Archive of SID

همایش محصولات تراریخته درخدمت تولید غذای سالم، حفاظت از محیط زیست و توسعه پایدار

دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی رامین خوزستان- ۴ آذر ۱۳۹۵

مبارزه با کمبود فولات با استفاده از مهندسی متابولیک در برنج

حبیب اله عباسی

استادیار دانشگاه صنعتی جندی شاپور دزفول، گروه مهندسی شیمی

Email:habbasi@jsu.ac.ir, habib.abbasi@hotmail.com

چکیده

فولات یا ویتامین B9، یکی از مهمترین ویتامین های ضروری برای سلامت انسان است که مبارزه با کمبود آن به پدیده ای گسترده و چالش برانگیز در قرن بیست و یکم تبدیل شده است. برای موفقیت در رسیدن به این هدف، فهم کامل از عملکرد فولات و متابولیسم آن در انسان و گیاهانضروریاست. یکی از مهمترین روش‌هایی که تا کنون به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است، مکمل دهی با اسید فولیک و غنی‌سازی مواد غذایی از جمله آرد گندم است. اما اخیراً ملاحظاتی در مورد تأثیر آن ها بر سلامت انسان مطرح شده است. زیست غنی‌سازی محصولات زراعی و به ویژه برنج با فولات از طریق مهندسی متابولیک یک راه حل جایگزین ویا تکمیل کننده درمبارزه با کمبود فولات، به ویژه بین جمعیتهای روستایی می باشد. این مقاله به صورت مختصر به اهمیت فولات در سلامت انسان و روش های مقابله با کمبود آن و با تاکید بر روش مهندسی متابولیک در زیست‌غنی‌سازی برنج می پردازد.

کلمات کلیدی:اسیدفولیک، زیست غنی‌سازی، مهندسی متابولیک، نقص لوله عصبی، برنج

۱. مقدمه

فولات¬هاکه ویتامین‌های سه بخشی محلول در آب، ازخانواده ویتامینB هستند (ویتامین‌B9)، کوفاکتورهای مهمی در متابولیسمC1 می‌باشند که می‌توانند به عنوان دهنده یا گیرندهC1 عمل کنند(۱ و ۱۲). آن‌ها در بیوسنتز DNA ،متیل دار کردن، کاتابولیسم هیستیدین و تبادل سرین وگلیسین نقش مهمی را بازی می‌کنند. فولات‌ها در بیوسنتز ویتامین B5 (پانتوتنات) نیز ضروری هستند. درگیاهان،آن‌ها درتنفس نوری وبه صورت غیرمستقیم ،از طریق اس-آدنوزیل¬متیونین (SAM)، در بیوسنتز لیگنین، بتائین، آلکالوئید، کلروفیل و توکوفرول ضروری هستند(۲).

تنها گیاهان و میکروارگانیسم‌ها قادر هستند که فولات‌هاراازابتداسنتزکنند. بنابراین برای انسان، تنها منبع ویتامین B9، رژیم غذایی است. سبزی‌های برگ سبز، میوه‌های خاص (از جمله مرکبات و توت‌فرنگی)، جگر، تخم‌مرغ، مخمر و همچنین آبجو، ماست و سایر فرآورده‌های تخمیری سرشار از فولات هستند (اگرچه الکل جذب فولات در روده را خنثی می‌کند). لازم به ذکر است که میکروارگانیسم‌های اصلاح ژنتیکی شده می‌توانند برای زیست غنی‌سازی فرآورده‌های تخمیری مورد استفاده قرار بگیرند (۱۱). محصولات اساسی از قبیل برنج و سایر غلات، سیب‌زمینی و موز منابع بسیار ضعیفی از فولات هستند. از این رو، کمبود فولات در کشورهای در حال توسعه و مناطق مشخصی از کشورهای توسعه یافته مسئله مهمی است. این کمبود می‌تواند منجر به محدوده کاملی از بیماری‌ها و اختلالات، از جمله نقص‌های لوله عصبی (برای مثال اسپینا بیفیدا و آنانسفالی) و کم‌خونی مگالوبلاستیک شود. یک ارتباط بین وضعیت فقر فولات و اختلالات پیش رونده عصبی، از قبیل بیماری آلزایمر ، سکته مغزی و

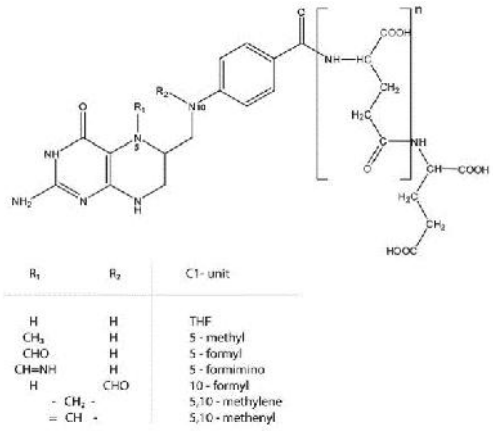
www.SID.ir

Archive of SID

چندین نوع سرطان (برای مثال سرطان خون، سرطان روده بزرگ، پستان، سرطان لوزالمعده، سرطان دهانه رحم و سرطان نایژه) و خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی گزارش شده است (۱). تمرکز اصلی این مقاله بر رویکردهایی زیست غنی‌سازی محصولات اساسی از طریق مهندسی متابولیک است. اقدامات متفاوتِ صورت گرفته و پیشنهاد شده برای مبارزه با کمبود فولات و پیشرفت‌های اخیر صورت گرفته در زیست غنی‌سازی محصولات غذایی با فولات‌ها به ویژه برنج بحث می شود.

ویژگی‌های شیمیایی فولات

فولات‌ها از یک بخش پتریدین، یک حلقه پارا-آمینوبنزوات (p-ABA) و یک زنجیر از یک یا بیش از یک ال-گلوتامات هایبااتصالγ تشکیل شده اند (شکل ۱). آن‌ها یک خانواده از مولکول‌های مرتبط با هم را تشکیل می‌دهند که می‌توانند در وضعیت اکسایشی، واحد C1 متصل شده و طول زنجیر گلوتامات خود با هم متفاوت باشند. واحدهای متفاوت C1 به صورت گروه‌های متیل، متِنیل، متیلن، فورمیل و فورم‌ایمینو وجود دارد که هر کدام در متابولیسم C1 عملکرد متفاوتی دارند. این واحدهایC1 می‌توانند به حلقه پتریدین (در موقعیت N5) و یا به p-ABA (در موقعیت N10) متصل شوند. کاهش‌یافته‌ترین شکل فولات تتراهیدوفولات (THF) است که می‌تواند به اسیدفولیک اکسید شود. اسیدفولیک به صورت تجاری تولید شده است و تصور می‌شود که به صورت طبیعی وجود ندارد. فقط باکتری، قارچ و گیاهان قادر به سنتز فولات‌ها هستند. در گیاهان، بیوسنتز در سه اندامک سلولی یعنی سیتوزل، پلاستیدها و میتوکندری صورت می‌گیرد. برای تولید THF در مجموع هفت واکنش، مشابه واکنش‌هایی که در میکروارگانیسم‌ها روی می دهد، نیاز است (۱۲).



شکل ۱: ساختار شیمیایی فولات‌ها. واحدهای C1 در حلقه پتریدین (R1) و یا p-ABA (R2) به ساختار اصلی متصل شده است. فولات‌ها می توانند در وضعیت اکسایشی، واحد C1 متصل شده و طول زنجیره گلوتامات خود با هم متفاوت باشند.

کمبود فولات

کمبود فولات می‌تواند آغازگر مشکلات متعدد سلامتی باشد. کم‌خونی مگالوبلاستیک از بلوغ غیرطبیعی مغز استخوان و اختلال در توسعه گلبول‌های قرمز ناشی می‌شود که فولات‌ها در آن نقش بسیار مهمی دارند. نقص‌های لوله عصبی در برگیرنده محدوده

www.SID.ir

Archive of SID

کاملی از ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از نورالاسیون ناقص است. شناخته‌شده‌ترین مثال‌های نقص لوله عصبی آنسفالوسل (۱/۲۰ در هر ۱۰۰۰۰ تولد)، اسپینابیفیدا (۵/۰۱ در هر ۱۰۰۰۰ تولد)، و آنانسفالی (۳/۸۳ در هر ۱۰۰۰۰ تولد). آنسفالوسل شرایطی است که درآن ناکامی لوله عصبی دربسته شدن به طور کامل، از طریق روزنه‌هایی در جمجمه منجر به بیرون زدگی و برآمدگی مغزیا غشاء پوشاننده آن می‌شود. اسپینابیفیدا یا بیرون زدگی نخاع هنگامی روی می‌دهد که در بسته شدن کامل لوله عصبی اختلال ایجاد شود و یا رشد ستون فقرات ناقص انجام شود. آنانسفالی اختلالی است که در مغز یک توده از بافت غیر تمایزیافته وجوددارد. در بسیاری از موارد، جنین‌های مبتلا به آنانسفالی زنده به دنیا می‌آیند اما بلافاصله پس از تولد می‌میرند. چندین مطالعه در کشورهای توسعه یافته انجام شد و شیوع بالای نقص لوله عصبی را بین افرادی که پوست روشن دارند گزارش کرد. محتمل‌ترین دلیل برای این گزارش این است که افرادی که رنگ پوست تیره دارند در مقابل تجزیه شیمیایی فولات توسط نور، که توسط اشعه فرابنفش ایجاد می‌شود، در معرض خطر کمتری قرار دارند (۸). یک رابطه عِلّی بین وقوع نقص لوله عصبی و کمبود فولات به اثبات رسیده است و چندین مطالعه نیز کاهش شدید تکرار نقص لوله عصبی را هنگام مکمل دهی و غنی‌سازی با اسیدفولیک نشان داده‌اند (۹). مشابه نقش فولات‌ها در رشد جنین، اهمیت آن‌ها در اسپرماتوژنز نشان داده شده است، بنابراین می‌توان استفاده از داروهای ضد فولات را به عنوان قرص‌های ضدبارداری پیشنهاد داد (۸). اثبات شده است که مصرف ناکافی فولات می‌تواند منجر به سطوح بالای هموسیستئین شود، شرایطی که هوموسیستئینمیا نامیده می‌شود. این شرایط با خطر بالای ابتلا به سکته مغزی، کورونری (انسداد شرایین) و بیماری‌های قلبی و عروقی همراه باشد. ترکیبی از کمبود فولات و سطوح بالای هموسیستئین می‌تواند منجر به سمیت بتا-آمیلوید[1] در نورون‌های ناحیه هیپوکامپ شود که احتمالاً به عنوان یک محرک برای بیماری آلزایمر عمل می‌کند از آن جایی که فولات‌ها در بیوسنتز dTMP ضروری هستند، کمبود فولات ممکن است منجر به جهش‌های نقطه‌ای، آسیب کروموزومی و شکستگیآن ها شود (۱).

مصرف روزانه توصیه‌شده برای فولات ۴۰۰ میکروگرم برای بزرگسالان و ۶۰۰ میکروگرم برای زنان باردار است. از آن جایی که بیشتر رژیم‌های غذایی روزانه حدود ۲۰۰ میکروگرم فولات را تأمین می‌کنند، بنابراین کمبود فولات مسئله‌ای جهانی است (۱۲). اینآشکارمی‌کند که در کشورهای غربی،اختلالاتمادرزادیمرتبطباآن،افزایشیرا در شیوع منطقه‌ای نشان می‌دهند. عواقب مصرف پایین فولات در کشورهای در حال توسعه آسیایی از جمله چین، ژاپن، و هند با جزئیات مورد مطالعه قرار گرفته است. در شانشی، استانی در شمال چین، شیوع نقص لوله عصبی، ۱۰ برابر بالاتر از شیوع آن در کشورهای غربی است و بیشترین شیوع نیز مربوط به آنانسفالی و پس از آن اسپینابیفیدا است(۱).

راه‌های مختلفی برای مبارزه با کمبود فولات وجود دارد. تنوع‌بخشی به رژیم غذایی و غنی‌سازی یک رژیم غذایی با منابع غذایی غنی از فولات، نیازمند اقدامات آموزشی و تغییراتی در عادت‌های غذایی است. با این حال، به علت دسترسی و قیمت فرآورده‌های غنی از فولات، این راهبرد در عمل موفقیت کمتری داشته است (۵).

مصرف مکمل اسیدفولیک پیش از بارداری و در طول آن می‌تواند برای جلوگیری از نقص لوله عصبی مفید باشد، اما در عمل محدودیت دارد و اغلب اوقات موفقیت موقتی را نشان می‌دهد. لوله عصبی ۲۱ تا ۲۷ روز پس از لقاح تشکیل می‌شود. در حالت ایده‌آل، زنان باید قرص‌های اسیدفولیک را بر یک مبنای منظم از فاز پیش از بارداری تا ۳ ماه پس از بارداری دریافت

[1] β-amyloid

www.SID.ir

Archive of SID

نمایند. با این حال، اغلب اوقات آگاهی زنان از بارداری خود مدت‌ها پس از تشکیل لوله عصبی اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، مطالعات نشان داده اند که تقریباً نیمی از بارداری‌ها در ایالات متحده خارج از برنامه است، بنابراین مکمل دهی اسیدفولیک به تنهایی برای جلوگیری از نقص لوله عصبی در مقیاس وسیع کافی نیست. علاوه بر این، مکمل دهی اسیدفولیک، گروه جمعیتی خاصی را هدف قرار می‌دهد و اغلب برای مناطق روستایی کشورهای در حال توسعه در دسترس نیست.

غنی‌سازی مواد غذایی با اسیدفولیک پراستفاده‌ترین راهبرد برای مبارزه با کمبود فولات است. از سال ۱۹۹۸، غنی‌سازی مواد غذایی بر پایه غلات از جمله پاستا، غلات صبحانه، آرد ذرت و آرد گندم در ایالات متحده و کانادا اجباری است. این سیاست، پس از آن در سایر کشورهای جهان نیز اتخاذ شد. پیش‌بینی‌ها نشان داد که در جهان حدود ۲۵۰هزارکودک می‌توانند از طریق غنی‌سازی نجات پیدا کنند. نرخ‌های شیوع نقص لوله عصبی به طور معنی‌داری به میزان ۲۰ تا ۳۵ درصد برای اسپینا بیفیدا و ۳۸ درصد برای آنانسفالی کاهش پیدا کرده است. در شیلی، از زمان شروع برنامه غنی‌سازی، وقوع نقص لوله عصبی ۴۳ درصد کاهش پیدا کرده است. هدف، رسیدن به مصرف روزانه ۱۰۰ میکروگرم اسیدفولیک بود. آنالیز آثار برنامه غنی‌سازی با اسیدفولیک در کانادا نشان داد که سطوح فولات، در سیستم گردش خون افراد آزمایش شده به طور مدام بالا رفت و حتی پس از گذشت شش سال از برنامه غنی‌سازی با اسیدفولیک پایدار نشد. علاوه بر این، سطوح هموسیستئین خون به فاصله کوتاهی پس از شروع برنامه غنی‌سازی افت کرد، البته این حالت اثر موقتی داشت (۱).

با این اوصاف، اظهار نظر در مورد این که غنی‌سازی با اسیدفولیک باید اجباری شود یا خیر بین دانشمندان و سیاستمداران به میزان زیادی متفاوت است. اگرچه آثار سودمند آن روی نرخ‌های شیوع نقص لوله عصبی به صورت متقاعدکننده‌ای ثابت شده است، اثر آن روی سایر بیماری‌ها و اختلالات بسیار بحث‌برانگیز است. برای مثال، رابطه‌ای احتمالی، بین مصرف بالای اسیدفولیک و افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های روده بزرگ و پروستات نشان داده شده است (۴). در این قسمت، زمان‌بندی مکمل دهی با اسیدفولیک برای اطمینان از اثر محافظت‌کننده آن در برابر سرطان، بسیار مهم است. از سوی دیگر، افزایش نگران‌کننده‌ای در تجویز داروی ضد فولات متوتروکسات برای مبارزه با آرتریت روماتوئید، سرطان و پسوریازیس گزارش شده است، که کاهش اثربخشی داروهای ضدفولات را هنگام غنی‌سازی مواد غذایی با اسیدفولیک نشان می‌دهد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد غنی‌سازی با اسیدفولیک هیچ گونه اثری روی شیوع بیماری سرخرگ‌های قلبی ندارد. در سالمندان، سطوح بالای فولات سرم در ترکیب با وضعیت فقر ویتامین B12 با اختلالات شناختی و کم‌خونی مرتبط بود. مصرف بسیار بالای اسیدفولیک (بیش از ۱ میلی‌گرم در روز) حتیممکن است، اجازه ندهد کمبود ویتامین B12 تشخیص داده شود. هنگام مصرف اسیدفولیک در یک تک دوز بیش از ۳۰۰ میکروگرم، مقدار اضافی آن نمی‌تواند به شکل بیولوژیکی فعال ۵-متیل تتراهیدروفولات تبدیل شود و به صورت بدون تغییر در بدن باقی می‌ماند. آثار این پدیده به طور کامل توضیح داده نشده است، ولی حدس زده می‌شود هنگام ترکیب با کمبود ویتامین B12 موجب افزایش رشد تومور و پوشاندن آثار کم‌خونی شدید می‌شود (۱۲). از نقطه نظر عملی، زیرساخت‌های تخصصی و مکانیسم‌های کنترلی برای اعمال موفقیت‌آمیز غنی‌سازی با اسیدفولیک ضروری است. بنابراین، مبارزه با کمبود فولات توسط مکمل دهی با اسیدفولیک و غنی‌سازی مواد غذایی می‌تواند در کشورهای توسعه یافته بسیار آسان اجرا شود، اما برای کشورهای در حال توسعه، زیاد مناسب نیست.

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش محتوای فولات طبیعی در محصولات اساسی با استفاده از زیست‌فناوری یا به‌نژادی معمولی گیاهان می‌تواند جایگزین یا حداقل، تکمیل کننده راهبردهای مذکور باشد. علاوه بر این، از آن جاییکه اسیدفولیک و فولات‌های طبیعی، متابولیسم فولات را به صورت متفاوتی تحت تأثیر قرار می‌دهد، عوارض جانبی مصرف اسیدفولیک ممکن است با مصرف مواد غذایی زیست غنی شده با فولات روی ندهد. مطالعه‌ای از ۲۵۰۰۰ خانم یائسه به طور واضح خطر بالای ابتلا به سرطان سینه را هنگام مصرف دوزهای بالای مکمل اسیدفولیک نشان داد، اثری که با فولات‌های طبیعی مواد غذایی مشاهده نشد (۱۳).

زیست غنی‌سازی با فولات

از نظر تئوری، زیست غنی‌سازی با فولات به دو روش قابل دستیابی است: توسط به نژادی سنتی گیاهان و توسط مهندسی متابولیک. بیش از صد سال است که به‌نژادی کلاسیک توسط کشاورزان، باغداران و دانشمندان استفاده می شود. این روش شامل اصلاح نژاد برای تولید رقم‌های جدید با ویژگی‌های مطلوب است. از آن جایی که پیوند زدن فقط بین گونه‌های بسیار نزدیک به هم امکان‌پذیر است، تغییرات طبیعی برای بسیاری از ویژگی‌ها، مانند سطوح ویتامین، می‌تواند بسیار محدود باشد. این ویژگی، در کنار هزینه‌بر بودن، عیب اصلی روش به‌نژادی است. به نظر می‌رسد زیست غنی‌سازی با فولات از طریق مهندسی متابولیک راه‌حلی عملی برای بهبود سطوح فولات در محصولات است. در این روش به منظور ایجاد یک شار مؤثر در جهت تراکم فولات، بیان آنزیم‌های بیوسنتز فولات افزایش داده می‌شود. در ابتدا، پیشنهاد شده بود که GTPCHI[1]، اولین آنزیم در بخش پتریدین از بیوسنتز فولات، مرحله محدودکننده سرعت است، بنابراین انتظار می‌رفت افزایش بیان آن منجر به سطوح بالاتر فولات گردد. لاین‌های افزاینده بیان GTPCHI در آرابیدوپسیس، گوجه‌فرنگی، کاهو و ذرت سفید ایجاد شدند. برای جلوگیری از مهار بازخوردی احتمالی، بیان ژن FolE باکتریایی از اشرشیاکلی در آرابیدوپسیس افزایش داده شد. اگرچه سطوح پتریدین در لاین‌های تراریخته نسبت به لاین‌های شاهد ۷۵۰ تا ۱۲۵۰ برابر افزایش یافت، سطوح فولات فقط دو تا چهار برابر بالا رفت (۱). گوجه‌فرنگی نیز به علت اهمیت جهانی آن به عنوان یک محصول اساسی و محتوای پایین فولاتش، هدف اقدامات زیست غنی‌سازی با فولات قرار گرفت. سطوح فولات به میزان متوسطی یعنی دو برابر (با بیشینه افزایش ۴ نانومول در هر گرم وزن تر) در مقایسه با شاهدهای وکتور-خالی، افزایش یافتند. این مقدار تقریباً معادل ۱۸۰ میکروگرم در هر ۱۰۰ گرم است که فرض می‌شود نیازهای فولات کودک را برطرف می‌کند، اما فقط نیمی از نیاز روزانه بزرگسالان را برآورده می‌سازد. جالب است که بالاترین محتوای فولات در لاین‌های تراریخته با سطوح پتریدین متوسط مشاهده شد. علاوه بر این، میوه‌هایی که به آن‌ها اجازه داده شده تا روی گیاه برسند، نسبت به آن‌هایی که پس از برداشت رسیده بودند، حاوی مقادیر فولات بالاتری بودند، که محتمل‌ترین دلیل آن افت فولات در حالت دوم است (۷). اخیراً، یک کدون ژنgchI، بر پایه ژن GTPCHI مرغ بومی (گالوس گالوس)، در کاهو افزایش بیان داده شده بود. محتوای فولات در لاین‌های تراریخته ۲/۱ تا ۸/۵ برابر بالاتر از لاین‌های شاهد بود، غلظت بیشینه فولات در این لاین‌ها ۱۸۸/۵ میکروگرم در هر ۱۰۰ گرم وزنِ تر بود. از آن جایی که یک تک وعده حاوی حدود ۵۶ گرم کاهو است، این مقدار ۲۶ درصد از نیاز روزانه به حساب می آید. در نهایت، یک ذرت سفید مولتی ویتامین تراریخته با سطوح بهبودیافته بتا-کاروتن، آسکوربات و فولات ایجاد شد. افزایش بیان ژن FolE اشرشیا کلی تحت کنترل پروموتردی-هوردین ویژهاندوسپرم، سطوح فولات را تا ۱/۹۴ میکروگرم در هر گرم وزن خشک (حدود ۲ برابر) افزایش داد (۱۰). اخیراً نوعی

[1] گوانوزین تری فسفات سیکلوهیدرولاز ۱

www.SID.ir

Archive of SID

از گوجه فرنگی توسعه داده شده است که با افزایش بیان GTPCHI، محتوای فولاتی تا ۸۴۰ میکروگرم در هر ۱۰۰ گرم وزن تر به دست آمد که حدوداً ۲۵ برابر بالاتر از میوه شاهد بود. این مقدار نیازهای فولات بزرگسالان را با مصرف کمتر از یک وعده استاندارد تامین می کند. بیشتر فولات‌های متراکم شده در این لاین‌ها، مونوگلوتاماته بودند، در حالی که بیشتر فولات‌های میوه شاهد پلی‌گلوتاماته بودند(۷).

تولید برنج زیست غنی شده با فولات

یکی از بزرگترین مزایای استفاده از زیست غنی‌سازی محصولات این است که هیچ هزینه تکراری وجود ندارد؛ دانه‌ها می‌توانند برداشت شده و در هر فصلِ رشد دوباره کاشته شوند و نیازی به هیچ زیرساخت خاصی وجود ندارد. علاوه بر این، نیازی نیست مصرف‌کنندگان عادت‌های غذایی خود را تغییر دهند. بنابراین، این راهبرد می‌تواند در دسترس مردم فقیر و روستایی که بیشترین سود را از مصرف محصولات زیست غنی شده با فولات دریافت خواهند کرد، قرار گیرد. کشت واریته های مختلف برنج می‌تواند در هر منطقه متفاوت باشد و می‌دانیم که کشاورزان بر کشت واریته های محلی خود مصر هستند. بنابراین، مهم است برای دستیابی به پذیرش کشاورز و مصرف‌کننده، ویژگی‌های مفید فنوتیپ‌های زیست غنی شده با فولات نسبت به واریته های برنج محلی معرفی شود.

به موازات لاین‌های گوجه‌فرنگی زیست غنی شده، یک افزایش موفقیت‌آمیز فولات در دانه‌های برنج نیز گزارش شده است (۱۴). برنج یکی از مهم‌ترین محصولات اساسی است که به منبع اصلی کربوهیدرات‌ها برای نیمی از مردم جهان تبدیل شده است. برنج و به طور کلی غلات، منابع ضعیفی از ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها هستند. علاوه بر این، هنگام آسیاب، پوسته، سبوس و جوانه برنج، به منظور بهبود ماندگاری آن، حذف می‌شوند. با این حال، بیشتر ویتامین‌ها و مواد مغذی در سبوس برنج (پوسته و لایه آلورون) حضور دارند، بنابراین آسیاب کردن، ارزش تغذیه‌ای دانه‌ها را کاهش می‌دهد. از این رو هدف، تراکم فولات‌ها در اندوسپرم باقی مانده برنج بود. این هدف توسط استفاده از پروموترهای مختص اندوسپرم تضمین شد. برنج با سه کانستراکت مختلف انتقال داده شد: GTPCHI کدگزاری شده رویcDNA آرابیدوپسیس تحت کنترل پروموتر گلوبین-۱ (Glb-1) (لاین‌های G)، ADCS[1] تحریک شده توسط پروموتر گلوتلین B1 (GluB1) (لاین‌های A) و یک لوکوس تکT-DNA حاوی هر دو ژن (لاین‌های GA). اگرچه در محتوای فولات لاین‌های G هیچ تفاوتی مشاهده نشد، پتریدین‌ها به میزان بالایی متراکم شدند (تا ۲۵ برابر بالاتر از نوع وحشی و شاهدهای وکتور-خالی. لاین‌های A برنج نسبت به لاین‌های شاهد، افزایش ۴۹ برابری در سطوح p-ABA را نشان دادند. جالب است که سطوح فولات کل در این لاین‌ها ۶ برابر پایین‌تر از دانه‌های نوع وحشی بود، که این یک اثر مهارکننده احتمالی در این لاین‌ها و محصولاتواسطه آن را روی بیوسنتز فولات نشان می‌دهد. از آن جایی که این پدیده در گوجه‌فرنگی‌های زیست غنی شده با فولات مشاهده نشد، ممکن است در این دو گونه مکانیسم‌های متفاوتی برای تنظیم بیوسنتز فولات وجود داتشه باشد. لاین‌های برنج تراریخته GA هیچ گونه تفاوت فنوتیپی با نوع وحشی و گیاهان شاهد وکتور-خالی را نشان ندادند، در حالی که بهبود عظیمی در محتوای فولات را نمایش می‌دهندکه ۱۰۰ برابر بزرگتر از نوع وحشی و شاهد وکتورخالی است. شکل اصلی فولات یافت شده در لاین‌های GA، ۵-متیل تتراهیدروفولات است که ۸۹ درصد از فولات ذخیره

[1] آمینو دی‌اکسی کوریسمات سنتاز

www.SID.ir

Archive of SID

شده را در بر می‌گیرد. ۱۰۰مصرف گرم برنج GA تا ۴ برابر نیاز روزانه بزرگسالان را تامین می کند. در نظر گرفته می‌شود که در طول ۳۰ دقیقه پخت ۴۵ درصد از فولات‌ها از دست می‌روند و دسترسی زیستی برآورده شده در این حالت حدود ۵۰ درصد است (۱۴). با این حال هنوز هم یک تک وعده استاندارد برای برآورده کردن نیازهای بزرگسالان و زنان باردار مناسب است. بدون در نظر گرفتن سطوح بالای فولات، مقادیر معنی‌داری از p-ABA در برنج GA وجود داشت. ولی غلظت‌های p-ABA نسبت به لاین‌های A دو برابر و نسبت به گوجه‌فرنگی‌های مهندسی شده ۴/۵ تا ۱۰ برابر کمتر بود. از آن جایی که p-ABA به عنوان یک ترکیب GRAS لیست می‌شود، محدودیت مصرف روزانه آن حداکثر ۳۰ میلی‌گرم است، در حالی که یک تک وعده غذایی از پربازده‌ترین لاین GA منجر به مصرف فقط ۰/۱۷ میلی‌گرم p-ABA می‌شود، پس از نقطه نظر تئوری، بالا بودن سطوح p-ABA نباید موجب نگرانی برای سلامت انسان شود. علاوه بر این، بعضی از سبزی‌ها، از قبیل کلم بروکلی، به صورت طبیعی حاوی غلظت‌های بالایی از p-ABA هستند. سطوح پتریدین در برنج زیست غنی شده با فولات در مقایسه با نوع وحشی و شاهدهای وکتورخالی چهار برابر بالاتر بود. با این حال، این سطوح هنوز خیلی پایین‌تر از سطوح یافت شده در لاین‌های G و گوجه‌فرنگی مهندسی شده بودند. در نتیجه، فرض می‌شود که مشکلات احتمالی مرتبط با سلامتی که توسط حضور حالت‌های واسطه بیوسنتز فولات هنگام مصرف برنج GA ایجاد شده باشند، به شدت کم است. از آن جایی که سطوح p-ABA و پتریدین در برنج GA به میزان قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از گوجه‌فرنگی زیست غنی شده هستند، شار به سمت فولات در برنج تراریخته احتمالاً قوی‌تر از گوجه‌فرنگی مهندسی شده است. علاوه بر این، از آن جایی که یک GTPCHI گیاهی با موفقیت در این لاین‌های برنج تراریخته به کار رفته بود، استفاده از یک ژن GTPCHI حیوانی یا باکتریایی برای جلوگیری از کنترلمهار بازخوردیدر گیاهان سؤال‌برانگیز است. در مجموع، محتوای فولات در برنج زیست غنی شده با فولات، بالاترین محتوای فولات گزارش شده در گیاهان است (۱۴).

لاین برنج مهندسی شده با بالاترین محتوای فولات که اساساً از واریته اوریزاساتیوا زیرگونه ژاپنیکا[۱]به نام نیپون بار[۲]ایجاد شده بود با چهار واریته رایج مورد مصرف ژاپنیکا پیونده زده شد: محتوای فولات در F2 هر کدام از واریته های پیوندی اندازه‌گیری شد و بین حدود ۲۰۰ و ۵۰۰ میکروگرم در هر ۱۰۰ گرم از دانه‌های برنج پولیش نشده تغییر کرد. این سطوح پایین‌تر از لاین‌های اصلی نیپون بار GA هستند، محتمل‌ترین دلیل، افت فولات در زمان بین برداشت و آنالیز است. با این اوصاف، این اطلاعات ثابت می‌کند زیست غنی‌سازی برنج محلی با فولات موفقیت‌آمیز بوده و می‌تواند برای مبارزه با کمبود فولات در سراسر جهان حتی در کشورهای توسعه یافته استفاده شود. این کشورها می‌توانند از این راهبرد به عنوان راهبرد مکمل در کنار غنی‌سازی مواد غذایی و مکمل دهی اسیدفولیک استفاده کنند. مطالعات انجام شده در مورد اثر احتمالی برنج زیست غنی شده با فولات بر کمبود جهانی فولات ، محدود اما امیدوار کننده هستند. از آن جایی که اطلاعات شیوع سایر بیماری‌ها و اختلالات مربوط به مصرف ناکافی فولات کم است و دانشمندان و سیاستمداران اصولاً روی کاهش نقص لوله عصبی تمرکز می‌کنند، پس کاهش نرخ نقص لوله عصبی به عنوان یک شاخص برای سنجش مزایای برنج مهندسی شده استفاده می شود.

[۱] .Oryza sativa ssp. japonica

[۲] .Nippon Bare

www.SID.ir

Archive of SID

از نظر تئوری، اثر محاسبه شده با اصطلاح دالی[۱] (سالهای از دست رفتن عمر به دلیل بیماری، ناتوانی و یا مرگ زودرس) بیان می‌شود. از منظر جهانی از دست رفتن دالی برای ۲/۳ میلیون نفر در سال محاسبه می‌شود. اخیراً مطالعه‌ای روی شش منطقه در چین نشان داد که بار فعلی (بیان شده بر حسب از دست رفتن سالانه دالی) در چین شمالی به میزان معنی دارای بالاتر از چین جنوبی است. ۹۴۴ مصاحبه رو در رو با مصرف‌کنندگان برنج در استان شانشی انجام شد و نشان داد که ۶۲/۲ درصد از افراد تمایل داشتند که برنج مهندسی شده را بپذیرند و ۳۴ درصد آن‌ها حتی حاضر بودند پول بیشتری برای آن پرداخت کنند. نرخ پذیرش برای خانم‌های مصرف‌کننده برنج ۵۵/۴ درصد است. در مجموع، این بدان معنی است که معرفی برنج زیست غنی شده با فولات توانست بین ۳۴۴۳ و ۳۷۰۵ نوزاد را (از مجموع ۳۹۴۶۷۴ نوزاد) از نقص لوله عصبی نجات دهد، که این میزان یک کاهش ۴۴ تا ۴۷ درصدی در نقص لوله عصبی به حساب می‌آید (۳).

اگرچه مطالعات زیادی آثار منفی احتمالی در مورد مصرف بیش از حد اسیدفولیک را گزارش می‌کنند، هنوز بالاترین آستانه توصیه‌شده برای مصرف فولات طبیعی وجود ندارد. ناپایداری فولات، افت‌ها در طول فرآوری و دسترسی زیستی، مقدار فولات را حداقل به یک چهارم مقدار جذب شده توسط بدن می‌رسانند. بنابراین، بالاترین سطوح فولات به دست آمده در برنج زیست غنی شده نیز نمی‌تواند موجب نگرانی شوند. با این اوصاف، اگر مطالعات آینده با این فرضیه تناقض داشته باشد، می توان لاین‌های برنج مهندسی شده با سطوح فولات متوسط را مورد استفاده قرار داد.

۲. نتیجه‌گیری

در طول ۱۵ سال گذشته اهمیت کمبود فولات روی سلامت عمومی جهانی مشخص، مستندسازی و نقشه یابی شده است. سیاست‌های متفاوت غنی‌سازی مواد غذایی با اسیدفولیک، با نتایج امیدوار کننده‌ای در کشورهای غربی اجرا شده است. با این حال، نگرانی فزاینده‌ای در مورد عوارض جانبی احتمالی غنی‌سازی با اسیدفولیک وجود دارد. بنابراین، بررسی مزایا و آثار منفی غنی‌سازی با اسیدفولیک روی سلامت انسان به شدت مهم است. زیست غنی‌سازی بهترین مداخله برای مبارزه با کمبود فولات در مناطق فقیر و روستایی جهان است. با این حال، تحولات سیاسی، آموزش صحیح و اجرای مقرون به صرفه برای موفقیت در دستیابی به این هدف ضروری است. حتی با این‌که فرض می‌شود آثار منفی احتمالی مصرف غذاهای زیست غنی شده با فولات روی سلامت انسان بسیار کمتر از آثار منفی مکمل دهی با اسیدفولیک و غنی‌سازی مواد غذایی است، تحقیقات دقیق‌تر در این مسئله اهمیت بسیار زیادی دارد. از آن جایی که بسیاری از محصولات غذایی منابع ضعیفی از ویتامین‌ها و مواد مغذی هستند، مطلوب است که "محصولات کاملاً مغذی[۲]" را ایجاد کرد. ذرت مولتی‌ویتامین تراریخته یک نمونه اولیه است، اما هنوز مسیری طولانی پیش رو دارد. با این اوصاف، روش زیست غنی‌سازی چندگانه برای نابودی کامل کمبود جهانی مواد مغذی، مداخله‌ی مقرون به صرفه‌ای خواهد بود.دومین نسل از ارگانیسم‌های اصلاح ژنتیکی شده برای رسیدن به مصرف‌کنندگان سراسر جهان و

[۱] Disability-adjusted life years (DALY)

[۲] .Nutritionally Complete Crops

www.SID.ir

Archive of SID

بهبود وضعیت تغذیه آن‌ها آماده است. برنج زیست غنی شده با فولات، به طور ویژه، می‌تواند زندگی افراد زیادی را به ویژه در فقیرترین مناطق جهان نجات داده و بهبود بخشد.

۳. پیشنهادات

با توجه به موفقیت آمیز بودن راهبرد مهندسی متابولیک برای مقابله با کمبود فولات، پیشنهاد می شود از این راهبرد برای مقابله با کمبود سایر ریزمغذی های مهم مانند آهن، روی، ویتامین D، سلنیم و غیره نیز استفاده شود.

۴. منابع

1. *Blancquaert, D. et.al, Biofortified Rice to Fight Folate Deficiency, chapter 25, Handbook of Food Fortification and Health, From Concepts to Public Health Applications, Volume 1. Human Press, New York, 2013.*
2. *Blancquaert, D., et al., Folates and folic acid: from fundamental research toward sustainable health. Critical Reviews in Plant Science, 2010. 29(1): p. 14-35.*
3. *Bureau, S.P.S., Shanxi statistical yearbook 2007. 2007, Beijing: Shanxi Statistics Press.*
4. *Cole, B.F., et al., Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. Jama, 2007. 297(21): p. 2351-2359.*
5. *Control, C.f.D. and Prevention, CDC Grand Rounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2010. 59(31): p. 980.*
6. *De Steur, H., et al., Potential impact and cost-effectiveness of multi-biofortified rice in China. New Biotechnology, 2012. 29(3): p. 432-442.*
7. *Díaz de La Garza, R., et al., Folate biofortification in tomatoes by engineering the pteridine branch of folate synthesis. 2004.*
8. *Jablonski, N.G. and G. Chaplin, The evolution of human skin coloration. Journal of human evolution, 2000. 39(1): p. 57-106.*
9. *Lumley, J., et al., Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. The Cochrane Library, 2011.*
10. *Naqvi, S., et al., Transgenic multivitamin corn through biofortification of endosperm with three vitamins representing three distinct metabolic pathways. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. 106(19): p. 7762-7767.*
11. *Rossi, M., A. Amaretti, and S. Raimondi, Folate production by probiotic bacteria. Nutrients, 2011. 3(1): p. 118-134.*
12. *Scott, J., F. Rébeillé, and J. Fletcher, Folic acid and folates: the feasibility for nutritional enhancement in plant foods. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2000. 80(7): p. 795-824.*
13. *Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. The American journal of clinical nutrition, 2006. 83(4): p. 895-904.*
14. *Storozhenko, S., et al., Folate fortification of rice by metabolic engineering. Nature biotechnology, 2007. 25(11): p. 1277-1279.*

www.SID.ir