https://bjm.ui.ac.ir/?lang=en

Journal of Microbial Biology
E-ISSN: 3060-7647
14rd Year, Vol. 14, No. 54, 2025 pp. 105-128
Received: 18/09/2025 Accepted: 15/10/2025

(Research Paper)

Zinc-enriched probiotic yeasts: A novel strategy in biofortification to improve human nutrition and animal feed

Maedeh Hajkazemian
Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi Esfahani University, Isfahan, Iran
maedehajkazemi@gmail.com

Masumeh Sadat Shahidi Rizi
Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi Esfahani University, Isfahan, Iran
masumeh.shahidy@yahoo.com

Maryam Jalili Tabaii[1]
Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi Esfahani University, Isfahan, Iran
maryjtabaii@gmail.com

Abstract
Probiotics, as microorganisms that affect host health in a positive way, have increasingly garnered attention. Although most research has focused on probiotic bacteria, yeast probiotics — owing to their unique characteristics and advantages — have successfully established their position in this field. Among essential elements required by the body, zinc (Zn) plays a crucial role in both humans and animals. Its deficiency is recognized as a key form of malnutrition globally, profoundly affecting human health, cognitive development and overall growth, as well as productivity in animal husbandry. Common mineral supplements such as zinc sulfate are often limited by low bioavailability and gastrointestinal side effects. Yeast-based probiotic biofortification is a novel strategy designed to overcome these limitations and effectively alleviate zinc deficiency. Cultivating yeast in zinc-enriched media results in efficient intracellular accumulation of zinc in a more bioavailable organic form. This dual-purpose product not only serves as a superior zinc source but also retains the probiotic properties of the yeast, leading to synergistic effects that enhance intestinal barrier function, modulate the immune system, and improve gut microbiota balance. Zinc-enriched yeasts could offer a promising and sustainable solution to zinc deficiency. However, challenges remain regarding industrial scalability, stability, and regulatory compliance, necessitating further research. This article aims to provide a concise review of studies focusing on zinc-accumulating probiotic yeasts, mechanisms of zinc uptake and storage in yeast, and the processes governing zinc absorption from fortified yeast in humans.

Keywords: Probiotic yeast, Biofortification, Zinc micronutrient, Bioavailability.

[1]Corresponding Author
3060-7647/ © 2025 The Authors

This is an open access article under the CC BY-NC-ND/4.0/ License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
Hajkazemian, M., Shahidi Rizi, M. S., Jalili Tabaii, M. Zinc-enriched probiotic yeasts: A novel strategy in biofortification to improve human nutrition and animal feed. *Journal of Microbial Biology*, 2025; 14(54): 105-128. doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

Introduction

Zinc is an essential micronutrient for the normal growth and health of humans and animals, playing a significant role in immunity, growth, collagen formation, memory function and cognitive development, reproductive function, and the ability to resist diseases. Zinc deficiency is one of the most common nutritional problems worldwide, especially in developing countries, and can severely affect human and animal health impairing metabolic processes, immune responses, and neurological functions in both. Its deficiency during pregnancy is also associated with adverse outcomes such as preterm birth, low birth weight, and congenital anomalies. Conventional chemical zinc supplements which are available on the market and based on mineral salts such as zinc sulfate, often have low bioavailability and, in addition to interfering with other minerals, also cause gastrointestinal discomfort. Organic zinc supplements also present challenges, highlighting an urgent need for new forms of zinc with higher absorption and fewer side effects. In the last two decades, biofortification of probiotic yeasts (mainly *Saccharomyces cerevisiae*) with zinc has been proposed as a novel biotechnological approach for the production of dual-purpose supplements, and extensive research has been conducted on this topic. This article provides a review of international research, as well as studies conducted in Iran, to outline the current knowledge in this field, identify research gaps, and provide perspectives for future studies.

Materials and Methods

This review article attempts to examine the findings and advances made worldwide and in Iran in the field of zinc-enriched probiotic yeasts (as a dual-purpose strategy (providing both probiotics and zinc), including mechanisms, applications, and future prospects, using reputable articles published from 1968 to 2024 by searching international scientific databases such as PubMed, Scopus, Web of Science.

Results

According to laboratory and clinical studies, zinc-enriched yeasts have shown better performance in terms of absorption and side effects compared to chemical sources. Better absorption of organic zinc in yeast is associated with various mechanisms, including protection from interactions, utilization of absorption pathways similar to dietary zinc, increased solubility, and stability. Zinc is complexed with proteins (metallothionein), peptides, and glycoproteins inside the yeast cell, and these ligands protect the zinc ion from absorption antagonists in the intestinal lumen. Unlike inorganic and organic chemical forms, this protein-peptide matrix acts as a natural transport and release system, leading to potentially higher bioavailability and synergistic effects with other ingredients, including B vitamins, amino acids, other minerals, and beta-glucans (which themselves are prebiotics and support the growth of probiotics and contribute to a healthy gut microbiome). On the other hand, zinc-enriched yeasts can be easily produced by culturing in zinc-enriched media, followed by sterilization and/or freeze-drying. The vacuole in yeast is the largest storage site for zinc, with smaller amounts also found in mitochondria and zinc-rich cytoplasmic vesicles (zincosomes). Zinc uptake from the environment into the yeast cell is largely mediated by protein Zrt1, Zrt2, and Fet4, and zinc storage is mediated by the transporters Cot1 and Zrc1, which pump excess zinc into the vacuole. Under conditions of zinc deficiency, the transporter Zrt3 is overexpressed and returns the zinc stored in the vacuole to the cytosol. Zinc absorption occurs throughout the entire small intestine, but approximately 25–66% of ingested zinc is absorbed from the proximal jejunum and ileum. Zinc uptake into intestinal cells is mediated by zinc transporters in the apical and basolateral membranes. ZIP4 (in the apical membrane) is known to be the main transporter for intestinal zinc absorption from the intestinal lumen into the cells, and ZnT1 is the transporter that directs zinc from the distal end of intestinal cells into the bloodstream. ZIP5 and ZIP14 facilitate zinc uptake from the circulation into intestinal cells, contributing to the maintenance of intracellular zinc concentrations. ZnT5B (in the apical membrane) acts as an additional regulatory mechanism to maintain zinc homeostasis. Zinc is deposited in bone and skeletal muscle, where approximately 90% of the body's zinc stores can be found. Research in Iran and the world shows that the process of zinc bioaccumulation in probiotic yeasts is strongly influenced by environmental conditions. The presence of an energy source, such as glucose and stirring of the medium increases the absorption by providing energy and better contact. Absorption is reduced at very acidic pH (less than 5) due to the competition of hydrogen ions (H^+) with zinc ions (Zn^{2+}), and absorption is low at very alkaline pH due to the formation of insoluble zinc hydroxide. To achieve maximum zinc accumulation in yeast, an optimal balance must be established between various factors, including the energy source, pH, type and concentration of the zinc salt, and cell growth stage. The use of modern physical methods (siderophores, ultrasound waves, and pulsed electric field (PEF) with optimal voltage) can also significantly increase the efficiency of this biotechnological process. Mineral sources such as zinc sulfate and zinc chloride are usually more suitable for enrichment than organic forms (such as zinc-threonine) because they are less inhibitory to yeast growth and provide better aggregation.

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

There is also an optimal concentration (30 mg/L in many sources) that, at lower concentrations, enhances active uptake mechanisms, but at high concentrations, zinc may be exported back into the environment to prevent toxicity. Studies have also confirmed the possibility of simultaneous enrichment with multiple minerals (such as selenium, zinc, and chromium).

Conclusion and Discussion

Zinc-enriched yeasts represent an advanced technology in the field of nutrition that combines the benefits of an effective probiotic (such as pathogen inhibition, intestinal barrier strengthening, and immunomodulation) and a highly absorbable micronutrient source, providing an optimal and multifaceted solution to combat zinc deficiency and promote general health. The use of zinc-enriched yeast in poultry and aquaculture nutrition can lead to improved growth indices, feed conversion ratio, and general health of livestock, and is considered an alternative to growth-promoting antibiotics. Given that a significant part of domestic research in Iran has focused on the production process and optimization of fermentation conditions, conducting clinical studies in humans as a dietary supplement for at-risk groups such as children, pregnant and lactating women, athletes, and the elderly, and the potential for use in the management of inflammatory bowel diseases and antibiotic-associated diarrhea, as well as further studies in the field of livestock, poultry, and aquaculture can serve as a basis for future research. Further research on indigenous probiotic strains and determination of the effective dose for specific nutritional conditions in Iran can also be useful.

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

زیست‌شناسی میکروبی
سال چهاردهم، شماره ۵۴، ۱۴۰۴، صفحه ۱۰۵-۱۲۸
تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۲۳

مقاله پژوهشی

مخمرهای پروبیوتیک غنی‌شده با روی: راهبردی نوین در غنی‌سازی زیستی برای بهبود تغذیه انسان و خوراک دام

مائده حاج کاظمیان
گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران
maedehajkazemi@gmail.com

معصومه سادات شهیدی ریزی
گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران
masumeh.shahidy@yahoo.com

مریم جلیلی طبایی*
گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران
maryjtabaii@gmail.com

چکیده

پروبیوتیک‌ها به‌عنوان میکروب‌هایی با تأثیر مثبت بر سلامت میزبان، روزبه‌روز بیشتر درخور توجه قرار می‌گیرند. با وجود اینکه بیشتر تحقیقات انجام‌شده روی باکتری‌های پروبیوتیک انجام شده‌اند، پروبیوتیک‌های مخمری با خصوصیات منحصربه‌فرد و مزیت‌هایی که دارند، توانسته‌اند جایگاه خود را در این زمینه تثبیت کنند. ازجمله عناصر مورد نیاز در بدن روی (Zn) است که نقش مهمی در بدن انسان و جانوران دارد و کمبود آن به‌عنوان یک سوءتغذیه کلیدی در سطح جهانی، تأثیرات عمیقی بر سلامت انسان، رشد و توسعه شناختی و همچنین بهره‌وری در دامپروری دارد. مکمل‌های معدنی متداول مانند سولفات روی، اغلب به‌دلیل زیست‌فراهمی پایین و عوارض گوارشی با محدودیت مواجه‌اند. غنی‌سازی زیستی با استفاده از مخمر پروبیوتیک، یک راهبرد نوین برای غلبه بر این چالش‌ها است و می‌تواند کمبود ناشی از این ریزمغذی در بدن را برطرف کند. کشت مخمر در محیط های غنی از روی، منجر به انباشت کارآمد و درون‌سلولی این عنصر به شکل ارگانیک با زیست‌فراهمی بالاتر می‌شود. این فرآورده دومنظوره، علاوه بر اینکه یک منبع برتر روی است، خواص پروبیوتیکی مخمر را حفظ می‌کند که به اثرات سینرژیستیک در تقویت سد روده، تعدیل سیستم ایمنی و بهبود تعادل میکروبیوم منجر می‌شود. مخمرهای غنی‌شده با روی می‌توانند راه‌حل مناسب و پایداری برای رفع مشکل کمبود روی باشند؛ با این حال، چالش‌هایی در زمینه مقیاس‌پذیری صنعتی، ثبات و مقررات وجود دارد که نیازمند تحقیقات بیشتر است. در این مقاله سعی شده است مروری اجمالی بر تحقیقات انجام‌شده در زمینه مخمرهای پروبیوتیک ذخیره‌کننده روی، مکانیسم ذخیره‌سازی در مخمر و مکانیسم جذب روی غنی‌شده در مخمر توسط انسان داشته باشیم.

واژه‌های کلیدی: مخمر پروبیوتیک، غنی‌سازی زیستی، ریزمغذی روی، زیست‌فراهمی

* **نویسندهٔ مسئول مکاتبات**

حاج کاظمیان، مائده، شهیدی ریزی، معصومه سادات، جلیلی طبایی، مریم. مخمرهای پروبیوتیک غنی شده با روی: راهبردی نوین در غنی سازی زیستی جهت بهبود تغذیه انسان و خوراک دام. *زیست شناسی میکروبی*، ۱۴۰۴؛ ۱۴(۵۴): ۱۰۵-۱۲۸. doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

3060-7647/ © 2025 The Authors

This is an open access article under the CC BY-NC-ND/4.0/ License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

مقدمه

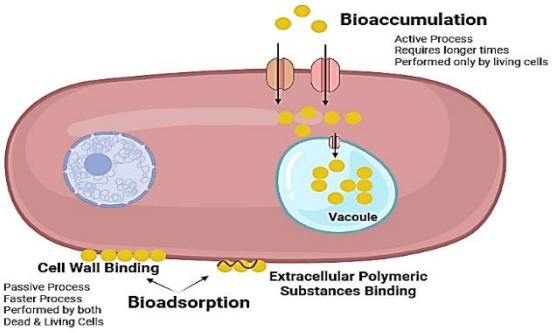
طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت و سازمان غذا و کشاورزی سازمان ملل متحد، پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به مقدار کافی، فواید سلامتی را برای میزبان به همراه دارند. پروبیوتیک‌ها در انسان قادر به رشد در ۳۷ درجه سانتی‌گراد و زنده‌ماندن در شرایط نامطلوب دستگاه گوارش هستند و دارای عملکردهای بیولوژیکی فراوانی هستند که می‌توانند به سلامت میزبان با تنظیم میکروبیوتا کمک کنند. مخمرهای پروبیوتیک مزایای جدیدی نسبت به باکتری‌ها دارند که امروزه بسیار شایان توجه قرار گرفته‌اند (۱-۳)؛ با وجود این، تنها اثر پروبیوتیکی سویه‌های *Saccharomyces boulardii* و *Saccharomyces cerevisiae*، برای استفاده انسانی، به‌طور گسترده به‌صورت بالینی ارزیابی شده‌اند (۱, ۲). مخمرهای متعلق به جنس‌های *Debaryomyces*، *Pichia*، *Yarrowia*، *Meyerozyma*، *Kluyveromyces* و غیره به‌دلیل ویژگی‌های مفید و احتمالی پروبیوتیکی خود می‌توانند پتانسیل بسیار خوبی داشته باشند (۱). به علاوه، مخمرها توانایی غنی‌سازی خاصی برای عناصر فلزی دارند (۳). یکی از این عناصر، روی است که در سلامتی انسان بسیار حائز اهمیت است و منابع غذایی گاهاً نمی‌توانند پاسخ‌دهنده کمبود این عنصر باشند (۴). عناصر کمیاب به دو نوع اصلی غیرآلی و آلی در دسترس هستند. شکل غیرآلی عمدتاً به‌صورت نمک‌هایی با روش‌های تولید آسان در مقیاس وسیع هستند که بدن انسان معمولاً سرعت هضم و استفاده کمی از آنها را دارد. بسیاری از اشکال نمک‌های غیرآلی عناصر کمیاب، فعالیت بیولوژیکی ندارند و باید از طریق فرایندهای مختلف فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی به اشکال شیمیایی با فعالیت بیولوژیکی تبدیل شوند. همچنین عناصر کمیاب غیرآلی معمولاً سمی هستند و مصرف نادرست آنها ممکن است عوارض جانبی شدیدی ایجاد کند. به‌دلیل هضم کم اشکال غیرآلی عناصر کمیاب، برای برآوردن نیاز بدن انسان، افزایش دوز ضروری است که نه‌تنها سمیت و عوارض جانبی بر سلامت انسان را تشدید می‌کند، بلکه باعث افزایش رهایش آنها در محیط زیست می‌شود. علاوه بر این، روی غیرآلی ناپایدار است و تمایل به تخریب در طول تولید، حمل‌ونقل و ذخیره‌سازی دارد. شکل آلی عناصر کمیاب معمولاً نمک‌های اسید آلی یا شلاته‌کننده‌های آلی هستند. در مقایسه با اشکال غیرآلی، سمیت کمتری دارند و توسط موجودات زنده بهتر استفاده می‌شوند. مکمل‌های روی می‌توانند به شکل نمک‌های اسیدهای آلی مانند گلوکونات روی، استات روی یا پروپیونات روی به‌صورت خوراکی مصرف شوند. از سوی دیگر، ایمنی ترکیبات آلی مصنوعی نیز بحث‌برانگیز است (۵). یک راه‌حل مناسب در این زمینه غنی‌سازی زیستی است که به افزایش محتوای ریزمغذی‌ها در مواد غذایی گفته می‌شود. این روش می‌تواند فرم‌های آلی روی با زیست‌فراهمی بالا و ایمن تولید کند. با توجه به توانمندی مخمرها در جذب و انباشتگی عناصر، مخمرهای غنی‌شده با روی می‌توانند به‌عنوان یک حامل ایدئال برای روی عمل کنند و با توجه به ایمن‌بودن، قابلیت‌های پروبیوتیکی و توانایی متابولیکی منحصربه‌فردی که دارند، راهکار مناسبی برای حل این مشکل در انسان و سایر موجودات باشند. در این مقاله مروری سعی شده است یافته‌ها و پیشرفت‌های انجام‌شده در زمینه مخمرهای پروبیوتیک غنی‌شده با روی -به‌عنوان یک راهبرد دومنظوره (تأمین پروبیوتیک و روی)-، مکانیسم‌ها، کاربردها و چشم‌اندازهای آینده در این مورد با استفاده از مقالات چاپ‌شده از سال ۱۹۶۸ تا ۲۰۲۴ بررسی شوند.

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

مکانیسم کلی جذب عناصر در مخمر

غنی‌سازی عناصر کمیاب در مخمر می‌تواند به دو روش مختلف جذب زیستی[1] و تجمع[2] یا غنی‌سازی زیستی[3] انجام شود (شکل ۱). جذب زیستی یک فرایند فیزیکوشیمیایی غیرفعال و غیروابسته به متابولیسم مخمر و اصولاً با سرعت بالا است که از طریق نیروی الکترواستاتیک، تبادل یونی، کمپلکس‌سازی، جذب سطحی و رسوب انجام می‌شود و باعث اتصال عنصر مدنظر با ترکیبات خارج سلولی مخمر می‌شوند (۶, ۷). ترکیب دیواره سلولی و گروه‌های آنیونی روی سطح بیرونی سلول‌های مخمر، توانایی آن را در جذب فلزات تعیین می‌کند. کیتین و کمپلکس گلوکان–مانوپروتئین مواد فعال اصلی در جذب عناصر توسط مخمر هستند (۵). همچنین گزارش شده است گروه‌های مختلف اتصال‌دهنده فلز، مانند آمین، ایمیدازول، فسفات، سولفات، سولفیدریل و هیدروکسیل در پلیمرهای دیواره سلولی قارچ‌ها وجود دارند. در میان ترکیبات واکنش‌پذیر مختلف مرتبط با دیواره‌های سلولی، مواد پلیمری خارج سلولی مانند پلی‌ساکاریدهای خارج سلول به‌خوبی شناخته شده‌اند که تأثیر چشمگیری بر خواص اسید–باز و توانایی بالایی برای کمپلکس‌کردن فلزات سنگین دارند (۸). داده‌ها نشان می‌دهند لایه بیرونی مانان–پروتئینی دیواره سلولی مخمر نسبت به لایه داخلی گلوکان–کیتینی در جذب کاتیون‌های فلزات سنگین مهم‌تر است.

حذف جزء پروتئینی دیواره سلولی مخمر توسط پروتئاز، باعث کاهش ۲۹/۵ درصدی جذب فلز توسط دیواره سلولی به‌ازای هر واحد جرم شد که نشان می‌دهد پروتئین یک جزء جذب‌کننده فلزات سنگین است (۹). سلول‌های مرده پیوند کووالانسی با مجموعه‌ای از فلزات تشکیل می‌دهند؛ درحالی‌که زیست‌توده زنده پیوندهای یونی انجام می‌دهد (۷). تجمع زیستی فرایند وابسته به متابولیسم است که در سلول‌های مخمر رخ می‌دهد. اجزای انتقال فلز ازجمله پروتئین‌های انتقال‌دهنده غشایی، سیستم‌های ذخیره‌سازی در اندامک و مولکول‌های شلاته‌کننده، جذب فلزات و ذخیره آنها توسط مخمر را تضمین می‌کنند (۵). این مرحله به‌آرامی رخ می‌دهد؛ زیرا یون‌های فلزی باید از غشای سلولی نفوذ کنند و وارد سلول‌ها شوند (۸). پس از ورود به فضای درون‌سلولی، فلزات سنگین می‌توانند به لیگاندهای پروتئینی و پپتیدی (گلوتاتیون[4]، متالوتیونئین[5]، فیتوشلاتین[6] و غیره) متصل شوند تا سمیت را محدود کنند و در نتیجه اثر فلزات را بر عملکردهای متابولیکی حساس حذف کنند (۵). فلز جذب‌شده در داخل سلول غلظت بسیار کمتری نسبت به فلزی دارد که روی سطح سلول حفظ می‌شود. شایان ذکر است تجمع زیستی در مقایسه با سلول‌های غیرفعال یا مرده، بیشتر در سلول‌های مخمر زنده و درحال رشد مشاهده می‌شود (۷).



شکل ۱. فرایندهای جذب زیستی و تجمع زیستی توسط مخمر

Figure 1. Biosorption and bioaccumulation processes by yeast

[1] Bio-absorption
[2] Bioaccumulation
[3] Bio-enrichment
[4] Glutathione
[5] Metallothionein
[6] Phytochelatin

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

تأثیر عوامل محیطی بر جذب فلزات در مخمرها

۱- pH

مقدار pH یکی از مهم‌ترین عوامل محیطی است که در جذب یون‌های فلزات سنگین نقش دارد؛ زیرا بر شیمی محلول یون‌های فلزات سنگین، ازجمله واکنش‌های اکسیداسیون-کاهش، هیدرولیز، کمپلکس‌سازی و رسوب‌گذاری تأثیر می‌گذارد (۱۰). در pH زیر ۲، جذب فلز توسط مخمرها قابل تشخیص نیست. در pH پایین، یون‌های H^+ با یون‌های فلزی برای جایگاه‌های اتصال سلولی رقابت می‌کنند و تعامل بالقوه فلز با سلول‌ها را کاهش می‌دهند. به‌طور کلی برای جذب مؤثر فلزات توسط زیست‌توده، محدوده pH بین ۸-۴ معمولاً به‌عنوان محدوده بهینه در نظر گرفته می‌شود (۶). در پژوهشی توسط Higuchi et al. (2018)، یک مدل پیشنهادی ارائه کرده‌اند که نشان می‌دهد در شرایط قلیایی، کاتیون‌های مهم مانند آهن و مس نامحلول می‌شوند. کمبود مواد مغذی و یون‌ها، سیگنالی را ایجاد می‌کند که منجر به فعال‌شدن ژن‌های مسئول جذب آهن و مس می‌شود. این ژن‌ها توسط فاکتورهای رونویسی خاصی، کنترل و افزایش بیان آنها باعث تولید پروتئین‌های انتقال‌دهنده یون‌ها می‌شود. همچنین آنها به بررسی چگونگی پاسخ مخمر *Schizosaccharomyces pombe* به تغییرات pH محیطی و تأثیر جذب آهن و مس در ایجاد تحمل به استرس قلیایی پرداخته اند و متوجه شدند جذب آهن و مس برای تحمل به استرس قلیایی ضروری است (۱۱).

۲- دما

تأثیر دما بر تجمع فلزات، محدود به فرایندهای وابسته به متابولیسم است. در دمای پایین (۰-۵ درجه سانتی‌گراد)، هیچ یا مقدار کمی فلز از طریق فرایندهای متابولیکی توسط زیست‌توده زنده جمع می‌شود. اکثر آزمایش‌ها در محدوده دمایی ۳۵-۲۵ درجه سانتی‌گراد انجام می‌شوند که گزارش شده برای تجمع فلز بهینه است. اتصال فلز از طریق عمل جذب زیستی در محدوده دمایی ۲۵-۴ درجه سانتی‌گراد تغییر نمی‌کند (۶).

۳- رقابت بین کاتیون‌ها و آنیون‌ها

کاتیون‌ها و آنیون‌های اضافی عموماً تأثیر منفی بر جذب فلز دارند (۶). وقتی فلزاتی که هیچ عملکرد بیولوژیکی شناخته‌شده‌ای ندارند، با یک فلز کاربردی رقابت می‌کنند یا جایگزین آن می‌شوند، سمیت ایجاد می‌شود. فلزات سمی می‌توانند عمدتاً اثرات مضری اعمال کنند. اثرات سمی شامل انسداد گروه‌های عملکردی مولکول‌های مهم بیولوژیکی، جابه‌جایی یا جایگزینی یون‌های فلزی ضروری از بیومولکول‌ها، تغییر شکل، دناتوراسیون و غیرفعال‌شدن آنزیم‌ها و اختلال در یکپارچگی سلولی و اندامکی است. Tobin et al. (1987) در آزمایشات خود مشاهده کردند آنیون‌ها در محلول می‌تواند بر جذب یون‌های فلزی سنگین مانند لانتانیوم (La^{3+})، کادمیوم (Cd^{2+})، سرب (Pb^{2+})، اورانیل (UO_2^{2+}) و نقره (Ag^+) توسط زیست‌توده قارچ *Rhizopus arrhizus* تأثیر منفی بگذارد و همچنین هیچ آنیونی برای افزایش جذب فلزات مشاهده نشد (۱۲). همچنین White et al. (1987) به بررسی مکانیسم جذب روی در *S. cerevisiae* پرداختند. آنها متوجه شدند جذب روی در دو مرحله انجام می‌شود. K^+ و Mg^{2+} مهارکننده جذب فعال Zn^{2+} در *S. cerevisiae* بودند؛ در مقابل، حضور Ni^{2+} جذب Zn^{2+} را در غلظت‌های ۱۰۰ میکرومولار در مقایسه با ۲۰ میکرومولار افزایش داد (۱۳).

۴- مواد داخل محیط

مواد محلول و ذرات معلق در محیط کشت، معمولاً سمیت فلز را از طریق کمپلکس‌شدن و اتصال کاهش می‌دهند (۶). افزایش جذب کاتیون‌های دوظرفیتی توسط فسفات با افزایش بار منفی خالص غشای سلول از طریق سنتز گونه‌های خاص فسفولیپید و به‌ویژه اشکال منفی‌تر فسفاتیدیل اینوزیتول صورت می‌گیرد. در ابتدا تصور می‌شد H_2PO_4 برای

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

فعال‌کردن سیستم انتقال در مخمر مورد نیاز است؛ با این حال، نیاز ظاهری به فسفات ممکن است غیرمستقیم و مربوط به وضعیت انرژی سلول باشد. لازم به ذکر است بسیاری از اطلاعات اولیه دربارهٔ جذب کاتیون توسط مخمر با استفاده از زیست‌توده تجاری به دست آمده است که قبل از استفاده در آب مقطر دیونیزه‌شده، معلق و اغلب یک شب گرسنه نگه داشته می‌شد. انتقال احتمالاً در سلول‌های از پیش رشد یافته در شرایط فیزیولوژیکی بهینه متفاوت است (۱۴).

اهمیت روی و پیامدهای کمبود آن

عنصر روی ریزمغذی ضروری برای رشد و سلامت طبیعی انسان و حیوانات است (۱۵). تخمین زده می‌شود بیش از ۳۰۰ آنزیم بدن انسان مستقیم یا غیرمستقیم برای فعال‌شدن و انجام عملکردهای کاتالیزوری، ساختاری و تنظیمی بدن به مقدار روی کافی احتیاج دارند. روی همچنین نقش مهمی به‌عنوان تثبیت‌کننده ساختار سوم پروتئین‌های مولکولی دارد که عوامل رونویسی مختلف را در بدن انسان تنظیم می‌کند (۱۶). بررسی‌ها نشان می‌دهد روی ممکن است ایمنی، رشد، عملکرد تولیدمثلی و توانایی مقاومت در برابر بیماری‌ها را افزایش دهد (۱۵, ۱۶). روی جزئی از آنزیم سوپراکسید دیسموتاز سیتوزولی است که با تسریع تغییر شکل آنیون سوپراکسید، از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. عنصر روی دارای ویژگی‌های پری‌بیوتیکی است و تقویت پروبیوتیک‌ها در بدن را بهبود می‌بخشد که به‌نوبه‌خود نفوذپذیری روده‌ای و انتقال الکترولیت‌ها را تسهیل می‌کند (۱۵). علاوه بر آن، pH مایعات بدن را تنظیم و به تشکیل کلاژن برای ساخت مو، پوست، ناخن و به تقویت حافظه و بهبود رشد ذهنی کمک می‌کند (۱۷). کمبود روی منجر به بی‌اشتهایی، اختلال بویایی و چشایی، تصلب شرایین، کم‌خونی، اختلال هموستاز ناشی از تجمع پلاکت‌های معیوب، کاهش تعداد و پاسخ سلول‌های T، تضعیف ایمنی هومورال، اختلال در ساختار و کارایی انسولین، اختلال عملکرد محور HPA[1] و افزایش سطح کورتیزول و اضطراب و افسردگی می‌شود (۱۷, ۱۸). کمبود آن در دوران بارداری با پیامدهای نامطلوب ازجمله زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط است. مکمل روی، ایمنی تطبیقی و ذاتی را در برابر عفونت با *E. coli* انتروتوکسیک به‌دلیل افزایش سیستم کمپلمان C3، تقویت عملکرد سلول‌های T و فاگوسیتوز افزایش می‌دهد. جالب توجه است تغییرات عملکرد ایمنی در طول کمبود روی ممکن است به‌عنوان پیری ایمنی ظاهر شود (۱۶). کمبود روی به‌عنوان یک عامل خطر احتمالی برای افزایش حساسیت به کووید-۱۹ و پیشرفت شدید آن در نظرگرفته می‌شود (۱۹)؛ البته کمبود شدید این عنصر می‌تواند ارثی یا اکتسابی باشد. شدیدترین اشکال ارثی آن آکرودرماتیت انتروپاتیک[2] است (۲۰). طبق گزارش‌های جامع جدید توسط یک گروه بین‌المللی از محققان پزشکی، تا یک پنجم از مردم جهان ممکن است روی کافی در رژیم غذایی خود نداشته باشند؛ درحالی‌که حدود یک سوم در کشورهای درحال توسعه زندگی می‌کنند (۲۱, ۲۲). در جدول ۱ میزان ضروری روزانه روی را برای سنین مختلف نشان داده شده است (۱۶)؛ با این حال، برخی افراد به روی بیشتری نسبت به دیگران نیاز دارند (۲۱). توزیع روی در بافت‌های مختلف بدن انسان متفاوت است. بالاترین میزان روی در عضلات اسکلتی (۵۷ درصد)، استخوان‌ها (۲۹ درصد) و پوست (۶ درصد) یافت می‌شود(۲۲).

[1] Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)

[2] Acrodermatitis Enteropathica

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

جدول ۱. نیاز روزانه به روی (میلی‌گرم) براساس سن و جنس (۱۶)

Table 1. Daily requirement for zinc (mg) by age and sex (16)

European Food Safety Agency 2014 (EFSA)	Medical Institute 2006 (IOM)	Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization 2001 (WHO)	World Health Organization 1996 (WHO)	Organization / Age group	
2.4	2-3	5.6	0.6	year 1-0	Infants
3.6	3	5.5	2.73	year 1-3	Children
6	5	6.5	3.73	year 4-10	
8.9	8	9	4.66	Year 9_13	Men
11.8	11	13	6.53	year 14-16	
11	11	9.4	6	years 60 and above	
8.9	8	8-9	3.96	year 10-12	Women
9.9	9	10	5.14	year 12-60	
9	8	6.5	5.12	years 60 and above	
10-13	11-13	10-12	9.5-10	year 18-50	Pregnant women
12	12	9-12	10.4-11.6	year 18-50	Breastfeeding women

مطالعات نشان داده‌اند مصرف بیش‌ازحد روی، علی‌رغم فوایدی که در مقادیر مناسب دارد، می‌تواند عوارض جانبی جدی به همراه داشته باشد؛ ازجمله این عوارض می‌توان به چاقی، اختلالات متابولیکی مانند دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و غیره اشاره کرد. مکانیسم اصلی این عوارض، اختلال در تعادل هورمونی، افزایش جذب مواد مغذی و تداخل در عملکرد آنزیم‌ها است (۲۳).

مکمل‌های خوراکی و تزریقی روی

مکمل‌های تزریقی روی معمولاً با کلرید روی یا سولفات روی ساخته می‌شوند (۵). علاوه بر آن، برخی از رویکردهای شیمیایی برای غلبه بر کمبود روی در انسان مانند مکمل‌های دارویی - غذایی یا شیمیایی وجود دارد که به شکل ترکیبات شیمیایی با ماهیت خاص مانند کپسول، شربت و قرص ارائه می شوند. تغییر کشاورزی مکانیزه به سمت کشاورزی ارگانیک در کشورهای توسعه‌یافته، ایده غذای غنی‌شده زیستی به‌ویژه برای ریزمغذی‌ها را تقویت کرده است. مزیت اصلی غذای غنی‌شده زیستی این است که غلظت‌های بالاتری از ریزمغذی‌ها را در مقایسه با غذای غیرغنی‌شده زیستی فراهم می‌کند (۱۶). قرص‌های سولفات روی رایج‌ترین روش دارویی غذایی استفاده‌شده در روند مکمل‌سازی است؛ زیرا از پذیرش خوبی برخوردار است، ارزان قیمت است و حمل‌ونقل و جابه‌جایی آن آسان است. سایر مکمل‌های روی رایج و در دسترس تجاری شامل دیگر نمک‌های معدنی روی و کمپلکس‌های روی با ترکیبات آلی هستند. علاوه بر این، فرایندهای روی آلی، چه از طریق غنی‌سازی بیوتکنولوژیکی میکروارگانیسم‌هایی مانند لاکتوباسیلوس‌ها یا مخمرها و چه به‌عنوان یک جزء طبیعی از جلبک میکروسکوپی اسپیرولینا به دست آمده باشند، به‌عنوان منابع روی درحال ظهور هستند (۲۴). در جدول ۲ برخی از مکمل‌های خوراکی و تزریقی شیمیایی روی آمده است.

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

جدول ۲ . برخی از مکمل‌های تزریقی و خوراکی روی

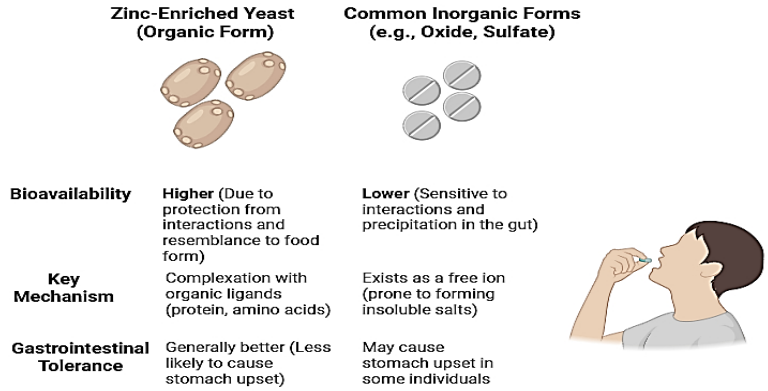
Table 2. Some injectable and oral zinc supplements

Source	Amount of Zinc Present	Company Name or Brand Name	Complementary Name	Supplement Type
(۲۵)	Comes in two doses: 25 mg .and 50 mg	Galzin	Zinc Acetate	Oral
(۲۶)	50 mg	Mason Natural	Zinc Gluconate	
(۲۵)	1000 Microgram	Multrys (American regent)	Zinc Sulfate	Injectable
(۲۵)	3 Milligram	Tralement (American regent)	Zinc Sulfate	
(۲۵)	1 Milligram	Exela	Zinc Chloride	
(۲۵)	1 Milligram	Hospira	Zinc Chloride	

مزیت سلول‌های مخمر غنی‌شده با روی در مقایسه با مکمل‌های روی معدنی و آلی

از آنجایی که بدن انسان ظرفیت ذخیره روی محدودی دارد، کمبود روی می‌تواند به سرعت زمانی ایجاد شود که مصرف آن کم باشد. پیشگیری یا جبران کمبود روی را می‌توان با تنوع غذایی، مصرف غذاهای غنی‌شده (زیستی) و همچنین مصرف مکمل‌های روی به دست آورد (۱۹). روی معدنی در مقادیر مصرف زیاد سمی است و از سوی دیگر، روی آلی به‌دلیل ویژگی‌های مفید سمیت کمتر، خوش طعم بودن، جذب و دسترسی بیشتر و آلودگی کمتر محیطی در سال‌های اخیر بسیار شایان توجه قرار گرفته است (۲۷). درحال حاضر، استفاده از میکروارگانیسم‌ها مهم‌ترین راه برای تبدیل عناصر کمیاب از اشکال غیرآلی به آلی است (۲۸). علاوه بر پست‌بیوتیک‌های غنی‌شده با مواد معدنی که خواص گسترده‌ای دارند، یکی از روش‌های تولید ریزمغذی‌های متصل به سوبستراهای آلی، کشت سلول‌های مخمر پروبیوتیک در محیط حاوی ریزمغذی‌ها است (۳, ۲۹). در مقایسه با آماده‌سازی ریزمغذی‌ها که با روش شیمیایی سنتز می‌شوند، ریزمغذی‌های حاصل از مخمر دارای فعالیت‌های بیولوژیکی بالاتری هستند و می‌توانند به راحتی در بدن جذب شوند (۵). درواقع نمک‌های معدنی برای متابولیسم سلولی انسان‌ها در دسترس نیستند؛ اما توسط سیستم‌های بیولوژیکی مخمر، به شکل آلی و قابل جذب تبدیل می‌شود (۳۰). روی موجود در مخمر غنی‌شده (فرم آلی) معمولاً بهتر از انواع معدنی و حتی انواع آلی شیمیایی رایج جذب می‌شود. دلیل اصلی این برتری، وجود روی در یک ماتریکس زیستی (بیولوژیک) بوده و شبیه به فرمی است که در مواد غذایی طبیعی یافت می‌شود. مخمر، روی معدنی موجود در محیط کشت را جذب و متابولیزه می‌کند و آن را به فرم‌های کمپلکس‌شده با پروتئین‌ها و سایر لیگاندهای آلی (مانند اسیدهای آمینه) تبدیل می‌کند که برای بدن انسان قابل دسترس‌تر هستند. مقایسه مکمل‌های شیمیایی معدنی روی با مکمل مبتنی بر مخمرهای غنی‌شده با روی در شکل ۲ مشاهده می‌شود (۲۴).

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652



شکل ۲. مقایسه مکمل‌های شیمیایی معدنی روی با مکمل مبتنی بر مخمرهای غنی‌شده با روی

Figure 2. Comparison of zinc mineral chemical supplements with zinc-enriched yeast-based supplements

جذب بهتر روی آلی در مخمر را می‌توان با چند مکانیسم کلیدی توضیح داد:

۱. محافظت از تداخلات:

فرم معدنی روی (مثلاً سولفات روی) در محیط قلیایی روده با ترکیباتی مانند فیتات (در غلات و حبوبات)، اکسالات (در اسفناج) و کلسیم تشکیل کمپلکس‌های نامحلول و غیرقابل جذب می‌دهد. این فرایند به شدت از میزان جذب روی می‌کاهد (۳۱, ۳۲). روی، درون سلول مخمر با پروتئین‌ها (متالوتیونئین)، پپتیدها و گلیکوپروتئین‌ها کمپلکس می‌شود (۳۳). لیگاندهای آلی، از یون روی در برابر آنتاگونیست‌های جذبی در لومن روده محافظت می‌کنند. آنها با تشکیل کمپلکس‌های محلول، از رسوب‌دادن روی جلوگیری و آن را تا نقطه جذب حمل می‌کنند. این ماتریکس پروتئینی – پپتیدی به‌عنوان یک سیستم حمل‌ونقل و رهایش طبیعی عمل می‌کند که شبیه به فرم روی در منابع غذایی کامل (مانند گوشت) است. بدن این فرم را به‌عنوان یک «ماده غذایی» شناسایی می‌کند و ممکن است جذب آن را بهینه‌تر انجام دهد. این برخلاف اشکال آلی ساده‌تر (مثل گلوکونات) است که اگرچه کلاته هستند، از یک لیگاند ساده تشکیل شده‌اند (۳۱).

۲. استفاده از مسیرهای جذب مشابه مواد غذایی:

بدن انسان تکامل‌یافته تا مواد مغذی را از منابع غذایی کامل جذب کند. روی متصل به پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه، فرم طبیعی روی در رژیم غذایی (مثلاً در گوشت قرمز) است و احتمالاً از طریق مسیرهای جذب کارآمدتری که برای این نوع کمپلکس‌ها طراحی شده‌اند، شناسایی و جذب می‌شوند (۳۱).

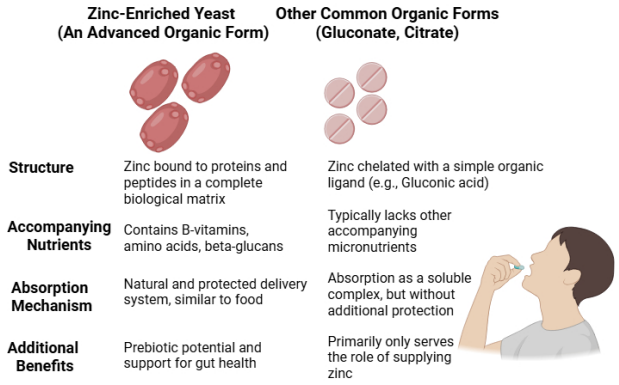
۳. افزایش انحلال پذیری و پایداری:

برای جذب، روی باید در محیط اسیدی معده و در محتوای روده حل شود و به‌صورت یون Zn^{2+} یا کمپلکس‌های محلول در دسترس باشد. برخی اشکال معدنی مانند اکسید روی انحلال‌پذیری بسیار پایینی دارند. کمپلکس‌های آلی تشکیل‌شده در مخمر، معمولاً انحلال‌پذیری و پایداری بیشتری در طول مسیر گوارش دارند که شانس بیشتری برای رسیدن به سایت جذب در حالت قابل استفاده فراهم می‌کند. دیواره سلولی مخمر به‌عنوان یک پوشش طبیعی عمل می‌کند که محتوای داخلی (روی متصل به پروتئین) را از اسید معده و آنزیم‌های گوارشی در قسمت‌های اولیه دستگاه گوارش محافظت می‌کند. این امر کمک می‌کند روی به بخش‌های اصلی جذب در روده کوچک (دوازدهه و ژژونوم) برسد و در آنجا به‌تدریج رهاسازی شود. این فرایند رهایش

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

کنترل‌شده می‌تواند از تحریک معده نیز بکاهد که گاهی در مصرف سایر اشکال روی دیده می‌شود (۳۱).

۴. نقش احتمالی انتقال‌دهنده‌های مشترک:
این فرضیه وجود دارد که کمپلکس‌های روی-آمینواسید ممکن است از طریق ناقلین آمینواسیدها در روده جذب شوند یا اینکه جذب آنها را تسهیل کنند. این مسیرهای اضافی می‌توانند به جذب کلی بیشتر کمک کنند؛ اگرچه تحقیقات بیشتری برای تأیید دقیق این مکانیسم دربارهٔ مخمر لازم است (۲۴, ۳۴).



شکل ۳. مقایسه مکمل‌های شیمیایی آلی روی با مکمل مبتنی بر مخمرهای غنی‌شده با روی
Figure 3. Comparison of organic zinc chemical supplements with zinc-enriched yeast-based supplements

همان‌گونه که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، مزیت اصلی روی غنی‌شده در مخمر نسبت به دیگر اشکال آلی (مانند گلوکونات روی)، وجود روی در یک ماتریکس زیستی (بیولوژیکال) کامل و طبیعی‌تر است که منجر به فراهمی زیستی بالقوه بالاتر و اثرات هم افزایی (سینرژیستیک) می‌شود؛ زیرا مخمر غنی‌شده تنها حاوی روی نیست. این مخمر منبع طبیعی ویتامین‌های گروه B مانند B1، B2، B6، B7، اسیدهای آمینه، مینرال‌های دیگر و بتا-گلوکان (یک فیبر پریبیوتیک) است. بسیاری از این ریزمغذی‌ها برای متابولیسم و عملکرد بهینه روی ضروری هستند؛ برای مثال، ویتامین B6 به جذب و انتقال روی کمک می‌کند. حضور همزمان این کوفاکتورها در یک ماتریکس واحد می‌تواند منجر به هم‌افزایی شود و استفاده بدن از روی را کارآمدتر کند. در یک مکمل ساده گلوکونات روی، این طیف گسترده از ریزمغذی‌های وجود ندارد. از سوی دیگر، بقایای دیواره سلولی مخمر حاوی بتا-گلوکان است که اثرات پری‌بیوتیکی دارد. پری‌بیوتیک‌ها با تغذیه باکتری‌های مفید روده (پروبیوتیک‌ها)، به سلامت میکروبیوم روده کمک می‌کنند. یک میکروبیوم سالم برای عملکرد ایمنی، سنتز برخی ویتامین‌ها و سلامت کلی روده ضروری است. از آنجایی که بخش بزرگی از سیستم ایمنی در روده قرار دارد، این اثر غیرمستقیم می‌تواند به بهینه‌سازی عملکرد روی در تقویت سیستم ایمنی کمک کند (۳۱). در مطالعه بالینی توسط Tompkins et al. (2007)، مقایسه جذب Zn از دو منبع گلوکونات Zn تجاری و مخمر غنی‌شده از مواد معدنی تجاری (Lalmin® Zn50) در داوطلبان مرد سالم بررسی شد. نتایج نشان دادند جذب گلوکونات روی نسبت به مخمر غنی‌شده با روی سریع‌تر انجام می‌گیرد. هیچ تفاوتی در دفع ادراری بین دو مکمل مشاهده نشد. گلوکونات روی غلظت‌های بالاتر روی را در خون در ۶ ساعت اول نشان داد؛ اما مقدار بیشتری در مدفوع از دست می‌رفت. مخمر حاوی روی نیز با گذشت زمان در خون افزایش یافت؛ اما کاهش

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

بسیار کمتری را در مدفوع نشان داد. بنابراین، مکمل‌های مخمر حاوی روی ارگانیک نسبت به نمک‌های گلوکونات روی فراهمی زیستی بیشتری دارند (۳۵). در مطالعه‌ای روی حیوانات توسط Zhang et al. (2014) ، نشان داد مخمر غنی‌شده با روی به‌طور چشمگیری فراهمی زیستی بالاتری نسبت به $ZnSO_4$ دارد (۳۶). در کارآزمایی بالینی توسط Maladkar et al. (2009) به بررسی اثر پروبیوتیک‌های غنی از روی (فرمولاسیون آزمایشی توسط شرکت Aristo Pharmaceuticals Pvt. Ltd.) روی ۱۰۴ بیمار کودکان مبتلا به اسهال حاد پرداختند. مشخص شد ترکیب پروبیوتیک‌های غنی‌شده با روی در میکروارگانیسم‌های *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11* و *Saccharomyces boulardii*، فواید بالینی را برای بیماران مبتلا به اسهال حاد فراهم کرده و بهبودی را از نظر زمان و میزان پاسخ به اسهال نشان داده است. نتایج ثانویه کاهش علائم دیگر مانند استفراغ، تب و سایر علائم کم‌آبی بود. استفاده از پروبیوتیک منجر به بهبودی زودهنگام و جلوگیری از طولانی‌شدن اسهال و سوءجذب ثانویه شد (۳۷). جدا از دسترسی زیستی بالای ریزمغذی‌هایی مانند آهن، روی، منگنز و سلنیوم و محتوای بالای پروتئین و ویتامین مخمرها، مزایای مخمرهای غذایی در کشت ساده و سریع آنها نهفته است که در مدت زمان کوتاهی زیست‌توده قابل توجهی را فراهم می‌کند. مخمرهای غنی‌شده با روی را می‌توان به‌راحتی با کشت در محیط‌های غنی از آن، تولید و سپس با استریلیزاسیون و/یا خشک‌کردن انجمادی[1] خشک کرد. این موضوع عمدتاً برای گونه‌های مختلف *Saccharomyces* مطالعه شده است و تولید در مقیاس بزرگ را به‌راحتی قابل تکرار و از نظر اقتصادی نسبت به سنتز سایر مکمل‌های روی آلی مقرون‌به‌صرفه‌تر می‌کند (۲۴).

تنظیم جذب و انتقال روی در مخمر

سلول‌های مخمر روی را به‌صورت دو مرحله‌ای تجمع می‌دهند: مرحله اول شامل اتصال روی مستقل از متابولیسم به بقایای سولفیدریل در گروه‌های سیستئین دیواره سلولی است و مرحله دوم با انتقال فعال روی به داخل سلول، مشخص و سپس روی متعاقباً به واکوئل مخمر منتقل می‌شود. دما، pH و مهارکننده‌های متابولیکی همگی بر جداسازی روی توسط سلول‌های مخمر تأثیر می‌گذارند (۳۸). در *S. cerevisiae*، نقل و انتقال روی از طریق چندین گروه پروتئینی رخ می‌دهد که شامل خانواده پروتئین ZIP (از طریق Zrt1، Zrt2 و Zrt3)، خانواده پروتئین CDF[2] (از طریق Zrc1، Cot1 و Msc2)، پروتئین نقل و انتقال آهن‌دار Fet4 و سایرین هستند (۳۹). فاکتور رونویسی Zap1 به‌عنوان حسگر اصلی وضعیت میزان روی در سلول با تنظیم چندین ژن در پاسخ به کمبود این عنصر، به حفظ سطوح روی درون‌سلولی برای رشد کمک می‌کند. در شرایط کمبود روی، Zap1 رونویسی حدود ۸۰ ژن را فعال می‌کند و در عین حال رونویسی تعداد کمی از ژن‌ها را سرکوب می‌کند. ژن‌های هدف Zap1 عمدتاً در هموستاز روی و سازگاری متابولیکی با کمبود روی نقش دارند. این ژن‌ها شامل ژن‌های *ZRT1*، *ZRT2* و *FET4* بوده‌اند که کدکننده انتقال‌دهنده‌های جذب روی در غشای پلاسمایی هستند (۴۰). پروتئین Zap1 حاوی یک دومین اتصال به DNA و نیز چندین دومین فعال‌سازی رونویسی است که همه آنها به عنصر روی متصل می‌شوند. دومین اتصال به DNA در یک سوم انتهایی پروتئین قرار دارد و سایت‌های اتصال به روی با میل ترکیبی بالا که توسط موتیف‌های انگشت روی تشکیل می‌شوند، با یون‌های روی صرف‌نظر از اینکه سلول‌ها دچار کمبود روی هستند یا روی کافی دارند، اشغال شده‌اند. در سلول‌های با کمبود روی، Zap1 فعال و در حضور سطوح بالای روی در سیتوپلاسم و هسته سرکوب می‌شود. هنگامی

[1] Freeze-drying

[2] Cation Diffusion Facilitator (CDF) Protein Family

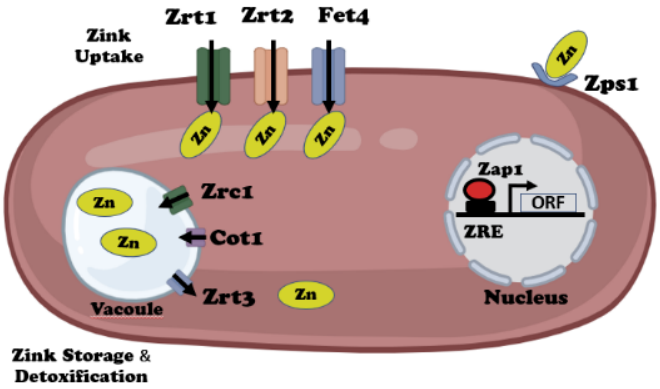
doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

که Zap1 فعال است، به‌عنوان یک مونومر به یک توالی DNAپالیندرومیک توافقی، ACCTTNAAGGT، به نام عنصر پاسخ‌دهنده به روی (ZRE) در پروموتر ژن‌های هدف خود متصل می‌شود (۴۱). خود ژن *ZAP1* نیز حاوی یک ZREاست و توسط Zap1 فعال می‌شود؛ در نتیجه، مقدار پروتئین Zap1 در طول کمبود روی افزایش می‌یابد و به‌عنوان خودتنظیم‌گر عمل می‌کند. سلول‌ها با استفاده از پروتئین Zap1 و ZREها، به کمبود روی به‌صورت درجه‌بندی‌شده پاسخ می‌دهند؛ یعنی وقتی روی کم است، Zap1 اول به ZREهایی متصل می‌شود که محکم به آن می‌چسبند؛ وقتی کمبود روی زیاد است، Zap1 به همه ZREها می‌چسبد، حتی آنهایی که ضعیف هستند و ژن‌های بیشتری را فعال می‌کند. این یک مکانیسم هوشمندانه است که به سلول کمک می‌کند تا با تغییرات محیطی سازگار شود (۴۲). در زمان کمبود روی، Zap1 چندین نقش را ایفا می‌کند: با افزایش بیان ژن‌های *ZRT1*، *ZRT2* و *FET4*، ظرفیت جذب روی سلول را تا بیش از ۱۰۰ برابر افزایش می‌دهد. Zap1 همچنین با فعال‌کردن بیان سیستم خروج واکوئلی *ZRT3*، آزادسازی روی از ذخیره روی واکوئلی را تحریک می‌کند. هدف پنجم Zap1، *ZRC1* است؛ یک ژن که یک سیستم ورود روی واکوئلی را کد می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند افزایش بیان *ZRC1* در پاسخ به محدودیت روی یک مکانیسم پیشگیرانه برای محافظت از سلول‌های با کمبود این عنصر در برابر قرارگرفتن در معرض سطوح بالای آن است (۴۳).

به‌طور خلاصه گفتنی است جذب روی از محیط به داخل (در *S. cerevisiae*) بیشتر توسط پروتئین Zrt1، ناقل با میل ترکیبی بالا برای جذب روی (K_m برای یون‌های روی ۱۰ نانومولار) در کمبود شدید روی صورت می‌گیرد و همچنین پروتئین Zrt2 به‌عنوان یک ناقل با میل ترکیبی پایین (K_m ۱۰۰ نانومولار) و Fet4 به‌عنوان یک ناقل عمومی فلزات، در شرایط کمبود روی و تحت القای Zap1 به ورود یون روی به داخل سلول کمک می‌کنند (۱۹, ۴۲, ۴۴). در شرایط غنی از روی، Zrt1 تحت اندوسیتوز القاشده با روی قرار می‌گیرد و در واکوئل تخریب می‌شود (۴۳). در شرایط کمبود شدید روی که سطوح روی برای عملکرد Zrt2 بسیار پایین است، بیان این ناقل توسط Zap1 سرکوب می‌شود تا کارایی جذب توسط این ناقل با کارایی ضعیف کاهش نیابد. Fet4 نیز یک انتقال‌دهنده فلز با طیف وسیع و میل ترکیبی پایین است (۴۲). این ناقل در *S. cerevisiae*، توسط ژن *FET4* کدشده و توسط فاکتور رونویسی Zap1 تنظیم می‌شود. میزان اکسیژن بر فعالیت ژن *FET4* تأثیر می‌گذارد. پروتئینی به نام Rox1 به ژن *FET4* متصل می‌شود و در شرایطی که اکسیژن زیاد است، فعالیت آن را کاهش می‌دهد (۴۴). ژن *ZRC1* در تحمل روی نقش دارد و پروتئین Zrc1 (پروتئینی از خانواده تسهیل‌کننده انتشار کاتیون (CDF)) در غشای واکوئل مخمر قرار گرفته است. مطالعات اخیر در شرایط آزمایشگاهی شواهدی ارائه کرد که Zrc1 مستقیماً انتقال روی واکوئلی را احتمالاً از طریق یک مکانیسم آنتی‌پورت روی/H^+ (مکانیسم تبادل روی با یون هیدروژن)، واسطه‌گری می‌کند. ژن *COT1* یک پروتئین مرتبط را کد می‌کند که ممکن است به‌طور مشابه با Zrc1 در سم‌زدایی کبالت عمل کند. پروتئین‌های Zrc1 و Cot1 شبیه به هم هستند و هر دو در تنظیم سطح روی در سلول و از بین بردن سمیت سلولی آن نقش دارند؛ با این حال، Zrc1 نقش اصلی را در محافظت سلول در برابر تغییرات ناگهانی سطح روی (شوک روی) دارد (۴۵). ذخیره روی در شرایط کافی‌بودن میزان روی توسط ناقلان Cot1 و Zrc1 انجام می‌شود که روی اضافی را به درون واکوئل پمپ می‌کنند و در *S. cerevisiae* تا ۱۰۰ میلی‌مولار می‌توانند در آن ذخیره کنند. در شرایط کمبود روی، ناقل Zrt3 بیشتر بیان می‌شود و روی ذخیره‌شده در واکوئل را به سیتوزول بازمی‌گرداند. با وجود اینکه Zrc1 برای ذخیره روی استفاده می‌شود، در زمان کمبود آن نیز توسط Zap1 القا می‌شود که در حقیقت یک مکانیسم محافظتی برای مقابله با ورود ناگهانی این عنصر و سمیت آن پس از شوک روی را فراهم

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

می‌کند (۴۲). در شرایط شوک روی (افزایش ناگهانی غلظت روی)، مسیرهای دیگری شامل پروتئین‌های انتقال‌دهنده‌ای که میل ترکیبی کمتری برای روی دارند و در شرایط عادی نقش قابل توجهی ندارند نیز برای ورود روی به واکوئل فعال می‌شوند (۴۰). در محیط محدود به روی، این عنصر از واکوئل به سیتوپلاسم توسط Zrt3 آزاد می‌شود یا توسط زینکوفورZps1 جمع‌آوری می‌شود (۳۹). مکانیسم جذب روی در شکل ۴ به‌صورت شماتیک مشاهده می‌شود.



شکل ۴. مکانیسم جذب و انتقال روی در مخمر

Figure 4. Mechanism of zinc uptake and transport in yeast

محل‌های ذخیره روی در مخمر

تحقیقات نشان می‌دهد سلول‌های یوکاریوتی در شرایط عادی دارای سطوح بسیار پایینی از روی آزاد در سیتوپلاسم خود هستند (۴۱). واکوئل در مخمر به‌عنوان محل ذخیره بیشترین مقدار روی در نظر گرفته شده است. با تحلیلی از توزیع سلولی روی با استفاده از روش جداسازی اندامک‌ها و همچنین میکروسکوپ الکترونی اشعه ایکس، مشخص شد سطح روی در واکوئل با وضعیت روی سلول تغییر می‌کند و می‌تواند تا تقریباً ۱۰۰ میلی‌مولار روی (یعنی ۷×۱۰^{۸} اتم روی واکوئلی در هر سلول) افزایش یابد. علاوه بر این، سایر بخش‌های سلول ذخایر قابل توجهی از روی را فراهم نمی‌کنند. به‌طور خاص، تجمع روی در میتوکندری کم است و به‌طور مستقل از ذخیره روی واکوئلی تنظیم می‌شود. همچنین نتایج نشان می‌دهند روی به‌عنوان عامل اصلی تعیین‌کننده توانایی سلول در ذخیره این ماده مغذی مهم نقش دارد. هنوز باید مشخص شود چه عواملی، به‌غیر از خود انتقال‌دهنده‌های روی واکوئلی، بر توانایی واکوئل در تجمع روی تأثیر می‌گذارند. یک عامل مؤثر، احتمالاً اسیدی‌شدن آن بخش توسط H^{+}-ATPase نوع V واکوئلی است. اسیدی‌شدن واکوئلی، گرادیان پروتون مورد نیاز برای جذب روی به داخل واکوئل از طریق Zrc1 را فراهم می‌کند. علاوه بر این، لیگاندهای متصل به روی در داخل واکوئل ممکن است به ظرفیت ذخیره روی واکوئلی کمک کنند. یک مطالعه اخیر روی سایر گونه‌های قارچی که در شرایط روی بالا رشد کرده‌اند، نشان داد روی درون‌سلولی (و بنابراین عمدتاً واکوئلی) به مخلوطی از لیگاندهای کربوکسیلات و فسفات متصل است (۴۰). از آنجایی که روی عمدتاً به واکوئل مخمر منتقل می‌شود، قابل تصور است که مخمرهایی با حجم سلولی بزرگ‌تر و در نتیجه واکوئل‌های بزرگ‌تر، قادر به تجمع روی بیشتری نسبت به سلول‌های کوچک‌تر باشند؛ با این حال، توانایی تجمع روی در غلظت‌های بالاتر نیز می‌تواند به عوامل دیگری مانند وجود اجزای داخل واکوئلی متصل‌شونده به روی (لیگاندهای

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

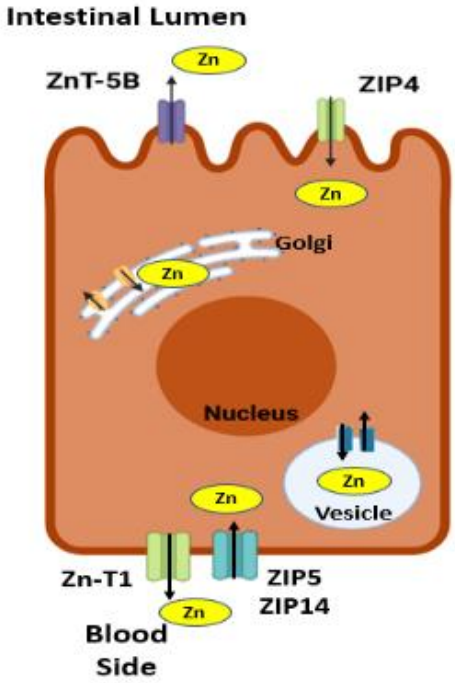
اتصال‌دهنده روی مانند اجسام پلی‌فسفات) بستگی داشته باشد (۳۸). پلی‌فسفات، مشخص‌شده با زنجیره‌های طولانی گروه‌های فسفات، در مقادیر زیادی در داخل واکوئل مخمر تجمع می‌یابد و روی را با میل ترکیبی بالا متصل می‌کند. علاوه بر این، آنیون‌های آلی مانند گلوتامات و سیترات در نظر گرفته می‌شوند که به ذخیره موقت روی در واکوئل‌ها کمک می‌کنند. جدا از آن، پروتئین‌ها و پپتیدهای سیتوپلاسمی (متالوتیونئین، گلوتاتیون، فیتوشلاتین‌ها) نیز به ذخیره روی در سلول‌های مخمری کمک می‌کنند (۱۹). یکی دیگر از مکان‌های بالقوه ذخیره‌سازی روی در سلول‌ها، وزیکول‌های سیتوپلاسمی غنی از روی است که به‌عنوان زینکوزوم[1] شناخته می‌شوند (۴۰). در سلول‌های جهش‌یافته‌ای که توانایی ذخیره روی در واکوئل را ندارند، روی اضافی در سایر بخش‌های سلول مانند سیتوزول، زینکوزوم‌ها یا اندامک‌های مسیر ترشحی تجمع می‌یابد. این نشان می‌دهد واکوئل نقش مهمی در تنظیم توزیع روی در سلول دارد و با ذخیره‌سازی روی اضافی، از تجمع آن در سایر بخش‌ها جلوگیری می‌کند (۴۶).

نحوه جذب روی در سلول‌های روده

بدن انسان می‌تواند هموستاز را در یک محدوده وسیع از قرارگیری در معرض روی حفظ کند. انتقال‌دهنده‌های روی در غشای آپیکال و بازولترال سلول‌های روده‌ای در این فرایند دخیل هستند و همراه با متالوتیونئین، هموستاز روی سلولی و بدن را تنظیم می‌کنند. روی در استخوان و عضله اسکلتی رسوب می‌کند؛ جایی که تقریباً ۹۰ درصد ذخایر روی را می‌توان یافت؛ با این حال، این بافت‌ها در حفظ هموستاز نقش ندارند؛ زیرا گردش مواد در این بافت‌ها کم است (۳۱). جذب روی در طول کل روده کوچک اتفاق می‌افتد؛ اما محل اصلی جذب روده‌ای روی در انسان همچنان بحث‌برانگیز است. با این حال، با استفاده از تکنیک‌های پرفیوژن روده کوچک در افراد سالم، مشخص شده است محل‌های اصلی جذب در روده انسان دوازدهه و ژژونوم است (۴۷). تقریباً ۶۶–۲۵ درصد از روی مصرف‌شده از ژژونوم و ایلئوم جذب می‌شود و سپس در سراسر بدن (در بافت‌ها، سلول‌ها و مایعات) توزیع می‌شود (۲۲). جذب روده‌ای روی یک فرایند پیچیده است و توسط مجموعه‌ای از انتقال‌دهنده‌های غشایی تسهیل می‌شود؛ مکانیسم جذب آن در شکل ۵ مشاهده می‌شود. ZIP4 به‌عنوان انتقال‌دهنده اصلی برای جذب روده‌ای روی شناخته شده است که یون‌های روی را از لومن روده به داخل سلول‌های روده‌ای منتقل می‌کند. این پروتئین در غشای آپیکال سلول‌های روده‌ای قرار دارد و نقش حیاتی در جذب اولیه روی ایفا می‌کند. ZnT1 انتقال‌دهنده‌ای است که روی را از انتهای سلول‌های روده‌ای به جریان خون هدایت می‌کند. ZIP5 و ZIP14 روی را از گردش خون به داخل سلول‌های روده‌ای منتقل می‌کنند. آنها نقش مکمل در جذب روی دارند و به حفظ غلظت داخل سلولی روی کمک می‌کنند. ZnT5B در غشای آپیکال سلول‌های روده‌ای قرار دارد و به‌صورت دو جهته عمل می‌کند. ZnT5B می‌تواند هم روی را از لومن روده به داخل سلول‌های روده‌ای منتقل کند و هم روی را از سلول‌های روده‌ای به داخل لومن ترشح کند. این مکانیسم ممکن است به‌عنوان یک مکانیسم تنظیم‌کننده اضافی برای حفظ هموستازی روی عمل کند. نقش DMT-1 در جذب روده‌ای روی هنوز کاملاً مشخص نشده است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. مکانیسم‌های مولکولی دقیق انتقال روی توسط ZIPs و ZnTs هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است و پیچیدگی محیط لومن روده این چالش را پیچیده‌تر می‌کند. درک کامل مکانیسم‌های مولکولی دخیل در جذب روده‌ای روی برای توسعه استراتژی‌های درمانی جدید برای اختلالات مرتبط با کمبود روی ضروری است. شکل ۵ نحوه جذب روی توسط سلول‌های روده را نشان می‌دهد (۴۷).

[1] zincosomes

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652



شکل ۵. مکانیسم جذب روی در روده انسان

Figure 5. Mechanism of zinc absorption in the human intestine

یافته‌های حاصل از تحقیقات انجام‌شده در زمینه مخمر غنی‌شده با روی در ایران و جهان

تحقیقات زیادی در زمینه افزایش میزان تجمع روی در مخمرهای پروبیوتیک در ایران و جهان انجام شده است (جدول ۳). بررسی‌ها نشان داده‌اند حضور یک سوبسترای متابولیزه‌شونده مانند گلوکز، فرایند تجمع زیستی را تقویت می‌کند (۶). Fuhrmann et al. (1968) نشان دادند جذب روی در سلول‌های گرسنه کم است؛ اما اگر سلول‌ها از قبل با فسفات و گلوکز تیمار شوند، جذب به‌طور چشمگیری (۵ تا ۲۰ برابر) تحریک می‌شود. در شرایط هوازی و بی‌هوازی جذب یکسان است و در pH پایین (زیر ۵) کاهش می‌یابد (۴۸). در محیط‌های اسیدی، یون‌های هیدروژن (H^+) زیادی وجود دارد. یون های هیدروژن با یون‌های روی برای اتصال به سایت‌های جذب در دیواره سلولی مخمر رقابت می‌کنند؛ در نتیجه، در محیط‌های اسیدی، جذب روی توسط مخمر کاهش می‌یابد. همچنین با افزایش pH، بار منفی روی سطح سلول مخمر افزایش می‌یابد. این امر باعث می‌شود یون‌های روی که بار مثبت دارند، بیشتر به سطح سلول جذب شوند. به علاوه در محیط‌های قلیایی (pH بالا)، یون‌های هیدروکسید (OH^-) با یون‌های روی، واکنش و هیدروکسید روی تشکیل می‌دهند. هیدروکسید روی یک ترکیب نامحلول است و بنابراین، جذب روی توسط مخمر کاهش می‌یابد. فروغ و همکاران در سال ۲۰۲۲ دریافتند وقتی روی در محیط کم باشد، سلول‌ها برای جذب بیشتر روی، تلاش و به همین دلیل ژن‌های مربوط به این کار را فعال‌تر می‌کنند. در این پژوهش مشخص شد بهترین pH برای رشد مخمر و بیشترین جذب روی، در pH برابر با ۶ است. اگرچه بهترین pH برای رشد کلی مخمر ۶ بود، مشاهده شد ژن Fet4 که یکی از ژن‌های دخیل در جذب روی است، در pH برابر ۴ بیشترین فعالیت را داشت. این نشان می‌دهد pH بهینه برای بیان ژن‌های مختلف ممکن است متفاوت باشد (۱۰). حساسیت مخمرها به روی اضافی می‌تواند به نوع قند موجود در محیط کشت بستگی

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

داشته باشد و منابع مختلف کربوهیدراتی بر جذب روی مؤثر هستند (۳۸). هم‌زدن محیط کشت باعث می‌شود مخمرها به‌طور مداوم با روی موجود در محیط تماس داشته باشند و در نتیجه جذب روی افزایش یابد (۴۹). در مطالعه‌ای توسط Fan et al. (2022)، نشان داد تحمل *S. cerevisiae* به سطوح بالای مس و روی در محیط با افزودن سیدروفورها به‌طور چشمگیری افزایش یافته است و این روش، راهی جدید برای به دست آوردن مس، روی و سایر عناصر کمیاب آلی با استفاده از سیدروفورها ارائه می‌دهند (۲۸). شریعتمداری و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند حداکثر جذب Zn^{2+} در غلظت اولیه روی ۳۰ میلی‌گرم بر لیتر است. جذب Zn^{2+} به داخل سلول‌ها توسط فعالیت ATPase غشای پلاسمایی از طریق شیب پروتون بین غشایی واسطه می‌شود. بنابراین، جذب فلز معمولاً در مراحل اولیه تخمیر اتفاق می‌افتد؛ زمانی که در دسترس بودن منابع انرژی در بالاترین حد خود است؛ البته سلول‌های *S. cerevisiae* برخی از Zn^{2+} که قبلاً متصل شده‌اند را در مرحله رشد ثابت به محیط کشت آزاد می‌کنند تا از اشباع روی سلول و سمیت آن جلوگیری کنند. گزارش شده است جرم یون‌های روی واردشده در پایان تخمیر کاهش می‌یابد؛ زیرا سلول‌ها با افزایش سن و کاهش بار سلولی، یون‌های فلزی را آزاد می‌کنند (۵۰). مطالعه‌ای توسط شیخی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد مخمر می‌تواند با هر دو شکل روی (روی آلی (روی–ترئونین) و معدنی (سولفات روی)) غنی می‌شود؛ اما سولفات روی کمترین بازدارندگی رشد را در مخمر ایجاد می‌کند و همچنین میزان Zn^{2+} پس از غنی‌سازی در تیمارهای سولفات روی بیشتر از تیمارهای روی–ترئونین بود (۵۱). در آزمایشی توسط Cha et al. (2009) نشان داده شد از بین منابع پودر روی، سولفات روی، سیترات روی و کلرید روی با غلظت‌های مختلف (۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ ppm)، بیشترین تجمع روی در محیطی حاوی ۰/۰۴ درصد $ZnCl_2$ به دست آمد (۵۲). اصفهانی و همکاران (۲۰۲۲)، به بررسی مخمر *S. cerevisiae* ATCC 9763 غنی‌شده با روی و تأثیر امواج فراصوت[1] به‌عنوان ابزاری برای تحریک تجمع روی پرداختند. در نهایت مشخص شد تجمع کل روی نسبت به شرایط مشابه بدون تحریک فراصوت دو برابر افزایش یافت (۵۳). تأثیر میدان الکتریکی پالسی بر افزایش تجمع روی در مخمر نشان داد اعمال ولتاژ پایین بین ۵۰ تا ۵۰۰ ولت تأثیری بر میزان تجمع روی در سلول‌های مخمر ندارد و بیشترین تجمع روی (۱۳/۲۹ میلی‌گرم بر گرم ماده خشک) در ولتاژ ۱۵۰۰ ولت اتفاق افتاد که ۶۳ درصد بیشتر از گروه کنترل بود و نیز به غلظت روی محیط نیز بستگی دارد. افزایش ولتاژ از ۲۰۰۰ ولت به بالا باعث کاهش معنی‌دار میزان تجمع روی در سلول‌ها شد. افزایش زمان اعمال میدان الکتریکی پالسی و میزان تجمع روی در سلول‌ها تا زمان مشخصی (۱۵ دقیقه) افزایش یافت (۴۶). آزمایشی توسط Pankiewicz et al. (2014) در بررسی تجمع یون‌های منیزیم در حضور یون روی (جفت یون) در شرایط میدان‌های الکتریکی پالسی (PEF) نشان داد تجمع یون‌های روی و منیزیم در سلول‌های مخمر به‌طور چشمگیری تحت‌تأثیر غلظت این یون‌ها در محیط کشت قرار دارد و تغییرات معنی‌داری در تجمع این یون‌ها در شدت میدان‌های الکتریکی بالا (۵ کیلوولت بر سانتی‌متر) مشاهده شد (۵۴). در مطالعه‌ای توسط Li et al. (2022)، با هدف جداسازی سویه‌ای برای جذب هم‌زمان سلنیوم، روی و کروم انجام شد. هنگامی که مواد مغذی ترکیبی سلنیت سدیم (۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، سولفات روی (۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و کلرید کروم (۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به محیط اضافه شدند، محتوای سلنیوم، روی و کروم به‌دست‌آمده در مخمر به‌ترتیب ۹۱۷/۳۷ میکروگرم بر گرم، ۱۲۰۲/۳ میکروگرم بر گرم و ۶۸۰/۱۱ میکروگرم بر گرم و میزان زیست‌توده ۱۹/۵۸گرم بر لیتر بود (۵۵).

[1] ultrasound

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

جدول ۳. مطالعات انجام‌شده بر میزان جذب روی و منبع آن در داخل و خارج از ایران

Table 3. Studies conducted on zinc absorption and its source inside and outside Iran

Yeast name	Zinc source used	Amount of zinc added to the culture medium	Zinc absorption rate (mg/g-1 dry wet.)	Reference
Y. lipolytica RO25	$ZnSO_4.7H_2O$	5 Millimolar	femtogram 400	(۱۹)
S. cerevisiae	-	4000	44.22	(۲۸)
Candida utilis IBRC-M-30072	$ZnSO_4$	-	41830 ppm	(۲۷)
S. cerevisiae AUMS 10233	$ZnSO_4$	100 Micrograms per milliliter	51.02 ppm	(۱۰)
S. cerevisiae	zinc oxide	-	-	(۳۱)
S. cerevisiae ATCC 9763	$ZnCl_2$	2000 Micrograms per milliliter	41.80 ppm	(۵۳)
S. pastorianus Rh	$ZnSO_4.7H_2O$	5 Millimolar	milligrams/gram 5.9 ±1	(۲۴)
S. cerevisiae M-type	$ZnSO_4.7H_2O$	0.32 Micrograms per milliliter	Femtogram per cell 47	(۳۸)
S. cerevisiae DY1457 CM104	$ZnCl_2$	1000 Micrograms per milliliter	Picomole per 106 cells 1300	(۴۰)
S. cerevisiae L-2226 و L-2056	$ZnSO_4.7H_2O$	102.4 Micrograms per milliliter	-	(۴۹)
S. cerevisiae PTCC 5209	$ZnSO_4.7H_2O$	30 mg/liter (maximum absorption)	Milligrams per dry 4133 weight	(۵۰)
S. cerevisiae 11 B1	-	100 Micrograms per milliliter	Milligrams per gram, 15.57 dry	(۵۶)
S. cerevisiae 2.606	$Zn(NO_3)_2.6H_2O$	0.8 Millimoles per liter	Micromoles per liter 670	(۵۷)
S. cerevisiae 11B1	-	100 Micromoles per milliliter	Milligrams per gram, 13.29 dry	(۴۶)
S. cerevisiae 11B1	$ZnSO_4$	150 Micrograms per milliliter	Milligrams per gram, 11.41 dry	(۵۴)
S. cerevisiae	$ZnSO_4.7H_2O$	7.5 Grams per liter	115.67 ±4.65	(۵۱)
C. tropicalis sp. T-A	Zinc gluconate	8000 Micrograms per milliliter	19.153	(۴۴)
S. cerevisiae A112	$ZnSO_4$	1 Grams per liter	Milligrams per gram, dry 12.88	(۵۸)
S. cerevisiae FF-10	$ZnCl_2$	4000 ppm	ppm 150892	(۵۲)
S. cerevisiae TVG4	$ZnSO_4$	0.1 Grams per liter	Micrograms per gram 700 dry weight	(۵۹)
Pichia guilliermondii Wickerham LPB 063	$ZnSO_4$	10 Grams per liter	Milligrams/kg dry 75090 weight	(۶۰)
Rhodotorula glutinis CCY 020-002-033	$ZnSO_4.7H_2O$	٪ 0.025	Milligrams per gram, 7.030 dry	(۶۱)
S. cerevisiae 612	YPD	2000 Milligram	Milligrams per gram, 18.5 dry	(۶۲)

نتیجه‌گیری

در میان چندین ماده مغذی، روی می‌تواند به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مواد مغذی شناخته شود (۶۳). از آنجایی که روی و پروبیوتیک‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلفی عمل می‌کنند، ممکن است ترکیب آنها با یکدیگر اثر هم‌افزایی داشته باشد و در این صورت استفاده از آنها به‌عنوان مکمل در جیره غذایی موجودات زنده می‌تواند اثرات مفیدی بر ایمنی، رشد و بقای آنها داشته باشد (۲۷). مخمرهایی که به‌راحتی رشد می‌کنند و در دسترس هستند، مانند سویه‌های *ساکارومایسس* منابع طبیعی عالی فلزات ضروری مانند K، Mg، Ca، Fe، Mn

doi: 10.22108/bjm.2025.146706.1652

و Zn هستند که با توجه به اهمیت و ارزش آهن و روی و کمبود آن در بدن انسان، جزء مهمترین کارهای محققان است (۶۴). مخمرهای غنی‌سازی‌شده با روی می‌توانند در تولید مواد غذایی برای غنی‌سازی نام، نوشیدنی‌ها یا به‌عنوان مکمل غذایی در انسان استفاده شوند. همچنین می‌توانند در خوراک دام و طیور باعث بهبود عملکرد رشد و ضریب تبدیل غذا و تقویت سلامت دستگاه گوارش و تقویت سیستم ایمنی دام و طیور و کاهش نیاز به آنتی‌بیوتیک‌ها شوند که در ادامه باعث بهبود کیفیت محصولات دامی و کاهش دفع روی در محیط زیست و پیامدهای آن می‌شوند. باوجود مزایای مخمرهای تقویت‌شده با روی، ازجمله زیست‌فراهمی بالاتر، اثرات هم‌افزایی، پایداری، طعم بهتر نسبت به نمک‌های معدنی، چالش‌های بسیاری نیز در این زمینه وجود دارد. روی به روش‌های پیچیده‌ای با سایر مواد معدنی، یون‌ها و مولکول‌ها تعامل می‌کند. این فعل و انفعالات می‌تواند بر عملکردهای بیولوژیکی و نیز بر جذب روی در مخمر تأثیر بگذارد و تفسیر نتایج آزمایش را پیچیده کند (۱۸). هزینه‌های بالاتر تولید، مقیاس‌پذیری فرایند صنعتی، ثبات در طی فرآوری و نگهداری، تنظیم مقررات و دریافت مجوزهای بهداشتی از دیگر چالش‌های استفاده صنعتی از این فراورده است. تحقیقات بیشتر در زمینه‌های مطالعات بالینی (در انسان و دام)، تحقیقات روی گونه‌های دیگر مخمر و توسعه محصولات جدید، به‌همراه ارزیابی‌های اقتصادی می‌تواند در آینده راهگشا باشد.

References

(1) Shruthi B, Deepa N, Somashekaraiah R, Adithi G, Divyashree S, Sreenivasa MY. Exploring biotechnological and functional characteristics of probiotic yeasts: A review. *Biotechnol Rep* (Amst). 2022;34:e00716. https://doi.org/10.1016/j.btre.2022.e00716

(2) Fakruddin M, Hossain MN, Ahmed MM. Antimicrobial and antioxidant activities of *Saccharomyces cerevisiae* IFST062013, a potential probiotic. *BMC Complement Altern Med*. 2017; 17(1):64. https://doi.org/10.1186/s12906-017-1591-9

(3) Zhang X-g, Peng Y-n, Li X-r, Ma G-d, Chen X-q. Screening of iron-enriched fungus from natural environment and evaluation of organically bound iron bioavailability in rats. *Food Science and Technology (Campinas)*. 2015; 35(1):58-65. https://doi.org/10.1590/1678-457X.6454

(4) Wang Z, Zhang J, Su T, Guan Z, Ji M. Screening of iron- and zinc-enriched yeast strain and optimization of cultivation conditions. *Prep Biochem Biotechnol*. 2011;41(3):278-86. https://doi.org/10.1080/10826068.2010.539656

(5) Sun J, Xu S, Du Y, Yu K, Jiang Y, Weng H, et al. Accumulation and Enrichment of Trace Elements by Yeast Cells and Their Applications: A Critical Review. *Microorganisms*. 2022;10(9): 1746. https://doi.org/10.3390/microorganisms10091746

(6) Blackwell K, Singleton I, Tobin JM. Metal cation uptake by yeast: a review. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 1995; 43(4): 579- 84. https://doi.org/10.1007/bf00164757

(7) Sinharoy A, Kumar M, Pakshirajan K. Engineered yeast as a hyperaccumulator for heavy metal removal and recycling from waste streams. *Advances in Yeast Biotechnology for Biofuels and Sustainability*. 2023; 503-20. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95449-5.00022-9

(8) Bahafid W, Joutey NT, Asri M, Sayel H, Tirry N, Ghachtouli NE. Yeast Biomass: An Alternative for Bioremediation of Heavy Metals. *Yeast - Industrial Applications: IntechOpen; 2017*. https://doi.org/ 10.5772/intechopen.70559

(9) Brady D, Stoll AD, Starke L, Duncan JR. Chemical and enzymatic extraction of heavy metal binding polymers from

isolated cell walls of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnol Bioeng*. 1994;44(3):297-302. https://doi.org/10.1002/bit.260440307

(10) Forough S, Kumarss A, Azam H, Mohaddeseh L. Application of *Saccharomyces cerevisiae* isolated from industrial effluent for zinc biosorption and zinc-enriched SCP production for human and animal. *Food Science and Technology*. 2022;42: e82021. https://doi.org/10.1590/fst.82021

(11) Higuchi Y, Mori H, Kubota T, Takegawa K. Analysis of ambient pH stress response mediated by iron and copper intake in *Schizosaccharomyces pombe*. *J Biosci Bioeng*. 2018;125 (1):92-6. https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2017.08.008

(12) Tobin JM, Cooper DG, Neufeld RJ. Influence of anions on metal adsorption by *Rhizopus arrhizus* biomass. *Biotechnol Bioeng*. 1987;30(7):882-6. https://doi.org/10.1002/bit.260300711

(13) White C, Gadd GM. The Uptake and Cellular Distribution of Zinc in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology*. 1987;133(3): 727-37. https://doi.org/10.1099/00221287-133-3-727

(14) Jones RP, Gadd GM. Ionic nutrition of yeast—physiological mechanisms involved and implications for biotechnology. *Enzyme and Microbial Technology*. 1990;12(6):402-18. https://doi.org/10.1016/0141-0229(90)90051-Q

(15) Srinivasan D, Kumar KV, Shyamaladevi B, Sukumar E. *Zinc: A Promising Micronutrient for Probiotic Absorption.* Zinc: CRC Press; 2024. p. 61-7. https://doi.org/10.1201/9781003412472-6

(16) Hussain A, Jiang W, Wang X, Shahid S, Saba N, Ahmad M, et al. Mechanistic Impact of Zinc Deficiency in Human Development. *Front Nutr*. 2022;9:717064. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.717064

(17) Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2012;86(4):521-34. https://doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1

(18) Patil R, Sontakke T, Biradar A, Nalage D. Zinc: an essential trace element for human health and beyond. *Food and Health*. 2023;5(3):13. https://doi.org/10.53388/FH2023013

(19) Rossi S, Maares M, Kieserling H, Rohn S, Schlüter O, Patrignani F, et al. Zinc Tolerance of Special Yeasts and Lactic Acid Bacteria for Use in the Food Industry. *Fermentation*. 2023;9(6):521. https://doi.org/10.3390/fermentation9060521

(20) Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. I*nt J Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1342-65.v https://doi.org/10.3390/ijerph7041342

(21) Bhowmik D, Chiranjib K, Kumar S. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic. *Int J Pharm*. 2010;1(1):05-11. https://B2n.ir/uj4121

(22) Jin D, Wei X, He Y, Zhong L, Lu H, Lan J, et al. The nutritional roles of zinc for immune system and COVID-19 patients. *Frontiers in Nutrition*. 2024;11:1385591. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1385591

(23) Singh K, Taneja S. Hazard effects of excess of zinc in diet. *Sci Vision*. 2009;9:159-65. https://B2n.ir/nh1761

(24) Maares M, Keil C, Pallasdies L, Schmacht M, Senz M, Nissen J, et al. Zinc availability from zinc-enriched yeast studied with an in vitro digestion/Caco-2 cell culture model. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;71:126934. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126934

(25) Imran M, Fatima W, Alzahrani AK, Suhail N, Alshammari MK, Alghitran AA, et al. Development of Therapeutic and Prophylactic Zinc Compositions for Use against COVID-19: A Glimpse of the Trends, Inventions, and Patents. *Nutrients*. 2022;14(6):1227. https://doi.org/10.3390/nu14061227

(26) Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother*. 1998;32 (1): 78- 87. https://doi.org/10.1345/aph.17075

(27) Weisi T, Ahmadifard N, Atashbar B, Tukmechi A. Determination the minimum inhibitory concentration of zinc sulfate on growth and maximum biosorption in probiotics, *Lactobacillus acidophilus* and *Candida utilis*. *Iranian Scientific Fisheries Journal*. 2023;32 (3):63-77. https://doi.org/10.22092/ISFJ.2023.129771 [In Persian]

(28) Fan Xy, Liu Zy, Jia Zp, Wei Yr, Xie Dd, Zhang J, et al. A novel preparation for siderophore-assisted copper and zinc enrichment in yeast. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2021;46(9):e16131. https://doi.org/10.1111/jfpp.16131

(29) Dinu LD, Avram I, Pelinescu DR, Vamanu E. Mineral-Enriched Postbiotics: A New Perspective for Microbial Therapy to Prevent and Treat Gut Dysbiosis. *Biomedicines*. 2022;10(10):2392. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102392

(30) Tafazzoli K, Ghavami M, Khosravi-Darani K. Production of iron enriched S*accharomyces boulardii*: impact of process variables. *Scientific Reports*. 2023;14(1):4844. https://doi.org/10.1038/s41598-024-55433-7

(31) Jäger R, Purpura M, Davis J, Keratsopoulos N, Parra ME, Secrest AH, et al. Glycoprotein Matrix Zinc Exhibits Improved Absorption: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients*. 2024;16(7):1012. https://doi.org/10.3390/nu16071012

(32) Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl): 1378S- 83S. https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1378S

(33) Vasak M, Hasler DW. Metallothioneins: new functional and structural insights. *Curr Opin Chem Biol*. 2000;4(2):177-83. https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00082-X

(34) Zhang SQ, Yu XF, Zhang HB, Peng N, Chen ZX, Cheng Q, et al. Comparison of the Oral Absorption, Distribution, Excretion, and Bioavailability of Zinc Sulfate, Zinc Gluconate, and Zinc-Enriched Yeast in Rats. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(7):e1700981. https://doi.org/10.1002/mnfr.201700981

(35) Tompkins TA, Renard NE, Kiuchi A. Clinical evaluation of the bioavailability of zinc-enriched yeast and zinc gluconate in healthy volunteers. *Biological Trace Element Research*. 2007;120(1):28-35. https://doi.org/10.1007/s12011-007-0072-2

(36) Zhang S, Zhang Y, Peng N, Zhang H, Yao J, Li Z, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of zinc-enriched yeast in rats. *Scientific World Journal*. 2014;2014(1):217142. https://doi.org/10.1155/2014/217142

(37) Maladkar M, Moralwar P, Mody P, Yewale V, Kinjawadekar U, Mohite M. Evaluation of the efficacy and safety of probiotic formulation with zinc enriched yeast in children with acute diarrhea. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. 2009;9(2). https://tinyurl.com/mrs9njda

(38) Nicola R, Hall N, Melville SG, Walker GM. Influence of Zinc on Distiller's Yeast: Cellular Accumulation of Zinc and Impact on Spirit Congeners. *Journal of the Institute of Brewing*. 2009;115(3):265-71. https://doi.org/10.1002/j.2050-0416.2009.tb00379.x

(39) Robinson JR, Isikhuemhen OS, Anike FN. Fungal–metal interactions: a review of toxicity and homeostasis. *Journal of Fungi*. 2021;7(3):225. https://doi.org/10.3390/jof7030225

(40) Simm C, Lahner B, Salt D, LeFurgey A, Ingram P, Yandell B, et al. *Saccharomyces cerevisiae* vacuole in zinc storage and intracellular zinc distribution. *Eukaryot Cell*. 2007;6 (7):1166-77. https://doi.org/10.1128/ec.00077-07

(41) MacDiarmid CW, Milanick MA, Eide DJ. Induction of the ZRC1 metal tolerance gene in zinc-limited yeast confers resistance to

zinc shock. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(17):15065-72. https://doi.org/10.1074/jbc.m300568200

(42) Cyert MS, Philpott CC. Regulation of cation balance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 2013;193(3):677-713. https://doi.org/10.1534/genetics.112.147207

(43) Rutherford JC, Bird AJ. Metal-responsive transcription factors that regulate iron, zinc, and copper homeostasis in eukaryotic cells. *Eukaryot Cell*. 2004;3(1):1-13. https://doi.org/10.1128/ec.3.1.1-13.2004

(44) Waters BM, Eide DJ. Combinatorial control of yeast FET4 gene expression by iron, zinc, and oxygen. *J Biol Chem*. 2002;277(37):33749-57. https://doi.org/10.1074/jbc.m206214200

(45) Dixon EF, Hall RA. Noisy neighbourhoods: quorum sensing in fungal-polymicrobial infections. *Cell Microbiol*. 2015;17(10):1431-41. https://doi.org/10.1111/cmi.12490

(46) Pankiewicz U, Jamroz J. Effect of pulsed electric fields upon accumulation of zinc in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2011;21(6):646-51. https://doi.org/10.4014/jmb.1101.01030

(47) Maares M, Haase H. A guide to human zinc absorption: general overview and recent advances of in vitro intestinal models. *Nutrients*. 2020;12(3):762. https://doi.org/10.3390/nu12030762

(48) Fuhrmann GF, Rothstein A. The transport of Zn2+, Co2+ and Ni2+ into yeast cells. *Biochim Biophys Acta*. 1968;163(3):325-30. https://doi.org/10.1016/0005-2736(68)90117-X

(49) Walker G, Raffaele De N, Nichola H. Zinc accumulation and utilization by wine yeasts. *International Journal of Wine Researc*h. 2009. https://doi.org/10.2147/IJWR.S4570

(50) Azad SK, Shariatmadari F, Torshizi MK. Production of zinc-enriched biomass of *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Elementology*. 2014;19(2). https://doi.org/10.5601/jelem.2014.19.2.655

(51) Sheykhi F, Ahmadifard N, Samadi N, Nematzadeh K. The effect of different concentrations of organic and inorganic zinc on the growth and zinc content in yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). *Journal of Microbial Biology*. 2018;7(28):103-9. https://doi.org/10.22108/BJM.2018.107135.1090

(52) Cha J-Y, Cho Y-S. Determination of optimal conditions for zinc-hyperaccumulation by *Saccharomyces cerevisiae* FF-10. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*. 2009; 52(3):227-33. https://doi.org/10.3839/jksabc.2009.041

(53) Esfahani ZC, Salimi M, Alijan MS, Khosravi-Darani K. Production of Zn-Enriched Yeast. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2023;13(5). https://doi.org/10.33263/BRIAC135.452

(54) Pankiewicz U, Sujka M, Wlodarczyk-Stasiak M, Mazurek A, Jamroz J. Effect of pulse electric fields (PEF) on accumulation of magnesium and zinc ions in *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Food Chem*. 2014;157:125-31. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.02.028

(55) Li P, Shu G, Yang X, Dai C, Zhang M, Wan H. Screening and identification of yeast enriched with selenium, zinc and chromium. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. 2022;21(3):321-8. https://doi.org/10.17306/J.AFS.2022.1050

(56) Urszula P, Jerzy J, Sujka M, Kowalski R. Visualization of calcium and zinc ions in *Saccharomyces cerevisiae* cells treated with PEFs (pulse electric fields) by laser confocal microscopy. *Food Chem*. 2015;188:16-23. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.04.121

(57) WANG CCJ-L. Characteristics of Zn2+ Biosorption by *Saccharomyces cerevisiae*1. *Biomedical and*

Environmental Sciences. 2007;20:478-82. https://B2n.ir/fr4394

(58) Khanh N, Trang N, Manh L, Quang L. New strain Saccharomyces cerevisiae A112 for the production of zinc-fortified biomass. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2018;48(4) https://doi.org/10.21603/2074-9414-2018-4-114-120

(59) Stehlik-Tomas V, Gulan Zetić V, Stanzer D, Grba S, Vahčić N. Zinc, copper and manganese enrichment in yeast *Saccharomyces cerevisae*. *Food Technology and Biotechnology*. 2004; 42(2):115-20. https://B2n.ir/kw3502

(60) Roepcke CBS, Vandenberghe LPS, Soccol CR. Optimized production of *Pichia guilliermondii* biomass with zinc accumulation by fermentation. *Animal Feed Science and Technology*. 2011;163(1):33-42. https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2010.09.018

(61) Rovinaru C, Pasarin D, Capra L, Stoica R. The effect of ZnSO4 In the cultivation medium on rhodotorula glutinis CCY 020-002-033 yeast biomass growth, β-Carotene production and Zinc accumulation. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. 2018;8(3):931-5. https://doi.org/10.15414/jmbfs.2018-19.8.3.931-935

(62) Lavová Be, Urminská D, Poláková Ak, Vollmannová A, Harangozo Ľ. Preparation of zinc enriched yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) by cultivation with different zinc salts. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. 2012;1(Special issue):689-95. https://B2n.ir/kq5754

(63) Banerjee G, Ray AK. The advancement of probiotics research and its application in fish farming industries. *Res Vet Sci*. 2017;115:66-77. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.01.016

(64) Nowosad K, Sujka M, Pankiewicz U, Miklavcic D, Arczewska M. Pulsed Electric Field (PEF) Enhances Iron Uptake by the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biomolecules*. 2021;11(6): 850. https://doi.org/10.3390/biom11060850