دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۰/۱۰
پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۲/۰۸
DOI: 10.22034/jtae.2022.159801

(علمی–ترویجی)

تأثیر شرایط میکروگرانشی بر برخی ویژگی‌های بیولوژیک میکروارگانیسم‌ها

مریم صلواتی‌فر [۱*]

۱- پژوهشگاه هوافضا، وزارت علوم تحقیقات و فناوری، تهران، ایران، کدپستی: ۱۴۶۶۵۸۳۴.

* استادیار (نویسنده پاسخگو)، ایمیل:
salavati@ari.ac.ir

همراه با پیشرفت دانش فضایی و تلاش‌ها جهت گسترش حیات به خارج از زمین، مطالعه پاسخ میکروارگانیسم‌ها به شرایط نبود جاذبه بسیار اهمیت دارد، چرا که بسیاری از این موجودات به طور اجتناب ناپذیری همراه با تجهیزات و سرنشین‌ها، به فضا ارسال خواهند شد. در واقع قرارگیری در شرایط پر تنش فضا ممکن است منجر به فعال شدن برخی مکانیسم‌های دفاعی میکروارگانیسم‌ها شود که می‌تواند منجر به افزایش بیماری‌زایی آن‌ها شود. تاکنون، تنها پاسخ‌های چند میکروب شاخص به میکروگرانشی مورد مطالعه قرار گرفته است و تکمیل این مطالعات به دلیل مشکلات تکنیکی و هزینه بالا به تعویق افتاده است. این در حالی است که بررسی تعاملات میزبان و میکروب‌ها به منظور پیش بینی این رفتارها و تمهید اقدامات پیشگیرانه در هنگام پرواز فضایی و حتی در زمان استقرار در ایستگاه فضایی، ضروری می‌باشد. در مطالعه پیش‌رو، مروری بر برخی تغییرات میکروب‌ها مانند تغییرات رشدی، متابولیکی و تغییر بیان ژن‌ها و پروتئین‌ها در شرایط تنش فیزیکی پرواز فضایی و دستگاه‌های شبیه‌ساز میکروگرانشی خواهیم نمود.

واژه‌های کلیدی: میکروارگانیسم، میکروگرانشی، متابولیسم ثانویه

The Effect of Microgravity Conditions on Some Biological Properties of Microorganisms

M. Salavatifar[1*]

1- Aerospace Research Institute, Ministry of Science, Research and Technology, Postal Code: 1465774111, Tehran, IRAN

* Assistant Professor (Corresponding Author): Email:
salavati@ari.ac.ir

Along with the advancement of space science and efforts to extend life beyond the earth, it is important to study the response of microorganisms to microgravity conditions, because the microorganisms will unavoidably be sent to space together with the equipment and passengers. Indeed, exposure to stressful space conditions maybe activates some microorganisms' defense mechanisms which can increase their pathogenicity. Until now, only the responses of a few typical microbes to microgravity have been investigated and the completion of these studies has been delayed due to technical problems and high costs, but it is necessary to study host-microbial interactions, to predict these behaviors and take precautionary measures during space flight and even during space station deployment. In the present study, we will review some microbial changes such as growth and metabolic changes and alterations in the expression of genes and proteins under the physical stress of space flight and microgravity simulators.

Keywords: Microorganisms, Microgravity, Secondary Metabolism

۱- مقدمه

میکروارگانیسم‌ها[1]موجودات ریز میکروسکوپی با طول کمتر از یک میلیمتر هستند که با چشم غیر مسلح دیده نمی‌شوند. اکثر آنها تک سلولی بوده و بعضی به شکل مجموع‌های از سلول (کلونی) می‌باشند. میکروارگانیسم‌ها یا همان میکروب‌ها با وجود تشکیلات و ساختمان سلولی تقریباً ساده، دارای فعالیت‌های اساسی فیزیولوژیکی همانند موجودات عالی پر سلولی از جمله مصرف غذا و تولید انرژی و تولید ماکرومولکول‌های می‌باشند. میکروارگانیسم‌ها به دو دسته اصلی پروکاریوت‌ها[2] مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها و یوکاریوت‌ها[3] مانند قارچ‌ها، جلبک‌ها و پروتوزواها[4] تقسیم‌بندی می‌شوند. علی رغم بیماری‌زا بودن برخی میکروارگانیسم‌ها، بیشتر آنها بی خطر و حتی مفید بوده و در خاک، آب، هوا و درون و بر سطح بدن موجودات دیگر زندگی می‌کنند. آنها در حاصلخیزی خاک، تجزیه گیاهان و جانوران مرده و نیز رشد سایر گیاهان و جانوران نقش دارند. از سوی دیگر، کاربرد میکروارگانیسم‌ها در صنعت به بشر کمک فراوانی کرده و دارای جایگاهی خاص و متمایزی در این حوزه می‌باشند. میکروارگانیسم‌ها در زندگی انسان ها، حیوانات، گیاهان و به طور کلی در چرخه حیات نقش مهمی را ایفا می‌کنند ولی اهمیت آنها محدود به محیط زیست نیست، بلکه در فن آوری و صنعت نیز دخالت دارند [۱].

فرایندهای سلولی درون میکروارگانیسم‌ها به شرایط محیط خارجی آن‌ها بستگی کامل دارد. رشد، بقا و به طور کلی تمامی فعالیت‌های میکروارگانیسم‌ها به شدت تحت تأثیر عوامل محیطی قرار داشته و هر میکروارگانیسم خواهان شرایط بهینه[5]خاصی برای زندگانی است. تغییرات نامطلوب در محیط ممکن است سبب اختلالات متابولیکی از قبیل کاهش سرعت رشد، افزایش مدت فاز تأخیری[6] کاهش یا توقف متابولیسم و حتی بسته به میزان تغییرات منجر به مرگ شود. اما در اغلب موارد، میکروارگانیسم‌ها قادر به زنده ماندن بوده و با گذشت زمان با تغییرات متوسط محیط سازگار می‌شوند. همه موجودات زنده در برابر تنش‌های محیطی از خود واکنش بروز می‌دهند. حیات و بقای میکروب‌ها نیز به توانایی درک و پاسخ به تغییرات محیطشان از جمله تغییرات نیروهای فیزیکی بستگی دارد، چرا که میکروب‌ها در محدوده وسیعی از شرایط محیط سکنی می‌گزینند. از این‌رو، باید به طور دائمی با انواع مختلف شرایط محیطی به ویژه تغییرات دما، pH، مواد غذایی در دسترس، شیب‌های فشار اسمزی و نیروهای مکانیکی سازگار شوند. میکروب‌ها محیط خود را از طریق انواع حسگرها و گیرنده‌ها درک نموده و به منظور بقای خود، پاسخ‌های سلولی مناسبی ایجاد می‌نمایند. در این مطالعه با توجه به اهمیت تأثیر تنش‌های مکانیکی بر میکروارگانیسم‌ها، تأثیر تنش میکروگرانشی بر برخی ویژگی‌های این گروه موجودات به ویژه رشد، تولید متابولیت‌های ثانویه و تغییرات بیان ژن‌ها و پروتئین‌ها مورد بررسی قرار خواهد گرفت [۲, ۳].

۲- فرایندهای حساس به نیروهای مکانیکی در میکروارگانیسم‌ها

میکروب‌ها توانایی درک محرک‌های مکانیکی و فیزیکی محیط زندگی خود را داشته و قرارگرفتن در معرض برخی از این محرک‌ها، تأثیرات عمیقی بر آن‌ها دارد. با وجود این که تغییرات در نیروهای فیزیکی مانند فشار هیدرواستاتیک، جاذبه و تنش برشی مایع نقش مهمی در تکامل و فیزیولوژی میکروبی دارند، اطلاعات کمی در مورد چگونگی تبدیل این سیگنال‌های مکانیکی به پاسخ‌های مولکولی و بیوشیمیایی توسط میکروب‌ها در دسترس است. تنش برشی مایع[7](نیروی وارده از طرف مایع) که به دلیل حرکت نسبی ذرات سیال نسبت به یکدیگر ایجاد می‌شود، همان نیرویی است که در یک کشت از طرف مایع به سلول‌ها وارد می‌شود. این نیرو به دلیل شیب سرعت ایجاد شده و مستقیماً به دلیل خودِ سرعت جریان نیست. بنابراین، سرعت جریان یکسان می‌تواند منجر به کاهش سطوح مختلف تنش برشی شود. شرایط کشت مکانیکی در میکروگراویتی، با کاهش قابل توجه در تنش برشی مایع مشخص می‌شود که این حالت به این دلیل است که جریان‌های همرفت اساساً در میکروگراویتی وجود ندارند. شرایط تنش برشی کم ایجاد شده در میکروگرانشی مانند حالتی است که جنین در رحم تجربه می‌نماید. بنابراین، مطالعه موازی شرایط میکروگرانشی و محیط‌های مشابه زمینی به درک پاسخ میکروب‌ها به سیگنال‌های محیطی و بررسی سازگاری‌های میکروبی با شرایط فیزیولوژیکی مرتبط کمک می‌نماید [۳, ۴].

پاسخ یک سلول به تحریک مکانیکی مانند کشش یا نیروی برشی، انتقال مکانیکی نامیده می‌شود و این گونه پاسخ‌ها برای

1. Microorganisms
2. Prokaryote
3. Eukaryote
4. Protozoa
5. Optimum
6. Lag Phase
7. Fluid Shear Stress

محافظت از تمامی سلول‌ها اعم از پروکاریوتی و یوکاریوتی حائز اهمیت است. پیشرفت‌های زیادی در درک جنبه‌های خاصی از انتقال مکانیکی میکروبی حاصل شده است. با بررسی بسیاری از محرک‌های محیطی تأثیر گذار بر میکروارگانیسم‌ها، اثرات ناشی از تغییر در نیروهای مکانیکی و یا فیزیکی نیز به طور فزاینده‌ای آشکار می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که زمانی که میکروب‌ها در شرایط شناوری و کاهش تنش برشی مایع به دلیل کشت در شرایط بی وزنی قرار می‌گیرند، قادرند شرایط جدید را درک نموده و به آن پاسخ دهند که برخی از این پاسخ‌ها شامل تغییراتی در تنظیم بیان ژن‌های میکروبی، فراورده‌های تولیدی، فیزیولوژی و بیماری‌زایی آنان می‌باشند. پاسخ مکانیکی-حسی میکروارگانیسم‌ها به این سیگنال‌های محیطی که مربوط به سیگنال‌های مواجه شده در طول چرخه زندگی آن‌ها بر روی زمین می‌باشد، ممکن است دیدگاه‌هایی را در مورد سازگاری آن‌ها با شرایط فراهم کند و در نهایت منجر به کشف مکانیسم‌های مهم برای انتقال پاسخ در سلول‌های زنده شود [۵, ۶]. به علاوه این فرضیه مطرح شده است که سلول‌ها، تغییرات نیروهای مکانیکی از جمله برش و گرانش را در سطح سلول خود احساس می‌کنند. همچنین، میکروب‌ها قادرند اطلاعات دریافت شده از چند محرک مکانیکی را ادغام نموده و پاسخ فیزیولوژیک مناسبی ایجاد نمایند. با وجود اینکه تغییرات در نیروهای فیزیکی مانند فشار هیدرواستاتیک، گرانش و برش مایع نقش مهمی در تکامل و فیزیولوژی میکروبی دارند، در ارتباط با چگونگی تبدیل این سیگنال‌ها به پاسخ‌های مولکولی و بیوشیمیایی اطلاعات اندکی موجود می‌باشد. درک بهتر پاسخ‌های میکروارگانیسم‌ها به تغییرات این نیروها، دیدگاه ارزشمندی را در زمینه چگونگی انتقال آن‌ها در سلول‌های زنده فراهم می‌نماید [۳, ۶].

۳- اهمیت مطالعات در زمینه میکروگرانشی

همانگونه که ذکر شد، حیات موجودات زنده به طور اجتناب‌ناپذیری تحت کنترل محیط زندگی آن‌ها بوده و هر گونه تغییر در شرایط آن، بر اکثر فرایندهایشان اثرگذار است. نیروی جاذبه یکی از فاکتورهای فیزیکی پر اهمیت در محیط زیست جانداران ساکن بر کره زمین بوده که تأثیر به سزایی در رشد، تکامل، حیات و متابولیسم آنان دارد. تغییرات در نیروی جاذبه همانند آنچه که فضانوردان در طول سفر فضایی خود تجربه می‌نمایند، منجر به تغییراتی در انواع سلول‌ها می‌شود. به عبارت دیگر، بی وزنی یا میکروگرانشی یک شرایط محیطی ویژه برای انواع سلول‌ها محسوب می‌شود که برخی اثرات قابل توجه این محیط خاص و منحصر به فرد شامل ایجاد حالت شناوری، کاهش و یا حذف نیروی تنش برشی و تلاطم بسیار اندک محیط است. چنین شرایطی، منجر به دگرگونی‌هایی در میکروارگانیسم‌ها می‌شود که تغییر در سرعت رشد، تولید متابولیت‌های ثانویه، قدرت بیماری زایی، مقاومت به تنش‌های محیطی از جمله آنتی بیوتیک‌ها، ژنتیکی و مورفولوژی و فیزیولوژی سلول برخی از این موارد می‌باشند [۳, ۷].

از آنجاکه حیات بر روی کره زمین در حضور جاذبه، یکی از بنیادی‌ترین نیروهای اصلی تکامل شکل گرفته است، درک تأثیر این نیرو بر تکامل حیات زمینی از اهمیت فوق العاده‌ای برخوردار است. با انجام مطالعاتی در شرایط نبود جاذبه در پرواز فضایی ممکن است درک بهتری از نحوه شکل‌گیری حیات بر روی زمین درحضور نیروی فیزیکی جاذبه حاصل شود. علاوه براین، نتایج مطالعات پرواز فضایی منجر به کشف سایر ویژگی‌های حیات زمینی می‌شود که در زمین قابل مشاهده نیست. بی وزنی که به عنوان یک ابزار تحقیقاتی استفاده می‌شود، محققان را به درک چگونگی تأثیرات این نیروی فیزیکی پویا بر میکروب‌ها در سطوح مولکولی، فیزیولوژیکی و تکاملی یاری می‌نماید. هر قدر از حیات زمینی به محیط‌های کم جاذبه منتقل می‌شویم، درک ما از نقش جاذبه در شکل‌گیری تکامل بر روی زمین افزایش می‌یابد. این امر به ویژه با توجه به دیدگاه جاه‌طلبانه برنامه‌های اکتشافات فضایی با دیدگاه گسترش حیات و حضور انسان در سراسر منظومه شمسی و زندگی بر سطح ماه و مریخ حائز اهمیت می‌باشد. مطالعات تأثیر بی وزنی بر روی میکروارگانیسم‌ها به دلیل زمان کوتاه رشد و تولید مثل ممکن است به سادگی ویژگی‌های مشترک آن‌ها با ارگانیسم‌های بزرگتر از جمله انسان را آشکار کند و بینش مهمی در مورد انطباق و بقا در بی وزنی و همچنین چگونگی زندگی بر روی زمین فراهم آورد. علاوه براین، ازآنجاکه بی وزنی نشان‌دهنده یک تغییر عمیق در نیروهای فیزیکی است که سلول‌ها با آن مواجه می‌شوند، به کار بردن میکروبها در این مطالعات ممکن است سرنخهایی را در مورد مکانیسم‌های اساسی مسئول سازگاری‌های فیزیولوژیکی که انسان درفضا تجربه می‌کند، فراهم نماید. چنین اطلاعاتی منجر به پیشرفت دانش ما درمورد سازگاری‌های سلولی می‌شود که ممکن است در فضای خارج از میدان جاذبه زمین رخ دهد. علاوه براین، همان گونه که مطالعه زندگی میکروبی در محیط‌های افراطی روی زمین منجر به کشف راه حل‌های جدید بیولوژیکی برای مشکلات پیچیده پزشکی، زیست محیطی و کشاورزی شده است، تحقیق در مورد حیات میکروبی در شرایط بی وزنی نیز برای برنامه‌های آکادمیک و تجاری آینده سودمند خواهد بود. در نهایت، توجه به این نکته حائز اهمیت است که بی وزنی حادث شده در پرواز فضایی و شبیه‌سازهای زمینی، دارای شباهت‌هایی با محیط‌هایی است که سلول‌های میکروبی برروی زمین با آن

روبرو هستند. به طور ویژه، محیط با تنش برشی کم و تلاطم اندک حاصل از بی وزنی، همان چیزی است که در مناطق خاصی از بدن یافت می‌شود. به عنوان مثال، محیط رحم و فضای میان میکروویلی‌های[1] حاشیه سلول‌های اپیتلیال[2] مواردی از این مشابهت‌ها می‌باشند. محیط اخیر جایی است که میکروب‌های بیماری‌زا و همزیست متعددی در طی چرخه‌های زندگی عادی خود دردستگاه‌های گوارشی، تنفسی و ادراری- تناسلی با آن روبرو هستند [۳]. علاوه براین، ممکن است محیط‌های مشابه دیگری نیز وجود داشته باشند که توسط میکروب‌ها اشغال شده و در حال حاضرشناخته شده نیستند. از این رو، مطالعات موازی بین بی وزنی و برخی از محیط‌های مشابه زمینی، ما را در فهم پاسخ میکروب‌ها به سیگنال‌های محیطی همانند آنچه در طول چرخه‌های زندگی میکروبی مشاهده می‌شود، کمک نموده و ممکن است بینشی درمورد سازگاری‌های میکروبی با شرایط مشابه فیزیولوژیکی فراهم آورد [۳, ۷].

۴- بی وزنی واقعی و شبیه‌سازهای زمینی آن

اگرچه انجام مطالعات در زمینه بی وزنی در حین پرواز اولویت بیشتری دارند، اما انجام تحقیقات زیستی در شرایط واقعی فضا دشوار بوده و به دلیل مشکلات زیاد در ماموریت‌های فضایی مانند هزینه بالا، زمان کوتاه و محدودیت تکرارپذیری، امروزه استفاده از مدل‌های شبیه‌سازی شده زمینی به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند. اصطلاح میکروگرانشی، در اغلب مطالعات معادل بی وزنی یا همان جاذبه صفر می‌باشد که فقط در محیط فضا موجود است. کاربرد واژه میکروگرانشی در مطالعات به این واقعیت اشاره دارد که نیروهای گرانش کاملاً برابر صفر نیستند بلکه بسیار کوچک و نزدیک به صفر می‌باشند (10^{-6}g–10^{-3}). این واژه تنها برای شبیه‌سازهای بی وزنی به کار می‌رود. این دستگاه‌ها با چرخاندن نمونه‌ها حول یک یا دو محور با سرعتی ثابت، موجب تغییر و شکسته شدن مداوم جهت بردار جاذبه می‌شوند. برآیند این نیروها یکدیگر را خنثی نموده و میانگین گرانش در زمان چرخش بسیار به صفر نزدیک می‌شود. از انواع شبیه‌سازهای زمینی بی وزنی می‌توان به کلینواستت دو بعدی[3] کلینواستت سه بعدی یا همان ماشین وضعیت تصادفی[4] لوله دوار با ابعاد بالا[5] لوله با دیواره دوار[6] بیوراکتور با دیواره دوار[7] سیستم کشت سلولی چرخان[8] و دستگاه شناوری دیامغناطیس[9] اشاره نمود [۸, ۹].

بی وزنی واقعی محدود به محیط‌هایی مانند برج‌های سقوط آزاد [10]، پروازهای پارابولیک[11]، موشک‌های صوتی[12]، ماهواره‌های قابل بازیابی[13]، سفینه‌های فضایی[14] و ایستگاه فضایی[15] می‌باشد. لازم به ذکر است در شرایط پرتاب فضایی علاوه بر شرایط بی وزنی، عواملی مانند تشعشات کیهانی، سرعت بیش از حد و ارتعاشات سفینه بر ارگانیسم زنده اثر می‌گذارند. نتایج حاصل در برخی از موارد ممکن است تا حدودی با شبیه‌سازهای زمینی میکروگرانشی تفاوت داشته باشند. با این وجود، تأثیرات و تغییرات حادث شده توسط دستگاه‌های شبیه‌ساز میکروگرانشی تشابه زیادی به تغییرات حاصل از بی وزنی واقعی داشته و آزمایشات اولیه پیش از پرتاب فضایی باید با استفاده از این دستگاه‌ها انجام پذیرد [۸].

۵- مطالعات میکروب‌ها در شرایط بی وزنی

میکروب‌ها بسیار تکامل یافته هستند و قادرند در بسیاری از محیط‌های افراطی از جمله فضای خارج از جو زمین زنده بمانند. با این حال، بسیاری از مکانیسم‌های سازگاری آن‌ها با محیط ناشناخته مانده است. در سال‌های اخیر، آزمایشات بی وزنی در پرواز فضایی و مدل‌های شبیه سازی شده آن نشان داده‌اند که بی وزنی می‌تواند بر پاسخ‌های سلولی-مولکولی و عملکردهای میکروارگانیسم ها، مانند رشد، بیان ژن، مورفولوژی، تکامل سلول، بیماریزایی، مقاومت دارویی، تشکیل بیوفیلم، متابولیسم ثانویه و جهش‌های میکروبی برای سازگاری با بی وزنی تأثیر بگذارد. مطالعات تأثیرات بی وزنی، به طور ویژه‌ای روی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا متمرکز شده است، چرا که این گونه میکروارگانیسم‌ها، تهدیدی برای سلامت فضانوردان محسوب شده و برای سیستم ایمنی آنان مضر می‌باشند. از دیدگاه کلی، میکروارگانیسم‌ها قادرند متابولیت‌های ثانویه ویژه‌ای تولید نمایند که می‌تواند به عنوان دارو برای انسان‌ها و حیوانات مورد استفاده قرار گیرند، اما برخی دیگر از این متابولیت‌های ثانویه، سمی بوده و تهدیدی برای سلامت می‌باشند. تحقیقات جدید، به بررسی

1. Microvilli
2. Epithelial
3. 2-D clinostat
4. 3-D Clinostats or Random Positioning Machines (RPMs)
5. High-aspect Rotating Vessels (HARVs)
6. Rotating Wall Vessels (RWVs)
7. Rotating-wall Bioreactor (RWB)
8. Rotary cell culture system (RCCS)
9. Diamagnetic Levitation Apparatus

10. Drop Towers
11. Parabolic Flights
12. Sounding Rockets
13. Recoverable Satellites
14. Spaceships
15. Space Station (Spacelab)

تغییرات احتمالی در تولید این متابولیت‌ها در شرایط فضا پرداخته است [۷, ۸].

در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری بر پاسخ‌های میکروارگانیسم‌ها به تنش بی وزنی در فضا و شبیه‌سازهای زمینی آن متمرکز شده‌اند. برخی باکتری‌ها که مورد مطالعه قرار گرفته اند شامل اشریشیا کلی[1] باسیلوس سوبتیلیس[2] سالمونلا تیفی موریوم[3] سودوموناس آئروژینوزا[4] استافیلوکوکوس[5] استرپتوکوکوس[6] و استرپتومایس[7] بوده و قارچ‌ها اغلب شامل ساکارومیسز سرویزیه[8] کاندیدا آلبیکنز[9] و در نهایت آرکی باکتری‌ها شامل هالو آرکی[10] بوده‌اند. نتایج اغلب مطالعات نشان داده‌اند که در اکثر موارد، ویژگی‌های رشدی میکروارگانیسم‌ها در روی زمین با محیط فضا متفاوت است. همچنین، تجزیه و تحلیل جامع نتایج نشان داده است که رشد میکروب‌ها در شرایط پرواز فضایی تا حدودی با نتایج حاصله از دستگاه‌های شبیه‌ساز میکروگرانشی نیز متفاوت بوده است که این تفاوتها به دو فاکتور وابسته است که عبارتند از: اول، تفاوت در سویه میکروارگانیسم به کار رفته و ویژگی حرکتی آن و دوم، تفاوت شرایط آزمایش شامل شرایط میکروگرانشی، روش‌های کشت (مایع یا جامد) و میزان مواد مغذی محیط کشت [۸]. در این بخش به طور ویژه به بررسی تأثیر شرایط میکروگرانشی بر تغییرات رشدی و متابولیت‌های ثانویه تولیدی میکروب‌ها خواهیم پرداخت.

۶- تأثیر پرواز فضایی و شبیه‌سازهای آن بر ویژگی‌های رشدی میکروب‌ها

شمارش جمعیت میکروبی به عنوان شاخص سرعت رشد، جهت بررسی تفاوت بین شرایط میکروگرانشی و کنترل زمینی در نظر گرفته شده است. اغلب مطالعات نشان داده‌اند که میکروگرانشی باعث افزایش سرعت رشد میکروبی می‌شود، اما کاهش و یا عدم تفاوت در سرعت رشد در مورد برخی میکروب‌ها در شرایط میکروگرانشی نسبت به کنترل نیز گزارش شده است که مغایرت در نتایج، تا حد زیادی به نوع میکروب و سویه به کار رفته آن بستگی داشته است. در هر صورت آزمایشات مکرر با سویه شاخص اشریشیاکلی، افزایش سرعت رشد را در میکروگرانشی ثابت نموده است. چندین آزمایش با استفاده از کشت باکتری‌های اشریشیاکلی و باسیلوس سوبتیلیس در چند ماموریت شاتل‌های فضایی امریکا انجام شده که نتایج علاوه بر دو برابر شدن جمعیت میکروبی نشان داد که در شرایط بی وزنی، فاز تأخیری نمودار رشد کوتاه‌تر و فاز لگاریتمی طولانی‌تر شده است. آزمایش‌های مشابه در چندین دستگاه شبیه‌ساز میکروگرانشی روی زمین نیز افزایش مشابه سرعت رشد این دو باکتری را گزارش نموده‌اند [۸].

مطالعات بیکر[11] نشان داد که نتایج حاصل از رشد میکروبی در شرایط میکروگرانشی شبیه‌سازی شده، بسته به ویژگی حرکتی سویه تفاوت دارد. در این مطالعه، دو باکتری واجد فلاژله سالمونلا تیفی موریوم و بدون فلاژله رالستونیا پیکتی[12] در شرایط میکروگرانشی شبیه سازی و کنترل شده، در محیط مایع غنی و فقیر کشت داده شده بودند. شمارش تعداد باکتری‌ها پس از دوره تیمار نشان داده که میکروگرانشی بر تعداد باکتری واجد فلاژله تأثیری نداشته است، در حالیکه باکتری غیر متحرک کشت داده شده در شرایط مشابه، دچار افزایش قابل توجه در تعداد شده‌اند. این‌گونه به نظر می‌رسد که در شرایط میکروگرانشی و یا جاذبه طبیعی، باکتری‌های متحرک قادرند به کمک فلاژله یا تاژک خود حرکت نموده و به سمت مواد غذایی بروند. از این‌رو، چه در محیط‌های کشت فقیر و چه غنی شده، وجود یا نبود جاذبه تفاوتی در تعدادشان ایجاد نخواهد نمود. اما در ارتباط با باکتری‌های غیر متحرک با توجه به ایستا بودن‌شان، در محیط‌های فقیر به دلیل کمبود مواد غذایی در دسترس، تعدادشان در میکروگرانشی کمتر از شرایط جاذبه طبیعی بوده است. در حالی‌که در شرایط کشت در محیط‌های غنی به دلیل حذف نیروی ته‌نشینی حاصل از جاذبه، توزیع مواد غذایی در دسترس، حباب‌های هوا و مواد زائد تغییر نموده و از این‌رو شاهد افزایش تعداد این باکتری‌ها در شرایط میکروگرانشی نسبت به جاذبه خواهیم بود [۱۰]. قابل ذکر است که یک مورد استثنا نیز گزارش شده است که در آن باکتری متحرک سودوموناس آئروژنوزا و فرم جهش یافته بدون حرکت آن، پس از کشت در میکروگرانشی تعداد باکتری شمارش شده در هر دو یکسان بوده است [۱۱].

رشد میکروب‌ها در محیط‌های کشت مایع در شرایط میکروگرانشی و یا شبیه‌سازهای آن اغلب با افزایش تراکم سلولی همراه بوده است، در حالیکه تفاوت قابل ملاحظه‌ای برای رشد در محیط‌های جامد یا نیمه جامد گزارش نشده است. در کشت‌های مایع، به احتمال زیاد سلول‌ها به علت معلق بودن بی وزنی را تجربه می‌کنند، در حالی که در زیر آگار جامد به یک

1. Escherichia Coli
2. Bacillus Subtilis
3. Salmonella Typhimurium
4. Pseudomonas Aeruginosa
5. Staphylococcus
6. Streptococcus
7. Streptomyces
8. Saccharomyces Cerevisiae
9. Candida Albicans
1 0 . Haloarchaea
1 1 . Baker
1 2 . Ralstonia Pickettii

سطح متصل شده‌اند و رهایی از بردار جاذبه نمی‌تواند رخ دهد. همچنین، این یافته‌ها نشان داده که پدیده‌های دینامیک سیال و نقل و انتقالات خارج سلولی و توزیع مایع بر خلاف دینامیک سلولی، محتمل‌ترین علل افزایش سرعت رشد باکتری در میکروگرانشی بوده است. جالب توجه است که کشت آزمایشگاهی در شرایط میکروگرانشی در محیط آگار نیمه جامد، کاهش رشد تهاجمی را نشان داده است. در حالی که کشت CMBSESA1 که سویه صنعتی سارکارومیسز سروزیه می‌باشد، تفاوتی در این زمینه نشان نداده است [۸، ۱۲]. البته مطالعات نشان داده‌اند که اثرات بی وزنی و شبیه‌سازهای آن بر رشد میکروبی در محیط کشت مایع به میزان مواد مغذی نیز بستگی دارد. به نحوی که کشت در شرایط میکروگرانشی در محیط حداقل، تفاوت چندانی در تعداد و اندازه سلول میکروب ایجاد نمی‌نماید اما کشت در شرایط میکروگرانشی نسبت به کنترل درصورت غنی بودن محیط، تعداد سلول‌ها را افزایش داده و سلول‌ها کوچکتر شده‌اند [۱۳]. در مطالعه‌ای که توسط کیم[1] و همکاران انجام شده است سودوموناس آئروژنوزای نوع وحشی که طی پرواز فضایی رشد نموده است در مقایسه با گرانش طبیعی، زمانی که غلظت فسفات محیط و اکسیژن در دسترس کم بودند، تراکم نهایی سلول آن افزایش یافت. در مقابل، زمانی که فسفات و اکسیژن در دسترس زیاد بودند، تفاوتی در تراکم سلولی میان شرایط میکروگرانشی و کنترل مشاهده نشد [۱۱]. این نتایج ثابت نمودند که تفاوت‌های مشاهده شده در تراکم سلولی میان شرایط پرتاب فضایی و گرانش طبیعی مربوط به تعامل میان شرایط بی وزنی و میزان غلظت مواد ضروری برای رشد می‌باشد [۸]. علاوه بر این، گزارشات اخیر نشان داده‌اند که اثرات میکروگرانشی بر رشد میکروبی در سرعت‌های بالا یا پایین در دستگاه شبیه‌ساز متفاوت است. در مطالعه انجام شده توسط بیکر ثابت شده است که پس از کشت *E. coli ATCC 26* در میکروگرانشی شبیه‌سازی شده، تفاوت قابل توجه در تعداد سلول با کنترل فقط در سرعت‌های بالای چرخش دستگاه (۵۰-۳۰ دور در دقیقه) مشاهده است. در صورتیکه این تفاوت درتعداد، درسرعت‌های پایین تر (کمتر از ۲۰ دور در دقیقه) معنی دار نبوده است [۱۳].

تشعشعات کیهانی و افزایش میزان CO_2، دو فاکتور دیگری هستند که پاسخ‌های رشدی میکروب در فضا را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اثرات فضا تلفیقی از عوامل بوده و از این رو تشخیص عامل اثرگذار دشوار می‌باشد. اثرات بیولوژیکی تشعشعات کیهانی ممکن است از طریق جذب مستقیم انرژی ایجاد شود. به عنوان مثال، DNA پس از قرار گرفتن در معرض اشعه یونیزان آسیب دیده و دچار افزایش جهش می‌شود. با این حال، این اثرات می‌تواند به طور غیر مستقیم نیز از طریق میان‌کنش مولکول‌ها با رادیکال‌های ناشی از اشعه ایجاد شده و منجر به افزایش آسیب سلول شود. در حین پرواز فضایی، بی وزنی می‌تواند در روند تعمیر DNA آسیب دیده توسط تشعشعات کیهانی اختلال ایجاد نموده و باعث افزایش پاسخ به تابش شود. همچنین، رشد برخی میکروب‌ها که به افزایش اندک CO_2 نیز حساس می‌باشند، در پرواز فضایی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و بنابراین تأثیر ایجاد شده توسط افزایش میزان CO_2 بر سایر پاسخ‌ها غالب است [۱۴].

در مجموع، اثرات متفاوت مشاهده شده در ارتباط با یک گونه خاص در مطالعات مختلف ممکن است به دلیل تلفیق تفاوت در ویژگی‌های ذاتی گونه و شرایط تجربی باشد. تحرک یکی از شاخص ترین ویژگی‌هایی است که گونه با آن مشخص می‌شود [۱۵]. به علاوه شرایط تجربی در حین آزمایش، نقش مهمی در پاسخ‌های میکروبی بازی می‌کنند. به عبارت دیگر، احتمال اینکه محیط سلولی بر پاسخ‌های رشدی به بی وزنی و شبیه‌سازهای آن تأثیر گذارد، بسیار زیاد است. فرضیه دیگر مطرح شده این است که تأثیرات فیزیکی غیر مستقیم نظیر تغییر در دینامیک مایع و جریان خارج سلول نسبت به اثر مستقیم بی وزنی تأثیرگذارتر باشد. بنابراین، تفاوت در محیط خارج سلولی در برگیرنده ارگانیسم‌ها مانند نوع کشت، غلظت مواد غذایی محیط و سرعت چرخش در آزمایش‌های مختلف به تفاوت نتایج دامن می‌زند. اکثر مکانیسم‌های پیشنهاد شده بر فاکتورهای فیزیکی نظیر کاهش انتشار جرم[2](انتقال ماده در اثر اختلاف پتانسیل شیمیایی)، کاهش تنش برشی مایع و یا ایجاد ریز محیط‌ها[3](به دلیل تغییرات در توزیع مواد غذایی و محصولات تولیدی به علت کاهش جریان) متمرکز شده‌اند که مستقیماً بر ارگانیسم‌ها تأثیر گذاشته و بنابراین باعث تغییر در رشد سلول می‌شوند. در مجموع، عوامل فیزیکی خارج سلولی نقش غالب‌تری را در ایجاد تغییرات رشدی میکروب‌ها در اثر پرواز فضایی یا شبیه‌سازهای آن اعمال می‌نمایند [۸].

۷- تأثیر پرواز فضایی و شبیه‌سازهای آن بر متابولیسم ثانویه میکروبی

به طور کلی، بیوسنتز و عملکرد متابولیت‌های ثانویه میکروبی به سیگنال‌های محیطی خارج سلول از قبیل مواد مغذی، گرما، فشار اسمزی و تنش برشی حساس می‌باشد. از این رو، بررسی متابولیت‌های ثانویه تولید شده در شرایط بی وزنی مورد توجه است.

1. Kim
2. Mass Diffusion
3. Microenvironment

همانند تأثیرات مختلف میکروگرانشی بر سرعت رشد، نتایج ضد و نقیضی نیز مبنی بر افزایش، کاهش یا عدم تغییر بازده متابولیت‌های ثانویه توسط میکروب‌ها در پاسخ به بی وزنی گزارش شده است. به طور خلاصه، در جدول **۱** به برخی از تغییرات ایجاد شده در دستگاه‌های شبیه‌ساز میکروگرانشی اشاره شده است. بررسی پاسخ‌های میکروبی جهت کاربرد شبیه‌سازهای میکروگرانشی بر روی زمین به منظور بررسی اثرات بی‌وزنی فضا بر متابولیت‌های ثانویه که بسیاری از آن‌ها به عنوان داروی انسانی یا دامی استفاده می‌شوند (مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، عوامل ضد تومور و سرکوب کنندگان سیستم ایمنی) دارای اهمیت می‌باشد [۱۶].

جدول (۱): تغییرات برخی متابولیت‌های ثانویه در شبیه‌سازهای بی وزنی

شبیه ساز بی وزنی	تغییرات	متابولیت ثانویه	سویه باکتری
دستگاه HARV	مهار	آنتی بیوتیک بتالاکتام سفالوسپورین [۱]	*Streptomyces clavuligerus ATCC 27064* [۱۷]
دستگاه RWV	مهار	راپامایسین [۲]	*Streptomyces hygroscopicus ATCC 29* [۱۸]
دستگاه HARV	مهار	میکروسین B17 [۳]	*Escherichia coli ZK650* [۱۹]
دستگاه HARV	بدون تغییر	گرمیسیدین S [۴]	*Bacillus brevis Nagano* [۲۰]
دستگاه RCCS	افزایش	میکروسیستین [۵]	*Microcystis aeruginosa PCC7806* [۲۱]
دستگاه RWV	افزایش و سپس کاهش	پلی- بتا – هیدروکسی هیدروکسی بوتیرات [۶]	*Cupriavidus metallidurans LMG 1195* [۲۲]
کلینواستت 2D	افزایش اندک	آندسیل پرودیجیوسین [۷]	*Streptomyces coelicolor A3(2)* [۲۳]
کلینواستت 2D	مهار	اکتینورودین [۸]	*Streptomyces coelicolor A3(2)* [۲۳]

در مطالعه‌ای توسط لام[۹] و همکاران، میزان اکتینومایسین D تولید شده توسط استرپتومایسس پلیکاتوس WC56452[۰] در طول ماموریت شاتل فضایی STS-80 ایالات متحده افزایش یافت [۲۴]. آنها در مطالعه‌ای دیگر مشاهده کردند که تولید مونوردن[۱] توسط هومیکولا فوسکوآترا WC5157[۲] کشت داده شده در دو نوع محیط کشت آگار (T8 و PG) در طول مامورت شاتل فضایی STS-77 ایالات متحده، افزایش داشته است [۲۵]. در گزارش ارائه شده توسط لئو[۱۳] و همکاران، تولید نیکومایسین‌ها[۱۴] توسط استرپتومایسس آنسوکروموژنوس[۱۵] در طول ۱۵ روز پرواز فضایی افزایش ۱۸–۱۳ درصدی را نشان داد [۲۶]. گروه تحقیقاتی ژیائو[۱۶] نشان دادند که تولید سم میکروسیستین توسط میکروسیستیس آئروژینوزا PCC7806[۱۷] پس از کشت در شرایط میکروگرانشی شبیه‌سازی شده افزایش داشته در حالی که رشد آن مهار شده است [۲۱]. موارد مشابه دیگری نیز در ارتباط با افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه در بی وزنی موجود می‌باشد.

در مطالعات فانگ[۸] و همکاران، تولید آنتی‌بیوتیک بتالاکتام سفالوسپورین[۱۹] توسط باکتری استرپتومایسس کلاوولیگروس[۲۰] ATCC 27064، راپامایسین توسط استرپتومایسس هیگروسکوپیکوس ATCC 29253[۱] و میکروسین B17 توسط E. coli ZK650 در شرایط بی وزنی شبیه‌سازی شده مهار شده‌اند [۱۸]. البته در برخی مطالعات نیز میکروگرانشی تأثیری بر میزان تولید متابولیت‌های ثانویه ایجاد نکرده است که به عنوان نمونه می‌توان به مطالعه فانگ بر تولید گرمیسیدین S توسط باسیلوس برویس[۲۲] در بی وزنی شبیه سازی شده اشاره نمود [۲۰].

مطالعات گسترده‌تر نشان داده‌اند که بازده متابولیت‌های ثانویه در پاسخ به بی وزنی، بسته به زمان در نوسان است. به عنوان مثال، تولید پلی- بتا – هیدروکسی بوتیرات[۳۳] توسط باکتری وپریاویدوس متالیدوران LMG 1195[۳۴] پس از ۲۴ ساعت قرارگیری در شرایط میکروگرانشی شبیه‌سازی شده افزایش داشته است. در حالی‌که ادامه دادن کشت تا ۴۸ ساعت،

1. β-lactam Antibiotic Cephalosporin
2. Rapamycin
3. Microcin B17
4. Gramicidin S
5. Microcystin
6. Poly-β-hydroxybutyrate (PHB)
7. Undecylprodigiosin
8. Actinorhodin
9. Lam
1 . Strptomyces Plicatus 0
1 . Monorden 1
1 . Humicola Fuscoatra 2
1 . Luo 3
1 . Nikkomycins 4
1 . Streptomyces Ansochromogenus 5
1 . Xiao 6
1 . Microcystis Aeruginosa 7
1 . Fang 8
1 . Beta Lactama Cephalosporin 9
2 . Streptomyces Clavuligerus 0
2 . Streptomyces Hygroscopicus 1
2 . Bacillus Brevis 2
2 . Poly-α-hydroxybutyrate 3
2 . Cupriavidus Metallidurans 4

منجر به کاهش این متابولیت شده است [۲۲]. در مطالعه‌ای دیگر که توسط بنویت[1]گزارش شده است که تولید اکتینومایسین D توسط باکتری استرپتومایسس پلیکاتوس WC56452 در روزهای ۸ و ۱۲ کشت در شرایط فضا به ترتیب افزایش ۱۵/۶ و ۲۸/۵ درصدی داشته است. در صورتی که با ادامه دادن کشت تا روزهای ۱۶ و حتی ۷۲، تولید این متابولیت نسبت به کنترل زمینی کاهش یافته است. در نهایت، در این مطالعه گزارش شده است که حداکثر میزان تولید اکتینومایسین D توسط باکتری فوق برای کنترل زمینی در روز ۲۴ و برای نمونه پرواز فضایی در روز ۱۲ مشاهده شده است [۲۷].

مطالعه‌ای جدید نشان داده که بی وزنی شبیه‌سازی شده و پرواز فضایی بر میزان متابولیت‌های ثانویه باکتری استرپتومایسس سلیکالر[2]A3(2) در هر دو سطح فنوتیپی و کل رونوشت[3] تأثیر داشته است. به عنوان مثال، متابولیت ثانویه آندسیل پرودیژیوزین[4]توسط باکتری فوق در شرایط بی وزنی شبیه سازی شده نسبت به کنترل زمینی به میزان بیشتر و زمان سریع تر تولید شده است. در حالی که سنتز اکتینورودین[5]با تأخیر و به میزان کمتر بوده است. همچنین، تجمع TW95a (رنگدانه خاکستری اسپور) در بی وزنی شبیه‌سازی شده نسبت به کنترل زمینی با سرعت بیشتر و میزان بالاتر بوده است. در شرایط پرواز فضایی، تولید آندسیل پرودیژیوزین و اکتینورودین دچار کاهش شده در حالیکه TW95a نسبت به کنترل زمینی با غلظت بیشتری تولید شده است. لازم است پاسخ‌های فنوتیپی متابولیت‌های ثانویه توسط آنالیزهای کل رونوشت و تست qRT-PCR مورد بررسی قرار گیرند. در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهند که بی وزنی و شبیه‌سازهای زمینی آن می‌توانند متابولیسم ثانویه را در میکروارگانیسم‌ها تغییر دهند. با این حال، ارائه شواهد مولکولی مرتبط برای فنوتیپ‌های متابولیکی ضرورت دارد [۸, ۲۳].

همانگونه که در ارتباط با نقش محیط اطراف سلول در پاسخ‌های رشدی میکروبها به میکروگرانشی توضیح داده شد، احتمالاً شرایط این محیط بر تولید متابولیت‌های ثانویه نیز اثرگذار است. همچنین، باید توجه داشت که این پاسخ‌ها به میکروگرانشی احتمالاً به دلیل اثرات فیزیکی غیر مستقیم بی وزنی مانند تغییر در دینامیک مایعات و انتقالات خارج سلولی متابولیت‌ها می‌باشد. برای کشت‌های مایع، دینامیک سیال ممکن است باعث تأثیر بیشتر بی وزنی بر میکروب شود. در حالی که در مورد کشت‌های جامد، دینامیک گاز در ظروف کشت ممکن است اثرات بی وزنی بر سلول‌های میکروبی را تشدید نماید. استرس‌های خارج سلولی دیگری نیز یافت شده‌اند که باعث ایجاد و یا افزایش متابولیت‌های ثانویه در انواع میکروب‌ها می‌شوند و این استرس‌های خارج سلولی، طی مراحل انتقال سیگنال آبشاری و پیچیده‌ای به ژن‌های پاسخ دهنده منتقل می‌شوند. بنابراین، علی رغم یکسان بودن استرس میکروگرانشی متابولیت‌های ثانویه مختلف و مسیرهای انتقال سیگنال متفاوتی به ژن‌های تنظیم کننده در پاسخ به این استرس خارج سلولی برانگیخته می‌شوند. در ضمن، محیط خارج سلولی و همچنین ترکیبات آن بر ترشح و انتقال متابولیت‌های ثانویه نیز تأثیر می‌گذارند. در آزمایشات میکروگرانشی شبیه سازی شده، استفاده از انواع مختلف شبیه سازها، موجب تفاوت در نتایج می‌شود که به احتمال زیاد، به علت تفاوت در ریز محیط خارج سلولی دربر گیرنده سلول میکروب می‌باشد. به طور خلاصه، تنوع تغییرات در متابولیت‌های ثانویه تا حدود زیادی به دلیل تفاوت متابولیت‌های ثانویه مورد سنجش در هر تست و تفاوت‌های ظریف در ریز محیط در برگیرنده سلول‌های میکروبی بوده که در نهایت نتیجه نهایی را تحت تأثیر قرار داده است [۸]. شواهد قابل توجهی مبنی بر اینکه میکروارگانیسم‌ها در پروازهای فضایی و شبیه‌سازهای زمینی، متابولیت‌های ثانویه خود را تغییر میدهند موجود است اما مکانیسم‌های خاص علت و معلولی همچنان نامشخص می‌باشد. برای شناسایی مسیرهای علت و معلولی خاص که در تأثیرات میکروگراویتی بر متابولیسم ثانویه میکروبی نقش دارند، تجزیه و تحلیل ژن و بیان آن ضروری خواهد بود. همچنین، ریز محیط‌های اطراف سلول‌های میکروبی باید در مطالعات آینده تأکید و مشخص شوند. این دستاوردها، به درک عمیق فرایندهای زندگی میکروارگانیسم‌ها تحت بی وزنی فضا و همچنین جاذبه زمین کمک خواهند کرد.

۸- تأثیر پرواز فضایی و شبیه‌سازهای آن بر ترانسکریپتوم و پروتئوم

مطالعات انجام شده در زمینه تغییرات ترانسکریپتوم و پروتئومیکس میکروب‌ها در بی وزنی نشان‌دهنده تغییرات جالب توجهی می‌باشند که به عنوان نمونه به چند مورد اشاره می‌شود. آنالیز ژنوم سالمونلا تیفی موریوم کشت داده شده در شرایط پرواز فضایی در محیط مایع نشان داده است که ۱۶۷ رونوشت و ۷۳ پروتئین نسبت به کنترل زمینی دچار تغییرات شده‌اند. جالب است که ژن‌های تغییر بیان یافته، اغلبشان در رگولان Hfq (مسئول

1. Benoit
2. Streptomyces Coelicolor
3. Transcriptome
4. Undecylprodigiosin
5. Actinorhodin

تنظیم بیان ژن در باکتری‌ها) قرار داشتند [۲۸]. مطالعات بیان ژن در باکتری سودوموناس آئروژینوزا پس از پرواز فضایی نشان داد که بیان Hfq نسبت به کنترل کاهش بیان داشته است [۲۹]. به نظر می‌رسد که Hfq به طور بالقوه می‌تواند تنظیم‌کننده عمومی ژن‌های پاسخ دهنده به پرواز فضایی باشد. در مطالعه‌ای دیگر، دو ایزوله جهش یافته باکتری اشریشیاکلی پس از ۱۷ روز رشد در شرایط پرواز فضایی جدا سازی شد که بیان بسیاری از ژن‌ها و پروتئین‌ها از جمله ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی، کموتاکسین‌ها، تحرک سلولی و ناقلین نسبت به کنترل دچار تغییرات شده بودند [۳۰].

از سوی دیگر، پروفایل ژنتیکی و بیان پروتئین باکتری سالمونلا تیفی موریوم پس از کشت در محیط مایع در شرایط میکروگرانشی شبیه‌سازی و مورد ارزیابی قرار گرفت که مشخص شد ۱۶۳ ژن مربوط به اوپران‌های[1] مختلف دچار تغییرات شده بودند و تفاوت‌های زیادی نیز در میزان پروتئین تولیدی کل و به طور ویژه، پروتئین‌های فعال‌کننده سیستم ایمنی مشاهده شد [۳۱]. پژوهشی جدید نشان داده است که سالمونلا تیفی موریوم زمانی که در شرایط میکروگراویتی شبیه سازی شده کشت داده می‌شود، مقاومت بیشتری نسبت به پراکسید هیدروژن[2] از خود نشان داده و دو آنزیم کاتالاز افزایش بیان داشتند که نشان دهنده مشارکت آن‌ها در مقاومت به پراکسید هیدروژن ناشی از میکروگرانشی بوده است [۳۲]. علاوه بر این، همانند شرایط محیط واقعی فضا در میکروگرانشی شبیه سازی شده نیز پروتئین محافظت شده Hfq متصل‌شونده به RNA کاهش بیان را نشان داد. به نظر می‌رسد بیان این پروتئین در سالمونلا تیفی موریوم و استافیلوکوکوس اورئوس در پاسخ به میکروگرانشی شبیه سازی شده با تنش برش مایع رابطه مستقیم دارد [۷].

یکی دیگر از باکتری‌های مورد مطالعه، استرپتوکوکوس موتانس[3] مسئول پوسیدگی دندان است که میکروگرانشی شبیه‌سازی شده منجر به تغییرات بیان ۲۴۷ ژن در آن شده است، به صورتی‌که ۱۵۳ ژن افزایش بیان و ۹۴ ژن کاهش بیان را نشان دادند. برخی از این ژن‌های تغییر بیان یافته، ژن‌های درگیر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و ژن‌های پاسخ‌گو به استرس بوده‌اند [۳۳]. در دو مطالعه دیگر، مخمر ساکارومیسس سرویزیه[4] در میکروگراویتی شبیه‌سازی شده کشت داده شده است. نتایج بررسی‌ها نشان داده‌اند که بیان ژن‌های دخیل در قطبیت[5] سلول و تشکیل جوانه این مخمر تغییر یافته‌اند [۷]. با توجه به تغییرات بیان ژن و پروتئین در مثال‌های فوق و موارد مشابه دیگر، محققان نتیجه گرفتند که میکروگرانشی شرایطی را تحمیل می‌نماید که به موجب آن، انرژی سلولی به سمت تغییر بیان ژن‌های پاسخ‌گو به تنش، وقایع حفاظتی مانند بیوسنتز دیواره جهت فعال سازی مسیر حفظ تمامیت آن و تولید ترکیباتی مانند گلیسرول و ترهالوز که باعث افزایش تحمل تغییرات فشار اسمزی می‌شوند، متمرکز می‌شود [۳۴].

۹- نتیجه گیری

میکروب‌ها در طول چرخه زندگی خود در معرض مجموعه‌ای از نیروهای فیزیکی و مکانیکی قرار دارند و تغییرات در این نیروها می‌تواند منجر به تغییرات دینامیکی در عملکرد و فنوتیپ این سلول‌ها شود. به تازگی چندین مطالعه، تأثیرات قابل توجه نیروهای مکانیکی را بر میکروب‌ها ثابت نموده‌اند. با این وجود، اطلاعات محدودی در ارتباط با چگونگی تبدیل سیگنال‌های مکانیکی به پاسخ‌های بیولوژیک میکروب‌ها در دسترس می‌باشد. این احتمال وجود دارد که سیگنال‌های مکانیکی و فیزیکی حس شده توسط میکروب‌ها با سایر سیگنال‌های محیطی ادغام و به یک یا چند واکنش بیوشیمیایی منتقل شوند. با پیشرفت سریع اکتشافات فضایی توسط انسان، پاسخ‌های رشدی و متابولیکی میکروارگانیسم‌ها به محیط افراطی فضا مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. پیشرفت فناوری پرواز فضایی و شبیه‌سازهای زمینی آن درک ما را در مورد تأثیرات حذف نیروی فیزیکی جاذبه بر میکروب‌ها افزایش داده است. لازم به ذکر است که شواهد مختلفی موجود می‌باشد که اثرات میکروگرانشی شبیه‌سازی شده با استفاده از دستگاه‌های شبیه‌ساز دقیقاً مشابه میکروگرانشی اعمال شده در طول پرواز فضایی نیست. علاوه‌براین، به احتمال زیاد عوامل مهم دیگر موجود به جز بی وزنی در پرواز فضایی مانند تشعشعات کیهانی، ارتعاشات ایجاد شده توسط موشک و شتاب در زمان پرتاب و فرود فضاپیما می‌توانند رشد و متابولیسم میکروارگانیسم‌ها را در طول پرواز فضایی تحت تأثیر قرار دهند. در ضمن، تشعشعات کیهانی یک عامل تداخل کننده مهم شرایط واقعی فضا است که منجر به بروز تفاوت در اثرات بی وزنی واقعی و شبیه سازی شده می‌شود [۸, ۱۴].

در حال حاضر اعتقاد عمومی بر این است که پاسخ سلول‌ها به جاذبه از سه طریق ممکن حاصل می‌شود. اولین مورد، بر اساس عملکرد مولکول‌ها یا اندامک‌های ویژه‌ای است که به عنوان گیرنده جاذبه عمل می‌نمایند (اثر مستقیم). مورد دوم، بر اساس پاسخ انطباقی سلول‌ها به تغییر ریز محیط از جمله توزیع

1. Operons
2. H2O2
3. Streptococcus Mutans
4. Saccharomyces Cerevisiae
5. Polarization

خارج سلولی مواد غذایی و انتقال متابولیت‌ها توسط دینامیک مایع است (اثر غیر مستقیم). مورد آخر، بر اساس اثرات تلفیقی دو مسیر اول می‌باشد (تئوری انشعاب). با وجود اینکه میکروارگانیسم‌ها فرم کوچک و ساده حیات بوده و برخلاف گیاهان و جانوران پیشرفته‌تر فاقد گیرنده گرانش می‌باشند، اما قادرند به تغییرات جاذبه پاسخ دهند. از این رو، میکروارگانیسم‌ها ممکن است تغییرات جاذبه را از طریق تغییرات در ریز محیط اطرافشان در محیط کشت درک کنند. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که آزمایش‌های در پرواز فضایی و میکروگرانشی شبیه‌سازی شده باعث تغییراتی در سرعت رشد و تولید متابولیت‌های ثانویه و همچنین تغییرات کلی در بیان ژن، تنظیم پروتئین و انتقال متابولیت‌ها شده است. تغییرات بغرنج، با سازگاری میکروب به شرایط بی وزنی در ارتباط بوده و علاوه بر ویژگی حرکت سلولی، متابولیت‌های ثانویه و مسیرهای متابولیسمی، تغییرات در ریز محیط اطراف سلول‌های میکروبی، پاسخ‌های متفاوتی را برانگیخته‌اند. به منظور پیش‌بینی رفتار رشدی و پاسخ باکتری‌های بیماری زا و تولید داروهای میکروبی مانند آنتی بیوتیک‌ها در زمان ماموریت‌های فضایی طولانی مدت، مطالعه اثر بی وزنی و شبیه‌سازهای آن بر رشد میکروب و متابولیسم ثانویه و علت و اثر مکانیسم پاسخ‌ها در سطح مولکولی ضروری می‌باشد. به منظور تکمیل مطالعات آینده موارد مهمی مانند سویه‌های میکروارگانیسم مورد استفاده و ویژگی تحرک آن، همچنین ریز محیط اطراف سلول در شرایط آزمایش مانند نوع کشت (مایع یا جامد)، غلظت مواد مغذی محیط کشت و سرعت چرخش شبیه‌ساز باید به طور کامل بررسی شوند [۸]. در نهایت لازم به ذکر است که مطالعه پاسخ میکروب‌ها به تغییرات نیروهای مکانیکی و فیزیکی ممکن است بینشی را در مورد مکانیسم‌های کلیدی محافظت شده و مشترک میان انواع سلول‌ها و حتی گیاهان و جانوران به محرک‌های محیطی فراهم آورد.

۱۰- مراجع

[1] N. Khan, S. Fahad, M. Naushad, and S. Faisal, "Microbes Role in Enhancement of Agriculture Production in the World," *Available at SSRN 3747774*, 2020.

[2] R. L. Bertrand, "Lag phase is a dynamic, organized, adaptive, and evolvable period that prepares bacteria for cell division," *Journal of bacteriology*, vol. 201, no. 7, pp. e00697-18, 2019.

[3] C. A. Nickerson, C. M. Ott, J. W. Wilson, R. Ramamurthy, and D. L. Pierson, "Microbial responses to microgravity and other low-shear environments," *Microbiology Molecular Biology Reviews*, vol. 68, no. 2, pp. 345-361, 2004.

[4] S. Sheet, S. Yesupatham, K. Ghosh, M.-S. Choi, K. S. Shim, and Y. S. Lee, "Modulatory effect of low-shear modeled microgravity on stress resistance, membrane lipid composition, virulence, and relevant gene expression in the food-borne pathogen Listeria monocytogenes," *Enzymemicrobial technology*, vol. 133, p. 109440, 2020.

[5] T. Najrana and J. Sanchez-Esteban, "Mechanotransduction as an adaptation to gravity," *Frontiers in Pediatrics*, vol. 4, p. 140, 2016.

[6] J. Vandrich, F. Pfeiffer, G. Alfaro-Espinoza, and H. J. Kunte, "Contribution of mechanosensitive channels to osmoadaptation and ectoine excretion in Halomonas elongata," *Extremophiles*, vol. 24, no. 3, pp. 421-432, 2020.

[7] G. Senatore, F. Mastroleo, N. Leys, and G. Mauriello, "Effect of microgravity & space radiation on microbes," *Future Microbiology*, vol. 13, no. 07, pp. 831-847, 2018.

[8] B. Huang, D.-G. Li, Y. Huang, and C.-T. Liu, "Effects of spaceflight and simulated microgravity on microbial growth and secondary metabolism," *Military Medical Research*, vol. 5, no. 1, pp. 1-14, 2018.

[9] Z. Gitai and L. Shapiro, "Bacterial cell division spirals into control," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 13, pp. 7423-7424, 2003.

[10] P. W. Baker and L. Leff, "The effect of simulated microgravity on bacteria from the Mir space station," *Microgravity-Science Technology*, vol. 15, no. 1, pp. 35-41, 2004.

[11] W. Kim *et al.*, "Effect of spaceflight on Pseudomonas aeruginosa final cell density is modulated by nutrient and oxygen availability," *BMC microbiology*, vol. 13, no. 1, pp. 1-10, 2013.

[12] S. E. Van Mulders *et al.*, "The influence of microgravity on invasive growth in Saccharomyces cerevisiae," *Astrobiology*, vol. 11, no. 1, pp. 45-55, 2011.

[13] P. W. Baker, M. L. Meyer, and L. G. Leff, "Escherichia coli growth under modeled reduced gravity," *Microgravity-Science Technology* vol. 15, no. 4, pp. 39-44, 2004.

[14] G. Horneck, D. M. Klaus, and R. L. Mancinelli, "Space microbiology," *Microbiology Molecular Biology Reviews* vol. 74, no. 1, pp. 121-156, 2010.

[15] M. R. Benoit and D. M. Klaus, "Microgravity, bacteria, and the influence of motility," *Advances in Space Research*, vol. 39, no. 7, pp. 1225-1232, 2007.

[16] J. Berdy, "Bioactive microbial metabolites," *The Journal of antibiotics*, vol. 58, no. 1, pp. 1-26, 2005.

[17] A. Fang, D. Pierson, S. Mishra, D. Koenig, and A. Demain, "Secondary metabolism in simulated microgravity: β-lactam production by Streptomyces clavuligerus," *Journal of Industrial Microbiology Biotechnology*, vol. 18, no. 1, pp. 22-25, 1997.

[18] A. Fang, D. Pierson, S. Mishra, and A. Demain, "Growth of Streptomyces hygroscopicus in rotating-wall bioreactor under simulated microgravity inhibits rapamycin production," *Applied microbiology biotechnology*, vol. 54, no. 1, pp. 33-36, 2000.

[19] A. Fang, D. Pierson, D. Koenig, S. Mishra, and A. Demain, "Effect of simulated microgravity and shear stress on microcin B17 production by Escherichia coli and on its excretion into the medium," *Applied Environmental Microbiology*, vol. 63, no. 10, pp. 4090-4092, 1997.

[20] A. Fang, D. Pierson, S. Mishra, D. Koenig, and A. Demain, "Gramicidin S production by Bacillus brevis in simulated microgravity," *Current microbiology*, vol. 34, no. 4, pp. 199-204, 1997.

[21] Y. Xiao, Y. Liu, G. Wang, Z. Hao, and Y. An, "Simulated microgravity alters growth and microcystin production in Microcystis aeruginosa (cyanophyta)," *Toxicon*, vol. 56, no. 1, pp. 1-7, 2010.

[22] J. De Gelder, P. Vandenabeele, P. De Boever, M. Mergeay, L. Moens, and P. De Vos, "Raman spectroscopic analysis of Cupriavidus metallidurans LMG 1195 (CH34) cultured in low-shear microgravity conditions," *Microgravity Science Technology*, vol. 21, no. 3, pp. 217-223, 2009.

[23] B. Huang, N. Liu, X. Rong, J. Ruan, and Y. Huang, "Effects of simulated microgravity and spaceflight on morphological differentiation and secondary metabolism of Streptomyces coelicolor A3 (2)," *Applied microbiology biotechnology*, vol. 99, no. 10, pp. 4409-4422, 2015.

[24] K. Lam *et al.*, "The effect of space flight on the production of actinomycin D by Streptomyces plicatus," *Journal of Industrial Microbiology Biotechnology*, vol. 29, no. 6, pp. 299-302, 2002.

[25] K. Lam, S. Mamber, E. Pack, S. Forenza, P. Fernandes, and D. Klaus, "The effects of space flight on the production of monorden by Humicola fuscoatra WC5157 in solid-state fermentation," *Applied microbiology biotechnology*, vol. 49, no. 5, pp. 579-583, 1998.

[26] A. Luo, C. Gao, Y. Song, H. Tan, and Z. Liu, "Biological responses of a Streptomyces strain producing-nikkomycin to space flight," *Hang Tian yi xue yu yi xue Gong Cheng= Space Medicine Medical Engineering* vol. 11, no. 6, pp. 411-414, 1998.

[27] M. Benoit *et al.*, "Microbial antibiotic production aboard the International Space Station," *Applied microbiology biotechnology*, vol. 70, no. 4, pp. 403-411, 2006.

[28] J. Wilson *et al.*, "Space flight alters bacterial gene expression and virulence and reveals a role for global regulator Hfq," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 41, pp. 16299-16304, 2007.

[29] A. Crabbé *et al.*, "Transcriptional and proteomic responses of Pseudomonas aeruginosa PAO1 to spaceflight conditions involve Hfq regulation and reveal a role for oxygen," *Applied Environmental Microbiology*, vol. 77, no. 4, pp. 1221-1230, 2011.

[30] T. Li *et al.*, "Impact of a short-term exposure to spaceflight on the phenotype, genome, transcriptome and proteome of Escherichia coli," *International Journal of Astrobiology*, vol. 14, no. 3, pp. 435-444, 2015.

[31] J. W. Wilson *et al.*, "Microarray analysis identifies Salmonella genes belonging to the low-shear modeled microgravity regulon," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, no. 21, pp. 13807-13812, 2002.

[32] F. Pacello, G. Rotilio, and A. Battistoni, "Low-shear modeled microgravity enhances Salmonella enterica resistance to hydrogen peroxide through a mechanism involving KatG and KatN," *The open microbiology journal*, vol. 6, p. 53, 2012.

[33] S. S. Orsini, A. M. Lewis, and K. C. Rice, "Investigation of simulated microgravity effects on Streptococcus mutans physiology and global gene expression," *npj Microgravity*, vol. 3, no. 1, pp. 1-10, 2017.

[34] R. G Willaert, "The growth behavior of the model eukaryotic yeast Saccharomyces cerevisiae in microgravity," *Current Biotechnology*, vol. 2, no. 3, pp. 226-234, 2013.