REVIEW ARTICLE

Extracellular Vesicles Derived from Gastrointestinal Microbiota: A New Approach to Clinical Studies

Zahra Hoseini Tavassol[1,2],
Fatemeh Ettehad Marvasti[3],
Shirin Hasani-Ranjbar[4],
Hanieh-Sadat Ejtahed[5,6],
Seyed Davar Siadat[2,7],
Bagher Larijani[7]

[1] PhD candidate in Medical Biotechnology, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[3] MSc in Microbiology, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[4] Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[5] Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[7] Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 19, 2020 ; Accepted December 22, 2020)

Abstract

Extracellular vesicles, naturally released from all cell types including bacteria, are of great importance in medical microbiology due to transporting a variety of biomaterials, enzymes, and virulence factors, regulating immunity, and having roles in colonization and initiation of signaling pathways. These vesicles are also secreted from microbiota in the gastrointestinal tract and affect the host through various mechanisms by causing many systematic, metabolic, and physiological changes. Nowadays, the role of these vesicles is proven in maintaining gastrointestinal homeostasis, the pathogenesis, and diagnosis of related diseases such as obesity, diabetes, cancer, inflammatory bowel disease, mental disorders, and infectious diseases. Effective use of these characteristics could be possible by modulating the microbiota and its metabolites and using extracellular vesicles derived from probiotics. Therefore, the study of these vesicles as microbiota-derived products and next generation probiotics offers a new approach in clinical studies. The present study investigates how the microbiota-derived extracellular vesicles affect the host's health and play underlying roles in various diseases.

Keywords: microbiota, extracellular vesicles, next generation probiotics

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 152-168 (Persian).

* **Corresponding Author: Hanieh-Sadat Ejtahed-** Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: haniEjtahed@yahoo.com.)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره 193 بهمن سال 1399 (168-152)

وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از میکروبیوتای دستگاه گوارش: رویکرد جدید مطالعات بالینی

زهرا حسینی توسل[1و2]
فاطمه اتحاد مروستی[3]
شیرین حسنی رنجبر[4]
هانیه السادات اجتهد[5و6]
سید داور سیادت[2و7]
باقر لاریجانی[7]

چکیده

وزیکول‌های خارج سلولی که به طور طبیعی از انواع سلول‌ها از جمله *باکتری‌ها آزاد می‌شوند، با* انتقال انواع مواد زیستی، آنزیم‌ها، فاکتورهای ویرولانس و تنظیم‌کننده ایمنی و نقش در کلونیزاسیون و راه اندازی مسیرهای سیگنالینگ در میکروبیولوژی پزشکی از اهمیت ویژه ای برخوردارهستند. این وزیکول‌ها در دستگاه گوارش نیز با ترشح از باکتری‌های همزیست یا همان میکروبیوتا با مکانیسم‌های متنوعی بر روی بدن میزبان اثر گذاشته و باعث تغییرات سیستماتیک، متابولیکی و فیزیولوژیکی بسیاری می‌شود. امروزه نقش این وزیکول‌ها در حفظ هموستاز دستگاه گوارش توسط میکروبیوتا و همچنین پاتوژنز و تشخیص بیماری‌های مرتبط نظیر چاقی، دیابت، سرطان‌ها، بیماری التهابی روده، اختلالات ذهنی و برخی بیماری‌های عفونی به اثبات رسیده است. استفاده موثر از این ویژگی می‌تواند با تعدیل میکروبیوتا و متابولیت‌های آن و همچنین در قالب وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از پروبیوتیک‌ها امکان‌پذیر باشد. بنابراین مطالعه این وزیکول‌ها در راستای مطالعات میکروبیوتا و پروبیوتیک‌های نسل بعد رویکرد جدیدی در مطالعات بالینی ارائه می‌دهد. مطالعه مروری به بررسی چگونگی تاثیر وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از میکروبیوتا بر سلامت بدن و بروز بیماری‌ها پرداخته است.

واژه های کلیدی: میکروبیوتا، وزیکول های خارج سلولی، پروبیوتیک‌های نسل جدید

مقدمه

میکروبیوتا یک اکوسیستم پیچیده از میکروارگانیسم‌ها متشکل از باکتری‌ها، ویروس‌ها، پروتوزوآها و قارچ‌ها است که در مناطق مختلف بدن انسان مانند دستگاه گوارش، پوست، دهان، دستگاه تنفس و واژن زندگی می‌کنند. بیش از 70 درصد از میکروبیوتا به صورت همزیستی با میزبان خود در دستگاه گوارش زندگی می‌کنند.

میکروبیوتا از طریق تولید متابولیت‌ها نقش مهمی در بسیاری از عملکردهای متابولیکی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی، از جمله تعدیل گلوکز و هموستاز چربی،

مولف مسئول: هانیه السادات اجتهد - تهران: خیابان کارگرشمالی، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم E-mail: haniejtahed@yahoo.com
1. دانشجوی دکترای بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
2. گروه سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی (MRC)، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
3. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، بخش سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی (MRC)، انستیتو پاستور ایران ، تهران، ایران
4. استاد، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
5. استادیار، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
6. مرکز تحقیقات علوم غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
7. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1399/8/19 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1399/8/19 تاریخ تصویب : 1399/9/2

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

تنظیم سیری، تولید انرژی و ویتامین‌ها دارد. شواهد نشان می‌دهند که هرگونه تغییر در ترکیب میکروبیوتا می‌تواند منجر به بیماری‌های مختلفی از جمله بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت و یا بیماری‌های قلبی و عروقی شود. این بدان دلیل است که تغییر در ترکیب میکروبیوتا می‌تواند باعث مقاومت به انسولین ، التهاب عروق و سایر اختلالات متابولیکی شود(4-1). میکروبیوتای دستگاه گوارش فراوان‌ترین اکوسیستم میکروبی در بدن انسان از نظر تعداد و گونه است که اثرات گسترده‌ای بر روی میزبان خود دارد. با این وجود هنوز نقش دقیق و کامل متابولیسم باکتری‌های روده در تعادل انرژی میزبان مشخص نیست و مطالعه در مورد مکانیسم‌های مولکولی به شکل روز افزونی ادامه دارد(6،5).

تغییرات یا عدم تعادل در ترکیب و تنوع میکروبیوتا یا دیس بیوزیس میکروبیوتا با شرایط سیستمیک و دستگاه گوارش بدن همراه است. بنابراین تعدیل میکروبیوتای روده برای حفظ تعادل مطلوب و بهبود سلامت انسان از اهمیت بالایی برخوردار است(7). پروبیوتیک‌ها نیز باکتری‌هایی هستند که به عنوان مکمل‌های غذایی مصرف می‌شوند و عمدتاً اثرات مختلف مفیدی بر عملکرد روده دارند و به طور گسترده‌ای برای بهبود فرایندهای هضم و همچنین کاهش علائم و پیشرفت بیماری‌های مختلف استفاده می‌شوند. پروبیوتیک‌ها دیس بیوز را بهبود می‌بخشند و پاسخ ایمنی میزبان را تعدیل می‌کنند(8). طبق تعریف پیشنهادی سازمان بهداشت جهانی و سازمان خواربار و کشاورزی ملل متحد (FAO)، باکتری‌های پروبیوتیک باید پس از بلعیدن زنده باشند. با این حال، طی سال‌های اخیر تعاریف جدیدی برای سلول‌های غیر زنده و غیرفعال پروبیوتیک و متابولیت‌های سالم آن‌ها ارائه شده است، زیرا یافته‌ها نشان داده‌اند که این‌ها نیز همچنان اثرات چشمگیری بر سلامتی دارند(9). به‌طور مشخص واکنش‌های متقابل بین میکروبیوتای روده و میزبان شامل یک شبکه پیچیده از مسیرهای متابولیکی و مولکول‌های فعال بیولوژیکی است که توسط میکروارگانیسم‌های روده ترشح می‌شوند که برخی از آن‌ها در وزیکول‌های خارج سلولی (Extracellular Vesicles :EV) بسته‌بندی و از سلول آزاد می‌شوند. این وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند به اندام‌های مختلف حتی مغز منتقل شوند و با توجه به نقش گسترده شان پاسخ‌های ایمنی و متابولیکی متنوعی را به دنبال داشته باشند. یافته‌ها نشان می‌دهد که وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند نقشی اساسی در هموستاز ایمنی و در واکنش‌های التهابی حاد داشته باشند، که می‌تواند مکانیسم آن‌ها را در بروز بیماری‌های مختلف نشان دهد(11،10). نقش وزیکول‌های خارج سلولی در بیماری‌زایی باکتری‌های پاتوژن از طریق سایتوکاین‌ها، گلیکوپروتئولیپیدها، لیپوپلی‌ساکاریدها، عوامل quorum-sensing، ویرولانس فاکتورها و لیگاندهای Toll-like receptors (TLRs) مشخص شده است(12). همان‌طور که گفته شد پروبیوتیک‌ها با تعامل با انواع سلول‌های مختلف باعث بهبود دیس‌بیوز در دستگاه‌گوارش وتعدیل سیستم ایمنی می‌شود. پروبیوتیک‌ها و میزبان می‌توانند به طور مستقیم تعامل داشته باشند، اما به‌خوبی مشخص شده است که ارتباط از طریق وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از پروبیوتیک‌ها نیز رخ می‌دهد. وزیکول‌های خارج سلولی برای تعاملات باکتری- باکتری و باکتری- میزبان نقش کلیدی دارند، زیرا آن‌ها ترکیبات بسیار متنوعی را حمل می‌کنند که می‌توانند مسیرهای مختلف سیگنالینگ را تعدیل کنند. در برخی موارد که استفاده از باکتری‌های زنده در افراد با نقص سیستم ایمنی یا نقص سد روده می‌تواند خطرناک باشد، بنابراین وزیکول‌های خارج سلولی به عنوان جایگزینی برای پروبیوتیک‌های زنده در نظر گرفته شده است(8). با توجه به گستردگی نقش وزیکول‌های خارج سلولی در این مطالعه‌ی مروری به بررسی برخی از اثرات وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از میکروبیوتای دستگاه گوارش و پروبیوتیک‌ها بر سلامت و بیماری‌ها خواهیم پرداخت.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

وزیکول‌های خارج سلولی

سلول‌ها به طور طبیعی وزیکول‌های خارج سلولی را در محیط‌های مختلف رشد آزاد می‌کنند که نقش‌های زیستی متنوعی دارند. وزیکول‌ها بر اساس شکل و اندازه (30 تا 1000 نانومتر) شناخته می‌شوند(13). وزیکول‌های خارج سلولی باکتریایی ساختارهایی پیچیده متشکل از دو لایه لیپیدی هستند که حاوی ترکیباتی مانند پروتئین‌های سیتوزولی و غشایی، لیپوپروتئین‌ها، فسفولیپیدها، گلیکولیپیدها، نوکلئیک اسیدها و غیره می‌باشند(8). همچنین این وزیکول‌ها می‌توانند ترکیبات متنوعی را دربر داشته باشند که شامل ویرولانس فاکتورها، عوامل چسبندگی، ترکیبات ارتباطی، توکسین‌ها، فاکتورهای تنظیم‌کنندگی ایمنی، فاکتورهای هضم مواد غذایی، آنزیم‌ها و... می‌باشند(14). نشان داده‌شده‌است که این وزیکول‌ها فیزیولوژی سلول‌های مجاور گیرنده را به شیوه‌های مختلف از طریق القای سیگنالینگ درون سلولی، آنزیم‌ها و یا حتی مواد ژنتیکی تحت تاثیر قرار می‌دهند(15). وزیکول‌های خارج سلولی توسط یوکاریوت‌ها، پروکاریوت‌ها- در باکتری‌های گرم منفی وزیکول‌های غشاء خارجی (Outer membrane vesicles :OMVs) و در باکتری‌های گرم مثبت وزیکول‌های غشایی (Membrane vesicles :MV)- و حتی آرکی‌ها ایجاد می‌شوند(16،8). وزیکول‌های خارج سلولی در ابتدا به عنوان یک محصول جانبی از باکتری‌ها متصور می‌شدند که اهمیت خاصی در میکروبیولوژی نداشتند اما بعدها مشخص شد که این عوامل از باکتری‌های فعال آزاد می‌شوند و کاربردهای گسترده‌ای دارند(17). باکتری‌ها برای بهبود رشد و بقای خود وزیکول‌های خارج سلولی حاوی پروتئین‌های فعال بیولوژیکی که فرآیندهای زیستی را انجام می‌دهند، تولید می‌کنند. برخلاف دیگر سیستم‌های ترشحی وزیکول‌های خارج سلولی باکتری را قادر می‌سازند، متابولیت‌ها را به صورت غیر محلول نیز به خارج از باکتری آزاد کند(18). در واقع می‌توان این وزیکول‌ها را به‌عنوان یک سیستم ترشحی غیرکلاسیک در نظر گرفت. وجود وزیکول‌های خارج سلولی به خاطر نقش‌های متنوع احتمالا یکی از عوامل تکامل باکتری‌ها می‌باشند(17). تعامل میکروب با محیط زیست خود، نقش در فیزیولوژی میکروبی و پاتوژنز، تحویل آنزیم‌ها، مواد سمی، سیگنال‌های ارتباطی و ارائه آنتی‌ژن‌های شناخته‌شده به سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، دفاع در برابر سایر میکروب‌ها یا مقاومت در برابر سیستم ایمنی بدن میزبان، نقش در تغذیه و بقا و حتی انتقال برخی از ژن‌ها، تشکیل بیوفیلم باکتریایی و... از قابلیت‌هایی است که وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند داشته باشند(19،18،16). استفاده در فاژتراپی، واکسیناسیون، تشخیص بیماری‌ها و تحویل ترکیبات ضدمیکروبی و تقویت‌کننده سلامتی نیز از قابلیت‌هایی است که وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند داشته باشند(20). بیوژنز و انتقال وزیکول‌های خارج سلولی به خوبی شناخته نشده‌اند با این حال اطلاعات مفیدی درباره آن‌ها وجود دارد. بیش از پنج دهه مطالعه در مورد وزیکول‌های خارج سلولی بر باکتری‌های گرم منفی متمرکز بود و اخیراً باکتری‌های گرم مثبت نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. ایجاد انحنا در غشا یک فرآیند با ارزش برای سلول است. هنگامی که بخش کوچکی از غشا در سلول یا پوشش اندامک برجسته و رها می‌شود وزیکول شکل می‌گیرد. این فرآیند نیاز به انرژی آزاد (ΔG) دارد و بنابراین یک فرآیند غیرخودبه‌خودی در نظر گرفته می‌شود(21). بر اساس یکی از مدل‌های پیشنهادی بیوژنز وزیکول‌های خارج سلولی در باکتری‌های گرم منفی یک مولکول سیگنالی به نام PQS (2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone) در این فرآیند نقش دارد. این مولکول با اتصال به لیپوپلی‌ساکارید باعث ایجاد تقعر و بیوژنز وزیکول‌های خارج سلولی می‌شود(22). در باکتری‌های گرم مثبت نیز علی‌رغم فقدان غشای خارجی وزیکول‌های خارج سلولی مشابهی تولید می‌شود(23). در باکتری‌های گرم مثبت احتمالاً افزایش تولید آنزیم‌های ترشحی و یا

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

متصل به غشاء منجر به افزایش فرآیندهای غشایی و تولید پروتئین‌های غشایی در قسمتی از غشاء و در نتیجه ایجاد سطح غشای اضافی و تشکیل وزیکول می‌شود(24). از آن‌جایی که ممکن است انواع مختلفی از وزیکول‌های خارج سلولی وجود داشته باشد، بیوژنز آن‌ها را بر اساس ترکیب و ساختار، تنظیم داده‌های ژنتیکی و همچنین تجزیه و تحلیل سیستم‌های بیولوژیکی مشابه بررسی می‌کنند. مکانیسم دقیق تولید این وزیکول‌ها همچنان مورد بحث است. این فرایند احتمالا انرژی‌خواه است. برخی از عوامل مؤثر در تولید وزیکول‌های خارج سلولی شامل: فقر آهن (به‌طور کلی فقر غذایی)(25)، استرس اکسیداتیو، استرس دما، وجود عوامل شیمیایی القاکننده‌ی وزیکولاسیون (مانند عوامل یونی شلاته کننده (EDTA)، حلال‌های آلی و پپتیدهای ضد میکروبی) و در نهایت دستکاری ژنتیکی است. همچنین در فاز نمایی رشد باکتری تولید وزیکول‌های خارج سلولی بیش‌تر است(26،27). امروزه مشخص شده است که وزیکول‌های خارج سلولی تولید شده توسط باکتری‌های روده نقش مهمی در ارتباط میکروبیوتا و میزبان دارند. ترکیبی از ادهزین‌ها، سولفاتازها و پروتئازها، وزیکول‌های خارج سلولی را قادر می‌سازند تا با ایجاد مسیرهای مختلف از جمله میکروپینوسیتوز، رفت‌های لیپیدی و اندوسیتوز وابسته به کلاترین با سلول‌های اپی تلیال میزبان ارتباط برقرار کند. امروزه مشخص شده است که وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از میکروبیوتا تأثیر مثبتی بر ایمنی و مسیرهای سیگنالینگ در مخاط روده دارند(28). علاوه بر این وزیکول‌های خارج سلولی حاوی مولکول‌های miRNA، mRNA، DNA و دیگر RNAsهای غیر کدکننده، گیرنده‌ها، فاکتورهای رونویسی، آنزیم ها و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و لیپیدها هستند که می‌توانند عملکرد سلول گیرنده را تنظیم کنند(29).

فرضیه روده نشتی(Leaky-gut) و وزیکول‌های خارج سلولی

سندرم روده نشتی فرضیه ای است که بر اساس آن افزایش نفوذپذیری روده باعث التهاب مزمن در بدن می‌شود و منجر به طیف وسیعی از بیماری‌ها می‌شود که با میکروبیوتای روده در ارتباط مستقیم است(30). سد روده‌ای سالم اپی تلیال روده میزبان را در برابر حمله میکروارگانیسم‌ها و سموم محافظت می‌کند. از طرف دیگر این سد باید با عملکرد مناسب، مایعات و مواد مغذی اساسی را جذب کند. نفوذپذیری روده از ویژگی‌های عملکرد سد روده است و به‌عنوان یک موضوع مطالعاتی مهم برای سلامتی و بیماری شناخته می‌شود و ارتباط سندرم روده نشتی با بیماری‌های مزمن، بیماری‌های التهابی روده، چاقی و بیماری‌های متابولیک شناخته شده است(31). مطالعات اخیر اثر فرضیه روده نشتی بر محور مغز و روده را نیز نشان می‌دهد. با در نظر گرفتن نقش وزیکول‌های خارج سلولی در هموستاز ایمنی و در واکنش‌های التهابی حاد، این امر به اهمیت باکتری‌ها و انتقال محصولات باکتریایی در پاسخ التهابی اشاره دارد(11).

وزیکول‌های خارج سلولی در میکروبیوتای روده

به منظور برقراری ارتباط با سلول‌های میزبان، باکتری‌های همزیست و بیماری‌زا مکانیسم‌های مختلفی را اجرا می‌کنند. تولید وزیکول‌های خارج سلولی یکی از روش‌هایی است که باکتری به‌وسیله آن برروی اهداف دور در میزبان اثر می‌گذارد.

وزیکول‌های خارج سلولی به عنوان رابط بین سلول‌ها شناخته می‌شوند زیرا انتقال دور ترکیبات فعال بین سلول‌ها را تسهیل می‌کنند. الگوی مولکولی وزیکول‌های مرتبط با میکروب (MAMPs) شامل لیپوپلی‌ساکارید (LPS)، پپتیدوگلیکان، لیپوپروتئین‌ها، دی‌اکسی‌نوکلئیک اسید (DNA) و ریبونوکلئیک اسید (RNA) وزیکول‌های خارج سلولی را قادر می‌سازند تا با کمک گیرنده‌های تشخیص الگو (PRR) با سلول‌های میزبان تعامل داشته و مسیرهای سیگنالینگ را فعال کند که منجر به تغییرات در بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

شود. وزیکول‌های خارج سلولی ترشح شده توسط باکتری‌ها نقش مهمی در مسیرهای سیگنالینگ مخاط روده از طریق TLRs و Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1 and 2(NOD1 and NOD2) دارند(28،11). وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند در DNA سلول‌های اپی‌تلیالی روده نیز ایجاد آسیب کنند(32). MicroRNA (miRNA) ها به‌عنوان واسطه‌های خاص، در ایجاد پاسخ التهابی و برخی فعالیت‌های اصلی سلول و سیستم ایمنی ، شامل تمایز، گسترش، انتقال سیگنال و آپوپتوز نقش دارند. تا کنون اهمیت تعامل بین miRNA ها و میکروبیوتای روده در چندین مسیر مختلف بررسی شده است. نوعی از miRNAهای خارج سلولی (extracellular RNA(exRNA است. اعتقاد بر این است exRNA تا حد زیادی در وزیکول‌های خارجی سلولی محصور شده یا به پروتئین‌های سلولی و لیپیدها پیوند محکمی دارند. محتوای این وزیکول‌های خارج سلولی شامل small RNAs (sRNA) و miRNA-sized sRNAs (msRNA) است. این ساختارها به دلیل عملکردهای تنظیم‌کننده ژن مورد توجه قرار گرفته اند. به عنوان مثال، msRNA های موجود در وزیکول‌های خارج سلولی به عنوان نشانگرهای زیستی برای بدخیمی و بیماری‌های مختلف شناخته شده اند. msRNA می‌تواند با وزیکول‌های خارج سلولی از باکتری به سلول‌های دیگر منتقل شود(28،33).

اعضای جنس *Bacteroides* منحصراً کربوهیدرات و هیدرولازهای پروتئینی را در وزیکول‌های خارج سلولی بسته‌بندی و به هموستاز میکروبیوتا کمک می‌کنند(7،6). وزیکول‌های خارج سلولی *Bacteroides thetaiotaomicron (B.thetaiotaomicron)* ممکن است از آنزیم‌ها در برابر تخریب پروتئازهای دستگاه گوارش محافظت کرده و سیگنالینگ کلسیم داخل سلولی را تقویت کنند. از سویی وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از *B.thetaiotaomicron* ماکروفاژهای روده را به روشی وابسته به سولفاتاز تعدیل می‌کنند(35،34) وزیکول‌های خارج سلولی *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) حاوی پلی‌ساکارید کپسولی A (PSA) سیستم ایمنی و تحمل باکتری‌های همزیست در روده را تعدیل می‌کنند(35). پلی‌ساکارید موجود در وزیکول‌های خارج سلولی *B. fragilis* با اثر بر روی سلول‌های دندرتیک باعث تولید سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 از سلول‌های T4 و سرکوب سیستم ایمنی در روده می‌شود(36). وزیکول‌های خارج سلولی *Bacteroides vulgaris (B. vulgaris)* یکی دیگر از اعضای این جنس نیز در خاموش کردن پاسخ‌های ایمنی در بیماری‌های االتهابی روده نقش دارد(37).

مطالعاتی که بر روی وزیکول‌های خارج سلولی ترشح شده توسط میکروبوتای روده و ارتباط آن با حفظ هموستاز سلولی انجام شده است نشان می‌دهد، وزیکول‌های خارج سلولی *Akkermansia muciniphila (A.muciniphila)* نیز باعث ایجاد اثرات ضد التهابی می‌شوند(39،38). وزیکول‌های خارج سلولی *A. muciniphila* باعث تنظیم ترشح سایتوکاین پیش التهابی IL-6 می‌شوند(39).

همچنین نشان داده شده است که وزیکول‌های خارج سلولی *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* که باکتری‌های رایج در روده هستند، به طور قابل توجهی فعالیت TLRs را تغییر می‌دهند، به‌طوری‌که وزیکول‌های خارج سلولی این باکتری‌های اسید لاکتیک باعث تجمع باکتری‌ها می‌شوند، در حالی که همزمان به فاگوسیتوز آن‌ها کمک می‌کنند. مکانیزمی که با تسهیل پاکسازی باکتری‌ها در پاسخ‌های دفاعی میزبان نقش دارند. از آن‌جا که EV را می‌توان در هر یک از بافت‌ها یا مایعات بدنی یافت، اطلاعات راجع به وزیکول‌های خارج سلولی به درک بهتری از پاسخ‌های میکروب میزبان در هموستاز روده و مکانیسم عملکرد پروبیوتیک‌ها کمک می‌کند(40).

Escherichia coli (E. coli) از فراوان‌ترین باکتری‌های دستگاه گوارش است. وزیکول‌های خارج

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

سلولی تولید شده توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش با انواع مولکول‌های زیستی، اسیدهای نوکلئیک، آنزیم‌ها، سموم و متابولیت‌ها در لومن روده پخش می‌شوند. *E. coli C25* باکتری فلور طبیعی روده، یک اثر ضد التهابی وابسته به TLR بر روی سلول‌های اپیتلیال میزبان ایجاد می‌کند(41). پروتئین TcpC در وزیکول‌های خارج سلولی *باکتری E. coli ECOR63* مشاهده شده است. این وزیکول‌های خارج سلولی بر روی اتصالات محکم ZO-1 و Claudin-14 و تنظیم Claudin-2 اثر می‌گذارند(42،29). وزیکول‌های خارج سلولی *E. coli ECOR12* نیز با خاموش کردن بیان NOD-1 و در نتیجه پاسخ‌های NF-kB موجب مهار بیان IL-6 و IL-8 و در نهایت مهار التهاب در روده می‌شوند(43).

درباکتری‌های *Bifidobacterium longum(L. longum)*، *Lactobacillus rhamnosus (L. rhamnosus)*، *Lactobacillus casei (L. casei)* و *Lactobacillus plantarum (L. plantarum)* نشان داده شد است که وزیکول‌های خارج سلولی تولید شده، حامل مولکول‌های موثری است که به نقش پروبیوتیکی باکتری‌های تولید کننده ارتباط دارند(20). وزیکول‌های خارج سلولی *L. rhamnosus* خالص دارای اثر سیتوتوکسیک قابل توجهی بر سلول‌های سرطانی کبد است(44). وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از *L. casei* پروتئین‌هایی دارند که در سلول‌های اپی تلیال روده میزبان اثرات محافظتی، ضد آپوپتوز ارائه می‌دهند(45). وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از *L. plantarum* محافظت از میزبان در برابر باکتری‌های بیماری‌زا را فراهم می‌کند(46). گاهی این تأثیرات را می‌توان فقط در وزیکول‌های خارج سلولی مشاهده کرد اما در با سلول‌های کامل باکتریایی مشاهده نمی‌شوند که احتمالاً به دلیل توانایی وزیکول‌های خارج سلولی در عبور از سد اپی تلیال روده و مهاجرت به دیگر اندام و تعامل با سیستم ایمنی میزبان است. که اهمیت وزیکول‌های خارج سلولی را بیش‌تر برجسته می‌کند(20).

وزیکول‌های خارج سلولی در بیماری‌های عفونی

همان‌طور که گفته شد وزیکول‌های خارج سلولی در پاتوژنز و بیماری‌زایی باکتری نقش دارند. در طول دوره تکامل باکتری‌های بیماری‌زا وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند باکتری را در برابر سیستم ایمنی میزبان محافظت کنند و تعدیل پاسخ ایمنی و بقا در محیط پر تنش در داخل میزبان را قادر می‌سازند. وزیکول‌های خارج سلولی از طریق تعامل بین میکروب و میزبان، رقابت با سایر میکروارگانیسم‌های همزیست، منحرف کردن سیستم ایمنی میزبان و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌هاست که به باکتری اجازه فعالیت در بدن میزبان را می‌دهند. به نظر در گونه‌های غیربیماری‌زا نیز تولید وزیکول‌های خارج سلولی ممکن است آسیب‌های شیمیایی و بیولوژیکی و محیطی را منحرف کرده و در نتیجه به بقای میکروبی منجر شود(24).

برای مثال وزیکول‌های خارج سلولی برخی از باکتری‌های پاتوژن در دستگاه گوارش نظیر *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) و *Vibrio cholera* (*V. cholera*) با اثر برروی میکروبیوتای روده و سلول‌های اپی تلیال در شدت بیماری‌زایی و ایجاد التهاب مزمن نقش ایفا می‌کنند(41،29). وزیکول‌های خارج سلولی *H. pylori* در تشکیل بیوفیلم و همچنین ایجاد پاسخ‌های ایمنی و تولید IL-8 و در نتیجه ایجاد ورم معده و زخم معده توسط این باکتری نقش دارند(48،47). این وزیکول‌ها در *V. cholera* عامل انتقال هماگلوتینین پروتئاز و کلرا توکسین (سم وبا) و همچنین القای فاکتورهای التهابی است(50،49).

نقش وزیکول‌های خارج سلولی *enterohemorrhagic Escherichia coli(EHEC) O157* نیز برای تحریک تولید IL-8 از طریق مسیر سیگنالینگ TLR5 و سیگنالینگ وابسته به لیپوپلی‌ساکارید از طریق کمپلکس (Myeloid Differentiation factor 2) TLR4/MD-2 که منجر به فعال‌سازی NF-κB می‌شود و همچنین رساندن همولیزین به سلول‌های اندوتلیال

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

ریزعروقی و میتوکندری که منجر به آپوپتوز می‌شود، مشخص شده است(51،29).

مطالعاتی بر روی وزیکول‌های خارج سلولی *Clostridium difficile* نیز انجام شده است که تحریک بیان ژن‌های سیتوکاین‌های التهابی IL-6, IL-1β و IL-8 و سایتوتوکسیتی را در سلول‌های Caco-2 مدل اپیتلیال روده نشان می‌دهد(52).

وزیکول‌های خارج سلولی باکتری *Campylobacter jejuni (C. jejuni)* که در بسیاری از بافت‌ها مانند لامینا پروپریا شناسایی شده است، نقش مهمی در پاتوژنز باکتری دارد. گزارش شده است که این وزیکول‌های *C. Jejuni* عوامل اتصال سلول به سلول مانند E-cadherin و occluding را از بین می‌برد. تسهیل حمله عوامل بیماری‌زا به سلول‌های اپی‌تلیال روده از طریق فعالیت پروتئازهای HtrA و Cj1365c موجود در آن‌ها صورت می‌گیرد(53).

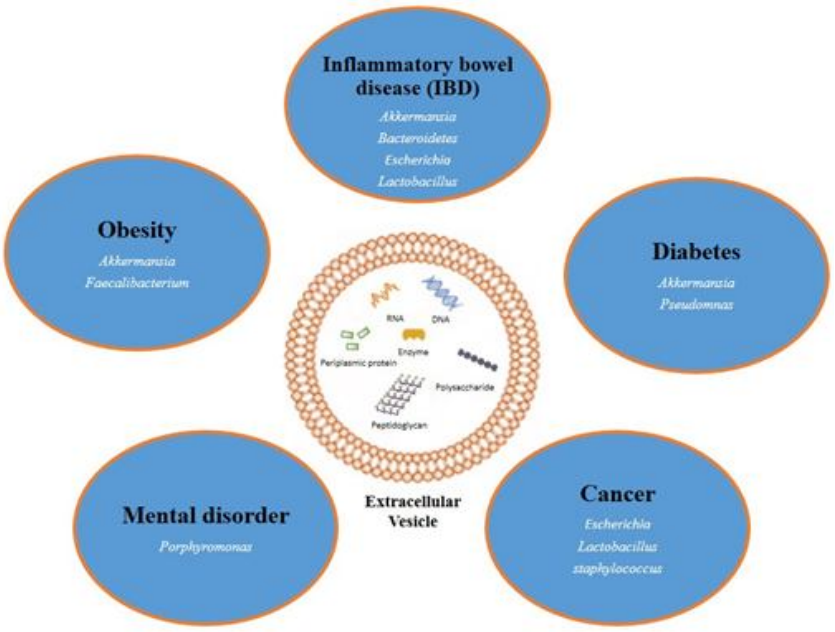
همچنین وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از باکتری‌های *Actinobacillus actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans)* و *Bacteriodes gingivalis (B. gingivalis)* و *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* مثال دیگری از این عوامل است که در نهایت عفونت‌های دندانی می‌تواند منجر به آترواسکلروزیز شوند(12).

وزیکول‌های خارج سلولی در بیماری‌های غیر واگیر

مطالعات گسترده‌ای در مورد نقش وزیکول‌های خارج سلولی در بیماری‌های مختلف انجام شده است که در این‌جا به برخی از آن‌ها اشاره می‌کنیم (تصویر شماره 1).

چاقی

در یک مطالعه بر روی مدل حیوانی نشان داده شده است که وزیکول‌های خارج سلولی *A. muciniphila* در هموستاز چربی و التهاب و در نهایت کنترل چاقی نقش معناداری دارد. با وجود فعل و انفعالات مولکولی بین میکروبیوتای روده و تعادل انرژی میزبان مطالعات



تصویر شماره 1: وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از میکروبیوتای دستگاه گوارش و بیماری‌های غیرواگیر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

بالینی نشان می‌دهند که تعدیل میکروبیوتای دستگاه گوارش با پروبیوتیک‌ها می‌تواند باعث بهبود پاتوفیزیولوژی چاقی شود. باتوجه به نقش *A. muciniphila* در درمان چاقی و براساس فرضیه روده نشتی، وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از *A. muciniphila* می‌توانند به عنوان هدف مناسبی در استراتژی‌های درمانی جدید برای چاقی در نظر گرفته شوند(54). همچنین با مطالعه بر روی وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از *Faecalibacterium prausnitzii (F. prausnitzii)* مشخص شده است، که این وزیکول‌ها نفوذپذیری سد روده را از طریق اتصالات محکم (TJs ZO1 و OCLN) و همچنین ژن‌های مرتبط با آن در مدل سلولی افزایش می دهند. بر اساس فرضیه نشت روده، پیشنهاد شده است که EVs مشتق از *F. prausnitzii* به‌عنوان یک متابولیت جدید برای درمان بیماری‌های مرتبط با دیس بیوزیس از جمله چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن در نظر گرفته شوند(55).

دیابت

اخیراً بیان شده است که وزیکول‌های خارج سلولی ناشی از *A.muciniphila* در پلاسمای بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 در مقایسه با گروه شاهد سالم کم‌تر است، که بر این اساس احتمال دارد ارتباطی بین دیابت نوع 2 و اختلال در تعامل میکروبیوتای میزبان روده از طریق وزیکول‌های خارج سلولی وجود داشته باشد(56). مصرف وزیکول‌های خارج سلولی ناشی از *A.muciniphila* در موش‌های دیابتی ناشی از رژیم غذایی پرچرب عملکرد اتصالات محکم را افزایش، وزن بدن را کاهش و تحمل گلوکز را در بهبود می‌دهد(57).

مطالعه‌ای بر روی وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از میکروبیوتای روده در پاتوژنز بیماری دیابت نوع2 نشان داد وزیکول‌های خارج سلولی *Pseudomonas panacis* از باکتری‌های موجود در میکروبیوتا در روده موش‌های با رژیم پرچرب در مقایسه با موش‌های عادی بیش‌تر است و این وزیکول‌ها مسیر سیگنالینگ انسولین را در عضله اسکلتی و بافت چربی مسدود می‌کند و باعث القای فنوتیپ‌های معمول دیابت، مانند عدم تحمل گلوکز پس از تجویز گلوکز یا تزریق سیستمیک انسولین می‌شود. در حالی که وزیکول‌های خارج سلولی *Pseudomonas cedrina* اثر معکوس دارند(58).

سرطان

در مطالعه رویکرد نقش میکروبیوتای روده در سرطان، نقش وزیکول‌های خارج سلولی باکتری‌ها بر روی عملکرد ارگان‌های مختلف بدن و سیستم ایمنی را یکی از راه‌های فعال‌سازی سیگنالینگ انتروانـدوکراین در سرطان دانسته‌اند(59).

دیس بیوزیس میکروبی عامل مهمی در سرطان‌زایی و پیشرفت تومور برای تعدادی از بدخیمی‌های مرتبط با دستگاه گوارش، از جمله سرطان معده، روده بزرگ، کبد و لوزالمعده است و حتی امکان دارد بر پاسخ به شیمی درمانی و ایمنی درمانی تأثیر بگذارد و احتمال دارد این ارتباط از طریق متابولیت‌هایی نظیر وزیکول‌های خارج سلولی باشد(60). از سویی پتانسیل وزیکول‌های خارج سلولی باکتری‌های گرم منفی به عنوان عوامل درمانی برای درمان سرطان از طریق ایمونوتراپی با القای پاسخ‌های ایمنی ضدتومور طولانی مدت، بدون عوارض جانبی قابل توجه، مشخص شده است. این امر از طریق تجمع در سلول‌های توموری و القای تولید سایتوکاین‌های ضد تومور نظیر اینترفرون گاما صورت می‌گیرد. که با تزریق سیستمیک وزیکول‌های خارج سلولی E. Coli در بافت توموری موش اثبات شده است(61). همچنین اثرات ضد توموری مشابهی برای وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از باکتری‌های گرم مثبت Lactobacillus acidophilus و Staphylococcus aureus مشاهده شده است(60). علاوه بر این وزیکول‌های خارج سلولی مهندسی شده باکتری E. coli در تحویل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

small interfering RNA (siRNA) بـه بافـت تومـور و سرکوب آن نقش دارند(62).

اختلالات ذهنی

مطالعات نشان می‌دهد الگوهای مولکولی مرتبط بـا پاتوژن (PAMP)، مانند LPS، توسط گیرنده‌های خاص ماننـد TLRs در غشـای سـلول و Nod-like receptors (NLRs) در سیتوپلاســم ماکروفاژهــا و ســلول‌هــای دنـدرتیک شـناخته مـی‌شـوند. فعـال شـدن سـیگنالینگ NF-κB باعث تولید سایتوکاین‌های‌التهابی ماننـد IL-1 و TNF-α و مشتقات اسـید آراشـیدونیک می‌شـود کـه در پاتوژنز اختلالات افسردگی نقش دارنـد. وزیکـول‌هـای خارج سلولی طبق فرضیه روده نشتی ممکن است با گذر از اپی‌تلیال روده وارد گردش خون شده و سپس از سـد خونی مغـزی عبـور کـرده و وارد مغـز شـوند؛ در آن‌جـا می‌توانند پاسخ التهابی توضیح داده شـده در بـالا را القـا کنند. وزیکول‌های خارج سلولی خود مـی‌تواننـد باعـث افـزایش نفوذپـذیری سـد خـونی مغـزی شـوند(11). در مطالعه بر روی وزیکول‌های خارج سلولی استخراج شده از نمونـه مـدفوع افـراد مبـتلا بـه آلزایمـر و افـراد سـالم، ترکیبـات متفـاوتی مشـاهده شـده اسـت کـه مـی‌توانـد مارکری برای تشخیص این بیمـاری باشـد(63). همچنـین شــواهدی از نقــش وزیکــول‌هــای خــارج ســلولی *Porphyromonas gingivalis* عامل عفونت دنـدانی در بروز آلزایمر مشاهده شده است(64).

بیماری التهابی روده(IBD)

مطالعات بیان کـرده انـد کـه وزیکـول‌هـای خـارج سلولی میکروبیوتا در پاتوژنز و پیشرفت بیمـاری التهـابی روده نقش دارنـد. بـه عنـوان مثـال نقـش وزیکـول‌هـای خارج سلولی تولید شده توسـط *E. coli* چسـبنده و مهـاجم به اثبات رسیده است(65). ایـن وزیکـول‌هـا همچنـین بـه عنوان نشانگرهای زیستی و اهداف درمانی حائز اهمیـت هستند. وزیکول‌های خارج سلولی باکتری‌های *E.coli C25*، *E. coli Nissle 1917(ECN)*، *B. thetaiotaomicron* و *A. muciniphila* که در این مطالعه درباره آن‌ها توضیح داده شده از جمله این باکتری‌ها هستند(29).

در بررســی ارتبـاط بـین بیمـاری التهـابی روده و وزیکول‌هـای خـارج سـلولی میکروبیوتـا مشـاهده شـده است که وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شـده از بـاکتری TM7 به طور قابل تـوجهی در مـدفوع مـوش‌هـای IBD افزایش یافته است، در حالی‌که وزیکول‌های خارج سـلولی حاصل از باکتری‌های بی‌هوازی مطلق *A. muciniphila* و *Bacteroides acidifaciens (B.* acidifaciens) کـاهش یافته‌اند، که به نظر می‌رسد باکتری‌های بی‌هوازی مطلـق نقش مهمی در هموستاز روده و IBD دارند(66).

همچنین در مطالعه‌ای تجویز وزیکـول‌هـای خـارج سـلولی A. muciniphila باعـث کـاهش بـروز و درمـان بیماری التهابی روده در مـوش‌هـا شـد(39). درمـورد اثـر سایر گونه‌های Bacteroides در IBD نیز در این مطالعـه به تفصـیل توضـیحاتی ارائـه شـده اسـت. در اسـتفاده از وزیکول‌های خـارج سـلولی پروبیوتیـک‌هـا بـرای مثـال *Lactobacillus* ها نیز اثر درمانی بـر IBD را نشـان داده است. در حضور این وزیکول‌های خارج سلولی کـاهش سایتوکاین التهابی IL-8 در مدل سلولی Caco-2 و بهبود علائم در موش‌های مبتلا به بیمـاری IBD مشـاهده شـده است(67). همچنین نقش وزیکول‌های خارج سـلولی برخـی از این باکتری‌ها نظیر *EcN* و *B. fragilis* در کارآمـدی اتوفاژی میزبان و بیماری‌های التهـابی روده مطالعـه شـده است(68).

وزیکول‌های خارج سلولی پروبیوتیک ها

مطالعات زیادی برروی بر روی وزیکول‌های خارج سلولی پروبیوتیک‌ها در مدل‌های حیوانی و سلولی انجام شده است که عملکرد مفید پروبیوتیک‌ها را نشان مـی‌دهـد. این وزیکول‌ها در دستگاه گوارش می‌توانند بـا عبـور از مخاط روده و مهاجرت به سایر بافت‌ها و یا تنظیم سیستم ایمنی اثرگذار باشند(8). امـروزه بـاکتری‌هـای جدیـدی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

همچون *Bacteroides*، *Clostridium*، *Faecalibacterium* و *Akkermansia* به عنوان پروبیوتیک‌های نسل بعد شناخته می‌شوند(69) و میکروبیوتای روده هدف مطالعاتی برای این گروه از پروبیوتیک‌هاست(7) و مطالعات بر روی این باکتری‌ها و متابولیت‌های آن‌ها به خصوص وزیکول‌های خارج سلولی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

وزیکول‌های خارج سلولی (EcN)*E.coli Nissle 1917* به‌عنوان یک پروبیوتیک تایید شده، با کاهش بیان فاکتورهای التهابی TNF-α ,IL-1 و IL-17 و همچنین آنزیم التهابی سیکلواکسیژناز (COX-2) و افزایش بیان اکسید نیتریک سنتاز القایی (iNOS) در بیماری کولیت و بهبود عملکرد سد اپی تلیال روده با تنظیم اثر IL-12، β IL-1 و TGF-β بر اتصالات محکم عمل می‌کنند(71،70،42). آن‌ها توانایی اثر بر روی اتصالات محکم ZO-1 و Claudin-14 و تنظیم Claudin-2 را دارند و در نتیجه به بهبود عملکرد و تقویت سد اپی‌تلیال کمک می‌کنند(42). وزیکول‌های *EcN* همچنین با خاموش کردن بیان NOD-1 و در نتیجه پاسخ‌های NF-kB موجب مهار بیان IL-6 و IL-8 و در نهایت مهار التهاب در روده می‌شوند(43).

در گروه *Bacteroides*های مطرح شده به عنوان پروبیوتیک، *B. fragilis* به عنوان یک کاندیدای پروبیوتیک مطرح است. وزیکول‌های خارج سلولی *B. fragilis* از طریق تحریک سلول‌های دندرتیک سیستم ایمنی و همچنین تنظیم ژن‌های اتوفاژی در بیماری‌های التهابی روده نظیر کولیت نقش دارند و همچنین بر روی مدل سلولی Caco-2 تحریک و مهار سایتوکاین‌های ضد التهابی و پیش التهابی را نشان داده است(73،72،36). در *Bacteroides vulgatus* نیز وزیکول‌های خارج سلولی در سلول‌های دندرتیک روده بزرگ که از مغز استخوان منشا گرفته اند باعث تعدیل پاسخ ایمنی می‌شود(37) که قبلاً نیز به آن اشاره شده است. همانطور که قبلاً هم اشاره شد، وزیکول‌های خارج سلولی *A. muciniphila* به عنوان یک باکتری کاندیدای پروبیوتیک باعث تعدیل فاکتورهای التهابی و تقویت سد اپی تلیال روده می‌شوند(39، 57).

وزیکول‌های خارج سلولی *Lactobacillus kefir*، *Lactobacillus kefiranofaceins* و *Lactobacillus kefirgranum* باعث کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی در مدل حیوانی بیماری التهابی روده inflammatory bowel disease(IBD) می‌شوند(67). *Lactobacillus rhamnosus* به عنوان یک باکتری همزیست و پروبیوتیک‌های *Lactobacillus salivarius* و *Lactobacillus* sakei دیگر باکتری‌هایی هستند که اثر وزیکول‌های خارج سلولی آن‌ها بر سیستم ایمنی مطالعه شده است(75،74).

در نتیجه مطالعات بر روی وزیکول‌های خارج سلولی *Bifidobacterium* های پروبیوتیک، *B. longum* باعث سرکوب علایم گوارشی حساسیت به غذا می‌شود و این وزیکول‌های ناشی از *Bifidobacterium bifidum* باعث تعدیل پاسخ‌های ایمنی از طریق سلول‌های دندرتیک در سلول‌های T جدا شده از سلول‌های تک‌هسته ای خون محیطی می‌شود(8،76،77).

Christensenella minuta، *Prevotellacopri*، *Parabacteroides goldsteinii* و *Faecalibacterium prausnitzii* دیگر باکتری‌های موثر در چاقی و مقاومت انسولینی هستند. همچنین اثرات ضد التهابی و ضدسرطانی *Bacteroides fragilis* که این باکتری‌ها را کاندیدای پروبیوتیک‌های نسل بعد می‌کند(78)، که می‌توانند مبنای پیشنهادی مطالعات بعدی بر روی وزیکول‌های خارج سلولی باشد.

مطالعات نشان داده است که وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از میکروبیوتای دستگاه گوارش و پروبیوتیک‌ها می‌توانند نقش موثری در سلامت داشته باشند و ارتباط آن‌ها با بسیاری از بیماری‌های عفونی، متابولیک و سیستمیک نظیر چاقی، دیابت، سرطان‌ها، اختلالات افسردگی و بیماری‌های التهابی روده مشخص شده است. اگرچه تحقیقات بر روی میکروبیوتا به عنوان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

یک هدف درمانی به‌طور روزافزونی در حال انجام است اما باتوجه به ویژگی‌های منحصر به فردی که وزیکول‌های خارج سلولی از خود نشان داده‌اند و با توجه به بی‌خطر بودن آن‌ها نسبت به باکتری‌های زنده، تحقیقات بر روی آن‌ها می‌تواند رویکردهای پیشگیرانه، تشخیصی و درمانی جدیدی ارائه دهد. همچنین یافته‌های جدید در مورد وزیکول‌های خارج سلولی با آشکار کردن قابلیت‌های باکتری‌های موجود در میکروبیوتای دستگاه گوارش برای مثال انتقال متابولیت‌های کلیدی نظیر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و تری‌متیل آمین اکساید یا نقش در اتوفاژی میزبان، این وزیکول‌ها، می‌توانند قدمی رو به جلو در راستای انتخاب این باکتری‌ها به عنوان پروبیوتیک‌های نسل جدید باشد.

References

1. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. Endocrine 2018; 61(3): 357-371.
2. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity ,and metabolic disease. Genome Med 2016; 8(1): 1-12.
3. Ejtahed HS, Tito RY, Siadat SD, Hasani Ranjbar S, Hoseini Tavassol Z, Rymenans L, et al. Metformin induces weight loss associated with gut microbiota alteration in non-diabetic obese women: a randomized double-blind clinical trial. Eur J Endocrinol 2019; 180(3): 165-176.
4. Ejtahed HS, Hoseini Tavassol Z, Khatami S, Zangeneh M, Behrouzi A, Badi SA, et al. Main gut bacterial composition differs between patients with type 1 and type 2 diabetes and non-diabetic adults. J Diabet Metab Disord 2020; 19(1): 1-7.
5. Woting A, Blaut M. The intestinal microbiota in metabolic disease. Nutrients 2016; 8(4): 202.
6. Clavel T, Desmarchelier C, Haller D, Gérard P, Rohn S, Lepage P, et al. Intestinal microbiota in metabolic diseases: from bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance. Gut Microbes 2014; 5(4): 544-551.
7. Satokari R. Modulation of gut microbiota for health by current and next-generation probiotics. Nutrients 2019; 11(8): 1921.
8. Molina-Tijeras JA, Gálvez J, Rodríguez-Cabezas ME. The immunomodulatory properties of extracellular vesicles derived from probiotics: a novel approach for the management of gastrointestinal diseases. Nutrients 2019; 11(5): 1038.
9. Zendeboodi F, Khorshidian N, Mortazavian AM, da Cruz AG. Probiotic: Conceptualization from a new approach. Curr Opin Food Sci 2020.
10. Huang-Doran I, Zhang CY, Vidal-Puig A. Extracellular vesicles: novel mediators of cell communication in metabolic disease. Trends Endocrinol Metab 2017; 28(1): 3-18.
11. Muraca M, Putignani L, Fierabracci A, Teti A, Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? Discov Med 2015; 19(106): 343-348.
12. Anderson HC, Mulhall D, Garimella R. Role of extracellular membrane vesicles in the pathogenesis of various diseases, including cancer, renal diseases, atherosclerosis, and arthritis. Lab Invest 2010; 90(11): 1549-1557.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

13. Konoshenko MY, Lekchnov EA, Vlassov AV, Laktionov PP. Isolation of extracellular vesicles: general methodologies and latest trends. BioMed Res Int 2018; 2018.
14. Cecil JD, Sirisaengtaksin N, O'Brien-Simpson NM, Krachler AM. Outer membrane vesicle host cell interactions. Microbiol Spectr 2019; 7(1): 10.
15. Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. Nat Rev Immunol 2009; 9(8): 581-593.
16. Deatherage BL, Cookson BT. Membrane vesicle release in bacteria, eukaryotes, and archaea: a conserved yet underappreciated aspect of microbial life. Infect Immun 2012; 80(6): 1948-1957.
17. Lee EY, Choi DY, Kim DK, Kim JW, Park JO, Kim S, et al. Gram positive bacteria produce membrane vesicles: proteomics based characterization of Staphylococcus aureus derived membrane vesicles. Proteomics 2009; 9(24): 5425-5436.
18. Kulp A, Kuehn MJ. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. Annu Rev Microbiol 2010; 64: 163-184.
19. Kuehn MJ, Kesty NC. Bacterial outer membrane vesicles and the host–pathogen interaction. Genes Dev 2005; 19(22): 2645-2655.
20. Liu Y, Defourny KA, Smid EJ, Abee T. Gram-positive bacterial extracellular vesicles and their impact on health and disease. Front Microbiol 2018; 9: 1502.
21. Haurat MF, Elhenawy W, Feldman MF. Prokaryotic membrane vesicles: new insights on biogenesis and biological roles. Biol Chem 2015; 396(2): 95-109.
22. Schertzer JW, Whiteley M. A bilayer-couple model of bacterial outer membrane vesicle biogenesis. M Bio 2012; 3(2): e00297-11.
23. Jiang Y, Kong Q, Roland KL, Curtiss III R. Membrane vesicles of Clostridium perfringens type A strains induce innate and adaptive immunity. Int J Med Microbiol 2014; 304 (3-4): 431-443.
24. MacDonald IA, Kuehn MJ. Offense and defense: microbial membrane vesicles play both ways. Res Microbiol 2012; 163(9-10): 607-618.
25. Prados-Rosales R, Weinrick BC, Piqué DG, Jacobs WR, Casadevall A, Rodriguez GM. Role for Mycobacterium tuberculosis membrane vesicles in iron acquisition. J Bacterio 2014; 196(6): 1250-1256.
26. Kulkarni HM, Jagannadham MV. Biogenesis and multifaceted roles of outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria. Microbiology 2014; 160(10): 2109-2121.
27. Klimentová J, Stulík J. Methods of isolation and purification of outer membrane vesicles from gram-negative bacteria. Microbiol Res 2015; 170: 1-9.
28. Behrouzi A ,Mazaheri H, Falsafi S, Hoseini Tavassol Z, Moshiri A, Siadat SD. Intestinal effect of the probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 and its OMV. J Diabet Metab Disord 2020; 19(1): 597-604.
29. Chang X, Wang S-L, Zhao S-B, Shi Y-H, Pan P, Gu L, et al. Extracellular Vesicles with Possible Roles in Gut Intestinal Tract Homeostasis and IBD. Mediators Inflamm 2020; 2020.
30. Saggioro A. Leaky gut, microbiota, and cancer: an incoming hypothesis. J Clin Gastroenterol 2014; 48(suppl 1): S62-S66.
31. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, et al. Intestinal permeability–a new target for disease prevention and therapy. BMC gastroenterol 2014; 14(1): 189.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

32. Ling Z, Dayong C, Denggao Y, Yiting W, Liaoqiong F, Zhibiao W. Escherichia Coli Outer Membrane Vesicles Induced DNA Double-Strand Breaks in Intestinal Epithelial Caco-2 Cells. Med Sci Monit Basic Res 2019; 25: 45-52.
33. Behrouzi A, Ashrafian F, Mazaheri H, Lari A, Nouri M, Riazi Rad F, et al. The importance of interaction between MicroRNAs and gut microbiota in several pathways. Microb Pathog 2020; 144: 104200.
34. Carvalho AL, Fonseca S, Miquel-Clopés A, Cross K, Kok K-S, Wegmann U, et al. Bioengineering commensal bacteria-derived outer membrane vesicles for delivery of biologics to the gastrointestinal and respiratory tract. J Extracell Vesicles 2019; 8(1): 1632100.
35. MirJafari Tafti ZS, Moshiri A, Ettahad Marvasti F, Tarashi S, Sadati Khalili SF, Motahhary A, et al. The effect of saturated and unsaturated fatty acids on the production of outer membrane vesicles from Bacteroides fragilis and Bacteroides thetaiotaomicron. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2019; 12(2): 155-162.
36. Shen Y, Torchia MLG, Lawson GW, Karp CL, Ashwell JD, Mazmanian SK. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection. Cell Host Microbe 2012; 12(4): 509-520.
37. Maerz JK, Steimle A, Lange A, Bender A, Fehrenbacher B, Frick JS. Outer membrane vesicles blebbing contributes to B. vulgatus mpk-mediated immune response silencing. Gut Microbes 2018; 9(1): 1-12.
38. Zakharzhevskaya NB, Vanyushkina AA, Altukhov IA, Shavarda AL, Butenko IO, Rakitina DV, et al. Outer membrane vesicles secreted by pathogenic and nonpathogenic Bacteroides fragilis represent different metabolic activities. Sci Rep 2017; 7(1): 1-16.
39. Kang C-S, Ban M, Choi E-J, Moon H-G, Jeon J-S, Kim D-K, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially Akkermansia muciniphila, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. PloS one 2013; 8(10): e76520.
40. van Bergenhenegouwen J, Kraneveld AD, Rutten L, Kettelarij N, Garssen J, Vos AP. Extracellular vesicles modulate host-microbe responses by altering TLR2 activity and phagocytosis. PloS one 2014; 9(2): e89121.
41. Patten DA, Hussein E, Davies SP, Humphreys PN, Collett A. Commensal-derived OMVs elicit a mild proinflammatory response in intestinal epithelial cells. Microbiology 2017; 163(5): 702-711.
42. Alvarez C-S, Badia J, Bosch M, Giménez R, Baldomà L. Outer membrane vesicles and soluble factors released by probiotic Escherichia coli Nissle 1917 and commensal ECOR63 enhance barrier function by regulating expression of tight junction proteins in intestinal epithelial cells. Front Microbiol 2016; 7: 1981.
43. Cañas M-A, Fábrega M-J, Giménez R, Badia J, Baldomà L. Outer membrane vesicles from probiotic and commensal Escherichia coli activate NOD1-mediated immune responses in intestinal epithelial cells. Front Microbiol 2018; 9: 498.
44. Behzadi E, Hosseini HM, Fooladi AAI. The inhibitory impacts of Lactobacillus rhamnosus GG-derived extracellular vesicles on the growth of hepatic cancer cells. Microb Pathog 2017; 110: 1-6.
45. Domínguez Rubio AP, Martínez JH, Martínez Casillas DC, Coluccio Leskow F, Piuri M, Pérez OE. Lactobacillus casei BL23

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

produces microvesicles carrying proteins that have been associated with its probiotic effect. Front Microbiol 2017; 8: 1783.

46. Li M, Lee K, Hsu M, Nau G, Mylonakis E, Ramratnam B. Lactobacillus-derived extracellular vesicles enhance host immune responses against vancomycin-resistant enterococci. BMC microbiol 2017; 17(1): 66.
47. Yonezawa H, Osaki T, Woo T, Kurata S, Zaman C, Hojo F, et al. Analysis of outer membrane vesicle protein involved in biofilm formation of Helicobacter pylori. Anaerobe 2011; 17(6): 388-390.
48. Ismail S, Hampton MB, Keenan JI. Helicobacter pylori outer membrane vesicles modulate proliferation and interleukin-8 production by gastric epithelial cells. Infect Immun 2003; 71(10): 5670-5675.
49. Chatterjee D, Chaudhuri K. Association of cholera toxin with Vibrio cholerae outer membrane vesicles which are internalized by human intestinal epithelial cells. FEBS Lett 2011; 585(9): 1357-1362.
50. Mondal A, Tapader R, Chatterjee NS, Ghosh A, Sinha R, Koley H, et al. Cytotoxic and inflammatory responses induced by outer membrane vesicle-associated biologically active proteases from Vibrio cholerae. Infect Immun 2016; 84(5): 1478-1490.
51. Bielaszewska M, Marejková M, Bauwens A, Kunsmann-Prokscha L, Mellmann A, Karch H. Enterohemorrhagic Escherichia coli O157 outer membrane vesicles induce interleukin 8 production in human intestinal epithelial cells by signaling via Toll-like receptors TLR4 and TLR5 and activation of the nuclear factor NF-κB. Int J Med Microbiol 2018; 308(7): 882-889.
52. Nicholas A, Jeon H, Selasi GN, Na SH, Kwon HI, Kim YJ, et al. Clostridium difficile-derived membrane vesicles induce the expression of pro-inflammatory cytokine genes and cytotoxicity in colonic epithelial cells in vitro. Microb Pathog 2017; 107: 6-11.
53. Elmi A, Nasher F, Jagatia H, Gundogdu O, Bajaj Elliott M, Wren B, et al. Campylobacter jejuni outer membrane vesicle associated proteolytic activity promotes bacterial invasion by mediating cleavage of intestinal epithelial cell E cadherin and occludin. Cell Microbiol 2016; 18(4): 561-572.
54. Ashrafian F, Shahryari A, Behrouzi A, Moradi HR, Lari A, Hadifar S, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles as a mucosal delivery vector for amelioration of obesity in mice. Front Microbiol 2019; 10: 2155.
55. Moosavi SM, Sepahi AA, Mousavi SF, Vaziri F, Siadat SD. The effect of Faecalibacterium prausnitzii and its extracellular vesicles on the permeability of intestinal epithelial cells and expression of PPARs and ANGPTL4 in the Caco-2 cell culture model. J Diabetes Metab Disord 2020: 1-9.
56. Macia L, Nanan R, Hosseini-Beheshti E, Grau GE. Host-and Microbiota-Derived Extracellular Vesicles, Immune Function, and Disease Development. Int J Mol Sci 2019; 21(1): 107.
57. Chelakkot C, Choi Y, Kim D-K, Park HT, Ghim J, Kwon Y, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. Exp Mol Med 2018; 50(2): e450-e.
58. Choi Y, Kwon Y, Kim D-K, Jeon J, Jang SC, Wang T, et al. Gut microbe-derived extracellular vesicles induce insulin resistance, thereby impairing glucose

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

metabolism in skeletal muscle. Sci Rep 2015;5:15878

59. Peterson SN, Bradley LM, Ze'ev AR. The gut microbiome: An unexpected player in cancer immunity. Curr Opin Neurobiol 2020; 62: 48-52.
60. Chronopoulos A, Kalluri R. Emerging role of bacterial extracellular vesicles in cancer. Oncogene 2020; 39: 6951-6960.
61. Kim OY, Park HT, Dinh NTH, Choi SJ, Lee J, Kim JH, et al. Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon-γ-mediated antitumor response. Nat Comm 2017; 8(1): 626.
62. Gujrati V, Kim S, Kim S-H, Min JJ, Choy HE, Kim SC, et al. Bioengineered bacterial outer membrane vesicles as cell-specific drug-delivery vehicles for cancer therapy. ACS Nano 2014; 8(2): 1525-1537.
63. Wei S-C, Wei W, Peng W-J, Liu Z, Cai Z-Y, Zhao B. Metabolic Alterations in the Outer Membrane Vesicles of Patients with Alzheimer's Disease: An LC-MS/MS-based Metabolomics Analysis. Curr Alzheimer Res 2019; 16(13): 1183-1195.
64. Singhrao SK, Olsen I. Are Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? J Alzheimer's Dis Rep 2018; 2(1): 219-228.
65. Kaparakis-Liaskos M, Ferrero RL. Immune modulation by bacterial outer membrane vesicles. Nat Rev Immunol 2015; 15(6): 375-387.
66. Shin T, Kim E, McDowell A, Kim Y. Impact of gut microbiota extracellular vesicles on inflammatory and metabolic disease. J Clin Nutr Food Sci 2019; 2(3): 68-78.
67. Seo MK, Park EJ, Ko SY, Choi EW, Kim S. Therapeutic effects of kefir grain Lactobacillus-derived extracellular vesicles in mice with 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced inflammatory bowel disease. J Dairy Sci 2018; 101(10): 8662-8671.
68. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. Autophagy 2020; 16(1): 38-51.
69. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nat Microbiol 2017; 2(5): 1-6.
70. Fábrega MJ, Aguilera L, Giménez R, Varela E, Alexandra Canas M, Antolín M, et al. Activation of immune and defense responses in the intestinal mucosa by outer membrane vesicles of commensal and probiotic Escherichia coli strains. Front Microbiol 2016; 7: 705.
71. Fábrega M-J, Rodríguez-Nogales A, Garrido-Mesa J, Algieri F, Badía J, Giménez R, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of outer membrane vesicles from Escherichia coli Nissle 1917 in DSS-experimental colitis in mice. Front Microbiol 2017; 8: 1274.
72. Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, Kwon AH, Vasconcelos AC, Cunha LD, et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Science 2016; 352(6289): 1116-1120.
73. Badi SA, Khatami S, Irani HS, Siadat SD. Induction effects of Bacteroides fragilis derived outer membrane vesicles on toll like receptor 2, toll like receptor 4 genes expression and cytokines concentration in human intestinal epithelial cells. Cell J 2019; 21(1): 57-61.
74. Caruana JC, Walper SA. Bacterial Membrane Vesicles as Mediators of Microbe–Microbe and Microbe–Host Community Interactions. Front Microbiol 2020; 11:4 32.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

75. Al Nedawi K, Mian MF, Hossain N, Karimi K, Mao YK, Forsythe P, et al. Gut commensal microvesicles reproduce parent bacterial signals to host immune and enteric nervous systems. FASEB J 2015; 29(2): 684-695.
76. Kim J-H, Jeun E-J, Hong C-P, Kim S-H, Jang MS, Lee E-J, et al. Extracellular vesicle–derived protein from Bifidobacterium longum alleviates food allergy through mast cell suppression. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(2): 507-516.
77. López P, González-Rodríguez I, Sánchez B, Gueimonde M, Margolles A, Suárez A. Treg-inducing membrane vesicles from Bifidobacterium bifidum LMG13195 as potential adjuvants in immunotherapy. Vaccine 2012; 30(5): 825-829.
78. Chang C-J, Lin T-L, Tsai Y-L, Wu T-R, Lai W-F, Lu C-C, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. Journal of Food and Drug Analysis 2019; 27(3): 615-622.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]