

دکتر عباس افراه
بورد تخصصی آزمایشگاه بالینی



پیچیدگی شیمیایی غذاها و پیامدهای درمانی

در پایان مقاله بر لزوم پرکردن شکاف دانشی موجود، بازتعریف سنجش کیفیت رژیم غذایی و پیشبرد ابتکار «غذا به مثابه دارو» تأکید می‌کند که هدف آن ارتقای سلامت از رهگذر شناسایی دقیق سازوکارهای مولکولی مواد غذایی است.

طبقه‌بندی مولکولی مواد غذایی

مواد غذایی معمولاً در شش گروه اصلی (کربوهیدرات، لیپید، پروتئین، ویتامین، مواد معدنی و آب) طبقه‌بندی می‌شود و پایگاه‌های داده ملی مانند USDA حداکثر ۱۵۰ ریزمغذی و درشت‌مغذی را ثبت می‌کند. اما این دسته‌بندی، غنای شیمیایی واقعی مواد غذایی را بازتاب نمی‌دهد؛ زیرا مواد خام غذایی (به‌ویژه گیاهان) مسیرهای متابولیک ثانویه گسترده‌ای دارد که هزاران پلی‌فنول، ترپنئوئید و آلکالوئید تولید می‌کنند؛ ترکیباتی که انسان قادر به ساخت آن‌ها نیست اما برای سلامت حیاتی‌اند.

از سال ۲۰۰۳ سرمایه‌گذاری‌ها برای کشف مولکول‌های کوچک افزایش یافته، اما طیف کامل ترکیبات غذایی همچنان ناشناخته باقی مانده است. به همین دلیل در ۲۰۱۹ اصطلاح «ماده تاریک تغذیه‌ای» (nutrition dark matter) معرفی شد؛ مفهومی که به انبوه مولکول‌های غذایی ثبت نشده در پایگاه‌های ترکیبات غذایی و مطالعات اپیدمیولوژیک اشاره دارد. این مولکول‌ها معمولاً کوچک‌اند (۵۰ تا ۱۵۰۰ دالتون)، ویژگی‌های دارویی دارند و یا محصول در فرایندهای زیستی ایفا می‌کنند.

کتابخانه NDM تاکنون ۱۳۹,۴۴۳ ترکیب شیمیایی را در بیش از ۳۰۰۰ غذای متداول و ۱۷۰۰۰ گونه بر اساس رده‌بندی NCBI ثبت کرده است. این پایگاه بر پایه گردآوری داده‌ها از

رژیم غذایی نامناسب علت اصلی بسیاری از بیماری‌ها در جهان است و سالانه باعث بیش از نیم میلیون مرگ و هزینه‌هایی سنگین از جمله ۱۷۳ میلیارد دلار فقط برای چاقی، در ایالات متحده به بار می‌آورد. تغذیه نامناسب نیمی از بزرگسالان را که دچار بیماری‌های غیرواگیر مانند بیماری قلبی، دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، سرطان و مشکلات استخوانی است، تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مقابل، رژیم و سبک زندگی سالم حتی در افراد با استعداد ژنتیکی بالا می‌تواند خطر بیماری قلبی را تا حدود ۵۰٪ کاهش دهد.

افزایش جهانی سرطان‌های زودرس، به‌ویژه پس از دهه ۱۹۹۰، میان بزرگسالان زیر ۵۰ سال نقش تعیین‌کننده عوامل محیطی و سبک زندگی را در برابر ژنتیک برجسته کرده است؛ چرا که ژن‌ها تنها حدود ۱۰٪ از خطر بیماری را توضیح می‌دهد و سهم اصلی بر عهده عوامل تغذیه‌ای و محیطی است. بنابراین، غذا تنها منبع کالری و ویتامین‌ها نیست بلکه مجموعه‌ای عظیم از ترکیبات شیمیایی با اثرات عمیق بر سلامت و تنظیم فعالیت پروتئین‌های انسانی و میکروبی است.

برای فهم بهتر این پیچیدگی نقش خوراک، پایگاه داده Nutrition Dark Matter (NDM) تدوین شده است که هزاران ترکیب غذایی را همراه با ویژگی‌های ساختاری و بیوشیمیایی ثبت کرده و با پایگاه‌هایی چون PubChem، DrugBank و BRENDA یکپارچه‌سازی گردیده است. یافته‌ها نشان می‌دهد بیش از ۱۳۹ هزار ترکیب غذایی توانایی تنظیم بسیاری از پروتئین‌های انسانی را دارد و حدود ۲۰۰۰ مورد از آن‌ها هم‌اکنون به‌عنوان دارو به‌کار می‌رود. این موضوع نشان‌دهنده گنجینه‌ای از مولکول‌های ناشناخته است که می‌تواند مبنای درمان‌های آینده باشد.

متون تخصصی، آزمایش‌های طیف‌سنجی جرمی و پایگاه‌های گوناگون (از جمله USDA و FoodDB، PhytoHub) ساخته شده و هر ترکیب را با شناسه بین‌المللی InChIKey مشخص می‌شود. همچنین با استفاده از مدل‌های زبان شیمیایی مانند MoLFormer، شباهت‌های ساختاری و عملکردی مولکول‌ها در فضای برداری چندبعدی تحلیل می‌شود.

در این پایگاه گستره وسیعی از ترکیبات را شامل می‌شود: از لیپیدها گرفته (گلیکوزیدهای ترپن، دی‌آسیل‌گلیسرول‌ها، استروئیدها، اسفنگولیپیدها) تا متابولیت‌های ثانویه گیاهی مانند فنیل پروپانویدها، فلاونوئیدها، ایزوفلاونوئیدها، کومارین‌ها، تانن‌ها، استیلبن‌ها، آلکالوئیدها و ترکیبات ارگانوسولفور که نمونه روشن آن سیر است و در USDA تنها ۶۹ ماده مغذی برای آن ثبت شده، اما بسیاری از ترکیبات مهم آن (مثل آلکالین، آجئون و اسید پی-کوماریک) ذکر نشده‌اند؛ درحالی‌که بررسی‌ها نشان داده‌اند سیر خام دست‌کم ۶۸۰۲ مولکول کوچک دارد که بیشترشان متابولیت‌های ثانویه با نقش‌های محافظتی و دفاعی هستند.

از مولکول‌های دارویی تا غذاها

USDA تنها ۱۵۰ جزء تغذیه‌ای را ثبت کرده که برای انرژی، رشد و تنظیم فعالیت آنزیم‌ها ضروری‌اند، اما بسیاری از مولکول‌های موجود در کتابخانه NDM خارج از این فهرست قرار دارد. این مولکول‌ها گرچه بخشی از متابولیسم مرکزی انسان نیستند، اثرات مهمی بر سلامت دارند: مانند پلی‌فنول‌ها که با پروتئین‌های انسانی تعامل دارد، میکروبیوتای روده را تغییر می‌دهد و مسیرهای زیستی گوناگون را تنظیم می‌کند. درواقع، مکانیزم عمل آن‌ها به داروها نزدیک‌تر است تا به مواد مغذی ساده.

نمونه‌های مشهور داروهای منشأ غذایی شامل اسید سالیسیلیک (ریشه اسپرین) از پوست بید، لوواستاتین از برنج مخمر قرمز و کینین از پوست درخت گنه‌گنه است. بررسی‌ها نشان می‌دهد ۲۲.۵۵٪ از ۸۲۱۹ داروی ثبت‌شده در DrugBank در کتابخانه NDM نیز وجود دارد. خوشه‌بندی مولکولی نشان می‌دهد بسیاری از داروها در کنار ترکیبات غذایی هم‌خانواده قرار می‌گیرند؛ مثلاً اسید رزمارینیک (با خاصیت ضدترومبوتیک) هم‌راستا با کلوپیدوگرل، یک داروی مصنوعی ضدپلاکت قرار دارد.

با این حال تنها ۱.۳۳٪ از ترکیبات NDM برای اهداف دارویی استفاده می‌شود که ظرفیت عظیم و بکر آن را نشان می‌دهد. طراحی داروهای مدرن غالباً بر پایه‌ی شیمی تقلیدی (me-too chemistry) است؛ یعنی اصلاح تدریجی ترکیبات شناخته‌شده، که موجب تمرکز داروها در محدوده‌های شیمیایی محدود می‌شود. مثلاً

آنتاگونیست‌های آدرنژیک (مانند رزروپین یا آلکالوئیدهای ارگوت) منشأ طبیعی داشته‌اند، اما نسخه‌های مدرن بیشتر سنتزی‌اند، هرچند همچنان در همان محدوده شیمیایی باقی مانده‌اند.

برخلاف داروها، مولکول‌های غذایی در بستر تکامل و تنوع زیستی شکل گرفته‌اند و طیف شیمیایی بسیار گسترده‌تری دارند. آن‌ها قادرند با پروتئین‌های مختلف تعامل کنند، مسیرهای سیگنالینگ را تعدیل نمایند و با میکروبیوتای روده ارتباط برقرار کنند. برای نمونه، بیش از ۱۲,۸۸۹ پلی‌فنول شناخته‌شده، نه در محدوده‌ای محدود، بلکه در فضایی وسیع از کتابخانه NDM پراکنده‌اند.

به‌طور کلی، مقایسه داروها و مولکول‌های غذایی نشان می‌دهد که داروها دامنه‌ای محدود و متکی بر ساختارهای شناخته‌شده دارند، اما ترکیبات غذایی تنوع شیمیایی گسترده و ظرفیت درمانی بزرگی را پنهان کرده‌اند که می‌تواند افق‌های تازه‌ای در فارماکولوژی و درک اثرات رژیم غذایی بگشاید.

پروتئین‌ها و NDM

تنوع شیمیایی گسترده‌ی مولکول‌های غذایی و نقش‌های غیرمتابولیکی و تنظیمی آن‌ها این پرسش را پیش می‌کشد: این مولکول‌ها کدام بخش از پروتئوم انسان را تعدیل می‌کند؟ برای بررسی این موضوع، در تصویر ۳ متن اصلی InteractiveGraphic، از الگوریتم node2vec برای ترسیم اینترکتوم انسانی استفاده شده است؛ نقشه‌ای زیرسلولی که ۱۸,۶۵۹ پروتئین انسانی و ۳۵۴,۶۵۹ تعامل فیزیکی میان آن‌ها را در بر می‌گیرد. به دلیل حجم بالای داده‌ها، نمایش کامل و خوانای کل شبکه ممکن نیست، اما نقشه ترسیم‌شده نشان می‌دهد پروتئین‌هایی که با هم تعامل دارد، در فضای گراف نزدیک‌تر به هم قرار گرفته‌است. مهم‌تر از همه، در این تصویر اهداف پروتئینی نشان داده شده‌است که اتصال آن‌ها به مولکول‌های کوچک موجود در کتابخانه‌ی NDM به‌طور تجربی معتبرسازی شده است. یافته‌ها نشان می‌دهد که تقریباً نیمی از اینترکتوم (۸,۹۹۷ پروتئین) می‌تواند توسط مولکول‌های غذایی هدف قرار گیرد. با توجه به این‌که تنها ۶.۴۵٪ از مولکول‌های غذایی NDM تا کنون با شواهد تجربی به یک پروتئین متصل شده‌اند، می‌توان انتظار داشت که تعداد واقعی پروتئین‌های تحت تأثیر به مراتب بیشتر باشد.

تفاوت اساسی اینجاست که داروها معمولاً در هر زمان تنها چند پروتئین خاص را در پاسخ به یک بیماری هدف قرار

می‌دهد، اما مولکول‌های غذایی در طول زندگی یک فرد، بخش گسترده‌ای از پروتئوم را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این اثرپذیری همچنین با انتخاب‌های فردی تغذیه‌ای (میزان، زمان و ترکیب مواد غذایی مصرفی) دچار تنوع می‌شود.

گرچه داروها و ترکیبات غذایی هر دو مولکول‌های کوچک‌اند، اما داروها به‌طور اختصاصی برای هدف‌گیری محدود طراحی می‌شود تا عوارض جانبی کاهش یابد. در مقابل، مولکول‌های طبیعی غذا تنوع ساختاری بیشتری دارد و به اهداف پروتئینی گسترده‌تری متصل می‌شود. اینجا پزشکی شبکه‌ای اهمیت پیدا می‌کند؛ رویکردی که بیماری‌ها را به‌عنوان تغییرات موضعی در شبکه‌های تعامل پروتئینی می‌بیند.

در این چارچوب، با بررسی ۱۸۵۳ مولکول مشترک بین NDM و DrugBank، نشان داده شد که مولکول‌های غذایی به‌طور متوسط زیرشبکه‌هایی متشکل از ۲۴،۴۴ پروتئین را به هم پیوند می‌دهد؛ این عدد تقریباً سه برابر بیشتر از داروهای است که منشأ غذایی ندارند (۸،۴۷ پروتئین). این یافته نشان می‌دهد که مولکول‌های غذایی تأثیرات گسترده‌تر و شبکه‌ای‌تری بر اینترکتوم دارند و همزمان چندین مسیر و فرآیند زیستی را تعدیل می‌کنند.

علاوه بر این، مولکول‌های غذایی برخلاف داروها، هرگز به‌طور ایزوله عمل نمی‌کنند، بلکه همواره در ترکیب با دیگر مولکول‌های غذایی و در چارچوب متابولیسم گیاهی و انسانی وارد عمل می‌شود. این همبستگی‌ها در تصویر A۴ متن اصلی INTERACTIVE GRAPHIC نشان داده شده است؛ جایی که ماتریس همبستگی اسپیرمن برای غلظت شیمیایی ۱۰۸ میوه و سبزی تازه بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهد که بسیاری از ترکیبات غذایی، به‌دلیل مسیرهای بیوسنتزی مشترک، خوشه‌هایی همبسته می‌سازند.

برای مثال، ویتامین K1 و لوتئین با وجود تفاوت زیاد در غلظت، همبستگی بالایی دارد زیرا پیش‌ساز مشترکی به نام ژرانیل ژرانیل پیروفسفات دارد. در مقابل، دلفینیدین (یک آنتوسیانیدین) به یک خوشه‌ی جداگانه تعلق دارد، چرا که مسیر بیوسنتزی متفاوتی دارد. چنین یافته‌هایی نشان می‌دهد که مولکول‌های غذایی هم‌خانواده، علاوه بر شباهت ساختاری، نواحی یکسانی از اینترکتوم انسانی را هدف قرار می‌دهد.

به‌عنوان نمونه، آنتوسیانیدین‌ها و آنتوسیانین‌ها تنها در اتصال قندها به یکدیگر متفاوت‌اند، اما در اینترکتوم، با ۱۰ پروتئین هدف مشترک یک خوشه‌ی عملکردی می‌سازد. وجود آن‌ها در غذا نیز همبستگی قوی اسپیرمن (۰،۴۸۳۹ تا ۰،۷۲۸۳) را نشان می‌دهد.

زبان غذا

پیچیدگی شیمیایی چشمگیر رژیم غذایی ما با ۱۳۹،۴۴۳ مولکول ثبت‌شده در غذا نشان داده می‌شود؛ عددی که با پیشرفت تحقیقات همچنان رو به افزایش است. هرچند بیشتر این مولکول‌ها تاکنون تنها در یک یا چند ماده‌ی غذایی شناسایی شده‌اند، اما به احتمال زیاد در منابع متنوع‌تری نیز حضور دارد. بنابراین، برای دستیابی به درک جامع از رژیم غذایی و پیامدهای سلامت آن، باید ماتریس فعلی غذا-شیمی را تکمیل کنیم؛ یعنی مشخص شود هر مولکول بیوشیمیایی در کدام ماده‌ی غذایی و با چه غلظتی وجود دارد.

در این مسیر، نخستین تلاش مهم با طرح جدول تناوبی غذا (PTFI) آغاز شده است (به رهبری انجمن قلب آمریکا). این پروژه با هدف استانداردسازی فودومیکس و ارائه‌ی تصویری جامع از ترکیب شیمیایی غذاها، از فناوری‌های مدرن «OMICS» بهره می‌برد. با این حال، تا ۱۵ اوت ۲۰۲۴ داده‌های دقیق تنها برای ۳۲۸ ماده غذایی از ۱۶۵۰ مورد هدف‌گذاری شده در دسترس قرار داشت.

در این پروژه، دو نوع داده تولید شده است:

- **مجموعه مرجع (Reference set):** شامل ۱۶۵ دسته شیمیایی یا ترکیبات منفرد، که با داده‌های USDA همپوشانی بالایی دارد.

- **مجموعه کشف (Discovery set):** مبتنی بر متابولومیکس غیرهدفمند، که ۱۸،۰۰۰ ترکیب را شناسایی کرده است. با این حال، تنها ۴۶۲ مورد از آن‌ها از نظر ساختاری شناسایی شده و بقیه صرفاً بر اساس فرمول مولکولی تعریف شده‌اند؛ محدودیتی که انجام مطالعات مکانیکی دقیق را دشوار می‌کند.

ادغام داده‌های PTFI با کتابخانه NDM تنها ۴۱ ترکیب جدید با شناسه شیمیایی کامل (INCHIKEYS) افزود. این نشان می‌دهد که PTFI عمدتاً شامل همان ترکیبات پیش‌تر مستندسازی شده است و هنوز با کاوش کامل NDM فاصله دارد. بنابراین، ایجاد یک خط لوله‌ی فودومیکس استاندارد و بازتولیدپذیر، فرایندی متفاوت و ضروری است. با توجه به محدودیت زمان و مقیاس‌پذیری پلتفرم‌های کنونی، اولویت فوری می‌تواند تجمیع و یکپارچه‌سازی داده‌های موجود باشد؛ اقدامی که اعتبارسنجی تجربی و پر کردن سریع‌تر شکاف‌های دانش را هدایت خواهد کرد.

راهکار دیگر، بهره‌گیری از هوش مصنوعی (AI) است. ترکیب داده‌های طیف‌سنجی جرمی از هزاران نمونه‌ی غذایی با اطلاعات فیلوژنتیک گونه‌ها می‌تواند مسیر نقشه‌برداری

کامل ماتریس غذا-شیمی را هموار کند. هرچند تحقق این هدف در کوتاه مدت دشوار است، اما اگر تکمیل شود، اثر آن بر درک زیست‌شناسی و تغذیه قابل مقایسه با اثر پروژه ژنوم انسان بر پزشکی خواهد بود.

نکته مهم این است که برای گشایش ظرفیت‌های NDM، نیازی به تکمیل فوری این ماتریس نیست. مولکول‌های ثبت شده در NDM (حدود ۱۳۹,۴۴۳ ترکیب) در غلظت‌های طبیعی موجود در غذا عموماً ایمن هستند و بسیاری از آن‌ها اهداف پروتئینی شناخته شده‌ای دارد که می‌تواند مسیرهای زیربخشی سلولی را تعدیل کند. این مجموعه‌ی شیمیایی طبیعی تقریباً ۱۰ برابر بزرگ‌تر از داروهای تأیید شده و در حال توسعه است. بنابراین، اگر ارزش درمانی برخی از این ترکیبات در کارآزمایی‌های بالینی تأیید شود، مشخصات ایمنی غذایی آن‌ها می‌تواند مسیر استفاده‌ی مکملی را هموار کند و حتی نیاز به کارآزمایی‌های ایمنی پرهزینه و طولانی مدت برای تأیید FDA را کاهش دهد.

شناخت اهداف پروتئینی مولکول‌های NDM همچنین می‌تواند به شناسایی اهداف جدید درمانی کمک کند و گلوگاه مهم کشف دارو یعنی «شناسایی هدف» را تسریع کند. علاوه بر این، مولکول‌های غذایی با پتانسیل درمانی می‌توانند مبنای طراحی داروهای جدید باشند؛ به این شکل که با اصلاح ساختاری، قدرت اتصال و کارایی آن‌ها افزایش یابد.

چالش اصلی در حال حاضر این است:

۱. شناسایی اهداف پروتئینی هر مولکول غذایی.
 ۲. پیش‌بینی اثرات درمانی بالقوه آن‌ها - یعنی فرآیندهای سلولی و مکانیزم‌های عمل تعدیل شده.
- پیشرفت‌های اخیر در هوش مصنوعی و پزشکی شبکه‌ای ابزارهای کلیدی برای پاسخ به این چالش‌ها فراهم می‌کنند. یک گام محوری در این مسیر، پیش‌بینی محل اتصال مولکول‌های کوچک مشتق از غذا به پروتئین‌های انسانی و حتی پروتئین‌های میکروبی است. این بعد دوم به‌ویژه حائز اهمیت است، زیرا می‌تواند نقش متقابل رژیم غذایی با میکروبیوتای روده را نیز روشن‌تر سازد.

نتیجه‌گیری

توالی‌یابی ژنوم انسان با فراهم کردن بستری برای بررسی تغییرات ژنتیکی و نقش آن‌ها در بیماری، انقلابی در زیست‌شناسی به وجود آورد. با این حال، ژنتیک تنها حدود ۱۰٪ از بروز بیماری‌ها را توضیح می‌دهد و سهم عمده بر عهده‌ی عوامل محیطی و غذایی است. بنابراین، برای بهره‌برداری کامل از ظرفیت رژیم غذایی

در ارتقای سلامت و افزایش طول عمر، لازم است مجموعه‌ی مولکولی گسترده‌ی مواد غذایی شناسایی و تحلیل شود.

رویکرد پیشنهادی این مقاله - یعنی شناسایی، فهرست‌بندی و تحلیل سیستماتیک ده‌ها هزار مولکول غذایی - گامی مهم به جلو است. با روشن شدن مکانیسم‌های مولکولی که از طریق آن‌ها این ترکیبات بر مسیرهای زیستی انسان اثر می‌گذارد، نه تنها تعریف ما از «کیفیت رژیم غذایی» اصلاح خواهد شد، بلکه افق‌های تازه‌ای برای درمان‌های هدفمند و تغذیه‌ی شخصی‌سازی شده گشوده می‌شود.

اکنون بیش از ۱۳۹ هزار مولکول در غذاها ثبت شده است، اما درباره‌ی اکثر آن‌ها هنوز نمی‌دانیم که آیا پس از مصرف جذب می‌شود، چگونه توسط میکروبیوم و بدن میزبان متابولیزه می‌شود، به کدام پروتئین‌ها متصل می‌گردد و بر چه فرآیندهای سلولی اثر می‌گذارد. رمزگشایی این دانش می‌تواند نگرش ما را نسبت به نقش غذا در سلامت به‌طور بنیادی تغییر دهد.

با این حال، هنوز طرح یا سرمایه‌گذاری نهادی گسترده برای دستیابی به این هدف وجود ندارد. برنامه استراتژیک NIH برای تحقیقات تغذیه‌ای (۲۰۲۰-۲۰۳۰) اگرچه بر کشف متابولیت‌های ناشناخته تمرکز دارد، اما به نیاز حیاتی نقشه‌برداری از ترکیب شیمیایی مواد غذایی نمی‌پردازد. در سال ۲۰۱۹، NIH حدود ۱/۹ میلیارد دلار برای پژوهش‌های تغذیه‌ای اختصاص داد و ۴۶۰۰ پروژه را حمایت کرد، اما این سرمایه‌گذاری‌ها بدون یک برنامه‌ی سیستماتیک برای ترسیم «ماده تاریک تغذیه‌ای» (NDM) نمی‌تواند به تحولی واقعی بینجامد.

با توجه به نقش بنیادین تغذیه در پیشگیری و درمان بیماری‌ها، کمبود چنین سرمایه‌گذاری هدفمند و بنیادی همچنان مانع آن است که علم تغذیه به یک رشته‌ی دقیق، داده‌محور و پیش‌بینی‌پذیر تبدیل شود.

منبع:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2413243>