

مروزی بر ویژگیهای لیکوپن و نقش میکروارگانیسم‌ها در تولید آن

محمد حجتی^۱، سید هادی رضوی^{*۲}

۱- گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی رامین، ملاثانی، اهواز

۲- گروه مهندسی علوم و صنایع غذایی، دانشکده مهندسی و فناوری کشاورزی، دانشگاه تهران

(تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۲ تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۱۶)

چکیده

لیکوپن، کاروتوئید قرمز رنگی است که توسط برخی گیاهان و میکروارگانیسمها سنتز می‌شود. این کاروتوئید پیش ساز ویتامین A نیست ولی به خاطر وجود ۱۱ پیوند دوگانه مزدوچ خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار قوی دارد که موجب حذف رادیکالهای آزاد می‌گردد. لیکوپن، کاروتوئید غالب موجود در سرم خون انسان است که با حفاظت از بیومولکولهای مهم سلولی نظیر DNA، پروتئین‌ها و چربی‌ها از اکسیداسیون و تخریب رادیکالی آنها مانع است. آورده و نقش مهمی در پیشگیری و درمان بیماریهای پرستات، قلبی، استخوانی و گوارشی ایفاد می‌کند. گوجه فرنگی و فراورده‌های آن به عنوان مهمترین منابع غذایی لیکوپن در رژیم غذایی مطرح می‌باشد که با توجه به تنوع مصرف و قابلیت دسترسی بالا از اهمیت ویژه‌ای در سلامتی انسان برخوردار است. با توجه به افزایش تقاضای مصرف کاروتوئیدهای طبیعی، تولید انواع کاروتوئیدها از منابع میکروبی مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. برخی از میکروارگانیسمها قادر به تولید لیکوپن بوده که با استفاده از انواع محیط کشت، محركها و ممانعت کننده‌های متabolیکی، عوامل جهش زا، عوامل محیطی و مهندسی ژنتیک میزان تولید لیکوپن در آنها افزایش یافته است. این مقاله مروزی اجمالی بر ویژگیهای ساختمنی لیکوپن و نقش آن در سلامتی انسان و معرفی برخی منابع میکروبی لیکوپن دارد.

کلید واژگان: لیکوپن، ساختمن، غذا، سلامتی، میکروارگانیسم، بیوتکنولوژی

۱- مقدمه

انسان و جانوران تولید نمی‌شوند با احتساب منابع دریابی حدود صد میلیون تن در سال تخمین زده می‌شود که جلبک‌ها و برگ‌های درختان بیشترین سهم را در تولید آن دارند [۱]. مطالعه کاروتوئیدها با جداسازی کاروتن نارنجی رنگ از هویج (*Daucus carota*) توسط واکنورد در سال ۱۸۳۱ و شناسایی گزان توفیل^۱ زرد رنگ از برگ‌های پائیزی توسط برزیلیوس^۲ در سال ۱۸۳۷ آغاز گردید [۳].

امروزه کاروتوئیدها به عنوان رنگدانه‌های غذایی، مکمل‌های تغذیه‌ای و به منظور سلامتی انسان و مصرف در لوازم آرایشی تولید می‌شوند [۱]. کاروتوئیدها عامل ایجاد رنگ‌های زرد، نارنجی و قرمز و در برخی موارد قهوه‌ای و ارغوانی در گیاهان، میکروارگانیسمها و گلستانگها هستند [۲]. میزان تولید این رنگدانه‌های طبیعی که در بدن

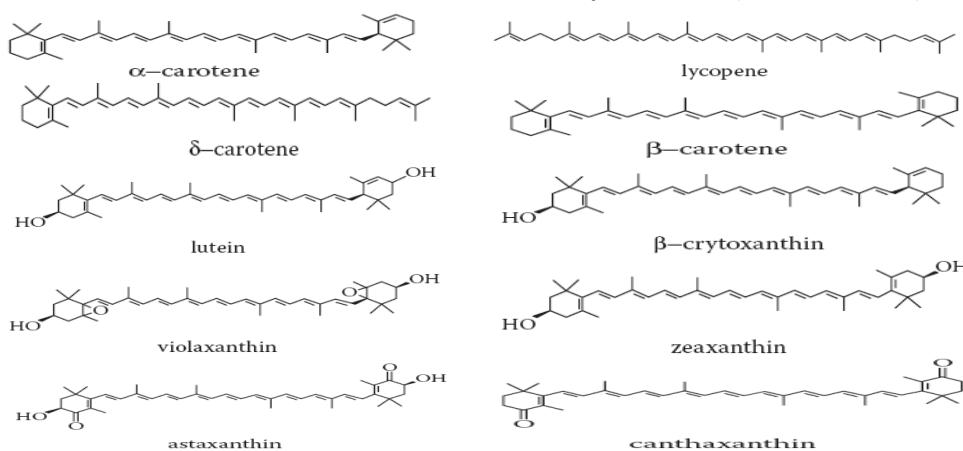
1. Wackenroder
2. Brazilua

* مسئول مکاتبات: srazavi@ut.ac.ir

به طور مثال هویج و سبزیجات برگ سبز در آلمان [۱۰]، کدو تبلی در استرالیا [۱۱] و روغن زیتون خالص در منطقه مدیترانه [۱۲]، منابع عمده تامین بتاکاروتون و هندوانه و پاپایا در آمریکای لاتین [۱۳] و مرکباتی نظیر پرتقال و نارنگی در اسپانیا [۱۴] و آمریکا [۱۵] مهمترین منابع تامین کریپتوزانتین می‌باشند. در زمان فتوسترز، کاروتونوئید به عنوان محافظ کلروفیل گیاه عمل می‌کند بطوریکه با رشد گیاه و رسیدگی میوه و ظهور رنگ نهایی همگام با کاهش کلروفیل، میزان کاروتونوئیدها زیاد می‌شود و بینترین مقدار آنها را در میوه و سبزیجات رسیده می‌توان یافت [۶]. لیکوپن به عنوان فراواترین کاروتونوئید موجود در سرم خون بدن انسان دارای ویژگیهای مطلوبی در سلامتی و پیشگیری و درمان برخی بیماریها است که مورد توجه بسیاری از محققین واقع گردیده است.

۲- ساختمان شیمیایی لیکوپن

لیکوپن ($C_{40}H_{56}$) اولین بار توسط در سال ۱۹۱۰ شناسایی و ساختار شیمیایی آن توسط طی سالهای ۱۹۲۸-۳۰ معرفی گردید [۱۶]. لیکوپن با وزن ملکولی $536/85$ دالتون و نقطه ذوب 175°C ، 172°C ، غیر محلول در آب، اتانول و متانول و محلول در چربی، استون، هگزان، کلروفرم و سولفید هیدروژن است. لیکوپن از هشت واحد ایزوپرنی تشکیل شده و دارای ساختمانی متقاضی با 11 پیوند دوگانه مزدوج و 2 پیوند دوگانه غیرمزدوج است که در محلول پترولیوم اتر سه پیک جذب نور در طول موجهای 446 ، 472 ، 477 و 505 نانومتر از خود نشان می‌دهد [۱۷، ۱۸]. لیکوپن به علت عدم داشتن حلقه بتا در ساختمان شیمیایی خود خاصیت پیش سازی ویتامین A را ندارد [۱۹].



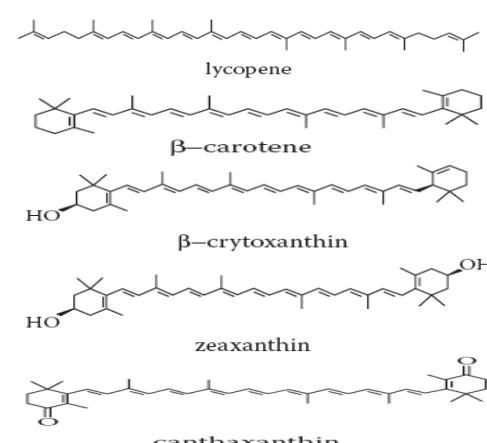
شکل ۱ ساختمان شیمیایی برخی کاروتونوئیدها

3-xanthophylls
4- β -cryptoxanthin 5-lutein 6-zeaxanthin
7-violaxanthin 8-canthaxanthin 9-astaxanthin

تاکنون ساختمان بیش از 700 رنگدانه کاروتونوئیدی حاصل از انواع گیاهان عالی، میکروارگانیسمها و گلشنگ‌ها که همگی آنها از یک ساختار 40 کربنی مشتق شده اند شناسایی گردیده است [۴۰]. همانطور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود کاروتونوئیدها به دو دسته هیدروکربنها و زانتوفیلهای تقسیم می‌شوند. کاروتونوئیدهای هیدروکربنی در ساختمان خود فقط کربن و هیدروژن دارند مثل بتاکاروتون و لیکوپن ولی زانتوفیلهای در ساختمان خود علاوه بر هیدروژن و کربن حاوی اکسیژن به شکلهای هیدروکسی (بتاکریپتوزانتین^۱، لوتنین^۲ و زیزانتین^۳)، اپوکسی (ویولازانتین^۴) و کتونی (کانتازانتین^۵ و آستازانتین^۶) باشند [۶۵].

کاروتونوئیدها بر اساس وجود حلقه بتا و تعداد آن در ساختمانشان نیز به سه گروه بی حلقه مثل لیکوپن، تک حلقه مثل کاما کاروتون و دو حلقه ای مثل بتا کاروتون تقسیم می‌شوند [۶]. 40 نوع از این کاروتونوئیدها عموماً در غذای انسان وجود دارد ولی فقط 20 نوع آنها از خون و بافت‌های انسانی جداسازی و شناسایی شده اند که بیش از 90 درصد آنها را لیکوپن، آلفاکاروتون، بتاکاروتون، لوتنین و کریپتوزانتین تشکیل می‌دهد [۷]. از بین کاروتونوئیدها فقط 50 نوع آنها به عنوان پیش ساز ویتامین A مطرح است که بتاکاروتون، کاماکاروتون و بتاکریپتوزانتین مهمترین آنها هستند و این در حالیست که کاروتونوئیدهای همچون لیکوپن، لوتنین و زیزانتین پیش ساز ویتامین A نیستند [۸].

میوه و سبزیجات منابع عمده کاروتونوئیدهای مورد مصرف انسان می‌باشند ولی در هر میوه و سبزی فقط یک یا دو نوع کاروتونوئید به وفور یافت می‌شود [۹]. بر اساس شرایط جغرافیایی و فراوانی و رسیدگی میوه و سبزی و فصل سال، منابع اصلی تامین کاروتونوئید در مناطق و کشورهای مختلف فرق دارد.



جدول ۱ مقایسه انرژیهای نسبی انواع ایزومری لیکوپن [۲۲]

انرژی نسبی (کیلوکالری بر مول)	نوع ایزومری
۰/۰۰۰	ترانس
-۰/۳۹۵	۵-سیس
۵/۹۲۱	۷-سیس
۰/۰۵۲	۹-سیس
۷/۰۵۳	۱۱-سیس
۰/۶۲۲	۱۳-سیس
۲/۳۹۴	۱۵-سیس

۳- منابع غذایی لیکوپن

بسیاری از میوه و سبزیجات رنگی حاوی لیکوپن می باشند ولی گریپ فروت، گوجه فرنگی، گواوا، هندوانه، کدو تبل و هویج دارای لیکوپن پیشتری هستند. مصرف زیاد و در دسترسی فراوان گوجه فرنگی و فراورده هایش آثرا به عنوان مهمترین منبع غذایی لیکوپن معرفی کرده است، به طوریکه بیش از ۸۵ درصد لیکوپن مصرفی از گوجه فرنگی و فراورده های آن تامین می شود و علت نام لیکوپن هم برگرفته از نام علمی گوجه فرنگی *Lycopersicon esculentum* می باشد [۲۴ و ۲۵]. جدول ۲ مقادیر مختلف لیکوپن را در مهمترین منابع غذایی آن نشان می دهد و در این جدول مقایسه میزان لیکوپن در فراورده های مختلف گوجه فرنگی نیز نشان داده شده و مشاهده می شود که میزان لیکوپن در فراورده های آن به مراتب بیشتر از گوجه فرنگی تازه است.

لیکوپن به طور طبیعی به شکل ایزومری ترانس می باشد ولی در اثر نور، حرارت، واکنشهای شیمیایی و فراوریهای مختلف غذایی و جذب در بدن انسان و جانوران به اشکال مختلف ایزومری سیس تغییر پیدا می کند [۲۰ و ۲۱].

از نظر ترمودینامیکی هر چه مقدار انرژی نسبی پیوندی کمتر باشد از پایداری بیشتری برخوردار است بنابراین پایداری ایزومریهای مختلف لیکوپن نیز متفاوت است و همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده، ایزومری ۵-سیس با انرژی پیوندی $-۰/۳۹۵ \text{ KCal/mol}$ کمترین انرژی نسبی را دارد که پایدار است و ایزومری ۱۱-سیس با داشتن انرژی پیوندی $-۷/۰۵۳ \text{ KCal/mol}$ ناپایدارترین ایزومری لیکوپن می باشد. با توجه به انرژی پیوندی ترتیب پایداری ایزومریهای لیکوپن بدین شرح است [۲۲]:

۱۱-سیس < ۷-سیس < ۱۵-سیس < ۹-سیس < ترانس < ۵-سیس ویژگی آنتی اکسیدانی کاروتونئیدها به پیوندهای دوگانه مزدوج کربن - کربن مربوط می شود و کاروتونئیدهای با بیش از ۹ پیوند دوگانه مزدوج خاصیت آنتی اکسیدانی را از خود بروز می دهند و لیکوپن با داشتن ۱۱ پیوند دوگانه مزدوج از قویترین آنتی اکسیدانهای طبیعی محسوب می گردد [۲۳]. تحقیقات نشان می دهد که تعداد پیوندهای دوگانه مزدوج وجود حلقه بتا در ساختمان کاروتونئیدها در ایجاد رنگ آنها نقش دارد به طوریکه جهت ایجاد رنگ حداقل هفت پیوند دوگانه مزدوج لازم است و وجود حلقه موجب کاهش شدت رنگ می شود. بر همین اساس فیتوفلوئن با پنج پیوند دوگانه مزدوج بی رنگ و لیکوپن با ۱۱ عدد از این پیوندها قرمز پررنگ است و بتاکاروتون علیرغم داشتن ۱۱ پیوند دوگانه مزدوج به خاطر داشتن دو حلقه در ساختمانش نارنجی رنگ است [۳].

مروری بر ویژگیهای لیکوپن و نقش میکروارگانیسم‌ها در...

موجب آزاد شدن لیکوپن از ماتریکس گوجه فرنگی می‌شود، به طوریکه پختن و جوشاندن اثر بسیار اندکی در کاهش لیکوپن اولیه دارد و قابلیت جذب لیکوپن موجود در گوجه فرنگی را بالا می‌برد ولی سرخ کردن موجب از بین رفتن بیش از نیمی از لیکوپن اولیه موجود در واریته‌های مختلف گوجه فرنگی می‌شود [۳۰ و ۳۱].

۴- جذب و متابولیسم لیکوپن

به طور معمول $10-30$ درصد لیکوپن مصرفی جذب بدن انسان می‌شود [۱۷]. ایزومری سیس-لیکوپن تمایل کمتری به کریستاله شدن داشته و راحت تر حل، جذب و منتقل می‌شود و نسبت به ایزومری ترانس قابلیت حل شدن بیشتری در اسیدهای صفرایی را دارد. ایزومری 5 -سیس-لیکوپن که بیشترین پایداری را دارد بالاترین قابلیت جذب را نیز دارد. حرارت موجب آزاد شدن لیکوپن از ماتریکس سلولی گوجه فرنگی و تبدیل ایزومری ترانس به سیس می‌شود و میزان جذب لیکوپن را بالاتر می‌برد، بنابراین میزان لیکوپن قابل جذب در رب گوجه فرنگی بیشتر از گوجه خام است [۳۲ و ۳۳]. خرد کردن و همگن کردن بافت میوه و سبزی به شکل مکانیکی هم در بالا بردن قابلیت دسترسی لیکوپن به خاطر آزاد نمودن آن از ماتریکس غذایی موثر است [۳۴]. تحقیقات نشان داده که میزان ایزومری سیس لیکوپن پس از مصرف افزایش می‌یابد و علت آن تبدیل ایزومری ترانس به سیس جهت جذب در بدن می‌باشد [۳۵]. عمل هضم کاروتونئیدها از معده آغاز می‌شود و در ابتدا آنزیم پیسین موجب آزاد شدن لیکوپن از ماتریکس غذایی می‌شود تا لیپاز معده هیدرولیز آنرا راحت تر انجام دهد. میزان جذب کاروتونئیدهای غذایی کم و حدود 3 تا 5 میلی گرم در هر وعده است و به میزان چربی غذا و ویژگیهای فیزیکوشیمیایی کاروتونئید بستگی دارد [۸ و ۳۳]. جذب لیکوپن به کمک اسیدهای صفرایی صورت می‌گیرد و وجود چربی موجب تحریک تولید اسیدهای صفرایی و در نتیجه جذب بهتر لیکوپن می‌شود و با توجه به محلول بودن لیکوپن در چربی، وجود مقداری چربی و در حدود 5 گرم در هر وعده غذایی جهت بالا بردن جذب لیکوپن ضروری است [۳۶ و ۳۷]. لیکوپن پس از جدا شدن از ماتریکس غذا و حل شدن در

جدول ۲ میزان لیکوپن در برخی میوه‌ها و سبزی‌ها [۱۷] و

فراآورده‌های گوجه فرنگی [۲۵]

نوع میوه و سبزی	مقدار لیکوپن (میلی گرم در صد گرم ماده تر)
هندوانه	۲/۳ - ۷/۲
گریپ فروت	۰/۳ - ۳/۵
گوآوا	۵/۲ - ۵/۵
پاپایا	۰/۱ - ۵/۲
هویج	۰/۶۵ - ۰/۷۸
کدو تبل	۰/۳۶ - ۰/۴۶
سیب زمینی شیرین	۰/۰۲ - ۰/۱۱
پالپ سیب	۰/۱۱ - ۰/۱۸
زردآلول	۰/۰۱ - ۰/۰۵
گوجه فرنگی پخته شده	۳۷۰
گوجه فرنگی	۱ - ۲۰
رب گوجه فرنگی (غلاظتهاي مختلف)	۵۴۰ - ۱۵۰۰
سس کچاپ	۹۹۰ - ۱۳۵۰
پودر گوجه فرنگی	۱۱۲۰۰ - ۱۲۶۰۰
آب گوجه فرنگی	۵۰۰ - ۱۱۶۰

میزان لیکوپن در قسمتهای مختلف گوجه فرنگی متفاوت است به طوریکه میزان لیکوپن در پوست گوجه فرنگی به مراتب بیشتر از پالپ و هسته اش می‌باشد و البته میزان ویتامین‌ها و سایر آنتی اکسیدانها هم در پوست بسیار بیشتر است به همین دلیل توصیه می‌شود که به هنگام مصرف گوجه فرنگی، پوست آن دور اندخته نشود [۲۶ و ۲۷]. عواملی همچون واریته، میزان رسیدگی، شرایط محیطی رشد و انبارداری بر میزان لیکوپن و آنتی اکسیدانهای گوجه فرنگی تاثیر دارد به طوریکه میزان لیکوپن موجود در گوجه فرنگی قرمز کاملاً رسیده حدود 300 برابر گوجه فرنگی نارس می‌باشد و همچنین لیکوپن گوجه فرنگی گلخانه‌ای کمتر از گوجه مزروعه ای است [۲۸ و ۲۹]. کاروتونئیدها به صورت کمپلکس در ماتریکس سلولی میوه و سبزیجات وجود دارند و فرایندهایی همچون خرد کردن و پختن

دارند [۴۰]. آنتی اکسیدانها به خاطر توانایی واکنش با رادیکالهای آزاد قادر به جلوگیری از اثر این رادیکالهای مخرب بر بیوملکولها می‌باشند و می‌توانند از پدید آمدن بیماریها جلوگیری به عمل آورند. گیاهان حاوی انواع آنتی اکسیدانهای همچون ویتامینها (A, E, C)، پلی فنل‌ها و کاروتونئیدها بوده که قادر به واکنش با انواع رادیکالهای آزاد و ایجاد تاخیر از وقوع بیماریها می‌باشد.

صرف رژیم غذایی غنی از کاروتونئیدهای لیکوپین، بتاکاروتن، آلفاکاروتن و لوتنین و عدم استعمال دخانیات، کاهش اکسیداسیون و تخریب DNA را در لمفوسیت خون به دنبال دارد [۳۳].

لیکوپین به واسطه داشتن پیوندهای دوگانه مزدوج متعدد توانایی آنتی اکسیدانی زیادی دارد و همانطور که در جدول ۳ نشان داده شده است نسبت به بتا کاروتون از قدرت آنتی اکسیدانی بالاتری برخوردار است [۱۷] و به دلیل داشتن همین ویژگی در درمان برخی بیماری‌ها که در ادامه به برخی از آنها اشاره می‌شود نقش دارد.

جدول ۳ مقایسه قدرت آنتی اکسیداسیونی کاروتونئیدها براساس توانایی جذب اکسیژن آزاد $\{K_q \times (m^{-1}s^{-1})^{10}\}$ [۱۷]

قدرت آنتی اکسیدانی	نوع کاروتونئید
۳۱	لیکوپین
۲۵	گاما کاروتون
۲۴	آستازانتین
۲۱	کانتاگرازانتین
۱۹	آلفا کاروتون
۱۴	بتا کاروتون
۱۰	زیزانتین
۹	لوتنین

۱-۵- بیماری پروستات

بیماری پروستات در بیش از ۴۰٪ مردان ۷۰ ساله مشاهده و در صورت عدم درمان تا سن ۸۰ سالگی در بیشتر آنها به سرطان پروستات تبدیل می‌شود. عمل جراحی، پرتوفاکنی و هورمون درمانی از روش‌های رایج درمان این بیماری است که همگی دارای

فاز چربی موکوس معده از طریق انتشار فعال در غشاء روده جذب و از طریق سیستم لنفاوی به جگر منتقل می‌شود. در غشاء مخاطی روده تبدیل کاروتونئیدهای پیش ساز ویتامین A صورت می‌پذیرد. لیکوپین از طریق لیپوپروتئینهای سیک و خیلی سیک به جریان پلاسمای وارد و به اعضای مختلف بدن منتقل می‌شوند [۱۹ و ۳۷].

لیکوپین در اعضای مختلف بدن به مقادیر متفاوت یافت می‌شود ولی بیشترین میزان لیکوپین در بیضه‌ها، غدد فوق کلیوی و جگر می‌باشد. با توجه به آبگریز بودن لیکوپین وجود گیرندهای لیپوپروتئینی زیاد در بافت‌های چربی، محل ذخیره لیکوپین و سایر کاروتونئیدها بافت‌های ذخیره ای چربی می‌باشد [۱۶].

لیکوپین، کاروتونئید غالب خون انسان است و حدود ۵۰ درصد ایزومرهای آن به شکل سیس است [۲۵]. مطالعه متابولیسم لیکوپین در سیستمهای زنده نشان می‌دهد که لیکوپین در بدن انسان اکسیده و به متابولیتهای دیگری تبدیل می‌شود. لیکوپین برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ به شکل ۶-دی‌هیدروکسی، ۶-دی‌هیدرولیکوپین در سرم خون انسان شناسایی گردید که این متابولیت نتیجه اکسیده شدن لیکوپین به شکل ۶-اپوکسید و سپس احیاء شدن آن بود. پس از چند سال ۶-سیکلو لیکوپن، ۱۰-دیول در سرم خون و شیر انسان نیز به عنوان شکل دیگری از لیکوپین اکسید شده به فرم اپوکسید در بدن انسان شناسایی و معرفی گردید [۳۸].

۵- نقش لیکوپن در سلامتی انسان

واکنش اکسیداسیونی به خاطر ایجاد رادیکالهای آزاد اکسیژن که موجب تخریب بیوملکولهای اساسی سلولها نظیر پروتئینها، چربیها و DNA می‌گردد به عنوان یکی از مهمترین عوامل بوجود آمدن بیماری‌های مزمن در سالهای اخیر مطرح گردیده است [۳۹]. زمانی که بیوملکولهای آسیب دیده سلول ترمیم نگردند و تخریب اکسیداسیونی آنها ادامه یابد احتمال بیماری‌های مزمن و سرطانی زیاد می‌شود. رادیکالهای آزاد اکسیژن از طریق واکنشهای جانبی فرایندهای متابولیکی بدن بوجود آمده و عواملی مثل استعمال دخانیات، رژیم غذایی و ورزش در ایجاد آن نقش

۲-۵- بیماریهای قلبی

تحقیقات نشان داده که لیکوپن به دلیل ویژگی آنتی اکسیدانی خود در جلوگیری از بیماریهای قلبی موثر است. مصرف لیکوپن موجب افزایش زمان تاخیر اکسیداسیون لیپوپروتئینها گردیده که بررسی میزان تیوباریتوریک اسید پلاسمای خون که شاخصی در تشخیص اکسیداسیون چربیهای تاثیر مصرف لیکوپن در کاهش اکسایش چربیها و در پی آن حملات قلبی را به اثبات رسانده است [۴۷]. تحقیقات بیان کننده رابطه معکوس بین مصرف لیکوپن و میزان سکته‌های قلبی در افراد کشورهای مختلف است [۴۸-۴۹] و در تحقیقی نشان داده شده که مصرف روزانه ۲۳-۲۵ میلیگرم لیکوپن به مدت ۱۵ روز توسط افراد ۴۰ ساله موجب افزایش تاخیر اکسیداسیون لیپوپروتئینها و کاهش حملات قلبی در آنها گردیده است [۳۵]. لیکوپن با کاهش میزان کلسترول پلاسما و همچنین جلوگیری از اکسیداسیون لیپوپروتئین سبک که انتقال کلسترول در جریان خون را بر عهده دارد موجب جلوگیری از بیماریهای قلبی می‌شود [۵۰ و ۳۲-۴۹].

۳-۵- بیماریهای استخوانی

واکنشهای مخرب اکسیداسیونی از مهمترین عوامل بیماریهای استخوانی شایع مثل پوکی استخوان می‌باشند که آنتی اکسیدانهای طبیعی نظر لیکوپن می‌توانند نقش مهمی در جلوگیری از آنها داشته باشد [۵۱]. لیکوپن موجب تحریک ساخت سلولهای استخوانی شده و از ناهنجاریهای شکلی و کجی استخوان جلوگیری می‌کند [۵۲]. میزان لیکوپن موجود در پلاسمای خون زنان رابطه ای عکس با پوکی استخوان داشته و زناییکه مقدار مناسبی لیکوپن مصرف کنند ناهنجاریهای استخوانی و پوکی استخوان کمتری دارند که علت آن ممانعت لیکوپن از تخریب پروتئینهای موجود در سلولهای استخوانی می‌باشد [۵۳ و ۳۹].

۴-۵- نارساییهای جنسی مردان

اسپرم مردان حاوی مقادیر زیادی چربی است و تخریب اکسایشی موجب کاهش عملکرد آن و ایجاد نایاروری در مردان

عوارض جانبی می‌باشند. انجمن سرطان آمریکا سرطان پروستات را با مرگ حدود ۳۰ هزار نفر در سال ۲۰۰۴ در ایالات متحده به عنوان دومین عامل سرطانی مرگ و میر مردان در آن کشور معرفی کرده است [۴۱]. سن، نژاد، سوابق فامیلی، شرایط زندگی و تغذیه از عوامل موثر این بیماری‌بند به طوریکه در افراد کم تحرک، چاق و سیگاری و افرادیکه غذای پرچرب مصرف می‌کنند این بیماری بیشتر مشاهده می‌شود [۴۲]. یکی از راههای پیشگیری و درمان این بیماری مصرف لیکوپن به صورت گوجه فرنگی و فرآورده‌های آن و یا به صورت قرصهای مکمل می‌باشد. اولین بار جیوانوئی و همکاران (۱۹۹۵) گزارشی که نقش کاروتوئیدها در کاهش سرطان پروستات را بیان می‌کرد متشر کردند [۴۳]. آنها مشاهده کردند افرادیکه ۱۰ بار از فرآورده‌های گوجه فرنگی در هفته استفاده کرده بودند ۳۵٪ کمتر به پروستات مبتلا شده بودند. همین پژوهشگران در سال ۱۹۹۹ با بررسی جامع ۷۲ مطالعه انجام شده روی کاروتوئیدها اثر مصرف لیکوپن بر کاهش سرطانهایی همچون پروستات، پستان، گردن، تخدمان و جگر را نشان دادند [۴۴]. مصرف لیکوپن موجب افزایش میزان آن در سرم خون و کاهش میزان آنتی ژن ویژه پروستات شده و کاهش این بیماری را به دنبال دارد به طوریکه مصرف روزانه لیکوپن به شکل سس گوجه فرنگی در افراد مبتلا به پروستات به ترتیب دو و سه برابر شدن میزان لیکوپن در سرم خون و غده پروستات و کاهش چشمگیر DNA صدمه دیله و آنتی ژن ویژه پروستات و در نتیجه کاهش شدت بیماری را به دنبال داشته است [۴۵]. همچنین مصرف دو بار در روز لیکوپن به مدت ۳ هفته در بیماران مبتلا به پروستات در مقایسه با بیمارانی که لیکوپن مصرف نکرده بودند کاهش رشد سلولهای سرطانی را در غده پروستات جراحی شده در پی داشته است [۱۶]. بررسی‌های دراز مدت نشان داده که گوجه فرنگی و فرآورده‌های آن به خاطر داشتن لیکوپن کافی در کاهش سرطان پروستات بسیار موثرمی باشند [۴۶].

[۶۲]، پستان [۶۳]، ریه [۶۴] و حفاظت از سلولهای لمفوسيتی در مقابل اشعه گاما موثر بوده است [۶۵].

واکنشهای اکسایشی ناشی از رادیکالهای آزاد به عنوان عامل اصلی بسیاری از بیماریها مطرح می باشد و با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی قوی لیکوپن و مهار رادیکالهای آزاد اکسیژنی، نیتروژنی و سولفیدی [۶۵] مصرف فراورده های حاوی لیکوپن در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماریها توصیه می گردد. تا به امروز از طریق سازمانها و آژانسهای رسمی جهانی لیکوپن به عنوان یک ماده مغذی ضروری معرفی نشده و میزان معینی جهت مصرف روزانه لیکوپن اعلام نگردیده است ولی بر اساس مطالعات انجام گرفته میزان متوسط مصرف روزانه لیکوپن در کانادا ۲۵/۲ ، فنلاند ۰/۷ ، بریتانیا ۱/۱ ، آلمان ۱/۳ و ایالات متحده ۱۶/۲ - ۳/۷ میلیگرم می باشد و مشاهده شده که میزان کم لیکوپن نمی تواند ویژگیهای مطلوب آنرا بروز دهد و مقدار ۳۵- ۲۵ میلیگرم لیکوپن جهت مصرف روزانه به منظور حصول خواص مناسب آن توصیه گردیده است [۶۶]. این مقدار در شرایط معمولی و غیر بیماری است و در زمان بروز بیماریهای مثل ناراحتیهای قلبی مقدار بیشتری از لیکوپن و تا حد ۷۵ میلیگرم در روز نیاز می باشد [۶۷].

۶- بیوسترز کارو-تنوئیدها

لیکوپن و کارو-تنوئیدها به شکل ۴۰ کربنه بوده و از استیل کوآنزیم A سترز می شوند. این ماده طی چند مرحله به ترکیبی شش کربنه بنام موالونیک اسید که پیش ساز ترپن ها است تبدیل می شود و این سترز به علت نام این ماده به مسیر موالونات معروف شده است. با اضافه شدن فسفر به ساختمان موالونات، ملکولی پنج کربنه بنام ایزوپتنتیل پیروفسفات (IPP) تولید می شود که با اتصال چهار ملکول آن، گرانیل گرانیل دی فسفات (GGDP) بیست کربنه به وجود می آید. از اتصال دو ملکول GGPP از قسمت انتهایی به یکدیگر ملکول چهل کربنه و بسی رنگ فیتوئن حاصل می شود که حاوی سه پیوند دوگانه مزدوج و شش پیوند دوگانه غیر مزدوج می باشد. فیتوئن با دهیدروژن

می شود و علت ناباروری ۰/۲۵٪ مردان وجود رادیکالهای آزاد اکسیژن در سرم خون می باشد [۵۴]. مصرف آنتی اکسیدانهای مختلف می تواند از عمل مخرب رادیکالهای آزاد بر اسپرم جلوگیری نموده و موجب بازگرداندن فعالیت اسپرم و افزایش میزان باروری آن گردد. به طوریکه مصرف روزانه لیکوپن موجب افزایش میزان لیکوپن سرم خون و در نهایت دوباره فعال شدن اسپرمها و افزایش دانسیته آنها (شاخصی از فعالیت اسپرم) گردیده است [۵۵]. مصرف مداوم لیکوپن به منظور برطرف نمودن نارسایی جنسی در ۳۶٪ مردان پاسخی مناسب را به همراه داشته که به علت ویژگی آنتی اکسیدانی لیکوپن در کاهش رادیکالهای آزاد اکسیژن بوده است [۵۱].

۵- بیماریهای عصبی

مغز انسان از حساسترین اندانهای بدن در برابر واکنشهای اکسیداسیونی است و علت آن هم جذب مقادیر زیاد اکسیژن و مصرف آن می باشد. به دلیل وجود مقادیر زیاد اکسیژن و چربی و پایین بودن میزان آنتی اکسیدان در مغز، سیستم مرکزی عصبی در معرض خطر واکنشهای اکسیداسیونی قرار دارد و مشاهده شده که مصرف فراورده های گوجه فرنگی با توجه به قدرت آنتی اکسیدانی لیکوپن موجود در آنها در کنترل بیماریهای عصبی همچون آلزایمر و پارکینسون نقش موثری داشته است. لیکوپن به عنوان یک آنتی اکسیدان می تواند در شرایطهای خونی مغز جاری و از وقوع واکنشهای اکسایشی ممانعت به عمل آورد [۵۶] و [۵۸].

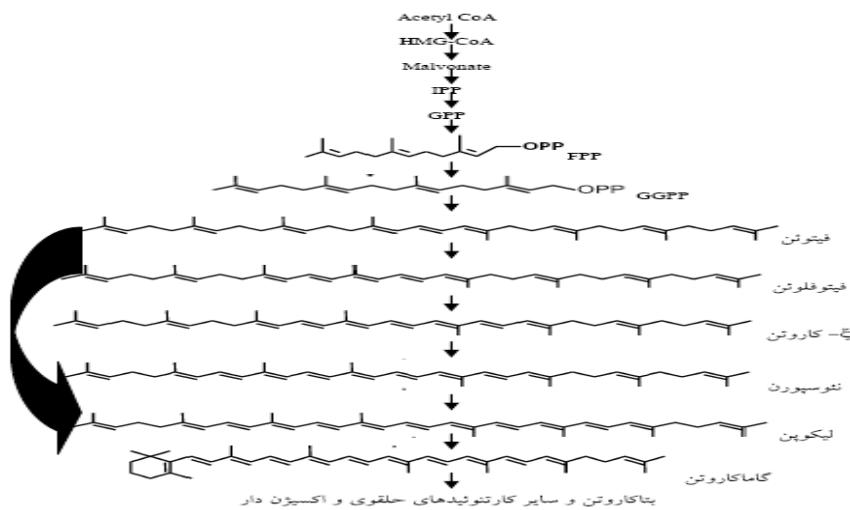
۶- سایر بیماریها

فشارخون که به قاتل خاموش معروف است رابطه مستقیمی با واکنشهای اکسایشی دارد و مشاهده شده افرادیکه میزان لیکوپن بیشتری مصرف می کنند دارای فشار خون متعادلتراستند [۵۱]. افرادیکه فرآورده های گوجه فرنگی را به صورت مداوم مصرف می کنند ۶۰-۳۰٪ کمتر به بیماریهای دستگاه گوارشی مبتلا می شوند [۵۹]. تحقیقات نشان داده که مصرف لیکوپن در پیشگیری از سرطانهای مثانه [۶۰] و [۶۱]، رحم

مروری بر ویژگیهای لیکوپن و نقش میکروارگانیسم‌ها در...

تفاوت ستر کاروتینوئیدها در گیاهان و میکروارگانیسم‌ها در این است که میکروارگانیسم‌ها قادرند به یکباره فیتوئن را به لیکوپن تبدیل نمایند و به همین دلیل سرعت ستر لیکوپن در آنها بسیار بالاتر از گیاهان است [۷۳]. مراحل ستر کاروتینوئیدها در شکل ۲ نشان داده است و مسیر کمانی پررنگ نشان دهنده مسیر ستر لیکوپن توسط میکروارگانیسم‌ها می‌باشد.

شدن و افزایش پیوندهای دوگانه طی چند مرحله به لیکوپن تبدیل می‌شود. فیتوئن ابتدا از طریق تشکیل ملکول حد واسط فیتوفلوئن، به یعنی کاروتون که حاوی ۷ پیوند دوگانه مزدوج است و رنگ نارنجی کمرنگی دارد تبدیل می‌شود و سپس یعنی کاروتون از طریق ملکول حد واسط نوروسپورن به لیکوپن قرمز رنگ تبدیل می‌شود. سایر کاروتینوئیدها از لیکوپن ستر می‌شوند و با اضافه شدن حلقه بتا و یا ملکولهای اکسیژن به ساختمان آن کاروتینوئیدهای دیگر شکل می‌گیرند [۷۰-۷۲].



شکل ۲ مراحل ستر لیکوپن و سایر کاروتینوئیدها از مسیر مالوئات

رنگدانه‌های کاروتینوئیدی از میکروارگانیسم‌ها صورت پذیرفته است ولی تاکنون فقط دو کاروتینوئید بتاکاروتون و آستازانتین از طریق تخمیر میکروبی به صورت انبوه تولید گردیده است [۷۰]. با توجه به اینکه لیکوپن تولیدی در تخمیر میکروبی به صورت مخلوط با سایر کاروتینوئید‌ها بوده و مقدار آن نیز کم است، جهت افزایش تولید لیکوپن و بدست آوردن محصولی خالص تر از تخمیر میکروبی، عوامل مختلفی همچون نور، دما، ترکیبات محیط کشت، ممانعت کننده‌ها، محرك‌های مختلف رشد و مهندسی ژنتیک می‌تواند موثر واقع گردد [۷۱]. استفاده از منابع میکروارگانیسم‌ها و تاثیر عوامل مختلف در تولید لیکوپن طی چند سال اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است تا میزان تولید لیکوپن را از منابع مختلف میکروبی مورد بررسی قرار دهند که در این مطالعه به برخی از آنها اشاره می‌گردد.

۷- نقش میکروارگانیسم‌ها در تولید لیکوپن

امروزه کاروتینوئیدهای مصنوعی بخش عمده‌ای از کاروتینوئید تجاری مورد نیاز را تامین می‌کنند ولی کاربرد این کاروتینوئیدها در صنایع غذایی، دارویی و بهداشتی دارای محدودیتهایی نظیر احتمال سمیت می‌باشد و به همین دلیل استفاده از منابع میکروبی جهت تولید کاروتینوئیدها رو به افزایش می‌باشد [۷۸]. برای تولید انبوه کاروتینوئیدها میکروارگانیسمها بر منابعی همچون میوه و سبزی ترجیح داده می‌شوند چون میکروارگانیسمها محدودیت جغرافیایی و تولید در فصل خاصی را ندارند و همچنین از انواع ضایعات ارزان قیمت کشاورزی به عنوان محیط کشت آنها می‌توان استفاده کرد [۶۹]. بررسی‌های مختلفی جهت تولید انواع

افروden عوامل فعال سطحی به علت ممانعت از به هم چسبیدن و بهبود انتقال مواد مغذی و اکسیژن به میکروارگانیسم ها در افزایش تولید لیکوپین و سایر کاروتونئیدها موثر بوده است [۷۶، ۷۷ و ۷۸].

***Mycobacterium aurum* -۲-۷**

این میکروارگانیسم از جمله باکتریهای غیر پاتوژنی است که ژنهای تولید کننده کاروتونئیدها در آن شناسایی و به عنوان میکروارگانیسم تولید کننده لیکوپین معرفی شده است [۷۹]، ولی میزان تولید لیکوپین آن در حد قابل توجهی نبوده است. استفاده از یک گونه جهش یافته این باکتری و استفاده از محیط کشتی با pH اولیه پائین و غاظت بالای کلرید سدیم میزان تولید لیکوپین را به حدود ۷/۴ میلیگرم در هر گرم وزن خشک سلولی افزایش داده است [۸۰].

***Mucor circinelloides* -۳-۷**

ژن *crgA*، فعال کننده آنزیم لیکوپین سیکلاز است و با فعال نمودن این آنزیم موجب تبدیل لیکوپین به بتاکاروتون می شود. با تخریب این ژن در قارچ رشته ای *M.circinelloides* که از جمله میکروارگانیسم های تولید کننده لیکوپین است و استفاده از یک محیط کشت غنی شده بیشترین مقدار تولید لیکوپین در سطح آزمایشگاهی و در حدود ۵۴ گرم در یک لیتر محیط کشت حاصل شده است [۸۱].

***Candida utilis* -۴-۷**

این مخمر خوراکی که مورد تائید سازمان غذا و دارو آمریکا است به صورت صنعتی جهت تولید پروتئین تک یاخته و مواد شیمیایی همچون گلوتاتیون و RNA به کاربرد می رود [۸۲]. این مخمر در فاز سکون مقادیر زیادی ارگوسترون تولید می کند که با تغییرات ژنتیکی و بیان ژنهای تولید کننده لیکوپین در آن، سنتز لیکوپین به جای ارگوسترون امکانپذیر گردیده است [۸۳]. ژنهای تولید کننده لیکوپین می تواند از *C. utilis* یا میکروارگانیسم های دیگری همچون *Erwinia urerdovora*

***Blakeslea trispora*-۱-۷**

بیشترین تحقیقاتی که جهت تولید میکروبی لیکوپین صورت گرفته بر روی نوعی زیگومایست بنام *Blakeslea trispora* ۱۹۶۹ صورت گرفته است. این میکروارگانیسم اولین بار در سال ۱۹۶۹ به عنوان یک منع میکروبی تولید کننده لیکوپین معرفی گردید [۷۴] و تولید نیمه صنعتی لیکوپین از سویه های مختلف این میکروارگانیسم توسط لوپز و همکارن (۲۰۰۴) با بررسی اثر عوامل مختلف بر تولید لیکوپین صورت پذیرفت [۷۰].

در مسیر سنتز کاروتونئیدها آنزیم لیکوپین سیکلاز موجب حلقوی شدن لیکوپین و تبدیل آن به گاما و سپس بتاکاروتون می شود و در نتیجه لیکوپین تولیدی به عنوان ماده اولیه سنتز سایر کاروتونئیدها مصرف می شود. یکی از راههای افزایش تولید لیکوپین استفاده از مهارکننده های فعالیت آنزیم لیکوپین سیکلاز می باشد. با افزودن مهارکننده های عمل آنزیم لیکوپین سیکلاز نظری پیریدین، ایمیدازول، پاپریدین، کراتینین و نیکوتین به محیط کشت از تبدیل لیکوپین به کاروتون جلوگیری به عمل آمده و میزان تولید لیکوپین افزایش پیدا کرده است و با توجه به اینکه لیکوپین یک متابولیت ثانویه بوده و در انتهای فاز لگاریتمی و ابتدای فاز سکون بیشترین مقدار آن مشاهده شده، بهترین زمان افزودن مهارکننده های آنزیم لیکوپین سیکلاز در ۴۸ ساعت پس از شروع رشد می باشد [۷۰، ۷۲، ۷۵ و ۷۶].

B.trispora هوازی بوده و جهت رشد سلولی و تولید کاروتونئید نیاز به اکسیژن کافی دارد و با توجه به ویسکوز بودن محیط کشت در ادامه تخمیر، غاظت اکسیژن محلول کاهش یافته و انتقال اکسیژن کافی به میکروارگانیسم صورت نمی پذیرد به همین دلیل افزودن مواد دهنده اکسیژن مثل *n*-هگران و *n*-دودکان به محیط کشت می تواند بواسطه افزایش انتقال اکسیژن از محیط کشت به میکروارگانیسم و افزایش رشد آن در بهبود تولید لیکوپین موثر باشد به طوریکه افزودن یک درصد از این ترکیبات به محیط کشت افزایش ۵۱-۷۵ درصدی میزان لیکوپین را به دنبال داشته است [۷۷].

مروری بر ویژگیهای لیکوپین و نقش میکروارگانیسم ها در...

صرف روزانه آن به علت نقشی که در سلامتی انسان دارد توصیه می شود. لیکوپین در طبیعت به شکل ایزومری ترانس است ولی ایزومری سیس آن قابلیت جذب بیشتری دارد و ایزومری ۵ سیس آن پایداری و ویژگی آنتی اکسیدانی بیشتری دارد. با توجه به اینکه عواملی نظیر حرارت ملایم موجب آزادی لیکوپین و تبدیل آن به ایزومری سیس می شود مصرف فراورده های گوجه فرنگی نظیر رب گوجه دارای لیکوپین آماده جذب بالایی می باشد. برخی میکروارگانیسم ها و جلبک های دریایی قادر به تولید انواع کاروتونوئیدها و لیکوپین می باشند و امروزه با استفاده از انواع محرك ها و ممانعت کننده های مختلف رشد و ایجاد جهش در میکروارگانیسم ها و تغییر محیطهای کشت، در صدد تولید لیکوپین از منابع میکروبی در سطح وسیع می باشند تا با استفاده از بیوتکنولوژی این آنتی اکسیدان طبیعی و مفید را تولید و به مصارف گوناگون غذایی و دارویی برسانند.

۹- منابع

- [1] Razavi, S.H., and Ivan, M. 2006. Effect of Temperature and pH on the Growth Kinetics and Carotenoid Production by *Sporobolomyces ruberrimus* H110 Using Technical Glycerol as Carbon Source. *Iran. J. Chem. Eng.*, 25(3): 59-64.
- [2] Cheng, Q. 2006. Structural diversity and functional novelty of new carotenoid biosynthesis genes. *J. of Indian Microb. and Biotech*, 33: 552–559.
- [3] Otles, S. and Cagindi, O. 2008. Carotenoids as Natural Colorants. In: *Food Colorants: Chemical and Functional Properties* Edited by Socaciu, C. CRC Press, Boca Raton, FL.
- [4] Razavi, S.H., and Ivan, M. 2006. UV-HPLC / APCI-MS Method for Separation and Identification of the Carotenoids Produced by *Sporobolomyces ruberrimus* H110. *Iran. J. Chem. Eng.* 25(2):1-10.
- [5] Nsrabadi, M.R., and Razavi, S.H. 2010. Use of response surface methodology in a fed-batch process for optimization of tricarboxylic acid cycle intermediates to achieve high levels of canthaxanthin from *Dietzia natronolimnaea* HS-1. *J. Biosci. and Bioeng*, 109(8), 361-368.

جدا سازی و به این مخمر منتقل شود که با انتقال ژنهای بیشتر، میزان تولید لیکوپین توسط این مخمر نیز افزایش یافته است [۸۴].

***Escherichia coli* -۵-۷**

گونه هایی از باکتری *E.coli* قادر به تولید انواع کاروتونوئیدها و لیکوپین می باشند اما میزان تولید آنها پائین و هزینه استخراج آنها بالا می باشد و این باکتری حاوی ژنهای کاروتونوئیدزای کمی می باشد [۸۵]. در یک تحقیق با بیان سه ژن کاروتونوئیدزا به باکتری *E.coli* و بدست آوردن دو گونه نوترکیبی و افزایش میزان هوادهی و pH محیط کشت، میزان تولید لیکوپین در مقایسه با سویه های اولیه به دو برابر افزایش یافت [۸۶].

***Rhodotorula sp* -۶-۷**

گونه های مختلف مخمر *Rhodotorula* در طبیعت به صورت گسترده ای پراکنده اند و قابلیت تولید بتاکاروتن و سایر کاروتونوئیدها را دارند به ویژه *R. glutinis* که توانایی تولید مقادیر مناسبی بتاکاروتن را دارد [۸۷]. با استفاده از جهش و بهینه نمودن شرایط رشد مخمر، میزان تولید کاروتونوئیدها در مقایسه با گونه های جهش نیافته چندین برابر شده است [۸۸]. با استفاده از عوامل جهش زا در گونه ای از این مخمر بنام *R. hidai* که به طور طبیعی در سواحل دریای چین به وفور یافت می شود میزان تولید لیکوپین چندین برابر شده به طوریکه تغییر رنگ محیط کشت مورد آزمایش از نارنجی کمرنگ به قرمز پر رنگ بیانگر وضوح این مورد بوده است [۸۹].

۸- نتیجه گیری

لیکوپین به عنوان یکی از کاروتونوئیدهای طبیعی که در انواع میوه و سبزیجات وجود دارد به خاطر داشتن ۱۱ پیوند دوگانه مزدوج دارای خاصیت آنتی اکسیدانی قوی می باشد. تحقیقات نشان داده که مصرف روزانه لیکوپین در پیشگیری و درمان بیماریهایی نظیر پروسات، بیماریهای قلبی، پوکی استخوان، باروری جنسی مردان و بیماریهای دستگاه گوارش موثر است. گوجه فرنگی و فراورده های آن به دلیل دسترسی در همه فضول و در همه نقاط به عنوان منبع اصلی تامین لیکوپین مطرح است و

- [16] Kun, Y., Lute, U.S., and Xiao-Lin, D. 2006. Lycopene: Its properties and relationship to human health. *Food Rev. Int.*, 22:309–333.
- [17] Shi, J., and Maguer, M. 2000. Lycopene in Tomatoes: Chemical and Physical Properties Affected by Food Processing. *Crit. Rev. in Food Sci. Nutr.*, 40(1):1–42.
- [18] Clinton, S.K. 1998. Lycopene: Chemistry, Biology, and Implications for Human Health and Disease. *Nutr. Rev.*, 1:35–51.
- [19] Rao, A.V., and Agarwal. 1999. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr. Res.*, 19(2):306-323.
- [20] Tonucci, L.H., Holden, J.M., Beecher, G.R., Khachik, F., Davis, C.S., and Mulokozi, G. 1995. Carotenoid contents of thermally processed tomato-based food products. *J. Agr. Food Chem.*, 43:579-586.
- [21] Nguyen, M.L., and Schwartz, S.J. 1999. Lycopene:chemical and biological properties. *Food Tech.*, 53:38-45.
- [22] Chasse, G.A., Mak, M., Deretey , E., Farkas, I., Torday, A., Papp, j., Sarma, D., Agarwal, A., Chakravarthi, S., Agarwal, S., and Rao, A.V .2001. A n ab initio computational study on selected lycopene in isomers. *J. Molec. Struc.*, 571:27-37.
- [23] Paiva, S.A., and Russell, R.M. 1999. Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *J. Am. Coll. Nutr.*, 18(5):426-433.
- [24] Choksi, P.M., and & Cagindin,, V.Y. 2007. A review on lycopene extraction, stability and applications. *Int. J. Food Prop.*, 10: 289–298.
- [25] Rao, A.V., and Ali, A. 2007. Biologically active phytochemicals in humanhealth: lycopene. *Int. J. Food Prop.*, 10: 279–288.
- [26] Toor, R.K., and Savage, G.P. 2005. Antioxidant activity in different fractions of tomatoes. *Food Res. Int.*, 38:487–494.
- [27] George, B., Kaur, C., Khurdiya, D. S., & Kapoor, H. C. 2004. Antioxidants in tomato (*Lycopersicon esculentum*) as a function of genotype. *Food Chem.*, 84:45–51.
- [28] Strazzullo, G., De Giulio, A., Tommonaro, G., La Pastina,C., Poli, A., Barbara, N., and De Prisco, R. 2007. Antioxidative Activity and Lycopene and β -Carotene Contents in
- [6] DeMan, J.M. 1999. *Principles of Food Chemistry* (3th ed). Aspen Publishers, Inc. Maryland.
- [7] Gerster H. 1997.The potential role of lycopene for human health. *J. Am. Coll. Nutr.*, 16:109–126.
- [8] Borel, P. 2003. Factors affecting intestinal absorption of highly lipophilic food microconstituents (fat-soluble vitamins, carotenoids and phytosterols). *Clin. Chem. Lab. Med.*, 41(8): 979-994.
- [9] Osganian, S.K., Stampfer, M.J., Rimm, E., Spiegelman, D., Manson, J.E., and Willett, W.C. 2003. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 77(6): 1390-1399.
- [10] Pelz, R., Schmidt-Faber, B., and Heseker, H. 1998. Carotenoid intake in the German National Food Consumption Survey. *Z. Ernahrungswiss.*, 37(4): 319-327.
- [11] Manzi, F., Flood, V., Webb, K., and Mitchell, P. 2002. The intake of carotenoids in an older Australian population: the Blue Mountains Eye Study. *Public Health Nutr.*, 5(2): 347-352.
- [12] Su, Q., Rowley, K.G., Itsopoulos, C., and O'Dea, K. 2002. Identification and quantification of major carotenoids in selected components of the Mediterranean diet: green leafy vegetables, figs, and olive oil. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 56(11): 1149- 1154.
- [13] Irwig, M.S., El-Sohemy, A., Baylin, A., Rifai, N., and Campos, H. 2002. Frequent intake of tropical fruits that are rich in betacryptoxanthin is associated with higher plasma betacryptoxanthin concentrations in Costa Rican adolescents. *J. Nutr.*, 132(10): 3161-3167.
- [14] Granado, F., Olmedilla, B., Blanco, I., and Rojas-Hidalgo, E. 1996. Major fruit and vegetable contributors to the main serum carotenoids in the Spanish diet. *Eur. J. Clin.Nutr.*, 50:246-250.
- [15] Holden, J.M., Eldridge, A.L., Beecher, G.R., Buzzard, I.M., Bhagwat, S., Davis, C.S., Douglass, L.W., Gebhardt, S., Haytowitz, D., and Schakel, S.A. 1999. Carotenoid content of U.S. foods: an update of the database, *J. Food Comp. Anal.*, 12:169-196.

- [40] Agarwal, S.; Rao, A.V. 2000. Carotenoids and Chronic Diseases. *Drug Metab. Drug Int.*, 17(1–4):189–210.
- [41] Stacewicz-Sapuntzakis, M., and Bowen, P.E. 2005 .Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Bioch. et Biophys. Acta*, 1740: 202– 205.
- [42] Crawford, E.D. 2003. Epidemiology of prostate cancer. *Urol*, 62 (Suppl 6A): 3 –12.
- [43] Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., and Willett, W.C. 1995. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J. Nat. Cancer Inst*, 87:1767–1776.
- [44] Giovannucci E. 1999.Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J. Nat. Cancer Inst*, 91:317–331.
- [45] Bowen, P., Chen, L., Stacewicz-Sapuntzakis, M., et al. 2002. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med*, 27(10):886–893.
- [46] Giovannucci, E., Rimm, E.B., Liu, Y., Stampfer, M.J., Willett, W.C. 2002. A Prospective Study of Tomato Products, Lycopene, and Prostate Cancer Risk. *J. Nat. Cancer Inst*, 94:391–398.
- [47] Bub, A., Watzl, B., Abrahamse, L., Delincee, H., Adam, S., Wever, J., Muller, H., and Rechkemmer, G. 2002. Moderate intervention with carotenoid-rich vegetable products reduces lipid peroxidation in men. *J. Nutr*, 130:2200-2206.
- [48] Kohlmeier, L., Kark, J.D., Gomez-Gracia, E., Martin, B.C., Steck, S.E., Kardinaal, A.F.M., Ringstad, J., Thamm, M., Masaev, V., Riemersma, R., Martin-Moreno, J.M., Huttunen, J.K., and Kok, F.J. 1997. Lycopene and Myocardial Infarction Risk in the EURAMIC Study. *Am. J. of Epid*, 146: 618–626.
- [49] Sesso, H.D., Buring, J.E., Norkus, E.P., and Gaziano, J.M.2004. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am. J. Clin. Nutr*, 79:47–53.
- [50] Agarwal, S. and Rao, A.V. 1988. Tomato Lycopene and Low Density Lipoprotein Different Cultivars of Tomato (*Lycopersicon Esculentum*). *Int. J. Food Prop*, 10:321–329.
- [29] Javanmardi, J., and Kubota, C. 2006. Variation of lycopene, antioxidant activity, total soluble solids and weight loss of tomato during postharvest storage. *Postharvest Biolo. Biotech*, 41:151–155.
- [30] Sahlin, E., Savage, G.P., and Liste, C.E. 2004. Investigation of the antioxidant properties of tomatoes after processing. *J. Food Comp. Anal*, 17:635–647.
- [31] Gartner, C., Stahl, W., and Sies, H.1997. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am. J. Clin. Nutr*, 66:116-22.
- [32] Boileau, A.C., Merchen, N.R, Wasson, K., Atkinson, C.A., and Erdman, J.W. 1999. Cis-Lycopene Is More Bioavailable Than Trans-Lycopene In Vitro and In Vivo in Lymph-Cannulated Ferrets. *J. Nutr*, 129:1176–1181.
- [33] Fortes, C. 2006. Carotenoids in Cancer Prevention in: *Carcinogenic and Anticarcinogenic Food Components* edited by Baer-Dubowska, W., Bartoszek, A., and Malejka-Giganti, D. CRC Press. Boca Raton, FL.
- [34] Van Het Hof, K.H., West, C.E., Weststrate, J.A., and Hautvast, J. 2000. Dietary Factors That Affect the Bioavailability of Carotenoids. *J. Nutr*, 130:503–506.
- [35] Hadley, C.W., Clinton, S., and Schwartz, S.J. 2003. The Consumption of Processed Tomato Products Enhances Plasma Lycopene Concentrations in Association with a Reduced Lipoprotein Sensitivity to Oxidative Damage. *J. Nutr*, 133:727–732.
- [36] Boileau, T.W.M., Boileau, A.C., and Erdman, J.W. 2002. Bioavailability of all-trans and cis-Isomers of Lycopene. *Exper. Biolo. Med*, 227:914–919.
- [37] Furr, H.C., and Clark, R.M. 1997. Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. *J. Nutr. Biochem*, 8(7): 364-377.
- [38] Lindshield, B.L., Canene-Adams, K., and Erdman, J.W. 2007. Lycopene: Are lycopene metabolites bioactive?. *Arch. Biochem. Biophys*, 458:136–140.
- [39] Rao, A.V., Mira, M.R., and Rao, L.G. 2006. Lycopene. *Adv. in Food Nutr. Res*, 51: 99–164.

- [62] Kanetsky, P.A., Gammon, M.D., Mandelblatt, J., Zhang, Z.F., Ramsey, E., Dnistrian, A., Norkus, E.P., and Wright, J.T.C. 1998. Dietary intake and blood levels of lycopene: association with cervical dysplasia among non-hispanic, black women. *Nutr. Cancer*, 31: 31–40.
- [63] Jarvinen, R., Knekt, P., Sppanen, R., and Teppo, L. 1997. Diet and breast cancer risk in a cohort of Finnish women. *Cancer Lett*, 114:251–253.
- [64] Liu, C., Lian, F., Smith, D.E., Russell, R.M., and Wang, X.D. 2003. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke-exposed ferrets. *Cancer Res*, 63:3138–3144.
- [65] Srinivasan, M., Devipriya, N., Kalpana, K.B., and Menon, V.P. 2009. Lycopene: An antioxidant and radioprotector against γ -radiation-induced cellular damages in cultured human lymphocytes. *Toxicol*, 262: 43–49.
- [66] Rao, A.V., and Shen, H. 2002. Effect of low dose lycopene intake on lycopene bioavailability and oxidative stress. *Nutrition Research*, 22: 1125–1131.
- [67] Kucuk, O., Sarkar, F.H., and Sakr, W. 2001. Phase II Randomized Clinic Trial of Lycopene Supplementation Before Radical Prostatectomy. *Cancer Epidemiol. Biomar. Prevention*, 10: 861–868.
- [68] Khodaiyan, F., Razavi, S.H., and Mousavi, S.M. 2008. Optimization of canthaxanthin production by *Dietzia natronolimnaea* HS-1 from cheese whey using statistical experimental methods. *Biochem. Eng. J.*, 40: 415–422.
- [69] Khodaiyan, F., Razavi, S.H., Emam-Djomeh, Z., Mousavi, S.M., and Hejazi, M.A. 2007. Effect of Culture Conditions on Canthaxanthin Production by *Dietzia natronolimnaea* HS-1. *J. Microbiol. Biotech*, 17(2): 195–201.
- [70] López-Nieto, M., Costa, J., Peiro, E., Méndez, E., Rodríguez-Sáiz, M., de la Fuente, J., Cabri, W., and Barredo, J. 2004. Biotechnological lycopene production by mated fermentation of *Blakeslea trispora*. *Appl. Microb. Biotech*, 66: 153–159.
- Oxidation: A Human Dietary Intervention Study. *Lipids*, 33:981–984.
- [51] Rao, A.V. and Rao, L.G. 2007. Carotenoids and human health. *Pharm. Res*, 55: 207–216.
- [52] Kim, L., Rao, A.V. and Rao, L.G. 2003. Lycopene II—Effect on osteoblasts: the caroteroiod lycopene stimulates cell proliferation and alkaline phosphatase activity of SaOS-2 cells. *J. Med. Food*, 6(2):79–86.
- [53] Rao, L.G., Mackinnon, E.S., Josse, R.G., Murray, T.M., Strauss, A., and Rao, A.V. 2007. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteop. Int*, 18(1):109–115.
- [54] Zini, A., de Lamirande, E., and Gagnon, C. 1993. Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa. *Int. J. Androl*, 16:183–188.
- [55] Mohanty, N.K., Kumar, R., and Gupta, N.P. 2001. Lycopene Therapy in the Management of Idiopathic Oligoasthenospermia. *Indian J. Urolo*, 56: 102–103.
- [56] Rao, A.V., and Balachandran, B. 2003. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Diseases. *Nutr. Neuro*, 5(5): 291–309.
- [57] Aizawa, K. 2006. Tomato and Health Update from Japan. Proceedings of the 7th World Congress and 10th ISHS Symposium on the Processing of Tomato. June 6–8. Tunis, Tunisia.
- [58] Foy, C.J., Passmore, A.P., Vahidassr, M.D., Young, I.S., and Lawson, J.T. 1999. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJMEd*, 92: 39–45.
- [59] Franceschi, S., Bidoli, E., LaVecchia, C., Talamini, R., D'Avanzo, B., and Negri, E. 1994. Tomatoes and risk of digestive-tract cancers. *Int. J. Cancer*, 59: 181–184.
- [60] Helzlsouer, K.J., Comstock, G.W., and Morris, J.S. 1989. Selenium, lycopene, α -tocopherol, β -carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Res*, 49:6144–6148.
- [61] Bruemmer, B., White, E., Vaughan, T.L., Cheney, C.L. 1996. Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women. *Am. J. Epidemiol*, 144: 485–495.

- [81] Nicolás-Molina, F.E., Navarro, E., and Ruiz-Vázquez, R.M. 2008. Lycopene over-accumulation by disruption of the negative regulator gene *crgA* in *Mucor circinelloides*. *Appl. Microb. Biotech.*, 78:131–137.
- [82] Boze, H., Moulin, G., and Galzy, P. 1992. Production of food and fodder yeasts. *Crit. Rev. Biotech.*, 12:65–86.
- [83] Miura, Y., Kondo, K. Shimada, H. Saito, T. Nakamura, K. and Misawa, N. 1998. Production of lycopene by the food yeast, *Candida utilis*, that does not naturally synthesize carotenoid. *Biotech. Bioeng.*, 58(2-3): 306-308.
- [84] Miura, Y., Kondo, K., Saito, T., Shimada, H., Fraser, P., and Misawa, N. 1998. Production of the Carotenoids Lycopene, b-Carotene, and Astaxanthin in the Food Yeast *Candida utilis*. *Appl. Envir. Microb.*, 64(4): 1226-1229.
- [85] Wang, C., and Liao, J.C. 2000. Directed evolution of metabolically engineered *Escherichia coli* for carotenoid production. *Biotech. Progress*, 16:922–926.
- [86] Alper, H., Miyaoku, K., and Stephanopoulos, G. 2006. Characterization of lycopene-overproducing *E. coli* strains in high cell density fermentations. *Appl. Microb. Biotech.*, 72: 968–974.
- [87] Aksu, Z., and Eren, A.T. 2007 .Production of carotenoids by the isolated yeast of *Rhodotorula glutinis*. *Biochem. Eng. J.*, 35:107–113.
- [88] Bhosale, P., and Gadre, R.V. 2001. Production of β-carotene by a *Rhodotorula glutinis* mutant in sea water medium. *Biores.Techn.*, 76: 53-55.
- [89] Li, C., Zhenming, C., Jing, L., and Xianghong, W. 2007. Enhanced Carotenoid Production by a Mutant of the Marine Yeast *Rhodotorula* sp. Hidai. *J. of Ocean Univ. China*, 6(1):66-71.
- [71] Bhosale,P. 2004. Environmental and cultural stimulants in the production of carotenoids from microorganisms. *Appl. Microb. Biotech.*, 63: 351–361.
- [72] Mantzouridou, F., and Tsimalidou, M. 2008. Lycopene formation in *Blakeslea trispora*. Chemical aspects of a bioprocess. *Trends in Food Sci. Tech.*, 19 (7): 363-371.
- [73] Paredes-Lopez, O., and Osuna-Castro, J.A. 2007. Molecular Biotechnology for Nutraceutical Enrichment of Food Crops in: Functional Foods and Biotechnology edited by Shetty, K., et al. CRC Press.Boca Raton, FL.
- [74] Ninet, L., Renaut, J., and Tissier, R. 1969. Activation of the biosynthesis of carotenoids by *Blakeslea trispora*. *Biotech. Bioeng.*, 11:1195– 1210.
- [75] Gavrilov, A.S., Kiseleva, A.I., and Matushikina, S.A. 1996. Production of lycopene by *Blakeslea trispora*. *Appl. Biochem. Microb.*, 32:492–394.
- [76] Choudhari, S.H., Ananthanarayan, L., and Singhal, R.S .2008. Use of metabolic stimulators and inhibitors for enhanced production of b-carotene and lycopene by *Blakeslea trispora* NRRL 2895 and 2896. *Biores. Tech.*, 99: 3166–3173.
- [77] Xu, F., Yuan, Q.P., and Zhu, Y. 2007. Improved production of lycopene and b-carotene by *Blakeslea trispora* with oxygen-vectors. *Process Biochem.*, 42: 289–293.
- [78] Kim, S.W., Seo, W.T., and Park, Y.H. 1997. Enhanced synthesis of trisporic acid and bcarotene production in *Blakeslea trispora* by addition of a non-ionic surfactant, Span-20. *J. Ferm. Bioeng.*, 84:330–332.
- [79] Viveiros, M., Krubasik, P., Sandmann, G., and Houssaini-Iraqi, M. 2000. Structural and functional analysis of the gene cluster encoding carotenoid biosynthesis in *Mycobacterium aurum* A. *FEMS Microb. Lett.*, 187: 95–101.
- [80] Kerr, S., Cal'e, C., Cabral, J., & van Keulen, F. 2004. Factors enhancing lycopene production by a new *Mycobacterium aurum* Mutant. *Biotech. Letters*, 26: 103–108.

Review on lycopene characteristics and role of microorganisms on its production

Hojjati, M.¹, Razavi S. H.^{2*}

1- Dep. of Food Sci. & Tech., Ramin Agricultural and Natural Resources University, Mollasani, Ahwaz.

2- Dep. of Food Sci. & Eng., Faculty of Agricultural Engineering & Technology, University of Tehran, Karaj.

(Received:88/9/2 Accepted: 89/3/16)

Lycopene is a naturally red carotenoid that can be produced by some plants and microorganisms. It is not provitamin A, but it has 11 conjugated double bounds with high antioxidant activity. The antioxidant activity of lycopene has been extensively evaluated based on its ability to scavenge free radicals. Lycopene is a major carotenoids found in human serum and by virtue of its ability to interact with free radicals can preserve the important cell biomolecules such as DNA, proteins and lipids and it plays a significant role in the prevention of chronic diseases such as cardiovascular, prostate, osteoporosis and gastrointestinal. Tomato and tomato products are the most important sources of lycopene and the increasing consumption of lycopene diets is benefit to human health. Because of high demand for natural carotenoids, the production of kinds of carotenoids from microbial sources has been focused by many researchers. Lycopene has been found in several microorganisms. The production of lycopene could be enhanced by using kinds of media cultures, metabolic stimulators and inhibitors, mutagenic materials, environmental and cultural factors and genetic engineering. This review summarized the information about structure and characteristics of lycopene and its role in human health and introduce the some microbial resources of it.

Key words: Lycopene, Structure, Health, Microorganism, Biotechnology.

*Corresponding author e-mail address: srazavi@ut.ac.ir