



Precision Nutrition: Transitioning from Diet-Microbiome Crosstalk to Personalized Microbiomics

Ahmad Gholami^{1,2}, **Alireza Ebrahimezhad**¹

¹ Associate Professor, Biotechnology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

² Associate Professor, Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Abstract

The human gut microbiome is a dynamic, multispecies ecosystem that plays a crucial role in maintaining metabolic balance, regulating the immune system, and promoting overall health. In this systematic review, we examine the impact of various dietary patterns, including the Mediterranean, high-fiber, vegetarian, high-protein, ketogenic, and Western diets, on gut microbial composition, function, and diversity. We conducted comprehensive searches of PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Web of Science, EMBASE, ISC, and SID up to June 2025, using relevant keywords in both Persian and English. Our findings indicate that diets rich in fiber and polyphenols enhance the production of short-chain fatty acids (SCFAs), modulate immune responses, and improve metabolic markers. In contrast, Western and high-protein diets are associated with decreased microbial diversity and increased production of potentially harmful metabolites, such as TMAO and hydrogen sulfide. The Mediterranean diet, especially its "green" variant, demonstrated the most significant positive effects, promoting the growth of anti-inflammatory bacteria (e.g., *Faecalibacterium prausnitzii*) and enhancing SCFA fermentation pathways. Advances in metagenomic sequencing and metabolic modeling have improved our understanding of the mechanisms underlying diet-microbiome interactions. Finally, we discuss the emerging potential of "next-generation" probiotics with combined diagnostic and therapeutic functions, as well as precision nutrition (PN) strategies tailored to individual microbial profiles. This review provides a scientific basis for translating microbiome research into targeted dietary recommendations and microbiome-based therapies for the prevention and treatment of chronic diseases.

Keywords: Precision nutrition, Personalized Microbiomics, diet-microbiome interactions, Microbial modulation.

Received: 25 February 2025

Revised: 14 April 2025

Accepted: 20 May 2025

Correspondence to: Ahmad Gholami, Alireza Ebrahimezhad

Tel: +98 9173149203, +98 71-32305410

E-mail: gholami@sums.ac.ir, a_ebrahimi@sums.ac.ir

Journal of Microbial World 2025, 18 (1): 6 - 26

DOI: <https://doi.org/10.82363/jmw.2025.1216408>



Copyright © 2019, This article is published in Journal of Microbial World as an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License. Non-commercial, unrestricted use, distribution, and reproduction of this article is permitted in any medium, provided the original work is properly cited.



تغذیه فرادقیق: گذر از تعاملات دوگانه رژیم غذایی - میکروبیوم به سوی میکروبیومیکس شخصی سازی شده

احمد غلامی^{۱*}، علیرضا ابراهیمی نژاد^{۱*}

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

^۲ دانشیار، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

چکیده

میکروبیوم روده انسان به عنوان یک اکوسیستم پویا و چند-گونه‌ای نقش محوری در تنظیم و پایداری متابولیک، ایمنی و سلامت عمومی ایفا می‌کند. در این نوشتار، تأثیر رژیم‌های غذایی مختلف از جمله رژیم مدیترانه‌ای، پُرفیبر، گیاه‌خواری، پُروپروتنین، کتوژنیک و غربی بر ترکیب، عملکرد و تنوع میکروبیوتای روده بررسی شد. روش پژوهش شامل جستجوی مقالات در پایگاه‌های PubMed/، Google Scholar، Web of Science، EMBASE، ISC و SID تا ژوئن ۲۰۲۵ با کلیدواژه‌های مرتبط فارسی و انگلیسی بود. نتایج نشان داد که الگوهای غذایی غنی از فیبر و پلی‌فنول موجب افزایش تولید اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFA)، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و بهبود نشانگرهای متابولیک می‌شوند، در حالی که رژیم غربی و پُروپروتنین با کاهش تنوع میکروبی و افزایش محصولات سمی مانند TMAO و سولفید هیدروژن مرتبط است. رژیم مدیترانه‌ای و نسخه ارتقاءیافته آن، رژیم سبز، بیشترین تأثیر مثبت را بر افزایش گونه‌های ضدالتهابی (مانند *Faecalibacterium prausnitzii*) و تقویت مسیرهای تخمیری SCFA داشتند. همچنین پیشرفت‌های تکنولوژیک در توالی‌یابی متاژنومیک و مدل‌سازی متابولیک امکان شناخت عمیق‌تر سازوکارهای غذایی-میکروبیومی را فراهم کرده است. در پایان، چشم‌انداز توسعه «پروبیوتیک‌های نسل آینده» با پتانسیل تشخیصی-درمانی همزمان و مداخلات تغذیه‌ای فرادقیق برای مدیریت فردمحور تعاملات غذا-میکروبیوم تبیین شد. این نوشتار زیرساخت علمی لازم برای تدوین توصیه‌های غذایی عملی و طراحی مداخلات تغذیه‌ای هدفمند را با در نظر گرفتن الگوی میکروبیومیکس به منظور پیشگیری و درمان بیماری‌ها ارائه می‌دهد.

کلمات کلیدی: تغذیه فرادقیق، میکروبیومیکس، رژیم غذا، میکروبیوم، تعدیل میکروبیوم.

پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۲/۳۰

ویرایش مقاله: ۱۴۰۴/۱/۲۵

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۷

مقدمه

طول زندگی میزبان در جنبه‌های متعدد فیزیولوژیک، از رشد و نمو پاسخ‌های ایمنی تا پاسخ به استرس و رفتار، مشارکت دارد. در دوران ابتدای زندگی، عواملی مانند روش زایمان، رژیم غذایی و محیط زندگی، میکروبیوم روده را تحت الشعاع قرار می‌دهند. اگرچه این میکروبیوم در بزرگسالی تمایل بیشتری به یک پایداری نسبی دارد، اما عوامل خارجی به‌ویژه رژیم غذایی، به‌طور قابل توجهی بر ترکیب و عملکرد آن تأثیر می‌گذارند. این

میکروبیوم روده انسان یک اکوسیستم پیچیده و پویا از باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها است که نقشی اساسی در سلامت انسان ایفا می‌کند (۱). این میکروبیوم در

(* آدرس برای مکاتبه: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

تلفن: ۰۹۱۷۳۱۴۹۲۰۳، ۰۷۱۳۲۳۰۵۴۱۰

پست الکترونیک: gholami@sums.ac.ir, a_ebrahimi@sums.ac.ir



می توانند تفاوت های چشمگیری هم در سطح ژنوم و هم در مقام عملکرد نشان دهند. این پیچیدگی ها به ویژه زمانی که می خواهیم این گونه ها را با سلامت میزبان مرتبط کنیم چالش برانگیز است. از این رو، ضروری است که دقیقاً تشخیص دهیم کدام الگوهای غذایی باعث بهبود سلامت می شوند یا اثرات نامطلوب بر سلامتی می گذارند، تا این دانش به توصیه های غذایی عملی برای ارتقای سلامت و پیشگیری از بیماری تبدیل شود (۶).

این نوشتار بر تأثیر رژیم های غذایی مختلف بر میکروبیوم روده تمرکز دارد، سازوکارهای شناخته شده آنها را تشریح نموده و به بیماری های مزمن مرتبط با رژیم غذایی و میکروبیوم روده می پردازد. در مورد پیشرفت های گسترده در توالی یابی متازنومیک و تحلیل بیوانفورماتیک که درک ما را از رژیم غذایی و تأثیر آن بر میکروبیوم به طور چشمگیری افزایش داده اند، بحث می شود و در عین حال خلاصه ها و چالش های پایدار در این زمینه را نیز مورد بحث قرار می دهد.

۱. روش تحقیق و منابع جستجو

این مطالعه مروری با هدف تحلیل جامع تعاملات رژیم غذا-میکروبیوم روده و راهکارهای نوین تعدیل میکروبیوم انجام شد. جهت دستیابی به منابع معتبر، جستجوی مقالات در پایگاه های علمی متنوع از جمله PubMed/MEDLINE، Islamic، EMBASE، Web of Science، Google Scholar Scientific، World Science Citation Center (ISC) Information Database (SID) و با استفاده از کلیدواژه های فارسی و انگلیسی مرتبط تا ماه ژوئن سال ۲۰۲۵ میلادی صورت گرفت. کلیدواژه های اصلی عبارت بودند از مواردی نظیر «میکروبیوم روده (Gut Microbiome)»، «متازنومیک (Metagenomics)»، «پروبیوتیک شخصی سازی شده (Personalized Probiotics)»، «تعاملات رژیم غذا-میکروبیوم (Diet-Microbiome Interactions)»، «تعدیل میکروبیوم (Microbiome Modulation)»، «رژیم مدیترانه ای (Mediterranean Diet)»، «رژیم کتوژنیک (Ketogenic

تعامل پیچیده بین رژیم غذایی، میکروبیومها و سیستم ایمنی، به عنوان یک مکانیسم تنظیمی حیاتی برای حفظ هموستاز و دفاع در برابر پاتوژن های خارجی عمل می کند. مطالعات نشان داده اند که رژیم های غذایی کوتاه مدت و بلند مدت، می تواند ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده را تغییر دهند که گواهی بر قدرت رژیم غذایی در تأثیرگذاری بر سلامت انسان است (۲). در دهه گذشته، شاهد کشفیات شگرفی در زمینه ارتباط ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده انسان با طیف وسیعی از بیماری ها و فوتیپ های شایع بوده ایم. مطالعات همبستگی، تغییرات جمعیتی باکتری های روده را در افراد مبتلا به اختلالات گوارشی (نظیر بیماری های التهابی روده، سندرم روده تحریک پذیر و سرطان کولورکتال) و نیز بیماری های سایر اندام ها (از جمله بیماری های قلبی-متابولیک، اختلالات خودایمنی و بیماری های روانپزشکی) به اثبات رسانده اند. فراتر از مطالعات همبستگی، پژوهش های مداخله ای و مطالعات حیوانی، نقش علی میکروبیوم روده در بروز چندین بیماری را تأیید کرده اند. افزون بر این، تأثیر فزاینده عوامل درونی و بیرونی بر ترکیب میکروبیوم روده در حال شناخت است. تبیین دانش کنونی درباره رژیم غذایی و میکروبیوم، با توجه به پیشرفت های اخیر در توالی یابی متازنومیک و یادگیری ماشین، رو به رشد است. این پیشرفت ها درک ما را از میکروبیوم و سلامت انسان عمیق تر کرده و توسعه درمان های هدفمند میکروبیومی و تغذیه دقیق برای مقابله با بیماری های مرتبط با رژیم غذایی را تسهیل نموده اند (۳).

با این حال، مطالعات اخیر گزارش می دهند که مصرف یک رژیم غذایی مشابه توسط دو فرد مختلف می تواند اثرات متابولیک متفاوتی داشته باشد و پاسخ میکروبی شخصی سازی شده ای را ایجاد کند (۴). افزون بر این، به دلیل افزایش جهانی مصرف رژیم غذایی غربی و غذاهای فرآوری شده، بیماری های غیرواگیر مانند بیماری های قلبی-عروقی، چاقی و دیابت نوع ۲ به اپیدمی زمان ما تبدیل شده اند (۵). تأکید بر این نکته حیاتی است که بسیاری از گونه های موجود در میکروبیوم پانژن های (Pangenomes) نسبتاً بزرگی دارند و سویه های متعلق به آنها

متحول ساخت. متعاقباً، توالی‌یابی شاتگان کل ژنوم (Metagenomic Sequencing - MGS) به روشی قدرتمند برای مطالعه میکروبیوم بدل شد. MGS نه تنها امکان شناسایی باکتری‌ها، بلکه شناسایی ویروس‌ها، پروتوزوئاها و قارچ‌ها و نیز تحلیل ژن‌های باکتریایی و مسیرهای زیستی پیش‌بینی‌شده را فراهم می‌کند. با این حال، مانند تمام روش‌های مبتنی بر توالی‌یابی، نتایج MGS به شدت به روش استخراج DNA از نمونه‌های مدفوع وابسته است که منشأ اصلی تنوع فنی در مطالعات میکروبیوم است. رویکردهای آمیک دیگر مانند متاترانسکریپتومیک، متامتابولومیک و متاپروتئومیک نیز به‌طور فزاینده‌ای برای ترسیم تصویری جامع از اکوسیستم روده به کار می‌روند. در نهایت، کالچرومیک (Culturomics) که امکان شناسایی عمیق گونه‌ها و سویه‌های مرتبط را فراهم می‌کند، بار دیگر به عنوان روشی مهم برای درک نقش تاکسون‌های خاص در بیماری‌ها مطرح شده است (۷).

یک میکروبیوم سالم را نمی‌توان با یک پیکربندی واحد توصیف کرد؛ بلکه پیکربندی‌های متعددی ممکن است با تندرستی مرتبط باشند (۸). همچنین برخی شاخه‌ها، جنس‌ها یا گونه‌های باکتریایی می‌توانند هم با وضعیت سلامتی و هم با بیماری مرتبط باشند (۹). به عنوان مثال، *Prevotella copri*، اگرچه همه‌گیر نیست، اما یک میکروارگانیزم فراگیر در روده انسان است (در ۳۹/۱٪ افراد سالم یافت می‌شود) (۱۰) که هم ارتباط مثبت و هم ارتباط منفی با سلامت میزبان داشته است (۱۱).

با کمک توالی‌یابی نسل جدید، تحلیل میکروبیوم روده بر روی جمعیت‌های متعدد انسانی انجام شده است. یک یافته کلیدی، تنوع بین فردی بسیار بالا در اکوسیستم روده است: تنها درصد کمی از میکروب‌های روده در اکثر افراد مشترک هستند. به عنوان مثال، در یک مجموعه داده اروپایی شامل ۳۰۰۰ نمونه، تنها ۱۷ باکتری به عنوان میکروبیوم اصلی (Core microbiome) (موجود در بیش از ۹۵٪ نمونه‌ها) شناسایی شدند (۱۲). اکثریت باکتری‌ها نادر هستند؛ به طوری که از ۶۳۹ گونه شناسایی‌شده در یک مطالعه جمعیتی روی ۱۱۳۵ فرد هلندی، ۴۶۹ گونه

(Diet)، «رژیم غربی (Western Diet)» و «تغذیه فرادقیق (Precision Nutrition)».

فرآیند انتخاب منابع به این ترتیب بود: ابتدا مقالات غیرمرتبط بر اساس عنوان و چکیده حذف شدند. سپس متن کامل مقالات باقیمانده با تمرکز بر تأثیر الگوهای غذایی بر میکروبیوم روده و سلامت و همچنین راهکارهای نوین پروبیوتیکی برای مدیریت این تعاملات بررسی گردید. در این مقاله مروری اولویت با مطالعات انسانی، حیوانی، مروره‌های نظام‌مند، و کارآزمایی‌های بالینی منتشر شده در بازه ۲۰۱۰-۲۰۲۵ بود. منابع غیرانگلیسی زبان، مطالعات با کیفیت روش‌شناختی پایین (بر اساس طراحی مطالعه و حجم نمونه) و مقالات بدون دسترسی به متن کامل کنار گذاشته شدند. تحلیل داده‌ها به روش تلفیقی کیفی انجام شد. یافته‌های بالینی، مکانیسم‌های مولکولی و روندهای پژوهشی در قالب مقولات موضوعی (مانند تأثیر PPIs، رژیم‌های جهانی، و پروبیوتیک‌های مهندسی‌شده) سازماندهی شدند. شباهت‌ها، تضادها و شکاف‌های دانش در مطالعات مقایسه و سنتز شدند و در آخر داده‌های متاآنالیز میکس، متابولومیکس و مداخلات پروبیوتیکی با رویکرد تحلیل محتوای جهت‌دار تفسیر گردیدند. به‌منظور پوشش چشم‌انداز جهانی، مطالعاتی از جوامع غربی (آمریکا/اروپا) و غیرغربی (هند، آفریقا، خاورمیانه) گزینش شدند تا تأثیر تفاوت‌های فرهنگی-تغذیه‌ای بر میکروبیوم نیز بررسی شود.

۲. تکامل پژوهش‌های میکروبیوم روده

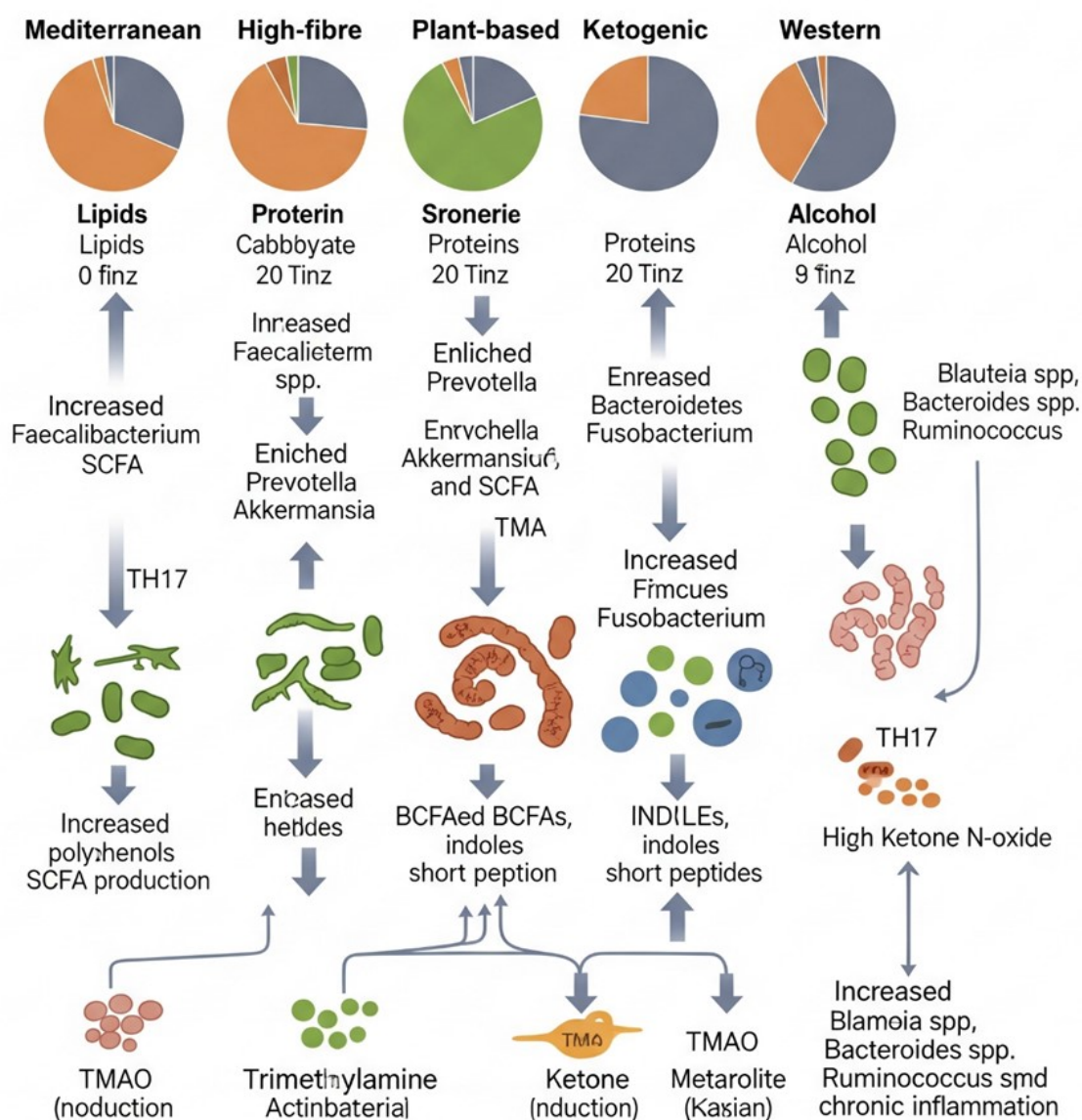
تا چند دهه پیش، توانمندی‌ها و دستاوردها در تحلیل نقش میکروبیوم روده در سلامت انسان، با چالش‌های فنی بزرگی مواجه بود. در گذشته، مطالعات میکروبیوم صرفاً بر پایه روش‌های کشت باکتریایی و بررسی یک یا چند گونه محدود متمرکز بود. اگرچه این پژوهش‌ها یافته‌های مهمی به همراه داشت، اما توانایی‌های بشری به تحلیل سایر اجزای اکوسیستم روده محدود بود. توسعه فناوری توالی‌یابی ژن *16S rRNA* باکتریایی، امکان ارزیابی جامع تاکسونومی میکروبیوم را فراهم کرد و دانش ما را در مورد تنوع گسترده ترکیب میکروبی

اکوسیستم روده دارند.

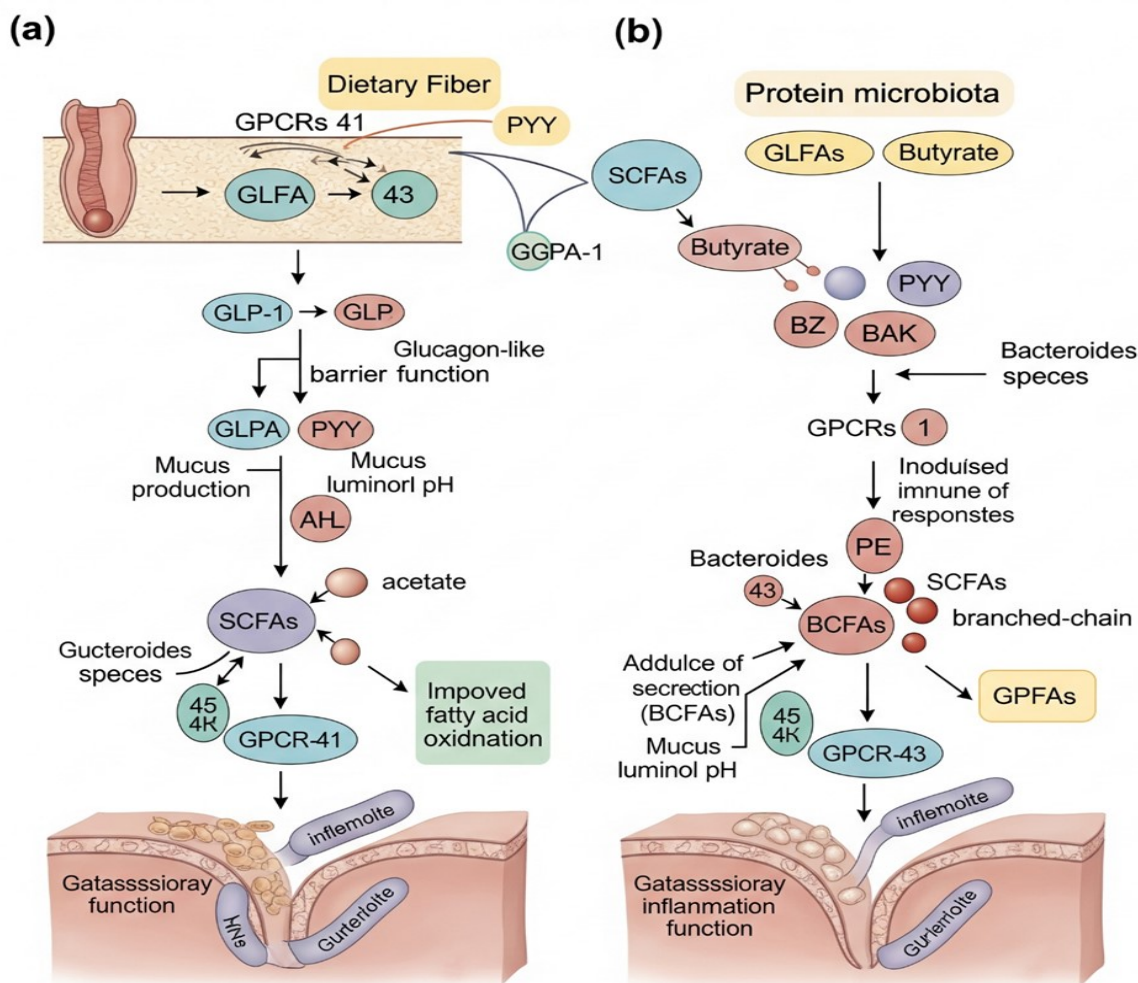
۳. رژیم‌های غذایی کامل و تأثیر آن‌ها بر میکروبیوم روده

رژیم‌های غذایی می‌توانند تأثیرات قابل توجهی، گاهی مثبت و گاهی منفی، بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده داشته باشند. در این بخش از نوشتار به نمونه‌هایی از تغییرات مستند میکروبی روده و روابط علی در پاسخ به الگوهای غذایی مختلف (شکل ۱) از جمله اجزای غذایی خاص (شکل ۲ و ۳) می‌پردازیم.

(۷۳٪) در کمتر از ۱۰ فرد یافت شدند. این تنوع بین فردی بالا، به طور بالقوه منجر به تفاوت در عملکردهای متابولیک انجام‌شده توسط میکروبیوم روده می‌شود. مطالعات مبتنی بر جمعیت‌های انسانی نشان می‌دهند که پویایی اکوسیستم روده، بازتابی از تعامل پیچیده میزبان با عوامل محیطی است. عوامل بی‌شمار درونی و محیطی (از جمله رژیم غذایی، مصرف دخانیات، سبک زندگی، ژنتیک و بیماری‌ها) بر میکروبیوم روده افراد تأثیرگذار هستند (۱۳). در میان تمام عوامل محیطی، به‌طور خاص رژیم‌ها و عادات غذایی مهم‌ترین تأثیر را در شکل‌دهی



شکل ۱: تأثیر ترکیب ماکرومولکول‌های موجود در الگوهای غذایی مختلف بر میکروبیوتای روده.



شکل ۲: تأثیر میکروبیوتای روده بر سلامت انسان به واسطه فیبرها و پروتئین‌های رژیمی؛ پانل A، نحوه تجزیه فیبر رژیمی توسط میکروبیوتای روده، پانل B بر متابولیسم پروتئین توسط میکروبیوتای روده.

torques این تغییرات میکروبیومی ناشی از رژیم غذایی، با افزایش تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (Short-chain fatty acids, SCFA) و کاهش تولید فرآورده‌های جانبی متابولیک (مانند اتانول، پارا-کرزول‌ها و دی‌اکسید کربن) مرتبط بود (۱۵).

یک مطالعه گذشته‌نگر با استفاده از توالی‌یابی شات‌گان متاژنومیک، داده‌های میکروبیومی طولی ۳۰۷ مرد را با اطلاعات غذایی بلندمدت تحلیل کرد (۱۶). نتایج نشان داد که رژیم مدیترانه‌ای با ۳۶ مسیر عملکردی مرتبط است که عمدتاً شبیه رژیم گیاه‌خواری بوده و با عملکردهای میکروبی غنی‌شده برای تخمیر SCFA و هضم فیبر غذایی همراه بوده است. به‌طور ویژه، پایبندی به رژیم مدیترانه‌ای ارتباط مثبتی با مسیرهای

۳.۱. رژیم مدیترانه‌ای

رژیم غذایی مدیترانه‌ای پس از ۵۰ سال مطالعه در هفت کشور مختلف، به‌عنوان «استاندارد طلایی» در پزشکی پیشگیرانه و ارتقای سلامت معرفی شده است (۱۴). این رژیم بر مصرف بالای غذاهای گیاهی کامل و فرآوری‌نشده، روغن زیتون، محصولات لبنی، مصرف متوسط مرغ و ماهی و مقادیر کم گوشت قرمز تأکید دارد.

دو مطالعه مداخله‌ای، رژیم مدیترانه‌ای را با ویژگی‌های تاکسونومیک خاصی مرتبط دانسته‌اند، از جمله افزایش فراوانی *Roseburia spp.* و *Faecalibacterium prausnitzii* به عنوان تقویت‌کنندگان سلامت و کاهش فراوانی *Ruminococcus gnavus* و *Collinsella aerofaciens* و

دارند که برای استفاده از الیگوساکاریدهای شیر انسان (قندهای پری بیوتیک غیر قابل هضم موجود در شیر مادر) تکامل یافته اند. پس از پایان دوره شیرخواری، تغییرات محسوسی در ترکیب میکروبیوتای روده رخ می دهد که عمدتاً ناشی از تغییر ترکیب رژیم غذایی است. این امر منجر به گسترش *Bacteroidetes* و *Firmicutes* می شود که قادر به متابولیزه کردن پلی ساکاریدهای پیچیده تر هستند (۲۱).

تجویز الیگوساکاریدهای آرابینوکیسلان در افراد دارای اضافه وزن موجب افزایش فراوانی *Prevotella spp.* و *Eubacterium rectale* شده که با تغییرات مطلوب در پروفایل متابولومیک همراه می شود و به صورت بالقوه این افراد را در برابر بیماری های متابولیک محافظت می نماید (۲۲). تغذیه با غلات کامل و سبوس گندم در ۳۱ داوطلب، منجر به افزایش سطوح *Bifidobacterium spp.* و *Lactobacillus spp.* شد. این افزایش در مصرف کنندگان غلات کامل بارزتر بود و هر دو گروه کاهش کلسترول کل را تجربه کردند. بتاگلوکان با وزن مولکولی بالا مشتق از جو، فراوانی گونه های *Firmicutes* را کاهش و *Bacteroidetes* را افزایش داد که با کاهش نشانگرهای خطر بیماری قلبی-عروقی همراه بود (۲۳).

فیبرهای غذایی از جنس نشاسته ی مقاوم نوع ۵ می توانند اثرات مختلفی (هم بر ترکیب و هم بر عملکرد) میکروبیوتای روده و در نتیجه تولید بوتیرات یا پروپیونات داشته باشند (۲۴). کربوهیدرات های ساده در روده کوچک جذب می شوند، در حالی که کربوهیدرات های پیچیده مانند فیبرهای غذایی تحت تخمیر میکروبی کولون قرار گرفته و منجر به تولید SCFA می شوند (۲۴). بدن انسان برای کاتابولیزم کربوهیدرات ها آنزیم های محدودی تولید می کند و بنابراین برای به مصرف رساندن طیف متنوعی از فیبرهای غذایی متکی به میکروبیوتای روده است. یک رژیم کم فیبر موجب کاهش ذخایر آنزیم های فعال شونده توسط کربوهیدرات ها درون میکروبیوتای روده می گردد (۲۵).

SCFAs از چند منظر برای سلامتی مفید هستند، از جمله برای سیگنال دهی از طریق گیرنده های جفت شده با پروتئین G

عملکردی خاص مانند مسیر تخریب فروکتورونات (برای تجزیه پکتین) و مسیر تخریب مانان (برای تجزیه همی سلولز) نشان داد. افزون بر این، نویسندگان خاطرنشان کردند که پایداری به رژیم مدیترانه ای و کاهش خطر بیماری قلبی-عروقی در افراد با سطوح پایین تر *P. copri* به طور قابل توجهی ارتباط داشت (۱۷).

به تازگی، مطالعه DIRECT-PLUS با مشارکت ۲۹۴ فرد مبتلا به چاقی و دیس لیپیدمی نشان داد که رژیم سبز مدیترانه ای در مقایسه با رژیم مدیترانه ای معمولی تغییرات مثبت بیشتری در ترکیب میکروبیوم روده ایجاد می کند. رژیم سبز مدیترانه ای (Green Mediterranean diet) نسخه بهبود یافته ای از رژیم مدیترانه ای معمولی است که در آن مصرف غذاهای گیاهی افزایش و گوشت قرمز کاهش می یابد. همچنین این رژیم شامل مصرف روزانه چای سبز غنی از پلی فنول و گیاه آبی مانکای (*Lemna minor*) است و در نتیجه تغییرات بیشتری در ترکیب و تنوع میکروبی روده ایجاد می نماید. این تغییرات شامل افزایش فراوانی *Prevotella spp.* و آنزیم های تخریب کننده اسیدهای آمینه شاخه دار (BCAA) مخصوصاً جهت تخریب ایزولوسین، همراه با کاهش *Bifidobacterium spp.* و آنزیم های بیوستز BCAA (جهت بیوستز والین و ایزولوسین) بود. این تغییرات در میکروبیوم روده با بهبود شاخص های وزنی بدن و همچنین شاخص های قلبی-متابولیک مرتبط بودند (۱۸).

۳.۲. رژیم پُرفیبر

فیبرهای غذایی برای سلامت انسان حیاتی هستند، زیرا در بلندمدت مانع افزایش نامتناسب وزن می شوند و مصرف کم آن خطر دیابت نوع ۲ و سرطان کولون را افزایش می دهد (۱۹). رژیم های پُرفیبر، ترکیب میکروبی روده را تغییر می دهند، از جمله باعث افزایش قابل توجه در فراوانی *Lactobacillus spp.* و *Bifidobacterium* می شوند (۲۰).

اجزای مختلف فیبرهای غذایی بر جمعیت های میکروبی روده تأثیر متفاوتی می گذارند. به عنوان مثال، نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می شوند، فراوانی بالاتری از گونه های *Bifidobacterium*

تسکین می‌دهد.

بیشتر مطالعات انجام‌شده تاکنون در مدل‌های حیوانی انجام شده‌اند که گاهی ممکن است قابلیت تکرارپذیری آن‌ها در انسان کم باشد. تعامل بین میکروب‌ها و سلامت انسان، نیاز به یک رویکرد کل‌نگر و مطالعات انسانی وسیع‌تر دارد که رابطه پیچیده بین کربوهیدرات‌های غذایی، ترکیب میکروبیوتای روده و حساسیت به بیماری را با جزئیات بیشتری مورد مطالعه قرار دهد.

۳.۳. رژیم غذایی مبتنی بر گیاه (گیاه‌خواری)

رژیم‌های گیاه‌خواری سرشار از ترکیبات پلی‌فنولی، کربوهیدرات‌های قابل هضم و غیرقابل هضم است و بنابراین برای میزبان اثرات پری‌بیوتیکی و پست‌بیوتیکی ایجاد می‌کند. رژیم‌های گیاه‌خواری منجر به تشکیل یک محیط باکتریایی متمایز می‌شوند؛ این تغییرات در قابلیت‌های عملکردی باکتریایی مشهود است. به‌عنوان مثال، در افراد با رژیم غذای گیاه‌خواری، تخریب کارنیتین به میزان کمتر روی می‌دهد اما جذب نیتروژن افزایش می‌یابد. این رژیم‌ها در مقایسه با رژیم‌های همه‌چیزخواری، فراوانی گونه‌های *Bacteroidetes* و *Prevotella* را افزایش می‌دهند، هرچند که به دلیل تفاوت‌های میکروبی و ناهمخوانی در روش‌های تحقیق، در مطالعات مختلف نتایج بسیار متناقضی گزارش شده‌است (۳۱). تفاوت در سطح برخی جنس‌ها یا گونه‌ها را می‌توان به استرس میکروبی ناشی از تغییرات سریع در مقابل تغییرات تدریجی رژیم‌ها، وجود اجزای غذایی سالم در مقابل ناسالم، و منابع متفاوت ترکیبات زیست‌فعال نسبت داد (۳۲). پلی‌فنول‌ها، که به دو دسته فلاونوئیدی یا غیرفلاونوئیدی دسته‌بندی می‌شوند، متابولیت‌های ثانویه گیاهی هستند که در میوه‌ها، سبزیجات، غلات، نوشیدنی‌های طبیعی الکلی، چای و قهوه یافت می‌شوند (۳۳). مقادیر کمی از پلی‌فنول‌ها (۵ تا ۱۰ درصد)، عمدتاً آن‌هایی که دارای ساختارهای مونومری و دایمری هستند، از طریق روده کوچک جذب می‌شوند و پس از جذب، آگلیکون‌ها در انتروسیست‌ها و سپس در هپاتوسیست‌ها تحت

(GPCRs) و تحریک ترشح هورمون‌های سیری (پپتید شبه گلوکاگون-۱ و پپتید YY) از سلول‌های انترواندوکرین است. این امر باعث تنظیم اشتها شده و عملکرد سلول‌های T تنظیمی و متابولیسم لیپید و گلوکز را تعدیل می‌کند و نقشی محوری در تنظیم متابولیسم انرژی میزبان و هموستاز کولون دارد. بوتیرات که برای کولونوسیت‌ها به‌عنوان منبع انرژی عمل می‌کند، از طریق سلول‌های روده‌ای (ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک) خواص ضدالتهابی را میانجی‌گری کرده و تولید موکوس را افزایش می‌دهد. بدین ترتیب نقش آن در هموستاز روده، جذب بهینه مواد مغذی و عملکرد سد روده کاملاً برجسته است (۲۶). نقش و تعامل SCFA با GPCRs و سایر سلول‌ها محدود به روده نیست و به بافت‌های محیطی، اندام‌ها و سلول‌های ایمنی نیز تسری یافته است (۲۷).

مطالعات در مدل‌های موشی نقش بالقوه SCFAs و رژیم‌های پُر فیبر را در کاهش خطر دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲، آسم و استرس، و همچنین کاهش سنتز اسیدهای چرب و لیپولیز نشان می‌دهند که منجر به کاهش وزن بدن و بهبود رشد نوروکاگنیو می‌شود (۲۸). جذب SCFA منجر به کاهش pH لومینال می‌شود که رشد پاتوژن‌های حساس به pH متعلق به کلاس *Clostridia* و خانواده *Enterobacteriaceae* را مهار کرده و جذب مواد مغذی را افزایش می‌دهد (شکل ۲).

فیبرهای نامحلول موجود در غلات کامل بر سرعت تحرکات روده‌ای و تخمیر باکتریایی تأثیر می‌گذارند. دو کارآزمایی متقاطع تصادفی‌سازی‌شده کنترل‌شده شامل ۵۰ فرد دارای اضافه وزن یا در معرض خطر سندرم متابولیک نشان داد که رژیم غلات کامل در مقایسه با رژیم غلات تصفیه‌شده، بوتیرات و کاپروات مدفوعی را افزایش داده، پروفایل‌های چربی خون را بهبود بخشیده، نشانگرهای التهابی را کاهش داده و کاهش وزن را بهبود می‌بخشد (۲۹). تولیدکنندگان SCFA رابطه معکوسی با زمان عبور مواد غذایی از کولون نشان داده‌اند (۳۰). این امر بیشتر به تعدیل ترکیب و تنوع میکروبی روده کمک کرده و در نتیجه شرایط روده‌ای مختلف مانند سندرم روده تحریک‌پذیر، بیماری التهابی روده، سرطان کولورکتال و معده و یبوست را

با تغییر ترکیب میکروبیوتای روده و تأثیر بر عملکرد آنزیم‌های میکروبی مختلف تنظیم کنند. این امر در نهایت می‌تواند، به روش‌های مختلف مثلاً با تنظیم هموستاز اسید-باز روده، پاسخ ناشی از پلی‌فنول را برانگیزد (۳۲).

تعدیل میکروبیوتای روده توسط پلی‌فنول‌ها موجب هموستاز در عملکرد ریه، عملکرد سیستم عصبی مرکزی و یکپارچگی سد روده می‌شود (شکل ۳) (۳۲). افزون بر این، تفاوت در انواع پروتئین و چربی در منابع گیاهی و حیوانی منجر به ناهمگونی در ترکیب میکروبی روده و در نتیجه متابولیسم‌ها می‌شود. به‌عنوان مثال، رژیم‌های مبتنی بر غذاهای جانوری منجر به فراوانی بالاتر گونه‌های باکتریایی تحمل‌کننده صفرا متعلق به جنس‌های *Alistipes* و *Bilophila* می‌شوند؛ در حالی که فراوانی *Firmicutes* را کاهش داده، سطوح BCAA را کاهش و SCFAها و دی‌متیل‌سولفون را افزایش می‌دهند (۴۰). سایر ترکیبات گیاهی مانند فیبرها، ترپن‌ها و کاروتنوئیدها نیز فواید سلامتی نشان داده‌اند.

تفاوت‌های بین فردی برای تولید متابولیت‌های مشتق از فنولیک از پلی‌فنول‌های غذایی به ترکیب منحصر به فرد میکروبیوم روده هر فرد نسبت داده می‌شود. در نتیجه، استفاده از متابوتایپینگ (Metabotyping) برای تحلیل متابولیت‌های پلی‌فنول می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد ارزشمند برای کسب بینش عمیق‌تر در مورد اثرات ترکیبات زیست‌فعال عمل کرده و درک جامعی از تنوع قابل توجه بین افراد ارائه دهد (۳۹).

۳.۴. رژیم پُروپروتئین

رژیمی با مصرف پروتئین بیش از ۱/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به‌طور کلی به‌عنوان رژیم پُروپروتئین در نظر گرفته می‌شود. این رژیم معمولاً برای ورزشکاران استفاده می‌شود یا جهت کاهش وزن به افراد دارای اضافه وزن توصیه می‌شود. پروتئین‌های غذایی عمدتاً توسط پروتئازهای میزبان تجزیه می‌شوند، با این حال روزانه حداکثر ۱۲ تا ۱۸ گرم پروتئین غذایی می‌تواند به روده بزرگ رسیده و توسط میکروبیوم متابولیزه شود (۴۱).

بیوترانسفورماسیون قرار می‌گیرند. این متابولیت‌ها از طریق سیستم گردش خون به اندام‌هایی مانند کلیه‌ها و کبد منتقل شده و نهایتاً در ادرار دفع می‌شوند (۳۴).

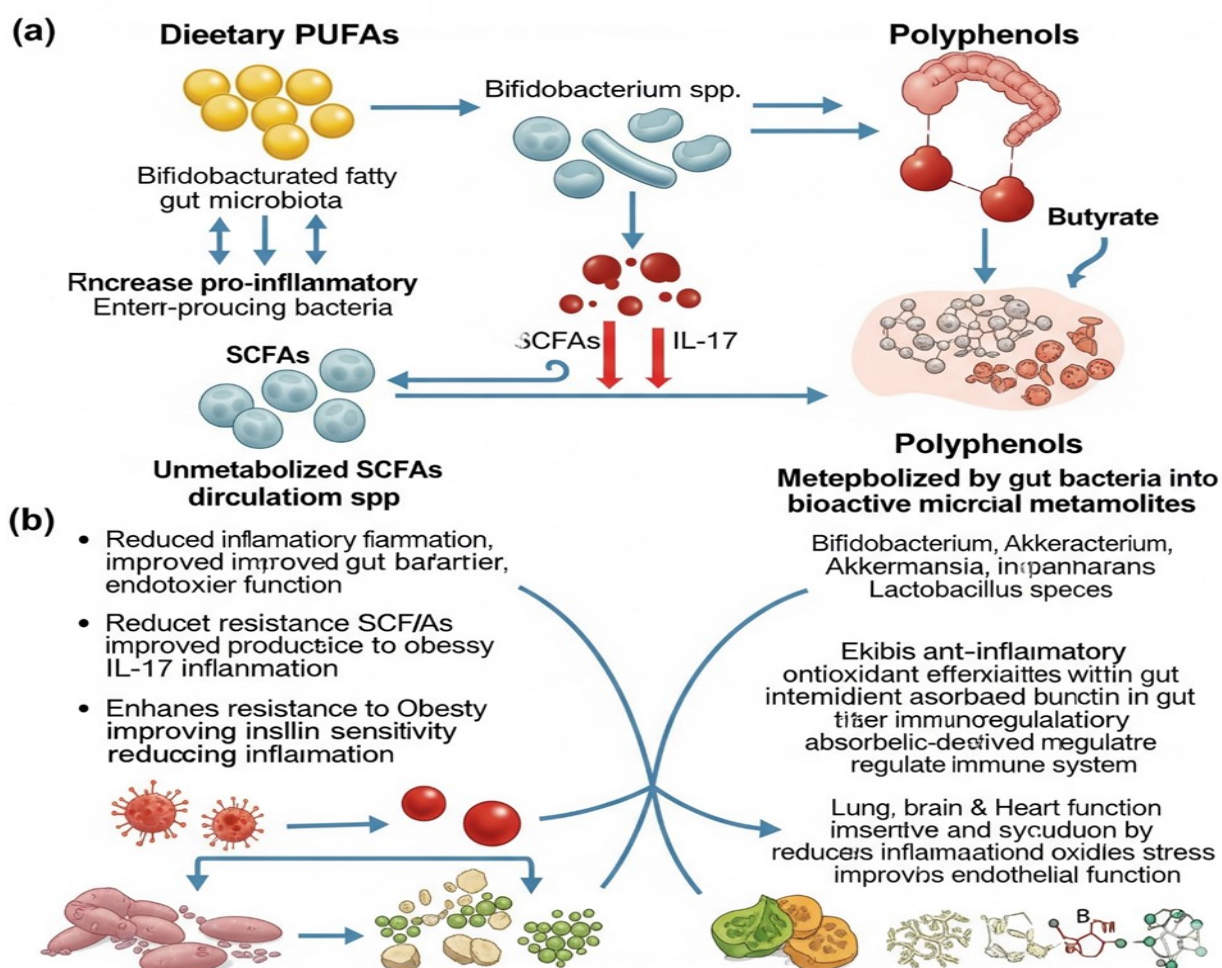
اکثر پلی‌فنول‌ها (۹۰ تا ۹۵ درصد) با میکروارگانیزم‌های موجود در ایلئوم و کولون در تماس هستند، جایی که فراوانی گونه‌های *Bifidobacterium*، *Akkermansia* و *Lactobacillus* گروه حداکثری را تشکیل می‌دهند و در نتیجه خواص ضدالتهابی و ضدپاتوژنی قابل توجهی دارند و همچنین احتمال محافظت از سیستم قلبی-عروقی را فراهم می‌کنند (۳۵). یک کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده کنترل‌شده اخیر با مشارکت بیش از ۲۰/۰۰۰ بزرگسال نشان داد که مصرف عصاره کاکائو غنی از پلی‌فنول، مرگ‌ومیر ناشی از بیماری قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد. هرچند که در این مطالعه میزان بروز بیماری قلبی-عروقی کاهش نیافت (۳۶).

پلی‌فنول‌ها می‌توانند از طریق چندین مکانیسم رشد باکتریایی را مهار کنند، از جمله اتصال به غشای سلولی و تغییر ویژگی‌های عملکردی آن‌ها. همچنین، این ترکیبات می‌توانند رشد و فعالیت پاتوژن‌های منتقل‌شونده از طریق غذا را کنترل کرده و به‌صورت وابسته به دوز، فرایند کواروم سنسینگ (Quorum Sensing) و تولید بیوفیلم را مهار کنند (۳۷). از سوی دیگر، میکروبیوتای روده پلی‌فنول‌ها را تعدیل و متابولیزه می‌کند و آن‌ها را به متابولیت‌های میکروبی زیست‌فعال تبدیل کرده و جذب آن‌ها را در مقایسه با ترکیبات اصلی افزایش می‌دهد (۳۸). تحقیقات نشان داده‌اند که مصرف متابولیت‌های میکروبی زیست‌فعال می‌تواند اثرات مفیدی بر سلامت انسان داشته باشد. به‌عنوان مثال، تغذیه با یورولیتین A سلامت سلولی و میتوکندریایی را بهبود بخشید، مصرف اس-اکوئل سلامت استخوان، پیری پوست و سلامت قلبی-عروقی را بهبود داد و مصرف ۸-پرنیل‌نارینژین اثرات اندوکراین و ایمنومودولاتوری نشان داد (۳۹).

پلی‌فنول‌ها می‌توانند چندین متابولیت میکروبی روده از جمله اسیدهای چرب کوتاه زنجیره، تری‌متیل‌آمین ان-اکسید (TMAO)، دوپامین، لیپوپلی‌ساکاریدها و اسیدهای صفراوی را

کوتاه و اسیدهای آمینه آزاد استفاده می‌کنند (۴۲). اکثر اسیدهای آمینه به SCFAs تخمیر می‌شوند. بوتیرات از لیزین و گلوتامات مشتق می‌شود، استات از آلانین، آسپاراتات و گلوتامات مشتق می‌شود در حالی که پروپیونات از آسپاراتات، آلانین و متیونین مشتق می‌شود. علاوه بر این، تخمیر BCAA (به‌عنوان مثال ایزولوسین، والین و لوسین) منجر به تولید اسیدهای چرب شاخه‌دار مانند ایزوبوتیرات، ۲-متیل بوتیرات و ایزوالرات می‌شود (۴۳). سایر محصولات تخمیری شامل ترکیبات بالقوه التهابی مانند اندولها و ترکیبات فنولیک مشتق از اسیدهای آمینه آروماتیک (به‌عنوان مثال تریپتوفان)، و همچنین آمونیاک، آمین‌ها، اسیدهای آلی و گازها (یعنی سولفید هیدروژن تولید شده از اسیدهای آمینه حاوی گوگرد سیستئین و متیونین، و دی‌اکسید کربن) می‌شود (شکل ۱ ب).

انواع مختلف پروتئین‌های پیچیده سطوح مختلفی از قابلیت هضم و همچنین ترکیبات اسید آمینه مختلفی دارند. چند گونه باکتریایی که در پروتئولیز دخیل هستند، در میکروبیوتای روده مصرف‌کنندگان رژیم‌های پُرپروتئین افزایش می‌یابند (۴۲). این باکتری‌ها عمدتاً از گونه‌های *Bacillus*، *Bacteroides*، *Propionibacterium*، *Phocaeicola*، *Clostridium*، *Streptococcus* و *Lactobacillus*، *Fusobacterium* هستند. سایر باکتری‌ها می‌توانند مستقیماً از اسیدهای آمینه استفاده کنند و از تخریب پروتئولیتیک بهره‌مند شوند و تعاملات تغذیه متقاطع را تشکیل دهند. باکتری‌های پروتئولیتیک از انواع پپتیدازهای خارجی، پروتئازها (شامل متالو، سرین، سیستئین، آسپارتیک، ترئونین، گلوتامیک و آسپاراژین پروتئازها) و اندوپپتیدازها برای آزاد کردن پپتیدهای



شکل ۳: واسطه‌گری اثرات سلامت بخش اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه (PUFAs) و پلی‌فنول‌های رژیمی توسط میکروبیوتای روده.

شایان ذکر است که برخی از این فرآورده‌های نهایی بالقوه در بیماری دخیل هستند. اندول‌ها و ترکیبات مرتبط با اندول می‌توانند به کبد برسند تا به ایندوکسیل سولفات تبدیل شوند، متابولیتی سمی که برای کلیه‌ها مضر است و در اختلال عملکرد اندوتلیال نقش دارد (۴۴). علاوه بر این، سولفید هیدروژن بالقوه جهش‌زاست و ممکن است نقشی در التهاب داشته باشد و خطر سرطان کولون را افزایش دهد (۴۵).

۳.۵. رژیم کتوژنیک

رژیم کتوژنیک یک الگوی غذایی بسیار کم‌کربوهیدرات، پروتئین متوسط و پُرچرب است که پاسخ‌های متابولیک مشاهده شده در طول روزه‌داری را تقلید می‌کند، که اجسام کتون‌ی گردش خون (مولکول‌های مشتق از اسیدهای چرب که هنگام محدودیت دسترسی به گلوکز به‌عنوان منبع انرژی جایگزین عمل می‌کنند) را افزایش می‌دهد (۴۶). در رژیم کتوژنیک سنتی، تری‌گلیسرید بلندزنجیره از نسبت ۴ به ۱ چربی به مجموع پروتئین و کربوهیدرات بر حسب گرم تبعیت می‌کند. انواع این رژیم شامل رژیم کتوژنیک تری‌گلیسرید زنجیره متوسط، رژیم اصلاح‌شده اتکینز و درمان شاخص گلیسمی پایین است که در هر کدام نسبت‌های ماکرومولکول‌ها کمی تفاوت دارند.

رژیم کتوژنیک مدت‌ها به‌عنوان یک رژیم غذایی جهت درمان بیماری صرع استفاده شده است، و تحقیقات نوظهور فواید این رژیم را در درمان اختلالات مختلف مانند بیماری آلزایمر، چاقی و سرطان نشان می‌دهد (۴۷). یک رژیم پُرچرب معمولی به‌طور مداوم فراوانی *Firmicutes* را افزایش و *Bacteroidetes* را کاهش می‌دهد (۴۶)؛ با این حال، رژیم کتوژنیک اثرات متفاوتی دارد. در مطالعه‌ای شامل ۱۷ بزرگسال دارای اضافه وزن، یک رژیم کتوژنیک ۴ هفته‌ای کاهش قابل توجهی در شاخه‌های *Actinobacteria* و *Firmicutes* در روده انسان نشان داد. به‌طور خاص، ۱۹ گونه مفید *Bifidobacterium* کاهش یافت، در حالی که فراوانی گونه‌های *Bacteroidetes* افزایش یافته بود. این مطالعه ثابت کرد این تغییرات میکروبیومی تا حدی از طریق

تولید اجسام کتون‌ی توسط میزبان القا می‌شود (۴۶). یک مطالعه ۳ ماهه روی ۱۲ کودک مبتلا به صرع شدید که رژیم کتوژنیک را دنبال می‌کردند، نشان داد *Bifidobacterium* spp.، *E. rectale* spp. (تقویت‌کننده سلامتی و مصرف‌کننده فیبر) به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در مقابل، در این کودکان فراوانی *Bacteroides* spp. و *Escherichia* spp. افزایش یافت که مورد اخیر تا حدی به‌دلیل افزایش *Escherichia coli* بود. علاوه بر این، تحقیقات پیش‌بالینی نیز تغییر قابل توجهی در ترکیب میکروبیوم روده در پاسخ به رژیم کتوژنیک را نشان می‌دهد، که بارزترین آن افزایش سطوح گونه‌های *Akkermansia muciniphila* به‌ویژه *Akkermansia* (۴۸) و همچنین گونه‌های *Lactobacillus* (۴۹)، *Roseburia* (۵۰)، *Parabacteroides* و کاهش قابل توجه گونه‌های *Escherichia*، *Desulfovibrio*، *Turicibacter* و *Shigella* (۴۸) بود.

در مطالعه‌ای که سازوکار زیربنایی تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده در پاسخ به رژیم کتوژنیک را تحلیل می‌نمود، در هر دو گروه انسانی و موشی، همبستگی معکوس قابل توجهی بین *Bifidobacterium* spp. و جسم کتون‌ی بتا‌هیدروکسی‌بوتیرات (βHB) گزارش شد (۴۶). این تحقیق بین میکروبیوتای روده و پاسخ‌های ایمنی مرتبط با مصرف رژیم کتوژنیک ارتباطی علی‌برقرار کرد و نشان داد که پیوند میکروبیوتای مدفوعی از اهداکنندگان انسانی تغذیه‌شده با رژیم کتوژنیک به موش‌های عاری از میکروب، منجر به تغییراتی در تجمع سلول‌های T کم‌کننده ۱۷ (TH17) روده شد (۴۶).

همسو با تحقیقات قبلی که القای قوی سلول‌های TH17 روده توسط *Bifidobacterium* spp. را نشان داده بود (۵۱)، این تعدیل، که با سلول‌های TH17 پیش‌التهابی کمتر در هر دو بافت روده و چربی مشخص می‌شد، تأثیر رژیم کتوژنیک بر ترکیب میکروبیوتای روده و تأثیر متعاقب آن بر پاسخ‌های ایمنی میزبان را پررنگ می‌کند (۴۶). با این حال، به‌دلیل کاهش بعدی میکروبیوتای مفید روده و افزایش باکتری‌های روده پیش‌التهابی و پاتوژن، بررسی‌های بیشتری برای درک اثرات بلندمدت رژیم

کتوزنیک بر سلامت میزبان مورد نیاز است.

۳.۶. رژیم غربی

رژیم غربی با محتوای کالری بالا مشخص می‌شود و غنی از پروتئین‌های حیوانی، چربی‌های اشباع، قندهای ساده و غذاهای فرآوری شده است، با مقادیر ناکافی فیبر، میوه و سبزیجات. رژیم غربی در مقایسه با سایر رژیم‌ها با کاهش قابل توجه تنوع میکروبیوم روده همراه است. در این رژیم غذایی، میکروبیوم با تغییری جدی به سمت یک الگوی روده‌ای تحت سلطه گونه‌های (۵۲) *Bacteroides* سوق می‌یابد. سایر گونه‌های افزایش یافته در این رژیم به جنس‌های *Ruminococcus*، *Blautia*، *Alistipes*، *Bifidobacterium*، *Faecalibacterium* و *Bilophila* تعلق دارند (۵۳). رژیم غربی به طور کلی با افزایش التهاب مزمن مرتبط است که منجر به بیماری‌های مرتبط با رژیم غذایی از جمله چاقی و بسیاری دیگر از بیماری‌های غیرواگیر می‌شود (۵).

میکروبیوم مرتبط با این رژیم به دلیل ورودی فیبر کمتر و ترکیب میکروبی متفاوت، SCFA کمتری تولید می‌کند. ترکیبات خاص از گوشت قرمز، مانند کولین و کارنیتین، همچنین می‌توانند توسط میکروبیوم روده به تری‌متیل‌آمین تبدیل شوند که سپس در کبد به TMAO تبدیل می‌شود. ثابت شده است این متابولیت با بیماری‌های مزمن مرتبط است. غذاهای فرآوری شده حاوی انواع افزودنی‌ها، نگهدارنده‌ها و امولسیفایرها هستند که قادرند به طور مستقیم یا غیرمستقیم با میکروبیوم روده تعامل کنند (۵۴). شیرین‌کننده‌های مصنوعی بدون کالری مانند ساخارین، سوکرالوز و آسپارتام، که در غذاها و نوشیدنی‌های رژیمی بدون قند وجود دارند، اثرات بلندمدت بالقوه‌ای بر تنوع و ترکیب میکروبیوم خواهند داشت، اما این اثرات هنوز به طور دقیق مشخص نشده است (۵۵).

سایر افزودنی‌ها، مانند کاراگینان (یک عامل تغلیظ‌کننده یا ژل‌کننده مشتق شده از جلبک‌های قرمز که در بسیاری از غذاهای فرآوری شده مانند محصولات لبنی وجود دارد)، باعث التهاب روده شده و لایه موکوسی را مختل می‌کنند و تغییرات

قابل توجهی در میکروبیوم روده ایجاد می‌کنند. رنگ‌های غذایی مصنوعی، مانند Allura Red AC موجود در آب‌نبات‌ها و محصولات نانوایی، هموستاز گوگرد را از طریق تعاملات با باکتری‌های روده تغییر می‌دهند (۵۶). برخی نگهدارنده‌ها، مانند نیترات سدیم موجود در گوشت‌های فرآوری شده نیز می‌توانند ترکیب میکروبیوم روده را تغییر دهند، همچنین امولسیفایرهایی مانند کربوکسی‌متیل سلولز و پلی‌سوربات-۸۰ که به عنوان امولسیفایر و پایدارکننده سس‌ها و غذاهای آماده کنسروی به کار می‌رود می‌توانند مستقیماً روی ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده تأثیر بگذارند (۵۷).

۴. رژیم‌های جهانی مرتبط با میکروبیوم

الگوهای غذایی در اقصی نقاط جهان اشکال منحصر به فردی دارند که هر کدام می‌تواند بر ترکیب میکروبیوم روده و سلامت میزبان تأثیر بگذارد. با این حال، تمایز تأثیر این الگوهای غذایی از ویژگی‌های خاص میزبان و تأثیرات سایر عوامل محیطی جهانی یا منطقه‌ای محل چالش است، چرا که عوامل بسیاری از جمله قومیت و نژاد نیز به طور قابل توجهی بر ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر می‌گذارند (۵۸).

در یک مطالعه اخیر که ۵۲۳۰ متاژنوم روده را تعیین و ویژگی کرده است، گزارش شده که اعضای جنس‌های *Bacteroides* و *Prevotella* شاخه *Firmicutes* امضای روده‌ای غالب جمعیت‌های غربی هستند، در حالی که جمعیت‌های غیرغربی عمدتاً امضای روده‌ای *Prevotella spp.* و *Firmicutes* دارند، با میزان حداقلی *Bacteroides spp.* که نشان می‌دهد رژیم غذایی به خصوص مصرف غذاهای فرآوری شده، همراه با عوامل دیگر از جمله رعایت بهداشت، استفاده از آنتی‌بیوتیک و سطوح فعالیت بدنی متفاوت ممکن است در این ناهمگونی‌ها نقش داشته باشند (۵۲). بسیاری از مطالعات به طور مداوم تنوع باکتریایی و غنای میکروبی بیشتری را در جمعیت‌های سنتی غیرغربی نشان می‌دهند. این تفاوت‌ها آن‌ها را از افراد شهری-صنعتی با رژیم‌های غذایی کم‌فیبر و پُرچرب اشباع متمایز می‌کند. در مطالعات بزرگ‌مقیاس مختلف به وفور چنین

اطلاعاتی گزارش شده است (۵۹).

برای بررسی ناهمگونی ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده در ساکنین نقاط مختلف دنیا و متعاقباً تأثیر آن بر رژیم غذایی، مطالعات میکروبیوم روده در جوامع بومی شکارچی هادزا (۶۰)، پاپوا گینه نو، کوچ‌روها (۶۱) و جمعیت‌های کودک و بزرگسال آفریقایی (۵۹) را با ایالات متحده مقایسه کرده‌اند. برخی مطالعات، میکروبیوم روده کودکان ایتالیایی را با کودکان بورکینافاسو مقایسه کرده‌اند (۶۲). کشورهای صنعتی معمولاً به رژیم غذایی به سبک غربی پایبند هستند، در حالی که جمعیت‌های غیرصنعتی اولویت را به غذاهای کامل و متنوع گیاهی می‌دهند و یک میکروبیوتای غنی را حفظ می‌کنند. اگرچه میکروبیوم جمعیت‌های شهری بیشترین تفاوت را با جمعیت‌های بومی شکارچی نشان دادند، اما میکروبیوم جمعیت‌های کشاورزی، روستایی و کشاورزی-دامداری حالت‌های واسطه‌ای از ترکیب میکروبیوم را بین دو حد نشان دادند (۶۳).

توالی‌یابی متازنومیک فوق عمیق (Ultra-Deep metagenomic sequencing) نشان داد که میکروبیوم‌های روده افراد هادزا شامل ۷۳۰ گونه باکتریایی بود که از ۴۳۶ گونه در جمعیت کشاورز نیالی، ۳۱۷ گونه در جمعیت شکارچی نیالی و ۲۷۷ گونه یافت‌شده در جمعیت کالیفرنایی فراتر رفت (۶۰). میکروبیوم روده مردم هادزا ویژگی‌هایی را نشان دادند که با یک رژیم غذایی به شدت مبتنی بر گیاه همسو است. با این حال، آن‌ها همچنین دارای گونه‌های *Prevotella* و *Treponema* متابولیزه‌کننده زایلان، همراه با *Bacteroidetes* و *Clostridiales* بودند که در میکروبیوم جوامع صنعتی کمیاب یا کاملاً غایب هستند. این گروه‌ها به‌خاطر قابلیت‌های فیبرینولیتیک خود معروف هستند و بنابراین روشن می‌کنند که چگونه جامعه هادزا توانایی‌های تخریب گلیکان متمایزی را نشان می‌دهد که به آن‌ها امکان مدیریت مواد آلی مقاوم وارد شده به رژیم غذایی‌شان را می‌دهد (۶۴). در یک مطالعه دیگر، ۱۵ کودک ساکن بورکینافاسو فراوانی منحصر به فردی از گونه‌های *Prevotella* و *Xylanibacter* داشتند که در کودکان اروپایی

نایاب بود، و نشان می‌دهد تکامل مشترک میکروب‌های روده با رژیم غذایی پلی‌ساکاریدی افراد بورکینافاسو به آن‌ها امکان استخراج بهینه انرژی از فیبرها را می‌دهد (۵۹). در این مطالعه METS-Microbiome نشان داده شد که از دست دادن تنوع میکروبی روده با رژیم غربی همراه است. آن‌ها از توالی‌یابی آمپلیکون و متابولومیک روی ۱۹۰۴ فرد از گروه‌های آفریقایی و آمریکایی استفاده کردند. اکوتایپ *Prevotella* شیوع بالاتری در آفریقایی‌ها داشت، با ۸۱٪ و ۶۲٪ به‌ترتیب در افراد از غنا و آفریقای جنوبی مشاهده شد. اکوتایپ *Bacteroides* در ایالات متحده (۷۵٪) و گروه‌های جامائیکایی (۶۸٪) شایع‌تر بود (۵۹). مطالعات همچنین تغییرات عملکردی مهمی را در ارتباط با این تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده شناسایی کرده‌اند. به‌عنوان مثال، تجزیه و تحلیل نمونه‌های مدفوع باستانی نشان داد که غربی‌سازی در کاهش شیوع *P. copri* نقش داشته است (۱۱). یک فراتحلیل یا متآنالیز از بیش از ۶/۵۰۰ متازنوم نشان داد که شیوع *P. copri* در میان افرادی که سبک زندگی غیرغربی دارند ۹۵/۴٪ و در میان افراد با سبک زندگی غربی ۲۹/۶٪ است (۱۱). عادات غذایی متفاوت افراد می‌تواند باعث ایجاد تفاوت در تعداد سویه‌های میکروبی در آنان گردد و در نتیجه، با توجه به تفاوت رژیم غذایی در بین جمعیت‌های غربی و غیرغربی، توانایی عملکرد این سویه‌ها نیز در این دو دسته متفاوت است. رژیم‌های پُر فیبر با افزایش جمعیت سویه‌های *P. copri* که پتانسیل کاتابولیسم کربوهیدرات‌ها را داشتند ارتباط مستقیم دارد، در حالی که رژیم‌های همه‌چیزخوار سطوح بالاتری از سویه‌های *P. copri* با افزایش بیان ژن *leuB* مرتبط با بیوسنتز BCAA نشان دادند (۱۱)، که یک عامل خطر برای عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ است.

مطالعات مبتنی بر جمعیت همچنین تغییراتی را در میکروبیوم‌های روده افراد درون یک کشور نشان داده‌اند. رژیم‌های غذایی منطقه‌ای در کشورهای پرجمعیت مانند هند، که با سبک‌های زندگی و عادات غذایی متنوع مشخص می‌شوند، تأثیرات مختلفی بر میکروبیوم روده دارند. در شمال-مرکزی هند، جایی که رژیم‌های غذایی گیاه خواری

Coprococcus و *Streptococcus salivarius*، *C. aerofaciens* و *comes* بودند (۶۷). اگرچه عوامل غیرغذایی نیز ممکن است در این یافته‌ها نقش داشته باشند، این مطالعه درک ما را از چگونگی تأثیر نوسازی بر میکروبیوم روده گسترش می‌دهد (۶۷). افزون بر این، مهاجرت به ایالات متحده و اتخاذ رژیم غربی نشان داده شده است که به افزایش توسعه بیماری متابولیک در میان جمعیت‌های مهاجر کمک می‌کند. مطالعه‌ای انجام‌شده بر روی ۵۱۴ نمونه مدفوع جمع‌آوری‌شده از مهاجران نسل اول و دوم از جوامع هامونگ و کارن (دو گروه اقلیت قومی به ترتیب از چین و میانمار)، همراه با ۳۶ نمونه از آمریکایی‌های اروپایی تبار متولد ایالات متحده، تغییرات قابل توجهی در صفات میکروبیوم روده در نتیجه مهاجرت کوتاه‌مدت و بلندمدت به ایالات متحده را نشان داد. کاهش تنوع میکروبی روده و تغییر از سلطه *Prevotella* به *Bacteroides* منجر به از دست دادن سویه‌های کلیدی شد که منجر به کاهش قابلیت تخریب فیبر، از جمله از دست دادن گلیکوزید هیدرولازهای GH17، GH64 و GH87 برای گلیکوز آمینوگلیکان‌ها و از دست دادن گلیکوزید هیدرولازهای GH5 و GH26 که نشان‌دهنده پتانسیل کاهش‌یافته تخریب سلولز، بتا-مانان و احتمالاً زایلولوگلوکان است، شد.

۵. تغذیه فرادقیق هدفمند و میکروبیوم روده

تغذیه فرادقیق (precision nutrition) یک زمینه نوظهور است که هدف آن تنظیم توصیه‌های غذایی بر اساس ویژگی‌های منحصر به فرد، از جمله میکروبیوم افراد در سلامت و بیماری است. تغذیه فرادقیق هدفمند رویکردی مبتنی بر شواهد است که با فراتر رفتن از توصیه‌های کلی و همگانی، به طراحی مداخلات غذایی کاملاً شخصی‌سازی شده برای افراد می‌پردازد. این رویکرد بر پایه این اصل استوار است که پاسخ هر فرد به غذا و مواد مغذی، تحت تأثیر مجموعه‌ای منحصر به فرد از عوامل بیولوژیکی و محیطی قرار دارد. هدف این نوع تغذیه، دستیابی به یک پیامد سلامت خاص و از پیش

رواج دارند، فراوانی بالاتری از *Prevotella* spp. یافت شده است. این در حالی است که در مناطق جنوبی هند، که با رژیم همه‌چیزخواری خود شناخته شده است، فراوانی افزایش‌یافته‌ای از گونه‌های *Bacteroides*، *Faecalibacterium* و *Ruminococcus* مشاهده شده است (۶۵).

یک تحلیل میکروبیوم انجام‌شده بر روی قبایل مغولوئید و پروتو-استرالوئید که به مصرف بالای غذاهای تخمیرشده، برنج، سبزیجات، ماهی، گوشت و غلات کامل معروف هستند به‌طور مداوم سطوح بالایی از *Prevotella* spp. و کاهش *Bacteroides* spp. را در تمام قبایل نشان داد. تغییرات بزرگ در گرادیان‌های سبک زندگی در میان قبایل مختلف مشهود بود، با شیوع بالای گونه‌های *Blautia*، *Faecalibacterium*، *Eubacterium* در قبایل آسام و تلانگانا و گونه‌های *Bacteroides*، *Bifidobacterium* و *Lactobacillus* در قبیله سیکیم.

به‌طور مشابه، مطالعه دیگری نشان داده است که چهار جمعیت سستی هیمالیا (تارو، رائوته، راجی و چپانگ) میکروبیوم‌های روده متمایزی را در مقایسه با افراد آمریکایی (ایالات متحده) نشان دادند. میکروبیوم‌های روده جوامعی که کشاورزی را اتخاذ کرده بودند شباهت بیشتری به آمریکایی‌ها داشتند. جمعیت‌های هیمالیا فراوانی بالاتری از *Proteobacteria* نشان دادند، در حالی که سطوح *Firmicutes*، *Actinobacteria* و *Verrucomicrobia* در آمریکایی‌ها بالاتر، در جمعیت‌های کشاورز (تارو، راجی و رائوته) متوسط و در جمعیت چپانگ کمترین بود (۶۶).

مسافرت و مهاجرت نیز تأثیر عمیقی بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده دارد. یک مثال را می‌توان در میکروبیوم‌های روده کولی‌های ایرلندی، یک گروه اقلیت قومی بومی ایرلند، مشاهده کرد که شباهت‌های قابل توجهی با جمعیت‌های غیرصنعتی نشان دادند، که دو دهه پس از پایان کوچ‌نشینی در ایرلند هنوز پایدار مانده بود. گونه‌های فراوان مشترک بین کولی‌های ایرلندی، علیرغم اتخاذ یک رژیم غذایی سبک غربی با جوامع غیرصنعتی شامل *Coprococcus catus*.

۶. چشم‌انداز پروبیوتیک‌های نسل آینده در مدیریت تعاملات غذا-میکروبیوم

برای روشن‌سازی رابطه پیچیده بین میکروبیوم، میزبان و تغذیه، ادغام روش‌های چند-آمیک، از جمله متاژنومیک، متاترانسکریپتومیک، متابروتئومیک، متابولومیک، کالچرومیک و روش‌های ایزوتوپ، ضروری می‌شود. برای اطمینان از ثبات و تکرارپذیری در میان مجموعه داده‌ها و جمعیت‌های مختلف، اعتبارسنجی نتایج از طریق مقایسه‌های بین پلتفرمی و ارزیابی پیامدهای بالینی ضروری است. توالی‌یابی نسل بعدی بینشی را در مورد گونه‌ها، سویه‌ها، ژن‌ها، مسیرها و متابولیت‌های باکتریایی زیربنای تعامل رژیم غذا-میکروبیوم ارائه می‌دهد، با آینده‌ای که به سمت توالی‌یابی متاژنومیک عمدتاً خوانش بلند برای بهبود قابل توجه مونتاژهای متاژنومیک تلاش می‌کند. این رویکرد تشخیص تغییرات ساختاری را بهبود بخشیده، امکان مطالعه جامع عملکرد میکروبیوم روده خاص زمان را فراهم کرده و درک ما از تعاملات رژیم غذا-میکروبیوم-بیماری در انسان را عمیق‌تر می‌کند (۷۶).

چالش‌های زیادی برای رمزگشایی روابط علی بین رژیم غذایی، میزبان و میکروبیوم آن باقی مانده است. پایگاه‌های داده مختلفی برای این منظور ساخته شده‌اند، از جمله FoodDB و پایگاه‌های داده ترکیب غذایی USDA، انسان و ظرفیت‌های متابولیک باکتریایی مانند Virtual Metabolic Human (۷۷) و AGORA2. این پایگاه‌های داده مدل‌های ریاضی، به‌ویژه مدل‌های متابولیک مقیاس ژنومی را تغذیه می‌کنند که بینشی در مورد پتانسیل متابولیک و تعاملات میکروبیوم روده ارائه می‌دهند (۷۷). ترکیب هوش مصنوعی (یعنی یادگیری ماشین و یادگیری عمیق) با مدل‌های ریاضی عملکرد پیش‌بینی را افزایش می‌دهد. تحقیقات میکروبیوم به‌طور قابل توجهی پیشرفت کرده است، اما شکاف‌ها و چالش‌های متعددی هنوز باقی هستند. تحلیل میکروبیوم مدفوعی یک شاخص غیرمستقیم برای درک ترکیب و پیچیدگی واقعی میکروب‌های ساکن در امتداد دستگاه گوارش انسان است. این موضوع با استفاده از یک دستگاه قابل بلع و تحلیل چند-آمیک نشان داده شد، که در آن ۲۴۰ نمونه

تعیین شده از طریق تعدیل رژیم غذایی است (۶۸). برای دستیابی به این سطح از دقت، از داده‌های چندلایه فردی شامل داده‌های اومیکس، داده‌های فنوتیپی و داده‌های سبک زندگی استفاده می‌شود (۶۹). با تجزیه و تحلیل ترکیب و عملکرد میکروبیوم، امکان شناسایی اجزای غذایی ناکافی یا ناشناخته بر اساس امضای میکروبی (Microbial signature) و همچنین انتخاب پروبیوتیک‌ها یا پری‌بیوتیک‌های مناسب برای سلامت مطلوب روده وجود دارد (۷۰ و ۷۱). استفاده از رژیم غذایی به‌عنوان شکلی از تغذیه فرادقیق می‌تواند در پیشگیری، درمان و تسکین بیماری مفید باشد. با این حال، اثربخشی مداخلات غذایی در درمان این بیماری‌ها به‌طور قابل توجهی به میزبان فردی و ترکیب منحصر به فرد میکروبیوم روده بستگی دارد. علاوه بر این، پزشکی فرادقیق باید تغذیه فرادقیق را به‌دلیل تأثیر آن بر ترکیب میکروبیوتای روده، به‌ویژه در زمینه ایمونوتراپی‌ها برای سرطان که میکروبیوتای روده می‌تواند بر اثربخشی دارو تأثیر بگذارد، در نظر بگیرد (۷۲). انجام کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده کنترل شده بزرگ‌مقیاس که عواملی مانند جغرافیا، جنسیت، قومیت و سن را پوشش می‌دهند، برای کسب درک عمیق‌تر از تأثیر پیچیده و فردی شده رژیم غذایی بر پیامدهای مختلف سلامت ضروری است (۷۳).

با این حال، تغذیه فرادقیق، علی‌رغم پتانسیل بالای خود، با چالش‌های علمی و عملی جدی روبروست که اعتبار و کاربرد گسترده آن را در موقعیت کنونی محدود می‌کند. از نظر علمی، پیچیدگی تفسیر داده‌های اومیکس، بحران تکرارپذیری در مطالعات تغذیه‌ای، و تأثیر بیشتر سبک زندگی نسبت به عوامل ژنتیکی، از موانع اصلی عدم فراگیری و موفقیت آن هستند (۷۴). علاوه بر این، موانع عملی و اخلاقی نظیر هزینه بالا که به نابرابری در سلامت دامن می‌زند، نگرانی‌های مربوط به حریم خصوصی داده‌های ژنتیکی، و بزرگنمایی ادعاهای تجاری، از دیگر نقاط ضعف کلیدی این حوزه به شمار می‌روند که نشان می‌دهد تغذیه فرادقیق هنوز در مراحل ابتدایی توسعه قرار دارد (۷۵).

از ۱۵ درصد جمعیت جهان که عمدتاً در اروپا یا آمریکای شمالی زندگی می‌کنند به دست آمده است و در این میان اطلاعات مربوط به جمعیت کشورهای کم‌درآمد بسیار کمتر نمایندگی شده‌اند و بیماری‌های مرتبط با این جمعیت‌ها مانند سوءتغذیه کمتر مورد توجه بوده است (۷۹). جمع‌آوری داده‌های میکروبیوم جهانی برای درک ارتباطات میکروبی منحصر به فرد در مناطق مختلف و توسعه درمان‌های هدفمند خاص نیازهای هر منطقه حیاتی است و نیاز به همکاری بزرگ‌مقیاس بین مراکز تحقیقاتی متعدد در سراسر جهان دارد.

این مطالعه مروری روشن می‌کند که تحقیقات اخیر نقش رژیم‌های غذایی را به‌عنوان یک عامل مخدوش‌کننده در تفسیر روابط علی بین میکروارگانیسم‌های روده و بیماری در مطالعات بالینی برجسته می‌کنند، و بر این نکته تأکید دارد که در زمان کنونی به فراداده‌های غذایی جامع نیاز است تا بتوان یافته‌های بالینی را به پیشرفت درمان‌های هدفمند میکروبیومی تعمیم داد. تحقق پتانسیل کامل پروبیوتیک‌ها در مدیریت تعاملات غذا-میکروبیوم مستلزم توسعه پروبیوتیک‌های هوشمند نسل چهارم با قابلیت‌های تشخیصی-درمانی همزمان است. این نسل شامل سویه‌های سنتزی مهندسی‌شده است که دارای مدارهای ژنتیکی حساس به سیگنال‌های خاص (مثل فعال‌سازی آنزیم‌های محافظت‌کننده در حضور متابولیت‌های سمی) می‌باشد. همچنین کنسرسیوم‌های میکروبی شخصی‌سازی‌شده بر اساس پروفایل میکروبیومیکس بیمار می‌تواند چشم انداز ارزشمندی برای درمان بیماران ایجاد کند. تنوع بین‌فردی میکروبیوم نیازمند توسعه پروبیوتیک‌های مبتنی بر پروفایل میکروبیومیکس است. فناوری‌های یادگیری ماشین (مانند پلتفرم MetaProbiotics) قادر به پیش‌بینی پاسخ به پروبیوتیک‌ها بر اساس پروفایل آنزیمی میکروبیوم هستند (۸۰). سیستم‌های رهش هوشمند با پوشش‌های پاسخگو به pH روده برای رهش هدفمند در سایت‌های خاص می‌باشد (۸۱). میکروکپسول‌های pH-Responsive حاوی پروبیوتیک‌ها (مثل پلیمرهای Eudragit®) امکان رهش هدفمند در کولون و افزایش ۹۰٪ بقای باکتری‌ها را فراهم می‌کنند (۸۲). اولویت‌های

روده‌ای از ۱۵ فرد سالم تفاوت‌های قابل‌توجهی در ترکیب باکتری‌ها، فاژها، پروتئین‌های میزبان و متابولیت‌ها بین روده و مدفوع را آشکار کرد. تحقیقات بیشتر با ترکیب این تکنیک برای بررسی چگونگی تأثیر رژیم غذایی و بیماری بر میکروب‌های روده، متابولوم، ویروم و پروتئوم مورد نیاز است. رژیم‌های غذایی پیچیده فردی در مطالعات بالینی درک ما را از اثرات اجزای غذایی خاص بر میکروبیوتای روده مختل می‌کنند. این موضوع به دلیل کمبود کمی‌سازی انبوه باکتریایی بیشتر پیچیده می‌شود. به‌عنوان مثال، میزان تأثیر عوامل روانشناختی مانند پاسخ‌های استرس بر میکروبیوم در افراد سالم هنوز یک سؤال است. عوامل مخدوش‌کننده به‌طور مداوم درک ما را از تعاملات رژیم غذا-میکروبیوم پیچیده می‌کنند. برای غلبه بر این چالش‌ها، درک میکروبیوم منحصر به فرد یک فرد و قرارگیری تاریخی آن‌ها در معرض عوامل محیطی که می‌تواند بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم تأثیر بگذارد، ضروری است. تغییرات در ترکیب غذا در مناطق جهانی به دلیل پارامترهای تولید مختلف و تأثیر افزودنی‌هایی مانند آفت‌کش‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها باید هنگام مقایسه مطالعات مداخله‌ای جهانی در نظر گرفته شوند (۷۱ و ۷۸).

کارآزمایی‌های مداخله‌ای میکروبیومی عمیق‌تر شامل کوهورت‌های بزرگ که میکروبیوم را از طریق رژیم غذایی دستکاری می‌کنند، برای اعتبارسنجی روابط علی بین اصلاحات غذایی، تعدیل میکروبیوم و پیامدهای سلامت ضروری هستند. علاوه بر این، مطالعات جامع، استاندارد شده، و بلندمدت (به مدت چند دهه)، از جمله ردیابی مداوم و در لحظه کوهورت‌های متنوع در مراحل مختلف زندگی در مقیاس جهانی، مشابه آنچه در پروژه ژنوم انسان انجام شد، برای ثبت دقیق تأثیرات غذایی بر میکروبیوم انسان حیاتی هستند.

ادغام فراداده‌های رژیم غذایی، که عواملی مانند دریافت تغذیه‌ای و زمان وعده‌های غذایی را شامل می‌شود، می‌تواند از طریق برنامه‌های تلفن همراه یا دستگاه‌های پوشیدنی (مانند ساعت هوشمند) به دست آید. بیش از ۷۰ درصد داده‌های منتشر شده در مورد میکروبیوم انسان از اطلاعات جمعیتی کمتر

درمانی شیراز مورد حمایت قرار گرفته است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچگونه تعارض منافع در نگارش این مقاله وجود نداشته است.

تحقیقاتی آینده می تواند شامل استانداردسازی دستورالعمل‌های مطالعاتی برای ارزیابی تداخل پروبیوتیک-غذا در کنار ایجاد بانک‌های داده جامع از سویه‌های پروبیوتیکی و اثرات آن‌ها بر شاخص‌های سلامت محور باشد.

نتیجه‌گیری

این نوشتار تلاش دارد با یک بررسی جامع نشان دهد که تعاملات رژیم غذایی-میکروبیوم محور اصلی تعیین سلامت و بیماری است. یافته‌ها بر نقش بی‌بدیل رژیم غذایی بر ترکیب میکروبیوم تأکید می‌کنند. همزمان، الگوهای غذایی (به‌ویژه رژیم غذایی غربی) با ایجاد دیس‌بیوز و کاهش تنوع میکروبی، زمینه‌ساز بیماری‌های مزمن هستند. در برابر این چالش‌ها، پروبیوتیک‌های شخصی‌سازی شده (شامل سویه‌های مهندسی‌شده، سین‌بیوتیک‌ها و فاژتراپی هدفمند) به‌عنوان راه‌حل‌های نوظهور مطرح می‌شوند. تحقق این پتانسیل مستلزم ادغام داده‌های میکروبیومیکس در پزشکی فردمحور، توسعه سیستم‌های رهش هوشمند و پیشرفت در مدل‌های پیش‌بینی مبتنی بر هوش مصنوعی است. آینده این حوزه در گرو همگرایی علوم تغذیه و مهندسی میکروبیوم برای طراحی مداخلات دقیق و شخصی‌سازی شده است.

شفاف‌سازی

طراحی و پرامپت نویسی تمام تصاویر استفاده شده در این مقاله توسط نویسندگان و ترسیم آن توسط دو ابزار هوش مصنوعی BioRender و Gemini انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان این مقاله مروری کلیه نکات اخلاقی اعم از عدم سرقت ادبی، عدم انتشار دوگانه و عدم تحریف داده‌ها را رعایت کرده‌اند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

References

1. Walker AW, Hoyles L. Human microbiome myths and misconceptions. *Nature Microbiology*. 2023;8(8):1392-6.
2. Bourdeau-Julien I, Castonguay-Paradis S, Rochefort G, Perron J, Lamarche B, Flamand N, et al. The diet rapidly and differentially affects the gut microbiota and host lipid mediators in a healthy population. *Microbiome*. 2023;11(1):26.
3. Martinez-Gonzalez MA, Martin-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2016;19(6):401-7.
4. J. JA, P. V, A. A-GG, M. HB, L. WT, R. S-CR, et al. Daily sampling reveals personalized diet-microbiome associations in humans. *Cell host & microbe*. 2019;25(6):789-802.
5. W. K. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019;24:2221-36.
6. M. AA, C. DE, F. OSA, J. M, J. FC, M. PC, et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. *Cell Host & Microbe*. 85-764:(6)30;2022
7. Abdallah RA, Beye M, Diop A, Bakour S, Raoult D, Fournier PE. The impact of culturomics on taxonomy in clinical microbiology. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2017;110(10):1327-37.
8. F. S, S. GT, W. OTP. The healthy microbiome-what is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology*. 2021;160(2):483-94.
9. A. AN, M. HS, K. AR. The curious case of *Prevotella copri*. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2249152.
10. E. P, L. S, P. M, A. R, V. O, T. TD, et al. Accessible, curated metagenomic data through ExperimentHub. *Nature methods*. 2017;14(11):1023-4.
11. F. DF, E. P, A. T, S. T, A. N, M. DA, et al. Distinct genetic and functional traits of human intestinal *Prevotella copri* strains are associated with different habitual diets. *Cell host & microbe*. 2019;25(3):444-53.
12. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560-4.
13. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome medicine*. 2016;8:1-11.
14. M. G-PA, P. R-L, J. S-S, J. V, D. C, M. F, et al. Gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: a PREDIMED -Plus trial sub analysis. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2223339.
15. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020;69(7):1218-28.
16. D. WD, H. NL, Y. L, Y. Y, W. M, E. R, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk. *Nature medicine*. 43-333:(2)27;2021
17. Wang DD, Nguyen LH, Li Y, Yan Y, Ma W, Rinott E, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk. *Nature medicine*. 2021;27(2):333-43.
18. Rinott E, Meir AY, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Knights D, et al. The effects of the Green-Mediterranean diet on cardiometabolic health are linked to gut microbiome modifications: a randomized controlled trial. *Genome medicine*. 2022;14(1):29.
19. Waddell IS, Orfila C. Dietary fiber in the prevention of obesity and obesity-related chronic diseases: From epidemiological evidence to potential molecular mechanisms. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2023;63(27):8752-67.
20. Chen L, Liu B, Ren L, Du H, Fei C, Qian C, et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;Volume 13 - 2023.
21. Coker JK, Moyne O, Rodionov DA, Zengler K. Carbohydrates great and small, from dietary fiber to sialic acids: How glycans influence the gut microbiome and affect human health. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1869502.
22. Benítez-Páez A, Kjølbæk L, Gómez del Pulgar EM, Brahe LK, Astrup A, Matysik S, et al. A multi-omics approach to unraveling the microbiome-mediated effects of arabinoxylan oligosaccharides in overweight humans. *Msystems*. 2019;4(4):10.1128/msystems. 00209-19.

23. Wang Y, Ames NP, Tun HM, Tosh SM, Jones PJ, Khafipour E. High Molecular Weight Barley β -Glucan Alters Gut Microbiota Toward Reduced Cardiovascular Disease Risk. *Frontiers in Microbiology*. 2016;Volume 7 - 2016.
24. Deehan EC, Yang C, Perez-Muñoz ME, Nguyen NK, Cheng CC, Triador L, et al. Precision microbiome modulation with discrete dietary fiber structures directs short-chain fatty acid production. *Cell host & microbe*. 2020;27(3):389-404. e6.
25. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BM, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. *Cell*. 2018;175(4):962-72. e10.
26. Siddiqui MT, Cresci GA. The immunomodulatory functions of butyrate. *Journal of inflammation research*. 2021:6025-41.
27. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*. 2017;52(1):1-8.
28. van der Hee B, Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends in microbiology*. 2021;29(8):700-12.
29. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*. 2019;68(1):83-93.
30. Procházková N, Falony G, Dragsted LO, Licht TR, Raes J, Roager HM. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. *Gut*. 2023;72(1):180-91.
31. Losno EA, Sieferle K, Perez-Cueto FJA, Ritz C. Vegan diet and the gut microbiota composition in healthy adults. *Nutrients*. 2021;13(7):2402.
32. Cheng H, Zhang D, Wu J, Liu J, Zhou Y, Tan Y, et al. Interactions between gut microbiota and polyphenols: A mechanistic and metabolomic review. *Phytomedicine*. 2023;119:154979.
33. Ross F, Mayer D, Horn J, Cryan J, Del Rio D, Randolph E, et al. Potential of dietary polyphenols for protection from age-related decline and neurodegeneration: a role for gut microbiota? *Nutritional Neuroscience*. 2024;27(9):1058-76.
34. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The two-way polyphenols-microbiota interactions and their effects on obesity and related metabolic diseases. *Frontiers in nutrition*. 2019;6:188.
35. Selinger E, Neuenschwander M, Koller A, Gojda J, Kuehn T, Schwingshackl L, et al. Evidence of a vegan diet for health benefits and risks—an umbrella review of meta-analyses of observational and clinical studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2023;63(29):9926-36.
36. Sesso HD, Manson JE, Aragaki AK, Rist PM, Johnson LG, Friedenberg G, et al. Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2022;115(6):1490-500.
37. Santos CA, Lima EMF, Franco BDGdM, Pinto UM. Exploring phenolic compounds as quorum sensing inhibitors in foodborne bacteria. *Frontiers in microbiology*. 2021;12:735931.
38. Plamada D, Vodnar DC. Polyphenols—Gut microbiota interrelationship: A transition to a new generation of prebiotics. *Nutrients*. 2021;14(1):137.
39. Cortés-Martín A, Selma MV, Tomás-Barberán FA, González-Sarriás A, Espín JC. Where to look into the puzzle of polyphenols and health? The postbiotics and gut microbiota associated with human metabotypes. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2020;64(9):1900952.
40. Prochazkova M, Budinska E, Kuzma M, Pelantova H, Hradecky J, Heczkova M, et al. Vegan diet is associated with favorable effects on the metabolic performance of intestinal microbiota: a cross-sectional multi-omics study. *Frontiers in nutrition*. 2022;8:783302.
41. Davila A-M, Blachier F, Gotteland M, Andriamihaja M, Benetti P-H, Sanz Y, et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: Role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacological Research*. 2013;68(1):95-107.
42. Ma N, Tian Y, Wu Y, Ma X. Contributions of the interaction between dietary protein and gut microbiota to intestinal health. *Current Protein and Peptide Science*. 2017;18(8):795-808.

43. Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*. 2015;7(4):2930-46.
44. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(10):1551-8.
45. Yue T, Li J, Zhu J, Zuo S, Wang X, Liu Y, et al. Hydrogen sulfide creates a favorable immune microenvironment for colon cancer. *Cancer research*. 2023;83(4):595-612.
46. Ang QY, Alexander M, Newman JC, Tian Y, Cai J, Upadhyay V, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell*. 2020;181(6):1263-75. e16.
47. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022;7(1):11.
48. Kong C, Yan X, Liu Y, Huang L, Zhu Y, He J, et al. Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):154.
49. Ma D, Wang AC, Parikh I, Green SJ, Hoffman JD, Chlipala G, et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Scientific reports*. 2018;8(1):6670.
50. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*. 2018;173(7):1728-41. e13.
51. Goldberg EL, Shchukina I, Asher JL, Sidorov S, Artyomov MN, Dixit VD. Ketogenesis activates metabolically protective $\gamma\delta$ T cells in visceral adipose tissue. *Nature Metabolism*. 2020;2(1):50-61.
52. Frioux C, Ansorge R, Özkurt E, Nedjad CG, Fritscher J, Quince C, et al. Enterosignatures define common bacterial guilds in the human gut microbiome. *Cell Host & Microbe*. 2023;31(7):1111-25. e6.
53. Sun S, Wang H, Tsilimigras MC, Howard AG, Sha W, Zhang J, et al. Does geographical variation confound the relationship between host factors and the human gut microbiota: a population-based study in China. *Bmj Open*. 2020;10(11):e038163.
54. Zhou X, Qiao K, Wu H, Zhang Y. The impact of food additives on the abundance and composition of gut microbiota. *Molecules*. 2023;28(2):631.
55. Del Pozo S, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Nova E, Urrialde R, Marcos A. Potential effects of sucralose and saccharin on gut microbiota: a review. *Nutrients*. 2022;14(8):1682.
56. Wolfson SJ, Hitchings R, Peregrina K, Cohen Z, Khan S, Yilmaz T, et al. Bacterial hydrogen sulfide drives cryptic redox chemistry in gut microbial communities. *Nature metabolism*. 2022;4(10):1260-70.
57. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome*. 2021;9:1-19.
58. Dwiyanto J, Hussain M, Reidpath D, Ong K, Qasim A, Lee S, et al. Ethnicity influences the gut microbiota of individuals sharing a geographical location: a cross-sectional study from a middle-income country. *Scientific Reports*. 2021;11(1):2618.
59. Ecklu-Mensah G, Choo-Kang C, Maseng MG, Donato S, Bovet P, Viswanathan B, et al. Gut microbiota and fecal short chain fatty acids differ with adiposity and country of origin: the METS-microbiome study. *Nature communications*. 2023;14(1):5160.
60. Carter MM, Olm MR, Merrill BD, Dahan D, Tripathi S, Spencer SP, et al. Ultra-deep sequencing of Hadza hunter-gatherers recovers vanishing gut microbes. *Cell*. 2023;186(14):3111-24. e13.
61. Huang Y, Liu J, Tun HM, Stanton C, Chen T, El-Nezami H, et al. Gut microbiota insights into human adaption to high-plateau diet. *Imeta*. 2022;1(1):e6.
62. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E, et al. Diet, environments, and gut microbiota. A preliminary investigation in children living in rural and urban Burkina Faso and Italy. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:1979.
63. Hansen ME, Rubel MA, Bailey AG, Ranciaro A, Thompson SR, Campbell MC, et al. Population structure of human gut bacteria in a diverse cohort from rural Tanzania and Botswana. *Genome Biology*. 2019;20:1-21.
64. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nature communications*. 2014;5(1):3654.

65. Dhakan D, Maji A, Sharma A, Saxena R, Pulikkan J, Grace T, et al. The unique composition of Indian gut microbiome, gene catalogue, and associated fecal metabolome deciphered using multi-omics approaches. *Gigascience*. 2019;8(3):giz004.
66. Jha AR, Davenport ER, Gautam Y, Bhandari D, Tandukar S, Ng KM, et al. Gut microbiome transition across a lifestyle gradient in Himalaya. *PLoS biology*. 2018;16(11):e2005396.
67. Keohane DM, Ghosh TS, Jeffery IB, Molloy MG, O'Toole PW, Shanahan F. Microbiome and health implications for ethnic minorities after enforced lifestyle changes. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1089-95.
68. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *Bmj*. 2018;361:bmj.k2173.
69. Hughes RL, Kable ME, Marco M, Keim NL. The Role of the Gut Microbiome in Predicting Response to Diet and the Development of Precision Nutrition Models. Part II: Results. *Advances in Nutrition*. 2019;10(6):979-98.
70. Ross FC, Patangia D, Grimaud G, Lavelle A, Dempsey EM, Ross RP, et al. The interplay between diet and the gut microbiome: implications for health and disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2024;22(11):671-86.
71. Samiraninezhad N, Kazemi H, Rezaee M, Gholami A. Effect of lactobacillus reuteri-derived probiotic nano-formulation on recurrent aphthous stomatitis: a double-blinded randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):1019.
72. Gholami A, Dabbaghmanesh MH, Ghasemi Y, Koohpeyma F, Talezadeh P, Montazeri-Najafabady N. The ameliorative role of specific probiotic combinations on bone loss in the ovariectomized rat model. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2022;22(1):241.
73. Gholami A, Mohkam M, Soleimanian S, Sadraei M, Lauto A. Bacterial nanotechnology as a paradigm in targeted cancer therapeutic delivery and immunotherapy. *Microsystems & nanoengineering*. 2024;10(1):113.
74. Martínez-González MA, Planes FJ, Ruiz-Canela M, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvador J, et al. Recent advances in precision nutrition and cardiometabolic diseases. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2025;78(3):164-288.
75. Ioannidis JPA. The Challenge of Reforming Nutritional Epidemiologic Research. *JAMA*. 2018;320(10):969-70.
76. Chen L, Zhao N, Cao J, Liu X, Xu J, Ma Y, et al. Short-and long-read metagenomics expand individualized structural variations in gut microbiomes. *Nature communications*. 2022;13(1):3175.
77. Heinken A, Hertel J, Acharya G, Ravcheev DA, Nyga M, Okpala OE, et al. Genome-scale metabolic reconstruction of 7,302 human microorganisms for personalized medicine. *Nature Biotechnology*. 2023;41(9):1320-31.
78. Asoudeh-Fard A, Beygi MY, Parsaei A, Mohkam M, Asoudeh-Fard M, Gholami A. Postbiotic metabolites derived from lactobacillus fermentum as potent antiproliferative bioresources on HeLa cells with promising biocompatibility. *BMC complementary medicine and therapies*. 2024;24(1):420.
79. Browne HP, Iqbal NT, Osman M, Tigoi C, Lawley TD, Gordon JI, et al. Boosting microbiome science worldwide could save millions of children's lives. *Nature*. 2024;625(7994):237-40.
80. Yaqub MO, Jain A, Joseph CE, Edison LK. Microbiome-Driven Therapeutics: From Gut Health to Precision Medicine. *Gastrointestinal Disorders*. 2025;7(1):7.
81. Jayashree P, Kalpita M, Judith T, Ashwin K. Bio-Engineered Gut Microbiota for Drug Delivery: Novel Propitious Realm. *Probiotics: CRC Press*; 2024. p. 251-81.
82. Zhong H, Jiang J, Hussain M, Zhang H, Chen L, Guan R. The Encapsulation Strategies for Targeted Delivery of Probiotics in Preventing and Treating Colorectal Cancer: A Review. *Advanced Science*. 2025;12(18):2500304.