sina-pub.ir

فعالیت آنتی باکتریال باکتروسین ها: کاربرد آن در غذاها و داروها

چکیده

باکتروسین ها نوعی از پتیدهای آنتی میکروبی سنتز شده ریبوزمی هستند که توسط باکتری ها تولید می شوند و می توانند نژادهایی باکتریایی که ارتباط نزدیکی با باکتری تولید شده ندارند یا ارتباط اندکی دارند را بکشند یا بازدارند، اما با پروتئین های ایمنی ویژه ای که دارند به خود پروتئین ها آسیبی وارد نمی کند. باکتروسین ها یکی از سلاح ها در برابر میکروارگانیسم ها شده اند که این امر با توجه به مشخصات خاص تنوع زیادی از ساختار و عملکرد آن و منبع طبیعی آن و پایداری حرارتی آن می باشد ، بسیاری از بررسی ها اخیر باکتروسین ها را برای کاربرد در فناوری غذایی خالص سازی و شناسایی کرده است که هدف آن این است که زمان نگهداری غذا را افزایش داده و بیماری های پاتوژنی را درمان کرده و درمانی برای سرطان ارائه کند و سلامت انسانی را حفظ کند بنابراین باکتروسین ها ، یک کاندید داروی بالقوه برای آنتی بادی های جایگزین دارند تا باکتری های مقاوم به داروی چندگانه را درمان کنند . نیمه دوم این بررسی بر روی کاربردهای بالقوه آن در علم تغذیه و صنعت داروسازی متمرکز شده است.

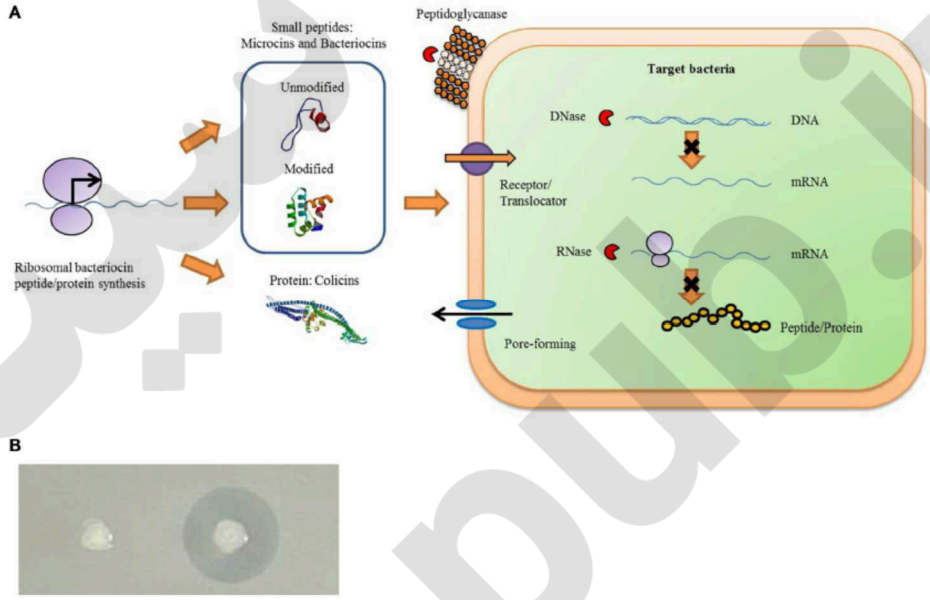
کلمات کلیدی :باکتروسین، پروتئین، محصول طبیعی، غذا، درمان سرطان

مقدمه

بسیاری از مواد آنتی باکتریال وجود دارد که توسط حیوانات و گیاهان و حشرات و باکتری ها تولید شده ناد که نمونه هایی از آن ها شامل پروکسید هیدروژن و اسیدهای چرب و اسیدهای ارگانیگو اتانول و آنتی بیوتیک ها و باکتروسین ها می باشند. پپتیدهای آنتی میکروبیال (*AMPs*) یا پروتئین هایی که توسط باکتری ها تولید شده اند به عنوان باکتروسین ها دسته بندی شده اند . مواد غذایی کمیاب در محیط باعث می شود که بسیاری از باکتروسین ها برای فضا و منابع رقابت کنند . باکتروسین ها فراوان می باشند و تنوع زیادی دارند و ژن های آنها پپتیدهای آنتی میکروبوتای مربوطه یا نامرتبط را می کشند (نمودار 1) (*Cotter 2005*) بیشتر 99 درصد باکتری ها می توانند حداقل یک باکتروسین تولید کنند که اکثر آنها

sina-pub.ir

شناسایی نگردیده است (*Riley , Wertz 2002*) توانایی کشتن باکتروسین ها به عنوان روش موفقی برای حفظ جمعیت و کاهش تعداد رقیبان برای دستیابی به مواد غذایی بیشتر و فضای زندگی بیشتر در محیط در نظر گرفته می شود . بر خلاف اکثر آنتی بیوتیک ها ، که متابولیست های ثانویه می باشند ، باکتروسین ها به طور ریبوزمی سنتز می شوندو نسبت به پروتئوزها حساس می باشند در حالی که به طور کلی برای بدن انسان و محیط اطراف بی ضرر می باشند . جامعه مدرن نسبت به اهمییت سلامت غذا اگاهتر می باشد چون بسیاری از افزودنی های شیمیایی که در غذاها بکار می روند می توانند مواد سمی ایجاد کنند پس بهتر است ادعا کنیم که منابع طبیعی و مزیت های بهداشتی محیط غذایی جمعیت مزیت های بهداشتی برای غذاهای طبیعی بدون افزودنی های شیمیایی رایج تر شده است .



شکل 1

به هر حال اکثر نگه دارنده هایی که از نظر تجاری بیشتر در دسترسند و همچنین آنتی بیوتیک ها توسط سنتز شیمیایی تولید شده اند و مصرف دراز مدت این محصولات می تواند بر سلامت انسان تأثیرگذار باشد چون آنها تعداد باکتری ها در (*got*) را کاهش می دهند . بعلاوه ، استفاده از آنتی بیوتیک ها یا باقی مانده ها در غذا ، غیر مجاز است . بر خلاف نگه دارنده های شیمیایی و آنتی بیوتیک ها که به طور کلی ایمن و بی خطر در نظر گرفته شده اند (*GRAS*) ، باکتروسین ها مثل نسین (نیزین) که ایمنی خوبی دارند به عنوان نگه دارنده های غذایی در گیاهان و لبنیات و پنیر و گوشت و محصولات غذایی دیگر عمل می کنند چون

sina-pub.ir

آنها مانع آلوده شدن میکروارگانیسم ها طی فرآیند تولید می شوند (*Deegan 2006*) این بازنگری بر روی دسته بندی باکتروسین ها از باکتری های گرم منفی و گرم مثبت تمرکز دارد . کاربرد باکتری های تولیید کننده باکتروسین و باکتروسین های منابع طبیعی برای زندگی انسان هم در این گزارش عنوان شده است .

دسته بندی باکتروسین ها

باکتروسین های بدست آمده از باکتری های گرم منفی کولیسین ها

کولیسین ها ، پروتئین های آنتی باکتریال هستند که توسط باکتری ها تولید شده اند و می‌توانند نژادهای باکتری هایی که با گونه های تولید شده ارتباط زیادی دارند زا بکشند تا بتوانند رقیبان محیطی برای دستیابی به فضای زندگی و مواد غذایی را کاهش دهند ، کولیسین ها در سه دامنه اختصاصی سازمان یافته اند، یک دامنه نهشت انتهای آمین (*T*) که در انتقال سرتاسرغشای بیرونی از طریق پروتئین *Translocator* مفهوم می یابد و یک دامنه اتصال به گیرنده مرکزی (*R*) که با یک گیرنده غشای بیرونی باکتریایی متصل شده است و یک دامنه سیتوتوسیک انتهای کربوکسیل (*C*) که فعالیت آنتی باکتریال دارد (*Cascales 2007 , Kleanthos 2010*) به منظور اینکه از موقعیت هایی با کولیسین های خود تولید شده جلوگیری می کنیم ، پروتئین های ایمنی اختصاصی به طور همزمانی تولید شده اند تا کولین ها را غیر فعال سازند . (*Kleanthos 2010*) وقتی یک سطح غشای خارجی باکتریایی ، پروتئین گیرنده تشخیص کولین دارد و سیستم پروتئین *Translocator* دارد ، کولین ها در باکتری ها نهشت شده اند و آن را می کشند و به عنوان نژاد حساس شناسایی شده است .

sina-pub.ir

Table 1 | Classification of colicins by different translocators system: Tol- and Ton-dependent in the *E. coli*.

Colicins	Antibacterial activity	Receptor	Translocators	Molecular weight (Da)	Producing strain	References
GROUP A						
A	Pore-forming	BtuB	OmpF, TolABQR	62989	*Citrobacter freudii*	Varenne et al., 1981; Morlon et al., 1983
E1	Pore-forming	BtuB	TolC, TolAQ	57279	*Escherichia coli*	Yamada et al., 1982
K	Pore-forming	Tsx	OmpAF, TolABQR	59611	*Escherichia coli*	Pilsl and Braun, 1995a,b,c
N	Pore-forming	OmpF	OmpF, TolAQR	41696	*Escherichia coli*	Pugsley, 1987
S4	Pore-forming	OmpW	OmpF, TolABQR	54085	*Escherichia coli*	Pilsl et al., 1999
U	Pore-forming	OmpA	OmpF, TolABQR	66289	*Shigella boydii*	Smajs et al., 1997
28b	Pore-forming	OmpA	OmpF, TolABQR	47505	*Serratia marcescens*	Guasch et al., 1995 GenBank: CAA44310.1
E2	DNase	BtuB	OmpF, TolABQR	61561	*Escherichia coli* *Shigella sonnei*	Herschman and Helinski, 1967; Cursino et al., 2002
E7	DNase	BtuB	OmpF, TolABQR	61349	*Escherichia coli*	Chak et al., 1991; Cursino et al., 2002
E8	DNase	BtuB	OmpF, TolABQR	~70000	*Escherichia coli*	Toba et al., 1988
E9	DNase	BtuB	OmpF, TolABQR	61587	*Escherichia coli*	Chak et al., 1991; Macdonald et al., 2004
E3	16S rRNase	BtuB	OmpF, TolABQR	57960	*Escherichia coli*	Herschman and Helinski, 1967; Cursino et al., 2002
E4	16S rRNase	BtuB	OmpF, TolABQR	ND	*Escherichia coli*	Males and Stocker, 1982
E6	16S rRNase	BtuB	OmpF, TolABQR	58011	*Escherichia coli*	Akutsu et al., 1989; Cursino et al., 2002
DF13	16S rRNase	IutA	OmpF, TolAQR	59293	*Escherichia coli*	van den Elzen et al., 1983
E5	tRNase	BtuB	OmpF, TolABQR	58254	*Escherichia coli* *Shigella sonnei*	Males and Stocker, 1982 GenBank: KF925332.1
GROUP B						
B	Pore-forming	FepA	TonB-ExbBD	54742	*Escherichia coli*	Schramm et al., 1987
Ia	Pore-forming	Cir	TonB-ExbBD	69429	*Escherichia coli*	Konisky and Richards, 1970 GenBank: AAA23182.2
Ib	Pore-forming	Cir	TonB-ExbBD	69923	*Escherichia coli* *Shigella sonnei*	Konisky and Richards, 1970 GenBank: AAA23188.1
5	Pore-forming	Tsx	TolC, TonB-ExbBD	53137	*Escherichia coli*	Pilsl and Braun, 1995a
10	Pore-forming	Tsx	TolC, TonB-ExbBD	53342	*Escherichia coli*	Pilsl and Braun, 1995b
D	tRNase	FepA	TonB-ExbBD	74683	*Escherichia coli*	Roos et al., 1989
M	Peptidoglycanase	FhuA	TonB-ExbBD	29453	*Escherichia coli*	Kock et al., 1987

ND, not determined.

جدول 1

برای یک کولسین خاص ، باکتری پروتئین تمیز می گیرند در نژادهای نتیجه گیری اجرا شده است . باکتری ها با یک نقایص سیستم پروتئین *Translocator* به صورت نژادهای مقاوم دسته بندی می شوند ، نژادهای ایمنی باکتری های مقاوم و پایدار توسط کولین های اطراف آنها کشته نمی شوند . بسیاری از کولیسین ها وجود دارد و احتمالاً به صورت توالی هستند که بر روی پلاسما کد بندی شوند در حالی که تعداد اندکی در تجزیه در نظر گرفته می شوند. یک خوشه ژنی نمونه *Collin* مانع کد بندی پروتئین سمی و پروتئین نمونه سازی و پروتئین دامنه و لیزیزژنی نشان می دهند (*Goash*) پروتئین لیزیز(*Lysis*) که به پروتئین انتشار باکتروسین ارتباط دارد می تواند با توجه به ظهور کولیسین (*Bep*) می تواند باعث انتشار پروتئین ها از باکتری می شود .

با توجه به انتقال در سراسر سیستم غشای خارجی با گروه (*Corrin*) به دو گروه دسته بندی می شوند سیستم پروتئین *A* و کل سیستم پروتئین (سیستم *Tol*) برای نفوذ به لایه بیرونی برای مثال کولیسین های *E1* به*E9* وجود دارد و کولیسین *A* , *K* , *N* که گروه *B* می باشد کمتر برای مواد مسدد نباشد و

sina-pub.ir

سخت است برای مثال باکتروسین ها کولین نباشند بدون ژن لیت موجود بدون اینکه ژن لینزیل را با تجربه انجام دهد (*Gascales 2007*) چون کولین ها پس از درمان سلول هدف وارد می شوند می توانند نوسانی را نشان می دهد برای مثالکولسین های *A* و *B* و *EI* و *Ia* و *Ib* و *K* و *N* می باشد .

کاهش در نوع کولبنیس ها : کولین ها دارای *Dnase*و *RNase* و *16 s* باشند در *tRNA* هم *RNA* و *DNA* هضم غیر اختصاصی اتصال به کامپیوتر می باشند .

کولین ها نوع بتیکیلینوناز : این پروتئین ها می توانند پیش ماده فسفریل سینون را هضم کنند که توانایی سنتز ببتیگو کلیدان و مرگ باکتریای را دارد (*Cascul 2007*)

میکروسین ها

میکروسین ها پپتید های آنتی میکروبی هیدروفوبی سنتز شده ریبوزمی دارای وزن ملکولی اند که (*10* > *Da*) می باشند که از پروتیئن کولین های وزن ملکولی زیاد *25-80 KDa* قابل تمایز می باشند میکروسین ها به عنوان پیش ماده های پپتید ساخته شده اند که ممکن است فرآیند اصلاح پس از همانند سازی در دوره اشباع در یک میکروسین فعال را متحمل شده یا نشده باشند . میکروسین ها غالباً توسط انتروباکتریا گزارش شده اند که *PV* و پروتئازهایی دارد (*Rebuffat 2012*) مکانیسم های باکتریایی میکروارگانیسم ها گسترده است که شامل تشکیل نوع مختصر سازی و نوع نوکلئاز و *DNasc* و *RNasc* می باشند .

بازدارنده های سنتز پروتئین همانند سازی *DNA* می باشند . هیچ ژن میکروکوسین یک ژن *Lysis* مطابقت ندارد و میکرولوکسین ها خارج از باکتری از طریق سیتم ترشح انتقال نوع *IABC* انتقال می یابند که از تعدادی از پروتئین ها تشکیل یافته است ، میکروسین ها بر اساس جرم های مولکولی و پیوندهای رقیق شده در ساختار و اطلاحات پس از همانند سازی آنها تقسیم بندی می شوند که شامل دسته *IIa* مثل میکروسین های *L* و *V* و *N* به سه ژن متفاوت برای سنتز و ارزیابی پپتیدهای کاربردی آن دست یافته اند . میکروارگانیسم های دسته *IIb* مثل میکروسین های *E 492* و *M* و *H47* و دوره خطی یا بدون اصلاحات پس همانند سازی در *C* انتهایی می باشد .

sina-pub.ir

Table 2 | Classification scheme for gram-negative microcins.

Classification	Characteristics	Microcins	Molecular weight (Da)	Producing strain	References
Class I	Low molecular weight peptides (<5 kDa), post-translationally modified	B17	3094	*Escherichia coli*	Collin et al., 2013
		C7/C51	1177	*Escherichia coli*	Severinov et al., 2007
		D93	<1000	*Escherichia coli*	Martinez and Perez-Diaz, 1986
		J25	2107	*Escherichia coli*	Wilson et al., 2003
Class II	Larger (5–10 kDa) peptides, with or without post-translational modifications				
class IIa	Required more than one genes to synthesize and assemble functional peptides	L	8884	*Escherichia coli*	Pons et al., 2004
		V	8741	*Escherichia coli*	Fath et al., 1994
		N/24	7274	*Escherichia coli*	Corsini et al., 2010
class IIb	Linear peptides with post-translational modifications or not at C-terminal	E492	7886	*Klebsiella pneumoniae*	Pons et al., 2002
		M	7284	*Escherichia coli*	Vassiliadis et al., 2010
		H47	4865	*Escherichia coli*	Vassiliadis et al., 2010

جدول2

باکتروسین ها از باکتری های گرم مثبت

بر خلاف کولسین ها از باکتری گرم منفی ، که پروتئین های پلاسمید یا کروموزمی کد بندی شده *25-80 Kda* می باشند ، باکتروسین های باکتری گرم منفی مشخصاتی مشابه میکروسین ها دارند . این باکتروسین های کد بندی شده ژن پپتیدهای آنتی میکروبی با وزن ملکولی کم و دارای کمتر از 60 اسید آمینه می باشند. در باکتری گرم مثبت ، باکتری اسید لاکنیک *LAB* باکتری اصلی است که تنوعی از باکتروسین های دارای اندازه و ساختار و خواص فیزیوشیمیایی و طیف بازدارندگی متفاوتی ایجاد می کند .

با توجه به تنوع زیاد باکتروسین ها ، برخی ارزیابی ها روش های متفاوتی برای دسته بندی باکتروسین های بدست آمده از باکتری های گرم مثبت ارائه می کند (*Dimov 2005*) باکتروسین های گرم مثبت اساساً به دسته *T* (لانیتیوبیک ها ، پپتیدهای اصلاح شده) و دسته *II* ، (پپتید های اصلاح نشده و غیر لانیتونی) و دسته *III* (پروتئین های بزرگ ناپایدار حرارتی) تقسیم بندی می شود (جدول 3) پپتیدهای دسته 1 باکتروسین ها یا لانتیوبیوتیک های اصلاح شده پس از همانند سازی با کمتر از 28 اسید آمینه و پپتیدهای فعال کوچک غشا (*5 KDa* >) و پپتیدهای گلبولی یا خطی می باشند که دارای لانتونین و بتامتیل لانتوسین و اسیدآمینه های هیدرات شده می باشند . باکتروسین های دسته *I* به لانیتیبیوتیک هایی مثل پپتید خطی نیزین و پپتیدهای گلبولی مرساسیدین و لابیربنتوپسپتین ها مثل لایبربنسین ها *A2* گلبولی و

sina-pub.ir

سالکسیبیوتیک های مثل سابتیلوزین پپتید گلبولی F تقسیم شده اند (*Meind 121*) باکتروسین های دسته II دارای 30-60 اسیدآمینه اند ($< 10\ Kda$) که همیشه خواص منحصر به فرد تحمل حرارتی و غیر لاتونین اصلاح نشده و شارژ مثبتی را نشان می دهند .

باکتروسین های دسته دوم توسط *Cotter* به 5 زیر مجموعه تقسیم شده اند : دسته Iia باکتروسینها پپتیدهای فعال لیستریا با یک توالی اسیدآمینه $YGNGVMaaXC$ در N انتهایی خود می باشد و شامل پروسین $PA\text{-}1$ می باشد و کارنوباکتروسین X می باشد باکتروسین های دسته IIb به دو پپتید اصلاح نشده متفاوت برای تشکیل مجموعه *Poration* کاملاً فعال مثل لاکتاسین F و $ABP\ 118$ نیاز دارند . (*Flynn 2002*) باکتروسین های دسته IIc باکتروسین های پپتید دایره ای مثل کارنوسیلین A و انتروسین $AS\text{-}48$ می باشد . باکتروسین های دسته IId خطی و غیر پدوسین شکل و باکتروسین های تک لیپیدی و شامل اپیدرمسین $N101$ لاکتوکسین A میباشد. باکتروسین های $11e$ اصلاح همانندسازی هیدروفور غیرریبوزولی در ناحیه انتهایی کربوکسیل سرشار از سرین ندارند مثل میکروسین $E492$ می باشد. چون میکروسین $E492$ از *Klebsila* جدا شده که یک باکتری گرم مثبت نمی باشد باکتروسین های دسته $11e$ باید در میکروسین های باکتری گرم منفی دسته بندی شوند . باکتروسین های دسته III پروتئین های ناپایدار حرارتی دارای وزن مولکولی زیاد ($30Kda <$) می باشند. دسته III می تواند به دو گروه متمایزی تقسیم شود. باکتروسین های گروه A که آنزیم های باکترولیتی هستند که با *lysis* دیواره سلولی نژادهای حساس مثل انترولیزین A را از بین می برند. (*Nilsen* 2003) باکتروسین های گروه B به پروتئین های غیر *Lytic* مثل *Caseicinno* و *Helveticing* می باشند.

کاربردهای بالقوه باکتروسین ها در علم تغذیه و داروسازی و درمان پزشکی

باکتروسین ها اکنون استفاده گسترده ای در علم تغذیه دارند که طول مدت نگهداری غذا را افزایش می دهند که مانع عفونت پاتوژنی بیماری حیوان می شود در صنعت دارویی و جامعه پزشکی برای درمان سرطان های *Malignant* کاربرد دارند (نمودار 2)

sina-pub.ir

اولین باکتروسین توسط *Gratia* (1925) کشف شد و در سال هاس اخیر از باکتروسین ها بطور موفقی توسط دانشمندان شناسایی شده اند. باکتروسین ها به عنوان یک محصول طبیعی در نظر گرفته می شوند چون آنها پپتیدها یا پروتئین هایی هستند که توسط باکتری موجود در بسیاری از غذاهای تخمیر شده یا نشده از زمان های اولیه ایجاد شده اند. بسیاری از میکروارگانیسم هامثل باکتروسین تولید *L A-B* برای شروع کشت یا کشت همزمان در فرآیند تولید استفاده می شوند که برای افزایش طعم و تاریخ مصرف به کار می روند. در مجموع بسیاری از باکتری های تولید باکتروسین ها از غذاها و مواد خام آنها جدا شده اند (*sETANNI* 2008)

Table 3 | Classification scheme for gram-positive bacteriocins.

Classification/features	Bacteriocins	Molecular weight (Da)	Producing strain	References
CLASS I				
The bacteriocins are post-translationally modified, linear or globular peptides containing lanthionine, β-methyl lanthionine and dehydrated amino acids	Nisin A	3352	*Lactococcus lactis* subsp. *lactic*	Field et al., 2012
	Nisin U	3029	*Streptococcus uberis*	Wirawan et al., 2006
	Nisin Z	3493	*Lactococcus lactis* subsp. *lactic*	Mulders et al., 1991
	Mersacidin	1824	*Bacillus* sp. *Y85,54728*	Chatterjee et al., 1992
	Labyrinthopeptin A2	1922	*Actinomadura* sp.	Meindl et al., 2010
	subtilosin A	3399	*Bacillus subtilis* 168	Babasaki et al., 1985
CLASS II				
Heat stable, unmodified, non-lanthionine-containing bacteriocins, heterogeneous class of small peptides				
Class IIa (pediocin PA-1like bacteriocins)	pediocin PA-1	4629	*Pediococcus acidilactici* PAC-1.0	Henderson et al., 1992
	carnobacteriocin X	3602	*Carnobacterium maltaromaticum* C2	Tulini et al., 2014
Class IIb (composed of two peptides)	lactacin F	4755	*Lactobacillus* spp.	Fremaux et al., 1993
	ABP-118	4096	*Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* UCC118	Flynn et al., 2002
Class IIc (circular peptide)	carnocyclin A	5862	*Carnobacterium maltaromaticum* UAL307	Martin-Visscher et al., 2008
	enterocin AS-48	7149	*Enterococcus faecalis*	Samyn et al., 1994
Class IId (linear, non-pediocin like, single-peptide)	epidermicin NI01	6074	*Staphylococcus epidermidis*	Sandiford and Upton, 2012
	lactococcin A	5778	*Lactococcus lactis* subsp. *Cremoris*	Holo et al., 1991
CLASS III				
Large, heat unstable proteins	Caseicin 80	~42000	*Lactobacillus casei* B80	Muller and Radler, 1993
	Enterolisin A	34501	*Enterococcus faecalis* LMG 2333	Nilsen et al., 2003
	Helveticin J	37511	*Lactobacillus helveticus* 481	Joerger and Klaenhammer, 1990

جدول3

sina-pub.ir

پروبیوتیک ها

اصطلاح «پروبیوتیک» از لغت یونانی *Arobios* گرفته شده است که به معنی «برای زندگی»، «حمایت از زندگی» می باشد که ابتدا توسط *Lilly* و *Still well*(1965) به کار رفت این پروبیونیک بطورکلی توزان میکروبیوتای روده ای را ارتقاء داده و مزیت های زندگی را افزایش می دهد . سازمان بهداشت جهانی (*WHO*) پروبیوتیک هارا به این صورت تعریف می کند «میکروارگانیسم های حیات که وقتی در مقادیر کافی به کار می روند مزیت سلامتی برای میزبان خود به همراه دارند (*Dobson* 2012) مشخصات پروبیوتیک ها باید شامل این مواد باشد گروهی از نژادهای مفید برای حیوان میزبان که می تواند بطور پایداری زنده مانده و فعالیت های متابولیکی را در محیط روده داشته باشد و غیرسمی و غیر پاتوژنی بوده و برای دوره طولانی شرایط سخت و ذخیره پایدار زنده بماند (*Fuller*(1989 روش های زیادی برای کنترل پاتوژن های روده ای توسط پروبیوتیک ها وجود دراد.

پروبیوتیک ها قابلیت هایی از تولید ماده آنتی میکروبی و *exclusion* (انفجار) رقابتی اتصال پاتوژنی و رقابت برای مواد غذایی و تنظیم سیستم ایمنی را دارا هستند (*FAO/WHO* 2001) بسیاری از مواد آنتی باکتریایی مثل باکتروسین ها زنجیره کوتاه اسیدهای چرب و پروکسید هیدروژن توسط پروبیوتیک ها ساخته می شوند تا میکروارگانیسم ها یا پاتوژن ها معده روده ای را جلوگیری کنند. *Dobson*(2012) در نظر گرفت که باکتروسین هایی یکی از صفات پروبیوتیک ها می باشند اخیراً بسیاری از پروبیوتیک ها در زندگی روزانه به کار می روند که شامل *L AB* و *E.coli* غیرپاتوژنی و باسیلی و مخمرها می شوند.

باکتروسین های خالص شده یا باکتروسین هایی که پروبیوتیک هایی را تولید می کنند می توانند تعداد پاتوژنها را کاهش دهند یا ترکیب میکروبیوتای روده در مدل های حیوانی مثل موش و مرغ (جوجه) و خوک را تغییر دهند. *Bernbom 2007* توانایی پورسنیترن و نیزین شده از تولید لاکتوکوکوس لاکیز *CHCH2862* و نژاد لاکتوز لاکتوکوکوس *CHCH2862* را بررسی کرده و بر تریک میکروبیوتای شود، این در موش های مربوط به فلورای انسانی تاثیر گذار بودند و نتیجه گرفته که بیوفید و باکتریوم در موضوع موش هایی که با لاکتوکوکوس لاکتیز تولید سم و یا برخلاف آن به مدت 8 روز افزایش قابل توجهی یافت

sina-pub.ir

در حالی که تعداد انتروکوکسی/ استپتروکوکی در *duovenvmileum* و *CeCum* و کلون کاهش یافت. به هر حال پس از تغذیه نیزین حالص شده این تاثیر مشاهده شده لاکتوکوکوس لاکتیز می تواند از طریق رقابت برای مواد غذایی چسبیدن به محل بر میکروسیوتانی روده تاثیر گذار باشد. بنابراین تاثیر تغییرات در ترکیب میکروبیوتابی روده به وجود نیزین در لاکتوکوکوس لاکتیز ارتباطی ندارد.

Cursin 2006 نشان داد که که کولیسین *1b* و E_1 و میکروسین C_7 مشتق شده از *E.Coli* نژاد H_{22} این توانایی را دارد که رشد باکتری های پاتوژنی و غیرپاتوژنی را متوقف کند که شامل انتروباکتر و *Escherichia* و *Klebsido* و *Morganella* و سالموند و *shigella* پرسینا می شود.

در یک مدل موش جرم آزاد *E.Coli* نژاد H_{22} نشان داد که توانایی کاهش جمعیت *Flenneri4* و *Shigella* را تا سطوح غیرقابل شناسایی در موضوع پس از 6 روز مایه کوبی خوراکی نشان می دهد. نتایج نشان داد که *E.Coli* نژاد H_{22} و نژادهای تولید باکتروین دیگر این پتانسیل را دارد که به عنوان یک پروبیوتیک برای دام و انسان باشد. *Corr 2007* نشان داد که پروبیوتیک منشا انسانی فراورده های *Lacto bacillus* و *salivarivs* و *Ucc118* باکتروین *Abp119* برای بازدارندگی عفونت پاتوژن ایجاد شده از غذایی *Listeria monorytogen* در موش را دارد. باکتروسین جهش یافته *Abp118* نژاد *Vce118* *Dabp118* موفق نمی شود که از موش در برابر عفونت *Listeria monorytogen* حمایت کند. *Riboulet 2012* نشان داد که باکتروسین های *VCC118* یکی از نقاط تغییر ترکیب متو کندری در مدل های خوک و موش می باشند. *Millctt 2008* هم دو باکتروسین تولید LA_3 یعنی لاکتوکوکوس لاکتیز MM_{19} و *Pediococcusacidilactic* را از موضوع انسانی بدست آورد و توانایی *LAB* برای کاهش تعداد انتروکوکسی مقاوم به لاکتروکوکوس *VRE* را در مدل موش *C57BL* نشان داد. نیزین *Z* و پروسین *PA/ACH* هم با لاکتوکوکوس لاکتیز *Pediococcusacidilactic* به ترتیب تولید شدند. که فعالیت قوی آن در برابر ایزولمات *VRE* بالینی را نشان می دهد. نتایج نشان داد که لاکتوکوکوس لاکتیز و *PA-1/ACH* غیرپیوندی تولید جهش یافته پروکوکسی اسیدیلاستیک *MM32A* می کند که توانایی افزایش کل *LAB* و جمعیت نسبی هوازی دارد در حالی که *PediococcusacidilacticMM23*

sina-pub.ir

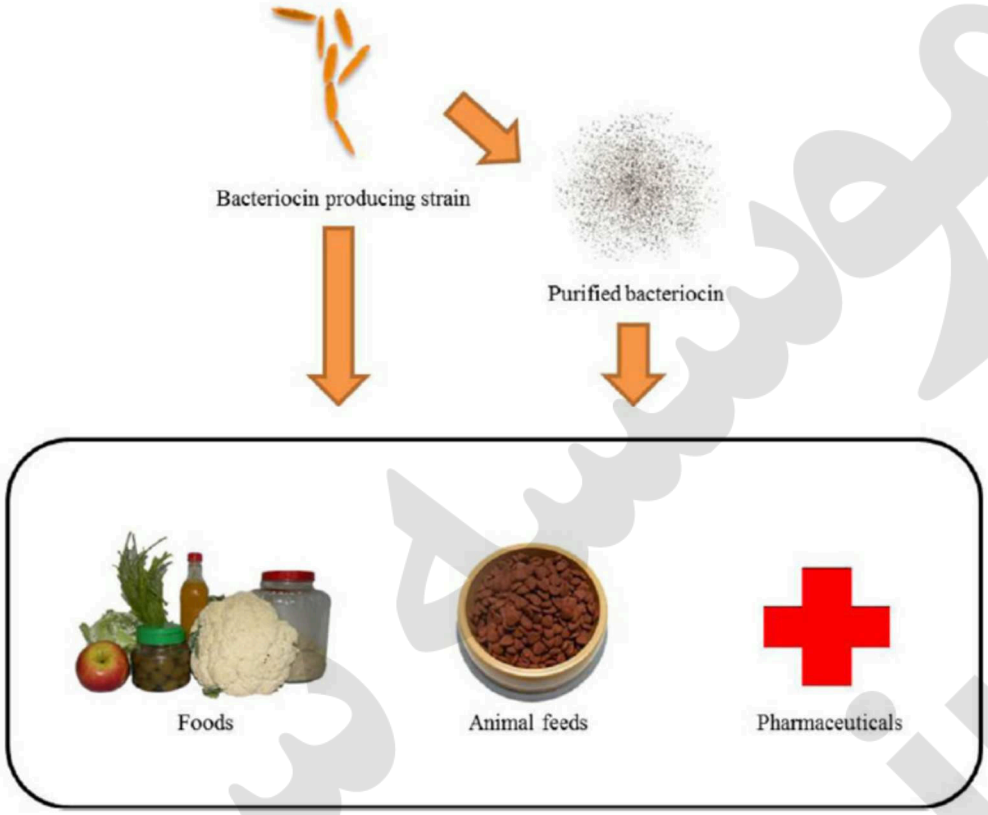
جمعیت انتروباکتریا در مدفوع موش سالم را کاهش داد. به هر حال پس از تغذبه *MM3* یا *MM19* به مدت 13 روز، جمعیت *VRE* در مدفوع به ترتیب 2/5 و 1/85 کاهش یافت که قابل مقایسه با گروه کنترل بود یک بررسی مشابه نشان داد که پدوسین *PA-1* که *PediococcusacidilacticUL5* پروبیوتیک را تولید می کند توانایی بازدارندگی یا منوسپتوژن در آزمایشگاه را دارد. به هر حال *Pediococcus* اسید و لاستیک *UL50* را در جمعیت لیتر یا منوسیوژن در روده موش کاهش نداد و از نمونه مدفوع هم شناسایی شد.

با میکروب های دیگر روده می باشد یا از تولید *PA-1* پرومیکروبیتوسط میکروب دیگری در روده جلوگیری می کند. شرایط ایده آل دیگری هم برای استقرار مصنوعی پروبیوتیک با انتقال یک ژن باکتروسین به نژاد *e.COLI* وجود دارد. مزیت های آن بوسیله پروبیوتیک های قدرتمندتری برای انسان با استفاده از روش های مهندسی ژنتیک به نژاد *e.COIL* ایجاد می شود.

انسانی و بازدارندگی قوی با روش های مهندسی ژنتیک ایجاد می شود. *Gillor* هم از شش پلاسمید تربندی شد باکتروسید متفاوت استفاده کرد که شامل کولین *A* و *E1* و *E2* و *E7* و *K* و *N* بودند تا بتواند به *E.Coli* نژاد *BZB1011* تغییر دهد. موش *CD-1* چهار هفته ای با نژاد کنترل *BZB1011* لقاح یافت یا با یک کلینروژیک *BZB101* لقاح یافت. باکتری مدفوعی به مدت 112 روز کنترل شد.

پس از 112 روز لقاح چگالی کلسیسنوژنسیته *BZB1011* در مدفوع بسیار بالاتر از کنترل *BZB1011* بود. نتایج نشان می دهد که بروزتوسیسین در افزایش کلونی سازی *E.coli* در دستگاه گوارش موش مفید است.

sina-pub.ir



شکل 2

تکنولوژی غذایی

به منظور افزایش تاریخ مصرف، آنتی بیوتیک ها یا نگهدارنده های غذایی در نظر گرفته شدند. بهرحال اگر نگهدارنده های تجاری از سنتز شیمیایی و... ایجاد شدند و مصرف درازمدت آن ها تأثیر غالبی بر بدن انسان دارد. به علاوه سوءاستفاده از آنتی بیوتیک ها در صنعت غذایی مجاز می باشد. با توجه به حساسیت باکتروسین ها برای برخی پروتئازها، باکتروسین های بی خطر احتمالاً خورده می مشوند پس پپتیدهای غیر کاربردی کوچک احتمالاً تجزیه می شود پس باکتروسین ها به صورت افزودنی مفید غذایی پس از جذب در سیستم معده روده ای نشان دادند.

باکتروسین ها، افزودنی های غذایی طبیعی مجر با توجه به باکتروسین هستند که وجود باکتری در بسیاری از غذاها از زمان های قدیم مثل پنیر و ماست و گوشت تخمیر شده را نشان می دهد. در تکنولوژی غذایی، لنیزین با *Lactococus tactic* تولید می شود و اولین پپتید آنتی باکتریال است که در *LAB* یافت می شود. از نظر تجاری باکتروسین به عنوان نگهدارنده غذایی در برابر آلایندگی میکروارگانیسم ها می باشد.

sina-pub.ir

Alta 2341 وارد بازار می شود که مانع رشد لیستر با منوسیتوژن در محصولات گوشت می شود. در بسیاری از محصولات غذایی مثل پنیر سنتی اروپا، شیر در فرآیند ساخت بکار رفته که بلافاصله توسط حیوان آلوده می شود. انستروکوکوس باکتروبتوژنی به عنوان یک کشت استارتر یا کشت همزمان می تواند در شروع آن کممک کند.

درمان بیماری های مربوط به پاتوژن

از زمانی که اولین پنی سیلین آنتی بیوتیکی در 1928 توسط الکساندر فلمینگ کشف شد، بسیاری آنتی بادی های بکار رفته در درمان پاتوژن ها را بکار بردند آنتی بیوتیک ها ابتدا با *USFDA* در 1951 بهتر شد که در موارد عفونت است باکتروسین ها گزارش شده که از پاتوژن های مهم گیاهی یا حیوانی جلوگیری می کند که برای مثال *E.coil* تولید *shigs(STEC)* وانتروتوسوژیک *E.coil* و اسپکتروکوکوس مقاوم و *Brennesis* می باشد مکانیسم باکتریایی باکتروسین ها در سطح باکتری اتصال گیرنده قرار گرفته و سپس ایجاد می شود که پپسیدهای سمی مضر می باشد. در مجموع باکتروسین ها بندهای کم سمی و حالتی در برابر پروستاز مثل پپتین و تیروپپسین ایجاد می کند.

Jordi (2001) دریافت که 20 نوع از *E.Coli* می تواند کولیسن را نشان دهد که نوع از سم *shiga* که *E.Coli* را تولید می کند متوقف می سازد (*Hr*، 0157 و 0145 و 0128 و 0111 و 026) این *E.Coli* می تواند باعث اسهال و سندرم اورمیک همولیتی در انسان ها شود و k و S_4، هم *E.Coli* تولید می کند که به طور قابل توجهی مانع E_1 خالص سازی شده و کولین N برای فعالسازی موثر در برابر پاتوژن های F_4 در E_1 کوسیلینت خالص شد که K_{88} و K_{18} در آزمایشگاه استفاده کرد که باعث اسهال در موش ها شد. به علاوه پروتئین های E_1 کولسین خالص شده با مصرف غذاهای خوک های جوان ترکیب شدند. نتایج یک کاهش شیوع اسهال پس از *weaning* را توسط *E.Coli* مثبت *F-18* نشان داد.

رشد بچه خوک ها بنابراین کاهش یافت که از رژیم غذایی تکمیل شده در جوجه ها ایی رشد که کاهش تعداد *Bacterodes* و انتروباکتربا را در معده جوجه های تغذیه شده بالینی نشان داد. پس از 35 روز رشد، میانگین افزایش وزن بندی نخستین تکمیل یافته *g/bird* 1918 می باشد که بیشتر از 1729*g* از مواردی

sina-pub.ir

غیرنیستی است که کامل شده یا 1763g جوجه که سالینومیش خورده بودند بدست آمد. *Stern et al 2006* گزارش کرد که باکتروسین جرن ملکولی کم دسته 11 در *OR*-7 از لاکتوباسلولی سالیوسیروس نژاد *NRRL* بدست آمده است. این باکترولین توانایی در برابر باکتروسین *Campylobacterjehuni* ایجاد شده است. *OR*-7 هم زمانی پایدار است که بالیزوزیم و لیپاژ و در حرارت 90 درجه یا در دامنه *PH* 3 تا 9/1 بدست آمد.

OR-7 خالص شده هم در پلی وینیل پیراسیون برای تغذیه مرغ به صورت کپسول درآمده است. جمعیت *C.jehuni* حداقل یک میلیون برابر کاهش یافت که بیش از جوجه هایی است که با غیر از *OR*-7 تغذیه شده بودند. این نتایج نشان می دهد که نیزین و *OR*-7 و باکتروسین های دیگر، این پتانسیل را زمانی نشان می دهند که برای جایگزین کردن آنتی بیوتیک ها در ماکیان و تغذیه حیوانات دیگر به کار می رود.

درمان سرطان

کلی نیم قرن گذشته، سرطان به یک مساله جدی تبدیل شده است و تهدیدی برای سلامت انسان می باشد، طبق اطلاعات جدید وب سایت سازمان بهداشت جهانی 8/2 میلیون نفر در اکثر سرطان می میرند و 12/1 میلیون مورد جدید سرطان در سال 2012 سرتاسر دنیا ایجاد شده است که 60٪ کل موارد جدید دنیا در آفریقا و آسیا و آمریکایی جنوبی و مرکزی ایجاد شده است. از 10 مورد سرطان که بیشترین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان محسوب می شود، سرطان شش 2/7٪ و همچنین عامل مرگ و میر 1/5 میلیون مرگ در مورد مرگ و میر در سال 2000 بوده است. در ایالات متحده 1660290 مورد سرطان جدید ایجاد شده است با 580350 مرگ و میر ناشی از سرطان که در سال 2013 رخ داده است و سرطان *Pedestalling* عامل دوم مرگ و میر بوده است که تنها بیماری های قبلی از آن بیشتر می باشد.

در درمان سرطان، برخی محققان بیان کرده اند که باکترولینی ها فعالیتی در برابر سلول های تومور نشان می دهند. با در نظر گرفتن اینکه باکترولین ها به طور طبیعی و مجاز به غذاها استفاده شوند، باکترولینی ها می توانند به عنوان داروی ضد تومور بالقوه ای باشند.

sina-pub.ir

برخی با کتروسینی ها مثل کولبینی های *E* و *A* که منافذی تشکیل می دهند. مانع از روژیک خط فیزوبلاست استاندارد داستانی *MR25* و 11 خط سلول تومور انسانی می شوند.

برعکس فعالیت کولبین *U* که منافذی تشکیل می دهد و فعالیت *RNNS* کولبین *E3* این قابلیت بازدارندگی رشد را ندارد. کولبین *D* و *E2* و *E3* و کولبین منفذساز *A* می تواند مانع قابلیت سازگاری سلول های کولومسی *P388 mvrine* شود در حالی که کولیین منفذساز *E1* و کولیین *E3* منوبلاست های مرغ تغییر یافته *Vmyb* نشان می دهند.

Bures (1986) هم *E1.coli* تولید کننده با لکترونی داشتند. در مدفوع 160 فرد سالم، 102 نفر مبا کتروسین های تولید *E.coli* داشته که نشان داد که کولسین های باکتری ها در روده می تواند یکی از عوامل کاهش کار سینومای کلورکتال انسانی باشد. کولسین ها می تواند به عنوان داروی ضد سرطان پتانسیل متوبطی عمل کند. مکمل های پروبیوتیک های تولید باکتروبین روش دیگری برای جلوگیری از وقوع سرطان می باشد. در بررسی جدیدی *Joo (2012)* دریافت که چنین قابلیت هایی برای جلوگیری از رشد سلولی دارد، کارینوهای سلولی سه سردکردن *(HNSCC)IVB* و *HSC* و *14A* بانستین در غلظت های 40 و *80 Mglml* درمان شدند. پس از 24 ساعت همین. رشته ای شدن *DNA* یا آپوپتوز افزایش یافته و چرخه سلولی متوقف شد و طول عمر سلولی *HNSCC* کاهش یافت. سرطان دهانی مدل موش برای بررسی عملکرد ضد *HNSCC* در ینسیتن استفاده شد. یک مقدار *50 mg/kg* نسین. .به طور خوراکی هر روز به مدت سه هفته تجویز شد و حجم های تو مورد در موش های درمان شده با نسیتن کاهش قابل توجهی یافت که با موش های کنترل که فقط آب مدریافت کردند قابل مقایسه می باشد. این نتایج نشان می دهد که سنسن یک درمان جدید و بی خطری برای درمان *HNSCC* ارائه می کند.

نتیجه گیری و رویکردهای آینده

به طور کلی، ژن ها و ژن های ایمنی باکتروسین ها در پلاسمید مشابه یا نواحی مجاور یک کروموزوم کدبندی شده اند. ژن های باکتروسین ها از طریق *Conugation* (ترکیب) می تواند وارد سلول های باکتریایی دیگر شود. بر این اساس، مجاورت یا گشت برای وارد شدن، پاتوژن باکتریایی می تواند ژن ها

sina-pub.ir

ایمنی باکتریایی را بدست آورد. به این ترتیب، در روش های جلوگیری از پاتوژن های غذایی یا محیط، استفاده از پپتید باکتریایی خالص شده یا پروتئین بهتر از استفاده از باکتری برای تولید باکتروسین می باشد. از نظر کنترل بیماری، بسیاری از مقالات، صرفاً توانایی مبارزه پاتوژن های پروبیوتیک تولید شده با یک باکتروسین خاص یا تنها را تا حد موازنه ای این نژادها در دستگاه روده قرار می گیرند. گزارش کرده اند بهرحال انواع پاتوژن ها و جهش یافته های بسیار متفاوتی در طبیعت وجود دارد. استفاده ویژه از یک باکتروسین خاصی نمی تواند تنوعی از پروتئین های باکتروسین را ترکیب کند تا داروهای *cocktail* برای کاربرد در پیشگیری از انواع خاص پاتوژن های انسانی یا حیوانی ایجاد کند که باعث مرگ می شود و میزان نفوذ آن را کاهش می دهد. در کنترل بیماری باکتریووسین می تواند برخی از مسائل پاتوژن های مقاوم به چند دارو مرا حل کند. در سال های اخیر افزایش تعداد پاتوژن های مقام به چند دارو، یک مسأله مهم شده است. یافته ها یا توسعه نسل جدیدی از عوامل آنتی میکروبی اهمیت ویژه ای یافته است.

بسیاری از مواد آنتی باکتریال جدید هم توسط دانشمندان یافت شده که جایگزین آنتی بادی های قدیمی شده اند. بهرحال شناسایی و یافتن مواد بیوتکنولوژی جدید با کار سختی می باشد و استفاده از بیوتکنولوژی برای نفوذ این دو باکتروسین معروف در باکتروسین نبکار می رود که گردش t ثابت سریعی می باشد.

با استفاده از روش ترکیب *PCR* و *ACvnn* ژن انتروسین *CRL35* و ژن های میکروسین *V* مرا ترتیب کرد تا باکتروسین هایی بدست آورد که *Ent35-mccv* نام دارند. *Ent35-mccv* ظرفیت باکتری کشی در برابر *Listaion* و برخی باکتری های بالینی درونی و *Listetionmonocytogen* و برخی باکتری های گرم مثبت و گرم منفی ایجاد کرد که از نظر بالینی ایزوله شده نمی باشند، این روش می تواند باکتروسین های جدید و چند عملکردی ایجاد شد که از نظر کاربرد و دامنه *GERMICIAT* قوی تر می باشند. در نتیجه می تواند کاربرد گسترده ای در غذاها و پرورش حیوانات و داروها داشته باشد.