

بررسی تنوع تولید ویتامین‌ها توسط پروبیوتیک‌ها در میکروبیوم و معرفی سویه‌های برگزیده

نسیم رحمانی^{۱*} (Ph.D)، زرین مینوچهر^۱ (Ph.D)، بیژن بمبئی^۱ (Ph.D)، نگار سرهنگی^۲ (Ph.D)، نجف الهیاری فر^{۱*} (Ph.D)

۱- پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۴۴۷۸۷۳۰۱ rahmani_nassim@yahoo.com- allahyar@nigeb.ac.ir تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۷

چکیده

ویتامین‌ها ریزمغذی‌های مهمی هستند و اغلب پیش‌ساز آنزیم‌هایی می‌باشند که سلول‌های زنده برای انجام واکنش‌های بیوشیمیایی به آن‌ها نیاز دارند. از آنجایی که انسان توانایی بیوسنتز اکثر ویتامین‌ها را ندارد، بنابراین باید بتواند از طریق برون‌زایی آن‌ها را تأمین کند. اگرچه ویتامین‌ها در غذاهای مختلف وجود دارند، اما بسیاری از افراد عمدتاً به دلیل سوء تغذیه در نتیجه مصرف ناکافی مواد غذایی و یا عادات غذایی نامناسب، از کمبود آن‌ها رنج می‌برند. در این مقاله پتانسیل پروبیوتیک‌های اسیدلاکتیک (LAB) و بیفیدوباکتر به‌عنوان راه‌کاری ارزان و خاتمه‌دهنده به این مشکل، بررسی می‌شود. پروبیوتیک‌ها قادرند ویتامین‌های مهمی شامل ویتامین A، ویتامین D، ویتامین K، ویتامین B12 و ... را در میکروبیوم تولید نمایند. بنابراین فراوانی و افزایش نسبت پروبیوتیک‌ها در میکروبیوم یکی از راه‌های مهم رفع کمبود ویتامین‌های مورد نیاز بدن است. میکروبیوم به‌عنوان یک بخش مهم در رویکرد پزشکی فردی مطرح است. همچنین نتایج نشان داد باکتری‌های پروبیوتیک *Lactobacillus reuteri* و *Bifidobacterium adolescentis* به ترتیب می‌توانند از نظر تنوع با تولید ویتامین‌های خانواده B، ویتامین K2 و ویتامین D بهترین انتخاب برای تولید مجموعه ویتامین‌های مورد نیاز یک فرد باشند.

واژه‌های کلیدی: پروبیوتیک، میکروبیوتا، پزشکی فرد محور، ویتامین‌ها، اسید لاکتیک، بیفیدوباکتر

مقدمه

باکتری‌های اسیدلاکتیک (LAB, Lactic acid bacteria)، به‌طور گسترده به‌عنوان کشت‌های اولیه تخمیری انواع مواد غذایی (ماست، پنیر و...) استفاده می‌شوند و موجب بهبود ماندگاری، ارزش غذایی و کیفیت کلی محصولات تخمیری می‌شوند. صنایع غذایی می‌تواند با استفاده از این سویه‌های کارآمد تولیدکننده ویتامین، محتوای غذایی محصولات تخمیر شده را ارزشمندتر کند. ضمن این‌که فرد برای به دست آوردن این گنجینه ویتامینی، ملزوم به صرف هزینه اضافی نخواهد بود. از طرف دیگر، استفاده از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان تولیدکنندگان انواع ویتامین می‌تواند در مقایسه با شبه ویتامین‌های سنتز شده شیمیایی یک گزینه طبیعی و مورد اقبال برای مصرف‌کنندگان باشد. همچنین استفاده از پروبیوتیک‌ها این مزیت را دارد که می‌توان با کمک مهندسی ژنتیک و اصلاح یک گونه، نوع و مقدار تولید ویتامین‌ها را در آن تعیین کرد. در این راستا، امروزه

انتخاب سویه‌های ارائه‌دهنده ترکیبات تقویت‌کننده سلامتی هدف اصلی بسیاری از محققان می‌باشد.

میکروبیوم

باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و سایر اجرام زنده میکروسکوپی به‌عنوان میکروارگانیسم یا میکروب شناخته می‌شوند. به مجموعه توالی ژن‌های کل گونه‌های میکروبی موجود در بخش‌های مختلف بدن یک فرد از جمله پوست، دستگاه گوارش و واژن میکروبیوم گفته می‌شود که نوعی رابطه‌ی هم‌زیستی با جانور میزبان دارند [۱]. این میکروارگانیسم‌ها می‌توانند هم‌سفره باشند یا بیماری‌زا. ترکیب میکروبیوم و تغییرات عملکرد آن اختصاصی هر فرد است و به محل، سن، جنس، نژاد و رژیم میزبان آن‌ها بستگی دارد [۲،۳]. بزرگ‌ترین میکروبیوم بدن انسان، میکروبیوم دستگاه گوارش تحتانی و به‌طور خاص روده بزرگ است.

پروبیوتیک‌ها

فلور روده انسان حاوی انواع مختلفی از باکتری‌ها است. بسیاری از این باکتری‌ها برای گوارش بهینه غذا مفیدند. دسته‌ای از این باکتری‌ها که به باکتری‌های پروبیوتیک معروف هستند، علاوه بر کمک به گوارش، مولکول‌های پیچیده و ترکیباتی مانند ویتامین‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را تولید می‌کنند که برای بدن مفید است. پروبیوتیک‌ها همچنین قادرند اختلالات میکروبیوتای روده، پس از درمان آنتی‌بیوتیکی را به حداقل برسانند. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و سازمان بهداشت جهانی (WHO) پروبیوتیک را این‌گونه تعریف می‌کند: «پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که مصرف کافی آن‌ها سبب نمایان شدن اثرات سلامت بخش در بدن میزبان می‌شود».

پزشکی فردمحور و میکروبیوم

جمعیت میکروبیوتا از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله فیزیولوژی (شامل ایمنی و رشد)، متابولیسم و بیوسنتز نقش مهمی در سلامت انسان دارد [۱]. علاوه بر این، عدم تعادل در توزیع جمعیت میکروبیوم ممکن است به پاتوژن‌های بسیاری از بیماری‌ها مانند کبد، عفونی، گوارشی، تنفسی، متابولیکی، روان‌پزشکی و مشکلات خود ایمنی کمک کند که توسط DNA به ارث نمی‌رسند [۴-۶]. این حالت ممکن است در نتیجه تعامل بین عوامل ژنتیکی، محیطی و تغییرات میکروبیوم و پاسخ‌های ایمنی نامنظم باشد [۷].

میکروبیوم به عنوان یک بخش مهم در رویکرد پزشکی فردمحور مطرح شده است زیرا تفاوت عملکرد و متابولیسم انسان به دلیل تنوع میکروبیوم آن‌ها است و هرگونه تغییر در میکروبیوم انسان یکی از دلایل اصلی بیماری‌زایی [۵] بوده که می‌تواند به طور فزاینده‌ای به عنوان یک هدف درمانی مورد توجه قرار گیرد، مراقبت‌های پیشگیرانه را تغییر دهد، تشخیص و درمان زودهنگام را افزایش دهد و هزینه‌های مراقبت‌های سلامت را کاهش دهد.

ویتامین‌ها

ویتامین‌ها به دو شکل محلول در چربی شامل ویتامین‌های A, D, E, K و ویتامین‌های محلول در آب شامل ویتامین C, ویتامین‌های گروه B - تیامین (B1)، ریبوفلاوین (B2)، نیاسین (B3)، اسید پانتوتینیک (B5)، پیریدوکسین (B6)، بیوتین (ویتامین H یا B7)، اسید فولیک (B11) و کوبالامین (B12) وجود دارند. در حالی‌که ویتامین‌های محلول در چربی به عنوان عناصر مهم غشای سلولی عمل می‌کنند، ویتامین‌های محلول در آب به عنوان کوآنزیم‌هایی عمل می‌کنند که به طور معمول گروه‌های شیمیایی خاصی را منتقل می‌کنند [۸]. به عبارت دیگر ویتامین‌ها ریزمغذی‌هایی هستند که برای متابولیسم همه

موجودات زنده کاربرد دارند. آن‌ها به عنوان پیش‌ساز کوآنزیم‌های داخل سلولی برای تنظیم واکنش‌های بیوشیمیایی حیاتی در سلول ضروری هستند. انسان قادر به سنتز اکثر ویتامین‌ها نیست و در نتیجه باید از طریق برون‌زایی (به عنوان مثال رژیم غذایی) تأمین شوند. اگرچه اکثر ویتامین‌ها در غذاهای مختلف وجود دارد، کمبود ویتامین در بسیاری از کشورها نه تنها به دلیل عدم دریافت کافی مواد غذایی بلکه به دلیل رژیم‌های غذایی نامتعادل مشاهده می‌شود. بسیاری از کشورها قوانینی را برای اجرای غنی‌سازی برخی از غذاها با ویتامین‌ها و مواد معدنی خاص تصویب کرده‌اند.

اگرچه اثرات مفید برنامه‌های غنی‌سازی مواد غذایی در کاهش بروز نقص لوله عصبی (NTD) و مرگ‌ومیر نوزادان در کشورهایی مانند کانادا و ایالات متحده آمریکا که از سال ۱۹۹۸ با غنی‌سازی فولات، دیده شده است [۹]. بسیاری از کشورها به دلیل اثرات جانبی ناخواسته احتمالی، برنامه تقویت ملی را اتخاذ نکرده‌اند. نگرانی‌های اصلی بر این واقعیت استوار است که ویتامین‌ها با غلظتی بیش‌تر از مقدار مجاز توصیه شده روزانه (RDA) برای برخی افراد استفاده شود. در مورد غنی‌سازی اسید فولیک، مصرف بیش از حد ممکن است کمبود ویتامین B12 خون را مخفی کند که موضوع مهمی است. تقریباً ۱۰-۳۰٪ افراد بالای ۵۰ سال توانایی کم‌تری در جذب طبیعی ویتامین B12 دارند و در نتیجه، حدود ۲۰٪ از جمعیت عمومی در کشورهای صنعتی به‌طور بالقوه دچار کمبود ویتامین B12 هستند [۱۰] از آن‌جا که سطح غنی‌سازی فولات بر اساس نیاز عامه جمعیت استوار است، برخی از گروه‌ها می‌توانند در معرض مقادیر بسیار بالایی از اسید فولیک قرار بگیرند مانند کودکانی که ویتامین مورد نیاز آن‌ها از بزرگسالان کم‌تر است یا در زنان بارداری که مکمل‌های اسید فولیک مصرف می‌کنند [۱۱]. از آن‌جا که فولات‌های طبیعی مانند ۵-متیل تتراهیدروفولات (5-MTHF) که به‌طور معمول در غذاها یافت می‌شوند و یا توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شوند، کمبود B12 را پنهان نمی‌کنند، این فرم فولات یک گزینه کارآمدتر و مطمئن‌تر از مکمل اسید فولیک است [۱۲].

بنابراین استفاده از میکروارگانیسم‌های تولیدکننده ویتامین یک گزینه طبیعی و اقتصادی مناسب‌تر از غنی‌سازی با ویتامین‌های شبه سنتز شده شیمیایی است و امکان تولید غذاهایی با غلظت بالای ویتامین را می‌دهد به‌گونه‌ای که ایجاد عوارض جانبی نامطلوب نکند. باکتری‌های پروبیوتیک بر سیستم ایمنی بدن و ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده تأثیر مثبت می‌گذارند [۱۳]. این باکتری‌ها عمدتاً متعلق به جنس‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم هستند و توانایی تولید ویتامین

گرفتند. تولید تیامین و اسید نیکوتینیک (ویتامین B3) وابسته به سویه است زیرا تمام سویه‌های آزمایش شده *B. bifidum*، *B. infantis* و برخی از *B. breve* تولیدکنندگان بالایی هستند، در حالی که *B. adolescentis* فاقد این توانایی است [۲۴].

ویتامین B2

نیاز انسان به ریوفلاوین یا ویتامین B2، از طریق منابع غذایی و یا توسط میکرو فلور روده بزرگ مرتفع می‌شود [۱۵، ۲۵]. ریوفلاوین نقش اساسی در متابولیسم سلولی ایفا می‌کند و پیش ماده کوآنزیم‌های فلاون مونونوکلئوتید (FMN) و فلاوین آدنین دینوکلئوتید (FAD) است که هر دو به‌عنوان حامل هیدروژن در بسیاری از واکنش‌های ردوکس بیولوژیکی عمل می‌کنند. علی‌رغم این‌که اکثر سویه‌های پروبیوتیک لاکتوباسیل این ویتامین را مصرف می‌کنند [۲۶] ولی *L. fermentum* قادر به تولید میزان بالایی ویتامین B2 می‌باشد [۲۷]. کمبود ریوفلاوین می‌تواند منجر به افزایش فشار خون، گلودرد، ورم دهان و غشاهای مخاطی، بیماری چیلوز و گلوکوسیت [۲۸]، آسیب کبد، پوست و تغییر در متابولیسم گلوکز مغز شود [۲۹]. اگرچه لبنیات حاوی ریوفلاوین هستند، اما منبع خوبی از این ویتامین ضروری محسوب نمی‌شوند. با توجه به این‌که شیر حاوی حدود ۱/۲ میلی‌گرم ریوفلاوین در لیتر است، یک فرد بالغ و یک زن باردار به ترتیب باید ۱ و ۱/۶ لیتر شیر در روز برای تأمین نیاز روزانه خود مصرف کنند. این میزان بسیار فراتر از مصرف شیر در کشورهای صنعتی مانند ایالات متحده آمریکا است که سرانه مصرف روزانه شیر تازه ۲۰۰ میلی‌لیتر دارند [۳۰]. بنابراین افزایش سطح ریوفلاوین در شیر برای جلوگیری از آریوفلاوینوز اهمیت ویژه‌ای دارد. در یک آزمایش بالینی، نشان داده شد که مصرف روزانه ۲۰۰ گرم ماست پروبیوتیک به مدت ۲ هفته می‌تواند به مصرف کل ویتامین B2 کمک کند با این حال، هنگامی که میزان شیرهای تخمیر شده متوقف شد، میزان ریوفلاوین به حالت عادی بازگشت (بدون تأثیر طولانی‌مدت) [۳۱]. بنابراین از آنجایی که بدن انسان قادر به ذخیره مقدار کافی ریوفلاوین نیست [۳۲]. پس انتخاب سویه‌های پروبیوتیک صحیح به میزان مناسب، برای افزایش غلظت این ویتامین ضروری است.

ویتامین B3

ویتامین B3 یا نیاسین در قارچ *Portobello*، سیب‌زمینی پخته شده، غلات سبوس‌دار، گندم، بلغور، جوی دو سر، پنیر خامه‌ای، شیر سویا و لوبیاجیتی فراوان است. بسیاری از کشورها قوانینی را برای اجرای غنی‌سازی برخی از غذاها با ویتامین‌ها و مواد معدنی تصویب کرده‌اند. به عنوان مثال، در آرژانتین صنایع

دارند [۱۴]. باکتری‌های پروبیوتیک میکروبیوتای روده، قادر به تولید ویتامین K و اکثر ویتامین‌های محلول در آب خانواده B می‌باشند [۱۵]. علاوه بر ریوفلاوین، فولات و ویتامین B12، افزایش سطح سایر ویتامین‌های گروه B مانند نیاسین و پیریدوکسین نیز به دلیل تخمیر LAB در ماست، پنیرها و سایر محصولات تخمیر شده گزارش شده است [۱۶، ۱۷].

برخی گونه‌های باکتری اسیدلاکتیک (LAB) (به‌عنوان مثال، لاکتوکوکوس لاکتیس، لاکتوباسیلوس گاسری و لاکتوباسیلوس روتری) و بیفیدوباکتریوم (به‌عنوان مثال، *B. adolescentis*) می‌توانند این ویتامین‌ها را به مقدار زیاد تولید کنند. بنابراین اغلب در غذاهای تخمیر شده یافت می‌شوند [۱۸، ۱۹]. علاوه بر این، بیوسنتز افزایش یافته ویتامین با مهندسی ژنتیک نیز به دست آمده است [۲۰، ۲۱]. Zn‌های بیوسنتز فولات و پرون بیوسنتز ریوفلاوین در *L. lactis* بیش از حد بیان شده‌اند و در نتیجه انواع تولید فولات یا ریوفلاوین [۲۱] با سرعت بالاتر وجود دارد. Sybesma و همکاران [۲۲] مسیرهای بیوسنتز فولات و ریوفلاوین را در *L. lactis* اصلاح کردند و نتیجه آن تولید هم‌زمان بیش از حد هر دو ویتامین از طریق جهش‌زایی و انتخاب و مهندسی متابولیک بود.

ویتامین‌های خانواده B:

دسته‌ای از ویتامین‌های محلول در آب هستند که نقش مهمی در فرایند متابولیسم سلولی ایفا می‌کنند. این ویتامین‌ها شامل: تیامین (B1)، ریوفلاوین (B2)، نیاسین (B3)، کولین (B4)، اسید پانتوتینیک (B5)، پیریدوکسین (B6)، بیوتین (B7)، اسید فولیک (B9) و کوبالامین (B12) می‌باشند.

ویتامین B1

حدود ۸۰٪ تیامین موجود در سلول‌ها به شکل کوآنزیم فعال آن یعنی تیامین پیروفسفات (تیامین دی فسفات)، می‌باشند. تیامین پیروفسفات به‌عنوان کوفاکتور ضروری در آنزیم‌های دخیل در متابولیسم چربی‌ها، آمینواسیدها و گلوکز عمل می‌کند. تیامین به‌عنوان کاتالیزور در تبدیل پیرووات به استیل کوآنزیم A نقش دارد و در بسیاری از فعالیت‌های دیگر متابولیکی سلول، مانند چرخه کربس دخیل است. به‌علاوه تیامین محل اختصاصی روی غشای سلول‌های عصبی داشته و در انتشار ایمپالس عصبی نقش دارد. این ویژگی تیامین غیر وابسته به عملکرد کوآنزیمی آن است. گونه‌های بیفیدوباکتریوم، ویتامین‌های گروه B از جمله فولات، کوبالامین، پیریدوکسین، ریوفلاوین و تیامین را تولید می‌کنند [۲۳].

سویه‌های متعلق به گونه‌های *B. breve*، *B. bifidum*، *B. longum longum*، *B. adolescentis* و *B. longum infantis* مورد آزمایش قرار

فولات "طبیعی" بدون افزایش هزینه تولید تمرکز دارند [۳۷]. در میان LAB، بسیاری از گونه‌های *Lactobacillus* و لاکتوکوک‌ها از جمله *L. bulgaricus*، *L. plantarum* و *Streptococcus thermophilus* و *Enterococcus* spp. توانایی تولید فولات را دارند. از طرف دیگر، برخی از لاکتوباسیل‌ها (*L. acidophilus*، *L. salivarius*، *L. gasseri*) و *L. johnsonii* که به‌عنوان کشت اولیه و پروبیوتیک استفاده می‌شوند، نمی‌توانند فولات را سنتز کنند زیرا فاقد ژن‌های خاصی هستند که در بیوسنتز فولات نقش دارند [۳۸].

ویتامین B12

یکی از ویتامین‌های بسیار مهم، ویتامین B12 که به‌عنوان کوبالامین شناخته می‌شود، برای متابولیسم اسیدهای چرب، اسیدهای آمینه، اسیدهای نوکلئیک و کربوهیدرات‌ها مورد نیاز است [۳۹]. توسط پستانداران سنتز نمی‌شود و باید از منابع برون‌زا مانند غذاها یا میکروبیوتای روده تهیه شود. این ویتامین بزرگ‌ترین و پیچیده‌ترین ویتامین ساختاری است و حداقل ۳۰ ژن در سنتز آن دخیل هستند. تنها ویتامینی است که به‌طور انحصاری توسط میکروارگانیسم‌ها به‌ویژه توسط باکتری‌های بی‌هوازی تولید می‌شود [۴۰-۴۲] برخی از اعضای جنس لاکتوباسیلوس توانایی تولید ویتامین B12 را دارند، به‌ویژه سویه پروبیوتیک *L. reuteri* می‌تواند B12 تولید کند [۴۳]. چند گونه از باکتری‌ها مانند *Propionibacterium shermani* نیز مسئول تولید ویتامین B12 در انواع پنیراند [۲۱] کمبود ویتامین B12 به‌طور بالقوه می‌تواند آسیب جدی و غیر قابل جبرانی به‌ویژه به مغز و سیستم عصبی و خون‌ساز (کم‌خونی مخرب) وارد کند. در سطوح فقط کمی پایین‌تر از حد طبیعی، ممکن است موجب خستگی، افسردگی و اختلال در حافظه شود [۴۴]. به تازگی مشخص شده است که برخی سویه‌های جنس لاکتوباسیل مانند *Lactobacillus coryniformis* [۴۵]، *Lactobacillus rossiae* [۴۶، ۴۷] و *Lactobacillus fermentum* CFR 2195 [۴۸] و *Lactobacillus reuteri* [۴۹] ترکیباتی از نوع کوبالامین تولید می‌کند [۴۱].

ویتامین K

ویتامین K یک ویتامین محلول در چربی است و به‌طور طبیعی به دو شکل وجود دارد، K1 (فیلوکینون) در گیاهان سبز و K2 (مناکینون) در حیوانات و برخی باکتری‌ها [۵۰]. ویتامین K نقش مهمی در لخته شدن خون، عملکرد استخوان‌ها و کلیه‌ها، کلسیفیکاسیون بافت‌ها و پلاک‌های آترواسکلروتیک دارد [۵۱، ۵۲]. برخی از باکتری‌های روده مانند LAB، هم‌چنین سویه‌های مختلف جنس‌های لاکتوکوک، لاکتوباسیلوس،

غذایی موظف است آرد گندم را برای مصرف انسان با آهن، اسید فولیک، تیامین، ریبوفلاوین و نیاسین (B3) غنی کند تا از بروز علائم کمبود این ویتامین‌ها جلوگیری شود. از آنجایی که این ویتامین حلال در آب است در بدن ذخیره نمی‌شود از سوی دیگر بدن قادر به تولید ویتامین B3 نیست. افراد مبتلا به کمبود B3 معمولاً به مصرف مکمل این ویتامین نیاز دارند. ویتامین B3 یا نیاسین در بدن به نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) تبدیل می‌شود [۳۳]. که نقش بسیار حیاتی دارد. کمبود شدید ویتامین B3 منجر به پلاگر می‌شود. پلاگر، پوست، سیستم عصبی، سیستم گوارش و غشاهای مخاطی مانند چشم و بینی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. درد معده، استفراغ، حالت تهوع، اسهال و یبوست از علائم این بیماری هستند.

ویتامین B6

مسئول رشد و تکامل طبیعی سیستم عصبی است. هم‌چنین در ساخت هورمون‌های تیروئیدی و سوخت‌وساز بدن نقش دارد. سویه‌های متعلق به گونه‌های *B. breve*، *B. bifidum*، *B. adolescentis* و *B. longum infantis* قادر به تولید پیریدوکسین (ویتامین B6) و مقادیر کمی کوبالامین بودند که در روزهای اولیه زندگی بسیار مهم است زیرا مسئول رشد و تکامل طبیعی سیستم عصبی است [۳۴].

ویتامین B9 یا اسیدفولیک

برای بسیاری از واکنش‌های متابولیکی، در بیوسنتز DNA و RNA و تبدیل اسیدهای آمینه مهم است. هم‌چنین، فولات دارای توانایی آنتی‌اکسیدانی است که با جلوگیری از حمله رادیکال‌های آزاد از ژنوم محافظت می‌کند [۳۵]. اصطلاح فولات برای توصیف مشتقات اسیدفولیک مانند گلوتامات‌های فولیک که به‌طور طبیعی در غذاها وجود دارند، استفاده می‌شود در حالی که اسیدفولیک فرم شیمیایی ساخته شده فولات است که معمولاً برای تقویت مواد غذایی و مکمل‌های غذایی استفاده می‌شود. فولات غذایی برای انسان ضروری است، زیرا سلول‌های پستانداران نمی‌توانند آن را سنتز کنند. همان‌طور که توسط Wouters و همکاران پیشنهاد شده است. در ماست‌ها، بسته به کشت‌های مورد استفاده و شرایط ذخیره‌سازی به مقادیر بالاتر از ۲۰۰ میکروگرم در لیتر، ممکن است مقدار فولات افزایش یابد [۳۶].

کمبود فولات با انواع اختلالات مانند پوکی استخوان، بیماری آلزایمر، بیماری عروق کرونر قلب و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان و روده بزرگ مرتبط است که از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده شده است [۳۷]. امروزه، صنایع غذایی بر استراتژی انتخاب و به‌کارگیری سویه‌های پروبیوتیک تولیدکننده فولات، تولید محصولات تخمیر شده با مقدار بالای

Bifidobacterium bifidum بالاترین میزان تولید اسیدفولیک را بین سویه‌های دیگر داشت. استفاده از ۱٪ مخلوط سویه‌ها منجر به کاهش مقادیر همه ویتامین‌ها به جز ویتامین C شد که مقدار آن کاهش جزئی نشان داد.

در جدول ۲ باکتری‌هایی که تولید ویتامین‌های K2, A, D, Pyridoxine, Cobalamin, B12, Folate, Biotin, Thiamine و Riboflavin در آن‌ها مشخص شده، نشان داده شده است. در میان آن‌ها پروبیوتیک‌های اسیدلاکتیک (LAB) و بیفیدوباکتر به وفور دیده می‌شوند.

شکل ۱ توانایی تولید انواع ویتامین توسط برخی از جنس‌های پروبیوتیک‌های Lactobacillus و Bifidobacterium را نشان می‌دهد. بر این اساس باکتری پروبیوتیک Lactobacillus reuteri و L. rhamnosus قادر به تولید حداقل ۴ نوع ویتامین مهم و حیاتی بدن انسان هستند، بنابراین می‌توانند بهترین انتخاب برای تولید مجموعه ویتامین‌های مورد نیاز یک فرد باشند.

انتروکوک، لکونوستوک و استرپتوکوکوس قادر به تولید K2 می‌باشند [۵۳،۵۴].

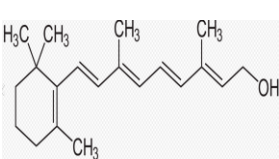
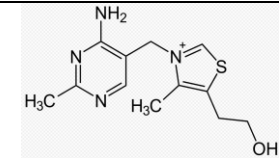
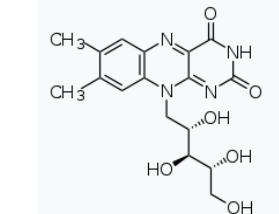
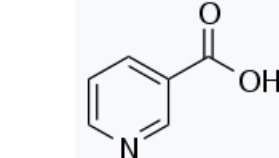
ویتامین D

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که قابلیت ذخیره شدن در بدن را دارد و به رشد و استحکام استخوان‌ها از طریق کنترل تعادل کلسیم و فسفر کمک می‌کند. علاوه بر این، از بدن در برابر دیابت، ام‌اس، سرطان، بیماری‌های قلبی و افسردگی نیز محافظت می‌کند. وظیفه پشتیبانی از سیستم عصبی برای انتقال پیام‌های عصبی به مغز را به خوبی انجام می‌دهد. سبب حرکت بهتر ماهیچه‌ها می‌شود. سیستم ایمنی بدن را جهت مبارزه علیه عفونت‌ها و بیماری‌ها، تقویت می‌کند.

پروبیوتیک‌ها می‌توانند با تولید ویتامین‌های فوق نقش بسیار مهمی در سلامت انسان داشته باشند.

بر اساس گزارش Mohamed و همکاران [۲۹]. L. rhamnosus توانایی بالایی در تولید ویتامین E, D, B2 و B12 دارد، این در حالی است که L.acidophilus موفق به تولید ویتامین A, K, نیکوتینیک و تیامین شد. از طرف دیگر،

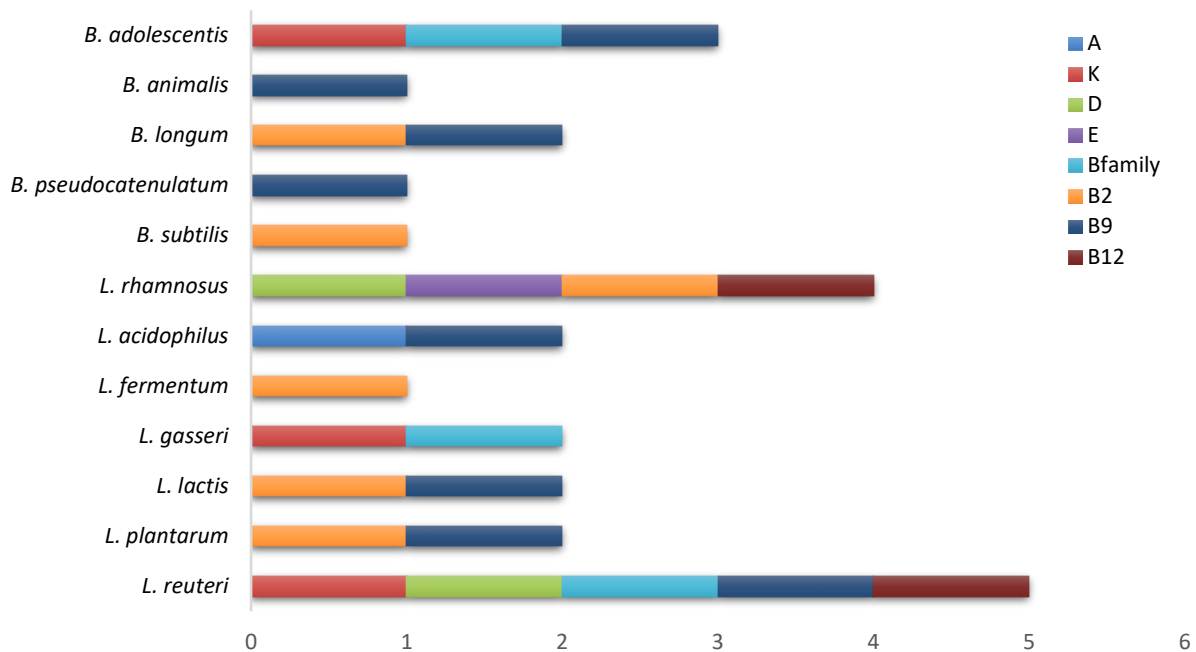
جدول ۱. بررسی ویتامین‌های تولید شده توسط باکتری‌های پروبیوتیک

ویتامین	فرمول	ساختار مولکولی	حلالیت	عوارض کمبود
A	C ₂₀ H ₃₀ O		چربی	خستگی و ضعف، انواع عفونت‌ها از جمله عفونت‌های گلو و ریه، و التهاب معده‌ای روده‌ای، تأخیر در رشد و رشد غیر طبیعی استخوان در کودکان و نوجوانان، ناباروری، سقط جنین، مشکلات چشم و بینایی، شب‌کوری، خراشیدگی یا زخم قرنیه
B1	C ₁₂ H ₁₇ N ₄ S+		آب	خستگی، مشکلات حافظه، ضعف ماهیچه‌ها، کمبود وزن و پایین آمدن سرعت ضربان قلب
B2	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆		آب	قرمز شدن چشم‌ها، حساسیت به نور، احساس سوزش چشم، خشکی لب‌ها، زخم شدن زبان، التهاب دهان، ایجاد چروک‌های زودهنگام پوستی، شکنندگی ناخن‌ها درست کار نکردن غدد فوق کلیوی
B3	C ₆ H ₅ NO ₂		آب	بیماری پوستی به نام پلاگرا، مشکلات گوارشی، مشکلات عصبی، مشکلات روحی، ضعف حافظه، عدم تمرکز، افسردگی، اضطراب، ایجاد موکوس یا ترشحات در چشم و بینی

احساس خستگی و ضعف، بثورات پوستی، خشکی و ترک خوردن لب ها، ضعف سیستم ایمنی، خواب رفتن دست و پا، کاهش حافظه	آب		$C_8H_{12}ClNO_3$	B6
خستگی، خاکستری شدن موها، زخم های دهان، ورم زبان، مشکلات رشد، ضعف، رنگ پریدگی پوست، تنگی نفس	آب		$C_{19}H_{19}N_7O_6$	B9
کم خونی، خستگی، افسردگی شود، آسیب مغز و سیستم اعصاب مرکزی	آب		$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$	B12
درد و ضعف ماهیچه‌ها، سردرد و سرگیجه، عفونت‌های مکرر، مشکلات گوارشی، عرق بیش از حد، احساس افسردگی	چربی		$C_{29}H_{48}O$	D
کیبوی، لخته‌های کوچک خون، خونریزی در غشاهای مخاطی که در امتداد پوست قرار دارند، مدفوع تیره و قیر مانند و حاوی مقادیری خون	چربی		$C_{31}H_{46}O_2$	K

جدول ۲. باکتری‌های مولد ویتامین‌های خانواده B، ویتامین K2 و ویتامین D

vitamin	Bacteria
K2	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , L. / <i>Lactococcus lactic</i> / <i>Lactobacillus reuteri</i> / <i>Lactobacillus gasseri acidophilus</i>
B Family	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> / <i>Lactococcus lactic</i> / <i>Lactobacillus reuteri</i> / <i>Lactobacillus gasseri</i>
B12	<i>Lactobacillus reuteri</i> CRL1098/ <i>P. freudenreichii</i> / <i>Pseudomonas denitrificans</i> , L. <i>rhamnosus</i>
B2(Riboflavin)	<i>Lactococcus lactic</i> CB010 (Over-expression)/ <i>Bifidobacterium Longum</i> subsp.infantis ATCC 15697 (Over-expression)/ <i>Lactobacillus plantarum</i> (Over-expression)/ <i>Leuconostoc mesenteroides</i> (Over-expression)/ <i>Propionibacterium freudenreichii</i> (Over-expression)/ <i>Escherichia coli</i> / <i>Bacillus subtilis</i> / <i>Candida famata</i> / <i>A.gossypii</i> / <i>Escherichia coli</i> / <i>Bacillus subtilis</i> / <i>Candida famata</i> / <i>A.gossypii</i> (engineering)/ <i>Lactobacillus fermentum</i> /B. <i>subtilis</i> (engineering)/ <i>L. lactis</i> ssp. <i>cremoris</i> strain NZ9000 (engineering) / <i>Corynebacterium ammoniagenes</i> / <i>L. rhamnosus</i>
B9(Folate)	<i>Lactococcus lactic</i> (Over-expression)/ <i>Lactococcus lactis</i> subsp.cremoris/ <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>Lactis</i> / <i>Lactobacillus plantarum</i> / <i>Bifidobacterium.adolescentis</i> / <i>B.pseudocatenulatum</i> / <i>L.reuteri</i> / <i>Streptococcus thermophilus</i> / <i>Strep. Thermophilus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> / <i>Bifidobacterium longum</i> / combination of <i>Strep. thermophilus</i> and <i>Bifidobacterium animalis</i> (Over-expression)/ <i>Bifidobacterium bifidum</i> / <i>L. bulgaricus</i> ,
D	<i>Lactobacillus. reuteri</i> NCIMB 30242/ <i>L. rhamnosus</i>
A	<i>L. acidophilus</i>
E	<i>L. rhamnosus</i>



شکل ۱. پروبیوتیک‌های مولد ویتامین‌های خانواده B، ویتامین K2، ویتامین A و ویتامین D

پروستات و لنفوم)، بیماری‌های خودایمن، عفونی، قلبی عروقی و دیابت نقش مؤثری دارد. کمبود ویتامین D از جمله شایع‌ترین و مهم‌ترین مورد اختلال در سطح ویتامین‌های بدن است و متأسفانه علائم بالینی در کمبود آن تا هنگام ایجاد عوارض جدی از جمله شکستگی‌های استخوانی بروز نمی‌کند و فقط از طریق آزمایش نمونه خون می‌توان سطح این ویتامین را اندازه‌گیری و در مراحل اولیه کمبود آن را شناسایی کرد. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که کمبود این ویتامین در سطح جهان با نسبت‌های متفاوت شایع می‌باشد. در ایران حدود ۸۰ الی ۹۰٪ جمعیت دچار کمبود ویتامین D هستند، و شیوع پوکی استخوان در کشور رو به افزایش است. در معرض آفتاب قرار گرفتن، ورزش و مصرف کلسیم و ویتامین D در پیشگیری از پوکی استخوان مؤثر هستند. در این تحقیق مشخص شد باکتری پروبیوتیک *Lactobacillus reuteri* و *L. rhamnosus* قادر به تولید ویتامین D هستند. از آنجایی که پروبیوتیک‌ها معمولاً در غنی‌سازی لبنیات مانند ماست، شیر، پنیر که خود منبع غنی از کلسیم هستند کاربرد دارند، لذا می‌توان با استفاده از لبنیات پروبیوتیک کمبود ویتامین D و پوکی استخوان را برطرف نمود. با استفاده از *Lactobacillus reuteri* و *L. rhamnosus* می‌توان نیاز به ویتامین‌های خانواده B، ویتامین E، ویتامین K و ویتامین D را هم‌زمان تأمین نمود.

با مصرف مواد غذایی غنی‌شده با پروبیوتیک *Lactobacillus reuteri* و *L. rhamnosus* می‌توان از فواید

بحث و نتیجه‌گیری

درک عمیق الگوی منحصر به فرد میکروبیوم انسان و همچنین ارتباط آن با سلامت فرد، می‌تواند منجر به پیشرفت رویکردهای تشخیصی و درمانی جدید برای بیماری‌های مختلف شود و به پزشکان کمک می‌کند تا در آینده نزدیک به آزمایشات تشخیصی سریع و مطمئن دسترسی پیدا کنند [۵۵]. استفاده از سویه‌های پروبیوتیک تولیدکننده ویتامین دیدگاه جدیدی در مورد کاربردهای خاص پروبیوتیک‌ها ارائه می‌دهد. بسیاری از باکتری‌های پروبیوتیک قادر به تولید بیش از حد ویتامین‌های گروه B هستند. از جمله ریوفلاوین (ویتامین B2)، فولات (ویتامین B9) و سیانوکوبالامین (ویتامین B12). بنابراین، صنایع غذایی می‌توانند از طریق انتخاب منطقی و درست گونه‌های تولیدکننده ویتامین، ارزش غذایی را به محصولات تخمیر شده اضافه کنند چنین محصولاتی مزایای اقتصادی را برای تولیدکنندگان مواد غذایی فراهم می‌کند زیرا افزایش غلظت ویتامین "طبیعی" یک اثر مهم ارزش افزوده بدون افزایش هزینه‌های تولید خواهد بود. انتظار می‌رود که مصرف‌کنندگان از این نوع محصولات استقبال کنند زیرا که می‌توانند ویتامین‌های مورد نیاز خود را به‌عنوان بخشی از رژیم غذایی طبیعی خود و بدون صرف هزینه بالایی تأمین کنند.

ویتامین D از جمله ویتامین‌های ضروری بدن می‌باشد. نقش اصلی و مهم این ویتامین کمک به جذب فسفر، کلسیم و سلامت سیستم استخوانی است. همچنین در کنترل و پیشگیری از بیماری‌های دیگر مانند برخی سرطان‌های شایع (کولورکتال،

Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014.

<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

PMid:24912386

[14] Kanmani P, Satish Kumar R, Yuvaraj N, Paari K, Pattukumar V, Arul V. Probiotics and its functionally valuable products-a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013; 53: 641-658.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2011.553752>

PMid:23627505

[15] Hill M. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: S43-45.

<https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>

PMid:9167138

[16] Alm L. Effect of fermentation on B-vitamin content of milk in Sweden. *J Dairy Sci* 1982; 65: 353-359.

[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(82\)82199-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(82)82199-1)

[17] Shahani KM, Chandan RC. Nutritional and healthful aspects of cultured and culture-containing dairy foods. *J Dairy Sci* 1979; 62: 1685-1694.

[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(79\)83481-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(79)83481-5)

[18] Papagianni M. Metabolic engineering of lactic acid bacteria for the production of industrially important compounds. *Comput Struct Biotechnol J* 2012; 3: e201210003.

<https://doi.org/10.5936/csbj.201210003>

PMid:24688663 PMCID:PMC3962192

[19] Ventura M, Turrioni F, Zomer A, Foroni E, Giubellini V, Bottacini F, et al. The *Bifidobacterium dentium* Bd1 genome sequence reflects its genetic adaptation to the human oral cavity. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000785.

<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000785>

PMid:20041198 PMCID:PMC2788695

[20] Hugenholtz J, Sybesma W, Groot MN, Wisselink W, Ladero V, Burgess K, et al. Metabolic engineering of lactic acid bacteria for the production of nutraceuticals. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 217-235.

https://doi.org/10.1007/978-94-017-2029-8_13

PMid:12369189

[21] Burgess C, O'Connell-Motherway M, Sybesma W, Hugenholtz J, Van Sinderen D. Riboflavin production in *Lactococcus lactis*: potential for in situ production of vitamin-enriched foods. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5769-5777.

<https://doi.org/10.1128/AEM.70.10.5769-5777.2004>

PMid:15466513 PMCID:PMC522069

[22] Sybesma W, Burgess C, Starrenburg M, van Sinderen D, Hugenholtz J. Multivitamin production in *Lactococcus lactis* using metabolic engineering. *Metab Engine* 2004; 6: 109-115.

<https://doi.org/10.1016/j.ymben.2003.11.002>

PMid:15113564

[23] D'Aimmo MR, Mattarelli P, Biavati B, Carlsson N-G, Andlid T. The potential of bifidobacteria as a source of natural folate. *J Appl Microbiol* 2012; 112: 975-984.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05261.x>

PMid:22335359

[24] Deguchi Y, Morishita T, Mutai M. Comparative studies on synthesis of water-soluble vitamins among human species of bifidobacteria. *Agric Biol Chem* 1985; 49: 13-19.

<https://doi.org/10.1080/00021369.1985.10866683>

<https://doi.org/10.1271/bbb1961.49.13>

[25] Wrong OM, Edmonds CJ, Chadwick V. The large intestine: its role in mammalian nutrition and homeostasis: MTP press; 1981; 107-112.

[26] Elmadafa I, Heinzele C, Majchrzak D, Foissy H. Influence of a probiotic yoghurt on the status of vitamins B1, B2 and B6 in the healthy adult human. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 13-18.

<https://doi.org/10.1159/000046700>

PMid:11244182

[27] Capozzi V, Menga V, Digesu AM, De Vita P, van Sinderen D, Cattivelli L, et al. Biotechnological production of vitamin B2-enriched bread and pasta. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 8013-8020.

<https://doi.org/10.1021/jf201519h>

PMid:21678896

[28] Wilson J. Disorders of vitamins: deficiency, excess and errors of metabolism. *Harrison's principles of internal*

دیگر این باکتری‌ها نظیر تنظیم سیستم ایمنی، بهبود مشکلات گوارشی، کاهش جمعیت هلیکوباکتریلوری نیز بهره‌مند شد.

مشارکت و نقش نویسندگان

نسیم رحمانی و نجف الهیاری‌فرد: ایده و طراحی مطالعه،

نسیم رحمانی: جمع‌آوری داده‌ها، نسیم رحمانی، زرین

مینوچهر، بیژن بمبئی، نگار سرهنگی، نجف الهیاری‌فرد: آنالیز و

تفسیر نتایج، نسیم رحمانی: نگارش نسخه اول مقاله. همه

نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید

نمودند.

منابع

[1] Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci* 2017; 62: 414-420.

<https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.04.005>

PMid:28711782

[2] Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014; 146: 1449-1458.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052>

PMid:24486050 PMCID:PMC4181834

[3] Rad SS, Nikkha A, Orvatina M, Ejtahed H-S, Sarhangi N, Jamalini SH, et al. Gut microbiota: a perspective of precision medicine in endocrine disorders. *J Diabet Metab Disord* 2020; 1-8.

[4] Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering* 2017; 3: 71-82.

<https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>

[5] Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 99-122.

<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132421>

PMid:21910623

[6] Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neurosci* 2017; 20: 145-155.

<https://doi.org/10.1038/nrn.4476>

PMid:28092661 PMCID:PMC6960010

[7] Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>

PMid:24415861 PMCID:PMC3886036

[8] Basu TK, Dickerson JW. Vitamins in human health and disease. *Fruits*. 1996;3(51):202.

[9] Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010; 39: i110-i121.

<https://doi.org/10.1093/ije/dyq028>

PMid:20348114 PMCID:PMC2845867

[10] Asrar FM, O'Connor DL. Bacterially synthesized folate and supplemental folic acid are absorbed across the large intestine of piglets. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 587-593.

<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.02.006>

PMid:16081276

[11] Luccock M, Yates Z. Folic acid-vitamin and panacea or genetic time bomb? *Nat Rev Genet* 2005; 6: 235-240.

<https://doi.org/10.1038/nrg1558>

PMid:15738964

[12] Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6 S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156-161.

<https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.156>

PMid:16825690

[13] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International

- [43] Taranto MP, Vera JL, Hugenholtz J, De Valdez GF, Sesma F. *Lactobacillus reuteri* CRL1098 produces cobalamin. *J Bacteriology* 2003; 185: 5643-5647. <https://doi.org/10.1128/JB.185.18.5643-5647.2003> PMID:12949118 PMCID:PMC193752
- [44] Health Nlo. Dietary supplement fact sheet: Vitamin D. See <http://www.dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamind.asp>. 2011.
- [45] Martin R, Olivares M, Marin M, Xaus J, Fernández L, Rodríguez J. Characterization of a reuterin-producing *Lactobacillus coryniformis* strain isolated from a goat's milk cheese. *Int J Food Microbiol* 2005; 104: 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.jifoodmicro.2005.03.007> PMID:15975679
- [46] Madhu AN, Giribhattanavar P, Narayan MS, Prapulla SG. Probiotic lactic acid bacterium from kanjika as a potential source of vitamin B 12: evidence from LC-MS, immunological and microbiological techniques. *Biotechnol Lett* 2010; 32: 503-506. <https://doi.org/10.1007/s10529-009-0176-1> PMID:19953302
- [47] Masuda M, Ide M, Utsumi H, Niuro T, Shimamura Y, Murata M. Production potency of folate, vitamin B12, and thiamine by lactic acid bacteria isolated from Japanese pickles. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012; 76: 2061-2067. <https://doi.org/10.1271/bbb.120414> PMID:23132566
- [48] Basavanna G, Prapulla SG. Evaluation of functional aspects of *Lactobacillus fermentum* CFR 2195 isolated from breast fed healthy infants' fecal matter. *J Food Sci Technol* 2013; 50: 360-366. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0345-9> PMID:24425928 PMCID:PMC3550908
- [49] Kleerebezem M, Hugenholtz J. Metabolic pathway engineering in lactic acid bacteria. *Curr Opin Biotechnol* 2003; 14: 232-237. [https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(03\)00033-8](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(03)00033-8)
- [50] Morishita T, Tamura N, Makino T, Kudo S. Production of menaquinones by lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1999; 82: 1897-1903. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75424-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75424-X)
- [51] Brown SE. Key vitamins for bone health vitamins K1 and K2. *womentowomen.com*. Retrieved. 2013 Aug;11.
- [52] Olson RE. The function and metabolism of vitamin K. *Ann Rev Nutr* 1984; 4: 281-337. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.04.070184.001433> PMID:6380538
- [53] O'Connor E, Barrett E, Fitzgerald G, Hill C, Stanton C, Ross R. Production of vitamins, exopolysaccharides and bacteriocins by probiotic bacteria. *Probiotic Dairy Products* 2005; 167-194. <https://doi.org/10.1002/9780470995785.ch8> PMID:16921819
- [54] Cooke G, Behan J, Costello M. Newly identified vitamin K-producing bacteria isolated from the neonatal faecal flora. *Microbial Ecol Health Dis* 2006; 18: 133-138. <https://doi.org/10.1080/08910600601048894>
- [55] Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016; 8: 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y> PMID:27122046 PMCID:PMC4848870
- medicine McGraw-Hill Book Co, New York, NY. 1983;461-70.
- [29] A.G. Mohamed, Hayam M. Abbas, Zayan AF, Mehanna NS. Bacterial Strains as Vitamins Supplements to Prepare Functional Dairy Beverages. *American Journal of Food Technology*. 2016;11:234-239. <https://doi.org/10.3923/ajft.2016.234.239>
- [30] Putnam J, Allshouse JE. Trends in US per capita consumption. 2003.
- [31] Fabian E, Majchrzak D, Dieminger B, Meyer E, Elmadafa I. Influence of probiotic and conventional yoghurt on the status of vitamins B1, B2 and B6 in young healthy women. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 29-36. <https://doi.org/10.1159/000114408> PMID:18230968
- [32] Thiamin R. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, Vitamin B6, folate, Vitamin B12, pantothenic Acid, Biotin, and Choline1. 1998.
- [33] Stipanuk MH, Caudill MA. Biochemical, physiological, and molecular aspects of human nutrition-E-book: Elsevier Health Sciences; 2018.
- [34] Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol* 2010; 21: 149-156. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.03.020> PMID:20434324
- [35] LeBlanc J, Laiño JE, del Valle MJ, Vannini V, van Sinderen D, Taranto MP, et al. B-Group vitamin production by lactic acid bacteria-current knowledge and potential applications. *J Appl Microbiol* 2011; 111: 1297-1309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.05157.x> PMID:21933312
- [36] Wouters JT, Ayad EH, Hugenholtz J, Smit G. Microbes from raw milk for fermented dairy products. *Int Dairy J* 2002; 12: 91-109. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(01\)00151-0](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(01)00151-0)
- [37] Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* 2011; 3: 118-134. <https://doi.org/10.3390/nu3010118> PMID:22254078 PMCID:PMC3257725
- [38] Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of *Bifidobacterium* probiotic strains. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: S179-S184. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31818087d8> PMID:18685499
- [39] Quesada-Chanto A, S-Afschar A, Wagner F. Microbial production of propionic acid and vitamin B12 using molasses or sugar. *Appl Microbiol Biotechnol* 1994; 41: 378-383. <https://doi.org/10.1007/s002530050160> <https://doi.org/10.1007/BF00939023> PMID:7765100
- [40] Martens JH, Barg H, Warren Ma, Jahn D. Microbial production of vitamin B12. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002; 58: 275-285. <https://doi.org/10.1007/s00253-001-0902-7> PMID:11935176
- [41] Roth JR, Lawrence J, Bobik T. Cobalamin (coenzyme B12): synthesis and biological significance. *Ann Rev Microbiol* 1996; 50: 137-181. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.137> PMID:8905078
- [42] Smith AG, Croft MT, Moulin M, Webb ME. Plants need their vitamins too. *Curr Opin Plant Biol* 2007; 10: 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2007.04.009> PMID:17434786

Evaluation of vitamins diversity produced by probiotics in the microbiome and introduction of selected species

Nassim rahmani (Ph.D)^{*1}, Zarrin Minucheher (Ph.D)¹, Bijan Bambai (Ph.D)¹, Negar Sarhangi (Ph.D)², Najaf Allahyari Fard (Ph.D)^{*1}

1 - National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

2 - Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21-44787301 rahmani_nassim@yahoo.com-allahyar@nigeb.ac.ir

Received: 10 Aug 2021; Accepted: 28 Nov 2021

Vitamins are important micronutrients and are often precursors of enzymes that living cells need to perform biochemical reactions. Because humans cannot biosynthesize most vitamins, therefore, they must be obtained exogenously. Although a variety of vitamins are found in most foods, many people's vitamin deficiencies still occur mainly due to malnutrition as a result of inadequate food consumption or poor eating habits. In this review article, the potential of lactic acid (LAB) and bifidobacteria probiotics is investigated as an inexpensive and terminating solution to this problem. Probiotics can produce important vitamins in the microbiome, including vitamin A, vitamin D, vitamin K, vitamin B12, and so on. Therefore, increasing the ratio of probiotics in the microbiome is one of the important ways to eliminate vitamin deficiency. The gut microbiome plays an important role in health and disease as personalized medicine. The results also showed that *Lactobacillus reuteri* and *L. rhamnosus* could be the best choices for producing a set of vitamins needed by a person in terms of diversity by producing B-group vitamins, vitamin K2 and vitamin D.

Keywords: Probiotics, Microbiota, Precision Medicine, Vitamins, Lactic Acid, Bifidobacterium
