ترکیبات فنولی گیاهی : سامانه‌های نانو حامل برای بهبود پتانسیل آنها در کاربردهای غذایی و زیست‌پزشکی

محبوبه زارع*[1]، مرجان سادات نصری[2]، راضیه عظیمی[3]

1-دانشیار، گروه علوم پایه مرتبط، دانشکده گیاهان دارویی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، مازندران، ایران
2-دانشجوی کارشناسی، دانشکده گیاهان دارویی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، مازندران، ایران
3 -استادیار، موسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع، سازمان تحقیقات،آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: کدپستی : 4615664616،
mahboobeh.zare93@gmail.com
and M.Zare@ausmt.ac.ir

دریافت: 1401/11/15 پذیرش: 1402/7/19

چکیده

ترکیب‌های فنولی در طبیعت همه جا وجود دارند و به دلیل خواص فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد و کاربرد صنعتی گسترده آنها توجه پژوهش‌های زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این ترکیب‌های فنولی یکی از پرشمارترین و فراگیرترین گروه‌های متابولیت‌های گیاهی را تشکیل می‌دهند و مزایای بسیاری برای سلامت انسان دارند. بااین‌حال، فراهمی‌زیستی کم پلی‌فنول‌ها چالش بزرگی در اثربخشی درمانی آنها است. نانوفناوری یک حوزه نوظهور علم است و مفاهیم نانوفناوری برای کاربردهای بالقوه در صنایع غذایی و زیست‌پزشکی مطالعه شده است. نانوذرات به دلیل اندازه و سایر خواص فیزیکوشیمیایی، ویژگی‌های خاص و عملکرد بهتری دارند. نانوفناوری زمینه امیدوارکننده‌ای است که می‌تواند چالش‌های ترکیب‌های فنولی را برطرف سازد و منجر به بهبود فراهمی‌زیستی و دارورسانی هدفمند و رهاسازی پایدار آنها شود درحالی‌که دوز داروی موردنیاز را نیز کاهش می‌دهد. این مقاله با هدف ارائه یک طبقه‌بندی شیمیایی جامع و تشریح متابولیسم و زیست‌دسترسی ترکیبات فنولی در بدن تدوین گردیده است. افزون بر آن، مروری مختصر بر سامانه‌های نانوحامل برای این ترکیبات ارائه شده و به روش‌های افزایش پتانسیل آنها در کاربردهای غذایی و زیست‌پزشکی پرداخته می‌شود.

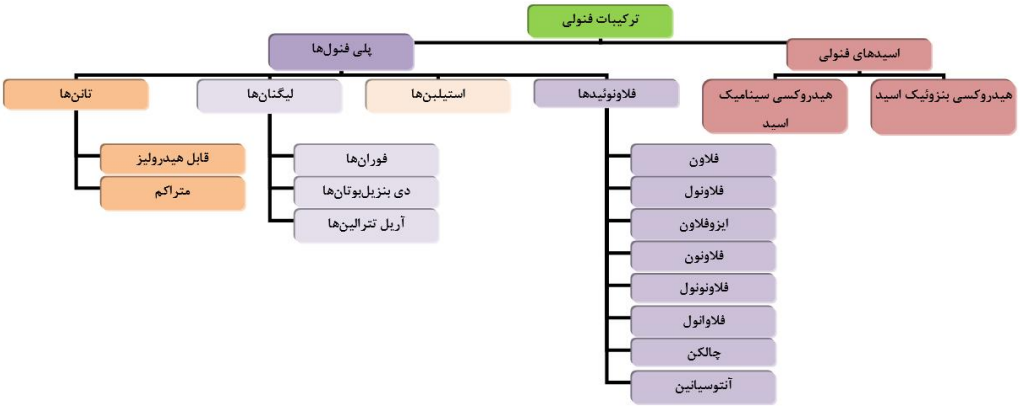
واژه‌های کلیدی: ترکیب‌های فنولی، نانوذرات، کاربرد زیست‌پزشکی.

1- مقدمه

ارتباط بین رژیم غذایی، سلامتی و ترکیب‌های زیست فعال موجود در مواد غذایی در سال‌های پیشین بسیار توجه شده است. به‌این‌ترتیب مصرف‌کنندگان به‌طور فزاینده‌ای به محصولات غذایی علاقه‌مند می‌شوند که علاوه بر برآورده‌کردن نیازهای غذایی، عملکرد فیزیکی و به‌زیستی را نیز بهبود می‌بخشد و خطر ابتلا به بیماری‌ها را کاهش می دهد [1]. گیاهان می‌توانند مواد مغذی ضروری و

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

غیرضروری را برای بدن انسان فراهم کنند و نقش مهمی در سلامت انسان داشته باشند. مطالعه بر متابولیت‌های ثانویه گیاهی در سال‌های پیشین افزایش پیدا کرده است و به این ترکیب‌ها به‌طور جدی به دلیل ظرفیت آنها برای بهبود سلامت انسان توجه شده است. این فیتوکمیکال‌ها نقش مهمی در سازگاری گیاهان با محیط خود دارند و منبع مهمی از داروهای فعال هستند [2]. ترکیب‌های فنولی متابولیت‌های ثانویه هستند که به‌طور طبیعی از متابولیسم ثانویه گیاه سنتز می‌شوند. این مولکول‌های گیاهی بیشتر برای دفاع در برابر اشعه ماورای بنفش یا تهاجم عوامل بیماری‌زا تولید می‌شوند. برخی از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که متابولیسم فنولی نه‌تنها یک سازوکار محافظتی در برابر تنش‌های زیستی و غیرزیستی است، بلکه بخشی از برنامه-های مولکولی است که به رشد و نمو طبیعی گیاه کمک می‌کند [3؛ 4]. این ترکیب‌ها به دلیل آثار بالقوه درمانی بر سلامت، فراوانی آنها در رژیم غذایی و نقش احتمالی آنها در پیشگیری از بیماری‌های مختلف ازجمله بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو توجه زیادی از جامعه علمی را به خود جلب کرده‌اند. آثار بیولوژیکی آنها به‌طور عمده به توانایی مهار گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، انتقال الکترون‌ها به رادیکال‌های آزاد و فعال‌کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مربوط شده که منجر به بهبود استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود که نشان‌دهنده آثار امیدوارکننده در پیشگیری از بیماری‌های مختلف مانند دیابت، سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، پوکی استخوان، بیماری‌های عصبی و غیره است [5]. بااین‌حال، خواص بیولوژیکی این ترکیب‌ها به عوامل بسیاری ازجمله غلظت آنها در مواد مصرفی، دسترسی زیستی پس از مصرف، برهم‌کنش آنها با مولکول‌های دیگر، درجه پلیمریزاسیون و سایر موارد بستگی دارد. ترکیب‌های فنولی علاوه‌بر خواص بیولوژیکی، پتانسیل زیادی برای استفاده در کاربردهای تجاری مرتبط با رنگدانه‌های خوراکی و رنگ‌ها ، بسته‌بندی مواد، محصولات آرایشی و بهداشتی، کودها، سورفکتانت-ها، منسوجات، لاستیک و غیره دارند. علاوه‌بر موارد ذکرشده از مزایای این ترکیب‌ها می‌توان به دردسترس‌بودن، ویژگی پاسخگویی و سمیت کم آنها اشاره کرد درحالی‌که مشکلات اصلی این ترکیب‌ها متابولیسم سریع و پایین‌بودن فراهمی‌زیستی آنهاست [6-10]. این ترکیب‌ها طیف وسیعی از ساختارهای پیچیده دارند. پایه اساسی در ترکیب‌های فنولی، حلقه فنولی است و به‌طور کلی این ترکیب‌ها به‌عنوان اسیدهای فنولی و الکل‌های فنولی دسته‌بندی می‌شوند. بسته به قدرت حلقه فنولی، این ترکیب‌ها را می‌توان در کلاس‌های بسیاری طبقه‌بندی کرد. ترکیب‌های فنولی به اسیدهای فنولی و پلی‌فنول‌ها (فلاونوئیدها، استیبلین‌ها، لیگنان‌ها و تانن‌ها) طبقه‌بندی می-شوند (شکل 1) [5].



شکل 1 طبقه‌بندی ترکیب‌های فنولی گیاهی

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

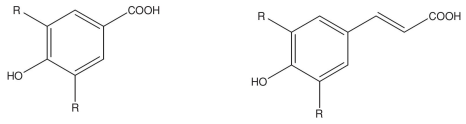
در مطالعه پیش‌رو، شیمی، منابع گیاهی، آثار بیولوژیکی و فراهمی‌زیستی ترکیب‌های فنولی گیاهی بررسی می شوند. در ادامه سیستم‌های نانو تحویل آنها برای بهبود پتانسیل در کاربردهای غذایی و زیست‌پزشکی ارائه می‌شوند.

2- شیمی و منابع گیاهی ترکیب‌های فنولی

ترکیب فنولی متنوع در گیاهان شناسایی شده است. چندین هزار مولکول با ساختار فنولی در گیاهان عالی وجود دارد و صدها مولکول در گیاهان خوراکی یافت می‌شوند. ترکیب‌های فنولی بسته به تعداد حلقه‌های آروماتیک (فنولی) و استخلاف‌هایی که به این حلقه‌ها متصلند، به گروه‌های مختلفی طبقه‌بندی می‌شوند. ترکیب‌های فنولی مشتق از گیاه می‌توانند به فرم گلیکوزید نیز باشند. در این حالت یک کربن حلقه آروماتیک از مسیر پیوند کوالانسی به قند (مونوساکارید، دی‌ساکارید یا الیگوساکارید) متصل می‌شود. ارتباط با سایر ترکیب‌ها مانند اسیدهای کربوکسیلیک، آمین‌ها، لیپیدها و پیوند با سایر فنول‌ها نیز رایج است [3؛ 11]. فنول‌های گیاهی به‌طور معمول در حلال‌های آلی قطبی محلول هستند مگر اینکه کاملاً استری، اتری و یا گلیکوزیله شوند. بیشتر گلیکوزیدهای فنولی محلول در آب هستند، اما آگلیکون‌های آنها به‌طور معمول حلالیت کمتری در آب دارند. به استثنای چند مورد، حلالیت در آب با افزایش تعداد گروه‌های هیدروکسیل موجود افزایش پیدا می‌کند. همه ترکیب‌های فنولی در ناحیه فرابنفش طیف جذب شدیدی دارند و آنهایی که رنگی هستند، جذب شدید در ناحیه مرئی نیز نشان می‌دهند [3]. ترکیب‌های فنولی براساس ساختار شیمیایی خود به اسیدهای فنولی (اسیدهای هیدروکسی بنزوئیک و اسیدهای هیدروکسی سینامیک) و پلی‌فنول‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. پلی‌فنول‌ها به فلاونوئیدها (فلاون‌ها، فلاونول‌ها و ایزوفلاون‌ها، فلاونون‌ها، فلاونونول‌ها فلاوانول‌ها، چالکن‌ها و آنتوسیانین ها)، استیلبن‌ها، لیگنان‌ها (فوران‌ها، دی‌بنزیل-بوتان‌ها، آریل تترالین‌ها و ...)، تانن‌ها (تانن‌های قابل هیدرولیز و تانن‌های متراکم) طبقه‌بندی می‌شوند [12].

اسیدهای فنولی: مطالعه‌ها نشان می‌دهد که اسیدهای فنولی به‌طور گسترده در سراسر قلمرو گیاهی وجود دارند. ترکیب‌های فنولی طعم، بو و خواص بینظیری به سبزیجات و میوه‌ها می‌بخشند. بنابراین افزایش محتوای فنولی در این گیاهان می‌تواند کیفیت آنها را افزایش دهد. اسیدهای فنولی به‌طور عمده مشتقات اسید بنزوئیک و سینامیک اسید هستند. اگرچه تعداد و مکان گروه‌های هیدروکسیل در حلقه‌های آروماتیک این اسیدها باید در نظر گرفته شود، اما دو اسکلت اصلی اسیدهای فنولی هیدروکسی سینامیک و هیدروکسی بنزوئیک است (شکل 2). حلقه اروماتیک موجود در اسیدهای هیدروکسی سینامیک یک زنجیره جانبی سه کربنی دارد. متداول‌ترین مشتقات اسید هیدروکسی سینامیک، اسیدهای p-کوماریک، کافئیک و فرولیک محسوب می‌شوند که اغلب به صورت استرهای ساده همراه با اسید کوئینیک یا گلوکز در گیاهان یافت می‌شوند. احتمالاً آشناترین آنها اسید کلروژنیک است. برخلاف این ترکیب‌ها، مشتقات هیدروکسی بنزوئیک‌اسید به‌طور عمده به شکل گلوکوزید در گیاهان وجود دارند. رایج‌ترین فرم آنها اسیدهای p-هیدروکسی بنزوئیک، وانیلیک و پروتوکاتچوئیک به شمار می‌آیند [13؛ 14]. اسیدهای فنولی در گیاهان دارویی و گیاهان خوراکی وجود دارند. هیدروکسی بنزوئیک‌اسیدها در گیاهان خوراکی کم‌اند، بجز برخی از میوه‌های قرمز و پیاز. منابع غذایی اصلی اسیدهای هیدروکسی سینامیک میوه‌هایی مانند سیب، گیلاس، هلو و مرکبات هستند [15؛ 16].

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]



شکل 2 ساختار شیمیایی اسیدهای فنولی

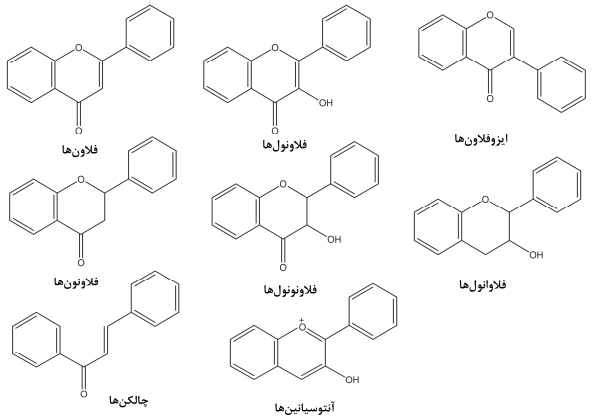
پلی‌فنول‌ها: از نظر شیمیایی، پلی‌فنول‌ها گروهی از ترکیب‌های طبیعی با ساختار فنولی هستند. از نظر شیمیایی، اصطلاح «نول‌ها» شامل حلقه آرن است که گروه هیدروکسیل دارد و براساس آن مفهوم، اصطلاح «پلی‌فنول» باید صرف‌نظر از تعداد هیدروکسی به ساختارهایی محدود شود که حداقل دو قسمت فنولی داشته باشند [9]. تعریف پلی‌فنول‌های گیاهی به‌طور سنتی براساس ویژگی‌های ساختاری و رسوب پروتئین بود [10]، اما این تعریف در سال‌های پیشین تغییر پیدا کرده است، به‌طوری‌که ویژگی‌های ساختاری و مسیرهای بیوسنتزی در نظر گرفته می‌شود [9]. این محصولات گیاهی قبل از اینکه پلی‌فنول نامیده شوند، به دلیل استفاده از عصاره‌های مختلف گیاهی حاوی آنها که در تبدیل پوست حیوانات به چرم استفاده می شوند، در سطح جهانی به‌عنوان تانن‌های گیاهی شناخته شدند. از آن‌جایی‌که این ترکیب‌ها در صنعت چرم بسیار موردنیاز بودند، از آغاز قرن بیستم به بعد تلاش‌های چشمگیری در جهت مطالعه شیمی عصاره‌های گیاهان چرم‌سازی[1] و درنتیجه تعیین ساختار ترکیب‌های پلی‌فنولی آنها انجام شد [3؛ 9]. پژوهش‌ها روی پلی‌فنول‌های گیاهی بعد از سال 1945 با کشف کروماتوگرافی کاغذی و روش‌های تحلیلی پیشرفته‌تر و بیشتر، امکان جداسازی اجزای بیشماری از این ترکیب‌ها را فراهم کرد. یک شیمیدان صنعتی، تئودور وایت[2]، اشاره کرد که اصطلاح «تانن» باید به‌طور دقیق به مواد پلی‌فنولی گیاهی اطلاق شود که جرم مولکولی بین 500 تا 3000 دالتون و تعداد کافی گروه‌های فنولی داشته باشند که قادر به تشکیل پیوند عرضی هیدروژنی با کلاژن باشند (عمل دباغی‌کردن). در سال‌های بعد دانشمندان زیادی تعریف پلی‌فنول را کامل کردند تا جایی که در سال 2011 کیدو[3] و همکاران با درنظرگرفتن تمام ملاحظه های شیمیایی، تعریف جدیدی از پلی‌فنول‌ها را به شرح زیر ارائه کردند: اصطلاح «پلی فنول» باید برای تعریف متابولیت‌های ثانویه گیاهی استفاده شود که بیش از یک حلقه فنول دارند و بدون هر گونه گروه عاملی مبتنی بر نیتروژن در ساختار پایه‌ای خود هستند و تنها از مسیر(های) فنیل پروپانوئید و یا پلی‌کتید مشتق از شیکمات سنتز می‌شوند [3].

فلاونوئیدها: براساس ساختار شیمیایی، فلاونوئیدها اسکلت 15 کربنی دارند. اسکلت آنها به‌وسیله دو حلقه بنزن و زنجیره‌ای از سه اتم کربن که حلقه هتروسیکلی را تشکیل می‌دهد، ساخته شده است. اسکلت اصلی فلاونوئیدها به کلاس‌های مهم فلاون‌ها، فلاونول‌ها، فلاونون‌ها، ایزوفلاون‌ها، فلاوانول‌ها، فلاوانونول‌ها، چالکن‌ها و آنتوسیانین‌ها طبقه‌بندی می‌شود. این ترکیب‌ها به‌طور معمول به دلیل خصوصیات ساختاری خود رنگ-های متفاوتی دارند، برای مثال آنتوسیانین‌ها اغلب آبی، قرمز یا بنفش هستند درحالی‌که فلاون‌ها و فلاونول‌ها زرد کم‌رنگ را نشان می‌دهند. فلاونوئیدهای دیگر ازجمله فلاونول‌ها، ایزوفلاون‌ها و فلاوانون‌ها بی‌رنگند. مهم‌ترین فلاونوئیدها، آگلیکون‌های کوئرستین، کامفرول، میریستین

1 Tanning plant
2 Theodor white
3 Quideau

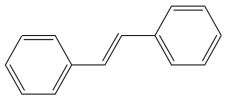
[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

و گلیکوزیدهای آنها هستند. این ترکیب‌ها به‌طور گسترده در پیاز، بلوبری، سیب، انگور سیاه، گوجه‌فرنگی و چای وجود دارند [12].



شکل 3 ساختار اسکلت فلاونوئیدها

استیلبن‌ها: استیلبن ها ترکیب‌های فنولی هستند که دو حلقه آروماتیک دارند و به‌وسیله یک پل‌اتانی به هم متصل شده‌اند (شکل 3). از نظر ساختاری حضور یک هسته 2،1-دی آریل اتن با هیدروکسیل های استخلاف‌شده روی حلقه های آروماتیک مشخص می شوند. آنها در گیاهان عالی وجود دارند و به شکل الیگومرها و به‌صورت مونومر و به‌صورت استیلبن‌های دیمری، تریمری و پلیمری یا به‌صورت گلیکوزیدها وجود دارند. ترکیب معروف ترانس رسوراترول، یک فیتوالکسین تولیدشده به‌وسیله گیاهان، عضوی از این خانواده شیمیایی است که در رژیم غذایی انسان به‌وفور دیده می‌شود (به‌ویژه پوست انگور قرمز) و اسکلت تری‌هیدروکسی استیلبن دارد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که استیلبن‌ها به‌عنوان فیتواستروژن برای محافظت در برابر تومورهای وابسته به هورمون می‌توانند عمل کنند [16]. محتوای استیلبن‌های به‌دست‌آمده از غذاها نسبت به فلاونوییدها و فنولیک‌اسیدها محدود است. برخی از گیاهان دارویی از جنس علف هفت بند (بندواش)[1] مانند فالوپیا جاپنیکا (فالوپیا ژاپنی)[2] حاوی محتوای بالایی از استیلبن هستند، اما به‌عنوان منابع غذایی استفاده نمی‌شوند [12].



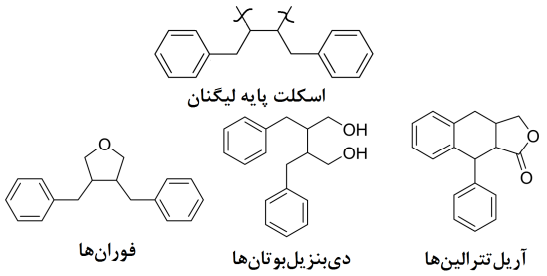
شکل 4 ساختار اسکلت استیلبن‌ها

لیگنان‌ها: لیگنان‌ها یک دسته غیرفلاونوئیدی از پلی‌فنول‌ها هستند که دو واحد پروپیل بنزن دارند (شکل 5). این ترکیب‌ها که به‌طور گسترده در طبیعت دیده می‌شوند و اغلب به چندین زیرگروه عمده ازجمله، فوران‌ها، دی‌بنزیل‌بوتان‌ها و آریل‌تترالین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. در گیاهان لیگنان‌ها از اسیدهای فنیل پروپانوئیک (اسیدهای کافئیک، سینامیک، کوماریک و فرولیک) از راه جفت‌شدن اکسایشی و سایر فرایندها سنتز می‌شوند. آنها به‌طور عمده در شکل‌های آزاد خود وجود دارند و فرم گلیکوزیدی آنها کم است. لیگنان‌ها در بیش از 60 خانواده گیاهان آوندی یافت می‌شوند و از قسمت‌های مختلف گیاه، ترشحات و رزین جدا شده‌اند. این ترکیب‌ها را می‌توان

1 Polygonum
2 Polygonum cuspidatum (Reynoutria Japonica)

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

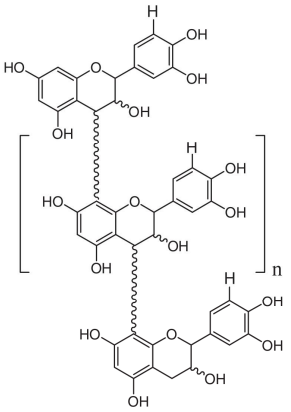
در حبوبات، دانه‌ها و روغن‌های گیاهی مشاهده کرد. بیشترین غلظت لیگنان‌های غذایی در دانه کتان به‌عنوان سکوایزولاتیسریزینول دی‌گلوکوزید دیده می‌شود [7؛ 13؛ 17].



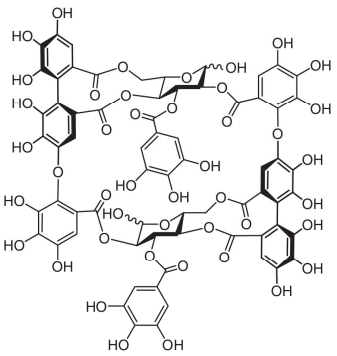
شکل 5 ساختار اسکلت لیگنان‌ها

تانن‌ها: ترکیب‌های فنولی در بسیاری از گیاهان به مولکول‌های بزرگ‌تری مانند تانن‌ها پلیمریزه می‌شوند [15]. تانن‌ها، محلول در آب و با وزن مولکولی بین 500 تا 30000 دالتون هستند که به دو گروه تانن‌های قابل هیدرولیز یا تانن‌های پیروگالول و تانن‌های متراکم یا پروآنتوسیانیدین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. این ترکیب‌های فنولی بیشتر همراه با آلکالوئیدها، پلی‌ساکاریدها و پروتئین‌ها یافت می‌شوند. تانن‌های قابل هیدرولیز می‌توانند با استفاده از تیمارهای اسیدی، قلیایی یا آنزیمی به مونومرهای سازندشان هیدرولیز شود. این تانن‌ها از استرهای اسید فنولی و یک پلی‌ال به‌طور معمول گلوکز تشکیل شده‌است که می‌تواند به گالوتانین‌ها و الاجی‌تانین ها طبقه‌بندی شوند. در گالوتانین‌ها، گلوکز به‌طور جزئی یا کامل با اسید گالیک استری می‌شود و الاجی‌تانین‌ها با هگزا هیدروکسی دی فنول مشخص می‌شوند که از پیوند بین واحدهای گالویل از راه اتم‌های کربن آروماتیک آنها تشکیل می‌شود. تانن‌های متراکم از نظر ساختاری پیچیده‌تر و در بین گیاهان بیشتر از تانن‌های قابل هیدرولیز وجود دارند. آنها به‌طور عمده الیگومرها و پلیمرهای فلاوان-3-دیول‌ها (مشتقات کاتچین یا اپیکاتچین) هستند که به‌عنوان پروآنتوسیانیدین نیز شناخته می‌شوند. برخی از پزشکان معتقدند که محصولات پلیمریزه‌شده فلاوان-4،3-دیول‌ها نیز به دسته تانن‌های متراکم به نام لوکوآنتوسیانیدین تعلق دارند [18]. گیاهان چوبی بیشتر از گیاهان علفی تمایل به سنتز تانن دارند، اما استثناهای زیادی وجود دارد [19].

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]



پروسیانیدین (تانن متراکم)



اونوتئین B (تانن قابل هیدرولیز)

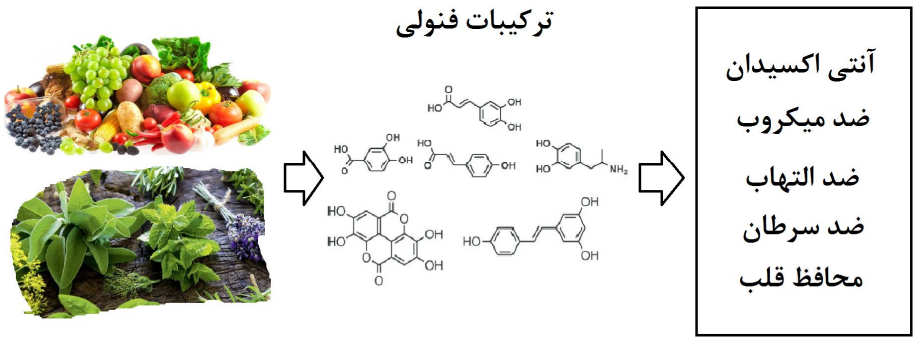
شکل 6 ساختار تانن‌های متراکم و قابل هیدرولیز

3- آثار محافظتی ترکیب‌های فنولی در برابر بیماری

ترکیب‌های فنولی تأثیر زیادی بر سلامتی و پیشگیری از بیماری‌ها دارند. این نکته قابل درک است که این فنول-های گیاهی به‌عنوان آنتی‌اکسیدان ممکن است از ترکیب‌های سلولی در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت کنند و خطر ابتلا به بیماری‌های دژنراتیو (بیماری‌های فرسایشی تخریبی) مختلف مرتبط با استرس اکسیداتیو را محدود کنند. مطالعه‌های تجربی، نقش ترکیب‌های فنولی را در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، پوکی استخوان، دیابت و بیماری دژنراتیو عصبی بیان می‌کند. تعداد مطالعه‌های انسانی که آثار محافظتی فنول‌های گیاهی را بررسی می‌کنند، در دهه گذشته به‌سرعت افزایش پیدا کرده و آگاهی علمی در حال افزایش است . اثرات محافظتی پلی‌فنول‌ها بیشتر به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی آنها است [21]. از سوی دیگر، ترکیب‌های فنلی همچنین آثار بیولوژیکی دیگری مرتبط با ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خود مانند فعالیت‌های ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد سرطانی و محافظت از قلب دارند (شکل 7) [22]. این ترکیب‌های فیتوشیمیایی به‌عنوان عوامل درمانی بالقوه در برابر چندین بیماری دژنراتیو مزمن توجه بیشتری را به خود جلب می‌کنند. بااین‌حال، یافته تجربی بسیار دیگری، سازوکارهای بالقوه مختلفی را برای عمل پلی‌فنول‌ها در پیشگیری از بیماری در حیوانات آزمایشگاهی مستقل از فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی آنها نشان می‌دهند. علاوه‌بر این، آثار پرواکسیدانی پلی‌فنول‌ها نیز شرح داده شده است. اثر پرواکسیدانی ترکیب‌های فنولی آثار متضادی بر فرایندهای فیزیولوژیکی سلولی دارد: ترکیب‌های فنولی به‌عنوان آنتی‌اکسیدان بقای سلول را بهبود می‌بخشند. ترکیب‌های فنولی به‌عنوان پرو اکسیدان ممکن است آپوپتوز را القا کنند و تکثیر سلولی را مسدود کنند [21].

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]



شکل 7 مروری بر آثار بیولوژیکی ترکیب‌های فنولی گیاهی

4- فراهمی‌زیستی ترکیب‌های فنولی و استفاده از نانوحامل‌ها

از آن‌جایی‌که ترکیب‌های فنولی در پیشگیری از بیماری‌های مختلف مؤثرند، آگاهی از دسترسی زیستی آنها مهم است. توجه به این نکته مهم است که پلی-فنول‌هایی که رایج‌ترین در رژیم غذایی انسان هستند، به‌طور لزوم فعال‌ترین آنها در بدن نیستند، چه به این دلیل که فعالیت ذاتی کمتری دارند یا به این دلیل که جذب ضعیفی در روده دارند، به‌شدت متابولیزه می‌شوند و یا به‌سرعت حذف می‌شوند. علاوه‌بر این، متابولیت هایی که در خون و اندام‌های هدف یافت می‌شوند و از فعالیت گوارشی یا کبدی ناشی می‌شوند، ممکن است از نظر فعالیت بیولوژیکی با مواد اولیه خود متفاوت باشند. بنابراین اگر بخواهیم آثار سلامتی آنها را درک کنیم، دانش در مورد فراهمی‌زیستی پلی‌فنول‌ها ضروری است. فراهمی‌زیستی ترکیب‌های فنولی نه‌تنها تحت تأثیر توانایی آنها در عبور از یک غشا است، بلکه تحت تأثیر حفظ یکپارچگی ساختاری قرار می‌گیرد. آگلیکون‌ها می‌توانند از روده کوچک جذب شوند. بااین‌حال، بیشتر ترکیب‌های فنولی در غذا به شکل استرها، گلیکوزیدها یا پلیمرهایی وجود دارند که به شکل اصلی خود قابل جذب نیستند. این مواد قبل از جذب باید به‌وسیله آنزیم‌های روده یا میکروفلور روده بزرگ هیدرولیز شوند. زمانی‌که فلور درگیر می‌شود، کارایی جذب اغلب کاهش پیدا می‌کند، زیرا فلور همچنین آگلیکون‌هایی را که آزاد کرده است، تجزیه می‌کند و اسیدهای آروماتیک ساده مختلفی را در این فرایند تولید می‌کند. در طول جذب، ترکیب‌های فنولی در روده کوچک و بعد در کبد مزدوج می‌شوند. این فرایند به‌طور عمده شامل متیل‌دارشدن، سولفات‌دارشدن و یا متصل‌شدن به اسید گلوکورونیک است. این یک فرایند سم‌زدایی متابولیک است که آثار سمی بالقوه را محدود می‌کند و با افزایش آب‌دوستی آنها، دفع صفراوی و ادراری آن را آسان می‌کند. این سازو کارها بسیار کارآمد محسوب می‌شوند و آگلیکون‌ها به‌طور معمول یا در خون وجود ندارند یا در غلظت‌های پایین پس از مصرف دوزهای تغذیه‌ای وجود دارند. این ترکیب‌ها در گردش، مشتقات مزدوج‌شده‌ای هستند که به‌طور گسترده به آلبومین متصل می‌شوند. ترکیب‌های فنولی می‌توانند به بافت‌ها نفوذ کنند، به‌ویژه بافت‌هایی که در آنها متابولیزه می‌شوند، اما توانایی آنا برای تجمع در بافت‌های هدف خاص باید بیشتر بررسی شود. ترکیب‌های فنولی و مشتقات آنها به‌طور عمده از راه ادرار و صفرا دفع می-شوند. این ترکیب‌ها از راه مجاری صفراوی به دوازدهه ترشح می‌شوند، جایی‌که تحت تأثیر آنزیم‌های باکتریایی به‌ویژه بتا-گلوکورونیداز در بخش‌های انتهایی روده قرار می‌گیرند و پس از آن ممکن است دوباره جذب شوند.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

این چرخه روده کبدی ممکن است منجر به حضور طولانی‌تر ترکیب‌های فنولی در بدن شود [8؛ 30]. فنول‌های گیاهی در محیط سلولی بسیار ناپایدارتر از حلال‌های آلی یا آب هستند که نشان می‌دهد حضور آنها در بدن انسان بسیار تجزیه‌پذیر است و منجر به فراهمی‌زیستی بسیار کم آنها می‌شود [30]. به عبارت دیگر، به دلیل نرخ جذب پایین، حلالیت کم در آب و افزایش ناپایداری برخی از این ترکیب‌ها در محیط‌های قلیایی و اسیدی، فراهمی‌زیستی این ترکیب‌ها به‌عنوان اجزای بالقوه ارتقای سلامت محدود است و کاهش چشمگیری در فعالیت بیولوژیکی دارد [20؛ 25]. فراهمی‌زیستی کم ترکیب‌های فنولی چالش بزرگی در اثربخشی درمانی آنها است.

راهبردهای گوناگونی برای افزایش پایداری شیمیایی و فراهمی‌زیستی این ترکیب‌ها استفاده شده است. این رویکردها به‌طور معمول متکی به افزودن مواد افزودنی شیمیایی مانند عوامل کاهنده برای حفظ ساختار، استفاده از عوامل حل‌کننده برای افزایش حلالیت، افزایش عوامل برهم‌کنش‌کننده و یا بازدارنده های آنزیمی برای گریز از تبدیل زیستی در فرایند هضم، استفاده از پلیمرها مانند پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و یا پروتئین‌ها برای مزدوج‌شدن با ترکیب‌های فنولی برای افزایش پایداری و بهبود حلالیت در آب می‌باشد [25؛ 26]. همچنین به‌تازگی نانوفناوری ثابت کرده است که راهبرد استفاده از نانوحامل‌ها زمینه امیدوارکننده‌ای است که می‌تواند این چالش‌ها را با بهبود فراهمی‌زیستی برطرف کند. از طرف دیگر این راهبرد جدید برای بهبود تحویل، توزیع و زیست‌فعالی ترکیب‌های فنولی مفید است. استفاده از نانوفناوری آثار مفید ترکیب‌های فنولی را در درمان بیماری‌ها داخل بدن از راه سازوکارهای مختلف تقویت می‌کند. تغییراتی که در سامانه‌های نانودارورسانی مشاهده می‌شود، به دلیل نقش مهمی که در پیشرفت فناوری دارورسانی بازی می‌کنند و این واقعیت که آنها برای اعمال بیولوژیکی متمایز طراحی شده‌اند، قابل توجه است [25]. نانوترکیب‌های فنولی به دلیل پایداری فیزیولوژیکی، زیست تخریب‌پذیری و ایمنی‌زیستی رضایت‌بخش و عملکردهای بسیار به‌طور گسترده در زمینه‌های مختلف زیست‌پزشکی و غذایی استفاده شده‌اند. در میان کاربردهای مختلف نانو پلی‌فنول-ها، مطالعات در زمینه کاربرد زیست‌پزشکی مهم‌ترین و گسترده‌ترین مورد است. با توجه به عملکردها و خواص متنوع، شکل‌های بسیار و زیست‌سازگاری عالی نانوذرات حاوی ترکیب‌های فنولی گیاهی، کاربردهای مختلف زیست‌پزشکی از تصویربرداری زیستی گرفته تا تشخیص و درمان سرطان گزارش شده است. علاوه‌بر این، ترکیب‌های گیاهی می‌توانند با تعداد زیادی مولکول و یا یون تعامل داشته باشند که برای تولید نانوذرات ترکیبی متنوع حاوی پلی‌فنول با عملکردهای جامع و غیرقابل جایگزین در کاربردهای زیست‌پزشکی مفید باشند [27]. جدا از فعالیت‌های بیولوژیکی، ترکیب‌های فنولی گیاهی پتانسیل‌های کاربردی بسیار زیادی در تغذیه، فراوری مواد غذایی و بسته‌بندی دارند. بااین‌حال، کاربردهای آنها به دلیل فراهمی‌زیستی کم، نرخ جذب پایین در داخل بدن و پایداری کم محدود شده است. عیوب عملکردی ترکیب‌های فنولی که براساس راهبردهای نانو (ازجمله استفاده از نانوذرات، نانوامولسیون‌ها، نانولیپیدها و غیره) توسعه پیدا کرده‌اند، با بهبود انتقال، آزادسازی و جذب مؤثر آنها در بدن انسان برطرف می‌شود [23]. این نانوترکیب‌ها را می‌توان در فراوری مواد غذایی برای بهبود ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مانند تثبیت بافت، طعم و رنگ غذا یا خواص عملکردی مانند فعالیت آنتی‌اکسیدانی یا ضد میکروبی استفاده کرد [31].

5- نانوفرمولاسیون ترکیب‌های فنولی و کاربرد آن

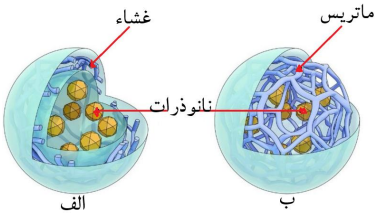
بررسی ساخت و استفاده از نانومواد حاوی ترکیب‌های فنولی از اولین استفاده آنها به‌عنوان مواد پوششی در سال

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

2007 میلادی تاکنون که در صنایع مختلف نظیر پزشکی و غذایی بررسی می شوند، به‌سرعت رو به افزایش است [27]. نانومواد به‌طور معمول به‌صورت قطری در محدوده 1-100 نانومتر تعریف می‌شوند. بااین‌حال، در اصل، این مواد طول 1-1000 نانومتر حداقل در یک بعد دارند. بسته به مواد تشکیل‌دهنده، نانومواد را می‌توان به‌طور عمده به نانومواد آلی و نانومواد معدنی و نانومواد ترکیبی آلی-معدنی طبقه‌بندی کرد [27؛ 28].

نانومواد آلی: اغلب پلیمرهای تشکیل‌دهنده نانومواد (شامل یک پلیمر طبیعی و یا سنتزی آلی) می‌توانند به‌عنوان حامل برای محصورکردن عوامل زیست‌فعال به‌منظور بهبود پایداری و کارایی آنها به کار روند. کپسوله‌کردن یک فناوری به‌سرعت در حال گسترش با کاربردهای بالقوه زیادی در زمینه‌هایی ازجمله صنایع دارویی و غذایی است. این فناوری فرایندی است که طی آن ذرات کوچکی از مواد هسته درون یک ماده دیواری بسته‌بندی می‌شوند تا کپسول‌ها را تشکیل دهند. روش کپسوله‌سازی برای محافظت از ترکیب‌های زیست‌فعال (پلی‌فنول‌ها، ریزمغذی‌ها، آنزیم‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و مواد مغذی) و در کاربرد نهایی برای محافظت از آنها در برابر محیط نامطلوب و همچنین برای رهاسازی کنترل‌شده در مکان‌های موردنظر استفاده شد. به‌طور کلی پلیمرها، لیپیدها و سورفکتانت‌ها برای تولید حامل‌های مناسب برای کاربردهای دارویی و غذایی به‌کار می‌روند. نانوکپسوله سازی برای توسعه فناوری تحویل دارویی پایدار و طولانی، تسهیل حمل‌ونقل، به‌حداقل‌رساندن تجزیه در مایعات بیولوژیکی، کاهش سمیت و بهبود خواص ترکیب‌های زیست‌فعال استفاده می‌شود [28؛ 32]. از طرف دیگر نانوکپسوله‌کردن به یک رویکرد مهم برای حفظ خواص اجزای فعال مواد غذایی در طول فراوری و مصرف مواد غذایی تبدیل شده است [31].

نانوکپسول و نانوکره، نانوذرات کلوئیدی با قطرهای 10 تا 1000 نانومتر هستند. نانوکپسول ها سامانه‌های وزیکولی هستند که در آن ترکیب زیست‌فعالی به شکل جامد، مایع یا گاز، به‌عنوان هسته در داخل یک ماده ثانویه به نام پوسته قرار می‌گیرد. در یک فناوری مشابه نانوکره‌ها می‌تواند تشکیل شوند به‌طوری‌که ترکیب زیست فعال به‌طور یکنواخت در یک ماتریکس پراکنده می‌شود. از نانوکپسول‌ها یا نانوکره‌ها می‌توان به‌عنوان حامل برای ترکیب‌های زیست‌فعال آب‌دوست یا چربی‌دوست استفاده کرد [28].



شکل 8 نمایشی از ساختار

الف- نانوکپسول؛ ب- نانوکره

کورکومین یک پلی‌فنول است که در ریزوم گیاه زردچوبه وجود دارد، در سال 2021 میلادی فعالیت ضد سرطانی کورکومین آزاد و کورکومین نانوکپسوله‌شده با پلی‌لاکتید-گلیکولید- پلی‌اکریلیک اسید (PLGA-co-PAA) بر رده‌های سلولی سرطانی پانکراس (PANC-1) گزارش شد. این مطالعه نشان داد که کورکومین آزاد و

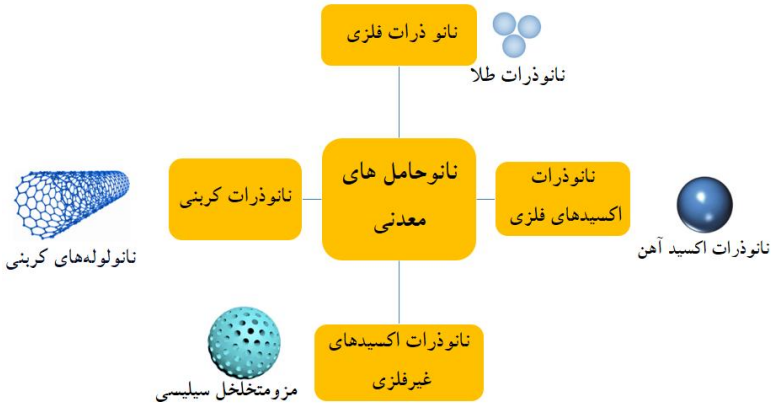
[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

محصورشده با نانو به‌طور چشمگیری باعث افزایش نرخ آپوپتوز و کاهش زنده‌ماندن، مهاجرت و تشکیل کلنی در رده سلولی PANC-1 شدند. کورکومین نانوکپسوله‌شده اثر آپوپتوز و ضد تکثیر بالاتری نسبت به کورکوین آزاد دارد [29]. نانوکپسول‌های لیپیدی (LNC) می‌توانند به‌عنوان حامل فلاونوئید استفاده شوند. کوئرستین یکی از بیوفلاونوئیدهایی است که در مواد غذایی ازجمله سبزیجات، آجیل، انواع توت‌ها، حبوبات، چای سبز، پیاز و مرکبات وجود دارد. این ترکیب پلی‌فنولی خواص دارویی متنوعی مانند اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدتکثیر دارد. آثار ضد سرطانی کوئرستین بر انواع سلول‌های سرطانی در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی بررسی شده است. این مطالعه‌ها گزارش کردند که کورستین برای سلول‌های سرطانی سمی است و به سلول‌های سالم آسیب نمی‌رساند [34]. کپسوله‌کردن کوئرستین در LNC حلالیت و پایداری آن را افزایش می‌دهد. این پیشرفت‌ها ممکن است امید جدیدی را برای تحویل کارآمد این داروهای فعال در زمینه‌های مختلف درمانی ایجاد کند [33]. رنجان[1] و همکاران [35] و سیلوا[2] و همکاران [36] نشان دادند که علاوه‌بر استفاده از کورکومین نانوکپسوله‌شده برای بهبود رنگ، نانوکپسوله‌کردن باز هم منجر به فراهمی‌زیستی بهتر شده و پایداری کورکومین را افزایش می دهد. نانوفناوری نقش مهمی در پژوهش و نوآوری در فناوری بسته‌بندی مانند بسته‌بندی هوشمند و فعال دارد. ادغام نانوذرات پلی‌فنول در مواد بسته‌بندی باعث ارتقای جلوگیری از انتقال گاز، آب و عطر، بهبود خواص مکانیکی یا اکسیژن‌زدایی می‌شود، درنتیجه کیفیت غذا را افزایش می‌دهد و ماندگاری آن را طولانی‌تر می‌کند. همچنین این نانومواد با انتشار آهسته و کنترل‌شده پلی‌فنول‌ها که خواص ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی دارند، ماندگاری طولانی‌مدت محصولات غذایی را فراهم می‌کنند [38]، برای مثال همایونی و همکاران در سال 2017 از نانوحامل نشاسته و نشاسته ژلاتینه‌شده برای نانوکپسوله‌کردن کارواکرول به‌عنوان فیلم‌های زیست‌فعال استفاده کردند. کارواکرول انعطاف‌پذیری، حلالیت، نفوذپذیری بخار آب، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی فیلم‌های بسته‌بندی را افزایش داد [37].

نانومواد معدنی: نانومواد معدنی (شکل 9) مانند نانوذرات فلزی و اکسیدهای فلزی و غیر فلزی و ... می‌توانند به‌عنوان حامل برای ترکیب‌های زیست‌فعال در زمینه‌هایی مانند پزشکی، آرایشی، کشاورزی، غذایی و بسته‌بندی استفاده شوند. به دلیل عملکرد خوب نانوذرات معدنی ازجمله پایداری بالا، سازگاری با سایر ترکیب‌ها (برای مثال پلیمرهای سنتزی) و آماده‌سازی و اصلاح آسان آنها، پژوهش‌هایی روی آنها انجام شده است [39].

1Shivendu Ranjan
2 Helder Daniel Silva

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]



شکل 9 نمایشی از ساختارهای نانوحامل‌های معدنی

پلی‌فنول‌ها برای پوشش و تثبیت نانوذرات فلزی و اکسید فلزی استفاده شده است [40]. گالیک‌اسید (GA) یک اسید فنولیک است که به‌طور گسترده در قلمرو گیاهی توزیع شده است و در آجیل، انگور و گیلاس فراوان است. این ترکیب خاصیت ضدمیکروبی و آنتی‌اکسیدانی دارد . در سال 2019 میلادی دومینگز[1] و همکاران نانوذرات گالیک‌اسید- سیلیکا را سنتز کردند و فعالیت ضد میکروبی آن را بر لارو پانی باسیلوس و سمیت آن را بر زنبور عسل بررسی کردند. این پژوهش نشان داد که مصرف خوراکی نانوذرات سیلیس و هیبریدشده با گالیک‌اسید به‌طور عملی برای زنبورها بی‌ضرر است و خاصیت ضدباکتریایی دارد [41]. در مطالعه دیگر، نانوذرات طلا با استفاده از یک رویکرد ساده و کارآمد تولید شدند و هسپریدین روی آن‌ها قرار گرفت. مرکبات مانند پرتقال، لیمو، نارنگی و لیموترش منبعی غنی از ویتامین‌ها، آلکالوئیدها و فلاونوئیدها هستند. گزارش شده است که این فیتوکمیکال‌ها طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی دارند. در میان بیوفلاونوئیدهای مرکبات، هسپریدین یک گلیکوزید فلاونوئیدی است که فعالیت‌های بیولوژیکی مانند محافظ عصبی، محافظ قلبی، ضد حساسیت، ضد میکروبی، ضد ویروسی و غیره دارد.

از سوی دیگر ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانوذرات طلا (AuNPs) همراه با قابلیت های بسیار آنها، کاربردهای گسترده خود را در حوزه نانوبیوفناوری به ویژه به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی افزایش داد، زیرا این نانوذرات زیست‌سازگارند و با توجه سطح خود منجر به بارگیری غلظت بیشتر دارو می‌شوند. این نانوذرات فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و همچنین آثار محافظتی در برابر آسیب DNA ناشی از H_2O_2 را نشان دادند. یافته‌های این پژوهش نشان داد که نانوذرات طلا - هسپریدین سازگار با سلول‌ها بوده و سمیت چشمگیر یا واکنش‌های رفتاری نامطلوب در موش‌ها ایجاد نمی‌کند که نشان از ایمنی آن در کاربردهای زیست پزشکی است. علاوه‌بر این، مطالعه حاضر تأکید می‌کند که این نانوذرات سمیت سلولی قوی و افزایش آپوپتوز در سلول‌های سرطان سینه انسان دارد [42]. علاوه‌بر این، پلی‌فنول‌های گیاهی به‌عنوان عوامل کاهش‌دهنده و تثبیت‌کننده برای سنتز سبز نانوذرات فلزی و اکسید فلزی استفاده می‌شوند. تاخوردگی نادرست پروتئین و فیبریلاسیون متعاقب آن نشان دهنده شروع شرایط مختلف بیماری‌های زوال‌آفرین است. باسو 2 و همکاران در سال 2020 میلادی نانوذرات طلا با پوشش پلی‌فنول‌های مختلف نظیر سیلیمارین، کورستین و اسید

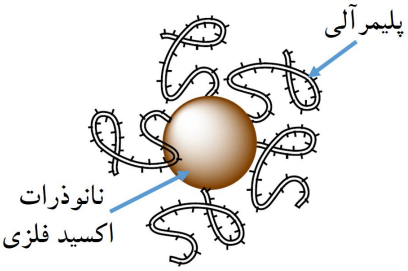
1 Enzo Domínguez

2Aalok Basu

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

گالیک سنتز کردند و اثر این نانوذرات بر میزان فیبریلاسیون آلبومین سرم انسانی بررسی قرار شد. سیلیمارین فلاونوئید پلی‌فنولی استخراج‌شده از دانه‌ها و میوه‌های گیاه خارمریم، مخلوطی از سه فلاولینان شامل سیلیبین، سیلیدیانین و سیلی کریستین است. این گروه از فلاونوئیدها فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتی، ضد التهابی و ضد سرطانی دارند. یافته‌ها نشان داد که تولید رادیکال‌های آزاد در محیط آبی و در حضور نانوذرات طلای پوشیده‌شده با پلی فنول کاهش پیدا کرده و درنتیجه تاکردن اشتباه پروتئین را محدود می‌کند [43].

نانومواد ترکیبی آلی- معدنی: نانومواد ترکیبی آلی-معدنی از حداقل دو ترکیب مختلف برای تشکیل شبکه‌های داخلی و خارجی تشکیل شده‌اند (شکل 10). این حامل‌ها به دلیل رهاسازی برنامه‌ریزی‌شده، زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و قابلیت بارگذاری بالاتر، تحویل ایمن، هدفمند و مؤثر برای درمان بیماری‌ها توجه بیشتری می‌شود. از سوی دیگر، از عوامل آلی بر سطح نانوحامل‌های معدنی برای به‌حداکثررساندن افزایش پایداری شیمیایی و همچنین کاهش سمیت آنها نیز استفاده می‌شود [45].



شکل 10 نمایشی از ساختارهای نانوحامل‌های آلی-معدنی

نانولوله‌های کربنی تک‌جداره (SWCNTs) یک دسته مهم از نانومواد سنتزی با خواص فیزیکی و شیمیایی منحصربه‌فرد به شمار می‌آیند که کاربردهای بالقوه‌ای در نانوپزشکی به‌خصوص تهیه سامانه‌های دارورسانی دارند. تحویل کورکومین با استفاده از SWCNTهای عامل‌دارشده به‌وسیله فسفاتیدیل کولین و پلی‌وینیل پیرولیدون در پژوهشی در سال 2014 انجام شد. نانوحامل سنتزشده SWCNT-Cur نه‌تنها حلالیت کورکومین را در محیط‌های آبی افزایش داد، بلکه کورکومین را از تخریب محافظت کرد. همچنین این ترکیب در برابر سلول‌های سرطان پروستات انسان (PC-3)، فعالیت ضد توموری کورکومین را افزایش داد. علاوه‌بر این، درمان حرارتی به‌واسطه حضور نانولوله‌های کربنی توانایی SWCNT-Cur را برای کاهش رشد سلول های تومور بهبود بخشید [46].

نانولوله‌های هالویزیت (HNTs)، نانولوله‌های خاک رس معدنی طبیعی به‌تازگی توجه زیادی را در کاربردهای زیست پزشکی به خود جلب کرده‌اند.HNTها ساختار لوله‌ای منحصربه‌فردی در مقیاس نانو دارند و پتانسیل خوبی به‌عنوان حامل‌های جدید برای داروهای مختلف نشان داده‌اند. پوشش‌دهی این نانولوله‌ها با یک پوسته پلیمری آب‌دوست می‌تواند به‌طور چشمگیری سمیت آنها را کاهش دهد و پایداری کلوئیدی‌شان را در طول گردش خون فراهم کند. در یک پژوهش، HNTهای پیوندی با کیتوزان (HNTs-g-CS) سنتز شد و پتانسیل آنها را به‌عنوان نانو حامل کورکومین برای تهیه یک داروی ضد سرطانی بررسی کرد. نتایج نشان داد HNTها نانوحامل

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

های مناسبی برای داروی ضد سرطان کورکومین به شمار می‌آیند. در این پژوهش HNTs-g-CS سازگاری و ثبات بیشتری نسبت به HNTs نشان دادند. همچنین HNTs-g-CS بارگذاری‌شده با کورکومین، سمیت خاصی را نسبت به سلول‌های سرطانی به‌ویژه برای سلول سرطانی مثانه انسان EJ نشان دادند. HNTs-g-CS می‌تواند به‌وسیله سلول‌های سرطانی جذب و منجر به افزایش آپوپتوز در سلول‌های EJ شود. همچنین نتایج نشان داد محتوای ROS که به‌وسیله HNTs-g-CS/Cur ایجاد می‌شود بیشتر از کورکومین آزاد است. بنابراین HNTs-g-CS می تواند یک نانوحامل بالقوه برای کورکومین برای دستیابی به اثربخشی ضد سرطانی پیشرفته باشد [47].

به‌تازگی نانوذرات مغناطیسی به‌ویژه نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن برای تشخیص و درمان سرطان توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند. این ترکیب‌ها ویژگی‌های مفید بسیاری مانند تولید ساده، جداسازی آسان، زیست‌سازگاری، سمیت کم و قابلیت هدف گیری دارند. اصلاح سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با مولکول‌های پلیمری می‌تواند زیست‌سازگاری و پایداری کلوئیدی آنها را افزایش دهد. گروه پژوهشی ما در سال‌های گذشته، نانوذرات مغناطیسی مختلف اکسید آهن مزدوج‌شده با کیتوزان را طراحی و سنتز کرده و به‌عنوان حامل برای پلی‌فنول‌های مختلف نظیر سیلیمارین، هسپریدین و کوئرسیتین به‌کار برده است [34، 44، 48]. پژوهش ما نشان داد که خواص آنتی‌اکسیدانی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن مزدوج‌شده با کیتوزان در حضور سیلیمارین افزایش پیدا می‌کند. همچنین، سمیت سلولی نانوسیلیمارین سنتزشده روی رده‌های سلولی سرطان سینه (MCF-7) بررسی شد و نشان داد که ترکیب سنتزشده خاصیت ضد سرطانی بسیار امیدوارکننده‌ای دارد [44]. پژوهش انجام‌شده به‌وسیله تیم پژوهشی ما نشان داد که خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطانی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن مزدوج‌شده با کیتوزان در حضور هسپریدین و کوئرستین نیز افزایش پیدا می‌کند [34، 48].

6- چالش‌ها و آینده

نانوتکنولوژی یک رویکرد مناسب برای توسعه پایداری و افزایش فراهمی‌زیستی است. اگرچه این فناوری می‌تواند فراهمی‌زیستی پلی‌فنول‌ها را بدون ازبین‌بردن خواص بیولوژیکی آنها بهبود بخشد، هنوز چالش‌هایی در راهبرد-های نانو پلی‌فنول وجود دارد، ازجمله اینکه بیشتر نتایج پژوهش‌های فعلی در مورد بهبود پایداری و فراهمی‌زیستی پلی‌فنول‌ها به‌وسیله نانوحامل ها به‌طور عمده از راه آزمایش های محیطی شبیه سازی‌شده در شرایط آزمایشگاهی یا آزمایش‌های سلولی آزمایشگاهی به دست می آیند. لازم به ذکر است که محیط فیزیولوژیکی بدن انسان نسبت به این محیط‌های شبیه‌سازی‌شده در شرایط آزمایشگاهی پیچیده تر است. بنابراین، پژوهش‌های آینده باید بر حیوانات یا آزمایش‌های بالینی طراحی شود تا قابلیت اطمینان نتایج توصیف‌شده را تأیید کند. همچنین برای اطمینان از توسعه بدون اشکال این آزمایش ها، ایمنی نانوحامل های پلی‌فنول باید تضمین شود. در حال حاضر برخی از نانوحامل‌های رایج پلی‌فنول مانند نانوذرات فلزی سمیت کمی دارند. بااین‌حال، سمیت فیزیولوژیکی نانوحامل پلی‌فنول‌ها به‌طور قطعی تعیین نشده است. از یک طرف، این نانوحامل ها به دلیل اندازه کوچک، نسبت سطح به حجم بالا، و شیمی سطح اصلاح شده، ممکن است سمی باشند که منجر به ویژگی های عملکردی و بیولوژیکی کاملاً متفاوت آنها با ویژگی های نشان‌داده‌شده به‌وسیله ذرات بزرگ‌تر از یک ماده می شود. از سوی دیگر، دوز این نانوحامل‌های پلی‌فنول نیز بر سمیت آنها تأثیر می‌گذارد و دوزهای بالای نانوحامل‌ها ممکن است سمیت بالاتری داشته باشند. بنابراین، مطالعات آینده باید به سمیت نانوحامل های پلی-

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

فنول‌ها برای اطمینان از توسعه نانوحامل های ایمن و غیر سمی توجه کند [23]. یکی دیگر از جنبه‌های چالش برانگیز برای پژوهش‌های نانودارورسانی پلی‌فنول‌ها، افزایش تولید چنین فرمولاسیون‌هایی در سطح صنعتی بوده است. این موضوع مهم باید در گام‌های آینده بیشتر توجه شود که برای تنظیم دقیق فرمول‌سازی نانوپلی‌فنول-های کنونی در تولید صنعتی، کار زیادی لازم است [24].

7- نتیجه‌گیری

پلی‌فنول‌ها ازجمله قوی‌ترین ترکیب‌های فعال هستند که به‌وسیله گیاهان و موجودات دریایی سنتز می‌شوند و فعالیت‌های بیولوژیکی و ارزش‌های دارویی مختلف دارند. بااین‌حال، کاربردهایشان به دلیل ناپایداری، حلالیت محدود آنها و فراهمی‌زیستی ضعیفشان محدود شده است. رفع این محدودیت‌ها منجر می‌شود تا این ترکیب‌ها قادر به پاسخگویی به تقاضاهای رو به رشد در سلامت و تغذیه انسان باشند. در این بررسی، نتایج مطالعه‌های اخیر در زمینه نانوحامل‌های پلی‌فنولی برای بهبود کاربردهای زیست‌پزشکی و تغذیه‌ای مورد مطالعه قرار گرفت. پژوهش‌های گزارش‌شده مختلف نشان داد که استفاده از نانوحامل‌های مختلف معدنی، آلی و یا هیبرید آنها، محافظت چشمگیری در برابر شرایط شدید مانند اکسیداسیون و تخریب حرارتی ایجاد کرده و درنتیجه به افزایش ماندگاری پلی‌فنول‌ها کمک می‌کند. علاوه‌بر این، نانوذرات قادر به کنترل رهاسازی، تغییر خواص فیزیکی ماده اولیه و بهبود فراهمی‌زیستی ترکیب پلی‌فنولی نیز هستند. درمجموع، پژوهش‌های زیست‌پزشکی و غذایی نانوذرات حاوی پلی‌فنول به دلیل ساختارهای انعطاف‌پذیر، فرایند ساخت ساده و سمیت کم، آینده روشنی دارد.

منابع

[1] de Araújo F F, de Neri-Numa I A, Farias D, de P, Cunha G R M C da, Pastore G M. Wild Brazilian species of Eugenia genera (Myrtaceae) asaninnovation hotspot for food and pharmacological purposes. Food Research International; 121: 57-72, 2019.

[2] Rasouli H, Farzaei M H, Khodarahmi R. Polyphenols and their benefits: A review. International Journal of Food Properties; 20(sup2): 1700-1741, 2017.

[3] Belščak-Cvitanović A, Durgo K, Huđek A, Bačun-Družina V, Komes D. Overview of polyphenols and their properties. In Polyphenols: Properties, recovery, and applications Woodhead Publishing, pp: 3-44, 2018.

[4] Charlton A J, Baxter N J, Khan M L, Moir A J, Haslam E, Davies A P, Williamson M P. Polyphenol/peptide binding and precipitation. Journal of agricultural and food chemistry; 50(6): 1593-1601, 2002.

[5] Abbas M, Saeed F, Anjum F M, Afzaal M, Tufail T, Bashir M S, & et al. Natural polyphenols: An overview. International Journal of Food Properties; 20(8): 1689-1699, 2017.

[6] Iglesias-Carres L, Mas-Capdevila A, Bravo F I, Aragonès G, Arola-Arnal, Muguerza B. A comparative study on the bioavailability of phenolic compounds from organic and nonorganic red grapes. Food Chemistry; 299, 2019.

[7] Cunha W R, Silva M L A, Veneziani R C S, Ambrósio S R, Bastos J K. Lignans: Chemical and biological properties. Phytochemicals-A global perspective of their role in nutrition and health; 2012.

[8] Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability 1, 2. Am J Clin Nutr; 79(5): 727-47, 2004.

[9] Quideau S, Deffieux D, Douat Casassus C, Pouységu L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. Angewandte Chemie International Edition; 50(3): 586-621, 2011.

[10] Haslam E, Cai Y. Plant polyphenols (vegetable tannins): gallic acid metabolism. Natural product reports; 11: 41-66, 1994.

[11] Ho C-T, Lee CY, Huang M-T. Phenolic compounds in food and their effects on health, I:

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

[22] Cosme P, Rodríguez A B, Espino J, Garrido M. Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. Antioxidants; 9(12): 1263, 2020.

[23] Niu L, Li Z, Fan W, Zhong X, Peng M, Liu Z. Nano-Strategies for Enhancing the Bioavailability of Tea Polyphenols: Preparation, Applications, and Challenges. Foods; 11(3): 387, 2022.

[24] Zhang X, Parekh G, Guo B, Huang X, Dong Y, Han W, & et al . Polyphenol and self-assembly: metal polyphenol nanonetwork for drug delivery and pharmaceutical applications. Future Drug Discovery; 1(1): FDD7, 2019.

[25] Conte R, Calarco A, Napoletano A, Valentino A, Margarucci S, Di Cristo F, & et al. Polyphenols nanoencapsulation for therapeutic applications. J. Biomol. Res. Ther; 5(2), 2016.

[26] Zare M, Norouzi Sarkati M, Tashakkorian H, Partovi R, Rahaiee S. Dextran-immobilized curcumin: An efficient agent against food pathogens and cancer cells. Journal of Bioactive and Compatible Polymers; 34(4-5), 309-320, 2019.

[27] Guo Y, Sun Q, Wu F G, Dai Y, Chen X. Polyphenol-Containing Nanoparticles: Synthesis, Properties, and Therapeutic Delivery. Advanced Materials; 33(22): 2007356, 2021.

[28] Rambaran T F. Nanopolyphenols: A review of their encapsulation and anti-diabetic effects. SN Applied Sciences; 2(8): 1-26, 2020.

[29] Farhoudi M, Shadman B, Chavoshi R, Seyyedsani N, Aghaei E, Taheri E, & et al. Enhanced Anticancer Potency of Hydroxytyrosol and Curcumin by PLGA-PAA Nano-Encapsulation on PANC-1 Pancreatic Cancer Cell Line. Environ Toxicol; 36(6):1043-1051, 2021.

[30] Chen L, Cao H, Xiao J. Polyphenols: Absorption, bioavailability, and metabolomics. In Polyphenols: properties, recovery, and applications. Woodhead Publishing, pp: 45-67, 2018.

[31] Milinčić D D, Popović D A, LevićS M, Kostić A Ž, Tešić Ž L, Nedović V A, Pešić M B. Application of polyphenol-loaded nanoparticles in food industry. Nanomaterials; 9(11): 1629, 2019.

[32] Ezhilarasi P N, Karthik P, Chhanwal N, Anandharamakrishnan C. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. Food Bioproc. Tech; 6(3): 628-647, 2013.

analysis, occurrence, and chemistry. ACS Symposium Series 506. Washington, DC: American Chemical Society; 1992.

[12] Zhang L, Han Z, Granato D. Polyphenols in foods: Classification, methods of identification, and nutritional aspects in human health. Advances in Food and Nutrition Research; 98: 1-33, 2021.

[13] Singla R K, Dubey A K, Garg A, Sharma R K, Fiorino M, Ameen S M, & et al. Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. Journal of AOAC International ; 102(5): 1397-1400, 2019.

[14] Mattila P, Kumpulainen J. Determination of free and total phenolic acids in plant-derived foods by HPLC with diode-array detection. J. Agric. Food Chem; 50(13): 3660-3667, 2002.

[15] Ali G, Neda G. Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. Journal of medicinal plants research; 5(31): 6697-6703, 2011.

[16] Huang W Y, Cai Y Z, Zhang Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention. Nutr. cancer; 62(1): 1-20, 2009.

[17] Park J B. Flaxseed secoisolariciresinol diglucoside and visceral obesity, A closer look at its chemical properties, absorption, metabolism, bioavailability, and effects on visceral fat, lipid profile, systemic inflammation, and hypertension. Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity Book, 1st ed.; Watson, RR, Ed, pp: 317-328, 2014.

[18] Farha A K, Yang Q Q, Kim G, Li H B, Zhu F, Liu H Y, & et al. Tannins as an alternative to antibiotics. Food Bioscience; 38: 100751, 2020.

[19] Barbehenn R V, Constabel C P. Tannins in plant–herbivore interactions. Phytochemistry; 72(13): 1551-1565, 2011.

[20] Islam F, Khadija J F, Islam R, Shohag S, Mitra S, Alghamdi S, & et al. Investigating Polyphenol Nanoformulations for Therapeutic Targets against Diabetes Mellitus. Evid.-based Complement. Altern. Med; 2022.

[21] Sharma R. Polyphenols in health and disease: Practice and mechanisms of benefits. In Polyphenols in human health and disease, (pp. 757-778). Academic Press, 2014.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

Bioactivity of gallic acid–conjugated silica nanoparticles against Paenibacillus larvae and their host, Apis mellifera honeybee. Apidologie; 50(5): 616-631, 2019.

[42] Sulaiman G M, Waheeb H M, Jabir M S, Khazaal S H, Dewir Y H, Naidoo Y. Hesperidin loaded on gold nanoparticles as a drug delivery system for a successful biocompatible, anti-cancer, anti-inflammatory and phagocytosis inducer model. Scientific reports; 10(1): 1-16, 2020.

[43] Basu A, Kundu S, Das A, Basu C, Bhayye S, Das S, Mukherjee A.Polyphenol capping on a gold nanosurface modulates human serum albumin fibrillation. Materials Advances; 1(5):1142-1150, 2020.

[44] Zare M, Sarkati M N. Chitosan functionalized Fe_3O_4 nanoparticles as an excellent biocompatible nanocarrier for silymarin delivery. Polymers for Advanced Technologies; 32(10): 4094-4100, 2021.

[45] Zare M, Norouzi Roshan Z, Assadpour E, Jafari S M. Improving the cancer prevention/treatment role of carotenoids through various nano-delivery systems. Critical Reviews in Food Science and Nutrition; 61(3): 522-534, 2021.

[46] Li H, Zhang N, Hao Y, Wang Y, Jia S, Zhang H, Zhang Y, Zhang Z. Formulation of curcumin delivery with functionalized single-walled carbon nanotubes: characteristics and anticancer effects in vitro. Drug delivery; 21(5): 379-87, 2014.

[47] Liu M, Chang Y, Yang J, You Y, He R, Chen T, Zhou C. Functionalized halloysite nanotube by chitosan grafting for drug delivery of curcumin to achieve enhanced anticancer efficacy. Journal of Materials Chemistry B.;4(13):2253-63, 2016.

[48] Zare M, Sarkati M N, Rahaiee S. Fabrication of Nanoparticles based on Hesperidin-Loaded Chitosan-Functionalized Fe_3O_4: Evaluation of In vitro Antioxidant and Anticancer Properties. Macromolecular Research; 29(11): 785-790, 2021.

[33] Barras A, Mezzetti A, Richard A, Lazzaroni S, Roux S, Melnyk P, & et al. Formulation and characterization of polyphenol-loaded lipid nanocapsules. International journal of pharmaceutics; 379(2): 270-277, 2009.

[34] Zare M, Sarkati M N, Tashakkorian H, Rahaiee S. Quercetin immobilization onto Chitosan-Functionalized Fe3O4 magnetic nanoparticles: Biocompatible nanomedicine for overcoming cancer cells. Journal of Cluster Science; 33(2): 449-455, 2022.

[35] Ranjan S, Dasgupta N, Chakraborty A R, Melvin Samuel S, Ramalingam C, Shanker R, Kumar A. Nanoscience and nanotechnologies in food industries: Opportunities and research trends. J. Nanopart. Res;16:2464. doi: 10.1007/s11051-014-2464-5, 2014.

[36] Silva H D, Cerqueira M Â, Vicente A A. Erratum to: Nanoemulsions for Food Applications: Development and Characterization. Food Bioprocess Technol; 7:306. doi: 10.1007/s11947-013-1094-8, 2014.

[37] Homayouni H, Kavoosi G, Nassiri S M. Physicochemical, antioxidant and antibacterial properties of dispersion made from tapioca and gelatinized tapioca starch incorporated with carvacrol. LWT Food Sci. Technol; 77: 503–509, 2017.

[38] Milinčić D D, Popović D A, Lević S M, Kostić A Ž, Tešić Ž L, Nedović V A, Pešić M B. Application of polyphenol-loaded nanoparticles in food industry. Nanomaterials; 9(11): 1629, 2019.

[39] Ge X, Cao Z, Chu L. The Antioxidant Effect of the Metal and Metal-Oxide Nanoparticles. Antioxidants; 11(4): 791, 2022.

[40] Wu D, Zhou J, Creyer M N, Yim W, Chen Z, Messersmith P B, Jokerst J V. Phenolic-enabled nanotechnology: Versatile particle engineering for biomedicine. Chemical Society Reviews; 50(7): 4432-4483, 2021.

[41] Domínguez E, Moliné M P, Churio M S, Arce V B, Mártire D O, Mendiara S N, & et al.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]

Plant Phenolic Compounds: Nano-delivery systems to improve their potential in food and biomedical applications

Mahboobeh Zare[1]*, Marjan Sadat Nasri[2] , Razieh Azimi[3]

1- Associate Professor, Department of Science, Faculty of medicinal plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
2-Student, Faculty of medicinal plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.
3- Assistant Professor, Research Institute of Forests and Rangelands, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Tehran, Iran.

*Corresponding Author: mahboobeh.zare93@gmail.com and M.Zare@ausmt.ac.ir

Received:2023/2/4 Accepted: 2023/10/11

Abstract

Phenolic compoundes are present in nature and have gained extensive research attention because of their unique physiochemical properties and widespread industrial use. These phenolic compoundes are one of the most numerous and ubiquitous groups of plant metabolites and have many benefits for human health. However, low bioavailability of polyphenols is a big challenge in their therapeutic and nutritional effectiveness. Nanotechnology is an emerging field of science, and nanotechnological concepts have been studied for potential applications in the food and biomedical industry. Nanoparticles have specific characteristics and better functionality, thanks to their size and other physicochemical properties. Nanotechnology can overcome challenges of Phenolic compoundes and lead to improved bioavailability and targeted drug delivery and sustained release of them, while also reducing the required drug dose. This review aims to present a comprehensive chemical classification and elucidate the metabolism and bioavailability of phenolic compounds in the body. Furthermore, it provides a concise overview of nanocarrier delivery systems for these compounds, thereby highlighting approaches to enhance their potential for food and biomedical applications.

Key Word: Phenolic compounds, Nanoparticles, Biomedical application.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2025-01-20]