وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية التربية للبنات

قسم علوم الحياة

المعزز الحيوي (Probiotics)

بحث مقدم من قبل الطالبات

ريتا أمير داؤد

لينا ناصر بطرس

ايمان حسن جياد

الى مجلس قسم علوم الحياة في كلية التربية للبنات وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في قسم علوم الحياة

بأشراف الدكتورة

أ.م. د. رسمية عمر سلطان الجبوري

1443هـ 2022 م

بسم الله الرحمن الرحيم

((اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ مَثَلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ نُورٌ عَلَى نُورٍ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ يَشَاءُ وَيَضْرِبُ اللَّهُ الْأَمْثَالَ لِلنَّاسِ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ))

سورة النور

الاية 53

الاهداء

اشكر الله تعالى على فضله ونعمة الصبر والقدرة حيث أتاح لي انجاز العمل ، فالحمد لله حمداً كثيراً . ويشرفني ان اتقدم بالشكر الوافر والامتنان والاحترام الخالص والتقدير الى استاذتي المشرفة الدكتورة الفاضلة رسمية عمر سلطان ولكل ما قدمتها من دعم وتوجيه والتي أحاطتني برعايتها ونصائحها السديدة وساعدتني على انجاز هذا البحث بالشكل المطلوب فلها اسمى عبارات الثناء والتقدير .

الى من علمني الإرادة والتحدي في تحمل المسؤولية والقوة والإصرار والثقة بالنفس والدي العزيز

الى من كان قلبها يفيض بالحب والحنان والتي مهما صنعت ما وفيت حقها

أمي الغالية

الى من هم هبة الرحمن اللذين اشد بهم ازري في الحياة الى من هم لي انصار

اخوتي واخواتي

الى كل من كانوا مصابيح مضيئة في طريق تعلمنا هم اصحاب الأيادي البيضاء

أساتذتي الافاضل

نهدي هذا الجهد المتواض

شكر وتقدير

قال تعال في كتابه العزيز

((لئن شكرتم لازيدنكم))

فالحمد لله والشكر لله (عز وجل) على جميل فضله ونعمه علينا

انطلاقا من قول الحبيب المصطفي (صلى الله عليه وسلم) ((من لم يشكر الناس لم يشكر الله))
صدق رسول الله

نتوجه بخالص الشكر والتقدير الى مشرفه بحثنا الدكتورة (رسمية عمر سلطان) على ما بذلته من جهد لمساعدتنا في اتمام البحث وعلى متابعتها المستمرة لانجاز البحث واخراجه بهذه الصورة فجزاها الله عنا خير الجزاء واعطاها وارضاها ....

كما نتوجه بالشكر والتقدير من باب الوفاء بالجميل الى جميع اساتذتنا واستاذاتنا في كليةالتربية للبنات اللذين بذلوا الغالي والرخيص من الاعمار والاوقات ولم يبخلو علينا بعلمهم وانارو لنا طريقنا بالعلم والمعرفة
فجزاهم الله عنا خيرا....

الباحثات
ريتا امير داؤد
لينا ناصر بطرس
ايمان حسن جياد

الخلاصة :-

أُجري البحث بهدف التعرف علي الانواع البكتيريا المستخدمة لوصفها Probiotic اي المعززات الحيوية وتشمل انواع ***Bifidobacterium sp, Lactobacillus*** ***Enterococcus sp, Streptococcus sp ,***

والتعرف على الامراض التي تســـتخدم هذة البكتريا في الوقاية منها وعلاجها مثل امراض الجهاز الهضمي والصحة النسائية واضعاف واخماد السرطانات والاقلال من امراض القلب المميتة والصحة النفسية .

والتعرف على الاليات التي تتمكن عن طريقها المعززات الحيوية من تثبيط المســبب المرضـــي وتشـــمل انتاج الاحماض العضـــوية وبيروكســـيد الهيدروجين وانتاج البكتريوسينات .

ثبت المحتويات

الرقم	الموضوع	الصفحة
1	المقدمة	1
1.1	أهداف البحث	2
2	استعراض المراجع	3
2.1	نبذة تاريخية	3-4
2.2	فوائد البروبايوتيك	4
2.3	مصادر البروبايوتيك	4
2.4	الاحياء العلاجية البكتيرية	5
2.4.1	العصيات اللبنية (Lactobacillus)	6-7
2.5	دور الاحياء العلاجية في علاج بعض الامراض	7
2.5.1	الجهاز المناعي	8
2.5.2	الجهاز الهضمي البشري (جراثيم الأمعاء)	8-9
2.5.3	الاقلال من امراض القلب المميتة (coronary heart disease)	9
2.5.4	ضعف وإخماد السرطانات (suppression of cancer)	10
2.5.5	البروبايوتيك والصحة النفسية	10-11
2.5.6	البروبايوتيك والصحة النسائية	11
2.6	الية عمل البروبايوتيك	11
2.6.1	الحوامض العضوية	11-12
2.6.2	بيروكسيد الهيدروجين	12
2.6.3	البكتريوسينات	13-15
2.7	الية تاثير البكتريوسين على الخلية البكتريا	16
2.7.1	ميكانيكية Barrelstave like mode	16
2.7.2	الميكانيكية البديلة (Alternative mechanisim)	17-18
2.7.3	المواد الشبيه بالبكتريوسين	19
3	المصادر	20

ثبت الاشكال

	اسم الشكل	رقم الشكل	الصفحة
1	مخطط يوضح 16 فائدة صحية للبروبايوتيك ومصادرها الطبيعية	2.1	5
2	جدول يوضح امثلة لمعظم بكتريا حامض اللاكتيك الشائعة كداعمة حيويا للاستهلاك الادمي	2.2	6
3	يوضح عمل البكتريوسين لثقب بالغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف بميكانيكية	2.3	15
4	يوضح عمل البكتريوسين لثقب بالغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف بميكانيكية	2.4	17

1- الفصل الاول

المقدمة

Introduction

1. 1- المقدمة :

اشـــتقت كلمة Probiotics (الأحياء العلاجية) من مقطعين (الأول) حرف الجر اللاتيني (Pro) و(الثاني) الكلمة الإغريقية (Bios) ومعناهما بالعربية (من اجل الحياة) وعرفت على أنها كائنات دقيقة حية قادرة على عبور المناطق العليا من الجهاز الهضـــمي ولها قابلية التكاثر في القناة المعوية والتي عند إعطائها بكميات وافية تعود بالفائدة للمضـيف وهذا التعريف نُشـر وأعتُمِد من قِبل منظمة الصـــحة العالمية وســـبق ذلك عدة تعاريف للأحياء العلاجية (Amin وآخرون ، 2009) .

تعد الأجناس Lactobacillus و Bifidobacterium و Streptococcus و Lactococcus من أهم الأجناس الشـــائعة الاســـتخدام في النواحي العلاجية واســـتخدمت الأحياء العلاجية لهذا الغرض لامتلاكها العديد من الخصائص التي تتمثل بقدرتها على تحسين البيئة الميكروبية للأمعاء بعد استعمارها للقناة الهضمية للإنسان وعلى كبح الممرضات المعوية إذ تمنع التصاقها وغزوها للطبقة المبطنة للقناة الهضـــمية من خلال التصـــاقها وإنتاجها للمواد التي لها خاصـــية ضـــد المايكروبات مثل الأحماض العضوية وبيروكسيد الهيدروجين والبكتريوسين ، وتعمل أيضاً على التقليل من إنتاج البكتريا المرضية للذيفانات والمواد المسببة للسرطان فضلاً عن ذلك تعمل على تحفيز الجهاز المناعي للإنســـان من خلال تحفيز الخلايا المناعية لزيادة إنتاج جزيئة الكلوبيولين المناعي IgA الذي له الدور الوقائي ضد الكائنات الممرضـة التي تدخل القناة الهضـمية وتحفز الخلايا اللمفية على إنتاج انترفيرون كاما IFN-γ الذي يمنع إفراز الكلوراید من الطبقة الطلائية المعوية إلى التجويف المعوي وبالنتيجة يثبط الإسـهال . ومحليا هناك عدد من الدراسـات المتعلقة ببكتريا حامض اللاكتيك وإنتاجها للبكتريوسين , (Desriac وآخرون ، 2010) .

2.1 اهداف البحث :-

1. التعرف على الأنواع الميكروبية التي تستخدم كبروبايوتيك.
2. التعرف على آلية عمل البروبايوتيك وتداخلها مع البكتريا الممرضة .
3. التعرف على الأمراض التي يستخدم البروبايوتيك للوقاية منها .
4. التعرف على الافاق المستقبلية من خلال استخدام البروبايوتيك في علاج الامراض مستقبلا .

2- الفصل الثاني

استعراض المراجع

Review of literature

1.2 نبذة تاريخية :-

يعد العالم الروسي Elie Metchnichoff أول من افترض دور البكتريا العلاجية وتأثيرها على صحة الإنسان ، حين اهتم في بداية القرن العشرين ببكتريا *Bulgarian bacillus* المكتشفة في عام (1905) من قبل العالم البلغاري Stamen Grigoroff وربطها بطول عمر الأشخاص الذين يسكنون المناطق الريفية في بلغاريا وروسيا نتيجة تناولهم اللبن الذي يحتوي على هذه البكتريا واقترح بأن الحليب المخمر بها يعمل على خفض حموضة الأمعاء ويثبط نمو البكتريا المحللة للبروتين مثل Clostridia تقوم هذه البكتريا في انتاج عديد من المواد السمية مثل الفينولات والامونيا نتيجة هضمها للبروتينات وهذه المواد تسبب مايُعرف بالتسمم الذاتي للأمعاء Intestinal auto-intoxication عند الأشخاص كبار السن ، وتم إعادة تسمية هذه البكتريا ليكون اسمها *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (Karna وآخرون ، 2007) .

في عام (1889) استطاع العالم Henry Tissier عزل البكتريا المنشطرة *Bifidobacterium* من خروج الأطفال حديثي الولادة والمعتمدين في تغذيتهم على حليب الأم والبكتريا المعزولة أطلق عليها تسمية Bacillus bifidus والتي فيما بعد أعيد تسميتها وصنفت ضمن جنس *Bifidobacterium* ووجد Tissier بأنها تكون في أمعاء .

هؤلاء الأطفال ولاحظ بان لها تأثيرات على صحة الإنسان إذ تساهم في علاج الإسهال عند الأطفال وذلك من خلال إزاحتها للبكتريا المحللة للبروتين الموجودة في الأمعاء والمسببة لحالات الإسهال ، وتؤثر نوعية الغذاء على نسب البكتريا الموجودة في القناة المعوية للأطفال حيث وجد بان حليب الأم يساهم في تقليل من الإصابة بالبكتريا الممرضة ويعد الباحث Kollath في عام (1953) أول من أطلق مصطلح الأحياء العلاجية على المواد العضوية وغير العضوية الضرورية للنمو الصحي للكائن الحي ، هنالك دراسات حديثة استخدمت بكتريا حامض اللاكتيك المعزولة من أمعاء الإنسان وبصورة خاصة العصيات اللبنية *Lactobacillus* والبكتريا المنشطرة *Bifidobacterium* بكثرة في النواحي العلاجية وتم إدخال هذه البكتريا أيضا في المنتجات الغذائية لإعطاء المنتوج أهمية طبية وكذلك لحماية المنتوج من البكتريا المسببة لفساد الأغذية وللقضاء على

البكتريا المرضية في حالة وجودها في المنتوج الغذائي نتيجة التلوث وعملت الشركات الدوائية على إنتاج الحبوب Tablets التي تحتوي على البكتريا العلاجية والتي انتشرت بكثرة في كثير من دول العالم (Senok،2009) .

2.2 فوائد البروبايوتيك :-

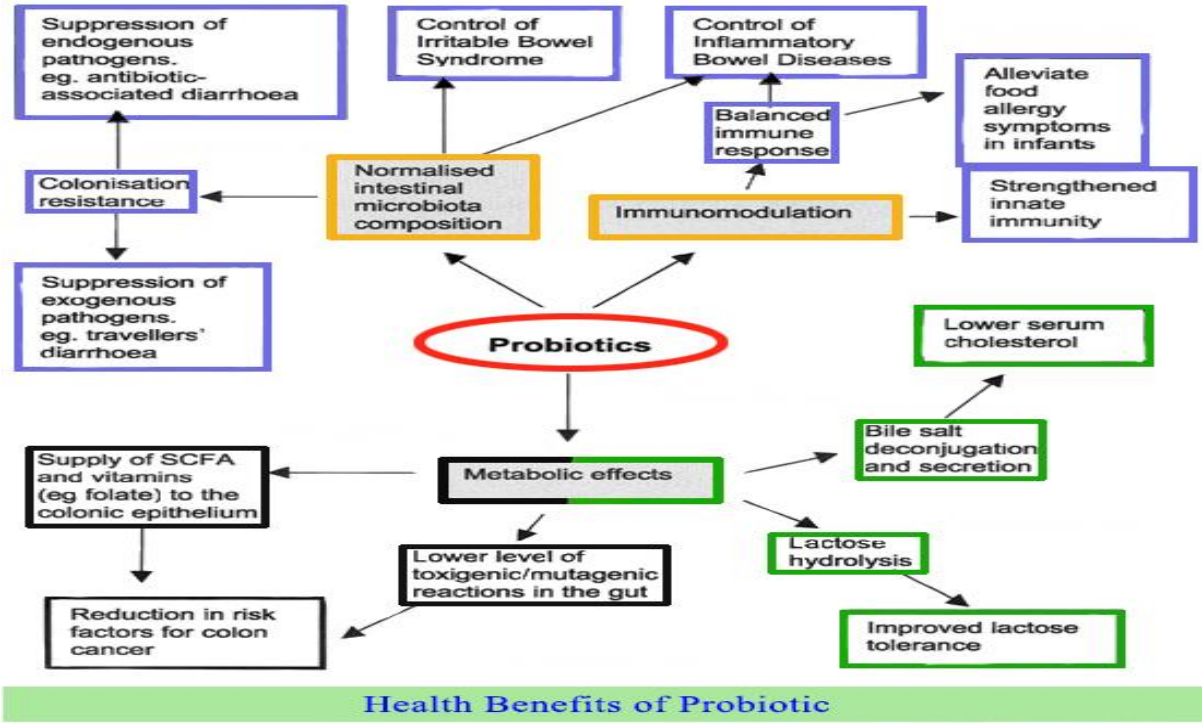
1. البروبايوتيك مفيد للجهاز الهضمي فهي تعمل على التوازن بين البكتريا الضارة والبكتريا النافعة حيث تقوم بتنظيم اداءالجهاز الهضمي وصحة الأمعاء .
2. تقليل خطر الإصابة بالعدوة والتهابات المسالك البولية لدى النساء بنسبة 50% ومساهمة في علاج التهابات الفطرية والوقاية منها خاصتةً التهابات المهبلية .
3. الحفاظ على صحة القلب وذلك من خلال تخفيض الكوليسترول وسيطرة على ارتفاع ضغ الدم
4. الحفاظ على صحة الدماغ والصحة العقلية يقلل البروبايوتيك من مخاطر القلب والاكتئاب.
5. ابطاء نمو بعض الاورام السرطانية . (موقع 1) https://altibbi.com)

2. 3 مصادر البروبايوتيك :-

يتواجد البروبيوتيك بشكل طبيعي في العديد من المصادر الغذائية، إضافة إلى وجوده على شكل مكملات غذائية تباع في الصيدليات. إليك فيما يلي أبرز الأطعمة التي يتواجد فيها البروبيوتيك:

- الزبادي واللبن المخيض (سائل ينتج بعد مخمضة الزبدة من القشطة) .
- الملفوف المخمر.
- المخللات.
- بعض أنواع الأجبان مثل جبنة الحلوم.
- الخبز المصنوع من العجين المخمر.

(موقع 2) (https://arabic.sputniknews.com/amp/)



(الشكل 1.2) يوضح 16 فائدة صحية للبروبايوتيك ومصادرها الطبيعية)

(موقع 3) https://pharmaeducation.net/.benefits-of-probiotics

4.3 الأحياء العلاجية البكتيرية :-

تعرف على أنها كائنات حية توجد في مختلف أنواع الأغذية لها فائدة صـــحية تمتاز بمقاومتها لحموضة العصارة المعدية لأملاح حوامض الصفراء للإنزيمات المعدية المعوية قدرتها للالتصاق على الطبقة المخاطية المعوية البقاء فترة أطول داخل القناة الهضـــمية إنتاجها للعديد من المواد التي لها القابلية على تثبيط الكائنات الممرضـــة مثل البكتريوســين لها العديد من الفوائد الصـــحية تتمثل بتقوية الجهاز المناعي تثبيط نمو الكائنات الممرضـة تمنع الإسـهال الناجم عن حالات مرضـية مختلفة تمنع حدوث السرطان تقلل من حركات الأمعاء الالتهابية تحسن من هضم البروتينات الدهون الكاربوهيدرات بالأخص اللاكتوز (في حالة كون المضيف لايستطيع هضم اللاكتوز) تخفض مستوى الكوليستيرول

في المصل تقلل الحساسية تجاه العديد من الأغذية تساهم في تركيب البروتينات ، من الأجناس البكتيرية التي تستعمل بكثرة بوصفها أحياءً علاجية. *Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Lactococcus*. . (Amin وآخرون ، 2009).

Lactobacillus sp.	Bifidobacterium sp.	Streptococcus sp.	Enterococcus sp
Lb,delbrueckii	Bif.bifidum	Str.salivarus	Ent.faecalis
subsp bulgaricus	Bif.thermophilus	Str.cremoris	Ent.faecium
Lb.acidophilus	Bif.longum	Str.diacetylactis	
Lb.plantarium	Bif.adolescentis	Str.intermedius	
Lb.reuteri	Bif.infantis		
Lb.casei	Bif. Animalis		
Lb.brevis			
Lb. cellobiosus			
Lb. curvatus			
Lb. fermentum			
Lb. lactis			

الشكل (2.2) جدول يوضح امثلة لمعظم بكتريا حامض اللاكتيك الشائعة كداعمة حيويا للاستهلاك الادمي . (Parvez etal., 2006)

1.4.2 العصيات اللبنية (Lactobacillus) :

تصنف ضمن مجموعة بكتريا حامض اللاكتيك لقدرتها على إنتاجه من تخمر مدى واسع من الكاربوهيدرات وتكون واسعة الانتشار في الطبيعة وتوجد بشكل طبيعي في القناة الهضمية والقناة التناسلية للإنسان والحيوان وتختلف نسبة تواجدها في القناة الهضمية للإنسان بالاعتماد على نوع الغذاء والعمر والجنس والحالة الصحية وتناول العقاقير ,

صنف Orla-Jensen عام (1919) الجنس إلى ثلاثة من تحت الجنس المتمثلة بـــ *Thermobacterium, Streptobacterium, Betabacterium* بالاعتماد على الدرجة الحرارية المثلى للنمو ونوع ناتج التخمر النهائي (Todorov وDicks ، 2007)

وتم إعادة التصنيف بالاعتماد على أنواع التخمرات إلى ثلاث مجاميع تتمثل بـ :

- **المجموعة الأولى** :- تضم أنواعاً تكون متماثلة التخمر الإجبارية Obligate Homofermentative والتي تخمر السكريات السداسية وتنتج حامض اللاكتيك فقط .
- **المجموعة الثانية** :- تضم أنواعاً تكون متباينة التخمر الاختيارية Facultative Heterofermentative والتي تخمر السكريات السداسية وتنتج حامض اللاكتيك فقط أو يكون الناتج النهائي حامض اللاكتيك مع حامض الخليك والايثانول وحامض الفورميك عند تخمر السكريات السداسية .
- **المجموعة الثالثة** :- تضم أفراداً تكون متباينة التخمر الإجبارية Obligate Heterofermentative والتي تخمر السكريات السداسية وتنتج حامض اللاكتيك وحامض الخليك والايثانول وثنائي اوكسيد الكاربون CO_2 وتخمر السكريات الخماسية وتنتج حامض اللاكتيك وحامض الخليك (Von Mollendorff،2008 ؛ Amin وآخرون 2009)

5.2 دور الأحياء العلاجية في علاج بعض الامراض :-

للبكتريا العلاجية دورا مهما في كبح البكتريا الممرضة ذلك من خلال قابليتها على التنافس مع البكتريا الممرضة على مواقع الارتباط في القناة الهضمية للإنسان حيث تعمل على منع التصاق البكتريا الممرضة بالطبقة المبطنة للقناة المعوية كذلك التنافس على المادة الغذائية الموجودة في البيئة التي تعيش فيها ، فمثلا تستهلك العصيات اللبنية فيتامينات B البايوتين تقلل من توفرها للكائنات الدقيقة الموجودة في الأمعاء ان العديد من الدراسات أشارت إلى دورها في تحفيز القناة الهضمية على إنتاج المادة المخاطية التي لها الدور المهم في حماية الجسم من

اختراق البكتريا المرضية للطبقة الطلائية المعوية فضلاً عن ذلك فان البكتريا العلاجية تنتج العديد من المواد القاتلة للبكتريا المرضية (الخفاجي ، 2008) .

1.5.2 الجهاز المناعي :-

يعتقد ان البروبايوتيك معزز لوظيفة المناعة حيث يمنع نمو البكتريا الضارة يزيد من مقاومة بعض أنواع العدوى البكتريا المسببة للامراض تدعم بعض الأدلة ان وظيفة المناعة البشرية يمكن تسهيلها من خلال زيادة عدد خلايا البلازما التي تسكن IgA الخلايا اللمفاوية التائية الخلايا القاتلة الطبيعية تحسين البلعمة لدى الفرد على هذا النحو قد يكون من المفيد تناول البروبايوتيك مع المضادات الحيويه لان البكتريا حديثة للبروبايوتيك تسهل جهاز المناعة للدفاع عن الجسم من مسببات امراض الغزاة . زيادة قدرة البلعمة في كريات الدم البيضاء في الدم المحيطي (العدلات والوحيدات) في البالغين الذين أعطوا لبناً مخمراً يحتوي على *L.johnsonii* و *B.lactis* . *Bbl* وجد ان هذه التحسينات في نشاط البلعمة تعتمد على الجرعة ان المكملات التي تحتوي على البروبايوتيك او الزبادي القياسي تمنع الانخفاض في وظيفة الخلايا البلعمية الناجم عن الحرمان الغذائي من الأطعمة المخمرة لدئ المتطوعين البالغين الاصحاء (Olivares etal., 2006) .

2.5.2 الجهاز الهضمي البشري (جراثيم الأمعاء) :-

هو موطن لمجتمع ديناميكي ومعقد من الميكروبات التي تمثل اكثر من 500 نوع يبدا استعمار الجهاز الهضمي فور الولادة يتطور نحو الاشخاص البالغين الطبيعين , يعتبر توازن البيئة الميكروبية للجهاز الهضمي واحدة من المميزات الصحية او الفوائد التي تقدمها البكتريا المفيدة مقارنة مع البكتريا الضارة حيث يلعب البروبايوتيك دورا رئيسيا في التنظيم والحفاظ علي التوازن الكيميائي الحيوي للجهاز الهضمي من خلال اعاقة نمو البكتريا المنتجة للسموم وتخفيف الامراض الالتهابية المعوية والاسهال الناجم عن مسببات الامراض , يمكن اعادة الفلورا الطبيعية للامعاء عن طريق

تناول الاغذية المحتوية على البكتريا المفيدة وتشمل انواع *Lactobacillus acidophilus* و Bifidobacterium ينتشر الان على مستوى العالم الكثير من هذه الاغذية حيث يوجد 90 نوع حتى الان من المنتجات تباع في الاسواق الغرض من ذلك هو تحسين الحالة الصحية للمستهلكين, لقد اوضحت كثير من الابحاث في هذا المجال ان التغذية على هذا النوع من الغذاء اثرت بدرجة كبيرة في منع الاصابات المعوية ينصح باستخدام هذا النوع من الغذاء للمرضى كبار السن الافراد الذين يعانون من بعض المشاكل في المناعة (بريشة وزهران 2007).

3.5.2 الإقلال من أمراض القلب المميتة (Coronary heart disease) :-

من المعروف أن هناك علاقة ما بين مستويات الكوليسترول في البلازما وحدوث أزمات القلب المميتة وأن المؤشر على ذلك هو قياس مستويات الكوليسترول منخفض الكثافة L.D.L-Cholesterol ولقد وجد أن التغذية اليومية بمعدل 125 مل من لبن داعم للحيوية Probiotic milkعمل على تقليل هذا النوع من الكوليسترول في الدم وكذلك الكوليسترول الكلي , انواع من البكتريا تقوم بتحويل بعض الكولسترول إلى coprostanol ومركبات أخرى وبالتالي ينخفض الكوليسترول في الدم ، وجد أيضا أن للزبادي تأثير منخفض للكوليسترول Cholesterol lowering factor كما أظهرت دراسة أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع في نسبة الدهون الدم Hyperlipidemic عندما يتناولون غذاء يحتوي على البكتيريا *spro Lactobacillus* أدى إلى خفض الكولسترول الكلي بحوالي 32% ذلك من خلال ثلاثة أشهر,
. (Pereira and Gibson2002)

4.5.2 ضعف وإخماد السرطانات (Suppression of Cancer) :-

يمثل سرطان القولون Colon cancer ثاني اكبر نوع من انواع السرطانات انتشارا في المجتمعات الغربية هو مرتبط بالعمر حيث انه مع تقدم الإنسان في العمر يزيد احتمال ظهور سرطان القولون بسبب طفرات في أحد الجينات بمنطقة القولون يترتب على هذه الطفرات تكون الأورام السرطانية. أن البكتيريا العلاجية لها ما يسمى بالتأثيرات المضادة للسرطان Antimutagenic كما ان وجود البكتريا المفيدة والمواد الأيضية الناتجة عن نشاطها تمنع تحول مولدات السرطان إلى مواد مسرطنة. أكدت الأبحاث أن استخدام تجارب المضاد الحيوي تجاه السرطان في الإنسان الذي يستهلك الدهون المشبعة لم تؤدي إلى حدوث السرطانات ، كما أثبتت التجارب التي أجريت على الحيوانات أن تقديم وجبات غذائية لها تحتوي على مزارع ميكروبية *Bifidobacterium longum* عملت على اخماد تطور تكوين المواد المسئولة عن سرطان القولون. استخدامت سلالة من Bif. longum بالإضافة إلى الأنيولين حيث خفضت من احتمالات الإصابة بالسرطان (Rowland., 1998) .

6.5.2 البروبايوتيك والصحة النفسية :-

وجدت مجموعة من الدراسات تحسن كبير في درجات القلق والاكتئاب في الاونة الاخيرة حيث تم التحقق في اثار البروبايوتيك متعدد الانواع على التفاعل المعرفي للمزاج الحزين , تساهم البكتريا المفيدة في إنتاج حمض التربتوفان صاحب الدور الكبير في تحسين المزاج وعملية النوم والشهية لانه يساهم في إنتاج هرمون السيروتونين(هرمون السعادة) الذي تنتج الأمعاء 90% منه حيث أن التوتر يسبب نقص البكتريا المفيدة ويؤثر على كل من الغدة النخامية و الغدة الكظرية وتحت المهاد (HPA) يوفر هذا المحور (HAP) وسيلة اتصال بين البروبايوتيك التي تستعمر الأمعاء والدماغ حيث يمكن للامعاء ان تؤثر على التغيرات في الدماغ والعكس صحيح مع أي خلل وظيفي في الأمعاء يؤثر على الإدراك والألم والعاطفة يؤدي تنشيط محور (HPA)إلى إطلاق الكورتيزول من الغدة

الكظرية وعند ارتفاعه يؤثر بشكل سلبي على حالة المزاج . حيث تشير معظم الدراسات إلى أن هناك تحسنا ملحوظا في اضطرابات المزاج مع استهلاك البروبايوتيك عند إعطاء المرضى بروبايوتيك يحتوي على سلالة الالكتوباسيلس ثلاث مرات في اليوم لمدة ثمانية اسابيع , (Bravo etal., 2012).

7.5.2 البروبايوتيك والصحة النسائية :-

تعتبر البروبايوتيك مفيدة للحفاظ على صحة الجهاز البولي التناسلي ، فإن المهبل هو نظام بيئي متوازن , عادةً ما تجعل سلالات *Lactobacilli* المهيمنة الوسط المهبلي حامضياً بحيث يتعذر على الكائنات الحية الدقيقة الضارة البقاء على قيد الحياة , لكن هذا النظام من الممكن أن يختل بسبب عدد من العوامل، بما في ذلك تناول المضادات الحيوي الأدوية القاتلة للحيوانات المنوية حبوب منع الحمل. العلاج بالبروبايوتيك مفيدًا للمشاكل التناسلية الأنثوية الشائعة مثل التهاب المهبل الجرثومي العدوى الفطرية عدوى الجهاز البولي. كثير من النساء يأكلن اللبن أو يستعملنه للمهبل لعلاج الالتهابات الفطرية المتكررة، يساعد تناول *Lactobacillus* عن طريق الفم أو وضعه على المهبل في علاج التهاب المهبل الجرثومي، (يجب علاج التهاب المهبل لأنه يخلق خطر حدوث مضاعفات مرتبطة بالحمل ومرض التهاب الحوض) .

(موقع (4) (https://www.taw3ia.com/amp/) .

6.2 الية عمل البروبايوتيك :-

1.6.2 الحوامض العضوية:-

تنتج عصيات الحليب أنواعا مختلفة من الحوامض العضوية مثل حامض اللاكتيك (اللبني) Lactic acid وحامض الاسيتيك (الخليك) Acetic acid غيرها من الحوامض

وبحســـــب نوع البكتريـــا فمثلاً الأنواع البكتيريـــة *Lactobacillus acidophilus* و *Lactobacillus bulgaricus* تنتج حامض اللاكتيك فقط من تخمر السكريات السداسية ، إن حامض اللاكتيك يعمل على تثبيط نمو العديد من البكتريا الســـالبة لصـــبغة كرام بعض الفطريات بينما يعمل حامض الخليك على تثبيط نمو بكتريا Clostridia بعض الخمائر الفطريات فضـــلاً عن دور هذه الحوامض في تثبيط البكتريا المحللة للبروتين ، تعمل هذه الحوامض على تقليل الرقم الهيدروجيني ، الحموضـــة بوصـــفها دفاعاً طبيعياً ضـــد العديد من الأمراض يعتقد أن لها دوراً في إيقاف الميكانيكيات المسؤولة عن المحافظة على الاوزموزية للبكتريا الممرضة وبالنتيجة تؤدي إلى تثبيط النقل الفعال , (Servin، 2004 ؛ Von Mollendorff، 2008) .

2.6.2 بيروكسيد الهيدروجين :-

إن أنواعاً من بكتريا حامض اللاكتيك بوجود الاوكسجين تقوم بإنتاج بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 نتيجة فعالية العديد من الأنزيمات فمثلا بكتريا *Lactobacillus acidophilus* تمتلك أنزيم L-Lactate oxidase الذي يعمل على خفض نســـبة الأوكســـجين تكوين H_2O_2، كما إن *Lactobacillus delbruckii* تمتلـك أنزيم Pyruvate oxidase الـذي يعمـل على تحويـل البايروفيت إلى فوسـفات الاسـيتايل وإنتاج H_2O_2 , تفتقر بكتريا حامض اللاكتيك لأنزيم الكاتاليز لكونها غير قادرة على تركيب الهيم Heme نتيجة لفقدان هذا الأنزيم فان البكتريا المنتجة لـــــ H_2O_2 تؤدي إلى حدوث تراكم كميات كبيرة من هذا المنتوج بالنتيجة ســـتتأثر البكتريا المنتجة له أيضـــا لهذا فان البكتريا المنتجة لبيروكســـيد الهيدروجين تمتلك أنزيمات تعمل على تفكيك H_2O_2 منع تراكمه في الوســـط , يعد H_2O_2 مثبطاً للعديد من البكتريا الممرضـــة المســـببة لتلف الأغذية حين أشـــارت إحدى الدراســـات إلى اســـتخدام *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis* (المنتجة لكميات كبيرة من بيروكسـيد الهيدروجين) في حفظ الأغذية المبردة من دون حدوث تغيير في حموضة الغذاء ،. (Zalán وآخرون ، 2005) .

3.6.2 البكتريوسينات :-

البكتريوسينات هي ببتيدات محورة أو غير محورة تشفر إما كروموسوميا أو بلازميديا تمتلك فعالية قاتلة للبكتريا أو مثبطة لها فعاليتها ضد الخلايا الحساسة تتأثر بعدة عوامل تتضمن تركيز البكتريوسين درجة نقاوة الحالة الفسيولوجية للخلايا الهدف الظروف التجريبية المتمثلة بالرقم الهيدوجيني ، درجة الحرارة ، الأشعة فوق البنفسجية ، الأنزيمات غيرها من المواد ، ينتج البكتريوسين من قبل بكتريا حامض اللاكتيك لغرض قتل أو تثبيط البكتريا الموجبة لصبغة كرام بالأخص بكتريا حامض اللاكتيك القريبة الصلة بالنوع البكتيري ، لوحظ إن البكتريوسين له فعالية ضد البكتريا الموجبة لصبغة كرام المسببة لفساد الأغذية (Cintas وآخرون ، 2001) .

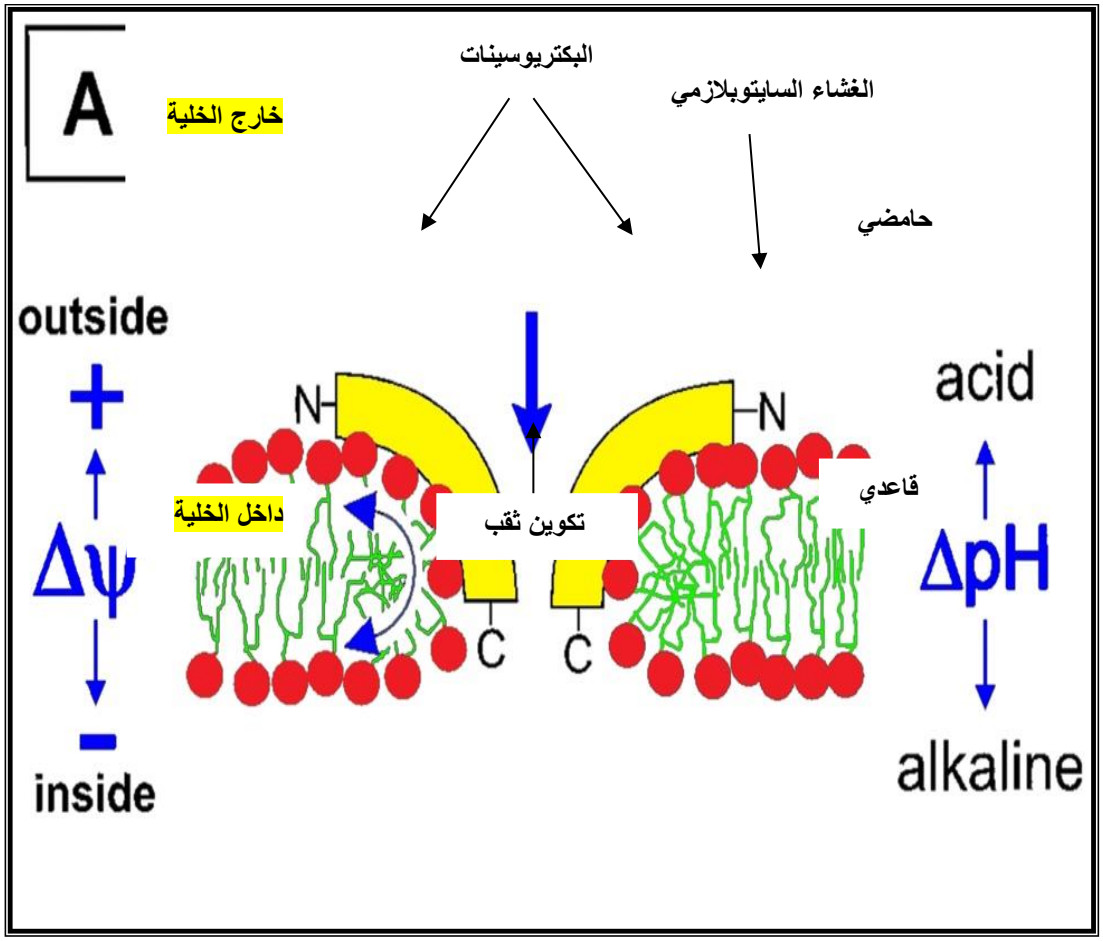
البكتريوسينات مركبات بروتينية تعد كمضادات حيوية لكن تختلف عنها بكونها مشفرة جينياً ، تمتلك مدى ضيق من الفعالية الضد ميكروبية ، ان البكتريا التي تنتجه تمتلك مناعة ضده يعود سبب ذلك إلى امتلاكها لجينات المناعة التي تشفر لأنواع مختلفة من السايتوكينات التي تعمل على حماية البكتريا من تأثير البكتريوسين ، تضم البكتريوسينات ببتيدات موجبة الشحنة تمتلك صفات *Hydrophobic* و *Amphiphilic* ، لا تسبب تأثيرات جانبية للإنسان الحيوان طريقة عملها من خلال إحداث أضرار في الغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف . حديثا تم استعمال كبسولات تحتوي على البكتريا العلاجية التي تنتج البكتريوسينات (Cleveland وآخرون ، 2001 ؛ Todorov ، 2009) .

وتصنف البكتريوسينات بالاعتماد على خصائصها الجينية والكيمو حيوية **إلى ثلاث مجاميع رئيسة وهي:-**

- **الصنف الأول (Lantibiotics):**

يضم ببتيدات فعالة غشائيا (أي لها القابلية على تكوين الثقوب بالغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف) وتكون صغيرة الحجم ذات وزن جزيئي اقل من (5) كيلو دالتون مكونة من (19) إلى (38) حامض أميني ، ان جميع الببتيدات التابعة لهذا الصنف تنتج من قبل البكتريا الموجبة

لصبغة كرام إنها تمتلك جين أو جينات تشفر لأنزيمات خاصة لها القدرة على تسهيل إزالة الماء من الأحماض الامينية في منطقة الببتيد الأولية ، ان أفراد الصنف تقسم إلى نوعين A و B وان النوع الأول يضم ببتيدات متطاولة تعمل على تكوين الثقوب مثل الـــ *Nisin* الذي يمتلك وظيفة ثنائية إذ يعمل على تكوين الثقوب بالغشـــاء الســـايتوبلازمي للخلية الهدف تثبيط تركيب الجدار الخلوي للخلية الهدف يكون عمل هذه البكتريوســـينات في تكوين الثقوب بإتباع ميكانيكية *Wedge–Like Model* تتضـــمن الميكانيكية حدوث ارتباط النهاية N لســـلســـلة متعدد الببتيد للبكتريوسين برؤوس الدهون الفوسفورية الموجودة على سطح الغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف ان كلا التغيرات في الشـــحنات الحموضـــة بين داخل خارج الخلية تحفز على تكوين الثقوب عن طريق انحشار النهاية C في الغشاء السايتوبلازمي تمتاز هذه الثقوب بكونها غير ثابتة ذلك بسبب القوة الكارهة للماء التي تعمل على إعادة ترتيب الدهون في الطبقة الثنائية للغشاء السايتوبلازمي كما في (الشكل 2.3) يوضح عملية حشر جزيئات كثيرة في الغشاء السايتوبلازمي يؤدي إلى حدوث أضرار كبيرة في الغشاء بالتالي يؤدي إلى موت الخلية الهدف ، أما النوع الثاني من هذا الصنف يضم ببتيدات كثيفة كروية ذات فعالية مناعية تعد مثبطات أنزيمية إذ تعمل على تثبيط بناء الجدار الخلوي للخلية الهدف مثل *Mersacidin* (Moll وآخرون ، 1999 ؛ Yoneyama وآخرون ، 2004) .



الشكل (2.3) : يوضح عمل البكتريوسين لثقب بالغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف بميكانيكية Wedge–Like

(Moll وآخرون ، 1999)

- **الصنف الثاني (البكتريوسينات الصغيرة الحجم الثابتة حراريا):**

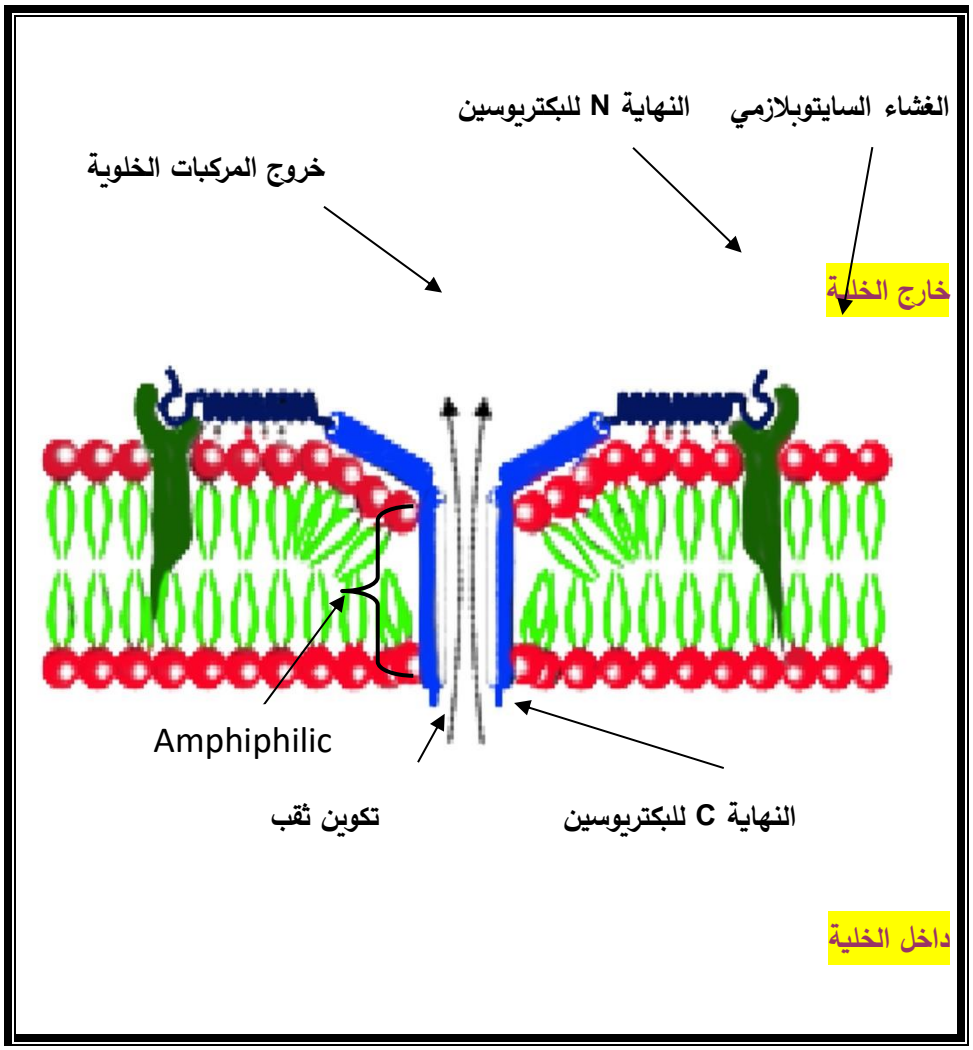
أفراد هذا الصنف تتصف بكونها صغيرة الحجم ذات وزن جزيئي اقل من (10) كيلو دالتون لا تحتوي على أحماض امينية غير أساسية ولا يدخل في تركيبها الحامض الاميني *Lanthionine* وتكون فعالة غشائيا ومقاومة لدرجات الحرارة العالية (100 °C) أو(121 °C) تمتاز باحتوائها على نسبة عالية من الحامض الاميني الكلايسين امتلاكها شحنة قوية سالبة بين الحامض الاميني (8) و (11) امتلاكها نوعين من الـــ *Domains* وهي *Hydrophobic* و *Amphiphilic* . (Abee ، 1995)

بكتريوسينات هذا الصنف تعمل من خلال تكوين ثقوب بالغشاء السايتوبلازمي للخلية الحساسة له بإتباعها إحدى الميكانيكيات الآتية :

7.2 ألية تاثير البكتريوسين على الخلية البكتريا الهدف :-

1.7.2 ميكانيكية Barrelstave like mode :

تعتمد على وجود ببتيد ذي تناظر حلزوني ، ان وجود وحدات من الحامض الاميني في وسط تتابع الببتيد تعمل على تسهيل دخول الببتيد في الغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف ، إن تكوين الثقوب تحدث عند الارتباط الكهربائي بين الأحماض الامينية الموجبة الشحنة في النهاية N للبكتريوسين وبين الدهون الفوسفورية السالبة الشحنة الموجودة على سطح الغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف تعمل النهاية C للبكتريوسين على تكوين الثقوب من خلال انحشارها في الغشاء السايتوبلازمي كما في الشكل (2.4) , (Moll وآخرون ، 1999) .



الشكل (2.4): يوضح عمل البكتريوسين لثقب بالغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف بميكانيكية Barrelstave like (Ennahar وآخرون ، 2000)

2.7.2 الميكانيكية البديلة (Alternative mechanisim) :

تنجز عندما يحصل توجيه لجزيئات مفردة من البكتريوسين لتصبح موازية للغشاء السايتوبلازمي بعدها تدخل ضمن تركيب هذا الغشاء نتيجة لذلك تتكون ثقوب بهذا الغشاء بدون أي تجمع للببتيدات ميكانيكية الارتباط مع رؤوس الدهون الفوسفورية للغشاء السايتوبلازمي للخلية الهدف مماثلة لميكانيكية الارتباط للبكتريوسينات التي تكون ثقوب بطريقة *Barrelstave like* ذلك بسبب التشابه الكبير في تركيب النهاية N للبكتريوسين (Von Mollendorff ، 2008) .

أن معظم وحدات البكتريوسـين التابعة للصـنف الأول والثاني تعمل على تكوين تجمعات بروتينية نتيجة تكوين الثقوب مع فقدان الايونات من الخلية الهدف بشـكل أسـاس ايونات المغنيسـيوم والبوتاسـيوم كذلك تعمل الثقوب على خروج الـ ATP والأحماض الامينية من الخلية وحدوث توقف لميكانيكية قوة دفع البروتون Proton motive force التي لها الدور الأسـاس في تركيب الـ ATP , النقل الفعال Active transport , حركة البكتريا , تركيب الجزيئات البروتينية الكبيرة , إنتاج الطاقة بالنتيجة موت الخلية (Parada وآخرون ، 2007) .

- **الصنف الثالث (البكتريوسينات الكبيرة والحساسة حراريا):**

تضـم بكتريوسـينات كبيرة الحجم ذات وزن جزيئي اكبر من (30) كيلو دالتون وتكون غير ثابتة حراريا (تفقد فعاليتها عند تعريضـها لدرجات حرارة مختلفة) يتضـمن أنزيمات محللة للبكتريا مثل Hemolysins و Muramidases التي لهـا القـابليـة على إظهـار الفعـاليـة الفسـيولوجيـة للبكتريوسـين (Jack وآخرون ، 1994) أفراد هذا الصـنف تمتلك النهاية C التي تعمل على التعرف على المسـتقبلات الموجودة على الجدار الخلوي للخلية الهدف بينما تعمل النهاية N على تحفيز التحلل المائي للجدار الخلوي الذي يسـبب التحلل الذاتي للخلية الهدف . ان البكتريا التي تنتج البكتريوسـين لاتمتلك جينات المناعة ، البكتريوسـينات التابعة للصـنف الثالث تتمثل بـ Helvetican J المنتجة من قبل Lactobacillus helveticus و Acidophilucin A المنتج من *Lactobacillus acidophilus* LAPT 1060 و Lactacin A و Lactacin B المنتجـة من قبـل أنواع من Lactobacillus delbrueckii (Bauer وآخرون ، 2005 ؛ Cotter وآخرون ، 2005 ؛ Dinka ، 2008) .

3.7.2 المواد الشبيه بالبكتريوسين :-

إن بكتريا حامض اللاكتيك لها القدرة على إنتاج مواد تشـــبه البكتريوســـين التي لاتمتلك صـــيغة تركيبية محددة عملها لايماثل عمل البكتريوسين تعد مواداً مضادة Antagonistic Substance للعديد من البكتريا لامتلاكها القابلية على تثبيط مدى واسـعاً من البكتريا الموجبة والسـالبة لصـبغة كرام في الســـنوات الأخيرة اســـتخدمت طبيا صـــناعيا وزراعيا , إن بكتريا *Lactobacillus acidophilus* (المعزولة من منتجات الحليب) لها القدرة على إنتاج هذه المواد التي تمتلك فعالية مثبطة لـــــ *Staphylococcus aureus* و *E. Coli* و *Yersinia enterocolitica* لاتفقد فعاليتها عند تعريضـــها لدرجة حرارة (100 °C) لفترة (10) إلى (20) دقيقة (Saeed وآخرون ، 2004).

3- الفصل الثالث

المصادر العربية والاجنبية

References

المصادر العربية :-

1. جابر زيد بريشة واحمد شوقي محمد زهران (2007) م (مراجعة ابراهيم بن سعد المهيزع) . الاغذية العلاجية والميكروبات الصديقة . منشورات جامعة الملك سعود – الرياض – المملكة العربية السعودية .

2. الخفاجي ، زهرة محمود (2008). الاحياء العلاجية (من اجل الحياة) . معهد الهندسة الوراثية والتقنية الحيوية للدراسات العليا , جامعة بغداد .

المصادر الاجنبية :-

3. Abee, T. (1995). Pore-forming bacteriocin of gram positive bacteria and self-protection mechanisims of producer organisms. FEMS Microbiol. Lett. 129: 1-10.

4. Amin, M.; Jorfi, M.: Khosravi, A.D.; Samorbafzadeh, A.R. and Sheikh A.F. (2009), Isolation and identification of Lactobacillus casei za Lactobacillus plantarum from plants by PCR and detection of these antimicrobial activity. J. Biol. Sci., 9 (8): 810-814.

5. Bauer, R.; Chikindas, M.L. and Dicks, L.M. (2005). Purification, partial amino acid and mode of action of pediocin PD-1, a bacteriocin Microbiol. 101: 17-27.

6. Bravo JA, Julio_Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienen stock J and Cryan JF (2012) Communction between gastrointestinal bactria and the nervous system. Current option in Pharamacology 12:1_6

7. Cotter, P.D.; Hill, C. and Ross, R.P. (2005). Bacteriocins: developing innate immunity for food. Nat. .Rev. Microbiol., 3: 777-788

8. Cintas, L.M.: Herranz, Z.; Hernández, P.E.; Casaus, M.P. and Nes, L.F. Review: bacteriocins of lactic acid .Sci .(2001) bacteria. Food. Technol. Int., 7, 281-305.

9. Cleveland, J.; Montville, TJ. , Nes, I.F. and Chikindas, M.L Bacteriocins: safe, natural antimicrobials for food .(2001) ..preservation. Int.

10. Desriac, F.; Defer, D.; Bourgougnon, N.; Brillet, B.; Le Chevalier, P and Fleury, Y. (2010). Bacteriocin as weapons in the Marine Animal-associated bacteria warfare: inventory and Potential; Applications as An aquaculture probiotic. Mar. Drugs, 8; 1177-1153.

11. Dinka, B. (2008). Production of lysine by lactobacilli or \ Aspergillus ficuum. M.Sc. thesis, Saskatche.wan University, Saskatoon.

12. Ennahar, S.; Sashihara, T.; Sonomoto, K. and Ishizaki, A. (2000). Class lia bacteriocins: biosynthesis, structure and activity. FEMS Microbiol. Rev., 24: 85-106

13. Jack, R.W.; Tagg, J.R. and Ray, B. (1994). Bacteriocins of gram-positive bacteria. Microbiol. Rev., 59: 171-200

14. Karma, B.K.: Emata, O.C. and Barraquio, VL. (2007). Lactic acid and probiotic bacteria from fermented and probiotic dairy products,.So Diliman, 19:2, 23-34.

15. Moll, G.N.; Konings, W.N. and Driessen, A.J. (1999). Bacteriocins: mechanism of membrane insertion and pore .formation. Antonie van Leeuwenhoek, 76: 185-198

16. Olivares M, Dı´az-Ropero MP, Go´mez N, Lara-Villoslada F, Sierra S, Maldonado JA, Martı´n R, Rodr´ıguez JM, Xaus J (2006a) The consumption of two new probiotic strains, Lactobacillus gasseri CECT 5714 and Lactobacillus coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. Int Microbiol 9:47–52

17. Pereira, D.I.A. and Gibson, G.R. (2002). Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and Bifidobacteria isolation from the human gut. Appl. Environ. Microbiology, 68(9): 4689-4693

18. Parada, J.L.; Caron, C.R.; Mederios, A.B.P. and Soccol C.R. (2007). Bacteriocins from lactic acid bacteria:

Purification, properties and use as biopreservatives. Braz. Arch. Biol. Technol., 50 (3):

19. Parvez,S. Malik, K.A. Ah Kang S. and Kim, H.-Y.(2005). Probiotics and their fermented food products are beneficial .for health. Journal of Applied Microbiology, 100: 1171-1185

20. Rowland, I.R. (1998). Effect of Bifidobacterium longum and inuline in gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. Carcinogenesis, 19:281-285

21. Saeed, S.; Ahmad, S. and Rasool, S.A. (2004). Antimicrobial spectrum, production and mode of action of Staphylococcin 188 produced by Staphylococcus aureus 188. Pak. J. Pharmaceut. Sci., 17 (1): 1-8

22. Senok, A.C. (2009). Probiotics in the Arabian Gulf region. Food Nutr. Res., 53:1-6

23. Servin, A.L. (2004). Antagonistic activities of lactobacilli and Bifidobacteria against microbial pathogens. FEMS Microbiol. Rev., 28:405-440.

24. Todorov, S.D. (2009). Bacteriocins from Lactobacillus plantarum production, genetic organization and mode of action. Braz. J. Microbiol., 40, 2

25. Todorov, S.D. and Dicks, L.M. (2007). Bacteriocin production by Lactobacillus pentosus ST712BZ isolated from boza. Braz. J. Microbiol., 38(1): 166-172

26. Yoneyama, H.; Ando, T. and Katsumata, R. (2004). Bacteriocins produced by lactic acid bacteria and their use for food preservation. Tohaku J. Agric. Res., 55 (1, 2): 51-55

27. Von Mollendorff, J.W. (2008). Characterization of bacteriocins produced by lactic acid bacteria from fermented beverages and optimization of starter cultures. M. Sc. thesis, Stellenbosch University, Brazil

28. Zalán, Z.; Németh, E.; Baráth, A. and Halász, A. (2005). Influence of Growth Medium on Hydrogen Peroxide and Bacteriocin Production of Lactobacillus Strains. Food Technol. Biotechnol., 43 (3): 219- 225

المواقع الالكترونية :-

1. https://altibbi.com

2. https://arabic.sputniknews.com/amp/

3. https://pharmaeducation.net/.benefits-of-probiotics

4. https://www.taw3ia.com/amp/