

مروری بر ویژگیهای لیکوپن و نقش میکروارگانیسم ها در تولید آن

محمد حجتی^۱، سید هادی رضوی^{۲*}

۱- گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی رامین، ملائانی، 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، کاروتنوئید قرمز رنگی است که توسط برخی گیاهان و میکروارگانیسمها سنتز می شود. این کاروتنوئید پیش ساز ویتامین A نیست ولی به خاطر وجود ۱۱ پیوند دوگانه مزدوج خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار قوی دارد که موجب حذف رادیکالهای آزاد می گردد. لیکوپن، کاروتنوئید غالب موجود در سرم خون انسان است که با حفاظت از بیوملکولهای مهم سلولی نظیر DNA، پروتئین ها و چربی ها از اکسیداسیون و تخریب رادیکالی آنها ممانعت به عمل آورده و نقش مهمی در پیشگیری و درمان بیماریهای پروستات، قلبی، استخوانی و گوارشی ایفا می کند. گوجه فرنگی و فراورده های آن به عنوان مهمترین منابع غذایی لیکوپن در رژیم غذایی مطرح می باشند که با توجه به تنوع مصرف و قابلیت دسترسی بالا از اهمیت ویژه ای در سلامتی انسان برخوردار است. با توجه به افزایش تقاضای مصرف کاروتنوئیدهای طبیعی، تولید انواع کاروتنوئیدها 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، محرکها و ممانعت کننده های متابولیکی، عوامل جهش زا، عوامل محیطی و مهندسی ژنتیک میزان تولید لیکوپن در آنها افزایش یافته است. این مقاله مروری اجمالی بر ویژگیهای ساختمانی لیکوپن و نقش آن در سلامتی انسان و معرفی برخی منابع میکروبی لیکوپن دارد.

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

۱- مقدمه

انسان و جانوران تولید نمی شوند با احتساب منابع دریایی حدود صد میلیون تن در سال تخمین زده می شود که جلبک ها و برگهای درختان بیشترین سهم را در تولید آن دارند [۳]. مطالعه کاروتنوئیدها با جداسازی کاروتن نارنجی رنگ از هویج (*Daucus carota*) توسط واکنرودر در سال ۱۸۳۱ و شناسایی گزانتوفیل^۱ زرد رنگ از برگهای پائیزی توسط برزیلیوس^۲ در سال ۱۸۳۷ آغاز گردید [۳].

امروزه کاروتنوئیدها به عنوان رنگدانه های غذایی، مکمل های تغذیه ای و به منظور سلامتی انسان و مصرف در لوازم آرایشی تولید می شوند [۱]. کاروتنوئیدها عامل ایجاد رنگهای زرد، نارنجی و قرمز و در برخی موارد قهوه ای و ارغوانی در گیاهان، میکروارگانیسمها و گلشنکها هستند [۲]. میزان تولید این رنگدانه های 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 تنبل در استرالیا [۱۱] و روغن زیتون خالص در منطقه مدیترانه [۱۲]، منابع عمده تامین بتاکاروتن و هندوانه و پاپایا در آمریکای لاتین [۱۳] و مرکباتی نظیر پرتقال و نارنگی در اسپانیا [۱۴] و آمریکا [۱۵] مهمترین منابع تامین کریپتوزانتین می باشند. در زمان فتوسنتز، کاروتنوئید به عنوان محافظ کلروفیل گیاه عمل می کند بطوریکه با رشد گیاه و رسیدگی میوه و ظهور رنگ نهایی همگام با کاهش کلروفیل، میزان کاروتنوئیدها زیاد می شود و بیشترین مقدار آنها را در میوه و سبزیجات رسیده می توان یافت [۶]. لیکوپن به عنوان فراوانترین کاروتنوئید 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.

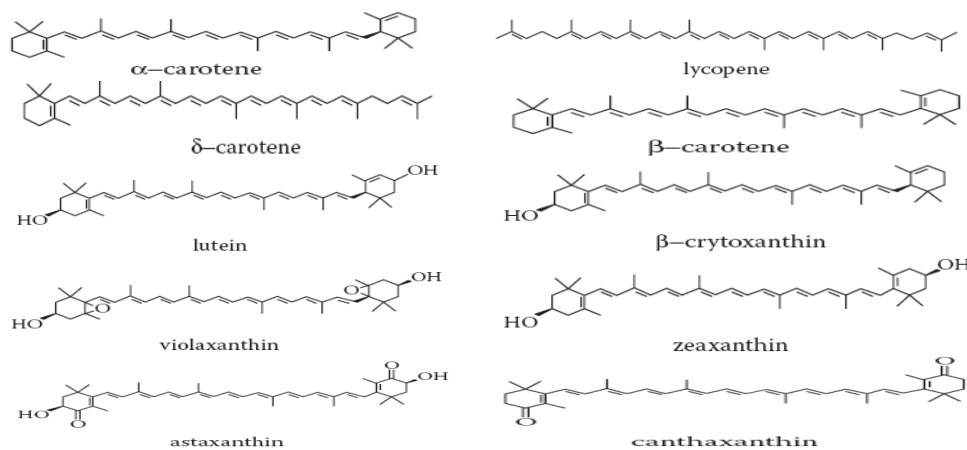
۲- ساختمان شیمیایی لیکوپن

لیکوپن ($C_{40}H_{56}$) اولین بار توسط در سال ۱۹۱۰ شناسایی و ساختار شیمیایی آن توسط طی سالهای ۳۰-۱۹۲۸ معرفی گردید [۱۶]. لیکوپن با وزن ملکولی $536/85$ دالتون و نقطه ذوب $175^{\circ}C - 172^{\circ}C$ ، 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 متقارن با ۱۱ پیوند دوگانه مزدوج و ۲ پیوند دوگانه غیرمزدوج است که در محلول پترولیوم اثر سه پیک جذب نور در طول موجهای ۴۴۶، ۴۷۲ و ۵۰۵ نانومتر از خود نشان می دهد [۱۷، ۱۸]. لیکوپن به علت عدم داشتن حلقه بتا در ساختمان شیمیایی خود خاصیت پیش سازی ویتامین A را ندارد [۱۹].

تاکنون ساختمان بیش از ۷۰۰ رنگدانه کاروتنوئیدی حاصل از انواع گیاهان عالی، میکروارگانیزمها و گلستگ ها که همگی آنها از یک ساختار ۴۰ کربنی مشتق شده اند شناسایی گردیده است [۵و۴]. همانطور که در شکل ۱ مشاهده می شود کاروتنوئیدها به دو دسته هیدروکربنها و زانتوفیلها^۳ تقسیم می شوند. کاروتنوئیدهای هیدروکربنی در ساختمان خود فقط کربن و هیدروژن دارند مثل بتاکاروتن و لیکوپن ولی زانتوفیلها در ساختمان خود علاوه بر هیدروژن و کربن حاوی اکسیژن به شکلهای هیدروکسی (بتاکریپتوزانتین^۴، لوتین^۵ و زیزانتین^۶)، اپوکسی (ویولازانتین^۷) و کنونی (کانتازانتین^۸ و استازانتین^۹) می باشند [۵و۴].

کاروتنوئیدها بر اساس وجود حلقه بتا و تعداد آن در ساختمانشان نیز به سه گروه بی حلقه مثل لیکوپن، تک حلقه مثل گاما کاروتن و دو حلقه ای مثل بتا کاروتن تقسیم می شوند [۶]. ۴۰ نوع از این کاروتنوئیدها معمولاً در غذای انسان وجود دارد ولی فقط ۲۰ نوع آنها از خون و بافتهای انسانی جداسازی و شناسایی شده اند که بیش از ۹۰ درصد آنها را لیکوپن، آلفاکاروتن، بتاکاروتن، لوتین و کریپتوزانتین تشکیل می دهد [۷]. از بین کاروتنوئیدها فقط ۵۰ نوع آنها به عنوان پیش ساز ویتامین A مطرح است که بتاکاروتن، گاما کاروتن و بتاکریپتوزانتین مهمترین آنها هستند و این در حالیکه کاروتنوئیدهای همچون لیکوپن، لوتین و زیزانتین پیش ساز ویتامین A نیستند [۸].

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



شکل ۱ ساختمان شیمیایی برخی کاروتنوئیدها

3-xanthophylls

4- β -cryptoxanthin 5-lutein 6-zeaxanthin

7-violaxanthin 8-canthaxanthin 9-astaxanthin

جدول ۱ مقایسه انرژیهای نسبی انواع ایزومری لیکوپن [۲۲]

نوع ایزومری	انرژی نسبی (کیلوکالری بر مول)
ترانس	۰/۰۰۰
۵-سیس	-۰/۳۹۵
۷-سیس	۵/۹۲۱
۹-سیس	۰/۵۵۲
۱۱-سیس	۶/۰۵۳
۱۳-سیس	۰/۶۲۲
۱۵-سیس	۲/۳۹۴

۳- منابع غذایی لیکوپن

بسیاری از میوه و سبزیجات رنگی حاوی لیکوپن می باشند ولی گریپ فروت، گوجه فرنگی، گواوا، هندوانه، کدو تنبل و هویج دارای لیکوپن بیشتری هستند. مصرف زیاد و در دسترسی فراوان گوجه فرنگی و فراورده هایش آنرا 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 0.395 KCal/mol - کمترین انرژی نسبی را دارد که پایدار است و ایزومری ۱۱- سیس با داشتن انرژی پیوندی 6.053 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 > ۱۳-سیس > ۹-سیس > ترانس ۵-سیس

ویژگی آنتی اکسیدانی کاروتنوئیدها به پیوندهای دوگانه مزدوج کربن - کربن مربوط می شود و کاروتنوئیدهای 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 و وجود حلقه بتا در ساختمان کاروتنوئیدها 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 فیتوفلون با پنج پیوند دوگانه مزدوج بی رنگ و لیکوپن با ۱۱ عدد از این پیوندها قرمز پررنگ است و بتاکاروتن علیرغم داشتن ۱۱ پیوند دوگانه مزدوج به خاطر داشتن دو حلقه در ساختمانش نارنجی رنگ است [۳].

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

۴- جذب و متابولیسم لیکوپن

به طور معمول ۳۰-۱۰ درصد لیکوپن مصرفی جذب بدن انسان می شود [۱۷]. ایزومری سیس- لیکوپن تمایل کمتری به کریستاله شدن داشته و راحت تر حل، جذب و منتقل می شود و نسبت به ایزومری ترانس قابلیت حل شدن بیشتری در اسیدهای صفراوی را دارد. ایزومری ۵-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 می شود و میزان جذب لیکوپن را بالاتر می برد، 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 می یابد و علت آن تبدیل ایزومری ترانس به سیس جهت جذب در بدن می باشد [۳۵]. عمل هضم کاروتنوئیدها از معده آغاز می شود و در ابتدا آنزیم پپسین موجب آزاد شدن لیکوپن از ماتریکس غذایی می شود تا لیپاز معده هیدرولیز آنرا راحت تر انجام دهد. میزان جذب کاروتنوئیدهای غذایی کم و حدود ۳ تا ۵ میلی گرم در هر وعده است و به میزان چربی غذا و ویژگیهای فیزیوشیمیایی کاروتنوئید بستگی دارد [۸ و ۳۳]. جذب لیکوپن به کمک اسیدهای صفراوی صورت می گیرد و وجود چربی موجب تحریک تولید اسیدهای صفراوی و در نتیجه جذب بهتر لیکوپن می شود و با توجه به محلول بودن لیکوپن در چربی، وجود مقداری چربی و در حدود ۵ گرم در هر وعده غذایی جهت بالا بردن جذب لیکوپن ضروری است [۳۶ و ۳۴]. لیکوپن پس از جدا شدن از ماتریکس غذا و حل شدن در

جدول ۲ میزان لیکوپن در برخی میوه ها و سبزی ها [۱۷] و

فراورده های 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 تنبل	۰/۳۶ - ۰/۴۶
سیب زمینی شیرین	۰/۰۲ - ۰/۱۱
پالپ سیب	۰/۱۱ - ۰/۱۸
زردآلو	۰/۰۱ - ۰/۰۵
گوجه فرنگی پخته شده	۳۷۰
گوجه فرنگی	۱ - ۲۰
رب گوجه فرنگی (غلظتهای مختلف)	۵۴۰ - ۱۵۰۰۰
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 می باشد و البته میزان ویتامین ها و سایر آنتی اکسیدانها هم در پوست بسیار بیشتر است به همین دلیل توصیه می شود که به هنگام مصرف گوجه فرنگی، پوست آن دور انداخته نشود [۲۶ و ۲۷]. عواملی همچون واریته، میزان رسیدگی، شرایط محیطی رشد و انبارداری بر میزان لیکوپن آنتی اکسیدانهای گوجه فرنگی تاثیر دارد به طوریکه میزان لیکوپن موجود در گوجه فرنگی قرمز کاملاً رسیده حدود ۳۰۰ برابر گوجه فرنگی نارس می باشد و همچنین لیکوپن گوجه فرنگی گلخانه ای کمتر از گوجه مزرعه ای است [۲۸ و ۲۹]. کاروتنوئیدها 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 می باشند و می توانند از پدید آمدن بیماریها جلوگیری به عمل آورند. گیاهان حاوی انواع آنتی اکسیدانهایی همچون ویتامینها (A, E, C)، پلی فنل ها و کاروتنوئیدها بوده که قادر به واکنش با انواع رادیکالهای آزاد و ایجاد تاخیر از وقوع بیماریها می باشند. مصرف رژیم غذایی غنی از کاروتنوئیدهای لیکوپن، بتاکاروتن، آلفاکاروتن و لوتئین و عدم استعمال دخانیات، کاهش اکسیداسیون و تخریب DNA را در لمفوسیت خون به دنبال دارد [۳۳].

لیکوپن 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 کاروتن 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 می شود نقش دارد.

جدول ۳ مقایسه قدرت آنتی اکسیداسیونی کاروتنوئیدها

براساس توانایی جذب اکسیژن آزاد $\{10^9 \times K_q (m^{-1}s^{-1})\}$ [۱۷].

نوع کاروتنوئید	قدرت آنتی اکسیدانی
لیکوپن	۳۱
گاما کاروتن	۲۵
آستازانتین	۲۴
کانتاگزانتین	۲۱
آلفا کاروتن	۱۹
بتا کاروتن	۱۴
زیزانتین	۱۰
لوتئین	۹

۵-۱- 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 می شود. عمل جراحی، پرتوافکنی 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 می شود. در غشاء مخاطی روده تبدیل کاروتنوئیدهای پیش ساز ویتامین A صورت می پذیرد. لیکوپن از طریق لیپوپروتئینهای سبک و خیلی سبک به جریان پلاسما وارد و به اعضای مختلف بدن منتقل می شوند [۱۹ و ۳۷].

لیکوپن در اعضای مختلف بدن به مقادیر متفاوت یافت می شود ولی بیشترین میزان لیکوپن در بیضه ها، غدد فوق کلیوی و جگر می باشد. با توجه به آبریز بودن لیکوپن و وجود گیرنده های لیپوپروتئینی زیاد در بافتهای چربی، محل ذخیره لیکوپن و سایر کاروتنوئیدها بافتهای ذخیره ای چربی می باشد [۱۶].

لیکوپن، کاروتنوئید غالب خون انسان است و حدود ۵۰ درصد ایزومرهای آن به شکل سیس است [۲۵]. مطالعه متابولیسم لیکوپن در سیستمهای زنده نشان می دهد که لیکوپن در بدن انسان اکسیده و به متابولیتهای دیگری تبدیل می شود. لیکوپن برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ به شکل ۶۵-دی هیدروکسی، ۵-۶-دی هیدرولیوکوپن در سرم خون انسان شناسایی گردید که این متابولیت نتیجه اکسیده شدن لیکوپن به شکل ۶۵ اپوکسید و سیس احیاء شدن آن بود. پس از چند سال ۶۲ سیکلو لیکوپن، ۵-دیول در سرم خون و شیر انسان نیز به عنوان شکل دیگری از لیکوپن 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 می گردد 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 می شود. رادیکالهای آزاد اکسیژن از طریق واکنشهای جانبی فرایندهای متابولیسمی بدن بوجود آمده و عواملی مثل استعمال دخانیات، رژیم غذایی و ورزش در ایجاد آن نقش

۵-۲- 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 تیوباربیتوریک اسید پلاسمای خون که شاخصی در تشخیص اکسیداسیون چربیهاست 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 سکنه های قلبی در افراد کشورهای مختلف است [۴۸ و ۴۹] و در تحقیقی نشان داده شده که مصرف روزانه ۲۵-۲۳ 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 می شود [۳۲، ۴۹ و ۵۰].

۵-۳- بیماریهای استخوانی

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

۵-۴- نارساییهای جنسی مردان

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

عوارض جانبی می باشند. 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 بیماریند به طوریکه در افراد کم تحرک، چاق و سیگاری و افرادی که غذای پرچرب مصرف می کنند این بیماری بیشتر مشاهده می شود [۴۲]. یکی از راههای پیشگیری و درمان این بیماری مصرف لیکوپن به صورت گوجه فرنگی و فراورده های آن و یا به صورت قرصهای مکمل می باشد. اولین بار جیووانوسی و همکاران (۱۹۹۵) گزارشی که نقش کاروتنوئیدها در کاهش سرطان پروستات را بیان می کرد منتشر کردند [۴۳]. آنها مشاهده کردند افرادی که ۱۰ بار از فراورده های 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 کاروتنوئیدها اثر مصرف لیکوپن بر کاهش سرطانهایی همچون پروستات، پستان، گردن، تخمدان 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 دیده 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 بیماران که لیکوپن مصرف نکرده بودند کاهش رشد سلولهای سرطانی را در غده پروستات جراحی شده در پی داشته است [۱۶]. بررسی های دراز مدت نشان داده که گوجه فرنگی و فراورده های آن به خاطر داشتن لیکوپن کافی در کاهش سرطان پروستات بسیار موثر می باشند [۴۶].

می شود و علت ناباروری 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].

۵-۵- 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 شریانهای خونی مغز جاری و از وقوع واکنشهای اکسایشی ممانعت به عمل آورد [۵۶، ۵۷ و ۵۸].

۶-۵- سایر بیماریها

فشارخون که به قاتل خاموش معروف است رابطه مستقیمی با واکنشهای اکسایشی دارد و مشاهده شده افرادی که میزان لیکوپن بیشتری مصرف می کنند دارای فشار خون متعادلتری هستند [۵۱]. افرادی که فراورده 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

[۶۲]، پستان [۶۳]، ریه [۶۴] و حفاظت از سلولهای لمفوسیتی 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 بیماریهایی مثل ناراحتیهای قلبی مقدار بیشتری از لیکوپن و تا حد ۷۵ میلیگرم در روز نیاز می باشد [۶۷].

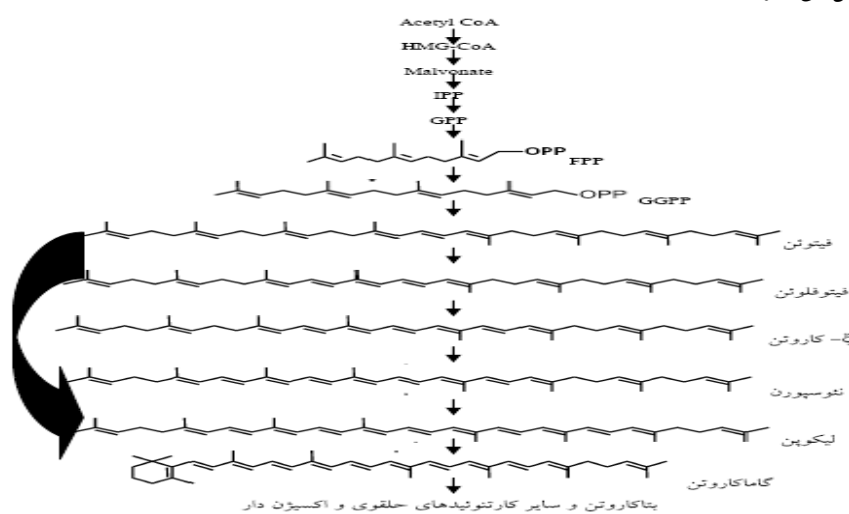
۶-۶- بیوسنتز کاروتنوئیدها

لیکوپن و کاروتنوئیدها به شکل ۴۰ کربنه بوده و از استیل کوآنزیم A سنتز می شوند. این ماده طی چند مرحله به ترکیبی شش کربنه بنام موالونیک اسید که پیش ساز ترین ها است تبدیل می شود و این سنتز به علت نام این ماده به مسیر موالونات معروف شده است. با اضافه شدن فسفر به ساختمان موالونات،

ملکولی پنج کربنه بنام ایزوپنتنیل 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 بی رنگ فیتون حاصل می شود که حاوی سه پیوند دوگانه مزدوج و شش پیوند دوگانه غیر مزدوج می باشد. فیتون با دهیدروژنه

تفاوت سنتز کاروتنوئیدها در گیاهان و میکروارگانیسم ها در این است که میکروارگانیسم ها قادرند به یکباره فیتوئن را به لیکوپن تبدیل نمایند و به همین دلیل سرعت سنتز لیکوپن در آنها بسیار بالاتر از گیاهان است [۷۳]. مراحل سنتز کاروتنوئیدها در شکل ۲ نشان داده شده است و مسیر کمائی پرنرنگ نشان دهنده مسیر سنتز لیکوپن توسط میکروارگانیسم ها می باشد.

شدن و افزایش پیوندهای دوگانه طی چند مرحله به لیکوپن تبدیل می شود. فیتوئن ابتدا از طریق تشکیل ملکول حد واسط فیتوفلوئن، به ۶- کاروتن که حاوی ۷ پیوند دوگانه مزدوج است و رنگ نارنجی کم رنگی دارد تبدیل می شود و سپس ۶- کاروتن از طریق ملکول حد واسط نئوروسپورن به لیکوپن قرمز رنگ تبدیل می شود. سایر کاروتنوئیدها از لیکوپن سنتز می شوند و با اضافه شدن حلقه بتا و یا ملکولهای اکسیژن به ساختمان آن کاروتنوئیدهای دیگر شکل می گیرند [۷۰-۷۲].



شکل ۲ مراحل سنتز لیکوپن و سایر کاروتنوئیدها از مسیر مالونات

رنگدانه های کاروتنوئیدی از میکروارگانیسم ها صورت پذیرفته است ولی تاکنون فقط دو کاروتنوئید بتا کاروتن 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 کاروتنوئیدها 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 کننده ها، محرک های مختلف رشد و مهندسی ژنتیک می تواند موثر واقع گردد [۷۱]. استفاده از منابع میکروارگانیسم ها 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 می گردد.

۷- نقش میکروارگانیسم ها در تولید

لیکوپن

امروزه کارتنوئیدهای مصنوعی بخش عمده ای از کارتنوئید تجاری مورد نیاز را تامین می کند ولی کاربرد این کارتنوئیدها در صنایع غذایی، دارویی و بهداشتی دارای محدودیتهایی نظیر احتمال سمیت می باشد و به همین دلیل استفاده از منابع میکروبی جهت تولید کارتنوئیدها رو به افزایش می باشد [۶۸]. برای تولید انبوه کارتنوئیدها میکروارگانیسمها بر منابعی همچون میوه و سبزی ترجیح داده می شوند چون میکروارگانیسمها محدودیت جغرافیایی و تولید در فصل خاصی را ندارند و همچنین از انواع ضایعات ارزان قیمت کشاورزی به عنوان محیط کشت آنها می توان استفاده کرد [۶۹]. بررسی های مختلفی جهت تولید انواع

۷-۱- *Blakeslea trispora*

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

در مسیر سنتز کاروتنوئیدها آنزیم لیکوپن سیکلاز موجب حلقوی شدن لیکوپن و تبدیل آن به گاما و سپس بتاکاروتن می شود و در نتیجه لیکوپن تولیدی به عنوان ماده اولیه سنتز سایر کاروتنوئیدها مصرف می شود. یکی از راههای افزایش تولید لیکوپن استفاده از مهارکننده های فعالیت آنزیم لیکوپن سیکلاز می باشد. با افزودن مهارکننده های عمل آنزیم لیکوپن سیکلاز نظیر پیریدین، ایمیدازول، پایپریدین، کراتنین و نیکوتین به محیط کشت از تبدیل لیکوپن به کاروتن جلوگیری به عمل آمده و میزان تولید لیکوپن افزایش پیدا کرده است و با توجه به اینکه لیکوپن یک متابولیت ثانویه بوده و در انتهای فاز لگاریتمی و ابتدای فاز سکون بیشترین مقدار آن مشاهده شده، بهترین زمان افزودن مهارکننده های آنزیم لیکوپن 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 کاروتنوئید نیاز به اکسیژن کافی دارد و با توجه به ویسکوز بودن محیط کشت در ادامه تخمیر، غلظت اکسیژن محلول کاهش یافته و انتقال اکسیژن کافی به میکروارگانیسم صورت نمی پذیرد به همین دلیل افزودن مواد دهنده اکسیژن مثل n-هگزان و n-دودکان به محیط کشت می تواند بواسطه افزایش انتقال اکسیژن از محیط کشت به میکروارگانیسم و افزایش رشد آن در بهبود تولید لیکوپن موثر باشد به طوریکه افزودن یک درصد از این ترکیبات به محیط کشت افزایش ۷۵-۵۱ درصدی میزان لیکوپن را به دنبال داشته است [۷۷].

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

۷-۲- *Mycobacterium aurum*

این میکروارگانیسم از جمله باکتریهای غیر پاتوژنی است که ژنهای تولید کننده کاروتنوئیدها در آن شناسایی و به عنوان میکروارگانیسم تولید کننده لیکوپن معرفی شده است [۷۹]، ولی میزان تولید لیکوپن 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 غلظت بالای کلرید سدیم میزان تولید لیکوپن را به حدود ۷/۴ میلیگرم در هر گرم وزن خشک سلولی افزایش داده است [۸۰].

۷-۳- *Mucor circinelloides*

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

۷-۴- *Candida utilis*

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

مصرف روزانه آن به علت نقشی که در سلامتی انسان دارد توصیه می شود. لیکوپن 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 لیکوپن و تبدیل آن به ایزومری سیس می شود مصرف فراورده های گوجه فرنگی نظیر رب گوجه دارای لیکوپن آماده جذب بالایی می باشند. برخی میکروارگانیسم ها و جلبک های دریایی قادر به تولید انواع کاروتنوئیدها و لیکوپن می باشند و امروزه با استفاده از انواع محرک ها و ممانعت کننده های مختلف رشد و ایجاد جهش در میکروارگانیسم ها و تغییر محیطهای کشت، در صد تولید لیکوپن 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. 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. 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 لیکوپن توسط این مخمر نیز افزایش یافته است [۸۴].

۷-۵- *Escherichia coli*

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

۷-۶- *Rhodotorula sp*

گونه های مختلف مخمر *Rhodotorula* در طبیعت به صورت گسترده ای پراکنده اند و قابلیت تولید بتاکاروتن و سایر کاروتنوئیدها 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 کاروتنوئیدها 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 لیکوپن چندین برابر شده به طوریکه تغییر رنگ محیط کشت مورد آزمایش از نارنجی کم رنگ به قرمز پر رنگ بیانگر وضوح این مورد بوده است [۸۹].

۸- نتیجه گیری

لیکوپن به عنوان یکی از کاروتنوئیدهای 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 لیکوپن در پیشگیری و درمان بیماریهایی نظیر پروستات، بیماریهای قلبی، پوکی استخوان، باروری جنسی مردان و بیماریهای دستگاه گوارش موثر است. گوجه فرنگی و فراورده های آن به دلیل دسترسی در همه فصول و در همه نقاط به عنوان منبع اصلی تامین لیکوپن 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 Cagindi, 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 human health: 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. Ernährungswiss*, 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., Itsiopoulos, 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 beta-cryptoxanthin 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 Metabo. 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 Willet, 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., Masev, 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., Sspanen, 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 Epidem. 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 carotenoid 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. Urol*, 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 Tsimidou, 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 b-carotene 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