زیادی مانند فعالیت ضد باکتریایی، ضد تومور، آنتی اکسیدانی و تعدیل کننده سیستم ایمنی را نشان می‌دهند. بنابراین، غذاهای فراسودمند با پلی ساکاریدهای جلبک دریایی بعنوان جزء اصلی به تدریج در حال توسعه و استفاده هستند.

برخی از پلی ساکاریدهای موجود در جلبک‌های دریایی، قندهای کم تخمیر هستند که می‌توانند توسط پروبیوتیک‌های روده تخمیر شوند، ترکیب میکروبیوتای روده را تغییر دهند و محصولات جانبی متابولیکی مفیدی تولید کنند که سلامت روده را ارتقا می‌دهند، که نشان دهنده پتانسیل آن‌ها بعنوان پری بیوتیک است. پلی ساکاریدهای جلبک به عنوان پری بیوتیک عمل می‌کنند، pH روده را کاهش می‌دهند، رشد پاتوژن‌ها را مهار می‌کنند و بیان پروتئین‌های اتصال محکم را افزایش می‌دهند.

علاوه بر این، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) از طریق برهمکنش‌های لیگاند-گیرنده خود با سلول‌های اپیتلیال روده، عمدتاً از طریق فعال‌سازی GPR41 و GPR43، دو گیرنده کلیدی متصل به پروتئین G که در تداخل میکروبی-میزبان نقش دارند، هموستاز روده را به طور حیاتی حفظ می‌کنند. این گیرنده‌ها نقش‌های حیاتی در مدیریت سطح گلوکز خون، پروفایل لیپیدی، چاقی و مسیرهای سیگنالینگ انسولین ایفا می‌کنند. فوکوئیدان از *Pearsonothuria graeffei* استخراج می‌شود و ساختار شناسایی شده آن به شدت دیس‌بیوز میکروبیوتای روده و اختلالات متابولیکی را در مدل‌های موشی با رژیم غذایی پرچرب (HFD) از بین می‌برد. مصرف پلی‌ساکاریدهای جلبکی و استفاده از آن‌ها بعنوان پری‌بیوتیک، یک استراتژی امیدوارکننده برای تنظیم میکروبیوتای روده است و شایسته بررسی بیشتر در محیط‌های بالینی است.

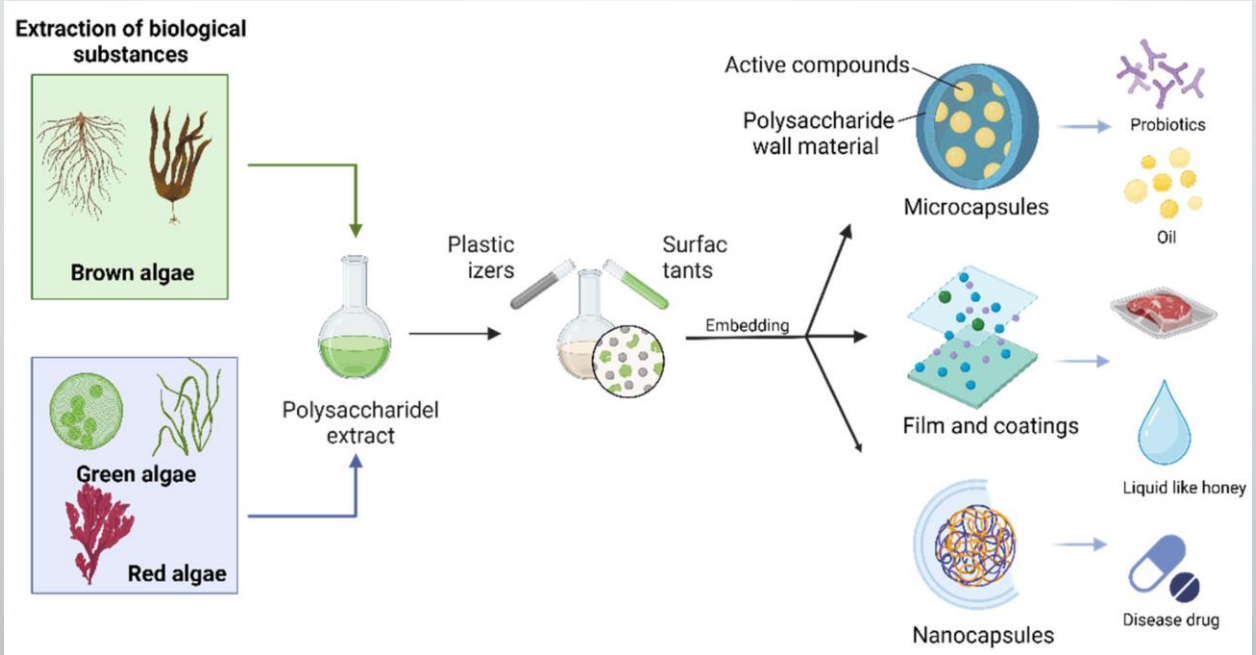
پلی‌ساکاریدهای جلبکی فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی دارند و به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع خود، نقش کلیدی در پیشگیری از سرطان و تعدیل سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. اکثر موارد سرطان سینه با سابقه خانوادگی مرتبط هستند و نشان داده شده است که پلی‌ساکاریدهای استخراج شده از جلبک‌های قرمز بر میزان بیان پروتئین‌های آپوپتوز (مانند ژن Bax)، P53 و کاسپاز ۸ در سلول‌های MCF7 و CoCa2 تأثیر می‌گذارند و در نتیجه اثرات ضد سرطان سینه و ضد سرطان روده بزرگ را اعمال می‌کنند. فوکوئیدان‌ها، کاراگینان و پلی‌ساکاریدهای سولفاته استخراج شده از *Laurencia papillosa* نیز پتانسیل درمانی در درمان سرطان سینه را نشان می‌دهند.

کاربرد در نگهداری مواد غذایی : پلی‌ساکاریدهای جلبکی بعنوان نگهدارنده‌های طبیعی مواد غذایی که هم ایمن و هم سازگار با محیط زیست هستند، شناخته می‌شوند. بطور خاص، آلژینات یک گزینه مقرون به صرفه است که مجموعه‌ای از مزایا، مانند اثر ضد میکروبی و توانایی تشکیل فیلم را ارائه می‌دهد. همانطور که در مطالعات اخیر اشاره شده است، این ویژگی‌ها آن را به انتخابی محبوب برای نگهداری طیف وسیعی از محصولات غذایی، از میوه‌ها و گوشت‌ها گرفته تا غذاهای دریایی تبدیل کرده است. پلی‌ساکاریدهای جلبکی می‌توانند بعنوان نگهدارنده‌های مواد غذایی مورد استفاده قرار گیرند، که عمدتاً به دلیل خواص ضد باکتریایی، مرطوب‌کنندگی و تشکیل لایه محافظ است. در حال حاضر، پلی‌ساکاریدهای مختلف جلبکی، از جمله آلژینات سدیم، ULP، لامینارین و غیره در حفظ این ترکیبات مؤثر نشان داده شده‌اند. محققان میوه‌هایی مانند گیلاس، آلو و گوجه‌فرنگی را با عوامل پوشش‌دهنده کامپوزیتی آلژینات سدیم تیمار کرده‌اند و نتایج نشان می‌دهد که این میوه‌ها در طول نگهداری، میزان قهوه‌ای شدن و فساد کمتری را نشان می‌دهند. پوشش‌های کامپوزیتی بطور مؤثر تنفس میوه‌ها را مهار کرده و تبخیر آب را کاهش می‌دهند و در نتیجه ماندگاری آن‌ها را افزایش می‌دهند.

کاربردها در بسته‌بندی مواد غذایی : آلژینات خواص غشایی عالی دارد و برای فیلم‌های خوراکی مناسب است (شکل ۲). افزودن عوامل ضد باکتری و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند عملکرد فیلم‌های خوراکی تولید شده توسط پلی‌ساکاریدهای جلبکی را بهبود بخشد و در نتیجه عملکرد ضد باکتریایی قوی آنها را در برابر باکتری‌های منتقله از غذا و توانایی مهار رادیکال‌های آزاد DPPH

افزایش دهد. این بهبود به سرکوب رشد میکروارگانیسم‌ها و اکسیداسیون چربی در غذاهای بسته‌بندی شده کمک می‌کند که در نهایت ماندگاری را افزایش می‌دهد. یک پوشش خوراکی آلژینات می‌تواند با تشکیل یک لایه محافظ که مانع رشد میکروبی می‌شود، ماندگاری فلفل را افزایش دهد. یک ماده پوشش‌دهنده (KGM/KC-CO) متشکل از κ-کاراگینان (KC) به همراه سایر مواد تشکیل‌دهنده برای افزایش ماندگاری مرغ‌ها توسعه داده شده است. پوشش‌ها و فیلم‌های خوراکی با طیف گسترده‌ای از نقش‌ها در حفظ کیفیت محصولات گوشتی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. پوشش آلژینات-آگار بطور قابل توجهی ماندگاری گوشت گاو را افزایش داده و ویژگی‌های حسی آن را بهبود می‌بخشد.

پلی‌ساکاریدهای جلبکی دارای خواص امولسیون‌کنندگی و ژل‌کنندگی عالی و همچنین خواص تشکیل لایه هستند. از این رو، آن‌ها مواد دیواره‌ای ضروری برای میکروکپسول‌ها هستند. کپسوله کردن مواد در کپسول‌های پلی‌ساکارید جلبکی، توانایی آنها را در مقاومت در برابر عوامل مختلف محیطی افزایش می‌دهد و عوارض جانبی سمی فرآورده را بدون کاهش اثربخشی آن کاهش می‌دهد. این توانایی آلژینات در تشکیل ژل پایدار پس از مخلوط شدن با یون‌های کلسیم توسط دانشمندان در توسعه میکروکپسول‌ها برای کپسوله کردن مولکول‌های کوچک مورد استفاده قرار گرفته است، زیرا این ژل در شیره اسیدی معده پایدار می‌ماند اما در محیط قلیایی روده کوچک حل می‌شود. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که پلی‌ساکاریدهای جلبک قرمز بعنوان عوامل انکپسوله کننده مؤثر برای پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از BSG عمل می‌کنند و راندمان کپسوله کردن استثنایی را در شرایط شبیه‌سازی شده دستگاه گوارش نشان می‌دهند.



شکل ۲- کاربردهای پلی‌ساکاریدهای جلبکی در بسته‌بندی مواد غذایی

با استفاده از روش هم رسوبی، کیتوزان را می‌توان در این فرآیند با کاراگینان ترکیب کرد تا اسانس‌ها مانند روغن چیلی را بطور مؤثر میکروکپسوله کند. به این ترتیب، این نه تنها پایداری و فراهمی زیستی ادویه‌ها را بهبود می‌بخشد، بلکه ویژگی‌های رهایش آنها را در غذاها نیز بهبود می‌بخشد، طعم را افزایش و ماندگاری آنها را طولانی‌تر می‌کند. پروبیوتیک‌های انکپسوله شده با میکروکپسول‌های تهیه شده از پلی‌ساکاریدهای جلبکی بعنوان مواد اولیه، فعالیت بسیار بالایی را هم در محیط‌های شبیه‌سازی شده معده و هم در روده حفظ می‌کنند و بنابراین میزان بقای *Lactobacillus plantarum* را بهبود می‌بخشند. پلی‌ساکاریدهای استخراج شده از قارچ‌های *Agaricus bisporus* توسط κ-کاراگینان کپسوله می‌شوند. این ماده در pH قلیایی ظرفیت تورم بالایی دارد و در محیط اسیدی سرعت آزادسازی کمتری دارد که امکان آزادسازی کنترل‌شده پلی‌ساکارید کپسوله شده را در شرایط محیطی هدف فراهم می‌کند.

چشم‌اندازها و نتیجه‌گیری‌های آینده

پلی‌ساکاریدهای جلبک دریایی، دسته‌ای نویدبخش از ترکیبات زیست‌فعال با کاربردهای متنوع در تغذیه، فناوری غذا و زیست‌پزشکی هستند. خواص ساختاری منحصر به فرد آن‌ها، از جمله الگوهای سولفاتاسیون و پیوندهای گلیکوزیدی، زمینه‌ساز فعالیت‌های بیولوژیکی گسترده آن-ها، از اثرات آنتی‌اکسیدانی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی گرفته تا تنظیم میکروبیوتای روده، است. این خواص عملکردی، استفاده روزافزون از آن‌ها را بعنوان مواد طبیعی در غذاهای فراسودمند، مکمل‌های غذایی و فرمولاسیون‌های دارویی سوق داده است. با وجود این پتانسیل، برای اطمینان از توسعه پایدار محصولات مبتنی بر پلی‌ساکارید جلبکی، باید به چندین چالش اساسی پرداخته شود. نگرانی‌های زیست‌محیطی، به ویژه در مورد تجمع آلاینده‌های دریایی و فلزات سنگین در زیست‌توده جلبک دریایی، نیاز به اقدامات دقیق کنترل کیفیت و ارزیابی‌های ایمنی استاندارد را برجسته می‌کند. علاوه بر این، تنوع در ترکیب پلی‌ساکارید به دلیل گونه، منشأ جغرافیایی و عوامل فصلی، ایجاد پروتکل‌های جامع توصیف را ضروری می‌سازد.

با نگاهی به آینده، پیشرفت در فناوری‌های استخراج و خالص‌سازی برای بهبود قوام و فعالیت زیستی پلی‌ساکاریدهای جلبکی بسیار مهم خواهد بود. تلاش‌های مشترک بین محققان، ذینفعان صنعت و سازمان‌های نظارتی برای ایجاد دستورالعمل‌های ایمنی و ترویج شیوه‌های برداشت پایدار ضروری است. با پرداختن به این چالش‌ها، پلی‌ساکاریدهای جلبکی می‌توانند بیشتر به مواد اولیه کاربردی ایمن و مؤثر تبدیل شوند و از کاربرد گسترده آن‌ها در برنامه‌های ارتقاء سلامت پشتیبانی کنند و در عین حال پایداری محیط زیست را تضمین کنند.

ارزیابی ژنومی نسبت به ارزیابی سنتی مبتنی بر شجره در اصلاح نژاد طیور

حامد اسداللهی[۱]، مهری باقری[۲]

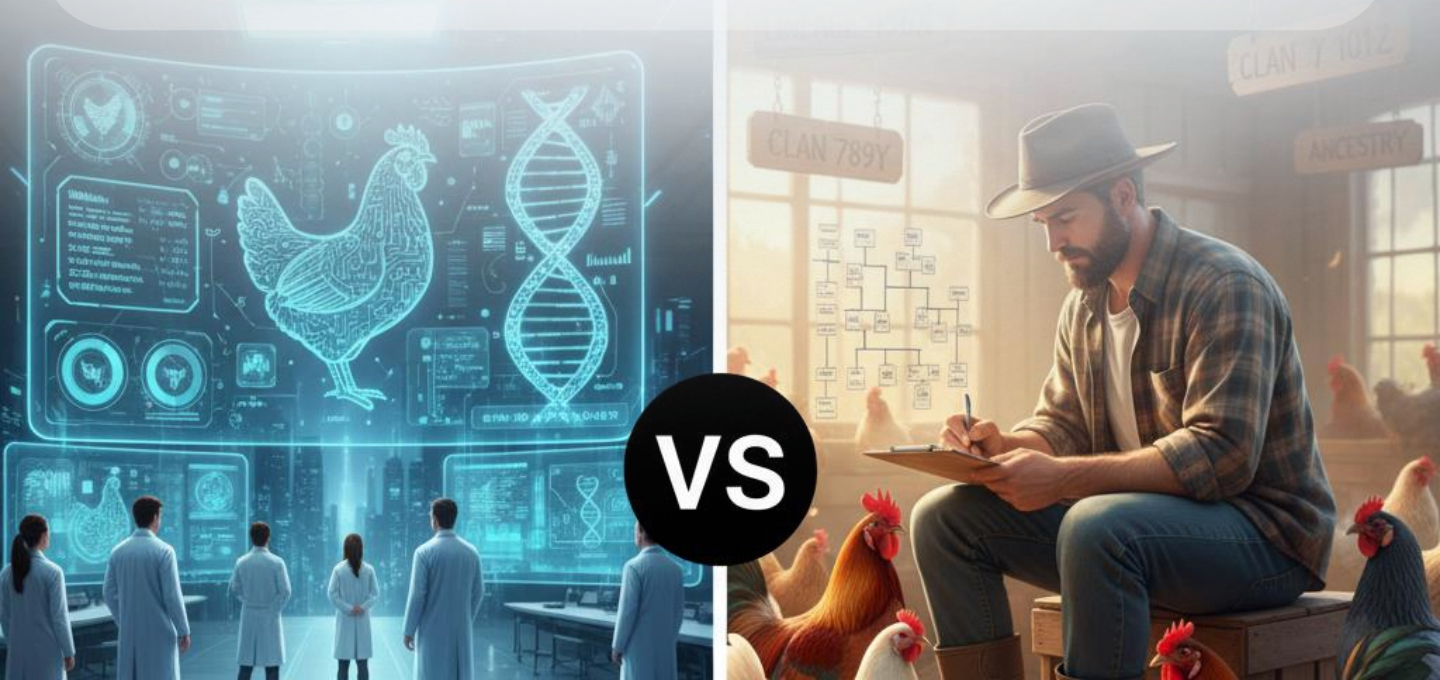
۱- دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد

۲- دانشجوی دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد

چکیده

درک کنترل ژنتیکی صفات مختلف از مهم‌ترین اهداف اصلاح نژادی در پرورش طیور است. هدف از مطالعه اخیر بررسی ساختار جمعیت و تنوع ژنتیکی، مقایسه صحت و ارزیابی مقادیر ارزش‌های اصلاحی برآورد شده (EBV) با استفاده از روش‌های BLUP مبتنی بر شجره (BLUP) و BLUP ژنومی تک‌مرحله‌ای (ssGBLUP) بود. انتظار می‌رود تخمین‌های صحت با استفاده از یک ماتریس ترکیبی از اطلاعات شجره و اطلاعات ژنومی بهتر از ماتریس روابط خویشاوندی صرفاً مبتنی بر اطلاعات شجره عمل کند. یافتن یک روش پیش‌بینی ژنومی دقیق و نااریب می‌تواند یک استراتژی سودآور برای بهبود ژنتیکی صفات کلیدی در گونه‌های دام و طیور باشد. محاسبه ارزش های اصلاحی ژنومی نیازمند برآورد اثرات نشانگرها در شماری از حیوانات یک جمعیت بوده، که هم دارای اطلاعات فنوتیپی و هم دارای ژنوتیپ نشانگرها هستند، استفاده می شوند. بر اساس مطالعات انجام شده عوامل موثر بر صحت ارزیابی های ژنومی توارث پذیری صفت، اندازه جمعیت مرجع، درجه خویشاوندی کاندیداهای انتخاب با جمعیت مرجع، تعادل بین نشانگرها و QTLها، روش مورد استفاده در برآورد اثرات نشانگرها و توزیع اثرات QTLها هستند. بطور خلاصه از مزایای ارزیابی ژنومی نسبت به انتخاب سنتی می توان به کاهش فاصله نسل و افزایش صحت ارزیابی ها اشاره کرد که علاوه بر کاهش هزینه ها سبب افزایش پیشرفت ژنتیکی می‌شوند. از طرفی روش انتخاب ژنومی از نشانگرها برای برآورد دقیق واریانس نمونه‌گیری مندلی استفاده کرده و از این طریق باعث کاهش نرخ همخونی به روش‌های سنتی انتخاب می‌شود.

واژه های کلیدی: تنوع ژنتیکی، اطلاعات ژنومی، بهبود ژنتیکی، BLUP



وراثت پذیری گمشده

مطالعات پویش ژنومی انجام‌شده در انسان نشان داده است که SNP های شناسایی‌شده از این طریق تنها بخش کوچکی از وراثت‌پذیری صفات کمی را بیان می‌کند. برای مثال بر اساس آنالیز شجره و مطالعه دوقلوها میزان وراثت‌پذیری برای قد انسان ۸۰٪ برآورد گردیده است. با انجام پویش ژنومی حدود ۴۰ جایگاه ژنی برای این صفت شناخته شد که مجموعاً حدود ۴۵٪ از واریانس فنوتیپی این صفت را بیان می‌کنند. دلایل وراثت‌پذیری گمشده را می‌توان به عواملی چون تعداد زیاد SNP که اثر کوچک دارند و هنوز شناسایی نشده‌اند، SNP های با فراوانی آللی نادر که ممکن است اثر بزرگ داشته باشند و با ریزآرایه‌های موجود این SNP ها قابل‌شناسایی نباشند، واریانت‌های ساختاری همچون تنوع در تعداد کپی‌ها (CNV_S) و یا چندشکلی در تعداد کپی (CNP_S) (چندشکلی‌های حذف و اضافه با طول بیش از یک کیلو باز)، تنوع خنثی در تعداد کپی (وارونگی و جابجایی)، ایندل‌ها (چندشکلی‌های حذف یا اضافه با طول کمتر از یک کیلو باز) که با تراشه‌های موجود به‌خوبی به تله نمی‌افتند، توان کم برای شناخت اثرات متقابل بین ژن‌ها و عدم در نظر گرفتن محیط مشترک بین خویشاوندان دانست. ایندل‌ها عناصر متحرک چند شکل و کپی‌های اضافه‌شده در داخل ژن هستند که قادر به تغییر ساختار و ممانعت از عملکرد و بیان ژن‌ها می‌گردند. محققان دریافتند که بخش قابل‌توجهی از واریانس ژنتیکی افزایشی به‌وسیله تعداد زیادی SNP و مدل‌های آماری مناسب که اثرات نشانگرها به‌طور همزمان تخمین زده شود، تبیین می‌شود.

نقشه یابی صفات پیچیده

روش‌های اصلاح معمولی در حیوانات مبتنی بر معیارهای فنوتیپی است که با توجه به اطلاعات دقیق از ژنتیک مندلی، جمعیت و ژنتیک کمی همراه با تکنیک‌های پیچیده تجزیه‌وتحلیل آماری گسترش‌یافته‌اند. این روش‌ها هرچند در ایجاد پیشرفت ژنتیکی برای صفات گوناگون موفق بوده‌اند ولی معایبی را در درازمدت به دنبال دارند (تثبیت آلل‌های معیوب). انتخاب بر اساس اطلاعات ژنتیکی این خطرات را کاهش می‌دهد. استفاده از ژن‌های عمده، نواحی ژنومی و QTL های مؤثر بر صفات تولیدی در شاخص‌های بهینه انتخاب که در آن‌ها به پلی ژن‌ها و ژن عمده متناسب با سهم آن‌ها در واریانس ژنتیکی کل، ضریب اختصاص داده می‌شود منجر به افزایش پیشرفت ژنتیکی و پاسخ به انتخاب می‌گردد. به‌طورکلی برای نقشه‌یابی صفات پیچیده دو استراتژی متفاوت، آنالیز QTLو مطالعات پویش کل ژنوم (GWAS)وجود دارد.

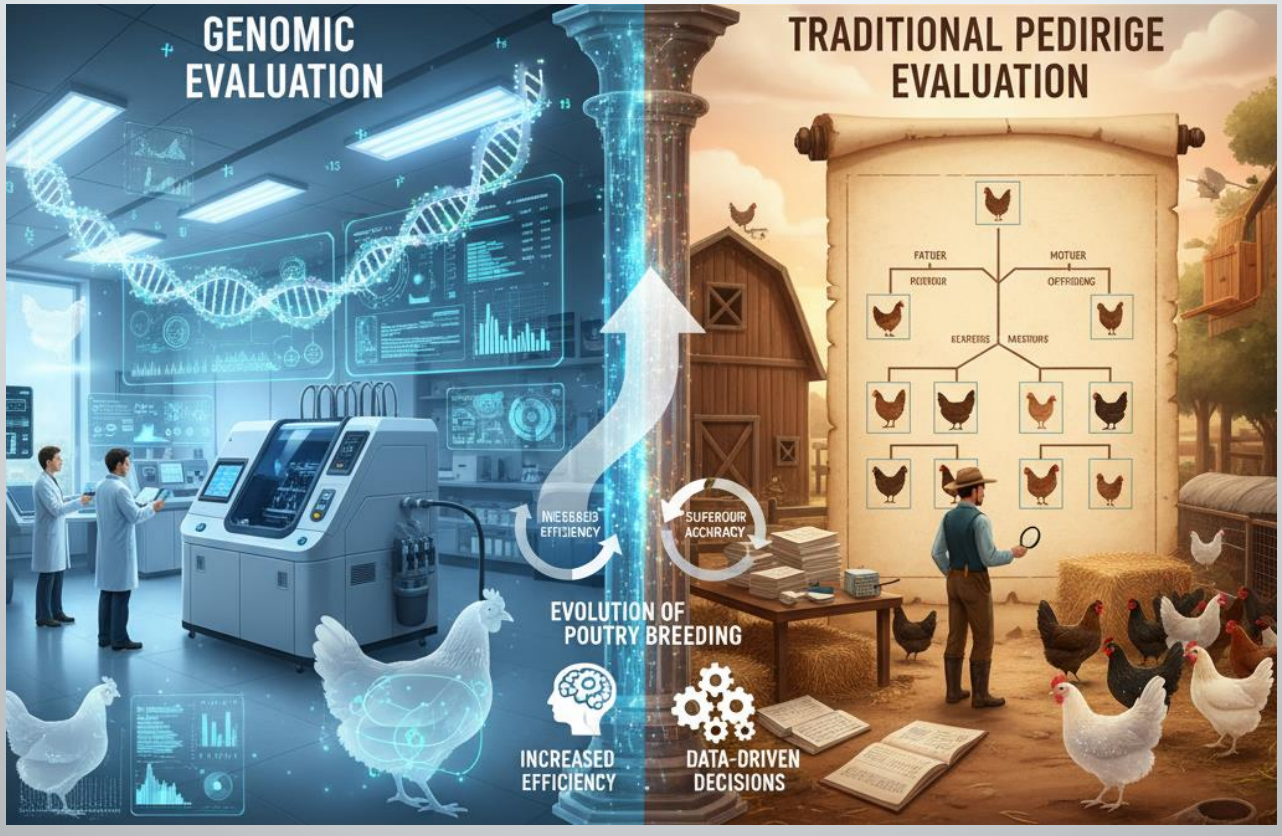
به هر ناحیه از ژنوم که بخشی از واریانس ژنتیکی مشاهده‌شده در فنوتیپ را توجیه کند یک QTL گفته می‌شود. هدف از نقشه‌یابی QTL ها، آشکار کردن نواحی از ژنوم است که تأثیر معنی‌داری بر فنوتیپ صفت کمی مورد مطالعه دارند. برای تعیین محل ژن‌های کنترل‌کننده صفات کمی در ژنوم با استفاده از پیوستگی ژنتیکی نامتعادل، از ضریب عدم تعادل ژنتیکی موجود بین نشانگرها و ژن‌های مورد نظر استفاده می‌شود. میزان ضریب عدم تعادل در جوامع به‌اندازه مؤثر جامعه یا به عبارتی تعداد مولدهای نر و ماده در هر نسل و میزان نوترکیبی بین نشانگرها و ژن‌های کنترل‌کننده صفات کمی بستگی دارد .در بعضی مطالعات اندازه مؤثر جامعه را برای

نسل‌های متوالی ثابت و در بعضی دیگر این مقدار را برحسب تعداد حیوانات جوان‌تر موجود در آمیزش‌ها متغیر در نظر گرفته‌اند. نتایج حاصل از تحقیقات نشان داده است که برآوردهای ضریب عدم تعادل حاصل از روش‌های مبتنی بر مقادیر متغیر اندازه مؤثر جامعه دقیق تراست. در جوامع لاین‌های خالص برای یک نشانگر، عدم تعادل ناشی از پیوستگی ژنتیکی با تلاقی دولاین خالص برای نشانگر و در جوامع خویشاوند بر اساس مشخصات داخل خانواده‌ها ایجاد می‌شود. بر اساس خصوصیات متفاوت این دو جامعه طرح‌های آزمایشی متفاوتی برای تشخیص عدم تعادل ژنتیکی و تعیین محل ژن‌های کنترل‌کننده صفات کمی ارائه‌شده است. هر چه عدم تعادل پیوستگی بیشتر باشد، احتمال نقشه یابی جایگاه‌های صفات کمی بیشتر خواهد بود. برای شناسایی جایگاه‌های صفات کمی، مهم‌ترین اصل انتخاب والدین مناسب و طراحی ایجاد یک جمعیت که در افراد آن بیشترین تفرق ژنتیکی اتفاق بیفتد. برای این منظور والدین انتخابی باید تا حد امکان ازنظر صفات موردمطالعه از یکدیگر متفاوت باشند تا به‌این‌ترتیب بیشترین چندشکلی ازنظر نشانگرهای بکار رفته قابل‌شناسایی باشد. با انتخاب والدین مناسب حداکثر هتروزیگوسیتی در نسل F_1 و متعاقب آن حداکثر تنوع ژنتیکی در جمعیت F_2به وجود خواهد آمد. چون در اکثر جایگاه‌های ژنی تفرق وجود داشته و عدم تعادل پیوستگی افزایش می‌یابد. افراد جمعیت F_2 تمامی ترکیبات آللی والدین را دارند و از طرفی به دلیل وجود سه نوع ژنوتیپ در هر یک از نشانگرها، امکان برآورد اثرات غالبیت QTL های شناسایی‌شده وجود دارد. لذا از جمعیت‌های F_2به‌طور گسترده‌ای در تهیه نقشه‌های پیوستگی و نقشه‌یابی جایگاه‌های صفات کمی در طیور استفاده می‌شود. لذا با یك نشانگر هم بارز حداکثر اطلاعات از جمعیت F_2به دست می‌آید. مشکل این جمعیت این است که جمعیت پایداری نیست و نمی‌توان آن را نگهداری کرد. استفاده از طرح تولید نسل F_2 نسبت به طرح تلاقی برگشتی دارای مزایایی است. در حالت استفاده از طرح تولید نسل F_2با داشتن تعداد نمونه کمتر نسبت به طرح تلاقی برگشتی امکان تشخیص اثر یکسان است. همچنین در طرح‌های تولید نسل F_2 امکان بررسی و تعیین اثر اپیستازی نیز وجود دارد.

عدم تعادل پیوستگی

موفقیت مطالعات ژنومی به مقدار عدم تعادل پیوستگی (LD) در طول ژنوم بستگی دارد که ممکن است در بین جمعیت‌ها و نژادهای مختلف بسیار متفاوت باشد. تعداد نشانگرهای مورد استفاده در مطالعات ژنومی به مقدار عدم تعادل پیوستگی در طول ژنوم بستگی دارد. یک جمعیت با مقدار LD بالا در طول ژنوم به تعداد نشانگر کمتری نیاز دارد. در مقابل اگر LD در فاصله کمی گسترده باشد به تعداد نشانگر بیشتری به‌منظور مطالعات ژنومی نیاز است .از طرفی LDیکی از معیارهای رایج برای تعیین بلوک‌های هاپلوتیپی است که همبستگی آماری بین جفت SNPها در نواحی مختلف ژنوم است. به دلیل برخی سازوکارهای زیستی در نواحی خاصی از ژنوم، در بین دسته‌ای از نوکلئوتیدهای مجاور هم نوعی به‌هم‌پیوستگی مشاهده می‌شود بدین معنی که احتمال رویداد نوترکیبی داخل این نواحی تا آن اندازه پایین است که می‌توان فرض کرد توالی کروموزوم‌ها در این نواحی بدون تغییر به نسل بعد منتقل می‌شوند. عوامل مؤثر بر LD مانند انتخاب، نوترکیبی، جهش و خصوصیات دموگرافی جمعیتی بر شکل‌گیری بلوک‌ها نقش مؤثری دارند. وجود LD بین QTL و نشانگر هم در نقشه‌یابی QTL با استفاده از آنالیز پیوستگی (LA) و هم در روش مبتنی

بر عدم تعادل پیوستگی (LD) ضروری است. تفاوت دو روش در این است که روش مبتنی بر آنالیز پیوستگی فقط LD موجود در داخل خانواده‌ها را در نظر می‌گیرد. این نوع LD تا چند ده سانتی‌مورگانی امتداد داشته و بعد از چند نسل بر اثر نوترکیبی از بین می‌رود. درحالی‌که در نقشه‌یابی بر اساس LD، یک نشانگر باید با QTL در کل جمعیت در حالت عدم تعادل باشد و نشانگر وQTL باید بسیار به هم نزدیک باشند. به‌طوری‌که ارتباط QTL و نشانگر برای چندین نسل حفظ شود. یوهان گرگور مندل بر اساس خوش‌شانسی و هوشمندی صفاتی را مورد مطالعه قرار داده بود که بر روی کروموزوم نزدیک به هم قرار نگرفته بودند؛ لذا بر اساس مشاهداتی که داشت قانون دوم خود را که صفات مستقل از یکدیگر به ارث می‌رسند، مطرح کرد. مطالعات بعد از مندل نشان داد که در واقعیت بسیاری از ژن‌ها با یکدیگر پیوستگی دارند و صفات حاصل از این ژن‌ها نیز با هم به نسل بعد منتقل می‌شوند، زیرا این ژن‌ها با هم به ارث می‌رسند. لینکاژ نامتعادل، که به‌عنوان پیوستگی آللی نیز شناخته می‌شود، درواقع وابستگی غیر تصادفی آل‌های دو جایگاه است یعنی دو آلل در جایگاه‌های نزدیک به هم بیش‌تر از آنچه مورد انتظار است با هم به ارث می‌رسند. بر اساس این تعریف نمی‌توان تفاوت نقشه‌یابی لینکاژ و لینکاژ نامتعادل را بیان کرد. درواقع برای شناسایی QTL در هر دو روش نیاز است که بین مارکر و QTL، عدم تعادل لینکاژ وجود داشته باشد. تشخیص آنالیز لینکاژ از آنالیز لینکاژ نامتعادل چندان سخت نیست. در آنالیز لینکاژ صرفاً LD که درون خانواده‌ها و یا جمعیت F_2 وجود دارد مدنظر قرار می‌گیرد که آن‌هم بعد از چند نسل ممکن است با نوترکیبی از بین برود؛ بنابراین در آنالیز لینکاژ نوترکیبی‌های مربوط به حال حاضر در آنالیز استفاده می‌شود. در آنالیز لینکاژ نامتعادل نیاز است که یک آلل مارکر با آلل QTL در کل جمعیت در طی چندین نسل در LD باشد به‌طوری‌که به‌عنوان یک مشخصه از جمعیت شناخته شود؛ بنابراین مارکرها و QTL ها باید پیوستگی نزدیکی داشته باشند. در آنالیز لینکاژ نامتعادل نوترکیبی‌هایی که از گذشته تا حال حاضر وجود داشته است مورد استفاده قرار می‌گیرد. درواقع

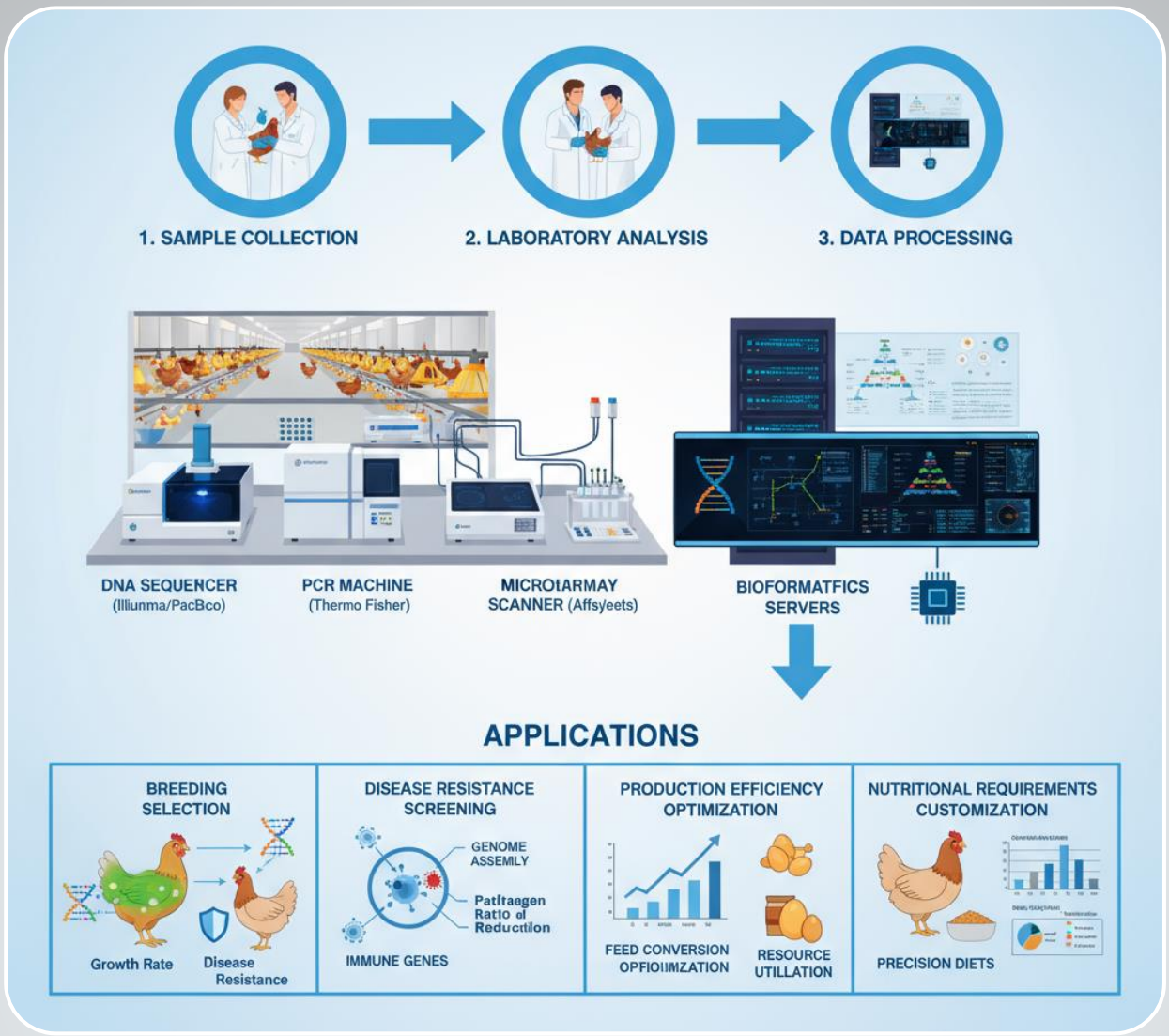


آنالیز لینکاژ صرفاً جایگاه QTL را به یک ناحیه خاص محدود می‌کند که ممکن است شامل چندین ژن باشد و کم‌تر به شناسایی ژن‌های مؤثر می‌انجامد. آنالیز لینکاژ نامتعادل می‌تواند محدودیت آنالیز لینکاژ را برطرف کند. شواهد نشان می‌دهد نقشه‌یابی QTL بر اساس LD می‌تواند QTL های با اثر کوچک را شناسایی کند و علاوه بر این، نسبت به آنالیز لینکاژ از توان بالاتری نیز برخوردارند . ازآنجایی‌که تعریف کلاسیک LDنمی‌تواند به‌خوبی نماینده عوامل ایجاد LD باشد بنابراین تعریف جدیدی از LD مطرح شد . در این تعریف، کروموزوم‌های یک جد در طی نسل‌های متوالی توسط نوترکیبی شکسته می‌شود و درنتیجه بعد از گذشت چندین نسل فقط قطعات کوچکی از کروموزوم‌های فرزندان در نسل فعلی، از آن جد مشترک به ارث رسیده است. این قطعات کروموزومی IBD هستند. به‌عبارت‌دیگر آلل‌های جایگاه-های مختلف این قطعات با یکدیگر LD دارند. عوامل مختلفی باعث ایجاد LD می‌شود که شامل مهاجرت، جهش، انتخاب، اندازه محدود جمعیت مؤثر، دریفت ژنتیکی و همه اتفاقات ژنتیکی که جمعیت تجربه می‌کند، است.

مروری بر مطالعات پیش بینی ژنومی

مطالعات مختلفی روش‌های پیش‌بینی ژنومی را در گونه‌های دامی مورد بررسی و مقایسه قرار داده‌اند. به‌عنوان مثال، دقت پیش‌بینی بالاتر ssGBLUP را نسبت به روش‌های BayesCπ و GBLUP برای صفت باقی‌مانده خوراک مصرفی (RFI) و نسبت تبدیل خوراک (FCR) در گاو Nelore نشان دادند. فرض روش ssGBLUPاستفاده از مدل بی‌نهایت کوچک و کنترل چندژنی صفت است. که همه نشانگرها دارای یک اثر مشترک و یک واریانس هستند.

ازآنجایی‌که در ssGBLUP از هر دو اطلاعات ژنومی و شجره‌ای استفاده می‌شود، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که این روش نسبت به هر دو روش GBLUPو BLUP سنتی مبتنی بر شجره که در آن‌ها فقط از اطلاعات ژنومی یا شجره‌ای استفاده شده است، برتری دارد. در مطالعه‌ای که توسط Salek Ardestani و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد دقت پیش‌بینی روش‌های BLUP، GBLUP، BayesC، ssGBLUPو BayesCπ در یک اندازه ژنوتیپ شده متوسط از جمعیت خوک‌های کانادایی برای مقایسه توانایی‌های پیش‌بینی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در اکثر سناریوهای به کار گرفته‌شده در آن مطالعه، روش ssGBLUP بالاترین دقت پیش‌بینی را نشان داد. همچنین Yanو همکاران با مطالعه یک لاین خالص مرغ تخم‌گذار، اریبی کم‌تر و صحت بالاتر EBV های ssGBLUP نسبت به BLUPرا گزارش کردند. اگرچه در مطالعه حاضر صحت پیش‌بینی بالاتری برای ssGBLUP نسبت به روش BLUPدر هرکدام از صفات BW و ADGدر هفته‌های مختلف حاصل شد، اما بهبود صحت پیش‌بینی ژنومی برای هر دو صفت در هفته سوم بالاتر از هفته‌های دیگر بود. درواقع هرچه همبستگی ژنتیکی GEBV و فنوتیپ تصحیح‌شده قوی‌تر باشد، صحت پیش‌بینی ژنومی، بهبود بیشتری خواهد داشت. در یک مطالعه، Clark و همکاران گزارش کردند که افزایش صحت پیش‌بینی ژنومی زمانی که این صفت به‌شدت چندژنی باشد، به‌خصوص در یک جمعیت مرجع کوچک، اندک است. علاوه بر این، وجود خطاهای مثبت کاذب در داده‌های واقعی نیز می‌تواند مسئول این نتایج باشد. یکی دیگر از دلایل احتمالی مربوط به ساختار جمعیت است. هنگامی‌که یک جمعیت مؤثر کوچک برای مدت‌زمان طولانی تحت انتخاب قرار



می‌گیرد، دستاورد قابل‌توجهی در صحت پیش‌بینی به دست نخواهد آمد. بنابراین، در جمعیتی که چندین بار تحت انتخاب قرار گرفته است، بیشتر واریانس ژنتیکی را می‌توان با واریانس ژنتیکی SNP ها درنتیجه رابطه بین افراد توضیح داد. همچنین، اثرات منفی روابط ژنومی ضعیف بین گروه اعتبار سنجی و گروه مرجع بر توانایی پیش‌بینی قبلاً گزارش شده است.

صحت پیش‌بینی نیز تحت تأثیر متغیرهای پاسخ به‌واسطه همبستگی میان مقادیر اصلاحی پیش‌بینی‌شده و متغیرهای پاسخ (فنوتیپ تصحیح شده یا EBV) قرار می‌گیرد.

قابلیت اطمینان EBV به عنوان یک متغیر پاسخ، به اندازه جمعیت حیوانات دارای فنوتیپ بستگی دارد. بنابراین، یکی از دلایل اصلی برآورد صحت‌های پایین را می‌توان به قابلیت اعتماد پایین EBV ها به دلیل اندازه کوچک جمعیت در گروه اعتبارسنجی نسبت داد. اندازه گروه اعتبارسنجی و انتخاب متغیر پاسخ عوامل مهمی در میزان صحت پیش‌بینی هستند که در مطالعات ارزیابی‌های ژنومی قبلی برجسته نشده‌اند. در مطالعه‌ای که جهت ارزیابی ژنومی صفات مربوط به رشد و وزن بدن در یک جمعیت Yorkshire متشکل از ۵۹۲ خوک توسط پنل Illumina PorcineSNP80 انجام شد، دقت پیش‌بینی

به‌دست‌آمده از یک روش سنتی مبتنی بر شجره (BLUP)، یک BLUP ژنومی (GBLUP) و یک BLUP ژنومی تک‌مرحله‌ای (ssGBLUP) با استفاده از متد5-fold cross validation (CV) مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که روش GBLUP عموماً دقت پیش‌بینی پایین‌تری نسبت به روش‌های BLUP و ssGBLUP ارائه می‌دهد. برای روش‌های تک‌مرحله‌ای، دقت ssGBLUP برای صفات مربوط به رشد در خوک‌ها از ۵۴/۰ تا ۷۸/۰ و ضرایب رگرسیون ssGBLUP به ترتیب از ۸۳/۰ تا ۰۲/۱ متغیر بود. در این مطالعه که بر روی جمعیت خوک‌ها انجام شد، ssGBLUP نزدیک به ۱ ٪ صحت پیش‌بینی بالاتری نسبت به BLUP سنتی ایجاد کرد. درواقع بهبود صحت پیش‌بینی ssGBLUP کمتر از حد انتظار عمدتاً به دلیل تعداد کم حیوانات دارای ژنوتیپ و عمق کم شجره بود. نتایج نشان داد که دقت پیش‌بینی برای GBLUP در مقایسه با روش‌های دیگر با اندازه‌های جمعیت رفرنس ژنوتیپ شده متفاوت، پایین بود و این میزان دقت با افزایش جمعیت رفرنس دارای ژنوتیپ بهبود یافت. بهبود کم در صحت پیش‌بینی ssGBLUP در مقایسه با BLUPزمانی که اندازه جمعیت رفرنس داراي ژنوتیپ، کمتر از 500 باشد (500 >)، گزارش شده است. به‌طورکلی بهبود کم صحت پیش‌بینی ssGBLUPنسبت به BLUP در مطالعه حاضر ممکن است ناشی از دلایل زیر باشد. (۱) جمعیت رفرنس دارای ژنوتیپ به اندازه کافی بزرگ نبود تا توانایی پیش‌بینی ژنومی را بهبود بخشد. در داده‌های واقعی با استفاده از اطلاعات ژنوم، حدود ۳۰۸ پرنده دارای ژنوتیپ احتمالاً نمی‌توانند تفاوت آشکاری را در مقایسه با اطلاعات شجره‌ای ارائه دهند. در همین حال، احتمالاً به دلیل اندازه کوچک جمعیت رفرنس دارای ژنوتیپ، بهبود برای ssGBLUP در مقایسه با BLUPدر برخی هفته‌ها ناچیز بود. در این راستا Lourenco و همکاران گزارش کردند که ssGBLUP فقط ۳ ٪ دقت بالاتری نسبت به BLUP برای درصد چربی در یک جمعیت نسبتاً کوچک گاو شیری دارای ژنوتیپ را ایجاد می‌کند. (۲) مقدار w نامناسب ممکن است باعث اریبی بیشتر ssGBLUP شده باشد. در ساخت ماتریس H، فاکتور وزنی (w) نسبت واریانس ژنتیکی است که توسط نشانگرها ثبت نشده است. از نظر تئوری، مقدار w تا حدودی به نوع صفت نیز بستگی دارد. (۳) مطالعات نشان می‌دهد که برای صفات با وراثت‌پذیری کم، به تعداد بسیار زیادی رکورد در جمعیت رفرنس نیاز است تا صحت بالای GEBV حاصل شود، درحالی‌که برای صفات با وراثت‌پذیری متوسط یا بالا هنگامی‌که جمعیت رفرنس کوچک باشد، بهبود جزئی حاصل خواهد شد. نویسندگان مختلف مقادیر وراثت‌پذیری صفت رشد و وزن بدن برای جوجه‌های گوشتی در سنین مختلف را از ۲/۰ تا ۵۳/۰ گزارش کرده‌اند. با توجه به وراثت‌پذیری کم تا متوسط این صفت و وجود جمعیت رفرنس کوچک دارای ژنوتیپ می‌توان بهبود کم در صحت ارزیابی در مطالعه حاضر را به این دلیل هم نسبت داد. (۴) صحت ارزیابی تا حد زیادی به تعداد حیوانات دارای فنوتیپ و عمق شجره بستگی دارد. هر چه تعداد حیوانات، عمق شجره و تعداد نسل‌ها بیشتر باشد قاعدتاً نتایج حاصل صحت بالاتری خواهند داشت. (۵) پلی‌ژنیک بودن صفت. وجود خطاهای مثبت کاذب در داده‌های واقعی و ساختار ژنتیکی جمعیت نیز می‌تواند دلایلی بر بهبود جزئی ارزیابی ژنومی نسبت به ارزیابی سنتی مبتنی بر شجره در مطالعه اخیر باشند.

مکان‌یابی جایگاه‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی با استفاده از نشانگرهای ریزماهواره

حامد اسداللهی[۱]، مهری باقری[۲]

۱- دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد

۲- دانشجوی دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد

چکیده

متخصصان اصلاح نژاد بیشتر روی تنوع صفات کمی می‌اندیشند و سعی می‌کنند توسط روش‌های آماری از همه‌ی اطلاعات در برنامه‌های انتخاب استفاده نمایند. این روش‌ها از سال ۹۵۰ با پایه‌گذاری متدهای بیومتری پیچیده‌تر همراه شد. روش‌های مبتنی بر ژنتیک مولکولی و فناوری‌های نشانگرهای **DNA**، امکان شناسایی جایگاه‌های ژنی و در نهایت، ژن‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی (**QTL**) را فراهم کرده است. برای پوشش دادن معایب انتخاب براساس رکورد محض فنوتیپی، ابزارهای مختلف ژنتیک مولکولی به‌کمک اصلاحگران آمده است و نشانگرهای مولکولی سعی در افزایش دقت ثبت شجره و استفاده از اطلاعات **DNA** در شناخت معماری ژنتیکی صفت رشد دارد. میزان چندشکلی به‌دست آمده از این نشانگرهای ژنتیکی یکی از پارامترهای قابل ارزیابی برای مطالعه‌ی جمعیت‌های مختلف و درک تفاوت‌های ژنتیکی بین جمعیت‌ها می‌باشد. از جمله‌ی این نشانگرها، نشانگرهای میکروساتلایت (ریزماهواره) است. ریزماهواره‌ها قطعات کوتاهی از **DNA**بوده که متشکل از واحدهای تکراری ۲ الی ۶ جفت‌باز هستند و حداکثر طول آن‌ها بین ۶۰ الی ۱۰۰ جفت‌باز است. ریزماهواره‌ها تحت عناوین توالی‌های کوتاه تکراری (**STR**) یا توالی‌های ساده‌ی تکراری (**SSR**) نیز شناخته می‌شوند. از مزایای این نشانگرها پلی‌مورفیسم بالا، توارث همبارز و پراکنش همگن در طول کروموزوم است. این نشانگرها از جمله اولین نشانگرها برای شناسایی **QTL** برای صفات محسوب می‌شدند. هدف از نقشه‌یابی **QTL**، آشکار کردن نواحی از ژنوم است که تأثیر معنی‌داری بر فنوتیپ صفت کمی مورد مطالعه دارد. متخصصان اصلاح نژاد بیشتر روی تنوع صفات کمی می‌اندیشند و سعی می‌کنند توسط روش‌های آماری از همه‌ی اطلاعات در برنامه‌های انتخاب استفاده نمایند. روش‌های مبتنی بر ژنتیک مولکولی و فناوری‌های نشانگرهای **DNA**، امکان شناسایی جایگاه‌های ژنی و در نهایت، ژن‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی (**QTL**) را فراهم کرده است.

واژه های کلیدی: ژنتیک مولکولی، نشانگر، برنامه انتخاب، **QTL**

مقدمه

علم ژنتیک مولکولی در دهه‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی داشته است، در زمان حاضر امکان تشخیص تعداد زیادی نشانگر در فاصله‌ی بسیار نزدیکی بر روی کروموزوم‌ها وجود دارد. بنابراین امکان بررسی نشانگرها در دام‌ها و چگونگی انتقال آن‌ها به‌نسل بعد وجود دارد. در این صورت می‌توان ارتباط و همبستگی نشانگرها با مکان ژن‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی دارای پیوستگی ژنتیکی با نشانگرها را مطالعه نمود. در نهایت از اطلاعات مربوط به‌مکان ژن‌های کمی می‌توان برای پیش‌بینی دقیق‌تر ارزش ارثی دام‌ها و انتخاب به‌کمک

نشانگرها استفاده نمود. ژنتیک مولکولی و بیوشیمی شکاف و نقایص ژنتیک کمی‌را پر کرده و درک ما را از علل تغییرات کمی در سطح ژن بالا برده است. که با استفاده از روش‌های ژنتیک مولکولی و مهندسی ژنتیک، امکان نقشه‌یابی ژن‌های مؤثر برصفات اقتصادی فراهم شده و با کمک این روش‌ها می‌توان QTLهای مؤثر برصفت یا صفات‌را مشخص کرد. در طی چند دهه‌ی اخیر با پیشرفت سریع علم ژنتیک مولکولی امکان شناسایی تعداد زیادی نشانگرها در ناحیه‌ی کوچکی از ژنوم فراهم شده است.

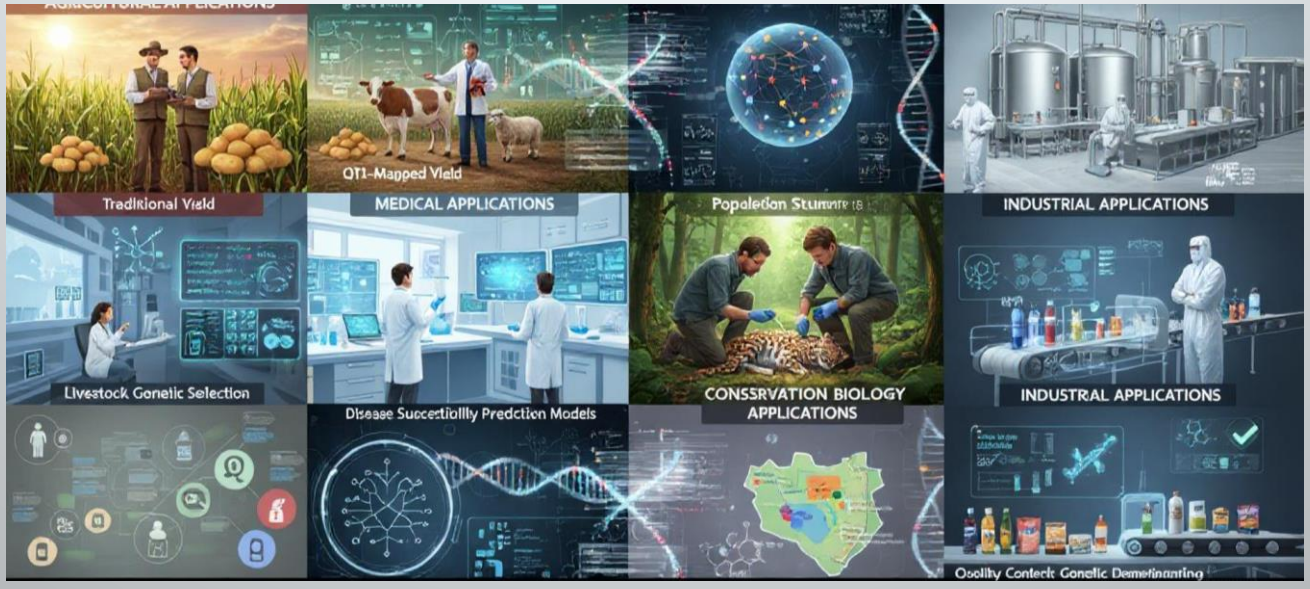
ریزماهواره

واژه ریزماهواره در سال ۱۹۸۵ بوسیله جفری مطرح گردید و مفهوم آن توالی‌های کوتاه تکرارشونده در ژنوم موجودات می باشد. ریزماهواره‌ها توزیع وسیعی را در اکثر گونه‌های مهره‌داران به‌خود اختصاص داده‌اند. تعداد باز موجود در هر ردیف تکرار شونده ممکن است دو، سه، چهار یا حتی بیشتر با برای طراحی پرایمر از خود این نوکلئوتیدهای تکراری استفاده می‌شود. کاربرد ریزماهواره‌ها به‌عنوان آغازگر اولین بار توسط لیکفدت و همکاران بحث شده است چون ریزماهواره‌ها چند شکلی بالائی دارند می‌توانند به آسانی در PCRردیابی شوند. نقشه‌یابی ژن با این مارکر در گونه‌هائی مانند گاو که بیش از ۴۰۰ ریزماهواره شناخته شده دارد،سریعتر صورت خواهد گرفت درحالیکه هر دو آلل یک مکان ژنی را می‌توان با RFLPمورد تجزیه قرار داد، در ریزماهواره بندرت می‌توان تعیین کرد یک قطعه خاص در حالت هموزیگوت یا هتروزیگوت بوجود آمده است. از میکروساتلیت برای کشف اشتباهات موجود در ثبت والدین برای نتاج در مراکز اصلاح نژاد استفاده می‌شود و در پیش‌بینی ارزش‌ها اصلاحی بکار گرفته می‌شود. بعضی از مشکلات استفاده ازماهوارک‌ها به شرح زیر است. عملیات شناسائی ریز ماهواره‌ها، تعیین توالی بازی آن‌ها و طراحی و ساخت آغازگرها تهیه نقشه ژنتیکی بسیار پیچیده بوده و مستلزم صرف وقت و هزینه فوق‌العاده است . به علت پلی‌مورفیسم زیادتر از حد ریز ماهواره‌ها کاربرد آن‌ها فقط در رده‌بندی‌های درون گونه‌ای پیشنهاد می‌گردد. نواحی تکراری بطور متفرقی محدودی را در روی پیدا کردند این توالی‌های کوتاه را مینی‌ساتلایت نامیدند که این متفاوت است از Satellite DNA که یک توالی خاص است که با فراوانی زیاد در جایگاه‌های مشابه اتفاق می افتد. جفریس سرگرم مطالعه بر روی ژن میوگلوبین بود که دریافت نواحی از ژن میوگلوبین فاقد اطلاعات لازم برای ساخت میوگلوبین می‌باشد و نقشی درسنتز پروتئین میوگلوبین ندارد. این نواحی از ژن شامل نواحی غیر عادی از لحاظ بازهای نوکلئوتیدی بودکه در آن این بازها ،چندین بار پشت سرهم تکرار می شدند. جفریس این توالی‌ها را را پس از جدا سازی ازکل ژنوم وارد باکتری نمود و با استفاده از تکنیک نشاندار کردن قطعات حاصل از تکثیر و الکتروفورز، الگوهای مختلف باندی را در روی ژل مشاهده کرد. این دانشمند برجسته مشاهده کرد که وجود توالی‌های بازی تکراری تنها مختص ژن میوگلوبین نیست بلکه در سایر نقاط DNA ژنومی نیز این توالی‌ها را می توان یافت. عجیب‌تر اینکه در هر فرد این توالی‌ها منحصر به آن فرد است از والدین به نسبت مساوی به فرزندان منتقل می‌شود . امروزه واژه ریزماهواره و مینی‌ساتلایت واژه بسیار آشنا برای متخصصان علم ژنتیک می باشند معمولی‌ترین تکرارهای موجود در ژنوم پستانداران ،تکرارهای n(CA) و n (CT) (dG-dT) می باشند.

منشأ ریزماهواره

در گذشته فرض می شد که پروتومیکروساتلایت ها (ریزماهوازه‌های اولیه)بصورت تصادفی به وجود آمده اند. مطالعه‌ای که اخیراً صورت گرفته و حاصل از تفسیر توزیع طول ژنومی ریزماهوازه‌هاست، لزوم وجود تعداد تکرارهای حداقلی قبل از لغزش DNA را مشخص کرده است که می تواند طول پرتو میکروساتلایت را افزایش دهد . با این‌حال گزارش دیگری در مخمر، نشان داد که هیچ تعداد حداقلی از تکرارها برای شروع تولید ریزماهواره‌ها لازم نیست . تأیید نتیجه دوم از مقایسات حاصل از تلاقی گونه‌ها به‌وجود می آید. این مقایسات نشان داد که ریزماهواره‌هایی با کوتاهی دو تکرار نیز از نظر طول تغییر پیدا می‌کنند . بنابراین ریزماهواره ها می‌توانند بوسیله جهش‌های نقطه‌ای تصادفی که با وقوع لغزش‌های نادر دنبال می شود تولید شوند که به‌طول پروتو ریزماهوازه های کوتاه می‌افزاید. در یکی از مطالعات اخیر در پریمات‌ها، پیامدهای ممکن حاصل از طولانی شدن یک پروتو ریزماهواره را به این صورت توضیح داد که یک واحد تکراری

چهار نوکلئوتیدی ساده و چهار تکرار دو نوکلئوتیدی با بیشترین احتمال ریزماهواره‌ها می‌باشند. در بیشتر گونه‌ها این پروتو ریزماهواره‌ها باقی می‌مانند، اما در بعضی گونه‌ها پروتو ریزماهواره به تکرارهای چهار نوکلئوتیدی تبدیل شده وتوسعه می یابند. جالب اینکه در دو گونه‌ی دور از هم ولی مربوط به یکدیگر، پروتو ریزماهواره بوسیله‌ی یک تکرار دو نوکلئوتیدی خالص جایگزین شده است . یک مکانیزم کاملا متفاوت برای تولید ریزماهواره‌ها از ارتباط ریزماهواره‌ها با عناصر جابجا شونده‌ی ویروس مانند ناشی می‌شود. محققان حدس می‌زنند که ریزماهواره‌های غنی از A، بوسیلهٔ توسعه وبسط ۳' رونوشت های ویروس مانند مشابهmRNA ی پلی آدنیله تولید می‌شود. در حالیکه چنین ارتباطی برای دامنهٔ گسترده‌ای از اورگانیزم‌های گزارش شده است اما همیشه عناصر جابجا شونده با تراکم بالا، باتراکم بالایی از ریزماهواره‌ها همراه نیستند. از این رو، عمومیت دادن جابجایی ویروس مانند به‌عنوان یک مکانیزم تولید ریزماهواره، جای مطالعه بیشتری دارد.



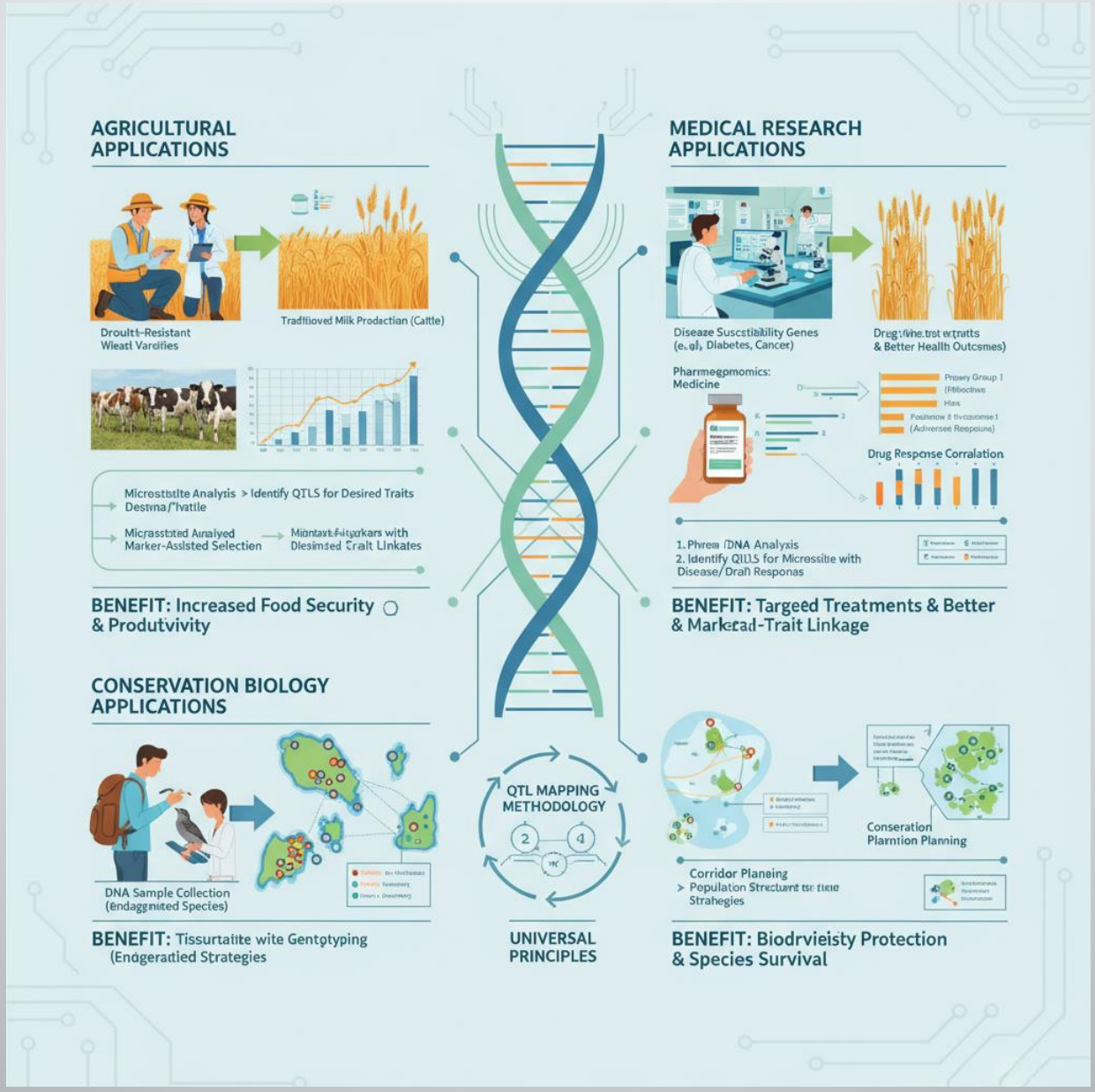
اهمیت عملی ریزماهواره‌ها

در حال حاضر کامل‌ترین مدرک در مورد دخالت ریزماهواره‌ها در عمل ژن از مشاهدات مربوط به ناهنجاری‌های ژنتیکی در انسان است. این ناهنجاری‌ها نتیجه گسترش تکرار سه نوکلئوتیدی و خصوصا" همبستگی بالای مشاهده شده بین طول تکرار با سن شروع و شدت بیماری می‌باشد. علاوه بر این مشخص شده است که ساختار ریزماهواره‌ها درتنظیم و یا عمل ژن نقش دارد، با وجود این مطالعه‌ای که در مورد واریانس‌هایی که به‌طور طبیعی در ریزماهواره‌های رمزگردان درمگس سرکه انجام گرفت، نتوانست انتخاب خنثی را غیر محتمل بشمارد. این نتیجه با توجه به بی‌ثباتی داخلی ریزماهواره‌ها کاملاً قابل انتظار است. اگر یک آلل بخصوص ریزماهواره، شرایط مناسب تکاملی را ارائه دهد، پس تمام جهش‌هایی که باعث ایجاد آلل‌های ریزماهواره جدید می‌شوند در واقع آلل‌های با مطلوبیت کمتر را بوجود می‌آورد (مگر اینکه شرایط تکاملی مناسب تغییر کند). انتظار می‌رود این خصوصیت برای بیشتر ژن ها مضر باشد با این حال، در چندین پاتوژن, ریزماهواره‌ها در ژن‌های تعیین کننده‌ی بیماری‌زایی شناسایی شده‌اند. بنابراین، ممکن است که بخش زیادی از ریزماهواره‌ها بصورت خنثی تکامل پیدا کنند، اما در بعضی موارد خاص، تغییر در ریزماهواره می‌تواند منجر به تغییر فنوتیپ شود. بعضی ریزماهواره‌ها نیز به احتمال قوی، اثرات قابل توجهی در انسان‌ها دارند، چون حداقل صد هزار بار در ژنوم انسان رخ می‌دهند. به‌عبارت دیگر بخش تکمیل کننده DNA در سلول انسانی هستند. تنها عملی که تا بحال به ریزماهواره‌های انسان نسبت داده شده منفی است یعنی باعث انواع بیماری‌های عصبی می‌شوند. در حالیکه بعضی محققین بدنبال دلایل حمل کردن این مقدار DNAی تکراری توسط انسان‌ها هستند، تعداد زیادی در حال یادگیری بهره‌برداری از ریزماهواره‌ها برای تشخیص شرایط نورولوژیکی برای تعیین افراد در معرض خطر برای این ناهنجاری‌ها هستند. آن‌ها همچنین، در حال یافتن تغییر طول ریزماهواره‌ها در مراحل ابتدایی توسعه بعضی سرطان‌ها می‌باشند که آن‌ها را به صورت مارکرهای مفیدی برای تشخیص سرطان در مراحل آغازین در می‌آورد و چون طول ریزماهواره‌ها ممکن است از شخصی به شخص دیگرتفاوت داشته باشد، دانشمندان حتی شروع به شناسایی جنایت‌ها و تشخیص والدین با استفاده از ریزماهواره‌ها نموده اند، روشی که DNA profiling یا DNA finger printing نامیده می‌شود.

جایگاه صفات کمی

مدت‌هاست که متخصصین ژنتیک و اصلاح نژاد دام ساختار ژنتیکی حیوانات را از طریق انتخاب ژنتیکی و بدون این‌که اطلاعاتی در مورد ژن‌های انفرادی داشته باشند تغییر داده‌اند. به‌عبارتی، روش‌های اصلی ارزیابی ژنتیکی حیوانات عمدتاً بر اساس اطلاعات فنوتیپی و ثبت شجره صورت گرفته است. از سال ۱۹۷۵، عبارت جایگاه کنترل‌کننده‌ی صفات کمی (QTL) به‌قطعات کروموزومی اطلاق می‌شد که با بیان افتراقی صفات مرتبط بودند. تفرق این جایگاه‌ها به‌طور همزمان بوده و بین آن‌ها (ژن‌های مربوط به یک QTL) نوترکیبی رخ نمی‌دهد. در همان زمان این ایده شکل گرفت که ممکن است در آینده این امکان فراهم شود تا از اطلاعات QTLها در اصلاح دام استفاده‌ی عملی شود. با توجه به این‌که تنوع ژنتیکی منبع اصلی و قابل توارث تفاوت عملکرد افراد است، تحقیق بر روی ژن‌ها و نقاط کروموزومی مؤثر بر صفات مورد نظر

از اهمیت ویژه‌ای برخوردار شد. صفات کمی توسط پلی‌ژن‌ها یا مکان‌های ژنی صفات کمی (QTL) کنترل می‌شوند. این مکان‌های ژنی جهت تظاهر یک صفت یا فنوتیپ، تحت تأثیر محیط و همچنین اثر متقابل ژن‌های خود قرار می‌گیرند. متخصصین ژنتیک علاقمند به‌شناسایی مکان ژن‌ها بر روی کروموزوم‌ها یا ناحیه‌ی بخصوصیاز بازوهای کروموزومی هستند. چنین اطلاعاتی، جهت بررسی و اصلاح کروموزوم‌های یک جمعیت یا قطعاتی از کروموزومی که دارای ژن‌های مطلوب برای صفت مورد نظر باشد، مفید است. ژن‌های کیفی از طریق جابه‌جایی‌های کروموزومی، تجزیه‌ی مونوسومی، جابه‌جایی‌های A-B و کروموزوم-های تلوسانتریک به راحتی مکان‌یابی می‌شوند. اما در ژنتیک کمی، بحث روی QTL است که امکان دارد ژن‌های آن در کل ژنوم توزیع شده باشند.



اطلاعات مورد نیاز برای مکان‌یابی جایگاه ژنتیکی صفات کمی

شناسایی محل ژن‌های تأثیرگذار بر فنوتیپ‌ها در قطعات هر کروموزوم نیازمند شناسایی تفرق همزمان فنوتیپ با نشانگرهای ژنوتیپی در همان کروموزوم است. نشانگرهای ژنتیکی جایگاه‌هایی هستند که ژنوتیپ آن‌ها به‌وسیله‌ی مشاهده پلی‌مورفیسم پروتئین، تفاوت توالی DNA (ریزماهواره‌ها) و یا پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی SNP شناسایی می‌شود. برای شناسایی جایگاه‌های ژنتیکی صفات کمی به‌اطلاعات حاصل از نشانگرهای ژنتیکی مورد استفاده و اطلاعات فنوتیپی صفت مورد بررسی نیاز می‌باشد. یکی از راه‌کارهای موجود در این خصوص، مکان‌یابی جایگاه‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی با استفاده از نشانگرهای ریزماهواره است که در واقع راه را برای انتخاب بر اساس نشانگرها و ژنومیک باز کند. مکان‌یابی جایگاه‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی در واقع همان پایه و اساس دیدگاه نوین و جدید انتخاب ژنومیک می‌باشد. تنها با این تفاوت که در آن نشانگرها به‌جای جهش‌های تک‌نوکلئوتیدی، جهش در سطح موتیف میکروساتلایت می‌باشد و تفاوت عمده‌ی روش QTL با روش‌های ژنومیک این است که نقشه‌ی ژنتیکی کروموزوم به‌جای اینکه اشباع و فاصله‌ی نشانگرها و حجم نشانگرها چند هزار باشد صرفاً در یک نقشه‌ی نسبتاً اشباع با فاصله‌ی نشانگرهای بین ۱۰ تا ۴۰ سانتی‌مورگان فایل اطلاعات ژنوتیپی تشکیل می‌شود. در یک تفسیر ساده و حرفه‌ای، دیدگاه QTLدر واقع همبستگی دو واریانس در سطح اطلاعات آلل‌های جایگاه‌های ریزماهواره را با واریانس موجود فنوتیپی بین افراد دارنده‌ی آن داده به‌چالش و بررسی می‌کشاند و هر جا پیک یا قله‌ی منحنی بالاتر از مقادیر مورد انتظار بود، در واقع معماری ژنتیکی و منطقه‌ی کروموزومی کنترل‌کننده‌ی آن صفت مشخص می‌شود که این QTL ممکن است یک اثر ماژور بر واریانس کل فنوتیپی صفت مورد بررسی در طرح QTL داشته باشد. هدف از نقشه‌یابی QTLها، آشکار کردن نواحی از ژنوم است‌که تأثیر معنی‌داری بر فنوتیپ صفت کمی مورد مطالعه دارند. از ابزارهای لازم در تشخیص جایگاه ژنی صفت کمی (QTL)، میزان چندشکلی PIC یا پلی‌مورفیسم جایگاه‌های نشانگر و جایگاه ژنی صفت کمی است.

طرح آزمایشی مورد استفاده در مکان‌یابی جایگاه‌های ژنتیکی صفات کمی

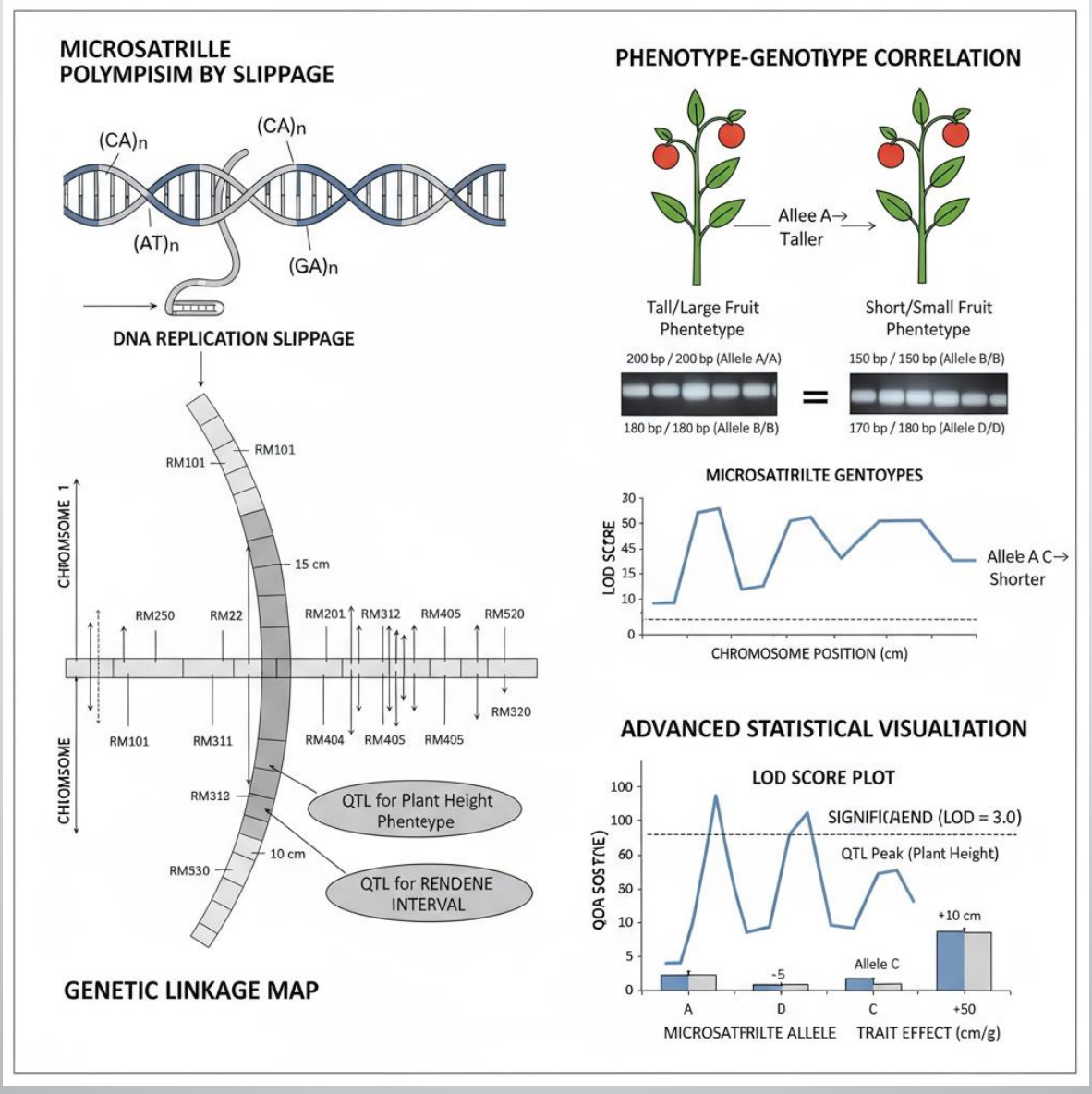
یکی از تفاوت‌های مهم جمعیت‌های در حال تفرق حیوانات اهلی با لاین‌های همخون گیاهی این‌است که در این‌جا لزوماً تمام نتاج برای تمام نشانگرها تولید اطلاعات نمی‌کنند و اساس و نقطه‌ی مشترک طرح‌های جانوری این است‌که در یک نشانگر امکان ردیابی آلل والدینی به‌نتاج مشخص می‌باشد که اطلاعات چنین نشانگر و چنین جمعیتی مفید خواهد بود . بنابراین در طرح‌های QTL جانوری اگر والدین با ژنوتیپ مشخص برای نشانگر هموزیگوت باشند هیچکدام از نتاج اطلاعات مفید ایجاد نخواهند کرد زیرا نمی‌توان معلوم کرد که کدام یک از آلل‌ها با منشأ والدین به‌نتاج منتقل شده است. در طرح‌های QTL جانوری حتی اگر والد و نتاج هر دو هتروزیگوت باشند نشانگر هنوز هم دارای اطلاعات مفید نیست و قابل ردیابی نمی‌باشد. پس تنها در حالتی که فقط یکی از والدین (معمولاً والد نر) تعیین ژنوتیپ شده باشد و نتاج همان والد با ژنوتیپ مشخص نیز تعیین ژنوتیپ شود، آلل‌های با منشأ چنین والدی قابل ردیابی است. بنابراین در طرح‌های QTL حیوانی فرض بر این است که والد مورد نظر انتخابی برای نشانگر هتروزیگوت بوده و

ژنوتیپ والد دیگر مشخص نیست و بر اساس قانون مندل به‌طور تصادفی انتظار بر این است که نتاج چنین والد هتروزیگوتی با احتمال $\frac{1}{2}$ یکی از آلل‌های با منشأ پدر را دریافت کرده باشند. داده‌های نتاجی که اطلاعات مفید برای والد هتروزیگوت فراهم نکند معمولاً حذف می‌شود.

بحث ترویجی

امروزه گسترش نشانگرهای مولکولی، نقشه‌یابی ژن‌های کنترل‌کننده‌ی صفات کمی در روی کروموزوم‌ها را میسر نموده است. به‌طورکلی دستیابی به جمعیت‌های مناسب در حال تفکیک و نشانگرهای ژنتیکی مناسب و همچنین نحوه‌ی تجزیه و تحلیل آماری سه عامل کلیدی در حصول به‌نتایج مطلوب در مکان‌یابی QTLها می‌باشد. در یک دیدگاه کلی چهار مرحله‌ی کلیدی را می‌توان در هر طرح نقشه‌یابی ژنی در نظر گرفت: ۱- انتخاب بهترین جمعیت در حال تفکیک، ۲- محاسبه‌ی درصد نوترکیبی یا فاصله‌ی بین جایگاه‌های نشانگرها، ۳- تشکیل گروه‌های لینکاژی و ۴- فاصله و ترتیب نشانگرها. بیشتر نرم‌افزارهای متداول برای تجزیه‌ی QTL، نوع جمعیت مورد انتخاب برای تجزیه و تحلیل را به‌طور پیش‌فرض می‌پرسد. با توجه به‌این‌که انتخاب والدین مناسب و تهیه‌ی جمعیت نقشه‌یابی از اصول اولیه و اساسی مکان‌یابی QTLاست، والدین بایستی از نظر بسیاری از صفات مورد نظر تنوع کافی داشته باشند. والدین مناسب برای تهیه‌ی جمعیت مورد استفاده برای نقشه‌یابی، آن‌هایی هستند که از دو انتهای توزیع فنوتیپی صفات مورد مطالعه انتخاب می‌شوند. در این صورت تنوع کافی در نتاج حاصل از تلاقی آن‌ها به‌دست خواهد آمد. در تهیه‌ی جمعیت نقشه‌یابی، کاراترین جمعیت‌ها جمعیت‌هایی هستند که از تلاقی بین لاین‌های خالص حاصل شده‌اند. که خود تشکیل لاین در گونه‌ها بستگی به سیستم آمیزشی جنسی یا خودباروری دارد که شانس استفاده از این جمعیت‌ها را در عالم جانوری کاهش می‌دهد. به‌طور کلی تقسیم‌بندی جمعیت‌های در حال تفکیک به نوع سیستم آمیزشی (خود باروری و تولیدمثل جنسی) موجود مورد مطالعه و همچنین به نوع لاین، همخون یا غیرهمخون بودن والدین بستگی دارد. در جمعیت‌های حیوانی معمولاً والدین دارای ژنتیک یکسانی نیستند و در نتیجه این عامل باعث می‌شود که در جمعیت‌های حیوانی فقط برخی از نتاج حاصل از والدین، حاوی اطلاعات باشند و برای این‌که بتوان اطلاعات مربوط به پیوستگی ژنتیکی را از والدین ردیابی کرد باید این والد برای نشانگر مربوطه هتروزیگوت باشد چراکه در این حالت همبستگی بین نشانگر و صفت کمی در نتاج ایجاد می‌شود. معمولاً جمعیتی که برای نقشه‌یابی مورد استفاده قرار می‌گیرد، جمعیت در حال تفرق نامیده می‌شود که چنین جمعیت‌هایی بر اساس تلاقی کنترل‌شده بین والدین ایجاد می‌شوند. پس انتخاب یک جمعیت برای مطالعات QTL وابسته به انتخاب والدین و متعاقباً انتخاب سیستم تلاقی بین این والدین دارد. تصمیم‌گیری برای انتخاب والدین، طرح آزمایشی مورد استفاده برای تلاقی این والدین و نوع نشانگر به ماهیت هر آزمایش بستگی دارد . والدینی که برای تولید جمعیت‌های تحت تفکیک استفاده می‌شوند باید دارای تنوع کافی برای صفت مورد هدف و نشانگرهای ژنتیکی مورد استفاده باشند. تنوع در سطح نشانگر مولکولی گامی ضروری برای ردیابی وقایع نوترکیبی می‌باشد. وقتی هدف از آزمایش شناسایی توالی ژنی مسئول اصلی کنترل یک صفت باشد وجود تنوع ژنتیکی (تفاوت در اندازه‌ی باند نشانگر) در بین دو والد

ضروری است. همچنین زمانی که دو والد از لحاظ فنوتیپی در یک صفت اقتصادی تفاوت فاحشی را نشان دهند به‌طور منطقی احتمال بالایی برای شناسایی تنوع ژنتیکی بین همان والدین وجود دارد، هر چند که اگر شرایط محیطی مورد کنترل نباشد امکان ایجاد تنوع فنوتیپی بالا بدون اینکه اساس ژنتیکی داشته باشد وجود دارد. از سوی دیگر فقدان تنوع فنوتیپی بین والدین نمی‌تواند دلیلی بر عدم وجود تنوع ژنتیکی بین این والدین باشد. همان طور که گفته شد انتخاب والدین یکی از بحرانی‌ترین مراحل برای نقشه‌یابی جایگاه کنترل‌کننده‌ی صفات کمی است. درک معماری مکان کنترل‌کننده‌ی صفات کمی در دام‌های اهلی از اهداف عمده‌ی متخصصان ژنتیک می‌باشد و برای این منظور نقشه‌یابی جایگاه‌های ژنتیکی کنترل‌کننده‌ی صفات کمی اولین گام در شناسایی ژن‌های بزرگ‌اثر و جهش‌های عللی (سببی) در صفات مورد بحث می‌باشد.



نوروپاتی دیابتی و پیشگیری از آن

فرزاد وارسته‌مهر[۱]

۱-دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی-مولکولی

چکیده

نوروپاتی دیابتی (DN) یک عارضه شایع دیابت است که با افزایش سریع شیوع دیابت، به یک نگرانی فزاینده تبدیل می‌شود. انواع مختلفی از DN وجود دارد، اما شایع‌ترین و مورد مطالعه‌ترین نوع آن، پلی‌نوروپاتی متقارن دیستال است که تمرکز این بررسی بر آن است و به اختصار DN نامیده می‌شود. این بیماری می‌تواند منجر به طیف گسترده‌ای از علائم حسی-حرکتی و روانی-اجتماعی شود و یک عامل خطر اصلی برای زخم پای دیابتی و استئوآرتروپاتی نوروپاتیک شارکو است که با میزان بالای قطع عضو و مرگ و میر اندام تحتانی همراه هستند. بنابراین پیشگیری و مدیریت DN بسیار مهم است و دستورالعمل‌های بالینی بر اساس بهترین شواهد موجود، چندین استراتژی را برای این موارد توصیه می‌کنند. هدف این مقاله ارائه یک بررسی روایی از استراتژی‌های پیشگیری و مدیریت DN با بحث در مورد این دستورالعمل‌ها و شواهدی است که از آنها پشتیبانی می‌کند.

کلمات کلیدی: دیابت؛ نوروپاتی دیابتی؛ کنترل قند خون؛ اصلاحات سبک زندگی

مقدمه

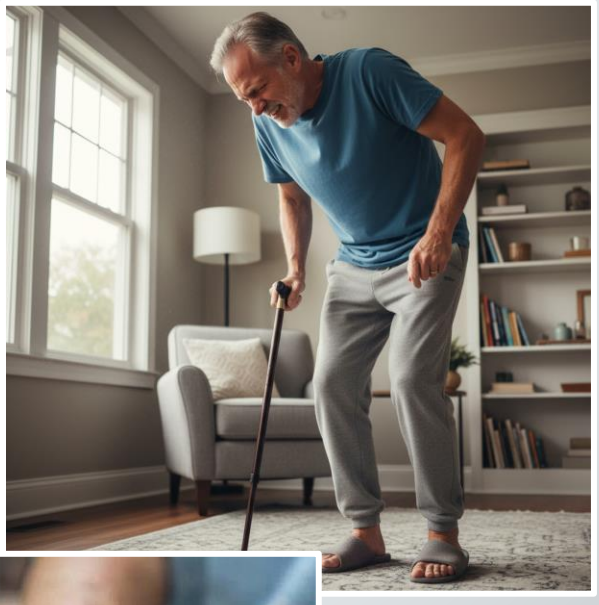
دیابت یک مشکل بزرگ سلامت جهانی است که نیم میلیارد نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. شیوع جهانی آن با سرعت نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود تا سال 2045 به 700 میلیون نفر برسد. نوروپاتی دیابتی (DN) یک عارضه مهم و رایج دیابت است که شیوع آن در طول عمر بیش از 50٪ در بین افراد مبتلا به دیابت است. نوروپاتی دیابتی می‌تواند به دلیل مکان‌های احتمالی متعدد آسیب عصبی، الگوهای مختلفی از نوروپاتی را در بر بگیرد.

DNیک بیماری موذی و اغلب ناتوان‌کننده است. علائم حسی متنوع هستند، از بی‌حسی گرفته تا دیسستزی، درد و آلودینیا، و معمولاً از پاها شروع می‌شوند و به سمت پروگزیمال گسترش می‌یابند. عملکرد حرکتی نیز می‌تواند تحت تأثیر قرار گیرد و منجر به ضعف، آتروفی، اختلال در راه رفتن و از دست دادن هماهنگی شود و بیماران را از انجام فعالیت‌های روزمره زندگی باز دارد. اخیراً، تأثیرات قابل توجه روانی-اجتماعی و کیفیت زندگی (QoL) ناشی از نوروپاتی دیابتی شناخته شده است. علاوه بر این، نوروپاتی دیابتی یک عامل خطر اصلی برای زخم پای دیابتی و استئوآرتروپاتی نوروپاتیک شارکو (پای شارکو) است که عوامل خطر مستقلی برای قطع عضو و مرگ و میر اندام تحتانی هستند.

پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی با اختلال عملکرد فیبر عصبی محیطی و عروق کوچک مشخص می‌شود. این امر در درجه اول توسط هایپرگلیسمی و سایر عوامل متابولیکی، مانند هایپرلیپیدمی و اختلال در سیگنالینگ انسولین، که منجر به انواع مسیرهای بیماری‌زای پایین‌دست می‌شوند، هدایت می‌شود. به طور خاص، هایپرگلیسمی منجر به فعال شدن بیش از حد مسیرهای پلیول، گلیکاسیون، پروتئین کیناز C، پلی (-ADPریبوز) پلیمراز (PARP) و هگزوزامین می‌شود که همگی در استرس اکسیداتیو در اعصاب و ریزرگ‌ها نقش دارند. این مسیرهای بیماری‌زا بر ساختار و عملکرد عصب تأثیر می‌گذارند. غلاف میلین مختل می‌شود و سلول‌های شوان از هر دو فیبر عصبی میلین‌دار و بدون میلین جدا می‌شوند، فاکتورهای نوروتروفیک کمتری تولید می‌کنند و دچار آپوپتوز می‌شوند. سپس، انتقال و سیگنالینگ آکسونی تحت تأثیر قرار می‌گیرد، به طور بالقوه در رابط آکسو-گلیال ، که منجر به از بین رفتن آکسون می‌شود. این اتفاق ابتدا در فیبرهای بدون میلین و کوچک با میلین نازک و سپس در فیبرهای بزرگ میلین‌دار رخ می‌دهد. مکانیسم‌های زمینه‌ساز از دست دادن آکسون در نوروپاتی دیابتی ناشناخته است، اما سیگنال‌ها ممکن است از گانگلیون‌های ریشه پشتی یا نخاع سرچشمه بگیرند.

در ریزرگ‌های نزدیک به هم، تغییراتی در تراکم غشای پایه، عملکرد پری‌سیت‌ها، عملکرد سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شانت‌های شریانی-وریدی رخ می‌دهد که همگی نشان‌دهنده آسیب ایسکمیک هستند. این امر باعث کاهش عوامل رگ‌زایی، مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، که محافظت‌کننده عصبی هستند، می‌شود. شدت میکروآنژیوپاتی در موارد متعدد با DN مرتبط بوده است، از جمله پیامدهایی مانند هدایت عصبی با وجود این پیشرفت‌ها، پاتوفیزیولوژی DN تا حد زیادی ناشناخته مانده است و توسعه.

درمان‌های بیماری‌زا را محدود می‌کند. در عوض، دستورالعمل‌های بالینی ملی و بین‌المللی بر اساس بهترین شواهد موجود، چندین استراتژی پیشگیری و مدیریت را برای DN توصیه می‌کنند. استراتژی‌های پیشگیری با هدف رسیدگی به DN قبل از بروز علائم یا جلوگیری از پیشرفت DN انجام می‌شوند، در حالیکه استراتژی‌های مدیریتی علائم DN را که بیماران از قبل دارند، درمان می‌کنند. این دستورالعمل‌ها بر پیشگیری از طریق کنترل قند خون، اصلاح سبک زندگی و مراقبت از پا تمرکز دارند که دستیابی به همه آنها به دلایل مختلف می‌تواند دشوار باشد. اهمیت تشخیص زودهنگام دیابت و اینکه چگونه می‌تواند اجرای پیشرفته استراتژی‌ها برای جلوگیری از پیشرفت بیماری را ممکن سازد، مورد تأکید قرار گرفته است، اگرچه نگرانی‌های ایمنی در مورد ابزارهای ارزیابی تشخیصی تهاجمی فعلی وجود دارد، بنابراین تحقیقات باید بر توسعه جایگزین‌های غیرتهاجمی متمرکز شوند. درمان‌های جدیدی مانند دستگاه‌های نورومدولاسیون و مواد مغذی در حال توسعه هستند. با این حال، پیشرفت به دلیل درک محدود از پاتوژنز نوروپاتی دیابتی و کاهش تحقیقات سرمایه‌گذاری شده توسط صنعت، با مشکل مواجه شده است. هدف از این مقاله ارائه یک بررسی روایی از استراتژی‌های پیشگیری و مدیریت نوروپاتی دیابتی است.



اپیدمیولوژی

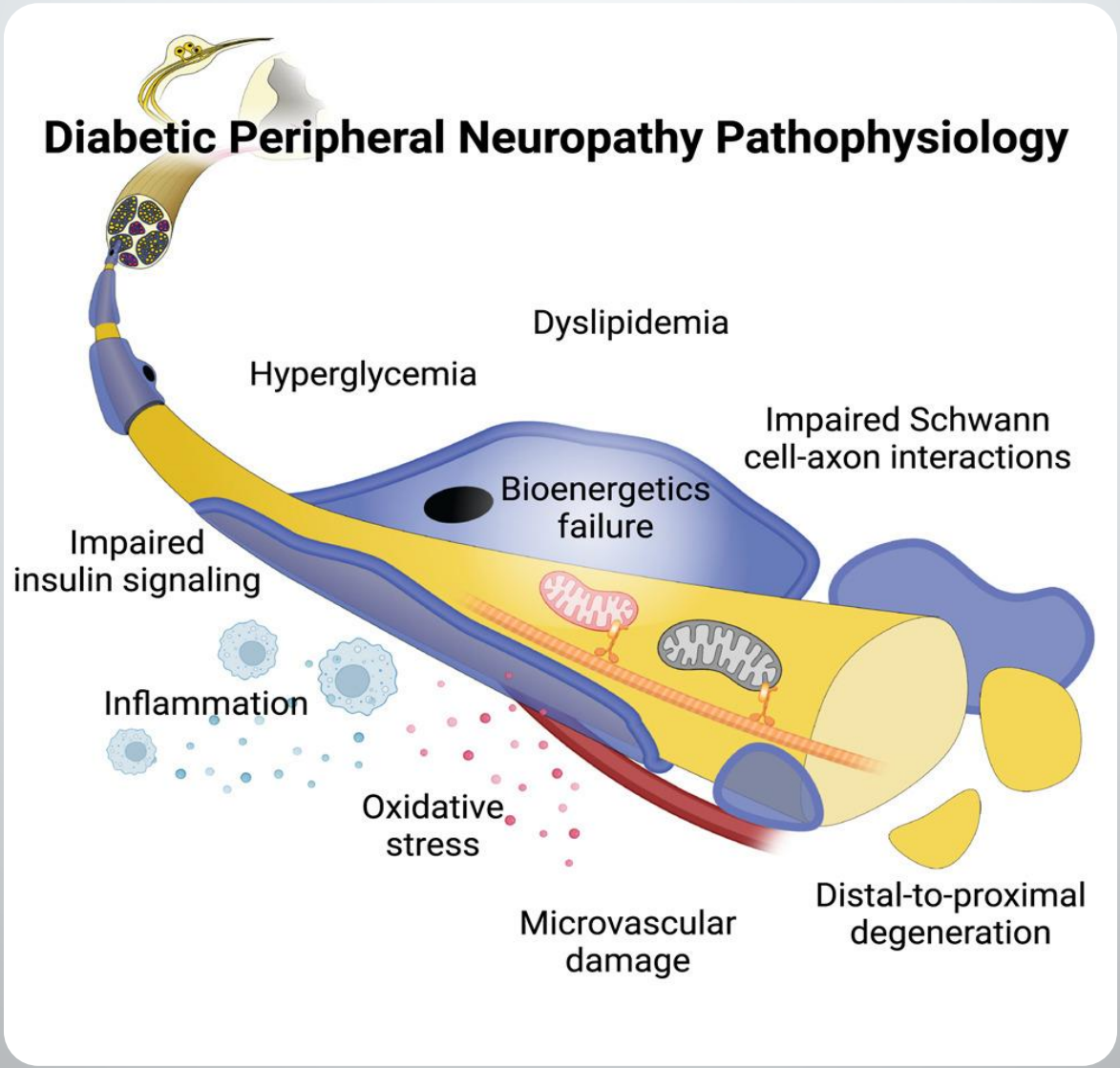
تحقیقات قبلی نشان داده است که شیوع نوروپاتی دیابتی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2DM) بیشتر از افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ (T1DM) است. این موضوع در چندین مطالعه بزرگ منعکس شده است. بعنوان مثال، در مطالعه SEARCH for Diabetes in Youth، تفاوت معنی‌داری در شیوع دیابت دیابتی در بین نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ (۲۶٪ در مقابل ۸٪) وجود داشت. کارآزمایی ACCORD، یک کارآزمایی تصادفی برجسته که تأثیر درمان‌های گلیسمی بر عوارض میکروواسکولار را ارزیابی می‌کند، نوروپاتی دیابتی را در ۴۲٪ از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در ابتدا گزارش کرد. این مقدار در مقایسه با کارآزمایی کنترل و عوارض دیابت (DCCT) که در ابتدا تنها در ۶٪ از افراد مبتلا به دیابت نوع ۱، DNگزارش شده بود، بطور قابل توجهی بالاتر است. با این حال، مقایسه بین مطالعات باید با احتیاط انجام شود، زیرا میزان شیوع گزارش شده به دلیل تفاوت در روش‌شناسی و جمعیت مورد مطالعه بسیار متفاوت است. بعنوان مثال، در کارآزمایی ACCORD، میانگین مدت ابتلا به دیابت در ابتدا ده سال بود، در حالی که در DCCT شش سال بود. علاوه بر این، DN با استفاده از ابزار غربالگری نوروپاتی میشیگان تعیین شد، در حالی که در DCCT از شواهد بالینی و مطالعات هدایت عصبی استفاده شد.

این مطالعات پیشگام همچنین عوامل خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ (DN) را شناسایی کردند. در مطالعات DCCT و اپیدمیولوژی مداخلات و عوارض دیابت (EDIC)، گروه T1DM (n = 1441) به مدت ۱۴ سال پیگیری شدند. موارد دیابت نوع ۱ به طور قابل توجهی از ۶٪ در ابتدا به ۳۰٪ در پیگیری نهایی افزایش یافته بود که سن، مدت ابتلا به دیابت و هایپرگلیسمی مزمن را به عنوان عوامل خطر دخیل می‌دانست. بررسی اخیر داده‌های DCCT/EDIC این عوامل خطر و همچنین قد، ماکروآلبومینوری، ضربان قلب، استفاده از بتا بلاکر و آلبومینوری پایدار را تأیید کرد. مطالعه اپیدمیولوژی عوارض دیابت پیتسبورگ، که ۴۰۰ شرکت‌کننده مبتلا به دیابت نوع ۱ را ثبت نام کرده بود، برخی از این یافته‌ها را تأیید می‌کند. ۱۸٪ از افراد ۱۸ تا ۲۹ ساله مبتلا به دیابت نوع ۱، در مقایسه با ۵۸٪ از افراد ۳۰ سال به بالا بودند. عوامل خطر قلبی عروقی اضافی شامل دیس لیپیدمی، فشار خون بالا و چاقی مرکزی است که ممکن است گزارش‌های شیوع بالاتر دیابت نوع ۲ (DN) را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ توضیح دهد. مطالعات آینده ممکن است طبقه‌بندی سایر زیرگروه‌های دیابت را که توسط سازمان بهداشت جهانی به دلیل ناهمگونی آنها از فنوتیپ‌های کلاسیک دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ به عنوان "ترکیبی" و "طبقه‌بندی نشده" نامیده می‌شوند، در نظر بگیرند.

تظاهرات بالینی

دیابت نوع ۲ بعنوان نوروپاتی "وابسته به طول" طبقه‌بندی می‌شود، زیرا به نظر می‌رسد از انتهای اعصاب دیستال طولانی‌ترین نورون‌ها در اندام تحتانی شروع می‌شود و به سمت پروگزیمال گسترش می‌یابد. تظاهرات بالینی نوروپاتی دیابتی متنوع است، با این حال آنها معمولاً بعنوان "نوروپاتی دیابتی دردناک" با علائم مثبت و افزایش عملکرد (مانند درد، هیپرآلژزی، آلودینی) و "نوروپاتی دیابتی بی‌حس" با علائم منفی و از دست دادن عملکرد (مانند بی‌حسی، دیسستزی) طبقه‌بندی می‌شوند که به ترتیب نشان‌دهنده

از دست دادن فیبرهای عصبی عمدتاً کوچک و بزرگ است. علاوه بر این، تا ۵۰٪ از افراد دارای علائم نوروپاتی دیابتی بدون علامت باقی می‌مانند. از دست دادن فیبرهای عصبی کوچک را می‌توان از طریق عدم تمایز حرارتی و احساس سوزن سوزن شدن تشخیص داد، در حالیکه از دست دادن فیبرهای عصبی بزرگ معمولاً با کاهش یا از دست دادن رفلکس‌های مچ پا، درک ارتعاش و احساس محافظتی نشان داده می‌شود. لازم به ذکر است که از دست دادن همزمان فیبرهای عصبی کوچک و بزرگ شایع است و منجر به علائم و نشانه‌های مثبت و منفی می‌شود. تغییرات در عملکرد حرکتی، مانند ضعف، آتروفی، اختلال راه رفتن و از دست دادن هماهنگی، معمولاً در مراحل بعدی نوروپاتی دیابتی مشاهده می‌شود. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که این مشکلات در سطح تحت بالینی وجود دارند. برخلاف جنبه‌های حسی-حرکتی دیابت دیابتی، تأثیر روانی-اجتماعی آن توجه کمی را به خود جلب کرده است. در دهه گذشته، اصطلاح "پریشانی دیابت"، که به عنوان یک بار عاطفی پنهان مرتبط با دیابت تعریف می‌شود، ابداع شده است. با این حال، بار عاطفی دیابت پنهان نیست. مطالعات نشان داده‌اند که افراد مبتلا به دیابت در مقایسه با افراد بدون دیابت، به ترتیب تا ۲۰٪ و ۱۰٪ شیوع اضطراب و افسردگی بیشتری دارند.



استراتژی‌های پیشگیری

کنترل قند خون: دستیابی به کنترل قند خون برای جلوگیری از نوروپاتی دیابتی (DN) در چندین دستورالعمل بالینی توصیه شده است. همانطور که قبلاً ذکر شد، مطالعات DCCT/EDIC نشان داد که کنترل قند خون به شدت با نوروپاتی دیابتی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ مرتبط است. در DCCT، نظارت فشرده بر گلوکز، میزان بروز نوروپاتی دیابتی را در پنج سال ۶۹٪ کاهش داد. گفته می‌شود که مطالعه آینده‌نگر بریتانیا (UKPDS)، یک کارآزمایی بزرگ که به بررسی درمان‌های قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌پردازد، روند مشابهی با یافته‌های DCCT/EDICیافته است. اگرچه عوارض کلی میکرورواسکولار پس از ده سال درمان قند خون 25٪ کاهش یافت، اما کاهش دیابت دیابتی به تنهایی از نظر آماری معنی‌دار نبود. تفسیر انجمن دیابت آمریکا از یافته‌های UKPDS این است که کنترل قند خون از رتینوپاتی، نفروپاتی و "احتمالاً" نوروپاتی جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، آزمایش ACCORD نشان داد که مدیریت فشرده قند خون، خطر ابتلا به نوروپاتی دیابتی را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش نمی‌دهد، اما شروع آن را به تأخیر می‌اندازد. دستورالعمل‌های بالینی، تنظیم اهداف قند خون را برای هر فرد توصیه می‌کنند. انجمن دیابت آمریکا دستورالعمل‌های جداگانه‌ای برای اهداف قند خون برای کودکان و نوجوانان، بزرگسالان، بزرگسالان باردار و سالمندان منتشر کرده است که همگی مراقبت‌های فردی را ترویج می‌دهند.در بریتانیا، موسسه ملی تعالی سلامت و مراقبت (NICE) تصمیم‌گیری مشترک برای اهداف قند خون را با استفاده از یک ابزار تصمیم‌گیری بیمار توصیه می‌کند که چالش‌های دستیابی به کنترل قند خون، مانند دوره‌های هیپوگلیسمی، عوارض جانبی داروهای ضد دیابت و خطرات نوروپاتی ناشی از درمان ("نوریت انسولین") و احتمالاً سایر نوروپاتی‌های حاد را در نظر می‌گیرد. این پیشرفت‌ها در پایش گلوکز، که برای بیماران نیز در دسترس‌تر می‌شود، می‌تواند یک استراتژی مؤثر باشد، به خصوص در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، که مزایای آن از نظر نوروپاتی دیابتی مشهودتر است.

اصلاحات سبک زندگی: برای کاهش خطر ابتلا به نوروپاتی دیابتی، جلوگیری از پیشرفت بیماری و به حداقل رساندن عوامل خطر قلبی-متابولیک، برخی از دستورالعمل‌های بالینی، اصلاحات سبک زندگی مانند ورزش منظم و رژیم غذایی متعادل را توصیه می‌کنند. انجمن دیابت آمریکا این تغییرات را بطور خاص برای افراد مبتلا به پیش دیابت، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ پیشنهاد می‌کند. در مقابل، سایر دستورالعمل‌های درد نوروپاتیک هیچ اشاره‌ای به اصلاحات سبک زندگی نمی‌کنند و آکادمی مغز و اعصاب آمریکا قبلاً اعلام کرده است که ورزش هیچ اثربخشی برای نوروپاتی دیابتی دردناک ندارد که می‌تواند به این دلیل باشد که این دستورالعمل‌ها عمدتاً درمان علائم درد نوروپاتیک، نه پیشگیری از پیشرفت بیماری را در نظر می‌گیرند.

ورزش دارای سطح متوسطی از شواهد برای پیشگیری و درمان نوروپاتی دیابتی است. یک متاآنالیز اخیر نشان داد که مداخلات ورزشی ممکن است تعادل، سرعت هدایت عصبی محیطی و کنترل قند خون را در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی بهبود بخشد، و یک برنامه تمرینی ترکیبی استقامتی و حسی-حرکتی مفیدترین آنها است. برای مثال، این می‌تواند شامل دوچرخه‌سواری با شدت متوسط و تمرینات تعادلی پیش‌رونده روی سطوح ناهموار چند بار در هفته به مدت ۱۲ هفته

باشد. متاآنالیز شامل یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده بود که توسط Balducci و همکارانش با یک دوره مداخله ورزشی چهار ساله انجام شد، که طولانی‌ترین مدت زمان مورد مطالعه در افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی است. شرکت‌کنندگانی که به صورت تصادفی به یک برنامه ورزشی تحت نظارت ۴ ساعت در هفته اختصاص داده شدند، رسانایی عصبی قابل توجهی متفاوت در اعصاب پرونئال مشترک و سورال نسبت به افرادی که به صورت تصادفی به هیچ برنامه‌ای اختصاص داده نشده بودند، داشتند و به طور عالی در بیش از ۹۰٪ جلسات شرکت کردند. علاوه بر این، تعداد شرکت‌کنندگانی که در طول دوره مطالعه چهار ساله دچار نوروپاتی حرکتی و حسی شدند، در گروه کنترل به طور قابل توجهی بیشتر از گروه مداخله بود، که نشان می‌دهد ورزش تحت نظارت ممکن است روند طبیعی نورپاتی دیابتی را تغییر دهد

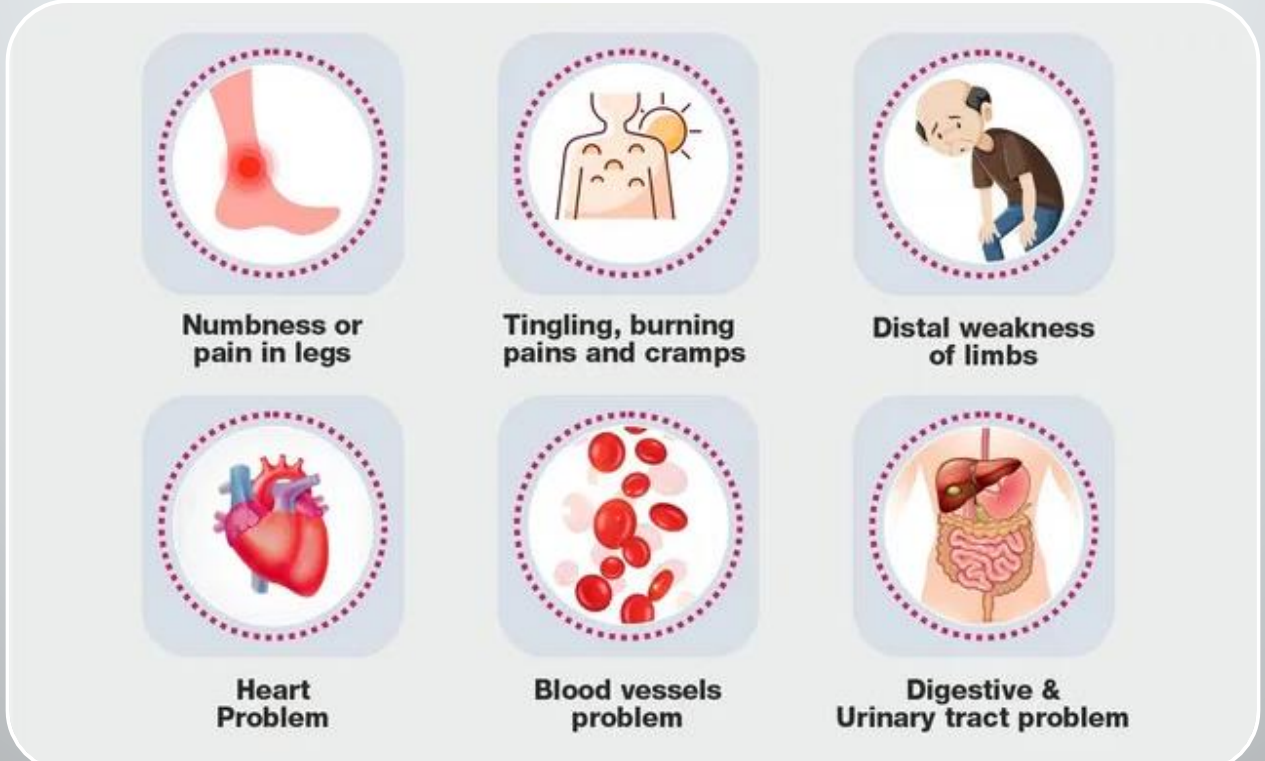
مطالعات کمی در مورد رژیم غذایی به تنهایی در زمینه نوروپاتی دیابتی وجود دارد، زیرا اکثر مطالعات، رژیم غذایی را به عنوان بخشی از مداخله چند عاملی در سبک زندگی در نظر می‌گیرند. با این وجود، انجمن دیابت آمریکا توصیه می‌کند که مصرف کالری و غذاهای فرآوری شده را کاهش داده و در عین حال چربی‌های غیراشباع چندگانه و غذاهای غنی از آنتی‌اکسیدان را افزایش دهید تا عوامل خطر را به حداقل رسانده و نتایج را بهبود بخشید. تغذیه ممکن است به ویژه برای افراد مبتلا به دیابت پس از جراحی چاقی مهم باشد، زیرا افزایش میزان نوروپاتی دیابتی در این گروه گزارش شده است که احتمالاً به دلیل کمبودهای تغذیه‌ای است. از آنجاییکه فعالیت بدنی و بهبود رژیم غذایی سنگ بنای دستورالعمل‌های پیشگیری هستند، مداخلات تغییر روانشناختی و رفتاری ممکن است به افراد مبتلا به دیابت کمک کند تا با چنین اصلاحاتی در سبک زندگی خود سازگار شوند. در حال حاضر، هیچ دستورالعملی وجود ندارد که مشاوره برای پیشگیری از نوروپاتی دیابتی را توصیه کند، علیرغم بار روانی-اجتماعی قابل توجه آن (از جمله درد). یک بررسی سیستماتیک قبلی از ۲۵ RCT، بهبود کنترل قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را پس از درمان‌های روانشناختی نشان داد و در مورد کاهش "پریشانی روانی" اظهار نظر مثبتی کرد، اگرچه بهبودی در وزن بدن و سطح گلوکز خون مشاهده نشد. یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز جدیدتر از ۱۳ RCT که تکنیک‌های تغییر رفتار را با هدف قرار دادن رژیم غذایی و فعالیت بدنی از طریق محدودیت کالری و افزایش فعالیت هوازی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی می‌کرد، بهبودهای بالینی مهمی را در کنترل قند خون در کوتاه مدت اما نه در درازمدت، و کاهش وزن بدن در تمام مقاطع زمانی نشان داد. در حالی که مطالعات موجود معمولاً پیشرفت به نوروپاتی دیابتی را ارزیابی نمی‌کنند، حمایت روانی و مشاوره مرتبط با دیابت باید نقش غالب‌تری در مدیریت جامع افراد مبتلا به دیابت داشته باشند.

ارزیابی تشخیصی

چندین دستورالعمل شامل توصیه‌هایی برای ارزیابی تشخیصی نوروپاتی دیابتی است. آنها بر اهمیت تشخیص دقیق، که سایر علل نوروپاتی محیطی را حذف می‌کند، و همچنین ارزیابی منظم تأکید می‌کنند تا نوروپاتی دیابتی در مراحل اولیه تشخیص داده شود و امکان اجرای پیشرفته استراتژی‌ها برای جلوگیری از پیشرفت بیماری فراهم شود. بحث در مورد وسعت ابزارهای ارزیابی تشخیصی که در حال حاضر موجود و در حال بررسی هستند، از جمله ویژگی و حساسیت آن‌ها، فراتر از محدوده این بررسی است.

ابزارهای تشخیصی و غربالگری متعددی برای نوروپاتی دیابتی در دسترس است. اگرچه بسیاری از آنها بر علائم شناسی تمرکز دارند و ممکن است افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی اولیه را نادیده بگیرند. برای مثال، ابزار غربالگری نوروپاتی میشیگان، یک ابزار غربالگری معتبر برای نوروپاتی دیابتی است که شامل پرسشنامه بیمار و معاینه بالینی جداگانه پاها می‌شود. در اعتبارسنجی، نمره پرسشنامه بیمار ≤۷ و نمره معاینه بالینی ≤۲.۵ غیرطبیعی در نظر گرفته شد. از آن زمان، آستانه نمره پرسشنامه بیمار مورد سوال قرار گرفته است، و شواهد بعدی نشان می‌دهد که نمره ≤۴ ممکن است حساس‌تر باشد .

اگرچه این پیشرفت‌ها ممکن است افراد مبتلا به بیماری اولیه را در بر بگیرد، تحقیقات بیشتری در مورد اعتبار آنها مورد نیاز است و تکیه بر علائم بالینی همچنان ادامه دارد. نمره شدت بالینی تورنتو یکی دیگر از ابزارهای پرکاربرد است که علائم، رفلکس‌ها و احساس را در افراد مشکوک به نوروپاتی دیابتی ارزیابی می‌کند. همچنین این ابزار دارای مزیت اضافی طبقه‌بندی بیماران بر اساس شدت است که با معیارهای نوروفیزیولوژی مرتبط است. با این حال، برای کسب نتیجه مثبت، این روش به شدت به وجود علائم بالینی (حداکثر شش امتیاز از ۱۹ امتیاز) متکی است، به این معنی که ممکن است تقریباً ۵۰٪ از افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی که بدون علامت هستند و افراد مبتلا به بیماری خفیف، گروه‌هایی که ممکن است بیشترین بهره را از استراتژی‌های پیشگیری ببرند، را شناسایی نکند. از طرف دیگر، امتیاز اختلال نوروپاتی در اندام تحتانی (NIS-LL)، علائم را ارزیابی نمی‌کند، بلکه بر نتایج ضعف، رفلکس و حس تأکید دارد. با این حال، استدلال شده است که این تمرکز بر عملکرد حرکتی، افرادی را که عمدتاً اختلال عملکرد فیبر بزرگ دارند و نه اختلال عملکرد فیبر کوچک، در بر می‌گیرد، که مورد دوم یک یافته پاتوفیزیولوژیک اولیه است.



استاندارد طلایی برای تشخیص نوروپاتی دیابتی، مطالعات هدایت عصبی است، اگرچه در نحوه انجام و تفسیر آنها تناقضاتی وجود دارد. محققان یک سیستم طبقه‌بندی ایجاد کردند که نمرات نوروپاتی دیابتی را بر اساس درصد ناهنجاری‌های هدایت عصبی، علائم و نشانه‌ها تعریف می‌کند. عیب این سیستم این است که تنوع بین اپراتوری مطالعات هدایت عصبی بالا است و درصدهای جمعیتی بطور گسترده در دسترس نیستند، بنابراین متخصص نوروفیزیولوژی باید تا حدودی به قضاوت بالینی برای تعیین نمرات تکیه کند. یک رویکرد جایگزین، سیستم طبقه‌بندی Babaاست که شدت نوروپاتی دیابتی را بر اساس پارامترهای هدایت عصبی سورال و تیبیال که به وضوح تعریف شده‌اند، قرار می‌دهد. با این حال، این سیستم ممکن است تغییرات طولی مهم در هدایت عصبی را نادیده بگیرد زیرا هدایت عصبی پرونئال مشترک و میانی را در نظر نمی‌گیرد، که نشان داده شده است که پس از نظارت بر گلوکز به طور قابل توجهی بهبود می‌یابند. علاوه بر این، مانند تمام مطالعات هدایت عصبی، هرگونه تغییر در عملکرد فیبر کوچک ثبت نمی‌شود، که با توجه به اینکه این فیبرها ابتدا هدف قرار می‌گیرند، بسیار مهم است. استاندارد طلایی برای ارزیابی عملکرد فیبرهای عصبی کوچک، تراکم فیبرهای عصبی داخل اپیدرمی است، اما این روش نیاز به بیوپسی پوستی تهاجمی و گران‌قیمت دارد. این روش می‌تواند برای بیماران نگران‌کننده باشد و منجر به زخم کوچک شود و به دلیل افزایش خطر زخم پا در این گروه از بیماران، نگرانی‌های ایمنی را افزایش می‌دهد. در نتیجه، جایگزین‌های غیرتهاجمی مانند آزمایش حسی کمی (QST)، معیاری از عملکرد حسی که شامل حس مربوط به فیبرهای کوچک است، ظهور کرده‌اند. شبکه تحقیقات آلمان در مورد درد نوروپاتیک، یک پروتکل معتبر، جامع و استاندارد برای QST ایجاد کرده است که شامل معیارهای دما، درد و آستانه‌های ارتعاش است. این امر خطر تغییرپذیری بین اپراتورها را کاهش می‌دهد، اما برای حفظ تغییرپذیری کم بین اپراتورها، هنوز آموزش فشرده لازم است. این آموزش ممکن است گران تلقی شود و هزینه‌های اضافی برای مجوزها و دسترسی به داده‌های هنجاری اعمال می‌شود.

چندین ابزار ارزیابی تشخیصی جدید در دست بررسی هستند. قابل توجه‌ترین آنها میکروسکوپ کانفوکال قرنیه است، یک تکنیک تصویربرداری غیرتهاجمی که آسیب فیبرهای کوچک (C) را در قرنیه، متراکم‌ترین بافت عصب‌دهی شده بدن، ارزیابی می‌کند. یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز از ۱۳ مطالعه (۱۶۸۰ شرکت‌کننده) نشان داد که افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی در مقایسه با افراد سالم، تراکم، طول و تراکم شاخه‌های فیبر عصبی قرنیه به طور قابل توجهی پایین‌تری دارند، که نشان می‌دهد میکروسکوپ کانفوکال قرنیه ممکن است ابزاری مفید در ارزیابی آسیب عصبی اولیه باشد. علاوه بر این، شواهد جدید نشان می‌دهد که این تغییرات عصبی قرنیه به شدت با درد نوروپاتیک مرتبط هستند. طبق بررسی اخیر، تحقیقات ۲۰ سال گذشته در مورد میکروسکوپ کانفوکال قرنیه، شواهد کافی برای طبقه‌بندی از دست دادن عصب قرنیه بعنوان یک نشانگر زیستی برای نوروپاتی دیابتی ارائه داده است، زیرا می‌تواند بروز و پیشرفت را پیش‌بینی کند، اما این موضوع هنوز توسط تنظیم‌کننده‌ها به رسمیت شناخته نشده است. میکروسکوپ کانفوکال قرنیه ممکن است یک آزمایش آسان و دقیق برای تشخیص نوروپاتی دیابتی اولیه ارائه دهد و تحقیقات با کیفیت بالا بیشتری باید برای تقویت شواهد آن انجام شود.

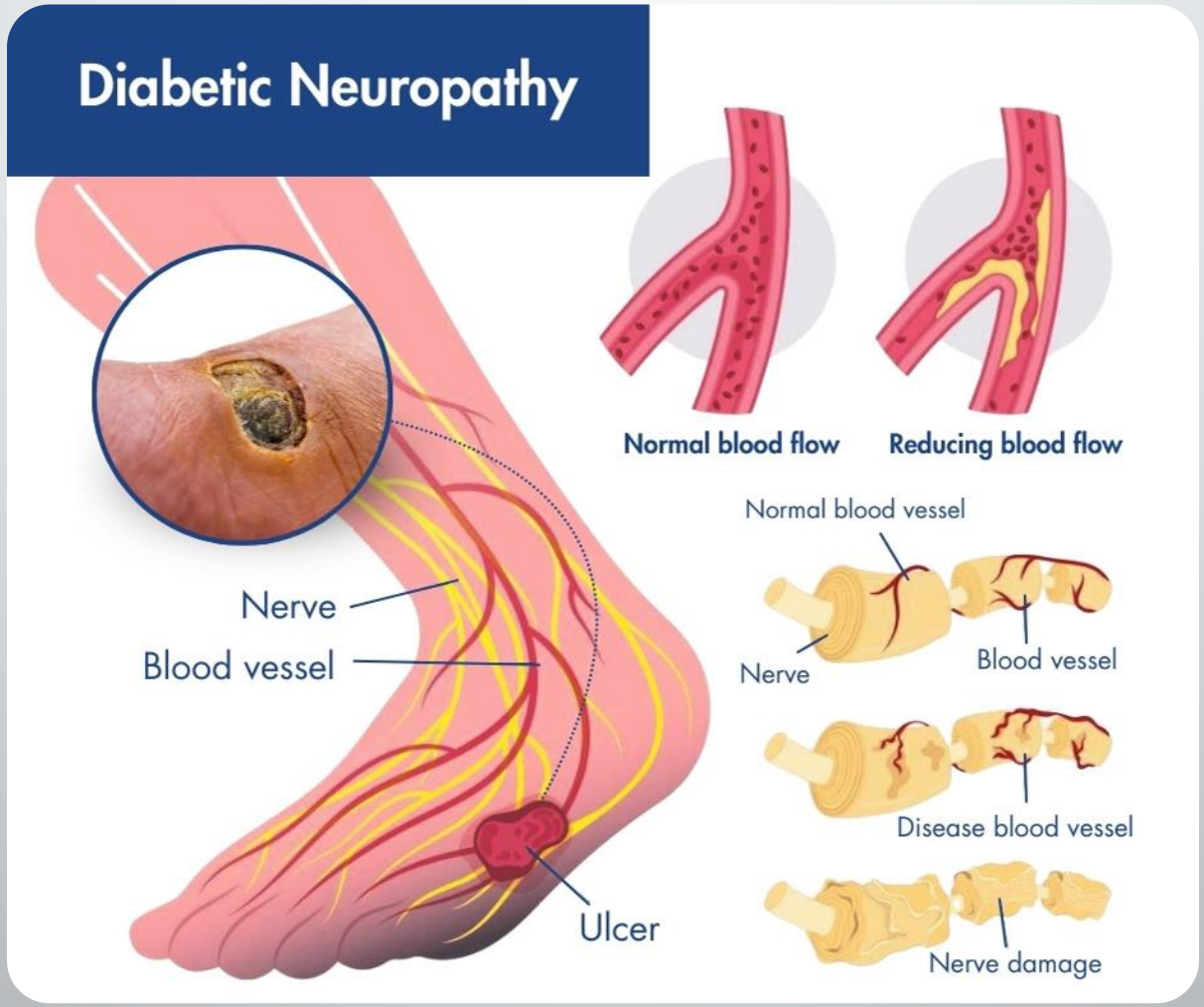
استراتژی‌های مدیریتی

از آنجاییکه استراتژی‌های مدیریتی برای افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی بدون حس یا بدون درد محدود است، دستورالعمل‌های فعلی بر استراتژی‌های نوروپاتی دیابتی دردناک تمرکز دارند.

داروهای ضد تشنج: پرگابالین و گاباپنتین درمان‌های خط اول یا دوم توصیه شده برای نوروپاتی دیابتی دردناک هستند. در ایالات متحده، پرگابالین توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای این اندیکاسیون تأیید شده است، در حالی که گاباپنتین فقط برای درمان نورالژی پس از هرپس مجوز دارد و بنابراین برای درمان یک مورد غیر اندیکاسیونی استفاده می‌شود. هر دو در بریتانیا بطور گسترده‌تری برای درمان درد نوروپاتیک محیطی مجوز دارند. با این حال، اخیراً، این داروها به دلیل موارد سوءمصرف، تحت نظارت دقیق‌تری قرار گرفته‌اند. سطح شواهد برای این داروها بعنوان درمانی برای نوروپاتی دیابتی دردناک متوسط است. یک بررسی سیستماتیک اخیر نشان داد که پرگابالین ۳۰۰ میلی‌گرم به طور قابل توجهی شدت درد را حداقل ۳۰٪ (نسبت خطر ۱.۱ - هشت RCT، ۲۳۲۰ شرکت‌کننده) و ۵۰٪ (نسبت خطر ۱.۳ - ۱۱ RCT، ۲۹۳۱ شرکت‌کننده) در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد. نتایج در مورد گاباپنتین قابل مقایسه بود؛ گاباپنتین ۱۲۰۰ میلی‌گرم یا بیشتر در مقایسه با دارونما، مزایای متوسط (هفت RCT، ۱۴۳۹ شرکت‌کننده) و قابل توجهی (شش RCT، ۱۳۳۱ شرکت‌کننده) داشت. مکانیسم دقیقی که پرگابالین و گاباپنتین از طریق آن عمل می‌کنند، ناشناخته است. آنها به زیر واحد α2δ کانال‌های کلسیم متصل می‌شوند که به نظر می‌رسد منجر به اثرات ضد درد می‌شود؛ با این حال، آنها با تاکی‌فیلاکسی همراه هستند. عوارض جانبی معمول برای هر دو شامل خواب‌آلودگی، سرگیجه، سردرد، اسهال و حالت تهوع است. در سال ۲۰۲۱، پس از بررسی داده‌های ایمنی بین‌المللی، آژانس نظارتی داروها و محصولات مراقبت‌های بهداشتی (MHRA) در بریتانیا، به‌روزرسانی ایمنی بیشتری برای پرگابالین منتشر کرد و اظهار داشت که این دارو با گزارش‌های نادر از افسردگی شدید تنفسی مرتبط است و باید برای افراد در معرض خطر بالاتر، مانند افراد بالای ۶۵ سال، مبتلا به بیماری تنفسی یا عصبی یا اختلال کلیوی، تنظیم دوز در نظر گرفته شود.

مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین (SNRIs): دولوکستین همچنین به عنوان درمان خط اول یا دوم برای نوروپاتی دیابتی دردناک توصیه می‌شود. این دارو در ایالات متحده و بریتانیا به طور خاص برای نوروپاتی دیابتی تأیید شده است، اما برای سایر دردهای نوروپاتیک تأیید نشده است. دولوکستین بعنوان یک SNRI، مسیرهای نزولی درد را مهار می‌کند و به طور متوسط بازجذب دوپامین را مهار می‌کند. عوارض جانبی معمول آن مشابه داروهای ضد تشنج است، اگرچه اختلال عملکرد جنسی و مشکلات خواب ممکن است قابل توجه‌تر باشند. سطح شواهد برای دولوکستین نیز متوسط است. یک بررسی سیستماتیک قبلی کاکرین (هشت کارآزمایی، ۲۷۲۸ شرکت‌کننده) نشان داد که ۶۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم در درمان نوروپاتی دیابتی دردناک مؤثر است، در حالی که دوزهای پایین‌تر مؤثر نیستند. از زمان بررسی کاکرین، یک RCT دوسوکور چند مرکزی در مقیاس بزرگ (۴۰۵ = n) انجام شده است که نشان می‌دهد ۶۰ میلی‌گرم دولوکستین روزانه به مدت ۱۲ هفته بطور قابل توجهی درد نوروپاتی دیابتی را در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد.

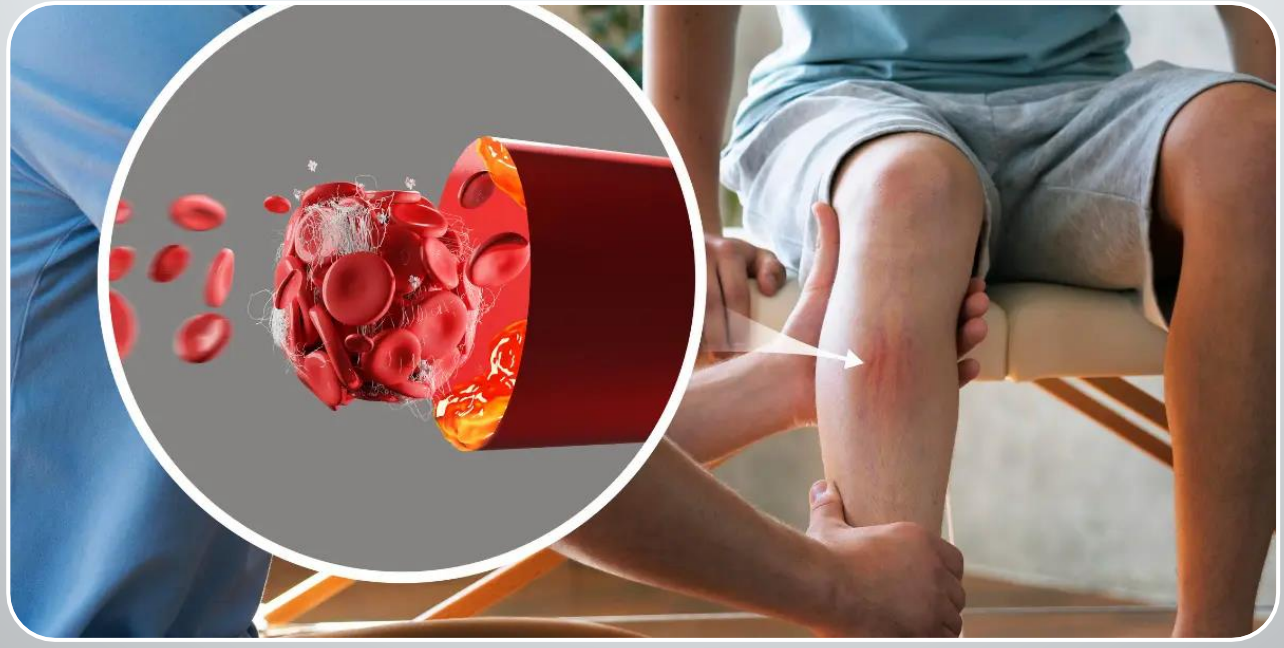
کارآزمایی‌های مقایسه‌ای نتایج متفاوتی داشته‌اند، و برخی نشان داده‌اند که دولوکستین اثر مشابهی با گاباپنتین، پرگابالین و آمیتریپتیلین (یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای) دارد. با این حال، کارآزمایی‌های دیگر نشان داده‌اند که دولوکستین مؤثرتر از پرگابالین است. ونلافاکسین، یک SNRI و مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، به عنوان درمان خط اول یا دوم برای DN دردناک توسط کارگروه فدراسیون اروپایی انجمن‌های مغز و اعصاب و آکادمی مغز و اعصاب آمریکا توصیه می‌شود، اما برای این استفاده مجوز ندارد. سایر دستورالعمل‌های بالینی از اثربخشی آن حمایت می‌کنند، اما هیچ توصیه خاصی ارائه نمی‌دهند، در حالیکه NICE توصیه می‌کند از این دارو در محیط غیرتخصصی استفاده نشود. شایان ذکر است که جدیدترین مونوگراف انجمن دیابت آمریکا در مورد درمان نوروپاتی دیابت دردناک، به ونلافاکسین اشاره‌ای نمی‌کند. سطح شواهد برای ونلافاکسین پایین است. یک بررسی سیستماتیک قبلی کاکرین (شش RCT، ۴۶۰ شرکت‌کننده) شواهد قانع‌کننده کمی برای حمایت از استفاده از ونلافاکسین در درمان نوروپاتی دیابتی دردناک یافت. اگرچه دوزهای بین ۱۵۰ تا ۲۲۵ میلی‌گرم تا حدودی مفید بودند، اما این مطالعات با اثر دارونمای زیاد به خطر افتادند. هیچ کارآزمایی مقایسه‌ای از ونلافاکسین و دولوکستین در نوروپاتی دیابتی انجام نشده است. با این حال، در نوروپاتی محیطی ناشی از شیمی‌درمانی، دولوکستین برتر بود.



داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA): از طرف دیگر، آمیتریپتیلین به عنوان درمان خط اول یا دوم برای نوروپاتی دیابتی دردناک توصیه می‌شود. این تنها TCA دارای مجوز در بریتانیا برای درمان درد نوروپاتیک است، اگرچه در ایالات متحده برای این استفاده مجوز ندارد. این دارو در درجه اول برای درمان اختلال افسردگی اساسی استفاده می‌شود. سطح شواهد برای آمیتریپتیلین پایین است. اگرچه چندین RCT کاهش درد نوروپاتی دیابتی را با آمیتریپتیلین نشان داده‌اند، یک بررسی سیستماتیک قبلی کاکرین (پنج مطالعه، ۶۵۴ شرکت‌کننده) نتیجه گرفت که داده‌های ارائه شده احتمالاً به دلیل حجم نمونه کوچک، مغرضانه هستند. با این حال، نویسندگان تأکید کردند که این نتیجه‌گیری باید در برابر این واقعیت که آمیتریپتیلین برای هزاران نفر مفید بوده است، متعادل شود. مکانیسم دقیق عملکرد آمیتریپتیلین ناشناخته است، اگرچه مشخص است که اثرات ضد افسردگی و ضد درد آن متمایز است. این دارو بازجذب نورآدرنالین و سروتونین را در پایانه‌های عصبی و همچنین کانال‌های سدیم، پتاسیم و N-متیل-داسپارتات (NMDA) در سیستم عصبی مرکزی که در درد نوروپاتیک نقش دارند، مهار می‌کند. دوز اولیه روزانه ۱۰ تا ۲۵ میلی‌گرم توصیه می‌شود که می‌تواند به تدریج تا ۷۵ میلی‌گرم در روز افزایش یابد. عوارض جانبی معمول شامل اختلالات خواب، خشکی دهان، یبوست، اختلال عملکرد جنسی، آریتمی، سردرد و افت فشار خون وضعیتی است که مورد اخیر می‌تواند به ویژه در بیماران مسن مشکل‌ساز باشد و باید از نزدیک تحت نظر باشد. دزیپرامین و نورتریپتیلین نیز از نظر اثربخشی در درمان نوروپاتی دیابتی دردناک مورد بررسی قرار گرفته‌اند. چندین RCT نشان داده‌اند که دزیپرامین علائم نوروپاتی دیابتی دردناک را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد و ممکن است اثر درمانی مشابهی با آمیتریپتیلین داشته باشد. علاوه بر این، یک RCT کوچک (n = 16) دوسوکور نشان داد که نورتریپتیلین بطور قابل توجهی نمرات درد را در افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی کاهش می‌دهد. با وجود این، بررسی‌های سیستماتیک قبلی کاکرین به این نتیجه رسیده‌اند که هیچ مدرکی برای حمایت از استفاده از آنها در درمان درد نوروپاتیک وجود ندارد، به دلیل مطالعاتی که از نظر روش‌شناسی دارای نقص هستند و در معرض سوگیری عمده قرار دارند. این موضع همچنین توسط آکادمی مغز و اعصاب آمریکا تکرار می‌شود. با این حال، انجمن دیابت آمریکا پیشنهاد کرده است که این عوامل برای بیماران مسن و افراد مبتلا به بیماری‌های همراه خاص نسبت به آمیتریپتیلین ارجحیت دارند. هیچ کارآزمایی اخیری در مورد دزیپرامین و نورتریپتیلین در نوروپاتی دیابتی انجام نشده است، اگرچه یک کارآزمایی جدید در پلی‌نوروپاتی حسی کریپتوژنیک نشان داد که نورتریپتیلین در کاهش درد نوروپاتیک موفق بوده است.

مسکن‌های موضعی: برخی از دستورالعمل‌های بالینی، مسکن‌های موضعی را برای نوروپاتی دیابتی دردناک توصیه می‌کنند، به ویژه در افرادی که درد موضعی دارند و قادر به تحمل داروهای خوراکی نیستند. کپسایسین موضعی اخیراً توسط FDA برای نوروپاتی دیابتی دردناک تأیید شده است، اما در بریتانیا برای این منظور مجوز ندارد. فرض بر این است که با تغییر پتانسیل غشاء و سیگنالینگ نوروتروفیک در فیبر عصبی، درد را کاهش می‌دهد. سطح شواهد برای کپسایسین موضعی بر اساس قدرت اعمال شده از متوسط تا کم متغیر است. یک RCT که ژل کپسایسین ۰.۰۲۵٪ را بررسی کرد، هیچ اثر قابل توجهی در کاهش درد در

مقایسه با دارونما در افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی دردناک نشان نداد. در همین حال، یک متاآنالیز قبلی (شش RCT، ۶۵۶ بیمار) مشخص کرد که کپسایسین ۰.۰۷۵٪ بطور قابل توجهی درد نوروپاتیک را در مقایسه با دارونما کاهش می‌دهد. از زمان متاآنالیز، یک RCT دوسوکور با قدرت کافی هیچ تفاوت معنی‌داری بین کپسایسین ۰.۰۷۵٪ و دارونما نشان نداده است. یک متاآنالیز اخیر (۲۵ RCT) از کپسایسین ۸٪ در درمان نوروپاتی دیابتی دردناک نشان داد که این پچ در دستیابی به کاهش درد ≤ ۳۰٪ در مقایسه با دارونما مؤثرتر است. علاوه بر این، ممکن است از داروهای ضد تشنج مفیدتر باشد و مشخصات اثربخشی مشابهی با دولوکستین داشته باشد. یک تجزیه و تحلیل اخیر پس از آزمایش چند مرکزی و بدون برچسب PACE نشان داد که در حالی که کاهش درد را می‌توان با یک بار استفاده به دست آورد، برخی از بیماران ممکن است قبل از دستیابی به پاسخ درمانی به دو تا سه بار استفاده نیاز داشته باشند. نگرانی‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه کپسایسین موضعی می‌تواند باعث آسیب به فیبرهای عصبی کوچک و در نتیجه اختلال در سیگنالینگ درد شود. در افرادی که گیرنده‌های درد به دلیل کپسایسین آسیب دیده‌اند، کلونیدین موضعی، یک آگونیست گیرنده آدرنرژیک ۲α، برتر شناخته شده است. با وجود این نگرانی‌ها، کپسایسین موضعی ممکن است نسبت به سایر داروهای مسکن خوراکی قابل تحمل‌تر باشد. سطح شواهد برای سایر مسکن‌های موضعی، مانند لیدوکائین موضعی و کتامین موضعی، بسیار پایین است زیرا هیچ RCT با کیفیتی وجود ندارد که نشان دهد این عوامل برای نوروپاتی دیابتی مؤثر هستند.



نتیجه‌گیری

افزایش نوروپاتی دیابتی و عواقب جدی آن برای بیماران نگران‌کننده و پرهزینه است. بیش از ۵۰٪ از افراد مبتلا به دیابت به نوروپاتی دیابتی مبتلا می‌شوند که باعث علائمی از بی‌حسی تا بی‌ثباتی و درد و همچنین عوارضی مانند زخم پا و پای شارکو می‌شود. اخیراً، عواقب روانی-اجتماعی نوروپاتی دیابتی و سهم آن‌ها در سطوح بالای عوارض نیز شناخته شده است. دستورالعمل‌ها در حال حاضر دو نوع استراتژی را توصیه می‌کنند: پیشگیری، که هدف آن رسیدگی به دیابت دیابتی قبل از بروز علائم یا جلوگیری از پیشرفت دیابت دیابتی است؛ و مدیریت، که علائمی را که بیماران از قبل دارند بررسی و درمان می‌کند، در حالی که اغلب در رسیدگی به علت اصلی شکست می‌خورند. این استراتژی‌های تثبیت‌شده و جدید شامل مداخلات دارویی و غیردارویی هستند.

تمرکز پیشگیری از نوروپاتی دیابتی کنترل قند خون و اصلاح سبک زندگی است. کنترل قند خون را می‌توان با انواع مداخلات مختلف مانند انسولین، داروهای ضد دیابت، اصلاح سبک زندگی، پیوند پانکراس و جراحی چاقی به دست آورد. در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱، کنترل قند خون یک استراتژی موثر در اصلاح بیماری است. با این حال، در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، ممکن است لازم باشد سایر عوامل خطر قلبی-متابولیکی نیز هدف قرار گیرند. اصلاحات سبک زندگی، مانند برنامه‌های ورزشی تحت نظارت، ممکن است نتایج نوروپاتی دیابتی را بهبود بخشیده و خطر نوروپاتی دیابتی و DFU را کاهش دهد. چندین برنامه ورزشی تحت نظارت مختلف توسعه یافته است (یعنی تمرین استقامتی، تمرین حسی-حرکتی، تمرین تعادل، تمرین راه رفتن، ارتعاش کل بدن، تمرین مقاومتی، فیزیوتراپی و توانبخشی)؛ هر کدام مفید هستند، اما اجرای آنها در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی کم بودجه دشوار است. ترکیبی از تمرین استقامتی و حسی-حرکتی بعنوان موثرترین برنامه پیشنهاد شده است. با این حال، این نوع برنامه‌ها اغلب انطباق کمی دارند. برنامه‌های شخصی‌سازی شده متناسب با فرد ممکن است جذاب‌تر باشند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که تمرین تعادل به ویژه در درمان مشکلات روانی-اجتماعی مؤثر است. علاوه بر این، ارائه مشاوره دیابت و رژیم غذایی ممکن است انطباق با برنامه‌های ورزشی و همچنین کمک به کنترل قند خون و مدیریت وزن را تسهیل کند.

غربالگری و تشخیص زودهنگام برای تضمین اجرای پیشرفته استراتژی‌هایی که از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کنند، بسیار مهم هستند. ابزارهای غربالگری و ارزیابی تشخیصی متعددی در دسترس هستند، اما بسیاری از آنها افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی اولیه را تشخیص نمی‌دهند زیرا بر علائم یا عملکرد فیبرهای بزرگ متمرکز هستند. این امر حتی در مورد مطالعات هدایت عصبی نیز صادق است، که استاندارد طلایی فعلی برای تشخیص نوروپاتی دیابتی هستند، اما قادر به ارزیابی فیبرهای کوچکی که قبل از فیبرهای بزرگ هدف قرار می‌گیرند، نیستند. اگرچه تکنیک‌هایی برای ارزیابی عملکرد فیبرهای کوچک در دسترس است، اما آنها نیز محدودیت‌هایی دارند. نگرانی‌های ایمنی در مورد تراکم فیبرهای عصبی داخل اپیدرمی وجود دارد که استاندارد طلایی برای ارزیابی فیبرهای کوچک در نظر گرفته می‌شود، زیرا نیاز به بیوپسی پوست دارد که در بیمارانی که در معرض خطر بالای زخم هستند، زخم ایجاد می‌کند. از طرف دیگر، QSTیک روش

تشخیصی غیرتهاجمی شامل ارزیابی عملکرد فیبرهای کوچک است، اما زمان‌بر، گران و نیازمند آموزش است. تکنیک‌های جدیدی مانند میکروسکوپ کانفوکال قرنیه در حال بررسی هستند و ممکن است یک آزمایش آسان و دقیق برای تشخیص نوروپاتی دیابتی اولیه ارائه دهند، اما تحقیقات با کیفیت بالا بیشتری برای تقویت شواهد آن برای بررسی توسط تنظیم‌کننده باید انجام شود. استراتژی‌های مدیریتی کمی برای افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی بی‌حس یا بدون درد وجود دارد. برای افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتی دردناک، داروهای ضد تشنج و غیره بعنوان درمان‌های دارویی خط اول و دوم توصیه می‌شوند. این درمان‌های دارویی دارای شواهد با کیفیت متوسط تا پایین هستند و با عوارض جانبی متنوعی همراه هستند. در برخی موارد، اوپیوئیدها به عنوان درمان‌های دارویی خط سوم توصیه می‌شوند. با این حال، دستورالعمل‌های جدید به دلیل خطرات قابل توجه، استفاده کامل از آنها را توصیه نمی‌کنند. سطح شواهد برای مسکن‌های موضعی متوسط تا پایین است، اما مطالعات اخیر روی کپسایسین موضعی 8٪ اثربخشی را برای نوروپاتی دیابتی دردناک نشان می‌دهد. داروهای IV در حال حاضر توصیه نمی‌شوند و به استفاده در موارد مقاوم محدود می‌شوند و نیاز به مطالعه بیشتر دارند.

سلول‌های بنیادی و کاربرد آن در عصر جدید

فرزاد وارسته‌مهر[۱]

۱-دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی-مولکولی

چکیده

سلول‌های بنیادی سلول‌های اولیه‌ای هستند که توانایی تمایز به انواع سلول‌ها را دارا می باشند و شامل سلول های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی بالغین و سلول‌های بنیادی خون بند ناف می‌گردند. این سلول‌های قدرت تقسیم و بازسازی خود و تبدیل به سلول کندروسیت، هپاتوسیت و تخصصی مانند نروناستئوبالست را دارند لذا می‌توانند در آینده جهت درمان بیماری‌های مختلف مانند دیابت، آرتروز وضایعات نخاعی مورد استفاده قرار گیرند. ولی مشکلات پاسخ ایمنی میزبان، ایجاد سرطان وعفونت وجود داردکه باید برطرف شود.

کلمات کلیدی: سلول‌های بنیادی، دیابت، کندروسیت، هپاتوسیت، نروناستئوبالست

مقدمه

سلول‌های بنیادی سلول‌های اولیه‌ای هستند که برخی از انواع آن‌ها به نام سلول‌های بنیادی پرتوان توانایی ایجاد هر نوع سلولی در بدن را دارند. آن‌ها با تقسیم می‌توانند سلول‌های مشابه خود ایجاد نمایند و تحت هایی تحریکات فیزیولوژیک یا آزمایشگاهی به سلول با عملکرد اختصاصی مانند سلول‌های عضلانی قلب، سلول‌های پوست و سلول‌های کبدی تبدیل شوند. سلول بنیادی اگر تکثیر یابد می‌تواند میلیون‌ها سلول ایجاد کند که اگر این سلول های تولید شده خود غیرتمایز یافته باشند می‌توانند به مدت طولانی به تکثیر ادامه دهد. اولین تحقیقات روی سلول های بنیادی در سال ۱۹۶۰صورت گرفت و در سال ۱۹۸۱ دانشمندان توانستند سلول‌های بنیادی موش را جدا نموده و در آزمایشگاه کشت دهند و در سال ۱۹۹۸ توانستند سلول‌های بنیادی جنینی انسانی را کشت داده بطوریکه بعد از پاساژهای مکرر خصوصیات خود را حفظ کنند. این سلول‌ها به مدت طولانی در شرایط آزمایشگاهی تکثیر یافته و زمانیکه به موش‌های فاقد سیستم ایمنی تزریق می‌شوند تراتوما ایجاد می‌کنند .این سلول‌ها وقتی تحت تحریکات ضروری و کافی مخصوص قرار گیرند می‌توانند انواع سلول‌ها را ایجاد کنند. سلول‌های بنیادی در بافت‌های مختلف دارای ظرفیت تزاید وجود دارند و می‌توانند با تکثیر رده‌های سلولی اختصاصی بافت را ایجاد کنند و بافت‌های معیوب را تعمیر نمایند. این سلول‌ها در سیستم عصبی انسان‌های بالغ نیز وجود دارند و تحت سیگینال‌های خارج سلولی می‌توانند به سلول‌های عصبی تمایز یابند.

در سلول‌های بنیادی سه ویژگی قدرت تقسیم و نوسازی طولانی مدت، عدم تخصصی بودن جهت بافت خاص و قدرت تبدیل به سلول‌های تخصصی وجود دارد. سلول‌های بنیادی جنینی، از جنین زنده گرفته می‌شود ،

بنابراین در بسیاری از کشورها استخراج آن‌ها ممنوع است؛ زیرا از بین بردن جنینی که قابلیت تبدیل شدن به یک انسان را دارد درحکم قتل نفس تلقی می شود .اما در مقایسه با سلول‌های بنیادی بالغ که از فرد بالغ گرفته شده و چون موجب مرگ وی نمی‌شود، استخراج آن در نتیجه با این محدودیت مواجه نیستند. همچنین یکی از، کاربردهای بالقوه هر دو دسته از سلول‌های بنیادی همسانه سازی انسان به روش کلونینگ (Cloning) است که بحث‌های اخلاقی زیادی را به خود معطوف داشته است. در اکثر کشورهای جهان کاربرد سلول‌های بنیادی با منشا که باشد ، برای همسانه سازی انسان ممنوع است. در این بررسی، مروری به انواع سلول‌های بنیادی وخصوصیات آن‌ها و کاربردهای بالینی آنها خواهیم داشت.

انواع سلول‌های بنیادی

الف- سلول‌های بنیادی جنینی

این سلول‌ها، سلول‌های بنیادی اولیه نیز نامیده شوند و از جنین در مرحله نمو حاصل می‌شوند. پیش از آن که جایگزینی در رحم رخ دهد سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند به هر سه لایه ژرمی آندودرم، اکتودرم و مزودرم تبدیل شوند و در صورت دریافت تحریکات ضروری و کافی به انواع مختلف سلول‌های بدن تکامل یابند. سلول‌های بنیادی جنینی در محیط کشت می‌توانند بصورت رده سلولی تمایز نیافته باقی بمانند و یا این که به رده‌های سلولی مختلف تبدیل شوند. پروتئین‌های مختلف در تنظیم و کنترل‌های سلول‌های بنیادی جنینی نقش دارند که می‌توان به پروتئین‌های زیر اشاره کرد.

Oct 4 protein: جهت این که سلول‌های بنیادی جنینی بصورت غیرتمایز یافته باقی بمانند وجود oct4 proteinبه مقدار کافی لازم می‌باشد.

protein Nanog: این پروتئین جهت تمایز سلول‌ها ضروری است و بعد از تمایز سریع کاهش می‌یابد.

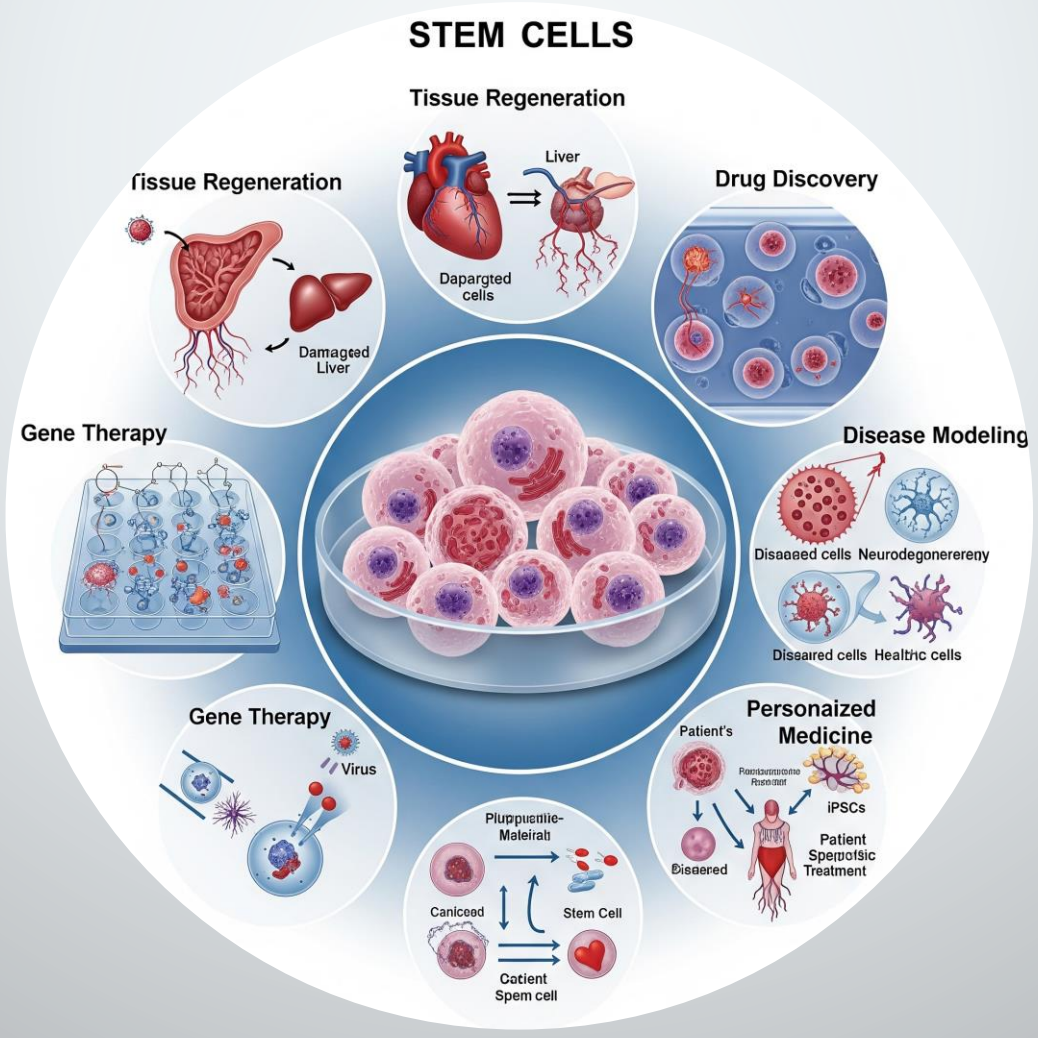
Sox2 protein: یک فاکتور رونویسی است که برای حفظ خود تجدید و یا پرتوانی سلول-ها از سلول‌های بنیادی- جنینی تمایز نیافته ضروری است. نقش مهمی در نگهداری از سلول‌های بنیادی – جنینی و عصبی دارد.

ب-سلول‌های بنیادی بالغین

سلول‌های تمایز نیافته‌ای ، سلول‌های بنیادی بالغین هستند که در سرتاسر بدن بچه‌ها و بالغین از جمله مغز استخوان، خون محیطی، مغز، عروق خونی، پالپ دندان، وست، عضله اسکلتی، کبد، پانکراس، قرنیه، شبکیه،قلب و سیستم گوارش وجود دارند. این سلول‌ها توانایی نوسازی و تمایز به انواع سلول‌های اختصاصی اصلی بافت را دارند، با تقسیم خود جای سلول‌های مرده را پر کرده و بافت‌های آسیب دیده را ترمیم میکنند. این سلول‌ها را سلول‌های بنیادی سوماتیک نیزمی نامند. این سلول‌ها توانایی بازسازی خود و تبدیل به انواع سلولی مختلف را دارا می باشند. در بازسازی و تمایز این سلول‌ها عوامل و مسیرهای Bmi-1، Notch(۱۰) ، Sonic(۱۱) و Wnt (۱۲) موثر می‌باشند.

انواع سلول‌های بنیادی بالغین

سلول‌های بنیادی مغز استخوان: مغز استخوان منبع اصلی سلول‌های بنیادی بالغین می باشد و در مغز استخوان دو نوع سلول بنیادی وجود دارد .(۱): **سلول‌های بنیادی خون ساز مغز استخوان:** این سلول-های بنیادی سلول‌های پیش ساز اولیه بوده و تمام سلول‌های خونی رده میلوئیدی (منوسیت‌ها،ماکروفاژ، نوتروفیل، بازوفیل، ائوزینوفیل، اریتروسیت، مگاکاریوسیت‌ها و پلاکت) و رده لنفوئیدی (لنفوسیتT) ، سلول-های کشنده طبیعی و برخی از سلول لنفوسیت Bدندرتیک تمایز می‌یابند و حتی قادر هستند مغز استخوان را بعد از خالی شدن از بیماری یا رادیوتراپی ایجاد نمایند. (۲): **سلول‌های مزانشیمال مغز استخوان:** سلول‌های مزانشیمال مغز استخوان از سلول‌های خون‌ساز متفاوت می باشند. این سلول‌ها فاقد مارکر CD45هستند. سلول‌های مزانشیمال بالغ مغز استخوان یک جمعیت سلولی مخلوط بوده و توانایی خون‌سازی و تمایز به سلول‌های غیر خون‌ساز مانند سلول‌های آندوتلیال،استخوان، عضله و عصب را دارا می باشند.



سلول‌های بنیادی عصبی: سلول‌های غیر تمایز یافته هستند که از سلول‌زایی بنیادی جنینی حاصل می‌گردند و مسئول عصب هستند و دارای توانایی تکثیر و تمایز به سلول‌های تخصصی نرون، آستروسیت و الیگودندروسیت در سیستم عصبی مرکزی می‌باشند. بطوریکه این‌ها تحت اثر فاکتور رشد مشتق از پالکت به نورون سلول تمایز می‌یابند. در حالیکه در اثر هورمون تیروئیدی T3به آستروسیت و الیگودندروسیت در سیستم عصبی مرکزی تمایز می‌یابند. سلول-های بنیادی عصب در آزمایشگاه قابل کشت می‌باشند و از آن‌ها می‌توان جهت تولید سایر سلول‌ها برای موارد درمانی استفاده نمود.

سلول‌های بنیادی بالغین مشتق از بافت چربی: این سلول‌ها از بافت چربی جدا می-گردند و در آزمایشگاه قابل تمایز به استخوان، مفصل، چربی، عضله و حتی عصب می‌باشند. قبال تصور می‌شد که سلولهای بنیادی چربی قهوه‌ای در افراد بالغ وجود دارند. در کودکان تعداد زیادی سلول‌های چربی قهوه که از نظر متابولیکی بسیار فعال هستند، وجود دارد به همین علت کودکان با خوردن مقادیر زیادی غذا دچار اضافه وزن نمی‌شوند. بالغین معمولا مقادیر زیادی چربی سفید در بدنشان وجود دارد که محل تجمع و ذخیره چربی، ایجاد اضافه وزن و نهایتا بیماری‌های شود. با افزایش سن مقدار سلول چربی سفیدقلبی عروقی افزایش می‌یابد و سلول‌های چربی قهوه‌ای کم می‌شوند. این افزایش با خطر ابتلا به دیابت و کلسترول زیاد خون همراه است . از وزن فرد کاسته می‌شود زیرا این سلول‌ها دارای سوخت و ساز هستند. دانشمندان توانستند سلول‌های بنیادی چربی ساله از عمق ۲۸ تا ۸۴ سلول قهوه‌ای را از قفسه سینه انسان‌های بالغ استخراج کنند. سلول-های بنیادی را استخراج کرده در محیط آزمایشگاه کشت دادند و بعد از رشد آن‌ها را به مدل‌های pre- human پیوند زدند. نتیجه این پیوند تاثیر مثبتی بر مقدار قند خون این مدل ها داشت.

ج- سلول‌های بنیادی بند ناف خون

بند ناف خونی است که پس از تولد در بند ناف و جفت وجود دارد. این خون یکی از مهمترین منابع سلول‌های بنیادی غیرجنینی می‌باشد و دارای‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی سلول مزانشیمی می‌باشد. سلول‌های بنیادی خون‌ساز بند ناف‌ها می‌تواند موجب تولید گلبول‌های‌قرمز و سلول ها در درمان لوسمی، آنمی و بیماری‌های خود ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. گروه دوم سلول‌های بنیادی مزانشیمی به آسانی با هزینه کم و روش غیر تهاجمی نسبت به جداسازی آن‌ها از مغز استخوان جدا می‌شوند این سلول ها نسبت به سلول‌های بنیادی جنینی و بالغین مزایایی دارند. یکی این که استفاده از اینها مشکلات اخلاقی خاصی ندارد و همچنین کمتر ایمنوژنیک بوده و لنفوسیت-ها را کمتر تحریک می‌کنند. و احتمال رد پیوندها کمتر است و عفونت بعد از پیوند نسبت به منابع دیگر کمتر می‌باشد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی‌ها چسبیده هستند که توانایی تمایزشبیه فیبروبالست چند ظرفیتی داشته و می‌توانند به رده‌های سلولی مختلف مانند آدیپوسیت، استئوسیت، کندروسیت، هپاتوسیت،آستروسیت و میوسیت تمایز یابند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی انتقال بند ناف خون انسان در مدل‌های حیوانی دارای آسیب نخاعی بصورت معنی دار عملکرد نرولوژیک را بهبود داده است. در نتیجه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف مناسب جهت استفاده درمانی مختلف می‌باشند.

د-سلول‌های بنیادی سرطان

سلول‌های سرطانی هستند که در تومورها و یا سرطان‌های خون یافت می‌شوند که ویژگی‌های مربوط به سلول های بنیادی عادی را دارند، به ویژه توانایی تبدیل شدن به همه انواع سلول‌هایی که در میزبان یافت می‌شوند. سلول‌های بنیادی سرطانی، تومورزا (تومورژنی) هستند ممکن است سلول‌های بنیادی سرطان از طریق فرآیند خود تجدیدپذیری و تمایز به چندین نوع سلول، تولید تومور کنند. چنین سلول‌هایی در تومور بصورت جمعیتی مجزا باقی می‌مانند و سبب عود کردن و متاستاز و ایجاد تومور جدید می‌شوند. بنابراین تحقیقات ویژه‌ای که سلول‌های بنیادی پیشرفت درمان سرطانی را هدف قرار دهد امید بهبود بیماران مبتال به سرطان و کیفیت زندگی آن‌ها به ویژه برای کسانی که با متاستاز سرطان رو به رو هستند را بیشتر می-کند.

کارآمدی و موفقیت درمان سرطان در مرحله اول با میزان بریدن توده تومور سنجیده می‌شود اما سلول بنیادی سرطان می‌توانند بخش خیلی کوچکی از بقایای تومور را تشکیل دهند و با فعالیت خود تومور جدیدی بسازند. روش‌های متداول شیمی درمانی سلول‌های تمایز یافته یا در حال تمایز را که قسمت عمده توده تومور را شکل می‌دهند، هدف قرار می‌دهند اما باید توجه داشت که این سلول‌ها تنها حجم تومور را می‌سازند و قادر به تولید سلول‌های جدید نیستند و در پیشرفت بیماری و رشد تومور نقشی ندارند در حالیکه سلول‌های بنیادی سرطانی که سرطان و رشد تومورا سبب می‌شوند، دست نخورده و دور از چشم باقیمانده و باعث عود کردن بیماری می‌شوند. درمان‌های معمول برای سرطان، جراحی و شیمی درمانی است.جراحی جهت برداشتن هر مقدار از سلول‌های سرطانیکه ممکن است و شیمی درمانی و پرتو درمانی برای ازبین بردن هر سلول سرطانی که در بدن باقی مانده است. برخی محققان شواهدی را کشف کرده اند که نشانمی دهد برخی سلول‌های بنیادی سرطانی از جمله در سرطان سینه، پس از پرتو درمانی، آسیب وارد آمده را در مقایسه با سایر انواع سلول‌های سرطانی، DNA راحت تر ترمیم می‌کنند. محققان نتایج مشابهی را در سرطان سر و گردن انسان نیز مشاهده کرده‌اند.

تبدیل سلول‌های معمولی به سلول‌های بنیادی جنینی

دسته‌ای از ژن‌ها وجود دارند که می‌توانند سلول‌های معمولی را به سلول‌های بنیادی تحریک شده چند پتانسیلی یا سلول‌های Ips (induced pluripotent stem) تبدیل کنند. این سلول‌ها مثل سلول‌های بنیادی جنینی هستند و همانند آن‌ها عمل می‌کنند. محققان برای انتقال این ژن‌ها به سلول‌ها از روش رترو ویروس‌ها استفاده می‌کنند. در این روش چهار ژن سوار بر یک ویروس به سلول تزریق می‌شود که باعث فعال یا غیرفعال شدن برخی ژن‌های دیگر سلول‌ها شده و موجب برگشت به حالت اولیه یعنی بنیادی-جنینی می‌شود. آن رترو ویروس‌ها می‌توانند ماده ژنتیک خود را وارد ژنوم سلول‌هایی کنند که وارد آن‌ها شده است. این کار می تواند خطرناک باشد و باعث بروز تومور شود و یا عوارض دیگری نیز داشته باشد. برای رفع این مشکل از آدنو ویروس‌ها استفاده می‌شود. این ویروس‌ها پروتئین را به درون سلول منتقل می‌کنند اما هرگز DNAخود را با سلول‌ها تلفیق نمی‌کنند. همزمان با تقسیم‌ها این ویروس‌ها را رقیق می‌کنند تا سلول ناپدید شوند اما تغییرات ژنتیکی باقی می-ماند.

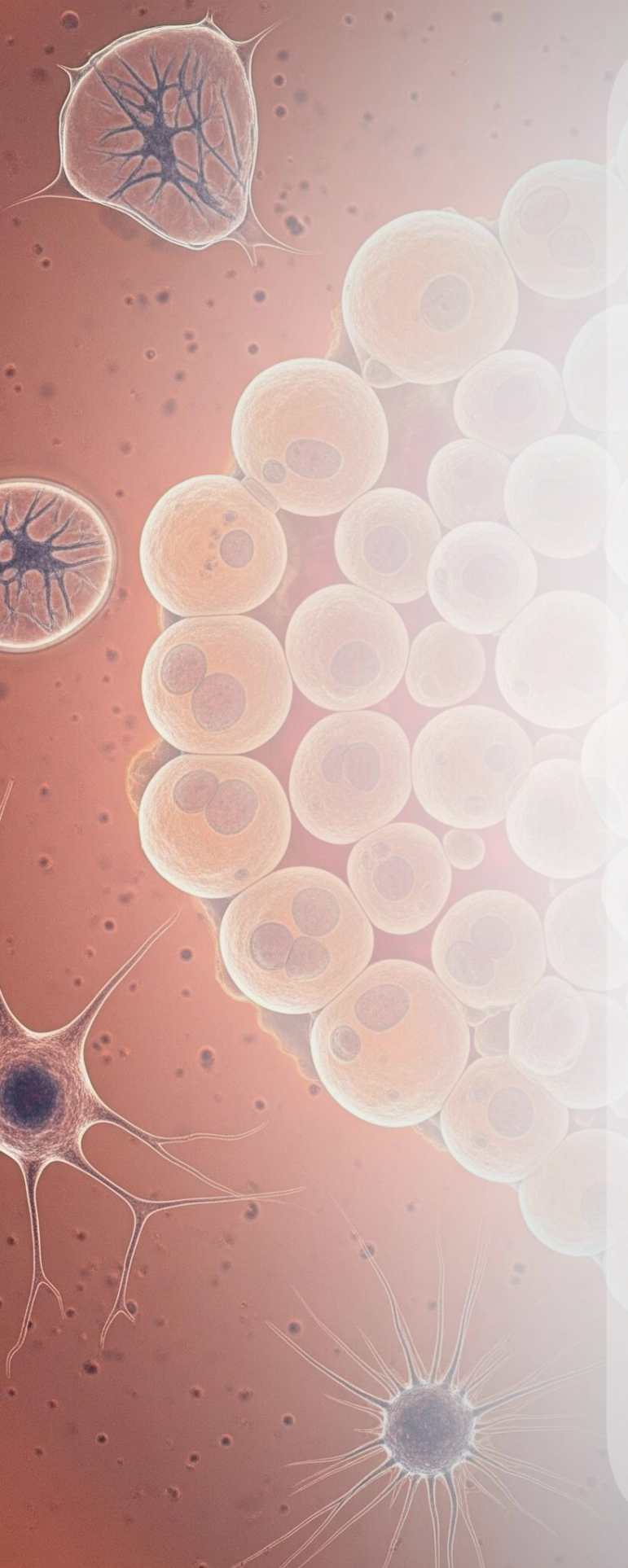
اغلب سلول‌های ipsزود پیر می‌شوند، تقسیم آن‌ها متوقف شده و می‌میرند، فرآیندی که به فرآیند سالخوردگی موسوم است اما با افزودن ویتامین C به کشت‌های سلولی می‌توان فرآیند سالخوردگی را به تاخیر انداخت و به این ترتیب امکان برنامه-ریزی مجدد سلولی را به شیوه‌ای موثرتر فراهم ساخت. خواص آنتی اکسیدانی قوی ویتامینC می‌تواند دلیل کمک به برنامه ریزی مجدد سلولی باشد.

تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی در آزمایشگاه

جهت کشت سلول‌های بنیادی یاخته‌های درونی بالستوسیت جنین (۳تا۵ روزه) را به یک ظرف کشت آزمایشگاهی پالستیکی که شامل یک بستر تغذیه ای به نام محیط کشت می‌باشد منتقل می‌کنند. تقسیم و ازدیاد سلول‌ها بر روی این سطح انجام می‌گیرد. سطح داخلی این ظرف به وسیله سلول‌های پوست جنین موش پوشیده شده است. این سلول‌ها قادر به تقسیم شدن نیستند. به این لایه پوشاننده سلولی در اصطلاح feeder layerگفته می‌شود. یک سطح طبیعی به جهت چسبیدن سلول‌های درونی بالستوسیت (inner cell mass) و عدم جدا شدنشان می-باشد. در واقع این عمل به منظور حمایت‌های فیزیکی از سلول‌ها صورت می‌گیرد. در ضمن سلول این فاکتورهای رشد را به داخل محیط کشت رها می‌کنند. اخیرا دانشمندان راه‌های جدیدی را به منظور کشت سلول‌های بنیادی جنین بدون استفاده از feeder layer فراهم کرده‌اند. این روش بعنوان نقطه عطفی در فرآیندکشت سلولی به حساب می‌آید زیرا ریسک انتقال برخی مواد مضر و آسیب رسان از سلول‌های موشی به سلول‌های انسانی را به حداقل برساند .پس از چند روز سلول‌های کشت داده شده شروع به رشد و تقسیم شدن در این محیط می‌کنند. هنگامیکه این عمل انجام گرفت سلول‌های کشت داده شده که الان زیاد شده‌اند را از این محیط برداشته و به محیط‌های تازه کشت منتقل می‌کنند. پروسه کشت مجدد سلول‌ها بارها و بارها برای چندین مرتبه و به مدت چندین ماه تکرار می‌شود. در حدود۶ ماه از حدود ۳۰ سلول اولیه که در غالب cell mass inner استفاده شد میلیون‌ها سلول بنیادی جنینی حاصل می‌شوند به شرطی که در حال کشت تمایز نیافته باشند. مشکل اصلی دشواری کشت و

تولید سلول‌های بنیادی جنینی انسانی بدون آلوده سازی است چرا که این سلول‌ها با کمک پروتئین‌های حیوانی کشت می‌شوند.

روش دیگر کشت سلول‌های بنیادی بر روی دیگر سلول‌های انسانی است اما این کار نیز موجب تولید هزاران پروتئین کنترل نشده می‌شود و نتایج تحقیق را نامطمئن می‌کند. اما گروهی از دانشمندان این سلول‌ها را بر روی چارچوبی از یک پروتئین انسانی موسوم به Laminin-511 کشت دادند. این نخستین بار بود که سلول-های بنیادی- جنینی انسان در محیطی که از نظرشیمیایی کاملا مشخص و تعریف شده است کشت شد. علاوه بر کشت سلول‌های بنیادی در آزمایشگاه می‌توان این سلول‌ها را در بدن نیز کشت داد برای این کار می‌توان از ماده‌ای موسوم آلژینات استفاده کرد. این ماده کربوهیدرات پیچیده‌ای است که بطور طبیعی در جلبک قهوه‌ای یافت می‌شود و ژل آن در ترکیب با کلسیم به یک ساختار مشبک انعطاف ناپذیر و سه بعدی تبدیل می‌شود که می‌توان در آینده از این ساختارها برای آزاد سازی مستقیم سلول‌های بنیادی در بافت‌های آسیب دیده بدن استفاده کرد.



انواع درمان‌ها با استفاده از سلول‌های بنیادی

تصور بر این است که اگر سلول‌های تخصص یافته‌های انسان آسیب سخت ببینند نمی-توان آن‌ها را با سلول‌های بنیادی سالم جایگزین کرد ولی با استفاده از سلول می-توان سلول‌های تخصص یافته سالم تهیه نمود و این سلول‌ها را جایگزین سلول‌های آسیب دیده نمود. استفاده از سلول‌های بنیادی بصورت‌های ذیل صورت می‌گیرد:

سلول‌های بنیادی آلوژنیک: در این حالت سلول‌های بنیادی از فرد دیگری تهیه می-شود. این چنین سلول‌ها معمولا برای گیرنده بیگانه بوده و احتمال دارد گیرنده علیه آن‌ها پاسخ ایمنولوژیک دهد.

سلول‌های بنیادی سینژنیک: در این حالت سلول‌های بنیادی از یک فردی به فرد دیگری که از نظر ژنتیکی با او یکسان است پیوند زده می‌شود.

سلول‌های بنیادی اتولوگ: در این حالت از سلول‌های بنیادی خود فرد استفاده می‌شود. برای مثال از مغز استخوان فرد سلول‌های بنیادی تهیه می‌گردد و بعد از آماده سازی به خود فرد تزریق می شود.

سلول‌های بنیادی خون بند ناف: اگر از سلول‌های خون بند ناف ذخیره شده خود فرد استفاده شود جواب دهی خیلی خوب خواهد بود ولی چون سلول‌های بند ناف کمتر ایمنولوژیک هستند و تحریک لنفوسیت‌ها کمتر می‌باشد لذا از روش‌های مناسب جهت استفاده از سلول‌های بنیادی می‌باشد.

کاربردسلول‌های بنیادی

درمان دیابت: در موش‌ها پیوند سلول‌های بنیادی تولید انسولین را در بدن احیا و دیابت را در این جانوران درمان نمود. بطوریکه پس از پیوند سلول‌های بنیادی به موش مبتلا به دیابت، آن‌ها شروع به تولید انسولین کردند و سه تا چهار ماه بعد زمانیکه به این موش‌ها مقدار زیادی قند داده شد توانستند میزان قند خون را متعادل نگه دارند. احتمال این درمان در انسان امکانپذیراست به این صورت که سلول‌های بنیادی را پس ازتمایز به سلول‌های تولید کننده انسولین به پانکراس پیوند زدند به این امید که دربدن تولید انسولین امکانپذیر شود.

ایجاد پلاکت‌های خون: دانشمندان با کشت سلول‌های بنیادی جنینی بر روی شیشه توانستند این سلول‌ها را به مگاکاریوسیت ها تمایز دهند و از آن‌ها پلاکت تولید نمایند بهطوری که پلاکت‌های تهیه شده در آزمایشگاه همانند پلاکت‌های طبیعی عمل می‌کردند.

درمان ضایعات نخاعی: محققین توانسته‌اند سلول‌های بنیادی انسان را به قسمت آسیب دیده نخاع موش تزریق نمایند بطوریکه سلول‌های بنیادی نرونی تمایز یافته رشد کرده و با تولید فاکتورهای رشد توانستند بافت‌های آسیب دیده در اطراف خود را جهت رشد تحریک کنند.

رشد دندان‌ها: دانشمندان با ترکیب سلول-های بنیادین توانستند مشابه دندان‌های طبیعی با توانایی احساس دندان درد، حساسیت و قابلیت جویدن در آزمایشگاه کشت دهند. بدین صورت که دو نوع از سلول‌های بنیادینی که از تمامی عوامل ساخت دندان‌ها برخوردار بودند با یکدیگر ترکیب کرده و در آزمایشگاه در حضورترکیباتی از مواد شیمیایی و ویتامین‌ها کشت دادند. بطوریکه پس از گذشت پنج روز ریشه کوچک دندان شکل گرفت. این ریشه را در محفظه‌ای درون دندان رشد کرد در ۶۰ موش قرار دادند. پس از قرار دادن دندان درون بدن موش امکان دسترسی به مواد شیمیایی و دیگر عوامل مورد نیاز رشد را داشت. پس از رشدکامل، دندان از محل خود خارج و به آرواره موش پیوند زده شد. پس از گذشت آرواره پیوند خورد بطوریکه از تمامی بخش-های طبیعی دندان از قبیل مینا، تاج وریشه برخوردار بوده واز طریق رشته‌های اتصال، خود را بر روی آرواره ثابت کرده بود.

درمان بیماری‌های قلبی : بیماری‌های اسکمیک قلبی ناشی از انسداد عروق، یکی از علل اصلی مرگ و میر در بسیاری از کشورهای غربی است. بعد از حمله قلبی به جهت کمبود اکسیژن و مواد غذایی برخی سلول‌های قلب می‌میرند. مطالعات پتانسیل سلول‌های بنیادی را در ترمیم بافت آسیب دیده قلبی بعد از یک حمله قلبی ثابت کرده است اما باوجود سلول‌های کاندید بی شمار در ترمیم قلب، هیچ کدام انتخاب قطعی و بدیهی نمی‌باشند زیرا چندین نوع سلول برای بازسازی هم ماهیچه‌های قلب و هم عروق آن موردنیاز است .گذشته از انتخاب منبع سلولی مناسب برای بازسازی بافت، بهترین راه برای انتقال سلول‌های بنیادی نیزجای بحث دارد زیرا انتقال و تزریق داخل وریدی می‌تواند ناکارآمد و مضر باشد در حالیکه سلول‌های بنیادی جنینی به علت توانایی خود در تبدیل به انواع سلول‌های بدن، پتانسیل مناسبی برای ترمیم قلبی دارد.

تست‌های دارویی: سلول‌های بنیادی قادر به تکثیر زیاد می‌باشند. لذاسلول‌های مناسب جهت بررسی اثرات داروهای تازه ساخته شده می‌باشند.

درمان آرتروز: آرتروز یکی از بیماری‌های شایع در ارتوپدی است که علت اصلی آن تخریب بافت مفصلی به دلیل فشارهای واردشده و یا تروما در ناحیه مفصل است. سلول‌های بنیادی‌های غضروفی مزانشیمی با دو ویژگی توانایی تمایز به سلول و تعدیل پاسخ‌های ایمنی می‌تواند به بهبود عالی این بیماران کمک نماید. ابتدا آسپیراسیون مغز استخوان صورت گرفته و سپس سلول‌های بنیادی مزانشیمی جداسازی وکشت شدند. در نهایت سلول‌ها جمع آوری و در مفصل بیمار تزریق شدند. نتایج نشان داد که این روش هیچ عارضه خاصی برای بیمار نداشته و بطور موثری باعث ترمیم بافت غضروفی در بیماران می‌گردد.

مشکلات استفاده از سلول‌های بنیادی

موانع متعدد جهت استفاده از سلول‌های بنیادی جهت درمان وجود دارد به این صورت که تشخیص و شناسایی سلول‌های بنیادی خصوصا سلول‌های بنیادی بالغ بسیارسخت می باشد چون فاقد مارکرهای اختصاصی می باشد .پاسخ ایمنی بر ضد سلول‌های بنیادی می‌تواند سودمندیآن را کاهش دهد و همچنین استفاده از این سلول‌ها احتمال دارد موجب عفونت، مسمومیت، ایجاد سرطان،کمبود ایمنی و حتی مرگ گردد. لذا بهتر است در حال حاضر از سلول‌های بنیادی وقتی استفاده شود که راه‌های درمانی روتین از درمان بیماری عاجز بوده باشند و استفاده از سلول‌های بنیادی تنها چاره بوده باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه کشت و تمایز سلول‌های بنیادی آینده درخشانی در درمانهای مختلف خواهد بود بطوریکه در درمان بیماری آینده نه چندان دور بتوان با کشت سلول‌های بنیادی خون ساز در آزمایشگاه در حضور اریتروپوئیتین گلبول قرمز تهیه شود و همچنین بتوان در سرهای طاس باکمک سلول‌های بنیادی موجود در فولیکول مو، مورویاند، افراد کور و دیابتی را درمان کرد و دندان‌های افتاده را جایگزین نمود.

بیوفورتیکیشن به عنوان رویکردی نوین در اصلاح نباتات برای افزایش ارزش غذایی و تحمل تنش‌ها

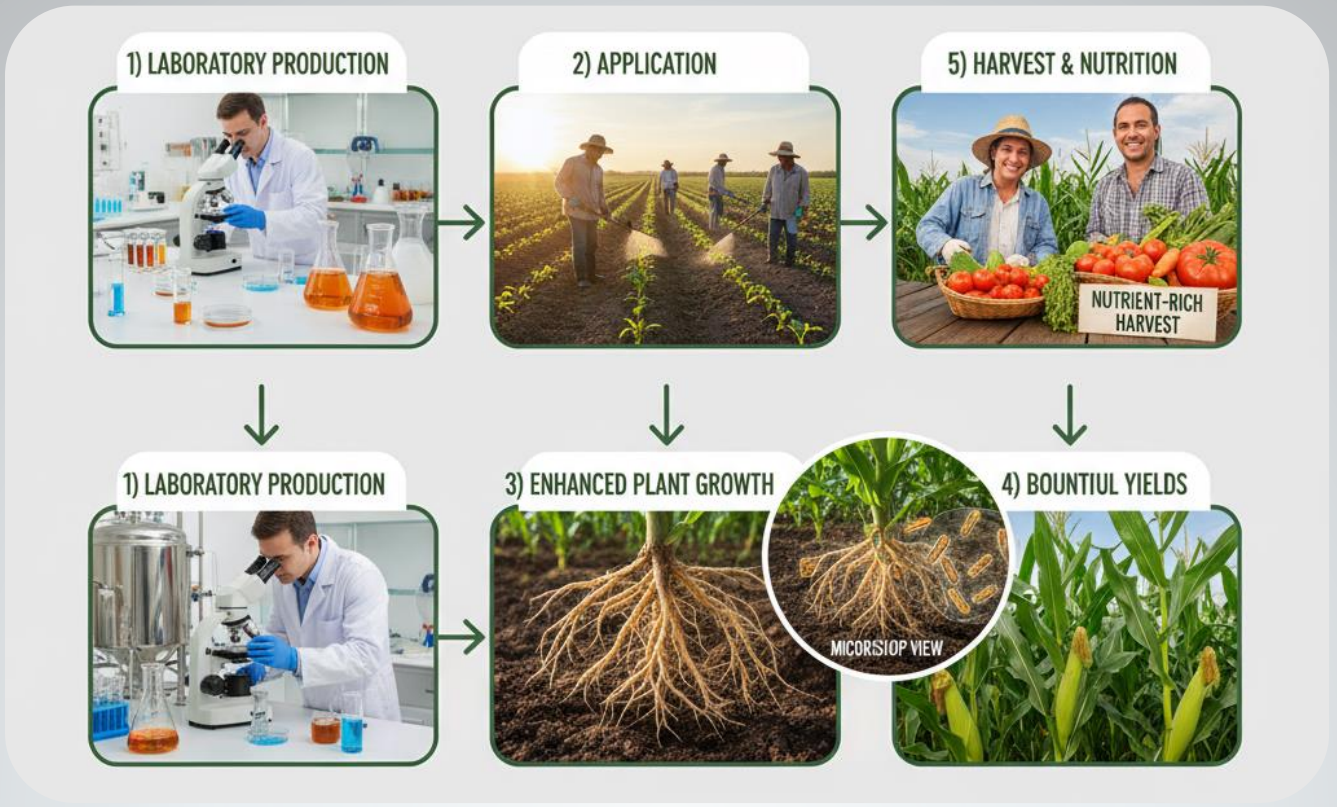
ویدا احمدی [۱]

۱-دانشجوی دکترای ژنتیک و به نژادی گیاهی

چکیده

بیوفورتیکیشن بعنوان یکی از راهکارهای نوین و پایدار در مقابله با سوء تغذیه و کمبود ریزمغذی‌ها در سطح جهان مطرح شده است. این رویکرد که شامل افزایش محتوای مواد مغذی در گیاهان زراعی از طریق اصلاح نباتات متعارف، مهندسی ژنتیک و بهبود عملیات زراعی می‌باشد، در کنار افزایش ارزش تغذیه‌ای محصولات، قابلیت بهبود تحمل به تنش‌های محیطی را نیز دارد. این مقاله مروری به بررسی جدیدترین دستاوردها، چالش‌ها و آینده این فناوری در دنیا می‌پردازد.

کلمات کلیدی: بیوفورتیکیشن، اصلاح نباتات، ارزش غذایی، تحمل تنش، امنیت غذایی



مقدمه

در دنیای امروز که جمعیت بشر به سرعت در حال افزایش است و تغییرات آب و هوایی چالش‌های جدیدی را برای تولید غذا ایجاد کرده، مسئله امنیت غذایی و تغذیه سالم بیش از پیش اهمیت یافته است. بر اساس آمارهای سازمان بهداشت جهانی، بیش از یک سوم جمعیت جهان از کمبود ریزمغذی‌هایی مانند آهن، روی، ویتامین A و سلنیوم رنج می‌برند - پدیده‌ای که به "گرسنگی پنهان" معروف است.

بیوفورتیکیشن، که برای نخستین بار توسط سازمان HarvestPlus در سال ۲۰۰۳ بعنوان یک استراتژی اصلاح نباتات تعریف شد، راهکاری موثر و مقرون به صرفه برای مقابله با این مشکل محسوب می‌شود. این رویکرد نه تنها بر افزایش محتوای مواد مغذی در محصولات اساسی متمرکز است، بلکه امکان بهبود تحمل گیاهان نسبت به تنش‌های زیستی و غیرزیستی را نیز فراهم می‌آورد.

تعریف و مفاهیم کلیدی

بیوفورتیکیشن فرآیندی است که در آن تراکم مواد مغذی در محصولات غذایی از طریق اصلاح نباتات متعارف، بهبود عملیات زراعی و/یا بیوتکنولوژی مدرن افزایش می‌یابد، بدون اینکه ویژگی‌هایی که برای مصرف‌کنندگان یا کشاورزان مطلوب است، تضعیف شود.

بیوفورتیکیشن زراعی Agronomic Biofortification : استفاده از کودهای حاوی ریزمغذی‌ها برای افزایش جذب و انباشت آن‌ها در بافت‌های گیاهی

بیوفورتیکیشن ژنتیکی Genetic Biofortification : استفاده از روش‌های اصلاح نباتات متعارف برای تولید ارقام با محتوای بالای ریزمغذی‌ها

بیوفورتیکیشن ترانسژنیک Transgenic Biofortification : کاربرد مهندسی ژنتیک و تکنولوژی‌های نوین مانند CRISPR/Cas9 برای افزایش محتوای مواد مغذی

روش‌های نوین بیوفورتیکیشن

مهندسی متابولیک و ژنوم ادیتینگ

پیشرفت‌های اخیر در زمینه مهندسی متابولیک امکان بهبود چندگانه ویژگی‌های تغذیه‌ای را فراهم کرده است. تکنیک " gene stacking"که ترکیب منطقی از اصلاح نباتات متعارف و مهندسی متابولیک است، قدرت این رویکرد را نشان داده است.

روش‌های نوین شامل:

- CRISPR/Cas9 Enhancer Knock-in درج توالی‌های تقویت‌کننده بزرگ (تا ۲,۰۴۹ جفت باز) در نواحی پروموتر ژن‌های بومی برای فعالسازی رونویسی قوی

Multi-gene Activation -فعالسازی همزمان چندین ژن بیوسنتتیک از طریق انتقال همزمان پلاسمیدهای مختلف CRISPR/Cas9

Marker-Assisted Selection -توسعه نشانگرهای مولکولی مانند InDel markers برای تولید ارقام با محتوای بالای آهن

بیوتکنولوژی سنتتیک گیاهی

بیولوژی سنتتیک گیاهی رویکردی نوآورانه است که امکان طراحی و ساخت مسیرهای بیوشیمیایی جدید را برای تولید مواد مغذی در گیاهان فراهم می‌کند. این روش شامل:

- طراحی مدارهای ژنی برای تنظیم بیان ژن‌ها
- بهینه‌سازی مسیرهای متابولیک برای حداکثر تولید مواد مغذی

ایجاد سیستم‌های تنظیمی پیچیده برای کنترل زمانی و مکانی بیان ژن‌ها

بیوفورتیکیشن و تحمل تنش

- **تنش‌های محیطی و چالش‌های آب و هوایی**

تغییرات اقلیمی و افزایش فراوانی و شدت تنش‌های غیرزیستی مانند خشکسالی، گرمازدگی، سرمازدگی و شوری، تولید محصولات زراعی را تحت تأثیر منفی قرار داده است. بیوفورتیکیشن می‌تواند نقش مهمی در توسعه ارقامی ایفا کند که علاوه بر داشتن ارزش تغذیه‌ای بالا، تحمل بیشتری نسبت به این تنش‌ها دارند.

مکانیسم‌های مشترک

تحقیقات نشان داده که بسیاری از مسیرهای بیوشیمیایی دخیل در بیوفورتیکیشن با مکانیسم‌های دفاع در برابر تنش همپوشانی دارند:

- آنتی‌اکسیدان‌ها: کاروتنوئیدها، ویتامین C و E که نقش مهمی در بیوفورتیکیشن دارند، همزمان بعنوان محافظ در برابر تنش اکسیداتیو عمل می‌کنند

-ریزمغذی‌ها: عناصری مانند روی و آهن نقش کلیدی در آنزیم‌های دفاع در برابر تنش ایفا می‌کنند

- پروتئین‌ها: افزایش محتوای پروتئین می‌تواند پایداری غشاء و تحمل تنش را بهبود بخشد.

نوآوری‌های اخیر در تحمل تنش

سیستم ریشه و تحمل خشکسالی: معماری سیستم ریشه به عنوان هدف اصلی برای اصلاح گیاهانی که قادر به استفاده مؤثر از منابع موجود و مقاومت در برابر تنش خشکسالی هستند، شناخته شده است.

تحمل تنش‌های ترکیبی: گیاهان در طبیعت اغلب با چندین تنش همزمان مواجه می‌شوند. رویکردهای جدید بر توسعه ارقامی متمرکز هستند که قادر به تحمل تنش‌های ترکیبی باشند.

چالش‌ها و محدودیت‌ها

چالش‌های فنی

- پیچیدگی مسیرهای بیوشیمیایی: تنظیم همزمان چندین ژن و مسیر متابولیک
- تداخل با عملکرد: حفظ تعادل بین افزایش مواد مغذی و حفظ عملکرد و کیفیت
- پایداری محتوای مواد مغذی: تأثیر شرایط محیطی بر بیان ژن‌ها

چالش‌های اجتماعی و اقتصادی

- پذیرش مصرف‌کننده: تغییر رنگ، طعم یا بافت محصولات
- دسترسی کشاورزان: توزیع بذر و آموزش کشاورزان
- سیاست‌های دولتی: حمایت از تحقیق و توسعه و تنظیم مقررات

آینده و چشم‌انداز

فناوری‌های نوظهور

هوش مصنوعی و یادگیری ماشین:

- پیش‌بینی عملکرد ژنوتیپ‌ها در شرایط مختلف
- بهینه‌سازی برنامه‌های اصلاحی
- شناسایی ترکیبات ژنی مطلوب

ژنومیک پیشرفته:

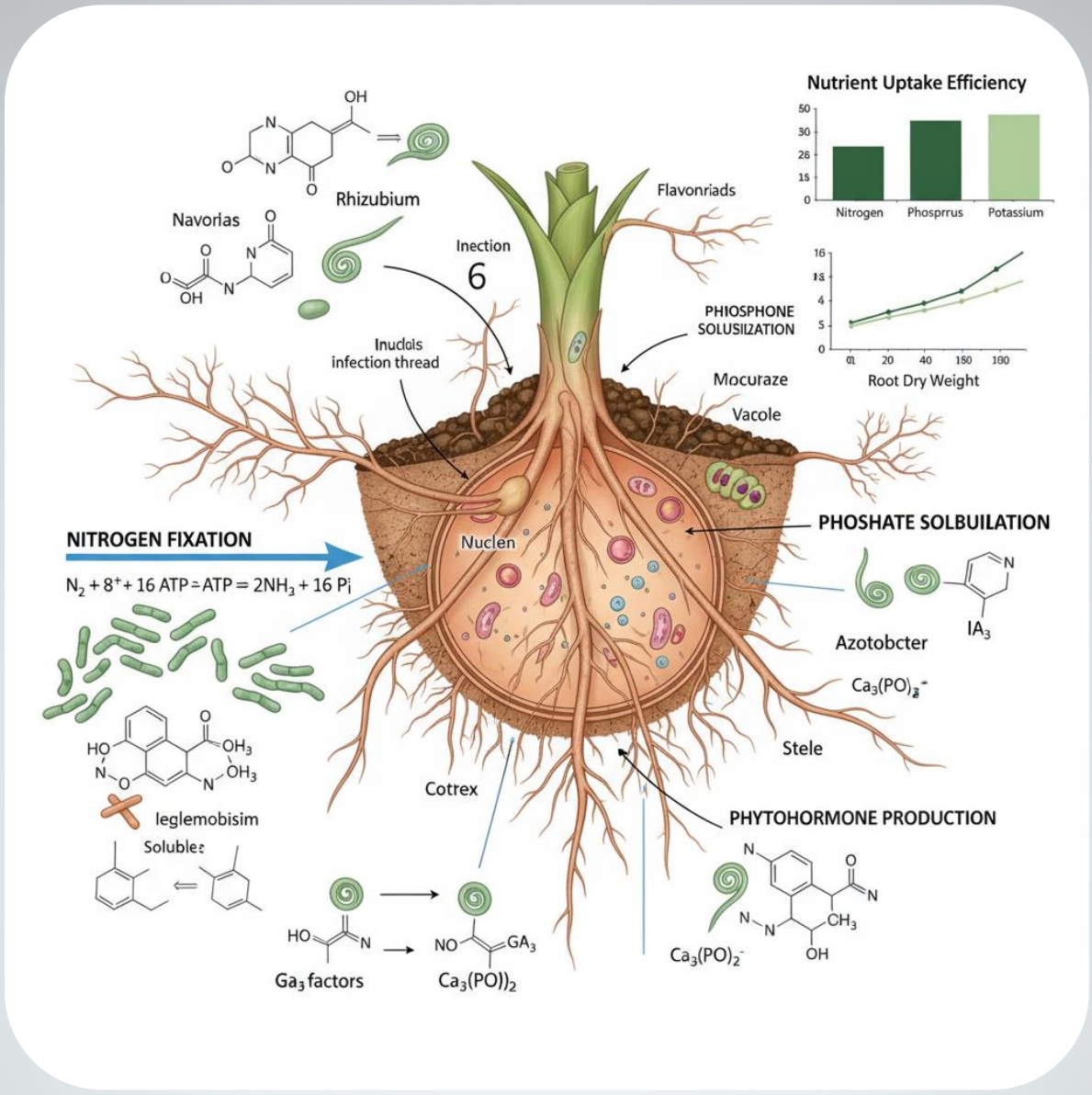
- Speed Breeding -برای تسریع برنامه‌های اصلاحی
- تحلیل‌های ژنوم وسیع (GWAS)- برای شناسایی ژن‌های مؤثر
- Genomic Selection -برای انتخاب دقیق والدین

تا سال ۲۰۳۰، اهداف کلیدی بیوفورتیکیشن شامل:

- گسترش محصولات بیوفورتیفایه به ۱ میلیارد نفر
- توسعه ارقام تحمل‌کننده تنش‌های اقلیمی
- کاهش ۴۰ درصدی کمبود ریزمغذی‌ها در مناطق هدف

جدول خلاصه مهم‌ترین دستاوردهای بیوفورتیکیشن (۲۰۲۳-۲۰۲۵)

کشور	محصول	روش	نتیجه کلیدی	تاثیر	سال
فیلیپین	برنج طلایی	مهندسی ژنتیک	بتاکاروتن 23 µg/g	کاهش 60% نابینایی کودکان	2021-2024
چین	برنج غنی از روی	CRISPR/Cas9	روی + 35 mg/kg بیودسترسی بهتر	انقلابی در ژنوم ادیتینگ	2024
آفریقای جنوبی	ذرت نارنجی	اصلاح متعارف	کاروتنوئید 15 µg/g	پوشش 5 میلیون کشاورز	2023-2024
هند	گندم غنی از روی	QTL mapping	روی 45 mg/kg	کاهش 40% کمبود روی	2023-2024
برزیل	لوبیا آهن‌دار	Bio-breeding	آهن 94 mg/kg	درمان آنمی در 2 میلیون نفر	2023
ژاپن	گوجه گابا	Genome editing	برابر افزایش 15 GABA	اولین محصول ژنوم ادیت تجاری	2023
استرالیا	گندم آهن‌دار	Gene stacking	آهن + 65 mg/kg تحمل گرما	مقاوم به تغییرات اقلیمی	2024
کانادا	کلزا DHA	Metabolic engineering	25% DHA+EPA	جایگزین روغن ماهی	2023
اوگاندا	موز ویتامین A	Transgenic	کاروتنوئید 40 µg/g	نجات 250,000 کودک از نقص ویتامین	2024
بنگلادش	گندم تحمل‌کننده شوری	MAS + Biofortification	روی + 40 mg/kg مقاومت شوری	کشت در مناطق ساحلی	2024



نتیجه‌گیری

بیوفورتیکیشن بعنوان یکی از مؤثرترین و پایدارترین راهکارها برای مقابله با سوء تغذیه و کمبود ریزمغذی‌ها در سطح جهان مطرح است. پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌های بیوتکنولوژی، ژنومیک و مهندسی متابولیک امکان توسعه محصولاتی را فراهم کرده که علاوه بر ارزش تغذیه‌ای بالا، تحمل مناسبی نسبت به تنش‌های محیطی دارند. موفقیت این رویکرد نیازمند همکاری میان‌رشته‌ای محققان، حمایت دولت‌ها، مشارکت بخش خصوصی و پذیرش جامعه است. با توجه به چالش‌های پیش رو مانند تغییرات اقلیمی و افزایش جمعیت جهان، بیوفورتیکیشن نقش کلیدی در تأمین امنیت غذایی و تغذیه سالم برای نسل‌های آتی خواهد داشت. سرمایه‌گذاری مستمر در تحقیق و توسعه، بهبود زیرساخت‌های توزیع و آموزش کشاورزان، از جمله عوامل کلیدی برای تحقق کامل پتانسیل این فناوری نویدبخش محسوب می‌شوند.

کاربردهای میکروارگانیسم‌ها در داروسازی و پزشکی

ویدا آقاعلیزاده[۱]

۱-دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی-مولکولی

چکیده

میکروارگانیسم‌ها،که شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و آغازیان هستند، نقش اساسی در داروسازی پزشکی ایفا می‌کنند. این بررسی به تفسیر نقش‌های کلیدی آن‌ها از جمله تولید آنتی‌بیوتیک‌ها، واکسن‌ها و کاربردهای بیوتکنولوژیکی در تشخیص و درمان بیماری‌ها می‌پردازد. همچنین، به مزایا، چالش‌ها و آینده پژوهی کاربرد این موجودات در حوزه سلامت پرداخته شده است.

واژگان کلیدی: میکروارگانیسم‌ها، داروسازی، پزشکی، بیوتکنولوژی، درمان.

مقدمه

میکروارگانیسم‌ها،از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و آغازیان، در طول تاریخ بشریت نقش مهمی در سلامت و بیماری‌ها ایفا کرده است.در قرن بیستم با کشف آنتی‌بیوتیک‌ها مانند پنی سیلین، انقلابی در درمان بیماری‌های عفونی ایجاد شد که مبنای آن بهره‌گیری از محصولات متابولیکی میکروب‌ها بود. امروزه، با پیشرفت‌های علمی در زمینه بیوتکنولوژی و میکروبیولوژی، کاربردهای گسترده‌تری برای این موجودات در حوزه داروسازی و پزشکی تعریف شده است.در این مقاله به بررسی نقش‌های مختلف میکروارگانیسم‌ها در تولید داروها، واکسن‌ها، آنزیم های درمانی و سایر محصولات پزشکی پرداخته می‌شود.

تولید واکسن گیاهی،گزینه ای مقرون به صرفه برای همه گیری جهانی

امروزه تولید واکسن به نوبه‌ای خود هزینه هنگفت،زمان طولانی و رعایت نکات ریز و ایمنی برای فرایندهای خالص‌سازی را دارا می‌باشد. تولید واکسن‌های گیاهی علیه ویروس زئونوز،مانند کرونا، آنفولانزای پرندگان، زیکا، تب دنگ، و ویروس ایدز هستند. می‌تواند راهکار قابل توجه باشد.این بهینه‌سازی نه تنها باعث می‌شود شرایط همه‌گیری را کنترل کرد، برای استفاده گسترده در انسان، حیوانات و حتی در مناطق محروم بدون امکانات،راهکاری اقتصادی را بوجود می‌آورد. با این حال هنوز چالش‌هایی مانند قوانین سخت‌گیرانه GMOو تولید در مقیاس صنعتی وجود دارند.همچنین استفاده از گیاهان تراریخته برای تولید واکسن،تاثیرگذار در جهت مبارزه با بیماری‌های ویروسی میباشد

اتاق‌های تمیز: زیستگاه گونه‌های مقاوم و نادر با کاربردهای زیست‌فناورانه

اتاق‌های تمیز، زیستگاه گونه‌های باکتریایی خاص و مقاوم هستند.گونه‌های جدید شناسایی شده از محیط‌های پاک، با وجود جمعیت اندک و بدون رقابت با باکتری‌های دیگر، ویژگی‌های ژنتیکی قابل توجهی در شرایط سخت(مانند کم‌غذایی و تشعشع) مقاومت نشان می‌دهند و می‌توانند هدف پژوهش‌های آینده برای توسعه زیست‌فناوری باشند. ژن‌های شناسایی شده، دارای مقاومت به وانکومایسین،تتراسایکلین، مواد ضدعفونی‌کننده و گلیکوپپتیدها هستند. مکانیسم مقاومت تشخیص داده شد که رایج‌ترین آن‌ها خروج آنتی‌بیوتیک از سلول(efflux)، تغییر هدف دارو، غیرفعالسازی آنتی‌بیوتیک و محافظت یا جایگزینی هدف دارو بودند.

این محیط‌ها با حذف میکروب‌های غالب و ناپایدار، امکان بقای میکروارگانیسم‌های نادر و مقاوم به تنش‌ها را فراهم می‌کنند. با استفاده از تحلیل KMAP، نشان داده شد که سویه‌های جدید دارای ژن‌هایی برای آنزیم‌هایی مانند پلی‌مرازها و سلولازها هستند که در شرایط سخت مانند دمای بالا و pH قلیایی پایدار و فعال باقی می‌مانند.این آنزیم‌ها،که بعنوان extremozymesشناخته می‌شوند، در صنایع مختلف مانند PCR، صنایع غذایی، نساجی و زیست‌پالایی از اهمیت بالایی برخوردارند. برای تحلیل دقیق‌تر گونه‌های میکروبی از روش‌های میکروسکوپی، فنوتیپی، ژنومی و بیوانفورماتیکی به‌کار گرفته شد. که در صنایع مختلف مانند داروسازی،پزشکی، مواد آرایشی و شوینده‌ها

کاربرد دارد.

کاربرد مهندسی ژنتیک، CRISPR و هوش مصنوعی در تولید داروهای نوین میکروبی

برای اینکه بتوانیم درساخت دارو تسهیل و تسریع داشته باشیم، ادغام فناوری‌های مهندسی میکروبی ضروری است. مهندسی ژنتیک با بهره‌گیری از فناوری‌های DNA نوترکیب و روش‌های زیست‌شناسی مولکولی، امکان اصلاح دقیق ژنوم میکروارگانیسم‌ها را فراهم می‌کند. فناوری CRISPR-CAS9در بهینه‌سازی مسیرهای متابولیکی، افزایش تولید پروتئین‌های درمانی مانند انسولین و فعال‌سازی کلاسترهای بیوسنتزی خاموش برای کشف ترکیبات زیستی جدید مانند آنتی‌بیوتیک‌ها و واکسن‌ها بطور موفقیت‌آمیزی به کار رفته است.-CRISPR Cas9 بعنوان ابزار ویرایش ژنتیکی دقیق و کارآمد تأکید دارد که نقش داروهای نوین ایفا می‌کند. این روش‌ها با تنظیم دقیق بیان ژن‌ها،کشف ترکیبات طبیعی جدید را ممکن می‌سازند.

ادغام حسگرهای شیمیایی با مسیرهای متابولیکی به میکروب‌ها اجازه می‌دهد تا در زمان واقعی تولید ترکیبات را تنظیم و کنترل کنند و این موضوع برای افزایش تولید دارویی با دقت و بهره‌وری بالا حیاتی است. در آنتی‌بیوتیک‌های ادغام AI با فناوری CRISPRموجب افزایش کارآمدی و دقت ویرایش ژن و اصلاح هدفمند سویه‌های میکروبی می‌شود. یادگیری عمیق نیز روند کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، واکسن ها و ترکیبات زیستی فعال را تسریع کرده است. استفاده از طیف‌سنجی رامان و شناسایی تصویر با پشتیبانی هوش مصنوعی نیز دقت تشخیص و شناسایی سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را بهبود بخشیده است. از جمله چالش‌های مهم استفاده از نشانگرهای ژنتیکی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها در مهندسی سویه‌ها و احتمال انتقال افقی ژن‌ها (HGT) نگرانی‌های جدی ایجاد می‌کند،زیرا امکان انتقال مقاومت از میکروب‌های مهندسی شده به باکتری‌های بیماریزا را دارد و همچنین ممکن است کارایی فعلی را کاهش دهد و بحران AMR را تشدید کند و خطر انتقال مقاومت به ارگانیسم‌های غیرهدف را افزایش دهد. برای مقابله با این ریسک‌ها، پژوهشگران، روش‌های مهندسی ژنتیکی بدون نشانگر (marker-free) را پیشنهاد می‌دهند. علاوه بر روش‌های انتخاب، سیستم‌های مهار زیستی(biocontainment) نقش حیاتی در کاهش ریسک مقاومت ضد میکروبی دارند.

نگرانی‌های مرتبط با ایمنی، حریم خصوصی زیستی و پیامدهای اخلاقی مهندسی ژنتیک می‌توانند منجر به مقاومت عمومی و محدودیت‌های قانونی شوند. به همین دلیل، شفافیت در اطلاع‌رسانی، مشارکت ذی‌نفعان مختلف و رعایت اصول اخلاقی از الزامات حیاتی برای پیشبرد این حوزه است. هماهنگی قوانین در سطح بین‌المللی برای تسریع توسعه و به‌کارگیری جهانی داروهای مبتنی بر GEMها بسیار حیاتی است. چارچوب‌های متحد می‌توانند از تکرار کارها جلوگیری کنند، هزینه‌ها را کاهش دهند و زمان لازم برای تأیید را کوتاه کنند که این به نفع نوآوران و بیماران در سراسر جهان خواهد بود. دست یابی به این هدف نیازمند همکاری مستمر،شفافیت و انعطاف‌پذیری در برابر دانش علمی نوظهور و ارزش‌های اجتماعی است.

نقش درمان سلولی مصنوعی در کاهش عوارض ثانویه و مقاومت دارویی در بیماران کووید-۱۹

مزایای درمان سلولی مصنوعی در مقایسه با درمان‌های سیستمیک عبارتند از: نیاز به دوزهای پایین‌تر دارو که عوارض جانبی کمتری دارد، روش‌های غیرتهاجمی‌تر مثل مصرف خوراکی(مثلا برای بیماری‌های دستگاه گوارش)، امکان تولید چند دارو بصورت ترکیبی توسط یک سلول،کاهش هزینه‌ها به دلیل حذف مراحل پیچیده استخراج و فرموله کردن دارو. باز هم چالش‌ها و نگرانی‌هایی درباره‌ی ایمنی و پذیرش عمومی استفاده از موجودات دستکاری ژنتیکی وجود دارد. با این حال استفاده بیش از حد از این داروها می‌تواند باعث مقاومت آنتی‌بیوتیکی شود. عفونت‌های ثانویه باکتریایی در بیماران کووید-۱۹ مخصوصا با باکتری‌های مقاوم مثل *S.aureus* و *A.baumannii* بسیار اهمیت دارد و می‌تواند باعث افزایش مرگ و میر شود. تعامل عفونت ویروسی و باکتریایی خطرناک است و باید مراقبت‌های لازم برای پیشگیری از عفونت‌های ثانویه و همچنین جلوگیری از استفاده بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها انجام شود تا از شیوع مقاومت جلوگیری شود.همچنین تأکید شده که این موضوع باید در مطالعات جدی گرفته شود و بعنوان یکی از عوامل مهم مرگ بیماران کووید-۱۹ در نظر گرفته شود.

مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی بیوتیک-های تولیدی خود

میکروب‌ها آنتی‌بیوتیک‌هایی تولید می‌کنند که می‌توانند به خودشان آسیب بزنند، اما برای حفاظت، مکانیسم‌های مختلفی مثل تغییر گیرنده‌ها، تولید نسخه مقاوم یا دفع دارو دارند. این مکانیسم‌ها بیشتر در باکتری‌های تولیدکننده آنتی‌بیوتیک (مثل آکتی‌نومیست‌ها) مطالعه شده‌اند. مقاومت به معنای بی‌تأثیری کامل نیست؛ تولیدکننده‌ها ممکن است در مراحل اولیه حساس باشند اما با پیشرفت رشد و شرایط محیطی مقاومت‌شان افزایش یابد. آنتی‌بیوتیک‌ها معمولا متابولیت‌های ثانویه هستند و برای رشد معمولی تولیدکننده ضروری نیستند. مشکل مقاومت فقط در داخل سلول و در زمان ساخت آنتی‌بیوتیک نیست، بلکه ممکن است سلول با داروی صادرشده قبلی یا داروی تولیدشده توسط سلول‌های دیگر هم مواجه شود. بنابراین برخی باکتری‌ها چندین مکانیسم مقاومتی را همزمان به کار می‌برند. دفع دارو نقش گسترده‌ای در مقاومت ایفا می‌کند، اگرچه اندازه‌گیری دقیق آن دشوار است.

باکتری‌های تولیدکننده آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی برای خودایمنی، سیستم‌های دفاعی پیچیده‌ای ایجاد کرده‌اند که شامل تغییرات ساختاری در RNA ریبوزومی و استفاده از پمپ‌های دفع دارو است ترتیبی و هماهنگ انجام می‌شوند و باعث می‌شوند این باکتری‌ها در برابر محصول خود مقاوم بمانند. باکتری‌های تولیدکننده آنتی‌بیوتیک‌های بسیار قوی برای حفظ بقا، نه تنها یک نوع پروتئین مقاوم می‌سازند، بلکه چندین هدف دارویی را همزمان با نسخه‌های مقاوم جایگزین می‌کنند،آن هم با تنظیم دقیق و سریع انجام می‌دهند. باکتری‌های تولیدکننده آنتی‌بیوتیک‌ها خودشون معمولا توسط روش‌های خاصی دارند که جلوی آسیب دیدن خودشون توسط دارویی که می‌سازن را بگیرند. این روش‌ها شامل غیرفعال کردن موقت دارو در داخل سلول (مثلا با اضافه کردن گروه شیمیایی مثل فسفات یا گلوکوز) و بعد از ترشح دارو به بیرون سلول می‌رود. همچنین استفاده از پروتئین‌های انتقال‌دهنده (ترانسپورترها) برای خارج کردن دارو از داخل سلول نقش مهمی داره.

باکتری‌های تولیدکننده آنتی‌بیوتیک‌ها خود را با چند روش مقاوم می‌کنند، مثل: پروتئین‌هایی که دارو را میگیرند و از آسیب جلوگیری می‌کنند،پمپ‌هایی که دارو را از سلول خارج می‌کنند، برخی ژن‌ها (مثل tclQ و tclT) ممکن است نسخه‌های خاصی از پروتئین‌های هدف دارو بسازند تا مقاومت ایجاد کنند،آنزیم‌هایی که دارو را غیرفعال می‌کنند(مثل بلئومایسین استیل‌ترانسفراز)،دور نگه داشتن داروی فعال از بخش‌های حساس DNAدر تولیدکنندگان داروهای DNA هدف را برعهده دارند.

درمان با سلول‌های سنتتیک: چشم‌انداز نوین در پزشکی میکروبی

حوزه‌ی نوین و در حال رشد "درمان با سلول‌های سنتتیک" را، از باکتری‌های مهندسی‌شده برای تشخیص بیماری، تولید و تحویل دارو، و کنترل جمعیت آن‌ها به منظور ایمنی استفاده می‌کند. مزایای استفاده از روش شامل کاهش دوز داروی مورد نیاز،کاهش عوارض جانبی،کاهش تهاجم روش‌های درمانی مثل تزریق،توانایی تولید ترکیبی از چند دارو توسط یک باکتری و مقرون به صرفه بودن درمان است. ولی همچنان چالش وجود دارد. در آینده درمان‌های مبتنی بر باکتری‌های مهندسی‌شده

صحبت می‌شود که بعنوان پزشکان میکروبی مستقل عمل خواهند کرد؛ یعنی قادر به تشخیص بیماری تصمیم‌گیری برای درمان مناسب اجرای آن و سپس حذف خود از بدن پس از بهبود وضعیت بیمار خواهند بود. یکی از قابلیت‌های کلیدی این باکتری‌های درمانگر،تشخیص مولکول‌ها یا نشانگرهای سلولی مرتبط با بیماری خاص است. این سیستم‌ها باید دارای حساسیت و اختصاصیت بالا و وابسته به دوز باشند.

می‌توان با مهندسی پروتئین یا روش‌هایی مانند جهش هدفمند یا جایگزینی دامنه حسگرهای جدید ساخت. درنهایت حسگرهای برای شناسایی محیط‌های کم‌اکسیژن (hypoxic)که نشانگر حضور بافت توموری است در این سیستم‌ها به کار می‌رود تا درمان هدفمندتری صورت گیرد. استفاده از سیستم‌های مهندسی‌شده باکتری‌ها برای هدف‌گیری سلول‌های سرطانی و تولید داروهای ضدتومور راه حل کاربردی است. حسگرهای فعلی معمولا به یک مولکول کوچک خاص حساس‌اند.

در آینده نزدیک سیستم‌های درمانی باکتریایی مصنوعی احتمالا تولید پروتئین‌ها یا پپتیدهای درمانی را شامل خواهند شد. تولید و تحویل ترکیبات کوچک مانند آنتی‌بیوتیک‌های فعلی چالش‌برانگیز است. از دیگر کاربردهای جالب، استفاده از مولکول‌های اثرگذار بعنوان "طعمه" برای گمراه کردن پاتوژن‌های باکتریایی است. استفاده از روش‌های مهندسی برای مقابله با بیماری وبا (*Vibrio cholerae*) هم بکار گرفته می‌شود. بهینه‌سازی سیستم‌های بیان هتروولوژیک باعث گسترش تنوع مولکول‌های کوچک قابل تولید توسط میکروب‌های مصنوعی خواهد شد. انتخاب ترکیب فعال با طیف فعالیت محدود برای هدف قرار دادن پاتوژن خاص با کمترین آسیب به میکروفلور طبیعی بسیار مطلوب است. هدف این است که باکتری‌های درمانی یا " chassis " پس از اتمام درمان یا در صورت خروج از محل هدف در بدن، غیرفعال یا حذف شوند. چالش‌های آینده در این زمینه شامل طراحی آزمایش‌های استاندارد برای اثبات عدم بقا و انتشار این باکتری‌ها در محیط و حفظ محدودیت آنها در محل هدف در بدن است. اثبات قطعی و علمی کنترل ایمنی و مهار باکتری‌های درمانی برای جلب اعتماد نهادهای نظارتی و عموم مردم حیاتی خواهد بود.

نتیجه گیری

امروزه پیچیدگی و هزینه‌های بالای تولید واکسن و داروهای زیستی سنتی، پژوهشگران را به سوی بهره‌گیری از روش‌های نوین مانند واکسن‌های گیاهی، میکروارگانیسم‌های مهندسی‌شده و زیست‌شناسی سنتزی سوق داده است. تکامل تطبیقی و هوش مصنوعی توانسته‌اند CRISPR-CAS9 فناوری‌هایی مانند مسیرهای متابولیکی و تولید ترکیبات دارویی را بهینه کنند و پتانسیل بالایی در پاسخ به چالش‌های درمانی جدید از جمله بیماری‌های نوظهور، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عفونت‌های ثانویه نشان دهند. همچنین استفاده از سیستم‌های بیان مؤثر، اتاق‌های فوق‌استریل و میکروب‌های نادر بستر مناسبی برای کشف آنزیم‌ها و ژن‌های ارزشمند ایجاد کرده است. با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه همچنین چالش‌هایی مانند ریسک انتقال افقی ژن‌ها، ایمنی میکروب‌های اصلاح‌شده وپذیرش عمومی باقی مانده‌اند که نیازمند رویکردهای میان‌رشته‌ای، چارچوب‌های قانونی منسجم و نظارت اخلاقی دقیق هستند. بطور کلی، همگرایی فناوری‌های زیستی،دیجیتال و مولکولی افق‌های جدیدی در تولید داروهای مقرون‌به‌صرفه، هدفمند و ایمن گشوده است و نوید آینده‌ای تحول‌آفرین در پزشکی و داروسازی را می‌دهد.

تشخیص سرطان با علم بیوانفورماتیک (ctDNA)

مه تا رنج کش زاده[1]

۱-دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی

چکیده

با وجود پیشرفت‌های متعدد، تشخیص زودهنگام سرطان هنوز هم به عنوان یکی از بزرگ ترین چالش‌ها مطرح است. اگرچه روش‌های زیادی وجود دارند که ما را چند قدم به تشخیص زودتر سرطان نزدیک میکنند، اما اکثر روش‌ها تهاجمی است و این موضوع خود خلا باقی مانده در سرطان را مطرح میکند. با این وجود امروزه تحلیل، بررسی و شناسایی cfDNA(DNAآزاد در حال گردش) به عنوان یکی از روش‌های شایان توجه، مطرح شده به گونه ای که مقالات سال‌های اخیر، مهر تاییدی برای صحت عملکرد آن میزنند. این نوع DNA در بیماران سرطانی میزان بیشتری دارد و از همین موضوع در تشخیص سرطان استفاده میکنند. برای بررسی cfDNA روش‌های فراوانی وجود دارد که هرکدام اختصاصیت و مزیت‌های خاص خود را دارند. در این مقاله روش‌های مختلف این موضوع بررسی و مقایسه شده اند و علاوه بر آن، نگاهی به منشا و نوع جهش‌های این نوع DNA نیز شده است.

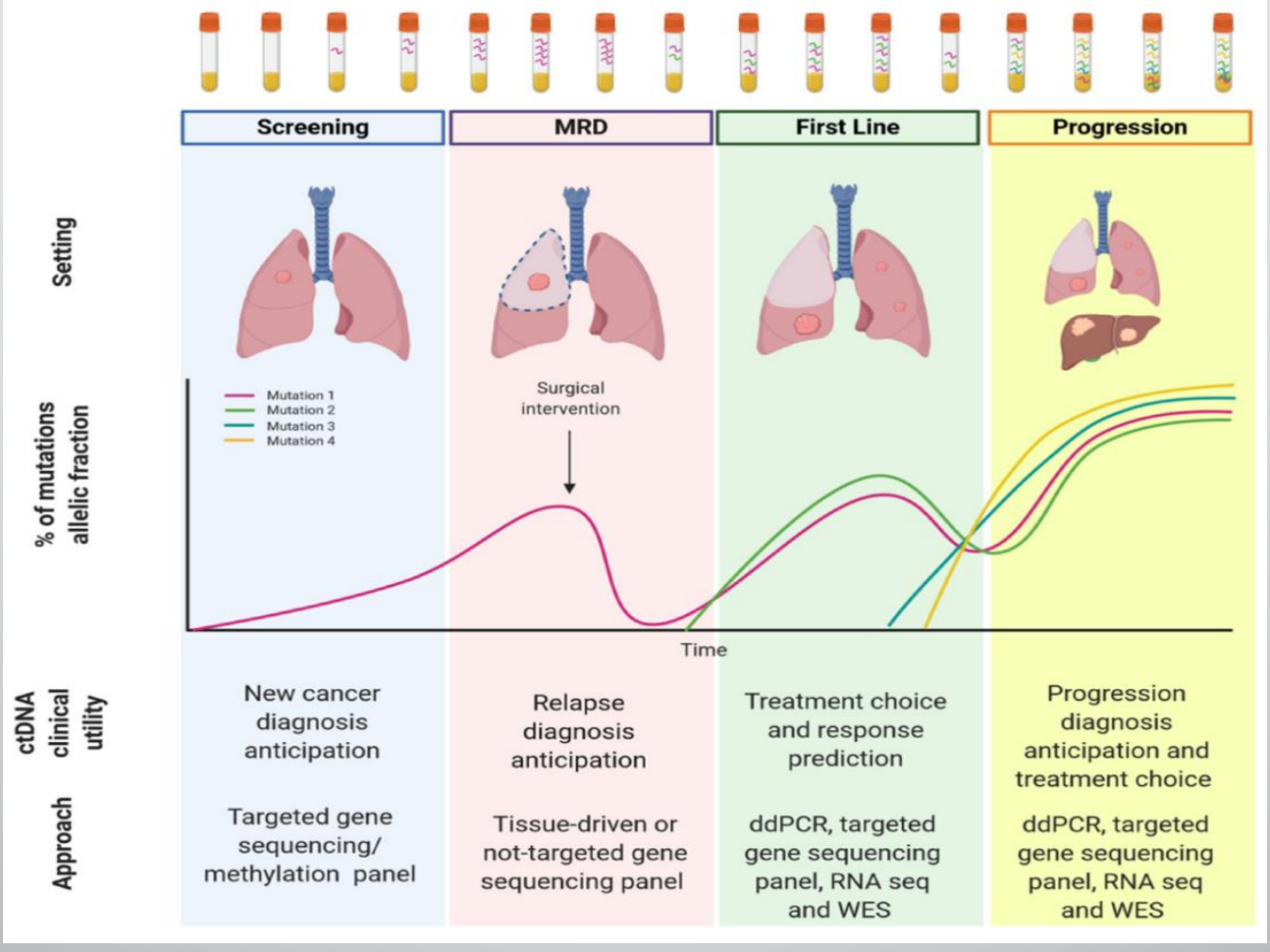
کلمات کلیدی: بیوانفورماتیک، سرطان، DNA، cfDNA

مقدمه

بیوانفورماتیک دانش بین رشته‌ای است که به وسیله آمار و علوم کامپیوتر، تفسیر داده‌های زیستی انجام می‌دهد. یکی از کاربردهای آن در زمینه تحلیل داده‌های زیستی، کاربرد آن برای تشخیص سرطان به کمک cfDNAمی‌باشد. cfDNAیا cell free DNA یک نوع DNA می‌باشد که در جریان خون گردش می‌کند و از سلول‌ها جدا می‌شود. این نوع DNA می‌تواند از جفت جنین یا سلول سرطانی جدا شود.

cfDNA و تفاوت آن با ctDNA

سرطان مقام دوم را در علل مرگ و میر در جهان داراست؛ بنابراین تشخیص زود هنگام آن بسیار حائز اهمیت می باشد. یکی از بیومارکرهای تشخیص سرطان cfDNA می‌باشد. این بیومارکر در افراد سالم نیز تا حدی دیده می‌شود (در سلول‌های در حال مرگ و سلول‌های خونساز) اما مقدار آن در بیماران سرطانی افزایش می‌یابد و به حدود ۱۰ برابر افراد سالم می‌رسد، در واقع cfDNA از آپوپتوز، تکه تکه شدن DNA یا نکروز بافت‌ها به خون آزاد می‌شود، پس با سنجش مقدار آن می‌توان در زمینه تشخیص، درمان، پیش آگهی سرطان استفاده کرد و همچنین می‌توان در مورد پیگیری روند بیماری و بهبود از آن استفاده نمود. ctDNA جزئی از cfDNA است و شامل قطعه کوچکی از DNA به طول کمتر از ۲۰۰ نوکلئوتید می‌باشد. براساس منشا cfDNA به دو دسته هسته‌ای (cell free nuclear DNA یا cf-nDNA) و میتوکندریایی (cell free mitochondrial DNA) طبقه بندی می‌کنند. که اولی برای بررسی روند بیماری و دومی برای تشخیص، پیش آگهی و بررسی عود برخی سرطان‌ها استفاده می‌شود. از طرفی cfDNA میتواند از انواع سلول‌ها (نرمال، سلول در حال مرگ یا سلول آسیب دیده) آزاد شود در حالیکه ctDNA بطور خاص از سلول‌های سرطانی آزاد می‌شود.



شکل تغییرات cfDNA برای تشخیص سرطان

نقش تغییرات cfDNA در بیماران مبتلا به سرطان به ۳ شکل عمده دیده می‌شود. **مورد اول به شکل موتاسیون در انکوژن‌ها و ژن‌های متوقف کننده تومور:** بیش‌ترین مطالعات در این زمینه در خصوص موتاسیون ژن‌های k-ras و P53 در سرطان‌هایی مانند مثانه، سینه، کولون، ریه، کبد، پانکراس، اندومتر و تخمدان انجام شده است که نشان دادند هماهنگی بالایی بین موتاسیون این ژن‌ها در بافت تومور و cfDNA وجود دارد. **مورد دوم DNA integrity می‌باشد:** این شاخص به معنای نسبت قطعات بزرگ DNA به قطعات کوچک آن می‌باشد و می‌تواند منبع آن را مشخص کند که آپوپتوز یا نکروز می‌باشد. **مورد سوم تغییر در میکروستلایت‌ها می‌باشد:** میکروستلایت‌ها مناطقی از کروموزوم هستند که حاوی سکانس‌های DNA با طول ۱ تا۶ نوکلئوتید می‌باشد و ۱ تا ۶۰ بار بصورت پشت سرهم تکرار می‌شوند. تغییرات از طریق PCR و آنالیز بعد آن یعنی الکتروفورز قابل ارزیابی می‌باشد. در واقع آنچه رخ میدهد، از دست دادن هتروزیگوتی (LOH) به دلیل از دست دادن آلل‌های مختلف در کروموزوم‌های خاص موجود در انواع سرطان ها و ناپایداری میکروستلایت‌ها (MSI) می‌باشد که به علت سیستم ترمیمی ناقص در سرطان‌ها ایجاد می‌شود. مورد سوم شامل تغییر الگوی موتاسیون ژن‌ها می‌باشد. در مراحل اولیه تومورزایی برخی ژن‌های مهم دچار هایپرمتیلاسیون می‌شوند که این منجر به رونویسی بیشتر از ژن‌های دخیل در سرطان می‌شود. برای مثال متیلاسیون ژن‌های متعدد مانند P16, MGMT, GSTP, APC و RASSF1A در cfDNA بیماران مبتلا به انواع سرطان بررسی شدند و نتیجه حاصله بیانگر هماهنگی متیلاسیون و این بیومارکر بود. همچنین، این بیومارکر، ارزش تشخیصی اثبات شده ای برای پاسخ به انواع شیمی درمانی‌ها از خود نشان داده است.

متیلاسیون و اهمیت آن

متیلاسیون DNA در افزایش یا کاهش بیان ژن تاثیر بسزایی دارد. الگوی متیلاسیون در بافت‌های مختلف متفاوت است، بنابراین می‌توان با بررسی الگوی متیلاسیون ctDNA از منشا بافتی آن مطلع شد یا حتی با بررسی تغییرات این الگو و تعمیم آن به تغییرات ژن‌های دخیل در سرطان (انکوژن و سرکوب‌گرهای تومور) داروی مناسب خصوصا داروهای موثر بر متیلاسیون می‌تواند تجویز شود.

روش‌های بررسی جهش‌های cfDNA و ctDNA

برای تعیین جهش‌های موجود درcfDNA و ctDNA روش‌های مختلفی مانند PCR NGS , CAPP-Seq, (پروفایل شخصی سازی شده سرطان با توالی یابی عمیق) و Tam-Seq(توالی یابی عمیق آمپلیکون برچسب گذاری شده) وجود دارد که روش‌های قدیمی‌تری در این حوزه هستند. درصورتیکه روش‌های جدیدی امروزه وجود دارد که کاربرد بیشتری دارند. برای مثال طبق داده‌های مربوط به پنج سال اخیر، روش SCC-MAG نیز بسیار کارآمد می باشد . از پرکاربردترین روش‌ها می توان از SPOT-MAS نیز نام برد که متیلاسیون و پروفایل‌های Fragmentomics را تجزیه و تحلیل میکند و در تشخیص سرطان‌های شایع مانند سینه، کولورکتال، کبد، ریه و معده موثر است که طبق یافته‌های سال ۲۰۲۵ میتواند حتی تعدادی از موارد LSS(سرطان‌های فاقد

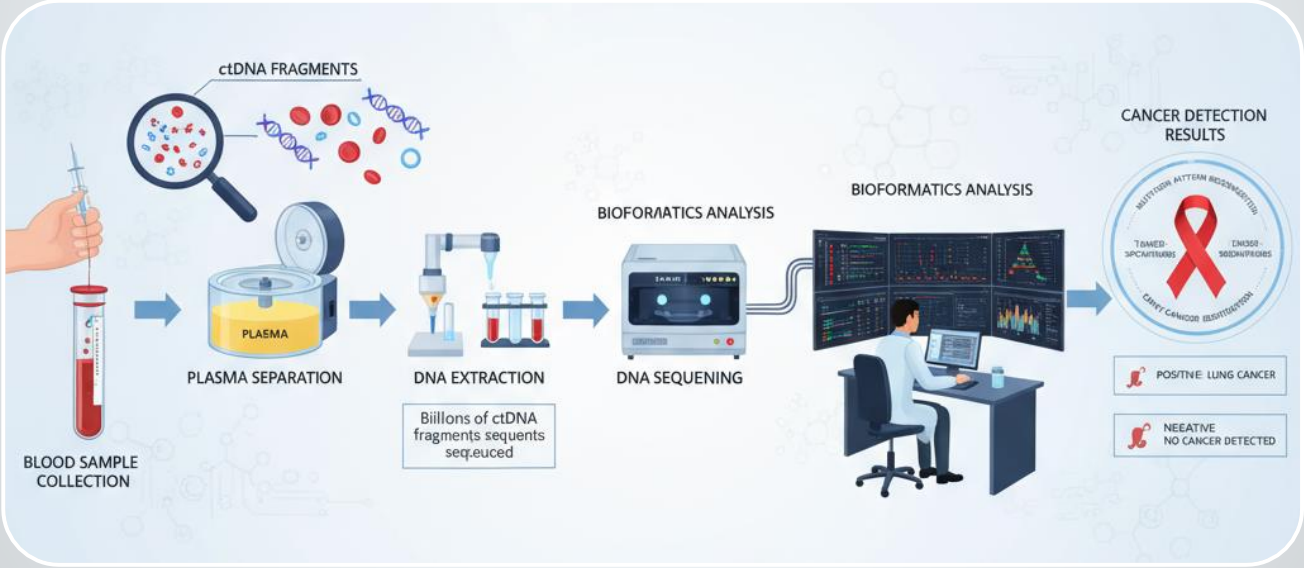
غربال گری استاندارد) را نیز تشخیص دهد. تمامی روش‌ها اعم از قدیم و جدید، مزیت‌ها و روش‌های خاص خود را دارند، برای مثال با وجود کاربرد PCR در این تشخیص،PCR دیجیتال(dPCR) امکان سنجش دقیق‌تر بخش‌های آلل جهش یافته جزیی را نسبت به PCR فراهم میکند که ۲ نمونه برجسته آن شامل BEAMing27 و droplet dPCR می‌باشد. از طرف دیگر برخی روش‌ها واریانت‌های کمی را هدف قرار می-دهند و برخی دیگر پوشش گسترده‌تری دارند بعنوان مثال از مزیت‌های روش NGS میتوان به توالی‌یابی صدها میلیون DNA از یک نمونه واحد اشاره کرد که این خود نشان دهنده پوشش گسترده آن است (بررسی بخش‌هایی از بیش از ۵۰ ژن)؛ درحالیکه PCR برای سطوح بسیارپایین کاربرد بیشتری دارد؛ همچنین این ویژگی در NGSباعث غلبه بر محدودیت PCR می‌شود چرا که قادر به تشخیص همزمان چند تغییر DNAبرخلاف PCRمی‌باشد.

CAPP-Seq که حد تشخیصی حدود یک صدم را داراست، تقریبا به همه انواع تومورها قابل تعمیم است و جالب تر اینکه هزینه را کمتر میکند. (هزینه حدود ۲۰۰ الی ۳۰۰ دلار آمریکا را داراست).

مراحل انجام تست: در ابتدا از نمونه خون بیمار نمونه برداری انجام می‌شود که روش کم تهاجمی محسوب می‌شود وبه عنوان بیوپسی مایع شناخته می‌شود و DNA آزاد شده از سلول‌های توموری را بدون نیاز به جراحی و دیگر روش‌های تهاجمی جمع‌آوری می‌کند، سپس ctDNA از خون استخراج می‌شود که دقت بالایی را نیاز دارد چرا که ctDNA فقط بخش کوچکی از کل DNA آزاد در پلاسما را تشکیل می‌دهد.

آیا این روش قابل اطمینان و آزمایش شده است؟

با وجود روش‌های متعدد موجود برای بررسی cfDNA، تا سال‌های ۲۰۱۷ و ۲۰۱۸ اعتبار شناسایی cfDNA و تعمیم آن به بررسی و پیش آگهی سرطان و حتی نحوه پاسخ به درمان تایید نشده بود، به حدی که مقاله‌های متعددی در این زمینه نوشته شده بود؛ با این وجود امروزه تحقیقات صورت گرفته، نشان از اعتبار cfDNA در این زمینه دارد. دقت بالای استفاده از cfDNA برای تشخیص سرطان تایید شده است و در واقع روش غیر تهاجمی برای ارزیابی پیش آگهی و نحوه پاسخ تومورها در پاسخ به درمان است که با شناسایی جهش‌های ایجاد مقاومت صورت می گیرد اما میزان آن در سرطان‌های مختلف متفاوت است. برای مثال ctDNA(cfDNA مختص سلول سرطانی). در بیشتر از ۷۵ درصد بیماران مبتلا به سرطانهای پیشرفته پانکراس، سر و گردن، هپاتوسلولار، ملانوما، سینه، مری، معده، مثانه، تخمدان و کولورکتال قابل تشخیص است، اما این میزان در سرطان های اولیه کلیه، مغز، تیروئید و پروستات به ۵۰ درصد میرسد. این در حالی است که در افراد مبتلا به تومورهای موضعی سرطان کولورکتال۷۳ درصد، معده ۵۷ درصد، پانکراس۴۸ درصد و آدنوکارسینوم سینه۵۰ درصد تشخیص وجود دارد.



نتیجه گیری

با وجود همه این‌ها، اشکالات وارده به نتایج بدست آمده از ctDNA نشان دهنده نیازمندی آن به بررسی‌های بیشتر است برای مثال انواع حالات و استرس‌های فیزیولوزیکی غیربدخیم مانند التهاب، ورزش و تروما میتوانند منجر به افزایش چشمگیر غلظت آن شوند. از سوی دیگر اختلافات دقت و صحت موجود در سرطان‌های مختلف، نیز نگرانی‌های مخصوص به خود را دارا است. چرا که نشان میدهد نمیتوان آن را با اطمینان خاطر به کار برد. بنابراین امروزه هنوز روی این موضوع تحقیقاتی انجام میگیرد تا علت این اختلاف در نتایج مشخص شود و همچنین بتوان آن را اختصاصی تر و دقیق تر به کار برد و اشکالات وارده به آن را حل نمود. پیش‌بینی میشود در آینده‌ای نه چندان دور، ctDNA کاربردهای وسیع تر پیدا کند و تشخیص زودهنگام و درمان سرطان آسان‌تر انجام گیرد.

تریزومی ۲۱؛ ژنی اضافه، چالشی متفاوت

مائده حیدری[۱]

۱-دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی-مولکولی

چکیده

تریزومی 21 یا سندرم داون، شایع‌ترین اختلال کروموزومی سازگار با حیات است که ناشی از حضور یک نسخه اضافی از کروموزوم 21 در سلول‌های بدن می‌باشد. این ناهنجاری اغلب براثر عدم جدایش کروموزومی در مراحل میوز، مخصوصا در گامت‌های مادری ایجاد می‌شود و منجر به افزیش بیان ژن‌های واقع در این کروموزوم و بروز طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های فنوتیپی و اختلالات سیستمیک میگردد. تشخیص پیش از تولد از طریق غربالگری‌های شیمیایی و سنوگرافیک،و تأیید قطعی با روش‌های سیتوژنتیکی انجام می‌گیرد. اگرچه درمان مولکولی برای حذف کروموزوم اضافی در دسترس نیست، مداخلات چند رشته‌ای شامل مراقبت پزشکی، توانبخشی و حمایت روانی-اجتماعی می‌تواند زندگی بیماران را بطور چشمگیری ارتقاء بخشد.پیشرفت‌های نوین در ژنتیک و پزشکی بازساختی، امیدهایی را برای بهبود نتایج بالینی و شناختی در آینده ایجاد کرده است.

کلمات کلیدی: سندرم داون، کروموزوم، ژنتیک

تریزومی 21؛ ژنی اضافه،چالشی متفاوت

مقدمه

تریزومی 21 که در زبان عمومی با عنوان سندرم داون شناخته می‌شود، یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های کروموزومی در انسان است که با حضور یک نسخه اضافه از کروموزوم 21 مشخص می‌شود. این تغییر ژنتیکی منجر به مجموعه‌ای از ویژگی‌های فنوتیپی مشخص و اختلالات همراه در دستگاه‌های مختلف بدن می‌شود. سندرم داون اولین بار در سال 1866 توسط جان لنگدون داون توصیف شد، هرچند علت ژنتیکی آن تا سال 1959 توسط ژروم لژون کشف نشده بود.

ژنتیک و پاتوفیزیولوژی

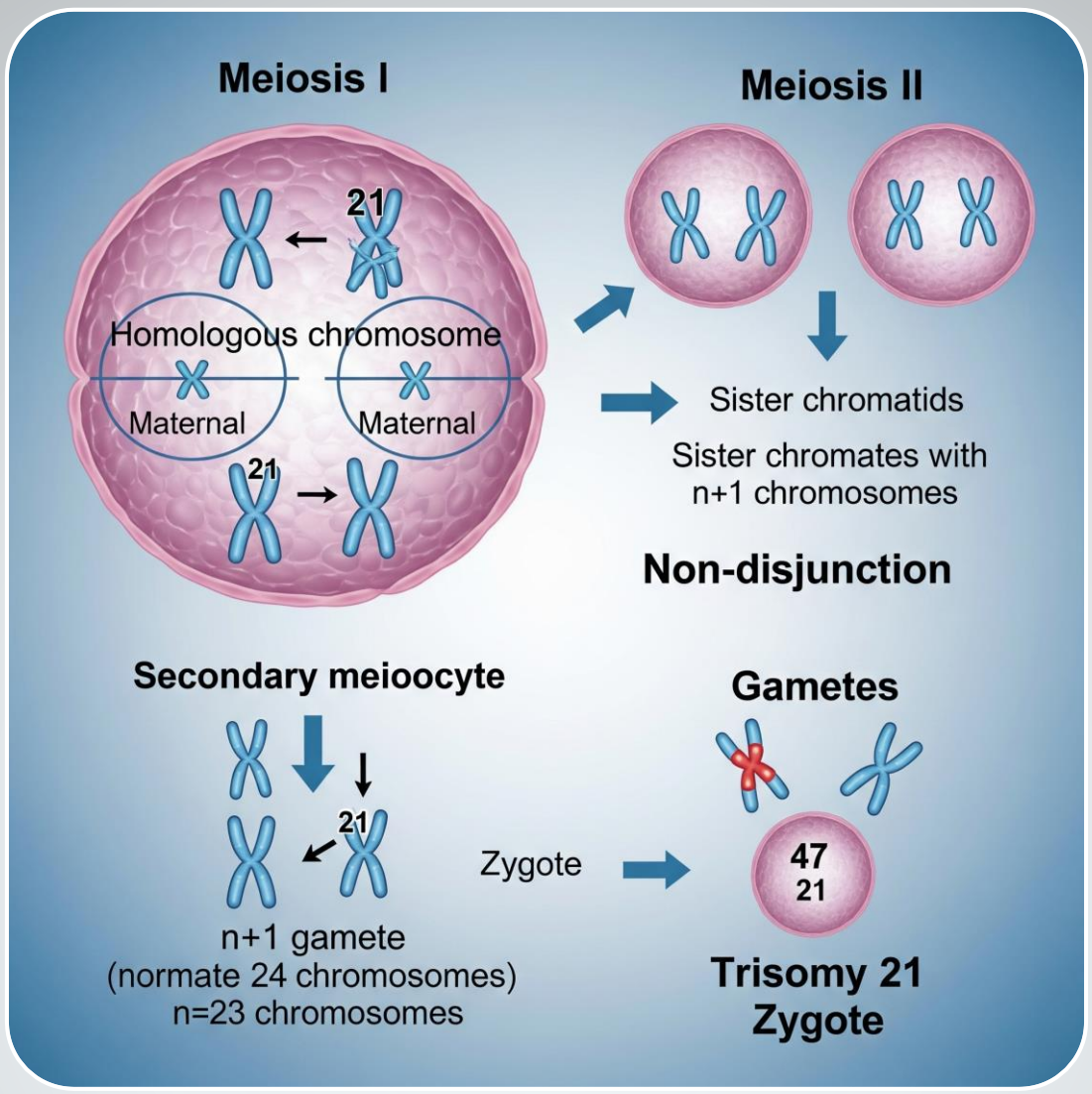
اصلی‌ترین دلیل سندرم داون، خطا در تقسیم میوز (تولید سلول‌های جنسی) است. در حالت طبیعی، سلول‌های انسانی حاوی 46 کروموزوم هستند که در 23 جفت مرتب شده‌اند. در افراد مبتلا به تریزومی21، بجای دونسخه از کروموزوم شماره21، سه نسخه وجود دارد و بنابراین تعداد کل کروموزوم ها به ۴۷ می‌رسد.این کروموزوم اضافه حاوی ژن‌هایی است که بیان بیش از حد آن‌ها منجر به تغییرات گسترده در مسیرهای متابولیک،رشد سلولی و تکامل عصبی می‌شود. مکانیسم ایجاد این اختلال معمولا عدم جدایش کروموزومی درمیوز1یا2 ناشی از جابجایی روبرت سونی یا موزائیسم است.

انواع تریزومی ۲۱

تریزومی کامل: شایع ترین نوع که در حدود 95٪موارد دیده می‌شود و در آن تمام سلول‌های بدن دارای کروموزوم اضافه هستند.

جابجایی روبرت سونی:حدود 4٪ موارد را شامل می‌شود و در آن کروموزوم21 به کروموزوم دیگری متصل شده است.

موزائیسم:حدود 1٪ موارد که در آن برخی از سلول‌ها دارای تریزومی هستند و برخی طبیعی‌اند ومعمولا شدت علائم کمتر است.



شیوع و عوامل خطر

سندرم داون با شیوع تقریبی یک در هر 700 تولد زنده گزارش شده است. یکی از مهمترین عوامل خطر،سن بالای مادر به ویژه بالاتر از 35سال است. با این حال،حدود 80٪ کودکان مبتلا به سندرم داون از مادرانی باسن کمتر از 35 سال متولد می‌شوند،زیرا این گروه بیشترین میزان زایمان را دارند.

ویژگی‌های فنوتیپی

افراد مبتلابه سندرم داون دارای مجموعه‌ای از ویژگی‌های ظاهری متمایزهستند که شامل صورت گرد وپهن،شکاف پلکی مورب به سمت بالا،زبان بزرگ و برجسته،گردن کوتاه،وکف دست با یک چین عرضی منفرد است. همچنین هیپوتونی (کاهش تون عضلانی) در دوران نوزادی شایع است که می‌تواند بر رشد حرکتی تأثیر بگذارد.

اختلالات سندرم داون

سندرم داون اغلب با اختلالات سیستمیک همراه است که شامل:

نقایص مادرزادی قلبی: مانند نقص دیواره بین دهلیزی یا بطنی که در حدو د40 - 50٪مبتلایان دیده می‌شود.

اختلالات گوارشی: آترزی دوازدهه، بیماری هیرشپرونگ

اختلالات شنوایی و بینایی:اوتیت مزمن،آب مروارید مادرزادی

اختلالات تیروئید:کم کاری تیروئید مادرزادی

اثرات بر رشد ذهنی و رفتاری: اختلال شناختی با شدت خفیف تا متوسط

تشخیص

پیش از تولد: تشخیص پیش از تولدشامل ترکیبی از غربالگری‌های بیوشیمیایی و سونوگرافی است. تست‌هایی مانند خون (شامل اندازه گیری ان تی و مارکرهای سرمی) درسه ماهه اول و آزمایش‌های ترکیبی درسه ماهه دوم می‌توانند خطر را برآورد کنند. تشخیص قطعی تنها ازطریق آزمایش‌های تهاجمی مانند نمونه گیری پرزهای کوریونی یا آمنیوسنتز امکانپذیر است.

پس از تولد: تشخیص معمولا براساس ویژگی‌های بالینی و تأیید از طریق کاریوتایپ یا روش‌های سیتوژنتیک مولکولی صورت می‌گیرد.

مدیریت و مداخلات درمانی

درمان قطعی برای حذف کروموزوم اضافه وجود ندارد، اما مداخلات چندرشته‌ای میتواند کیفیت زندگی را بهبود بخشد.این مداخلات شامل جراحی قلب یا دستگاه گوارش،فیزیوتراپی،گفتاردرمانی،کاردرمانی، پیگیری وضعیت تیروئید و شنوایی،و حمایت روانی-اجتماعی از خانواده است.

جنبه‌های اجتماعی و روانی

حمایت‌های اجتماعی، آگاهی بخشی و دسترسی به برنامه‌های آموزشی متناسب نقش مهمی درافزایش کیفیت زندگی این بیماران دارد. نگرش مثبت خانواده و جامعه می‌تواند تأثیر چشمگیری بر رشد اجتماعی و احساسی کودک داشته باشد.

امید به زندگی و کیفیت زندگی

امروزه با پیشرفت پزشکی، امید به زندگی در افراد مبتلا به تریزومی 21 بطور چشمگیری افزایش یافته و به 60 سال یا بیشتر رسیده است. به حدی که بسیاری از افراد دارای سندرم داون می‌توانند به مدرسه بروند و مهارت‌های اجتماعی کسب کنند، وارد جامعه شوند و حتی شغل‌هایی داشته باشند،زندگی مستقلی (یا نیمه مستقل) داشته باشند که همه‌ی این موارد با حمایت خانواده،آموزش صحیح و جامعه‌ای پذیرنده امکانپذیر میباشد تا زندگی معنادار و شادی برای افراد دارای سندرم داون فراهم شود.

تحقیقات جدید و چشم انداز آینده

پژوهش‌های اخیر بر روی مهار بیان ژن‌های اضافه روی کروموزوم21 و بررسی درمان‌های ژنتیکی هدفمند متمرکز شده است. هرچند این تحقیقات هنوز در مراحل ابتدایی است، اما امید می رود که در آینده بتوان اثرات مولکولی این اختلال را کاهش داد.

پیشگیری و مشاوره ژنتیک

اگر چه نمی‌توان از تمام موارد سندرم داون جلوگیری کرد، اما برخی گام‌های پیشگیرانه را می-توان توصیه کرد، مانند (۱) آزمایشات ژنتیکی پیش از بارداری در افراد با سابقه خانوادگی، (۲) مشاوره ژنتیک برای زوج های با ازدواج فامیلی یا سابقه‌ای فرزند مبتلا، (۳) آزمایش پی گی دی در روش‌های کمک باروری برای انتخاب جنین سالم

نتیجه گیر ی

تریزومی 21 یا سندرم داون بعنوان شایع ترین اختلال کروموزومی زنده زای انسان، نه تنها چالشی ژنتیکی بلکه پدیده‌ای چندبعدی است که جنبه‌های پزشکی،اجتماعی و روانی را دربرمی‌گیرد. شناخت دقیق مکانیسم‌های ژنتیکی و فنوتیپی این سندرم،امکان برنامه‌ریزی مؤثر برای غربالگری پیش ازتولد، تشخیص زودهنگام و مداخلات چند رشته‌ای را فراهم می‌سازد. پیشرفت‌های اخیر در علوم ژنتیک مولکولی و پزشکی بازساختی، چشم اندازهای نوینی رابرای بهبود عملکرد شناختی وکاهش عوارض سیستمیک دراین بیماران ترسیم کرده است. با این حال، حمایت اجتماعی،ارتقاء سطح آگاهی عمومی وتأمین خدمات توانبخشی جامع همچنان اساسی‌ترین عناصر در ارتقاء کیفیت زندگی مبتلایان و خانواده‌های آنان به شمار میرود. بدین ترتیب، مواجهه با سندرم داون باید از منظر یک پدیده زیستی-اجتماعی و بارویکردی جامع و چندبعدی صورت گیرد تا بتوان به حداکثر ظرفیت‌های رشدی و مشارکتی این افراد در جامعه دست یافت.

ژن درمانی و فناوری های ویرایش ژنی

اسما کوهی[۱] ، عرفان صادقی پور[۲]
۱-دانشجوی کارشناسی زیست سلولی و مولکولی
۲-دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی

چکیده

در سال‌های اخیر پیشرفت‌های علمی در زمینه ژنتیک منجر به توسعه روش‌هایی برای درمان بیماری‌های ژنتیکی شده است. ژن درمانی یکی از این روش هاست که با وارد کردن ژن‌های سالم به جای ژن‌های معیوب در بدن بیمار، به درمان یا بهبود علائم بیماری کمک می‌کند. از مهمترین فناوری‌های این حوزه می‌توان به سیستم CRISPR-Cas9 اشاره کرد. این سیستم ابتدا توسط باکتری‌ها برای دفاع در برابر ویروس‌ها استفاده می‌شد اما امروزه در آزمایشگاه‌ها برای برش دقیق و اصلاح DNA در سلول‌های انسانی به کار می‌رود. این فناوری با استفاده از یک آنزیم برشگر به نام Cas9 و یک RNA راهنما، می‌تواند بخش خاصی از DNA را شناسایی کرده و اصلاح کند. در این بررسی با مفاهیم پایه‌ای ژن درمانی و انواع آن، ساختار سیستم CRISPR و کاربردهای آن در ویرایش ژنوم و اپی ژنوم آشنا شد.

مقدمه

ژن‌ها اطلاعات وراثتی بدن ما را کنترل می‌کنند و اگر دچار تغییر (جهش) شوند ممکن است باعث بروز بیماری‌های مختلفی مانند سرطان ، دیابت یا بیماری‌های مادرزادی شوند. یکی از راهکارهای نوین برای مقابله با این مشکلات، ژن درمانی است. در این روش ژن‌های سالم به بدن وارد می‌شوند تا ژن‌های معیوب را جبران یا جایگزین کنند. این کار معمولا با کمک ناقل هایی مانند ویروس‌های اصلاح شده یا روش‌های جدیدتر مثل سیستم crispr_cas9 انجام می‌شود.

CRISPR ابزاری بسیار دقیق برای برش و اصلاح DNA است. این ابزار ابتدا از سیستم ایمنی باکتری‌ها الهام گرفته شد، اما دانشمندان با به کارگیری آن در سلول‌های انسانی توانسته‌اند بصورت هدفمند، بخشی از ژن را حذف ، جایگزین یا اصلاح کنند. یکی از مزایای مهم CRISPR این است که بسیار دقیق، سریع و ارزانتر از سایر روش‌ها عمل می‌کند و می‌تواند حتی تغیراتی در حد یک نوکلئوتید ایجاد کند. در ادامه بررسی با نقش نوکلئازها در ایجاد برش‌های مورد نیاز، انواع Cas و کاربردهای گسترده آن‌ها در پزشکی و پژوهش آشنا خواهیم شد.

ژن درمانی یک روش پیشرفته پزشکی می‌باشد که در حوضه درمان یا اصلاح بیماری‌های ژنتیکی کار می‌کند و می‌تواند یک گزینه امیدوارکننده برای بسیاری از بیماری‌ها باشد که از مواد ژنتیکی برای اصلاح ژن‌های معیوب یا جایگزینی آن‌ها با ژن‌های سالم استفاده می‌کند. در ژن درمانی ابتدا ژن معیوب شناخته می‌شود و سپس DNA سالم با استفاده از ناقل‌های ویروسی به سلول بیمار منتقل می‌شود که به دو صورت جنسی و سوماتیک تقسیم می‌شود:

ژن درمانی سوماتیک: همه سلول‌های بدن به جز سلول‌های جنسی (اسپرم و تخمک) تحت تاثیر قرار می‌گیرند.

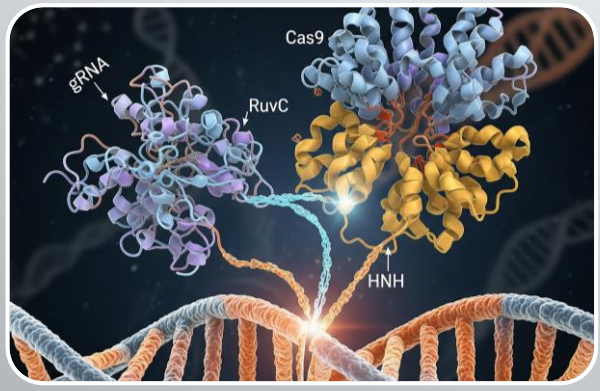
ژن درمانی سلول‌های جنسی: در این روش هدف فقط سلول‌های جنسی می‌باشد و DNA سلول‌های جنسی تحت تاثیر قرار می‌گیرند.

در ژن درمانی از وکتورها برای انتقال موادژنتیکی به سلول‌ها استفاده می‌شود که می‌تواند وکتورهای ویروسی یا غیرویروسی یا تکنیک کریسپر باشد که در این بررسی بیشتر به کریسپر می‌پردازیم.

برای ویرایش ژنی در یک DNA ابتدا نیاز به یک شکستگی داریم تا بتوانیم تعمیر را انجام دهیم که این شکست به دو صورت خود به خودی یا توسط نوکلئازها می باشد. نوکلئازها آنزیمی هستند که قادر به شکستن پیوندهای فسفودی استر بین مونومرهای نوکلئیک اسید هستند. این آنزیم‌ها ابزارهای حیاتی برای بازسازی و ترمیم DNA هستند و براساس مکان فعالیتی که انجام می‌دهند به ۲ زیر گروه تقسیم می شوند:

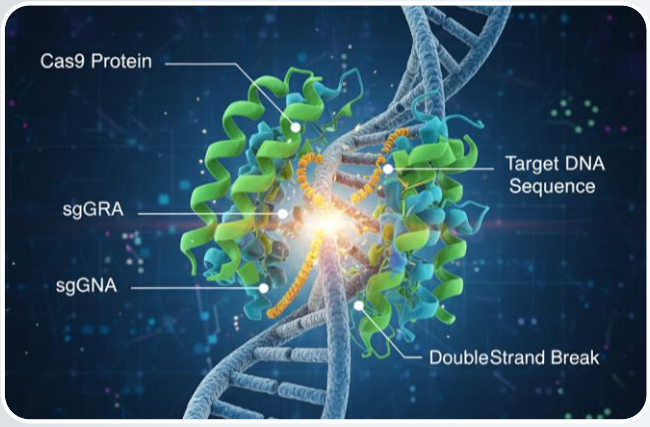
۱) **اگزونوکلئازها** : از انتهای مولکول هدف شروع به شکستن پیوندها می‌کنند.

۲) **اندونوکلئازها** : از میانه مولکول هدف شروع به شکستن پیوند می‌کنند.



سیستم CRISPR CAS9

به سیستم ایمنی باکتری‌ها گفته می‌شود و جنس آن‌ها ریبونوکلئوپروتیینی است که یک قسمت RNA دارد. بخشی از آن RNA به نوکلئاز یعنی قسمت پروتیینی متصل می‌شود و بخش دیگر آن رها است و به پروتیین متصل نمی‌شود بنابراین می‌تواند به قسمت مکمل خود در DNA متصل شود و نوکلئاز را به سمت DNA هدایت کند و به آن بچسبد و برش دو رشته ای ایجاد کند، این قسمت آزاد می‌تواند توسط محققان طراحی شود مانند پرایمر و برش هدفمندی را ایجاد کند. اجزای دیگر کریسپر می‌توان به پروتیینی به نام CAS9 است که یک اندونوکلئاز است که فعالیتش در جهت "۳ به "۵ است. هرگونه تغیر در ساختمان کمپلکس CAS9 اعم از تغیر در ساختار آمینواسیدها سبب تغیر بسیار زیادی می شود به گونه ای که باعث ایجاد پروتیین CAS دیگری می شود.



کمپلکس CAS شامل ۵ قسمت است:

- RECI
- RECII
- HNH
- RuvC
- Pam Interaction

ساختار و عملکرد پروتیین Cas9 از دو لوب تشکیل شده است:

ساختار و عملکرد پروتیین کس۹

ساختار پروتیین۹ از دو لوب تشکیل شده است:

("Recognition (REC) Lobe

("Nuclease (NUC) Lobe

عملکرد لوب تشخیصی یا REC به واقع تشخیص و اتصال به DNA هدف است و می‌بایست آن‌ها را درون خود قرار دهد و دقیقا به آن محلی که باید شکست صورت بگیرد، اتصال پیدا کند در اینجا نکته حائز اهمیت این است که بلافاصله بعد از اتصال DNA باید PAM که در لوب دوم قرار دارد شناسایی شود تا برش انجام شود. به عبارتی وقتی پروتیین Cas9 روی DNA آن ناحیه خاص مدنظر خود را (در واقع همان ناحیه‌ای که برای آن پرایمر طراحی شده و تبدیل شده به Grna) شناسایی می‌کند و اتصال صورت می‌گیرد و بلافاصله ساختار پروتیین دچار تغیر شده تا بتواند برش را در DNA وسط لوب NUC ایجاد کند.

انواع سیستم Cas در CRISPR

۱) Cas3

۲)Cas9

۳)Cas10

در سیستم کریسپر ما انواع مختلفی از پروتئینهای Cas را داریم، مانند Cas2, Cas1 و ..... که این پروتئین‌ها هم نقش نوکلئازی دارند. به این صورت که در ابتدا که DNA وارد کمپلکس کریسپر می‌شود توسط Cas2 Cas1,برش خورده و تکه تکه شده و سپس در اختیار Cas9 قرار میگیرد .پروتین Cas9از لحاظ کارایی و برش بیشترین اهمیت را نسبت به سایرین دارد.

چه پروتئینCas هایی در مهندسی ژنتیک قابلیت استفاده دارند؟

Cas9 از جمله Cas هایی است که به وفور از آن استفاده می‌شود در سیستم‌های مهندسی ژنتیک اما همین پروتئین دچار تغییراتی شده و از آن نیکازها شکل گرفتند که موتانت هستند و از یک طرف برش را انجام می‌دهند. از Cas9 یک پروتئین Cas دیگری تحت عنوان dCas9 ایجاد شده است که از آن به هدف بیان و ویرایش ژن استفاده می‌شود اما دیگر فعالیت اندونوکلئازی ندارد، یعنی توانایی ایجاد برش را ندارد و تنها یک نوکلئوتید را جابه‌جا می‌کند .این پروتئین dCas9بهترین گزینه برای ویرایش ژنومی در حد یک نوکلئوتید است

سیستم های دستکاری مبتنی برCrisper

سیستم‌های دستکاری مبتنی بر Crisperبه دو دسته تقسیم می‌شوند :

۱_ تغییراتی که درسطح ژنوم اتفاق می‌افتند: در این نوع تغییرات، توالی DNA مستقیماً دستکاری می‌شود؛ بنابراین ریسک خطر بالایی دارد و مراکز محدودی مجاز هستند به همین دلیل این نوع تغییرات اغلب در سطح cell line اعمال می‌شوند .

۲_ تغییراتی که در سطح اپی ژنوم اتفاق می‌افتند: متیالسیون، استیالسیون و... . این نوع تغییرات برگشت‌پذیر بوده و عوارض قابل تحملی را به همراه دارند.

آنزیم‌هایی که در سیستم‌های دستکاری مبتنی بر Crisperمورد استفاده قرار می‌گیرند:

۱_نوکلئازها

۲_نیکاز

۳_سیستم های dCAS

از آنزیم‌ها در موارد زیر استفاده می‌شود:

۱_ Knout out یا غیرفعال کردن ژن

۲_ Knout in یا فعال سازی ژن از طریق وارد کردن یک قطعه ژنومی به داخل ژن که باعث عملکرد جدید یا افزایش عملکرد قبلی ژن می شود.

۳. از ابزارهای dcas برای افزایش بیان ژن استفاده میشود

ابزارهای سیستمCrisper

۱_ Target DNA: DNA هدفی که قرار است تغیر روی آن اعمال شود.

۲_ پروتیین (Cas) : یکی از کاربردی ترین مجموعه این پروتیین ، پروتیین Cas9 است.

۳_ Guide RNA : جهت هدف گیری DNA هدف مورد نیاز است.

روش‌های انتقال سیستم‌های کریسپر به سلول‌های بدن

دو روش کلی برای استفاده از سیستم کریسپر بعنوان دارو وجود دارد:

In vivo: برای انتقال سیستم کریسپر به صورت in vivo راه های متفاوتی وجود دارد از جمله روش‌های ویروسی. همچنین می‌توانیم تمام پروتیین های موردنظر را در یک mRNAبنویسیم و با guideRNA بصورت یک پکیج آن را به داخل سلول بفرستیم و بصورت موقت بیان کنیم.

Ex vivo: سیستمی شبیه به سیستم‌های in vitro است با این تفاوت که می‌توانیم سلول‌هایی از بیمار جدا کنیم مثل Tcell سپس تغیر ژنتیکی مورد نظر را اعمال کرده و آن را به بدن باز گردانیم.

کاربرد کریسپر یا ویرایش ژن در درمان سرطان

سرطان تقسیم غیرکنترل شده‌ای سلول‌ها ، رشد خارج از کنترل و بی رویه سلول‌ها است و در صورت وخیم بودن ، تهاجم به بافت‌های دیگر است.

درمان سرطان

۱_درمان مرسومی که از گذشته انجام می‌شد جراحی است. به این صورت که بافت توموری را به همراه ناحیه اطرافش از بدن بیمار جدا می‌کنند.

۲_ شیمی درمانی: از دیگر درمان‌های مرسوم است که سعی می‌شود جلوی رشد سلول‌ها گرفته شود.

۳_ هورمون تراپی: با اشعه سعی می‌کنند جلوی رشد سلول را بگیرند

۴_ایمونوتراپی: با استفاده از باکتری‌ها و یا ویروس‌ها، سیتوکین‌های سیستم ایمنی برای درمان که بیشتر مربوط به دسته هورمون تراپی هاست. لنفوسیت‌ها که از خود بیمار جدا می‌کنند و باز به خود بیمار برمیگردانند، "TILL"ها، سلول‌های دندریتی که دستکاری شده‌اند، فیوژن پروتئین‌ها و مهمترین آن‌ها که امروزه بسیاری از داروهای شیمی درمانی جز این دسته قرار می‌گیرند. مونوکلونال آنتی بادی‌ها هستند که با هدف پیش می‌روند، یکسری از مارکرها را مهار می‌کند و جلوی رشد تومور را می‌گیرد.

امروزه پیشرفت علم به سمت Targeted therapyاست.

درمان سرطان با کریسپر:

۱)تشخیص: سیستم‌های تشخیص براساس کریسپر

۲)مدل‌های حیوانی: ایجاد موش‌های knock out و knock in و دیگر حیوان‌ها

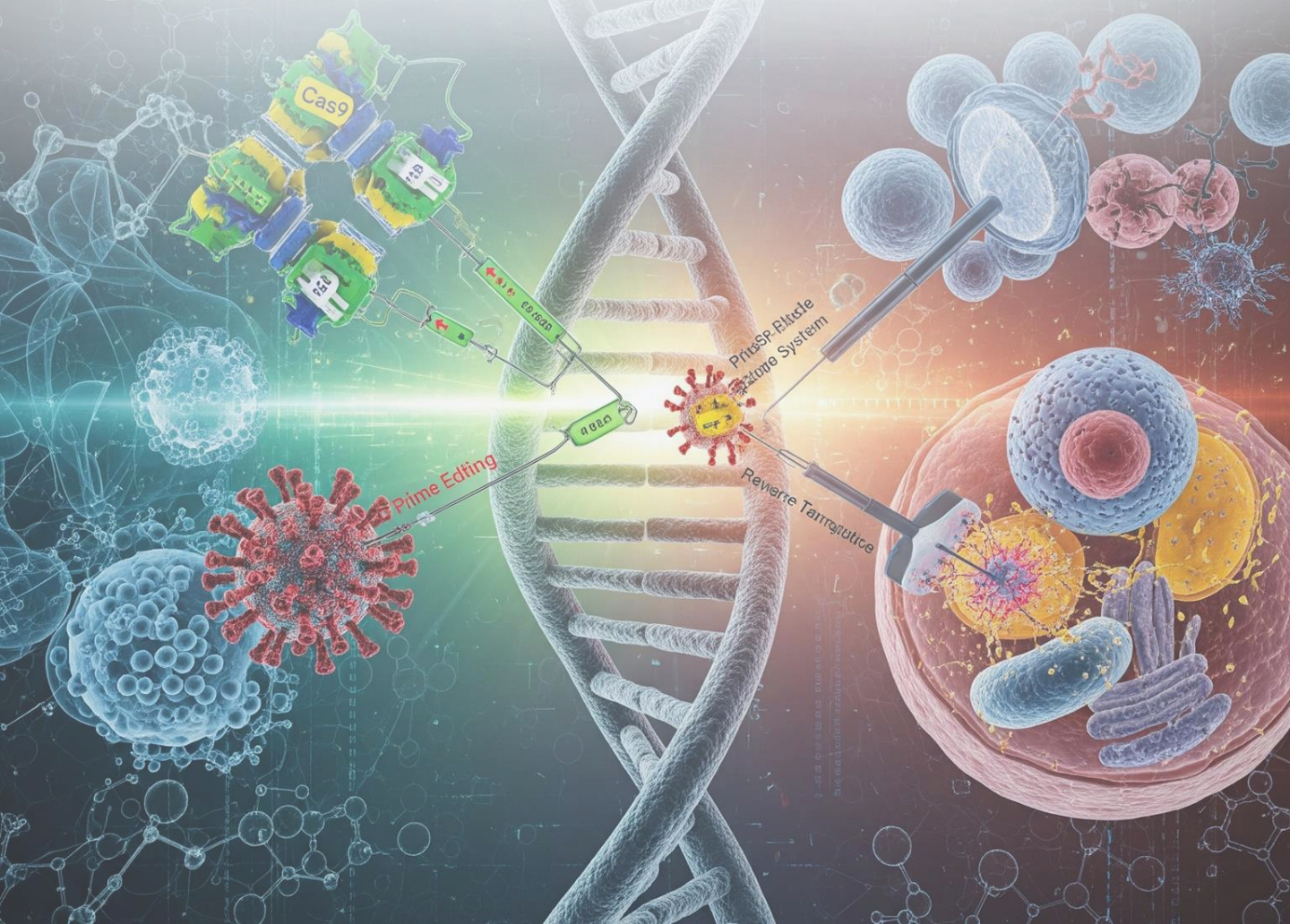
۳)حذف ویروس‌های کارسینوژنیک

در بسیاری از سرطان‌های مختلف از کریسپر از جمله سرطان‌های ملانوما، پروستات، کلورکتال، پستان ، کبد ، ریه ، تیروئید استفاده شده است. سرطان پستان یکی از سرطان‌های منجر به مرگ در خانم‌ها است که تغیرات ژنتیکی زیادی دارد، یکی از سرطان‌هایی است که بسیار از نظر ژنتیکی بر روی آن‌ها کار شده است.

۲ دسته ژن بسیار مهم در بیماری سرطان وجود دارد شامل:

آنکوژن‌ها: آنکوپروتئین‌هایی را تولید می‌کنند که باعث سرطان، تحریک چرخه سلول، تکثیر سلول‌ها و کمک به توموری و نامیراشدن بافت و سلول‌ها می‌کنند.

ژن‌های سرکوبگر تومور: در حالت معمول در سلول فعالیت و از توموری شدن سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. در چرخه سلولی checkpointوجود دارد که در انتهای هر مرحله از چرخه سلولی سلول را از نظر اندازه، DNAو رونوشت بررسی می‌کند اگر همه این موارد تائید شد اجازه ورود سلول به مرحله بعد را می‌دهد اما اگر مورد تائید نباشد باید مشکل را تصحیح کند اگر قابل تصحیح کردن باشد، اما اگر نباشد از بین می‌رود. اما اگر این"checkpoint" ها دچار جهش شود، باعث ایجاد سرطان می‌شود .زمانیکه سلول سرطانی می شود آنکوژ ها فعال می شوند و"TSG" ها غیرفعال می شوند البته نه همه آن‌ها.



چرا با وجود شیمی درمانی امروزه بیشتر به ایمونوتراپی و ژن درمانی روی می‌آورند؟

خیلی از مواد شیمیایی بیشتر روی سلول-هایی تاثیر می‌گذارد که زیاد تقسیم می‌شوند و" over turn" بالایی دارند اما به این صورت نیست که اصلا روی سلول‌های سالم تاثیری نگذارد .عوارضی که شیمی درمان های قدیم داشته‌اند نسبت به امروزه؛ ریزش مو، تهوع و استفراغ و مشکلات پوستی به وفور دیده می‌شد. امروزه به دلیل افزایش targeted therapy فقط سلو های سرطانی را مورد هدف قرار می‌دهند بنابراین اثر سوء روی سلول‌های سالم بسیار کمتر است. البته که هنوز در صورتی که نیاز باشد از شیمی درمانی استفاده می‌کنند. در روش Targeted therapyیا ایمونوتراپی عوارض جانبی بسیار کمتر است و حفاظت بیشتری دارد و درمان بهتری حاصل می‌شود زیرا مستقیما سلول سرطانی از بین میرود و تقریبا تمام سیستم دفاعی را به سمت سلول سرطانی هدایت می‌کنند و این سیستم بین همه سلول‌ها پخش نمی‌شود.

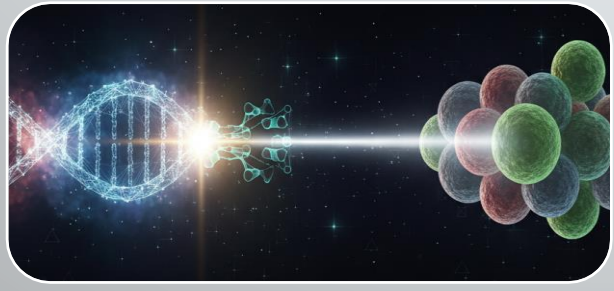
پروژه‌های ویرایش ژنی در درمان بیماری‌های پوستی

بیماری‌های پوستی برای ژن درمانی بسیار وسیع هستند؛ همچنین وسعت پوست درگیر و مهمتر از آن، تعداد زیاد ژن‌های درگیر در این نوع بیماری‌ها، ژن درمانی را چالش برانگیز می‌کند .برخی از بیماری‌های ارثی پوستی عبارت‌اند از :آلبینیسم ، اکتودرمال دیسپلازی، ایکتیوز، توبروز اسکلروزیس، اپیدرمولیزیس بولوزا یا همان بیماری پروانه‌ای. به دلیل تنوع وسیعی که در ارتباط با بیماری‌های پوستی وجود دارد، در ادامه تنها به بررسی یک مورد از این موارد یعنی بیماری پروانه‌ای خواهیم پرداخت که شدت زیادی دارد.

بیماری پروانه‌ای (به اختصار EB)

این بیماری با پارگی یا اِروژن پوست شناسایی می‌شود. یعنی عملا پوست در این بیماری به شدت حساس است و با کوچکترین تروما یا کشش از هم گسیخته می‌شود ؛ زخم‌های بسیار شدید و تاول‌های زیادی ایجاد شده و یکسری علائم دیگر ازجمله اسکار آتروفیک، هایپرپیگمانتاسیون و ابروهای کم پشت نیز وجود دارند.

در این بیماری یکی از انواع کلاژن‌های پوستی درگیر است که در بسیاری از مناطق حتی مخاطات نیز نقش دارد؛ بنابراین در بیماران مبتلا به EB ، التهاب‌ها و زخم‌های قرنیه را نیز مشاهده خواهیم کرد. یعنی گاهی با کوچکترین تحریک، قرنیه فرد زخم می‌شود و مدت‌ها مجبور می‌شود با چشم بسته زندگی کند .فرد مبتلا به EB ،کاملا از لحاظ حسی بی نقص است؛ یعنی تمام دردی که ما موقع تاول زدن، سوختگی یا زخم روی پوستمان احساس می‌کنیم را میتواند احساس کند و تمامی این زخم‌ها برای او دردناک است. پوست بیمار با کوچکترین تماسی، مانند بدنی که سوختگی شدید دارد، از لایه زیرین جدا می‌شود و زخم‌های شدیدی ایجاد شده و هرجایی که پوست اتصال پیدا می‌کند تاول زده می‌شود.



تلاش های سودمند اولیه در ژن درمانی EB

چرا قسمت هایی از پوست بیماران EB سالم می‌ماند و تنها یکسری از قسمت-ها درگیر می‌شوند؟

در بعضی از قسمت‌های بدن در طول زندگی بیمار، در همانندسازی جهش‌هایی اتفاق می‌افتد که به نوعی منجربه ایجاد حالت ژن درمانی طبیعی می‌شود. از این فرایند در چند پروژه استفاده شده است .در این پروژه‌ها، ابتدا در ناحیه‌هایی از پوست بیمار که سالم مانده بود، بیوپسی انجام دادند؛ سپس سلول‌های آن را کشت داده و با مهندسی بافت، پوست ایجاد کردند؛ درنهایت این پوست را به فرد پیوند زدند و عملا درمان انجام دادند. یعنی دانشمندان با استفاده از آن سلول‌های خود تصحیح شده ی فرد بیمار ژنتیکی، توانستند بیماری را درمان کنند. نکته مهم این است که درواقع اصلاح ژنی" COL7A1" بصورت تصادفی اتفاق میافتد و بدن آگاهانه این کار را انجام نمی‌دهد .

ژندرمانی EB با واسطه CRISPR

محققان به این نتیجه رسیدند که با استفاده از CRISPR میتوان ژن درمانی EB را انجام داد. در اولین تحقیقات، یک مطالعه"vivo-Ex " طراحی شد که در آن از فرد بیمار پانچ پوستی گرفتند و کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های آن را کشت دادند. پس از مدتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را از سلول‌های CD34+ جدا کردند. محققان در این مطالعه از HDR و CRISPR استفاده کردند. یعنی سیستم CRISPR- Cas9 را بعنوان یک کمپلکس RNP وارد سلول کردند تا ناحیه موردنظرشان را برش بزنند. آن‌ها استفاده ازAAV ها یا همان وکتورهای ویروسی مرتبط با آدنو، یک Donor DNA templateرا وارد سلول کرده بودند تا HDR اتفاق بیفتد و ناحیه مدنظر را اصلاح کند. این مطالعه نتایج خوبی داشت. در دومین مطالعه مرتبط با این موضوع، دانشمندان ویروس‌های مختلف را وارد سلول کردند و مشخص شد که AAV6که یکی از انواع AAV است، توانسته درصد بسیار بالایی از سلول‌های پوستی را درگیر کند. درواقع چیزی حدود ۴۰ درصد سلول‌های پوستی را آلوده کرده و درمان ایجاد کرد.

نتیجه گیری

سیستم CRISPR-Cas9تحولی بزرگ در علم ژنتیک و پزشکی ایجاد است. با استفاده از این ابزار امکان اصلاح هدفمند ژن‌های معیوب، فعال یا غیرفعال سازی ژن‌ها و حتی بررسی عملکرد آن‌ها فراهم شده است. برخلاف روش‌های قبلی که دقت کمتری داشت CRISPR توانسته است راه‌ها را برای درمان‌های دقیق‌تر و با عوارض کمتر هموار کند. همچنین با توسعه فرم‌های تغییریافته این سیستم مانند dCas9. دانشمندان می‌توانند با ایجاد برش تنها بیان ژن را کنترل کنند که کاربردهای زیادی در درمان بیماری‌های اپی ژنتیک دارد. با این حال این فناوری هنوز چالش‌هایی مانند خطر برش‌های ناخواسته یا واکنش‌های ایمنی در بدن دارد ولی با تحقیقات مداوم انتظار می‌رود که در آینده نزدیک این روش به درمان قطعی بسیاری از بیماری‌های ژنتیک، سرطان‌ها و حتی بیماری‌های ویروسی کمک کند. در مجموع CRISPR نه تنها ابزار تحقیقاتی قوی است بلکه می‌تواند پایه گذار درمان‌های نوین و شخصی‌سازی شده در آینده باشد.

بیست و ششمین کنگره بین المللی میکروب شناسی ایران

بیست و ششمین کنگره بین المللی میکروب شناسی ایران از ۴ تا ۶ شهریور ۱۴۰۴ به میزبانی دانشگاه علوم پزشکی تهران و با مشارکت انجمن علمی میکروب شناسی ایران برگزار شد. این کنگره با محوریت اصلی "مقاومت دارویی و عفونت های میکروبی" میزبان جمعی از متخصصان، پژوهشگران و دانشجویان رشته های میکروب شناسی، بیماری های عفونی، اپیدمیولوژی و علوم مرتبط بود. در مراسم افتتاحیه، سخنرانی هایی توسط مسئولان دانشگاهی و علمی از جمله دکتر سیدرضا رئیس کرمی و دکتر احسان مصطفوی ارائه شد.

کنگره در قالب ۱۵ پنل تخصصی شامل موضوعاتی مانند میکروبیوم دستگاه تولید مثل و جوانی جمعیت، بیماری های مشترک انسان و دام، مقاومت ضد میکروبی، کنترل عفونت های بیمارستانی و میکروب شناسی آب برگزار گردید. ارائه سخنرانی های علمی، مقالات منتخب و نمایش پوسترهای الکترونیک از بخش های اصلی برنامه بودند که به تبادل آخرین یافته ها و دستاوردهای پژوهشی در حوزه میکروب شناسی اختصاص داشت.

در حاشیه این کنگره، نمایشگاهی از دستاوردهای مؤسسات تحقیقاتی و شرکت های زیست فناوری از جمله انستیتو پاستور ایران برپا شد که به معرفی محصولات و خدمات تشخیصی مرتبط با سلامت پرداخت. این رویداد فرصتی را برای تعامل علمی، ایجاد همکاری های پژوهشی و آشنایی با چالش های پیش روی جامعه علمی در حوزه مبارزه با عفونت های میکروبی فراهم کرد.

نشست شبکه ایران یاران جوان استان آذربایجان شرقی با پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری

این نشست با حضور دکتر سید محمد امین موسوی، معاون فناوری پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، نایب‌رئیس انجمن ژنتیک ایران و رئیس شاخه ویرایش ژنوم این انجمن، و محمودرضا مدرس اول، مسئول کمیته ITو فناوری اطلاعات شبکه ایران یاران جوان استان آذربایجان شرقی، مسئول نهاد ترویجی ستاد توسعه زیست‌فناوری سلامت و فناوری‌های پزشکی معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری، بنیاد آموزش نانو، سرپرست دانشجویی انجمن ژنتیک ایران شاخه آذربایجان شرقی و شبکه زیستی برگزار شد.

در این نشست، موسوی معاون فناوری پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، با اشاره به بر مأموریت‌های پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری گفت: طرح تقسیم کار ملی ستاد توسعه زیست‌فناوری بسیار اهمیت دارد و می تواند نقش موثری در هم‌افزایی ظرفیت‌های علمی کشور داشته باشد.

وی همچنین افزود:حضور نهادهای اجتماعی و مردمی همچون ایران یاران جوان و انجمن ژنتیک می‌تواند پیوند میان پژوهشگران، دانشجویان و جامعه را تقویت کرده و زمینه‌ساز رشد علمی کشور باشد.

موسوی همچنین نقش انجمن ژنتیک ایران در شکل‌دهی به جامعه علمی جوان کشور را برجسته دانست و افزود: این انجمن با برگزاری نشست‌ها، وبینارهای انتقال تجربه، کارگاه‌ها و برنامه‌های آموزشی حضوری و مجازی، سهم مهمی در تربیت دانشجویان و توانمندسازی نسل آینده متخصصان زیست‌فناوری دارد.

در ادامه این نشست، محمودرضا مدرس اول مسئول کمیته ITو فناوری اطلاعات شبکه ایران یاران جوان استان آذربایجان شرقی عنوان داشت: ستاد توسعه زیست‌فناوری، سلامت و فناوری های پزشکی ظرفیت های گسترده ای دارد که بستری ارزشمند برای گسترش تحقیقات، نوآوری و تجاری‌سازی دستاوردهای علمی است.

وی همچنین بنیاد آموزش نانو گفت: این بنیاد به‌عنوان یک نهاد ترویجی و آموزشی جایگاه اثرگذاری دارد

مدرس اول در بخش دیگری از سخنان خود به معرفی شبکه ایران یاران جوان پرداخت و گفت: این شبکه با بیش از ۲۶ هزار عضو در ۱۱ کمیته تخصصی از جمله سلامت، امداد و نجات، رسانه و فناوری اطلاعات، می‌تواند نقش مهمی در اتحاد ملی، توانمندسازی جوانان و پشتیبانی اجتماعی از طرح‌های علمی و فناورانه ایفا کند.

این نشست در پایان با توافق طرفین بر تداوم همکاری‌ها و اجرای برنامه‌های مشترک علمی، پژوهشی و ترویجی خاتمه یافت.

دیدار صمیمی نخبگان آذربایجان شرقی با معاون علمی رئیس جمهور

در دیداری صمیمی و سازنده، جمعی از نخبگان و استعدادهای برتر استان آذربایجان شرقی با **دکتر حسین افشین**، معاون علمی، فناوری و اقتصاد دانش‌بنیان رئیس جمهور و رئیس بنیاد ملی نخبگان، گفت‌وگو کردند. این نشست با هدف بررسی چالش‌ها و فرصت‌های پیش روی جامعه نخبگی استان و همچنین نقش کلیدی نخبگان در توسعه منطقه‌ای و ملی برگزار شد. در این meeting، دکتر افشین بر ضرورت حمایت همه‌جانبه از شرکت‌های دانش‌بنیان و خلاق تأکید کرد و نقش این ظرفیت‌ها را در پیشبرد اهداف علمی و اقتصادی کشور حیاتی خواند. وی همچنین از اجرایی‌سازی برنامه‌های ویژه برای هدایت استعدادها به سمت حل مشکلات محلی و توسعه فناوری‌های راهبردی خبر داد.

حضور شخصیت‌های برجسته‌ای همچون **پروفسور پارسا متین‌فر**، مدیر مجموعه مدارس علامه حلی و چهره‌های علمی شناخته شده از دانشگاه‌های تبریز، به این دیدار اعتبار ویژه‌ای بخشید. در این دیدار، نخبگان استان به بیان دیدگاه‌ها و پیشنهادات خود در حوزه‌های مختلف از جمله فناوری اطلاعات، انرژی، زیست‌فناوری و علوم پزشکی پرداختند. دکتر افشین با اشاره به سیاست‌های جدید بنیاد ملی نخبگان، بر تقویت ارتباط میان نخبگان و دستگاه‌های اجرایی برای استفاده بهینه از ظرفیت‌های علمی در راستای حل مسائل کشور تأکید کرد. این گفت‌وگوها زمینه‌ساز همکاری‌های آینده در قالب طرح‌های مشترک پژوهشی و فناورانه بین نخبگان استان و نهادهای ملی شد.

مطالعات اخیر حاکی از آن است که جمعیت جهان تا اواسط قرن حاضر، دو برابر خواهد شد و این در حالی است که اکنون نیمی از کودکان جهان از غذای کافی محروم هستند. مسلماً، تأمین نیازهای بشر در آینده از مهمترین مسائل و معضلات مسئولین اجرائی در کشورهای در حال توسعه خواهد بود قطعاً، بهینه سازی شاخص‌های اصلی برای افزایش کمی وکیفی محصولات کشاورزی را باید بعنوان راهکارهای اصلی مد نظر داشت، سرمایه گذاری‌ها و تحقیقات بدون وقفه در زمنیه‌های مختلف در جهت تداوم و افزایش تسلط کشورهای صنعتی بر سرنوشت غذا، دارو و دیگر امور زندگی انسان‌های جهان سوم هست. اهمیت این سرمایه گذاری‌ها را نیز می‌توان افزایش جمعیت در کره زمین و نیاز روز افزون بازار جهانی به غذا دانست در این بین محصولات بیوتکنولوژی در کشورهای پیشرفته موجب نابسامانی و رکورد بازار تولید سنتی کشورهای در حال توسعه می‌گردد.

حوزه علمی صنایع غذایی از مهم‌ترین اجزای بخش کشاورزی، نقش مهم و ارزنده‌ای در تأمین غذاهای سالم، بهداشتی، ارزان وکافی برای نسل حاضر و آینده از طریق فنآوری‌ها و دستاوردهای بیوتکنولوژی دارد لذا توجه به این بخش به علت اینکه پیشرفت سریع بیوتکنولوژی چهره جهان را در قرن آینده دگرگون خواهد کرد و صنایع غذایی و کشاورزی نیز شدیداً تحت تأثیر این تکنولوژی هستند امری ضروری است لذا باید زمینه-های حضور بیوتکنولوژی در بخش صنایع غذایی و تأثیر آن بر روی کمیت و کیفیت محصولات غذایی مورد توجه کارشناسان و متخصصان غذایی قرار گیرد.

کلمه بیوتکنولوژی از دو کلمه «بیو» به معنای زنده و زندگی یا سیستم زنده و « تکنولوژی » به معنای روش علمی به منظور دستیابی به هدف عملی، شکل گرفته است. بیوتکنولوژی بطور کلی به مجموعه‌ای از تکنولوژی‌ها اطلاق می‌گردد که سیستم‌های زنده یا بیولوژی گیاه، حیوان، میکروارگانیسم یا ترکیبات مخصوص مشتق شده از این سیستم‌ها را به منظور تولید کالاها و خدمات صنعتی به کار می‌گیرد.

بیوتکنولوژی پیشرفت نوظهور و جدیدی نیست. مطالعات میکروبیولوژیست‌ها در طی بیش از صد سال نشان داده است که بین انسان و میکروب-ها ارتباط حیاتی بسیار نزدیکی وجود دارد. که این ارتباط می‌تواند مفید یا مضر باشد. سابقه استفاده از میکروارگانیسم‌ها برای تولید مواد خوراکی نظیر آبجو، سرکه، ماست و پنیر به بیش از ۸ هزار سال قبل می‌رسد ولی مکانیسم تولید این محصولات برای بشر ناشناخته بود، انسان با مشاهده این واقعیت که شیر ترش دارای قابلیت نگهداری خیلی بهتری است به زودی دریافت که با افزودن مقدار اندکی از شیر ترش روز قبل به شیر تازه می تواند فرایند تخمیر را در آن آغاز کند.

می‌توان کاربرد بیوتکنولوژی در صنایع غذایی را به دو بخش کاربرد بیوتکنولوژی سنتی(، از فناوری تخمیری (ریزسازواره‌ها یا میکروارگانیزم‌ها) جهت تغییر مواد خام غذایی به محصولات غذایی تخمیری شامل پنیر، ماست، خمیر نان و غیره استفاده می‌گردد) و کاربرد بیوتکنولوژی مدرن (از ژنتیک مولکولی و آنزیم‌شناسی کاربردی به همراه فناوری تخمیری، جهت بهبود خواص مواد افزودنی غذایی استفاده می‌گردد) تقسیم کرد.

با توجه به گستره و حیطه عمل بیوتکنولوژی ذکر تمام قابلیت‌ها و توانایی‌های بیوتکنولوژی در بخش کشاورزی و صنایع غذایی محدود به مقاله‌ها و کتاب‌ها نمی‌گردد. با توجه به تغییرات و تحولات چشمگیر و روزمره بیوتکنولوژی همگام با دانش سریع روز، تأثیر عمیقی بر روی فرایندها، محصولات و کالاهای غذایی، دارویی و بهداشتی شاهد هستیم که همگامی با این پیشرفت‌ها سبب توسعه و بهبود کالاها و خدمات صنعتی می‌رود. بطور کلی تولید مواد غذایی شامل طعم دهنده ها، آنزیم‌ها، بیوپلیمرها، سورفکتانت‌ها، شیرین‌کننده‌های غیر مغذی، جایگزین‌چربی‌ها، آنتی اکسیدان‌ها، نگهدارنده‌های طبیعی، بهبود خواص کیفی مواد غذایی از نظر جنبه های حسی و فرآیند بهبود روش‌های فرایندی، کاهش هزینه‌های تولید، تبدیل مواد زائد، افزایش راندمان تولید همگام با افزایش بی رویه جمعیت و... از کاربردهای رایج و بالقوه بیوتکنولوژی می‌باشد. حال آیا واقعاً بیوتکنولوژی در صنایع غذایی امری ضروری است؟

اگر خواهان وجود امنیت غذایی سالم، ارزان و کافی باشیم و نگران خرابی منابع غذایی از طریق خشکی، سیل، سرمای زودرس، بیماریها و غیره نباشیم و همچنین اگر خواستار همگامی بخش کشاورزی با رشد جمعیت کنونی هسیتم در حالیکه اغلب زمین‌های کشاورزی و تقریباً همه آب‌های مورد مصرف کشاورزی در حال استفاده می‌باشند. بیوتکنولوژی در این بخش امری ضروری و حیاتی می‌باشد.

کتاب ترجمه شده مباحث را در سه بخش؛ مبانی ژنتیکی، فرآیندها و محصولات مبتنی بر میکروارگانیسم، بیوتکنولوژی گیاهی و حیوانی و غیره بصورت کامل بیان نموده است. بنابراین بصورت جامع مطالب مربوط به بیوتکنولوژی را از لحاظ صنایع غذایی بررسی کرده و می‌تواند کتابی مفید برای دانشجویان صنایع غذایی باشد. مطالعه این کتاب ایده‌های خلاقانه‌ای را برای تولید مواد غذایی فراسودمند از طریق کاربرد بیوتکنولوژی و تکنولوژی ارائه میکند. هدف از این کاربرد بیوتکنولوژی، تنها تامین مواد غذایی برای انسان‌ها نیست بلکه تامین سلامتی و امنیت مصرف کنندگان نیز مد نظر می‌باشد. بنابراین بیوتکنولوژی در آینده‌ای نه چندان دور متحول کننده این محورها در صنایع غذایی خواهد بود.

انجمن علمی ژنتیک ایران شاخه آذربایجان شرقی با افتخار، موفقیت ارزشمند سرکار خانم سمیه محمدخانی، عضو پرتلاش انجمن و سردبیر نشریه نوآوری ژنتیک را در کسب مقام برگزیده بخش کتاب در پنجمین جشنواره داخلی حرکت اتحادیه انجمن‌های علمی- دانشجویی علوم دامی و صنایع غذایی ایران تبریک عرض می‌نماید.

در این بخش از نشریه اعضای جدید هیئت مدیره انجمن ژنتیک ایران را خدمت شما عزیزان معرفی و انتخاب شایسته این اساتید برجسته را تبریک عرض مینماییم.

دکتر جواد محمدی

رییس هیئت مدیره

دکتر محمدامین موسوی

نایب رییس

دکتر مسعود سلیمانی

عضو هیئت مدیره

دکتر صادق شجاعی

خزانه‌دار

دکتر محمد جعفر آقایی

عضو هیئت مدیره

دکتر نیراعظم خوش‌خلق سیما

عضو هیئت مدیره

دکتر محمد رزم کبیر

عضو هیئت مدیره

دکتر محمدعلی ملبوبی

عضو علی‌البدل هیئت مدیره

دکتر مریم هاشمی

عضو علی‌البدل هیئت مدیره

دکتر مهدی زهراوی

بازرس

دکتر نیما راد

بازرس علی‌البدل

سرکار خانم فاطمه روزبهانی

رییس شاخه دانشجویی و دانش آموزی

مهندس فاطمه البرزیان

مسئول محترم دفتر انجمن ژنتیک ایران

انجمن علمی علوم دامی
دانشگاه تبریز

باشگاه دانشجویی
ستاد زیست فناوری، سلامت و فناوری های پزشکی

تاسیس۱۳۹۴
انجمن علمی-دانشجویی
بیوتکنولوژی دانشگاه تبریز

موسسه مردم نهاد جوانان آتیه ساز سهند
SAHAND ATIEH SAZ NGO

انجمن علمی بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

MasGene

#ایران یاران جوان
ایران یاران جوان استان آذربایجان شرقی

@TBZMED MEDICAL GENETICS STUDENT SCIENTIFIC ASSOCIATION
انجمن علمی دانشجویی ژنتیک پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تبریز

انجمن علمی زیست شناسی
دانشگاه پیام نور تبریز

شبکه زیستی

لوگوی شما میتواند به
عنوان حامی مالی نشریه
در این صفحه قرار بگیرد.