

بررسی تاثیر ترکیبات زیست فعال ریزجلبک‌ها بر خواب و وضعیت خلقی

بهاره نوروزی^{۱*}

مقاله مروری

مقدمه: در حال حاضر، کمبود خواب منجر به بروز بسیاری از مشکلات جدی در سلامتی شده است. در این میان سیانوباکتری‌ها خواص زیست فعالی از قبیل ضد التهابی، ضد سرطان، ضد باکتریایی، ضد انگلی، ضد دیابتی، ضد ویروسی، آنتی‌اکسیدان، جوان‌سازی و ضد چاقی را از خود نشان می‌دهند.

روش بررسی: در این مقاله مروری، بیش از ۲۰۰ نشریه معتبر از پایگاه‌های اطلاعاتی مانند PubMed، Springer، Wiley، Science Direct، Scopus، Web of Sciences و فهرست مجلات با دسترسی آزاد جستجو گردید. برای جستجو از کلیدواژه‌هایی مانند «ریزجلبک»، «ترکیبات فعال زیستی»، «اسیدهای چرب غیراشباع»، «اختلالات خواب»، «تنظیم خلق» و «استرس» استفاده گردید.

نتایج: نتایج نشان داد خواب و سلامت روان ارتباط نزدیکی با هم دارند و تأثیر منفی کمبود خواب بر سلامت و رفاه کلی را تشدید می‌کند. درمان‌های مرسوم، طیف گسترده‌ای از عوارض نامطلوب را به همراه دارد، که معمولاً با بنزودیازپین‌ها و داروهای ضد افسردگی مرتبط است.

نتیجه‌گیری: در حال حاضر هنوز سهم قابل توجهی از ترکیبات زیست فعال ریزجلبک‌ها در مدیریت خواب و سلامت روان مورد بررسی قرار نگرفته است که پیشنهاد می‌گردد در آینده‌ای نزدیک مورد مطالعه وسیع قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: ریزجلبک‌ها؛ خوب، اختلال بیداری در خواب، سلامت روان، سیانوباکتری‌ها

ارجاع: نوروزی بهاره. بررسی تاثیر ترکیبات زیست فعال ریزجلبک‌ها بر خواب و وضعیت خلقی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۷): ۹۰-۷۹۷۴.

۱- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۱۳۷۱۰۹۵۶، پست الکترونیکی: bahareh.nowruzi@sbiau.ac.ir، صندوق پستی: ۱۴۷۷۸۹۳۸۵۵

تاثیر درمان‌های فعلی در درمان افسردگی: حدود یک سوم از افرادی که افسردگی دارند و از بی‌خوابی رنج می‌برند، داروهای خواب‌آور مصرف می‌کنند. بنزودیازپین‌هایی که برای بی‌خوابی و اضطراب تجویز می‌شوند، می‌توانند باعث از دست دادن حافظه، سردرد و عوارض جانبی جدی‌تر شوند که در صورت تجویز همراه با سایر مداخلات دارویی می‌توانند شدت آن را افزایش دهند. به عنوان مثال، زمانی که بنزودیازپین‌ها همراه با مواد افیونی مصرف شوند، می‌توانند منجر به افسردگی تنفسی، هیپوکسی، آسیب چند ارگانی و از دست دادن عملکرد عضلانی شوند و در صورت سوءاستفاده به سرعت می‌توانند منجر به وابستگی و افزایش خطر اوردوز (overdose) کشنده شوند. بیماران می‌توانند تنها در ۴-۳ هفته دچار وابستگی شوند و تحمل بیش از حد آن منجر به سوءمصرف دوز و در نهایت، بدتر شدن بی‌خوابی، اضطراب و خلق افسرده می‌شود (۴). علاوه بر آن، داروهای ضد افسردگی می‌توانند بی‌خوابی، اضطراب، افزایش وزن، پرخاشگری خواب‌آلودگی و خونریزی گوارشی را در هنگام مصرف همزمان با سایر داروها تشدید کنند. این نکته قابل توجه است که داروهای ضد افسردگی با قصد، اقدام و بروز خودکشی در نوجوانان مرتبط هستند. راه‌حل‌های دارویی برای درمان بی‌خوابی و افسردگی بدون شک مفید هستند. با این حال، عوارض جانبی جدی و بالقوه ایجاد آسیب، اثربخشی آنها را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد (۴).

پتانسیل درمانی ریزجلبک‌ها در تنظیم خواب و خلق: با توجه به طیف گسترده‌ای از عوارض جانبی نامطلوب و مرتبط با بنزودیازپین‌ها و داروهای ضد افسردگی، بررسی سایر داروهای موجود مهم است. ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها سرشار از متابولیت‌های ثانویه با فواید سلامتی گسترده هستند. به نظر می‌رسد اثرات نامطلوب درمان‌ها برای سلامت روان و بی‌خوابی وابسته به دوز باشد. استفاده از عصاره‌های ریزجلبکی و داروهای درمانی به صورت ترکیبی تا به امروز کاوش کمی داشته است. با این وجود، ریزجلبک‌ها می‌توانند یک رویکرد نوین و امیدوارکننده برای کاهش استرس مزمن،

تخمین زده می‌شود که بین ۱۰ تا ۳۰ درصد از جمعیت جهان از بی‌خوابی رنج می‌برند. در حال حاضر، کمبود خواب به عنوان یک اپیدمی جهانی در حال ظهور در نظر گرفته می‌شود و با بسیاری از مشکلات جدی سلامت همراه است و علت اصلی بار مالی و اجتماعی می‌باشد. اخیراً استرس و اضطراب ناشی از بیماری همه‌گیر ویروس کووید-۱۹ باعث تشدید بیشتر اختلالات خواب و مشکلات سلامت روان در سطح جهان شده است. کمبود خواب هم‌چنین با زندگی در جامعه مدرن مرتبط است، که اغلب مستلزم استفاده‌ی بیش از حد از اینترنت و استرس و اضطراب ناشی از کار است که منجر به فقدان آرامش قبل از خواب و عدم خواب آرام می‌شود (۱). مشکلات خواب می‌تواند از به خواب رفتن جلوگیری کند، بر چرخه خواب تأثیر بگذارد و باعث بیداری مکرر در شب شود. اختلال خواب منجر به خستگی، مشکل در تمرکز و تمرکز ضعیف، خلق ضعیف، افکار نگران کننده مکرر و اختلال در حافظه می‌شود. در سطح جهانی، تقریباً ۱۷ درصد از جمعیت بزرگسال از نوعی مشکل سلامت روان رنج می‌برند. خواب و سلامت روان ارتباط تنگاتنگی با هم دارند. بدخلقی طولانی مدت اغلب باعث بی‌خوابی، بی‌حالی، از دست دادن اشتها، احساس استرس و اضطراب می‌شود که در نهایت می‌تواند منجر به افسردگی شود (۲). کمبود خواب با اختلالات افسردگی اساسی، پروتئین‌ها، لیپیدها از جمله اسیدهای چرب اشباع نشده (PUFAs)، استرول‌ها و رنگدانه‌ها مرتبط است و آن‌ها را برای کاربردهای غذایی، دارویی و غذایی کاربردی سودمند می‌سازد. بیواکتیوهای میکروجلبکی مدت‌ها به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد ویروسی، ضد باکتریایی، ضد التهابی، تعدیل‌کننده ایمنی و پیشگیری از سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی شناخته شده‌اند. در این مقاله مروری پتانسیل ترکیبات زیست‌فعال ریزجلبک‌ها در مدیریت الگوی خواب، تنظیم خلق و سلامت روان مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۳).

زیست فعال موجود از ریزجلبک‌ها را از نظر سهم آن‌ها در تنظیم خواب و خلق بررسی می‌کند. خلاصه‌ای از گونه‌های ریزجلبک و مشتقات آن‌ها برای خواب، خلق، استرس و اضطراب در جدول ۱ ارائه شده است (۵).

بی‌خوابی و افسردگی ارائه دهند (۲). فرصتی برای تحقیقات آینده وجود دارد تا پتانسیل ریزجلبک‌ها را به همراه درمان‌های دارویی بررسی کنند و بنابراین، به‌طور غیرمستقیم عوارض جانبی نامطلوب را کاهش دهند. بخش زیر ترکیبات

جدول ۱: تاثیر ترکیبات زیست فعال جلبک‌ها در تنظیم خلق، اضطراب و استرس (۵)

ریزجلبک	زیست توده میکروجلبک / زیست فعال
<i>Arthrospira platensis</i>	محافظت عصبی جلوگیری از آسیب اکسیداتیو سلولی کاهش التهاب
<i>Chlorella</i>	محافظت عصبی جلوگیری از آسیب اکسیداتیو سلولی کاهش التهاب
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	تولید اکسیژن در CNS تأخیر خواب کوتاه‌تر بهبود خلق
<i>Euglena gracilis</i>	قابلیت به خواب رفتن آرام بخش سیستم عصبی سمپاتیک بهبود در تعامل اجتماعی، توجه و تمرکز
<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	تنظیم چرخه خواب اثر ضد افسردگی بازسازی نورون اثر آنتی اکسیدانی و ضد التهابی
<i>Arthrospira platensis</i> <i>Chlorella vulgaris</i> <i>Diacronema lutheri</i> <i>Haematococcus lacustris</i> <i>Leptolyngbya</i> sp. <i>Phaeodactylum tricorutum</i> <i>Porphyridium purpureum</i> <i>Tetraselmis suecica</i>	آپیزین
<i>Arthrospira</i> sp., <i>Chlorella</i> sp. <i>Desmodesmus</i> sp. <i>Diacronema</i> sp. <i>Dunaliella salina</i> <i>Haematococcus</i> sp. <i>Nannochloropsis</i> sp. <i>Phaeodactylum</i> sp. <i>Porphyridium</i> sp. <i>Tetraselmis</i> sp.	اسید فرولیک

و پلی‌ساکاریدهای تعدیل کننده ایمنی مانند گلوکان است. علاوه بر این، گلوکان‌های میکروجلبکی اثر ضد باکتریایی و کاهش دهنده کلاسترول از خود نشان می‌دهند و در درمان سرطان کولورکتال موثر هستند (۸). استرس و تنش طولانی مدت می‌تواند منجر به عدم تعادل بین سیستم ایمنی، غدد درون ریز و سیستم عصبی خودمختار شود. علاوه بر این، استرس مزمن با افسردگی و التهاب همراه است و شاخصی برای بی‌خوابی است (۶). یک کارآزمایی بالینی ۱۲ هفته‌ای نشان داد که دوز روزانه ۵۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم اوگلنا اثرات آرام‌بخشی بر سیستم عصبی سمپاتیک دارد و بنابراین حالت بدنی آرام‌تری را ایجاد می‌کند (۷). جالب توجه است، میزان پایین‌تر (۵۰۰ میلی‌گرم) این دوز منجر به پاسخ بهتر به تعامل اجتماعی و توانایی کاهش پس از ساعات کاری می‌شود. آزمودنی‌ها در آزمون‌های تمرکز نمرات بالاتری کسب کردند و بهتر از قبل از مصرف مکمل‌ها می‌توانستند روی کار در حال انجام تمرکز کنند. علاوه بر این، نویسندگان پیشنهاد می‌کنند که گراسیلیس بر روی سیستم عصبی خودمختار تأثیر می‌گذارد، تأخیر خواب کوتاه‌تری را القا می‌کند و کیفیت خواب را به صورت وابسته به دوز بهبود می‌بخشد. لازم به ذکر است که عوارض جانبی از جمله خستگی، ناراحتی گوارشی، سردرد و اسپاسم عضلانی در تعداد کمی از افراد مشاهده شد. گراسیلیس توانایی تسکین اضطراب، مشکلات خواب و بدخلقی را دارد. با این حال، مکانیسم‌های عمل بر روی سیستم عصبی ناشناخته باقی می‌ماند. با این وجود، گراسیلیس در مدیریت سلامت روان موثر است و بدون شک ارزش تحقیقات بیشتر را دارد (۹).

بنا فنیل اتیل‌آمین (PEA): یک انتقال دهنده عصبی است که در دانه‌های کاکائو، پنیر و شراب یافت می‌شود و به راحتی می‌تواند از سد خونی مغزی (BBB) عبور کند. مسائل عصبی رشدی مانند اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی (ADHD) و افسردگی با کمبود PEA مرتبط هستند. PEA اعتیادآور نیست و با تحریک تولید سروتونین، دوپامین و نوراپی‌نفرین، تعادل خلق را تقویت می‌کند. ماکروجلبک‌های قهوه‌ای و قرمز دریایی، و هم‌چنین ریزجلبک سبز سندسموس اکوتوس، حاوی

طیف وسیعی از غلظت‌های PEA هستند سیانوباکتری افانیزومنون فلوس سرشار از متابولیت‌های ثانویه، پروتئین‌ها، فیکوسیانین‌ها، اسیدهای چرب، رنگدانه‌ها و مهم‌تر از همه، تولیدکننده PEA است (۱۰). یک مکمل غذایی به نام کلامین®، حاوی عصاره افانیزومنون فلوس، ثبت اختراع شد و قادر است تا ۱۴۰۰ میکروگرم بر گرم PEA را ارائه دهد. کلامین® اثر آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی قوی نشان می‌دهد و قادر به ترویج بازسازی نورون است. علاوه بر این، کلامین® با تجویز ۱۶۰۰ میلی‌گرم بر روز به مدت هشت هفته، خلق را افزایش داد و اضطراب را در زنان یائسه کاهش داد. از نقطه نظر ترکیب، فیکوسیانین‌های موجود در سیانوباکتری‌ها، پایداری و فراهمی زیستی PEA را از طریق مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAOB) افزایش می‌دهند، بنابراین فرصت‌های بیشتری را برای ریزجلبک‌ها به‌عنوان تولیدکننده و محافظ PEA می‌دهند (۳). محققان یافتند که ۶۰٪ بیماران، بهبود سریع خلق، انرژی و تمرکز بالاتر را با تجویز روزانه PEA (۶۰-۱۰ میلی‌گرم) همراه با نسخه دارویی (۱۰ میلی‌گرم) به مدت دو هفته تجربه کردند. علاوه بر این، PEA می‌تواند تأثیر مثبتی بر تنظیم خواب و بهبود شناختی داشته باشد، از جمله هوشیاری بدون بار عوارض جانبی تحریک کننده مانند سرخوشی و تنش که اغلب توسط داروهای دارویی برانگیخته می‌شود. قابل ذکر است، PEA هم‌چنین ممکن است در بیماران افسرده ای که علائم آن‌ها با استفاده از درمان دارویی بهبود نیافته است، تسکین دهد. با این حال، پایان درمان PEA اغلب بدتر شدن خلق کوتاه‌مدت می‌شود، که پتانسیل آن را در تنظیم خلق محدود می‌کند. این برخی از چالش‌های مرتبط با کاربردهای تغذیه‌ای را برجسته می‌کند (۱۱). عملکرد میکروجلبک یا سایر منابع PEA در سلامت روان کمی مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، چندین پیش‌ساز در سنتز PEA شرکت می‌کنند و ممکن است به تجمع PEA در مغز کمک کنند. اسید آمینه ضروری D- فنیل آلانین و ایزومرهای L- فنیل آلانین پیش‌سازهای PEA هستند، با شواهدی که نشان می‌دهد اولی در پیشگیری از افسردگی موثرتر است. مطالعات کمی در مورد

خواب تأثیر می‌گذارند. فنیل‌آلانین که در چندین ریزجلبک به وفور یافت می‌شود، تأثیر ملایمی بر افسردگی دارد که در صورت همراه شدن با داروهای ضد افسردگی یا ویتامین B6 می‌تواند افزایش یابد. هنگامی که PEA به عنوان یک درمان مکمل استفاده می‌شود، عملکرد ضد افسردگی و بهبود تمرکز و عملکرد شناختی را نشان می‌دهد. ریزجلبک‌ها PEA تولید می‌کنند و بنابراین می‌توان از آن‌ها برای تولید مولکول‌های ضد افسردگی استفاده کرد (۱۳).

آپیژنین: فلاونوئید آپیژنین در چندین گیاه زمینی مانند جعفری، کرفس، پونه کوهی و گل بابونه یافت می‌شود. آپیژنین می‌تواند به سد خونی مغزی (BB blood-brain-barrier B) نفوذ کند و میل ترکیبی متوسطی برای محل اتصال بنزودیازپین GABA دارد، بنابراین خواص آرام‌بخش قابل مقایسه با داروهایی که برای آرامش و خواب استفاده می‌شوند را برمی‌انگیزد. فلاونوئیدها از جمله آپیژنین برای کاهش افسردگی و اضطراب مفید هستند، می‌توانند چرخه خواب را تقویت کنند، حافظه و یادگیری فضایی را بهبود بخشند و فراموشی را کاهش دهند. دوز روزانه آپیژنین بین ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ترکیب با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی ضد افسردگی در بدن، اثرات ضد افسردگی نشان داد (۱۴). کمبود نوراپی‌نفرین منجر به کمبود خواب، از دست دادن حافظه، افسردگی و اضطراب می‌شود. افزایش غلظت این انتقال دهنده عصبی و مهار کننده MAOB (ممانعت کننده تجزیه PEA) زمانی ثبت شد که ۱۲.۵-۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آپیژنین به مدت هفت روز به صورت درون آزمایشگاهی (in vivo) تجویز شد که منجر به کاهش علائم افسردگی در موش‌ها گردید. این علائم به دلیل اثرات ضدالتهابی و آرام‌بخش آپیژنین نسبت داده می‌شود. با وجود همه این اثرات مثبت، آپیژنین اثرات قابل توجهی در بی‌خوابی مزمن، کیفیت خواب و تأخیر خواب در کارآزمایی‌های بالینی نشان نداد (۹). ریزجلبک‌ها قادر به تولید طیف وسیعی از مواد شیمیایی گیاهی ارزشمند هستند که آنتی‌اکسیدان‌های قوی و عوامل ضدالتهابی هستند. فلاونوئیدهای ریزجلبکی در مقایسه با عصاره‌های گیاهان خشکی از نظر ساختار پیچیده‌تر

رابطه بین دریافت خوراکی فنیل‌آلانین و تجمع PEA در بدن وجود دارد. فنیل‌آلانین رژیم غذایی غلظت پلاسمایی PEA را افزایش نمی‌دهد و برای برانگیختن تأثیر قابل توجهی به خودی خود ناکافی در نظر گرفته می‌شود. با این حال، هنگامی که فنیل‌آلانین (۱ تا ۶ گرم در روز) همراه با یک داروی ضد افسردگی (۵ تا ۱۰ گرم در روز) تجویز می‌شود، تأثیر آن بر خلق افزایش می‌یابد و می‌توان از آن در درمان افسردگی خفیف و جلوگیری از افسردگی مکرر استفاده کرد. علاوه بر این، فنیل‌آلانین اثرات نامطلوبی مانند ضربه قلب نامنظم ایجاد نمی‌کند، همانطور که در برخی از داروهای ضد افسردگی مشاهده می‌شود. این امر در سالمندانی که مرگ و میر ناشی از ضربه قلب آهسته بیشتر است، مفید است. علاوه بر این، دوز روزانه (۱-۱۰ گرم) فنیل‌آلانین همراه با ۲۰۰ گرم ویتامین B6 از عود افسردگی در بیماران مبتلا به اختلال خلقی دوقطبی جلوگیری می‌کند (۷). ریزجلبک‌ها به دلیل تولید مقدار قابل توجهی پروتئین شناخته شده اند. گونه‌هایی مانند دونالیلا اس پی، اس. اوبلیکوس، کلورلا اس پی و آتروسپیرا اس پی می‌تواند پروتئین بیشتری (۴۰-۷۸٪ وزن خشک) نسبت به حیوانات مزرعه و محصولات زمینی (۳۶-۱۷٪ در هر ماده خشک) فراهم کند (۸). فنیل‌آلانین در طیف وسیعی از غذاها با غلظت بالاتر در محصولات حیوانی (۵۰ میلی‌گرم در گرم پروتئین) و مقدار کمی کمتر در میوه‌ها و سبزیجات (۴۰ میلی‌گرم در گرم پروتئین) یافت می‌شود. در همین حال، برخی از گونه‌های ریزجلبکی در مقایسه با حیوانات و گیاهان قادر به تولید فنیل‌آلانین بالاتر هستند و این میکروارگانیسم‌ها را برای استخراج مولکول‌های ضد افسردگی جذاب‌تر می‌کند. به عنوان مثال، توزیع بالایی از فنیل‌آلانین در دونالیلا اس پی مشاهده شد که ۵۹/۹٪ از کل پروتئین آن فنیل‌آلانین است (۱۲). ریزجلبک‌ها جزء کارخانه‌های سلولی هستند که قادر به تولید طیف وسیعی از مولکول‌های ارزشمند می‌باشند. دستکاری پارامترهای رشد، مانند تامین نیتروژن کافی، می‌تواند باعث افزایش بیشتر عملکرد پروتئین، از جمله فنیل‌آلانین شود. ترکیبات زیست‌فعال تولید شده توسط ریزجلبک‌ها بر خلق و

حاوی ۴/۱ درصد (وزنی) نارینژنین است. از آنجایی که هدر رفتن مواد غذایی یک نگرانی جهانی در حال پیدایش است. بنابراین ارزش بررسی این موضوع را دارد که آیا پوست مرکبات ممکن است برای رشد ریزجلبک‌ها مورد استفاده قرار گیرد و در عین حال به اهمیت اقتصاد زیستی چرخه‌ای پرداخته شود. فلاونوئیدها هم‌چنین تأثیر مثبتی بر رشد میکروجلبک‌ها از جمله سیانوباکتری‌های نوستوک موسکروم دارند و جلبک‌ها را به‌ویژه برای تولید آپیزین جذاب می‌کنند (۱۳). شواهد فوق نشان می‌دهد که ریزجلبک‌ها منبع مولکول‌هایی مانند آپیزین هستند که پتانسیل آن‌ها را در مدیریت استرس، اضطراب و خلق دارند. علاوه بر این، ارزش بررسی نقش پیش‌سازها بر بهره‌وری آپیزین در ریزجلبک‌ها را دارد. در بررسی پاسخ‌های عصبی به قرار گرفتن در معرض نارینژنین نویدی وجود دارد (۵).

اسید فرولیک: پلی‌فنول‌ها دسته بزرگی از ترکیبات با مهار رادیکال قوی، ضد التهابی و بسیاری از اثرات ارتقاء دهنده سلامتی هستند. میوه‌ها و سبزیجاتی مانند انگور فرنگی، انگور سیاه، کنگر فرنگی و لوبیا سیاه مدتهاست که به عنوان منابع غنی پلی‌فنول‌ها شناخته شده‌اند. اسید فرولیک یک فیتوکمیکال ضد التهابی قوی است و به‌طور گسترده در بین دانه‌ها و برگ‌های گیاهان و هم‌چنین در غلات و لوبیاهای توزیع می‌شود (۱۶). کمبود خواب ممکن است منجر به خلق ضعیف، حافظه ضعیف و بدتر شدن کلی سلامت ذهنی و شناختی شود. پلی‌فنول‌ها در بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ از جمله کنترل التهابی و میانجی‌گری در عملکرد صحیح شناختی و حافظه نقش دارند. مطالعات متعددی نقش اسید فرولیک را در تنظیم خلق، استرس و التهاب توصیف می‌کنند. تجویز روزانه خوراکی ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسید فرولیک به مدت چهار هفته علائم افسردگی را در موش‌های تحت استرس کاهش داد. در همین حال، تجویز خوراکی ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت چهار هفته التهاب مرتبط با استرس مزمن را کاهش داد و اثر ضد افسردگی قابل مقایسه با درمان دارویی را نشان داد. هم‌چنین شواهدی وجود دارد که فرولیک اسید می‌تواند ژن‌های دخیل در پاسخ التهاب عصبی را

هستند و بنابراین خواص منحصر به فردی از خود نشان می‌دهند. فلاونوئیدهای آنتی‌اکسیدانی متعددی مانند آپیزین توانایی محافظت عصبی را نشان داده‌اند و می‌توانند طول عمر سلول را افزایش دهند. چندین گونه از ریزجلبک‌ها مانند لپتولینگیا اسپی (۰/۰۲ ± ۰/۴ میلی‌گرم در گرم)، ای. پلاتنسیس (۰/۵ ± ۰/۶)، دی. لوتری پلاتنسیس (۱/۱ ± ۱۳/۶ نانوگرم در گرم)، تریکورنوتوم (۰/۶ ± ۷/۳)، پی. پورپوریوم (۰/۷ ± ۹/۳ نانوگرم در گرم)، تی. سوسیا (۰/۸ ± ۹/۸ نانوگرم در گرم)، سی. وولگاریس (۰/۸ ± ۹/۹ نانوگرم در گرم)، اچ. لاکوستریس (۰/۷ ± ۹/۲ نانوگرم در گرم) برای تولید آپیزین یافت شدند (۱۴). *A. platensis* می‌تواند ۲۱/۷ میلی‌گرم در هر ۱۰۰ گرم آپیزین را در عصاره اتانولی تولید کند. این واقعیت نشان می‌دهد که *Arthrospira* منبع غنی از آپیزین است که منجر به کاهش استرس می‌شود (۱۵). ریزجلبک‌ها متابولیت‌های ثانویه را به عنوان پاسخی به عوامل استرس‌زای محیطی مانند گرسنگی مواد مغذی و تغییرات نور، pH و دما تولید می‌کنند. ریزجلبک‌ها افزایش تولید آنتی‌اکسیدان‌ها را در پاسخ به محدودیت نیتروژن، شوری و نوسانات شدت نور نشان می‌دهند. دستکاری محیطی نویدبخش به حداکثر رساندن خروجی بیوفلاونوئید ریزجلبکی است و ریزجلبک‌ها را به منبع زیست کارخانه‌ای سودمند از مولکول‌های زیستی ارزشمند تبدیل می‌کند (۱۵). بیوفلاونوئید نارینژنین در مرکباتی مانند گریپ فروت، پرتقال و لیمو یافت می‌شود و به عنوان پیش‌ساز آپیزین شناخته می‌شود. باکتری پروکاریوتی استرپتومیسس البوس در هنگام تغذیه با مواد خام غنی از نارینژنین، سنتز آپیزین را افزایش می‌دهد. سیانوباکتری‌ها دارای بسیاری از ویژگی‌های ژنتیکی با باکتری‌های پروکاریوتی هستند که این میکروارگانیسم‌ها را در ساختار DNA و توزیع ژن مرتبط می‌کنند. پیشرفت‌های اخیر در تکنیک‌های مهندسی زیستی، استفاده از میکروارگانیسم‌ها را در تولید بسیاری از ترکیبات ارزشمند ممکن کرده است. ممکن است بتوان از چنین تکنیک‌هایی برای دستکاری سیانوباکتری‌ها برای برانگیختن همان پاسخ به نارینژنین استفاده کرد. پوست گریپ فروت

مدیریت استرس و بهبود سلامت روان قابل استفاده باشند. ریزجلبک‌ها طیف وسیعی از مولکول‌های محافظ از جمله پلی‌فنل‌ها را هنگامی که در معرض انواع تنش‌های محیطی قرار می‌گیرند تولید می‌کنند. به عنوان مثال، کنترل مواد مغذی، قرار گرفتن در معرض غلظت کم فلزات سنگین و نوسانات pH، همگی به نظر می‌رسد که بهره‌وری ریزجلبکی اسیدهای فنولیک را افزایش می‌دهند. مهندسی ژنتیک مواد غذایی در حال افزایش است و مزایای زیادی از جمله افزایش عرضه با هزینه کمتر دارد. اخیراً درج ژن یوکاریوتی در سیانوباکترهای آب شیرین سینوسیستیس انجام شد. تولید اسید فرولیک توسط گیاهان، مانند غلات و انواع توت‌ها، به وجود مجموعه خاصی از ژن‌ها نسبت داده می‌شود. گیاهان موجودات یوکاریوتی هستند که نشان می‌دهند بیان چنین مجموعه‌ای از ژن‌ها در سیانوباکتری‌ها ممکن است قابل دستیابی باشد، در نتیجه فرصت‌هایی برای افزایش تولید اسید فرولیک باز می‌شود (۱۳). اسید فرولیک اثرات ضد افسردگی و ضد التهابی دارد، پس بر استرس در شرایط داخل بدن (in vivo) تاثیر گزار است. با این‌حال، مزایای آن در سلامت روان همچنان ناشناخته است. در حالی که دستکاری مواد مغذی یک استراتژی برای افزایش محتوای پلی‌فنل است، اصلاح ژنوم در ریزجلبک‌ها تا به امروز برای تولید اسید فرولیک ناشناخته است. گسترش وضعیت فعلی دانش پلی‌فنول‌های ریزجلبکی در تنش و تنظیم خلق در آزمایشات بالینی مفید خواهد بود.

کوئرستین: فلاونوئیدهایی مانند کورستین و آنتوسیانین مالویدین در گیاهانی از جمله چای، آب میوه، انگور و شراب وجود دارند. مطالعات نشان می‌دهد که فلاونوئیدها می‌توانند یک پاسخ عصبی ایجاد کنند. ترکیب کوئرستین (۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و مالویدین (۵ میکروگرم بر کیلوگرم) به مدت شش هفته روزانه به موش‌های محروم از خواب تجویز شد. بهبودی در عملکرد شناختی مشاهده شد که به اثرات واسطه‌ای فلاونوئیدها بر مسیرهای سیگنال‌دهی، بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی نامطلوب نسبت داده شد (۱۴). التهاب عصبی از عملکرد صحیح نورون جلوگیری می‌کند و با افسردگی و سایر اختلالات

سرکوب کند و از این‌رو می‌تواند در درمان بیماری آلزایمر نیز مفید باشد (۱۷). محققان نشان دادند که اسید فرولیک دارای اثرات ضد افسردگی زمانی است که در یک دوز تجویز شود. فعالیت انتقال دهنده‌های عصبی در داخل بدن ۳۰ دقیقه پس از تجویز خوراکی ۸۰-۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دوز اندازه‌گیری شد. افزایش سریع غلظت دوپامین، سروتونین و نوراپی‌نفرین نیز مشاهده شد. این انتقال دهنده‌های عصبی مسئول احساس شادی و تمرکز هستند. در مقایسه، از آنجایی که درمان معمولاً به چندین هفته برای ایجاد بهبود خلق نیاز دارد، نمی‌توان یک قیاس مستقیم بین اسید فرولیک و داروهای معمولی دارویی ایجاد کرد. با این وجود، اسید فرولیک ظرفیتی برای اعمال یک اثر ضد افسردگی در داخل بدن دارد، و نشان می‌دهد که ارزش پیگیری دارد (۱۶). میوه‌هایی مانند انگور قرمز به عنوان یکی از غنی‌ترین منابع ترکیبات فنلی شناخته شده‌اند و بسته به نوع می‌توانند غلظت‌های پلی‌فنل از ۰/۵۲ تا ۴/۹۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر تولید کنند. با این‌حال، شواهد نشان می‌دهد که ریزجلبک‌ها نیز در ترکیبات با ارزش فراوان هستند و می‌توانند غلظت‌های پلی‌فنل را با غلظت‌های گیاهان تولید کنند (۱۷). محققان دریافتند که عصاره‌های نانوکلوپسیس گادیتاتا، پی. تریکورتوم و تی. سوسیسا به ترتیب شامل $0/6 \pm 39/34$ ، $0/88 \pm 22/94$ و $1/17 \pm 28/03$ میلی‌گرم بر گرم از پلی‌فنول‌ها هستند. گونه‌های دیگر نیز قابل ذکر هستند. ان. سالیئا، دسمودسموس اس پی، ان. لیمیتیکا که می‌توانند غلظت‌های کمتر پلی‌فنول را در محدوده ۴/۵۲ تا ۷/۷۲ میلی‌گرم در گرم تولید کنند. علاوه بر این، گونه‌های فوق می‌توانند تا ۴/۰۷ - ۱/۴۱ میکروگرم در گرم فرولیک اسید را فراهم کنند (۱۶). محققان دریافتند که آرتروسپیرا اس پی، دیاکروما اس پی، فادوداکتیلوم اس پی، پورفیرییدیوم اس پی، تتراسلمیس اس پی و همتوکوکوس اس پی به عنوان تولید کننده اسید فرولیک در غلظت‌های زیر: $0/97 \pm 12$ ، $0/25 \pm 2/01$ ، $0/81 \pm 9$ ، $0/63 \pm 7$ ، $0/94 \pm 11$ ، $0/63 \pm 7$ ، $0/07 \pm 7$ نانوگرم نشان می‌دهد که ریزجلبک‌ها دارای پتانسیل تبدیل شدن به منبع پلی‌فنول‌ها از جمله اسید فرولیک هستند و ممکن است در

عصبی مرتبط است پلی‌فل‌ها و فلاونوئیدها دارای ظرفیت محافظت‌کننده عصبی و ضد التهاب عصبی در مدل‌های پیش‌بالینی هستند و به همین ترتیب، ظرفیت اصلاح خلق و اضطراب و ارتقای سلامت روان مثبت را دارند. در افراد مبتلا به اضطراب، علائم با تجویز خوراکی روزانه ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرتستین به مدت ۲ تا ۴ هفته بهبود یافت. فعالیت کم حرکتی، انرژی کم و خستگی با خلق افسرده و سایر اختلالات روانپزشکی مرتبط است. آزمودنی‌هایی که به مدت چهار هفته با ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرتستین در روز مکمل شدند، سطح فعالیت بدنی بیشتری را نشان دادند. اثرات کوئرتستین بر خواب و سلامت روان شباهت زیادی به سایر فلاونوئیدها دارد (۵). کوئرتستین، در میان سایر فلاونوئیدها، توسط چندین سیانوباکتری و ریزجلبک تولید می‌شود. گونه‌های نوستوک الیپسوسپوروم، لیموتریکس اولیکوکومیناتا، وستیلوپسیس پرولیفیکا، به ترتیب $1/0.3 \pm 23/8$ ، $0/43 \pm 12/4$ ، $0/5 \pm 3/7$ میکروگرم کوئرتستین تولید می‌کنند.

سیانوباکترهای هاپالوسیفون فونتالیس، کالوتریکس بریوسیما و فورمیدیم تننو تقریباً ۱۱ میکروگرم در گرم وزن تازه تولید می‌کنند. در همین حال، توزیع در کودریکاودا سندسموس، دیاکروما لوتری (هاپتوفیتا) ریزجلبک قرمز پورفیریدیوم پورپوریوم و میکروجلبک سبز هاماتوکوکوس لاکوستریس از ۲ تا ۹/۱ نانوگرم در گرم است. عصاره اتانولی ای. پلاتنسیس دارای مقدار قابل‌توجهی فلاونوئیدها است و می‌تواند ۵۴۰ میکروگرم در گرم کوئرتستین را فراهم کند. طیف وسیعی از فلاونول‌ها در گیاهان توزیع می‌شوند که بیشترین غلظت آن در میوه‌ها، شراب قرمز و چای وجود دارد. تغییرات میکروارگانیسم‌ها برای افزایش تولید ترکیبات فعال زیستی و سایر مولکول‌ها در دهه‌های اخیر مورد استفاده قرار گرفته‌اند و این رویکرد همانطور که قبلاً در مورد کوئرتستین مورد بحث قرار گرفت به کار گرفته شد. نارینژنین پیش‌ساز بسیاری از مولکول‌های زیستی از جمله آنتوسیانین‌ها، فلاونول‌ها و فلاونوئیدها از جمله کوئرتستین است. اخیراً، کوئرتستین توسط ساکارومایسس سروپزیه و ساکارومایسس آلبوس اصلاح شده

ژنتیکی در هنگام تغذیه با نارینژنین تولید شد. شواهد نشان می‌دهد که میکروارگانیسم‌ها می‌توانند فلاونوئید تولید کنند و با توجه به شباهت‌های ژنتیکی بین سیانوباکتری‌ها و پروکاریوت‌ها، این احتمال وجود دارد که ریزجلبک‌های اصلاح‌شده نیز ظرفیت تولید کوئرتستین را داشته باشند (۱۸). کوئرتستین ریزجلبکی و نقش آن در سلامت روان تا به امروز به‌طور کامل کشف نشده است. با این حال، آزمایشات پیش بالینی نشان می‌دهد که فلاونوئیدها دارای پتانسیل محافظت‌کننده عصبی و ضد التهابی عصبی هستند. همانطور که قبلاً گفته شد، التهاب عصبی با افسردگی و سایر اختلالات روانی مرتبط است، که نشان می‌دهد اثر ضد التهابی کوئرتستین می‌تواند مفید باشد. مطالعات بیشتر باید اثرات کوئرتستین بر سلامت روان را در کارآزمایی‌های بالینی در نظر بگیرند (۱۹).

هسپریدین: مرکبات منبع بیوفلاونوئید هسپریدین هستند که خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، آرام‌بخش و ضد تشنج را نشان می‌دهند و می‌توانند خلق را از طریق تعدیل التهاب عصبی و انعطاف‌پذیری مغز بهبود ببخشند. علاوه بر این، نشان داده شده است که هسپریدین در کاهش التهاب ناشی از استرس موثر است. تجویز خوراکی دوزهای ۲۰-۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱ تا ۴ هفته در موش‌هایی که استرس مزمن داشتند به‌طور قابل‌توجهی خلق افسرده را افزایش داد، التهاب و اضطراب را کاهش داد و حافظه و ظرفیت یادگیری را بهبود بخشید. هسپریدین منجر به کاهش اختلالات نوروها مخصوصاً دمانس آلزایمر می‌شود. در واقع ترکیبات طبیعی منجر به درمان بسیاری از بیماری‌ها بدون عوارض جانبی می‌شوند. به نظر می‌رسد که هسپریدین از نظر درمانی در مسیرهای سیگنال‌دهی برای آلزایمر نقش داشته باشد و این پتانسیل را دارد که به عنوان یک الگوی ساختاری برای توسعه درمان‌های جدید عمل کند (۲۰). طیف وسیعی از متابولیت‌های ثانویه توسط چندین ریزجلبک تولید می‌شوند. با این حال، کمبود اطلاعات لازم در مورد توزیع هسپریدین وجود دارد. ریزجلبک‌های سبز سی. وولگاریس، سی هیپنوسپوروم و سیانوباکتری‌ای. پلاتنسیس می‌توانند به ترتیب $0/03 \pm$

۵۴/۱۴، $0.02 \pm 128/13$ و $0.01 \pm 51/13$ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم وزن خشک تولید کنند. علاوه بر این، هسپریدین در گونه‌های نوستوک اس پی، آنابانا اس پی، تولیپوتریکس اس پی و کلایدوموناس وجود دارد. چندین مطالعه به این نتیجه رسیدند که هسپریدین برای تنظیم خلق، اضطراب، سلامت شناختی و بیماری‌های عصبی مفید است. فلاونوئیدها را می‌توان از ریزجلبک‌ها استخراج کرد، بنابراین این ظرفیت را به عنوان منبع معدنی هسپریدین ارائه می‌کند. با این حال، از آنجایی که هیچ اطلاعاتی در مورد اثرات فلاونوئیدهای ریزجلبکی بر سلامت روان در دسترس نیست، مطالعات بیشتر سودمند خواهد بود.

فوکوسترول: فیتواسترول‌ها و سایر استرول‌ها معمولاً در غشای سلولی گیاهان یافت می‌شوند و توسط انسان نمی‌توانند سنتز شوند. بنابراین، آن‌ها را فقط می‌توان از طریق رژیم غذایی به دست آورد. استرول‌ها مدت‌هاست که برای تنظیم کلسترول و پیشگیری از بیماری‌های قلبی مهم هستند. ساختار فیتواسترول مشابه کلسترول است و می‌تواند از جذب آن جلوگیری کند و از این رو محافظت از قلب و عروق را افزایش می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که فیتواسترول‌ها، علاوه بر کمک به سلامت قلب و عروق، می‌توانند در محافظت از کبد و تعدیل ایمنی نیز نقش داشته باشند. جلبک‌ها فراوان‌ترین منبع دریایی فیتواسترول‌ها هستند، در حالیکه جلبک‌های قهوه‌ای سیستم‌سیریا فونیکولاسی و تا حدودی جلبک‌های دریایی قرمز سرشار از فوکوسترول هستند. فوکوسترول جلبکی مزایای سلامتی مختلفی مانند طول عمر سلولی و همچنین اثر آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تعدیل‌کننده ایمنی را نشان می‌دهد. جالب توجه است که فعالیت آنتی‌کولینرژیک فوکوسترول باعث مهار پلاک‌های عصبی مرتبط با بیماری آلزایمر می‌شود. همچنین شواهدی وجود دارد که فوکوسترول می‌تواند تولید انتقال دهنده‌های عصبی را تحریک کند و در نتیجه، عملکرد شناختی را بهبود ببخشد. عصاره فوکوسترول جدا شده از جلبک قهوه‌ای سارگاسوم فوسیفورم نشان داده است که انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین و نوراپی نفرین را افزایش می‌دهد و در

نتیجه، باعث کاهش خلق ضعیف در موش‌ها می‌شود (دوز ۱۰-۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم). علاوه بر این، فوکوسترول (۲۰-۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) منجر به کاهش علائم افسردگی شدید در مقایسه با فلوکستین شد. جلبک دریایی قهوه‌ای اکلونیا کاوا ساپس با عصاره استولونیفرا حاوی فوکوسترول عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد و آنزیم‌های کولین استراز را که در پیشرفت اختلالات نورودژنراتیو دخیل هستند، مهار می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که فوکوسترول جدا شده از جلبک‌های دریایی این پتانسیل را دارد که به عنوان یک ضد افسردگی و تعدیل‌کننده عصبی عمل کند و ممکن است در بیماری‌های عصبی دژنراتیو محافظت عصبی ارائه دهد (۲۰). تا به امروز، تعداد کمی از گونه‌های ریزجلبک دریایی حاوی فوکوسترول شناخته شده‌اند. با این حال، برخی از گونه‌ها می‌توانند غلظت فیتواسترول‌های فراوانی را جمع کنند. به عنوان مثال، گالابانا، تریکورنوتوم، دی. لتری، تتراسلمیس و نانوکلوروپسیس می‌تواند ۳/۴-۰/۴ درصد فوکوسترول بر اساس وزن خشک تولید کند. در همین حال، فوکوسترول ۱/۳٪ از کل استرول‌های موجود در ریزجلبک‌های فتوسنتزی دریایی اولوتوس را تشکیل می‌دهد و همچنین در ریزجلبک‌های قهوه‌ای و طلایی کریسودرما، کریسومریس اس پی، کریسورنلا اس پس و گیرادیوپسیس وجود دارد. جلبک‌های قهوه‌ای دریایی و چند گونه از ریزجلبک‌ها حاوی طیف وسیعی از فیتواسترول‌ها هستند. فیتواسترول‌های جلبکی عملکرد تعدیل‌کننده عصبی و محافظتی عصبی را نشان می‌دهند و اثر ضد افسردگی فوکوسترول در هنگام تجویز در داخل بدن بالاتر از اثر درمانی دارویی دارند. با این وجود، مکانیسم دقیق فیتواسترول‌ها در سلامت روان نامشخص است و نیاز به بررسی دقیق‌تر در داخل بدن دارد (۲۱).

کاروتنوئیدها: کاروتنوئیدها دسته وسیعی از متابولیت‌های ثانویه هستند که در گیاهان مختلف، باکتری‌ها و برخی ریزجلبک‌ها و قارچ‌ها یافت می‌شوند این رنگدانه‌های طبیعی با فواید سلامتی متعددی از جمله محافظت عصبی، تنظیم خلق و بهبود خواب مرتبط هستند (۲۲). کاروتنوئیدها از جمله آلفا کاروتن، بتاکاروتن، بتا کریپتوکسانتین، لیکوپن و لوتئین همراه

با زازانتین باعث کاهش علائم افسردگی و بهبود خلق ضعیف در انسان شدند. علاوه بر این، مصرف بیشتر کاروتنوئید با سلامت روانی همبستگی مثبت داشت. عصاره آستاگزانتین به دست آمده از باکتری پاراکوکوس کاروتینیفاسینس به بزرگسالان با دوز ۸ میلی‌گرم در روز به مدت ۸ هفته تجویز شد. بهبود کلی توانایی شناختی و حافظه گزارش شد. فوکوگزانتین کاروتنوئید دیگری است که باعث بهبود الگوهای خواب در میان سایر اثرات سلامتی در حیوانات می‌شود. علاوه بر این، کاروتنوئیدها با تنظیم ژن‌های مسئول طول عمر، عملکرد محافظتی عصبی و نوروزن را در افراد مسن نشان دادند. در تحقیقی ترکیبی از لوتئین و زازانتین (نسبت ۲۰ میلی‌گرم: ۴ میلی‌گرم) به عنوان یک مکمل ۶ ماهه تجویز شد، نتایج نشان داد که کیفیت خواب و الگوی خواب در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونما افزایش یافت. علاوه بر این، استفاده از کاروتنوئیدها نیاز به درمان دارویی برای بی‌خوابی را کاهش دادند (۲۱). این نشان می‌دهد که کاروتنوئیدها ممکن است به عنوان یک درمان مکمل برای تنظیم خواب استفاده شوند. عصاره کاروتنوئید از دی. سالینا یک اثر محافظتی عصبی در شرایط آزمایشگاهی دارد و ممکن است در اختلالات عصبی مانند بیماری آلزایمر مفید باشد (۹). چندین گونه ریزجلبک می‌توانند غلظت زیادی از کاروتنوئیدها را تولید کنند. به عنوان مثال، اچ. پلاویلیس به ازای هر وزن خشک تا ۵ درصد کاروتنوئید تولید می‌کند. علاوه بر این، لوتئین تا ۸۰ درصد از کل کاروتنوئیدها را در چنین ریزجلبک‌هایی تشکیل می‌دهد. نانوکلوپسیس، تریکورنوتوم اس پی و تی. سوسیکا به ترتیب تا 0.11 ± 0.63 ، 0.05 ± 0.14 و 0.12 ± 0.62 میلی‌گرم بر گرم (وزن خشک) تولید می‌کنند. کاروتنوئیدها برای تنظیم خواب، محافظت عصبی و عملکرد شناختی مفید هستند. ریزجلبک‌ها منبع غنی از کاروتنوئیدها هستند و می‌توان از آن‌ها برای تولید ترکیبات ارزشمند در سلامت مغز استفاده کرد (۲۳). کاروتنوئیدها مولکول‌های محلول در چربی هستند و جذب آن‌ها در بدن به روشی قابل مقایسه با لیپیدها انجام می‌شود. نفوذپذیری BBB

برای ایجاد اثر مغزی بسیار مهم است. چندین کاروتنوئید به طور طبیعی در مغز و غشای سلولی انسان وجود دارد. کاروتنوئیدها مانند آستاگزانتین، لوتئین و زازانتین می‌توانند به آسانی از سد خونی مغز عبور کنند. فراهمی زیستی کاروتنوئیدهای غذایی تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله فیبر غذایی، برخی مواد معدنی و الکل است. ترکیبات غذا ممکن است با مسدود کردن جذب کاروتنوئیدها به جریان خون از طریق دیواره روده، دسترسی زیستی کاروتنوئیدها را مختل کنند. علاوه بر این، داروهای خاصی از جمله مهارکننده‌های لیپازهای دستگاه گوارش می‌توانند جذب کاروتنوئیدها را مهار کنند (۲۲). کاروتنوئیدهای قطبی می‌توانند راحت‌تر از مولکول‌های غیر قطبی از غشای سلولی عبور کنند. با این حال، فراهمی زیستی کاروتنوئیدها ممکن است با اصلاح آگریزی ترکیبات غذایی افزایش یابد. ماهیت چربی دوست کاروتنوئیدها حاکی از آن است که فراهمی زیستی آن‌ها در صورت ترکیب در ماتریس‌های غنی از چربی افزایش می‌یابد. فرمولاسیون‌های مختلف غذایی، و هم‌چنین کپسولاسیون، اجرای هیدروژل و پراکندگی در یک امولسیون می‌تواند برای به حداکثر رساندن جذب کاروتنوئید مورد استفاده قرار گیرد. شواهد نشان می‌دهد که کاروتنوئیدهای تولید شده توسط باکتری‌ها در دسترس زیستی بیشتری هستند و در مقایسه با سایر منابع می‌توانند در برابر محیط خشن معده مقاومت کنند. با توجه به این واقعیت که ریزجلبک‌ها جنبه‌های خاصی از ساختار ژنتیکی را با باکتری‌ها به اشتراک می‌گذارند، ارزش بررسی فراهمی زیستی کاروتنوئیدی آن‌ها در برابر باکتری‌ها را دارد (۲۳).

اما ۳ و سایر اسیدهای چرب اشباع نشده (PUFA): PUFAها اسیدهای چرب با زنجیره بلند هستند که در طیف وسیعی از موجودات دریایی مانند ماهی و ریزجلبک‌ها و تا حدودی در شیر گاو یافت می‌شوند. اسیدهای چرب و لیپیدها در عملکرد صحیح بافت‌ها، ساختار غشای سلولی، عملکرد گیرنده و شکل‌پذیری سیناپسی بسیار مهم هستند. PUFAها برای سلامت قلب و عروق و کلیه، آرتروز و ایجاد اختلالات CNS در کودکان مفید هستند. برخی از PUFAها مانند

PUFAهای امگا ۳ نمی‌توانند شکاف‌های کمبود را از بین ببرند و بهزیستی روانی را ارتقا دهند. در همین حال، در مطالعه دیگری، روغن ماهی اسید چرب امگا ۳ (۱۰۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم وزن بدن) به مدت ۸ هفته روی موش‌های صحرایی با بی‌خوابی مزمن تجویز شد و اثر محافظتی از مغز مشاهده شد. علاوه بر این، مکمل امگا ۳ PUFA با دوز ۱/۵ گرم در روز به‌طور قابل‌توجهی علائم افسردگی را در افراد مسن کاهش داد (۲۴). ترکیبات زیست‌فعال فرموله شده به عنوان عصاره، مکمل یا به عنوان بخشی از یک ماتریکس غذایی پس از مصرف تحت فرآیندهای پیچیده متعددی قرار می‌گیرند. برای دسترسی به ترکیبات مفید به مغز، هضم به مولکول‌های اساسی برای جذب در جریان خون و امکان انتقال به مکان‌های هدف ضروری است. اسیدهای چرب معمولاً قبل از رسیدن به مغز بیشتر در کبد متابولیزه می‌شوند، جایی که می‌توانند اثر مطلوبی را ایجاد کنند. به عنوان مثال، ترکیباتی که در طول متابولیسم PUFA امگا ۳ دریایی از ماهی‌های دریایی تولید می‌شوند، مانند رزولین D (RvD) و E (RvE)، مارسین‌ها و پروتئین‌ها، با کاهش التهاب، اثر ضد افسردگی را ارائه می‌دهند. این ترکیبات که واسطه‌های حل‌کننده تخصصی (SPMs) نیز نامیده می‌شوند، می‌توانند مولکول‌های التهابی مانند سیتوکین‌ها را تعدیل‌سازی کنند. سیستم ایمنی سیتوکین‌ها را به عنوان پاسخی به التهاب، عفونت یا آسیب تولید می‌کند و همچنین در عملکرد صحیح مغز مهم هستند. با این حال، قرار گرفتن طولانی مدت در معرض سیتوکین‌ها با اختلالات عصبی روانپزشکی از جمله افسردگی همراه است. علاوه بر این، نشان داده شد که RvE با گیرنده‌های درگیر در مسیرهای پیش التهابی در داخل بدن تعامل دارد. مارسین‌ها می‌توانند مرگ نوروها و حضور مولکول‌های مرتبط با التهاب را کاهش دهند. به‌طور کلی، مسیرهای بیوشیمیایی متابولیت‌های امگا-۳ PUFA به عنوان درمان بالقوه در بیماری‌های عصبی و اختلالات روانپزشکی شناسایی شدند (۲۵). با توجه به اینکه مسیرهای بیوشیمیایی PUFA ماهی به خوبی شناخته شده است، پیش‌بینی می‌شود که اسیدهای چرب مشتق شده از

α -لینولئیک (امگا-۳) و لینولئیک (امگا-۶) توسط بافت‌های انسانی تولید نمی‌شوند و باید از طریق رژیم غذایی به‌دست آیند. علاوه بر این، PUFAها با کاهش التهاب نورو و آپوپتوز مرتبط هستند. همچنین شواهدی وجود دارد که PUFAهای امگا ۳ نقش مهمی در سلامت روان، پاتوفیزیولوژی اختلالات عصبی مانند دمانس آلزایمر و محافظت از غشای نوروون ایفا می‌کنند (۱۰). کمبود PUFA امگا ۳ و امگا ۶ با مشکلات خواب در کودکان مرتبط است. مشخص شده است که نسبت کمی اسیدهای چرب در رژیم غذایی برای عملکرد صحیح مغز مهم است. به‌عنوان مثال، عصاره امگا ۳ و امگا ۶ (۱:۴) برای بازیابی عملکرد شناختی و یادگیری زمانی که به مدت چهار هفته در داخل بدن تجویز می‌شود، پیدا شد. در مقابل، مطالعه دیگری به این نتیجه رسید که نسبت بالاتر اسیدهای چرب امگا ۳ به امگا ۶ باعث افزایش زمان خواب در داخل بدن می‌شود. مشکلات خواب اغلب در بیماران مبتلا به آلزایمر گزارش شده است. تجویز ترکیبی از اسیدهای چرب α -لینولئیک و لینولئیک (۱:۴) تنظیم چرخه خواب را در ۷۴ درصد افراد بهبود بخشید. در همین حال، PUFA به موش‌های محروم از خواب در غلظت‌های ۲، ۴ و ۸ میکرولیتر بر گرم وزن بدن اضافه شد. در نتیجه، بهبود توانایی شناختی و کاهش علائم افسردگی ثبت شد (۲۴). کمبود امگا ۳ PUFA، خواب ضعیف و استرس با افسردگی مرتبط است. مکمل اسید چرب امگا ۳ (۱۰۰۰ میلی‌گرم) به مدت ۱۲ هفته اثرات متعددی را در یک مطالعه تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما نشان داده است. افزایش احساسات مثبت و توانایی مقابله، بهبود خلق، خواب و اضطراب به اثرات تغذیه‌ای اسیدهای چرب با زنجیره بلند نسبت داده شد. برعکس، محققان دیگر به این نتیجه رسیدند که مکمل امگا ۳ PUFA اثر متناوب خلق را در موش‌هایی که به مدت ۸ هفته با رژیم غذایی غنی شده با امگا ۳ تغذیه شده بودند، ایجاد نمی‌کند. به‌طور مشابه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده ۸ هفته‌ای به این نتیجه رسید که مکمل روغن ماهی اسید چرب امگا ۳ (۲۰۰۰ میلی‌گرم) هیچ تاثیری بر خلق و اضطراب ندارد ۵۸. فرض بر این بود که منابع سنتی

فراوان هستند. مشخص شد که کلرلا ولگاریس می‌تواند تا ۴۰ درصد چربی بیشتری تولید کند که در محیطی با کمبود نیتروژن کشت شود. جالب توجه است که ریزجلبک سبز مونورافییدیوم کاپریکورتوم زمانی که در دمای بهینه ۱۵ درجه سانتی‌گراد کشت شد، غلظت بیشتری از PUFAهای امگا ۳ تولید کرد (۱۸). تولید PUFAهای میکروجلبکی در مقایسه با آبی‌زی پروری پایدارتر در نظر گرفته می‌شود. روش‌های فعلی تولید ماهی نمی‌تواند تقاضای فزاینده برای اسیدهای چرب امگا ۳ را برآورده کند. PUFAها برای حفظ الگوهای خواب سالم و ثبات خلق و کاهش بیماری‌های مغزی بسیار مهم هستند. با این حال، داده‌های متناقضی در مورد اثربخشی مکمل امگا ۳ PUFA بر تنظیم خلق، اضطراب و خواب وجود دارد. با این وجود، ریزجلبک‌های فراوان در PUFA می‌توانند به طور بالقوه در حوزه سلامت روان به کار گرفته شوند و این پتانسیل را با دستکاری پارامترهای رشد و افزایش ژنتیکی برای اطمینان از حداکثر بازده به حداکثر برسانند (۲۴).

روش بررسی

در این مقاله مروری، بیش از ۲۰۰ نشریه معتبر در رابطه با تأثیر ریزجلبک‌ها بر اختلالات خواب، افسردگی و اختلالات استرس و اضطراب از پایگاه‌های اطلاعاتی مانند Science Direct، Scopus، Web of Sciences و فهرست مجلات با دسترسی آزاد جستجو گردید. برای جستجو از کلیدواژه‌هایی مانند «ریزجلبک»، «ترکیبات فعال زیستی»، «اسیدهای چرب غیراشباع»، «اختلالات خواب»، «تنظیم خلق» و «استرس» استفاده گردید.

نتیجه‌گیری

زیست توده ریز جلبک‌ها و ترکیبات مشتق از آن مانند PEA، فلاونوئیدها، پلی فنول‌ها، فیتواسترول‌ها و اسیدهای چرب با زنجیره بلند نشان داده شده است که قادر به القای آرام بخش، تنظیم خواب و خلق و هم‌چنین محافظت عصبی و عملکرد تعدیل کننده عصبی هستند. توانایی مشتقات میکروجلبک برای عبور از دیواره روده و سد خونی مغزی بسیار

ریزجلبک‌ها مکانیسم عمل مشابهی داشته باشند. با این حال، عملکردهای محافظت کننده عصبی دقیق اسیدهای چرب ریزجلبک و نقش آن‌ها در خواب و افسردگی هنوز حل نشده باقی مانده و مستحق بررسی بیشتر است. در واقع همبستگی قوی بین التهاب، بی‌خوابی و افسردگی وجود دارد. بیومارکرهای التهابی مانند IL-6، پروتئین C-reactive، TNF α و گیرنده اینترلوکین-۲ (sIL-2R) ممکن است به عنوان نشانگر برای اختلالات خواب و افسردگی عمل کنند. با این حال، شناسایی اختلالات روانی از طریق شناسایی نشانگرهای زیستی بالقوه هنوز یک حوزه نسبتاً جدید است. علاوه بر این، غربالگری برای استعداد ژنتیکی و جهش‌های ژنی احتمالاً می‌تواند در پیشگیری از افسردگی، بی‌خوابی و اضطراب استفاده شود (۲۶). ریزجلبک‌ها منبع عالی PUFA در طیف وسیعی از گونه‌ها هستند. معمولاً اسیدهای چرب ریز جلبکی از ۱۲ تا ۲۴ کربن در طول با نسبت بالایی از PUFA به اسیدهای چرب تک اشباع تشکیل شده است. ریزجلبک‌ها اغلب به عنوان منبع اسیدهای چرب با زنجیره بلند برای کاربردهای غذایی نادیده گرفته می‌شوند. با این وجود، گونه‌هایی مانند دانالیلا اس پی، تی. ویریدیس، نفروسلمیس اس پی، کریپتوموناس اس پی، و رودوموناس اس پی می‌توانند بیش از ۵۰ درصد از کل محتوای اسیدهای چرب خود را به صورت PUFA تولید کنند. به طور کلی، محتوای PUFA امگا ۳ در اکثر گونه‌های ریزجلبک‌ها بالاتر از ۲۰ درصد از کل اسیدهای چرب است. تولید چربی میکروجلبک را می‌توان از طریق دستکاری محیطی افزایش داد. به عنوان مثال، بهره‌برداری از شدت نور، غلظت CO $_2$ و دما می‌تواند منجر به تولید تا ۸۵ درصد از کل لیپیدها در نانوکروپسیس اس پی شود. دیاتوم پی. تریکورتوم قادر است تا ۳۲/۲٪ از کل اسیدهای چرب خود را به عنوان امگا ۳ تولید کند. در سال‌های اخیر، تشدید تولید لیپید از طریق اصلاح ژنتیکی ریزجلبک‌ها از جمله پی. تریکورتوم انجام شد. در نتیجه تغییرات ساختار ژنتیکی، دیاتوم توانست تا ۵۷/۸ درصد از کل لیپیدها را به عنوان PUFA تولید کند. کلرلا و شیزوکیتریوم لیماسینوم نیز در لیپیدها و اسیدهای چرب

توجه شود. مکانیسم‌های دقیق عمل ترکیبات مشتق شده از ریزجلبک‌ها در خواب، تنظیم خلق، محافظت عصبی و عملکرد تعدیل کننده عصبی هنوز شناخته شده نیست و در حال حاضر مطالعات انسانی در مورد اثرات روانگردان ریزجلبک‌ها وجود ندارد. با این حال، نتایج مطالعات آزمایشگاهی تا به امروز امیدوارکننده است. بنابراین، ایجاد آزمایش‌های بالینی با کیفیت بالا به درک فرآیندهای خاص و پتانسیل درمانی ریزجلبک‌ها در خواب و سلامت روان کمک می‌کند.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

قابل توجه است. به عنوان مثال، پلی فنل‌ها به دلیل اندازه خود، در نفوذپذیری به غشا مشکل دارند و همچنین مستعد خارج شدن هستند. تا کنون چندین رویکرد برای افزایش پتانسیل متابولیت‌های ثانویه مستخرج از گیاهان، باکتری‌ها و ریزجلبک‌ها انجام شده است، اما گاهی محدودیت‌های به وجود آمده، ادامه فعالیت را با مشکل مواجه کرده است. به عنوان یک مثال، ساختار بزرگ، حلالیت و جذب کم پلی‌فنل‌ها مانع از رسیدن آنها به مغز می‌شود، به منظور مقابله با این مسائل، کپسوله‌سازی، ترکیب امولسیون‌ها، میسل‌ها و هیدروژل‌ها از جمله روش‌هایی هستند که برای دارورسانی به مکان‌های هدفمند در مغز کمک شایانی می‌کند. علاوه بر آن، با اینکه اثرات مثبت تجویز PEA در درمان افسردگی به اثبات رسیده است، در پایان درمان، بدتر شدن خلق در بسیاری از بیماران گزارش شده است که چالش بزرگی است و باید در آینده به آن

References:

- 1-Cobb RJ, Sheehan CM, Nguyen AW, Johnson D. **COVID-19 Hardships and Self-Reported Sleep Quality among American Adults in March and April 2020: Results from a Nationally Representative Panel Study.** Sleep Health 2022; 8(3): 288-93.
- 2-Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. **Peripheral Markers of Depression.** J Clin Med 2020; 9(12): 3793.
- 3-Bellahcen TO, AAmiri A, Touam I, Hmimid F, Amrani AE, Cherif A, et al. **Evaluation of Moroccan Microalgae: Spirulina Platensis as a Potential Source of Natural Antioxidants.** J Complement Integr Med 2020; 17(3): 20190036.
- 4-Schreiber S, Pick C. **Trazodone and Mirtazapine: A Possible Opioid Involvement in their Use (At Low Dose) for Sleep?** Med Hypotheses 2020; 136: 109501.
- 5-McCarthy B, O'Neill G, Abu-Ghannam N. **Potential Psychoactive Effects of Microalgal Bioactive Compounds for the Case of Sleep and Mood Regulation: Opportunities and Challenges.** Mar Drugs 2022; 20(8): 493.
- 6-Anvar A, Nowruzi B. **Bioactive Properties of Spirulina: A Review.** Microb Bioact 2021; 4: 134-42.
- 7-Hannan MA, Sohag AAM, Dash R, Haque MN, Mohibullah M, Oktaviani DF, et al. **Phytosterols of Marine Algae: Insights Into the Potential Health Benefits and Molecular Pharmacology.** Phytomedicine 2020; 69: 153201.

- 8-Nowruzi B, Jafari M, Babaie S, Motamedi A, Anvar A. *Spirulina: A Healthy Green Sun with Bioactive Properties*. Journal of Microbial World 2020; 13(4): 322-48. [persian]
- 9-Nakashima A, Yasuda K, Murata A, Suzuki K, Miura N. *Effects of Euglena Gracilis Intake on Mood and Autonomic Activity Under Mental Workload, and Subjective Sleep Quality: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. Nutrients 2020; 12(11): 3243.
- 10-Lange KW. *Omega-3 Fatty Acids and Mental Health*. Global Health Journal 2020; 4(1): 18-30.
- 11-Wang T, Niu K, Fan A, Bi N, Tao H, Chen XT, et al. *Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids Alleviates Cognition Deficits and Depression-Like Behaviour Via Cannabinoid System in Sleep Deprivation Rats*. Behav Brain Res 2020; 384: 112545.
- 12-Sui Y, Vlaeminck SE. *Dunaliella Microalgae for Nutritional Protein: An Undervalued Asset*. Trends Biotechnol 2020; 38(1): 10-2.
- 13-Nowruzi B, Haghigat S, Fahimi H, Mohammadi E. *Nostoc Cyanobacteria Species: A New and Rich Source of Novel Bioactive Compounds with Pharmaceutical Potential*. Journal of Pharmaceutical Health Services Research 2018; 9(1): 5-12.
- 14-Liu Z, Silva J, Shao AS, Liang J, Wallner M, Shao XM, et al. *Flavonoid Compounds Isolated from Tibetan Herbs, Binding to GABAA Receptor with Anxiolytic Property*. J Ethnopharmacol 2021; 267: 113630.
- 15-Kwatra M, Ahmed S, Gawali B, Panda SR, Naidu V. *Hesperidin Alleviates Chronic Restraint Stress and Lipopolysaccharide-Induced Hippocampus and Frontal Cortex Damage in Mice: Role of TLR4/NF-Kb, P38 MAPK/JNK, Nrf2/ARE Signaling*. Neurochem Int 2020; 140: 104835.
- 16-Lomakool S, Ruangrit K, Jeerapan I, Tragoolpua Y, Pumas C, Srinuanpan S, et al. *Biological Activities and Phytochemicals Profiling of Different Cyanobacterial and Microalgal Biomass*. Biomass Conversion and Biorefinery 2023; 13: 4195-211.
- 17-Nandagopal P, Steven AN, Chan L-W, Rahmat Z, Jamaluddin H, Mohd Noh NI. *Bioactive Metabolites Produced by Cyanobacteria for Growth Adaptation and their Pharmacological Properties*. Biology 2021; 10(10): 1061.
- 18-Sheng H, Sun X, Yan Y, Yuan Q, Wang J, Shen X. *Metabolic Engineering of Microorganisms for the Production of Flavonoids*. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 589069.
- 19-Ali Anvar SA, Nowruzi B, Afshari G. *A Review of the Application of Nanoparticles Biosynthesized by Microalgae and Cyanobacteria in Medical and Veterinary Sciences*. Iranian Journal of Veterinary Medicine 2023;17(1): 1-18. [Persian]
- 20-Nowruzi B, Sarvari G, Blanco S. *Applications of Cyanobacteria in Biomedicine*. In: Konur K, editor. Handbook of Algal Science, Technology and Medicine, 1rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2020: 441-53.
- 21-Nowruzi B, Hashemizaveh N. *A Review of New Anticancer Nanoformulations Based on Cyanobacteria and Microalgae and Its Application in Medical Sciences, Dentistry and Pharmacy*. SSU_Journals 2024; 31(10): 7070-89. [Persian]

- 22-Ge H, Yang T, Sun J, Zhang D. *Associations between Dietary Carotenoid Intakes and the Risk of Depressive Symptoms*. Food & Nutr Res 2020; 64.
- 23-Rzajew J, Radzik T, Rebas E. *Calcium-Involved Action of Phytochemicals: Carotenoids and Monoterpenes in the Brain*. International Journal of Molecular Sciences 2020; 21(4):1428.
- 24-Giacobbe J, Benoiton B, Zunszain P, Pariante CM, Borsini A. *The Anti-Inflammatory Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Metabolites in Pre-Clinical Models of Psychiatric, Neurodegenerative, and Neurological Disorders*. Frontiers in Psychiatry 2020; 11; 450833.
- 25-Anvar S, Nowruzi B, Tala M. *Bioactive Products of Cyanobacteria and Microalgae as Valuable Dietary and Medicinal Supplements*. Food Hygiene 2021; 11(41): 99-118.
- 26-Figueiredo SA, Preto M, Moreira G, Martins TP, Abt K, Melo A, et al. *Discovery of Cyanobacterial Natural Products Containing Fatty Acid Residues*. Angewandte Chemie International Edition 2021; 60(18): 10064-72.

Investigating the Effect of Microalgae Bioactive Compounds on Sleep and Mood

Bahareh Nowruzi^{*1}

Review Article

Introduction: Nowadays, lack of sleep has led to many serious health problems. Meanwhile, cyanobacteria exhibit bioactive properties such as anti-inflammatory, anti-cancer, anti-bacterial, anti-parasitic, anti-diabetic, anti-viral, antioxidant, rejuvenating and anti-obesity, making them a suitable option for the production of drugs. Sleep and mental health are closely related, and the negative impact of sleep deprivation on overall health and well-being is exacerbated.

Methods: In this review article, more than 200 journals on databases such as PubMed, Springer, Wiley, Science Direct, Scopus, Web of Sciences, and the list of open access journals were investigated. Keywords such as "microalgae", "bioactive compounds", "unsaturated fatty acids", "sleep disorders", "mood regulation" and "stress" were used for searching.

Results: The results showed that sleep and mental health are closely related, and the negative effect of sleep deprivation on health and overall well-being intensifies is exacerbated. Conventional treatments have a wide range of adverse effects, commonly associated with benzodiazepines and antidepressants.

Conclusion: At present, the significant contribution of microalgae bioactive compounds in sleep management and mental health has not been investigated, which is suggested to be widely studied in the near future.

Keywords: Microalgae, sleep; Sleep Wake Disorders, Mental health, Cyanobacteria.

Citation: Nowruzi B. **Investigating the Effect of Microalgae Bioactive Compounds on Sleep and Mood: a Review Article.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(7): 7974-90.

¹Department of Biotechnology, Faculty of Converging Sciences and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09113710956, email: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir