التطبيقات الحديثة لبروتين اللاكتوفيرين: آليات التأثير والافاق المستقبلية

أ.د. رغد اكرم عزيز
قسم العلوم، كلية التربية الأساسية، الجامعة المستنصرية، بغداد، العراق
ragaad.edbs@uomustansiriyah.edu.iq

مستخلص البحث:
يعد اللاكتوفيرين بروتين حيوي ذي وظائف عدة، ويحظى باهتمام متزايد بسبب خصائصه الوظيفية التي تمنحه قيمة كبيرة في مجال علوم الغذاء والصحة، وتبين المراجعة ان اهمية هذا البروتين لا تقتصر على كونه ناقلا للحديد، بل تمتد لتشمل ادوار حيوية معقدة ترتبط بتنظيم توافر الحديد، والتداخل مع الأغشية الخلوية للخلايا الحية، والتفاعل مع بعض المستقبلات الخلوية، بما ينعكس على طيف واسع من الأنشطة الحيوية التي تشمل التأثيرات المضادة للبكتيريا والفطريات والفيروسات، إلى جانب فعاليته المضادة للأكسدة، ودوره المعزز للمناعة والمخفف للاستجابات الالتهابية، كما بينت المراجعة ان اللاكتوفيرين له تطبيقات واعدة في علوم الأغذية، سواء كمادة حافظة طبيعية، أو كمضاف وظيفي في المنتجات المدعمة، أو ضمن منتجات الألبان وحليب الأطفال، فضلا عن إمكانية دمجه في نظم التغليف الغذائي النشط، بينما يبرز دوره على المستوى الصحي والطبي من خلال تعزيزه للمناعة والمساهمة في الوقاية من العدوى وتعزيز القيمة الوقائية والعلاجية لبعض المنتجات والمكملات الغذائية، وبالرغم من ذلك، فان توسيع استعماله في المجال الصناعي والتطبيقي ما زال مرتبطا بتحديات تتعلق بالثبات والكلفة الإنتاجية والجرعات الفعالة والمتطلبات التنظيمية للإنتاج، وعليه يمكن النظر إلى اللاكتوفيرين بوصفه مركبا حيويا واعدا يجمع بين الأمان الوظيفي والتنوع التطبيقي مع الحاجة إلى المزيد من الأبحاث والدراسات لتطوير وتوسيع كفاءة ومجالات الاستعمال المستقبلية.

الكلمات المفتاحية: النشاطات المضادة للميكروبات، الأغذية الوظيفية، التطبيقات الصحية الحيوية، تعديل الاستجابة المناعية، البروتينات الرابطة للحديد، اللاكتوفيرين.

ملاحظة : هل البحث مستل من رسالة ماجستير او اطروحة دكتوراه ؟ كلا

1. المقدمة Introduction

يعد اللاكتوفيرين Lactoferrin احد اهم البروتينات الحيوية متعددة الوظائف التي تحظى باهتمام متزايد في المجال الطبي والغذائي خلال العقود الأخيرة، وهو بروتين سكري رابط للحديد ينتمي إلى عائلة الترانسفيرين، ويتميز بقدرته العالية على الارتباط بأيونات الحديد الثلاثية، وهي خاصية ترتبط ارتباطا وثيقا بجانب مهم من وظائفه الحيوية والتنظيمية، ولا تقتصر أهميته بكونه احد المكونات البروتينية الرئيسة في الحليب، بل تمتد ليكون عنصرا دفاعيا طبيعيا يشارك في حماية الجسم، ولا سيما على مستوى الأسطح المخاطية والإفرازات الخارجية، مما جعله محورا مهما في الابحاث الحديثة المتعلقة بالعديد من التطبيقات الغذائية والصحية (Cao *et al.*, 2023; Giansanti *et al.*, 2016)، ويتميز اللاكتوفيرين من الناحية التركيبية بكونه بروتينا متعدد الفعالية وليس مجرد ناقل أو

خازن للحديد، فقد أظهرت الدراسات الحديثة أن هذا البروتين يمتلك طيفا واسعا من الأنشطة الحيوية، من بينها الفعالية المضادة للأحياء المجهرية (البكتيريا والفطريات والفيروسات) والقدرة على تعزيز الاستجابة المناعية والحد من الاجهاد التأكسدي فضلا عن الاسهام في تقليل الالتهابات الناجمة عن المسببات المرضية، وترتبط هذه الأنشطة باليات متعددة، منها حرمان الاحياء المجهرية من الحديد الضروري لنموها والتفاعل المباشر مع الجدار الخلوي لبعضها فضلا عن تأثيره في الإشارات المناعية ووظائف الخلايا الدفاعية، لذا يتميز اللاكتوفيرين اليوم بوصفه مكون حيوي يجمع بين القيمة الغذائية والوظيفة الوقائية والتنظيمية وهي خاصية تفسر اتساع حضوره في الدراسات والابحاث الحديثة (Demir *et al.*, 2025; Rizzi *et al.*, 2025; Cao *et al.*, 2023)، وتتبع الأهمية الحيوية لهذا البروتين ايضا من توزيعه الطبيعي في أكثر من وسط حيوي داخل الجسم، فهو يوجد بتركيزات مرتفعة نسبيا في اللبأ، كما يوجد في الحليب الناضج Mature Milk ولكن بتركيز اقل من اللبأ، فضلا عن وجوده في عدد من الافرازات الحيوية مثل الدموع واللعاب والإفرازات القصبية والمعوية وسوائل الأغشية المخاطية والحبيبات الثانوية للعدلات Secondary Granules او ما تعرف أيضا بالحبيبات النوعية Secondary Granules (وهي مخازن حيوية صغيرة) داخل سايتوبلازم العدلات، الأمر الذي يعكس مكانته كجزء من منظومة الدفاع الطبيعي في الثدييات، وتشير الدراسات إلى أن وجوده المرتفع في اللبأ مقارنة بالحليب الناضج يرتبط بالدور الحيوي الذي يؤديه في المراحل الأولى من الحياة، ولا سيما في دعم الحماية المناعية المبكرة وتنظيم التوازن الميكروبي والمساهمة في تطور الحاجز المعوي لدى المواليد (Giansanti *et al.*, 2016)، أما من الناحية الغذائية، فقد تجاوز اللاكتوفيرين في السنوات الأخيرة كونه مجرد بروتين طبيعي موجود في الحليب ليُطرح بوصفه مكونا وظيفيا واعدا في الصناعات الغذائية والتغذية وتطبيقاتها، وتظهر الدراسات الحديثة اهتماما متزايدا بإدخاله في أغذية الرضع والمكملات الغذائية وبعض الأغذية المدعمة نظرا لارتباطه بمزايا محتملة تشمل دعم المناعة وتعزيز صحة الجهاز الهضمي والمساهمة في ضبط التوازن الميكروبي فضلا عن خصائصه المضادة للأكسدة والالتهاب، كما أن توافقه الحيوي وامانه شجعا على توسيع الابحاث المتعلقة في استعمالاته الغذائية والصيدلانية والحيوية، بما في ذلك أنظمة النقل الحيوي للمركبات الفعالة والمستحضرات الوظيفية وبعض التطبيقات المرتبطة بالحفظ الغذائي وإطالة العمر الخزني للمنتجات الغذائية (Demir *et al.*, 2025; Coccolini *et al.*, 2023)، وقد تزايد الاهتمام العالمي بهذا البروتين على نحو ملحوظ في السنوات الأخيرة نتيجة الأبحاث المتزايدة حوله والتي قدمت الأدلة التي تدعم تعدد وظائفه الحيوية ومرونته التطبيقية في المجالات الغذائية والصحية، ومن ناحية أخرى، أصبح هذا البروتين موضوعا مهما في سياق تطوير الأغذية الوظيفية والمركبات الحيوية الطبيعية ذات الأصل الغذائي، خصوصا مع التوجه العالمي نحو البدائل الآمنة والمتوافقة حيويا والمستمدة من مصادر طبيعية، كما أسهمت البحوث الحديثة في إبراز إمكانات اللاكتوفيرين في مجالات أوسع ليشمل صناعة الاغذية وتقنيات التدعيم وأنظمة التوصيل الحيوي والمنتجات ذات القيمة المضافة، وهو ما جعله من البروتينات التي تجمع بين البعد الأساسي

في الفهم الحيوي والبعد التطبيقي في الابتكار الغذائي والصحي (Rizzi *et al.*, 2025; Cao *et al.*, 2023)، لذا، هدفت هذه المراجعة إلى تقديم عرض علمي منظم وشامل حول اللاكتوفيرين، يبدأ بتعريف هذا البروتين وخصائصه العامة ومصادره الطبيعية في الحليب واللبأ والإفرازات الحيوية المختلفة، ثم مناقشة أهميته الحيوية والغذائية، قبل الانتقال إلى توضيح أبرز وظائفه الحيوية وتطبيقاته الغذائية والصحية، كما تسعى هذه المراجعة إلى تفسير أسباب الاهتمام البحثي المتزايد باللاكتوفيرين من خلال ربط خصائصه التركيبية بآثاره الوظيفية وإمكاناته التطبيقية.

2. التركيب الجزيئي والخصائص الفيزيائية والكيميائية للاكتوفيرين

Structure and Physical and Chemical Properties of Lactoferrin

1.2. التركيب الجزيئي والبنيوي Molecular and Structural Composition

يعد اللاكتوفيرين بروتينا سكريا متعدد الوظائف ينتمي إلى عائلة الترانسفيرين، ويمتاز بتركيب جزيئي شديد التنظيم يرتبط مباشرة بخصائصه الحيوية والتطبيقية، ومن الناحية الجزيئية، يوصف بأنه بروتين ذو وزن جزيئي يقارب 80 كيلو دالتون، إلا أن هذا الوزن قد يظهر تباينا محدودا تبعا لاختلاف النوع الحيواني ودرجة الارتباط السكري الغلكزة Glycosylation بالسلسلة البروتينية، وترتبط هذه السمة البنيوية بأهمية وظيفية واضحة، لأن الارتباط السكري وبنية الطي الفراغي تسهمان في استقرار الجزيء وفي طريقة تفاعله مع الحديد والأغشية الخلوية والمكونات الحيوية الأخرى (Cao *et al.*, 2023; González-Chávez *et al.*, 2009)، ويتكون اللاكتوفيرين من سلسلة ببتيدية واحدة طويلة يبلغ طولها في الشكل الإفرازي الناضج نحو 690 حامض أميني تقريبا مع وجود اختلافات طفيفة بين الأنواع، وهو ما يفسر التشابه العام في الوظيفة مع استمرار وجود فروق دقيقة في الخواص بين لاكتوفيرين الإنسان ولاكتوفيرين الأبقار وغيرها من الأنواع. وتلتف هذه السلسلة لتكون فصين متماثلين بنيويا هما الفص N والفص C، ويرتبط الفصان بمنطقة حلزونية قصيرة، بينما يتكون كل فص بدوره من نطاقين فرعيين يكونان جيب الارتباط المعدني، وهذه البنية الثنائية للفصوص ليست مجرد وصف شكلي، بل تمثل الأساس الذي يفسر قدرة البروتين على الانتقال بين حالات بنيوية مفتوحة ومغلقة تبعا لحالة الارتباط بالحديد، الأمر الذي يمنحه مرونة وظيفية عالية في البيئات الحيوية المختلفة (Kowalczyk *et al.*, 2022; Legrand, 2016)، أما مواقع ارتباط الحديد، فهي من أكثر السمات البنيوية أهمية في اللاكتوفيرين، إذ يحتوي الجزيء الواحد على موقعين ذي الفة عالية لارتباط الحديد الثلاثي Fe^{3+} ، أحدهما في الفص N والآخر في الفص C، ويرتبط كل موقع بأيون حديد واحد على نحوٍ تآزري مع ايون مرافق، غالبا البيكربونات أو الكربونات، وتمنح هذه الآلية اللاكتوفيرين قدرة كبيرة في احتجاز الحديد بقوة أعلى نسبيا من بعض بروتينات العائلة نفسها، كما أنها تفسر حفاظه على الحديد حتى عند انخفاض الأس الهيدروجيني بدرجات لا تستطيع البروتينات الاخرى الاحتفاظ به عندها بسهولة، ولهذا فإن فهم هذه المواقع لا يقتصر على الجانب الوصفي، بل يمتد لتفسير الوظائف المضادة للاحياء المجرية والتأثيرات المضادة للأكسدة والسلوك التقني للاكتوفيرين أثناء المعالجة والتخزين Techno-

functional behavior والذي يعني (التغيرات الفيزيائية والكيميائية التي تطأ على هذا البروتين عند إدخاله في عمليات التصنيع الغذائي او الدوائي وكيفية استجابته لظروف الخزن والحفظ) (Baker and Baker, 2004).

2.2. الخصائص الفيزيائية والكيميائية Physical and Chemical Properties

تظهر الخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذا البروتين انه لا يتصرف بوصفه مكونا غذائيا عاديا، بل كجزيء حيوي حساس تتحدد كفاءته تبعا لحالة التشبع بالحديد والوسط المحيط ودرجة الحرارة وقيمة الأس الهيدروجيني، وقد بينت الأبحاث أن ثباته الحراري لا يكون ثابتا في جميع الظروف، بل يتأثر بقوة بتركيب الوسط وبحالة البروتين نفسها، ولا سيما درجة ارتباطه بالحديد؛ إذ ان الشكل المشبع بالحديد يكون عادة أكثر ثباتا من الشكل الفقير للحديد، كما أن المعاملات التقنية المختلفة قد تحدث تغيرات في الطي الفراغي وفي النشاط الحيوي حتى لو لم تؤدي إلى تحلل كامل للجزيء، لذا فان تقييم الثبات الحراري لهذا البروتين يجب أن يفهم ضمن إطار الاستقرار البنيوي الوظيفي Structural and Functional Stability، لا على أساس بقاء الجزيء Molecular Persistence او Molecular Retention فقط والذي يعني (المدة الزمنية التي يظل فيها اللاكتوفيرين كجزيء موجود وفعال داخل الجسم قبل ان يتحلل او يتم افرازه) (Bokkhim *et al.*, 2013; Conesa *et al.*, 2008)، وفيما يخص الثبات الحراري تحديدا، فقد أظهرت الأبحاث ذات الصلة بهذا المجال أن اللاكتوفيرين يمكن أن يحتفظ بدرجة جيدة من الاستقرار تحت بعض الظروف الحامضية المعتدلة، بينما يصبح أكثر عرضة للتغير أو التكتل في الظروف الأخرى، خاصة عند القيم المتعادلة أو القاعدية مع التسخين، وقد بين Abe *et al.*, (1991) أنApo-lactoferrin والذي يعني (البروتين الخالي او المجرد من الحديد والتي تكون نسبة اشباع الحديد فيه اقل من 5 الى 10%) كان مستقرا نسبيا عند اس هيدروجيني مقداره 4.0 حتى مع تسخين مرتفع قصير الأمد، في حين أن المعالجة الحرارية في أوساط أخرى قد تؤثر في قدرة البروتين على ربط الحديد وفي بنيته المستضدية Antigenic Structure، كما أكدت الأبحاث أن مقاومة اللاكتوفيرين للمعالجة الحرارية تعتمد على درجة التشبع بالحديد وطبيعة الوسط الغذائي ونوع المعاملة التقنية وهو ما يكتسب أهمية كبيرة عند التفكير في إدخاله في الأغذية الوظيفية أو حليب الأطفال أو المستحضرات التغذوية (Franco *et al.*, 2018; Abe *et al.*, 1991)، أما الثبات عند قيم الاس الهيدروجيني المختلفة، فيعد من الجوانب الحاسمة لفهم سلوك هذا البروتين أثناء التصنيع والهضم والتطبيق الحيوي، فالتغير في قيمة الاس الهيدروجيني لا يؤثر فقط في ذوبانيته وإنما ينعكس أيضا على حالته الفراغية وعلى انكشاف السطوح الكارهة للماء وعلى قدرة الفصوص على الاحتفاظ بالحديد، وتوضح الأبحاث التخصصية ان خفض قيمة الاس الهيدروجيني يؤدي تدريجيا إلى انخفاض الثبات الحراري وتغير في مستويات طي البروتين Protein Folding Levels خاصة (البنية الثانوية والثالثية)، مع بقاء اللاكتوفيرين أكثر استقرارا ضمن بعض المجالات الحامضية المعتدلة مقارنةً بالحموضة الشديدة جدا، كما أن قدرته على الاحتفاظ بالحديد في قيم الاس الهيدروجيني المنخفضة

نسبيا تعد سمة مميزة تفسر جانبا من تفوقه الوظيفي في البيئات المخاطية والجهاز الهضمي مقارنة ببعض بروتينات الارتباط بالحديد الأخرى (Cao *et al.*, 2023; Sreedhara *et al.*, 2010; Baker and Baker, 2004)، ومن الخصائص الفيزيائية-الكيميائية الجوهرية ايضا هي قابلية هذا البروتين للارتباط بالأيونات والمعادن، فعلى الرغم من أن الحديد هو العنصر الأكثر ارتباطا بوظيفته وشهرته العلمية، فإن أهمية اللاكتوفيرين لا تنحصر في مجرد خلب Chelation الحديد، بل تشمل أيضا تفاعلاته مع ايونات ومعادن أخرى ومع مكونات حيوية سالبة الشحنة، وهو ما يرتبط بطبيعته القاعدية نسبيا وبوجود مناطق سطحية موجبة الشحنة تسمح له بالتآثر Interaction مع الأغشية الخلوية والسكريات المتعددة وبعض الجزيئات الحيوية ذات الشحنة السالبة، وهذه الخاصية توسع من مفهوم الارتباط المعدني (Metal Binding) من كونه ارتباطا تخزينيا إلى كونه عنصرا محددا للسلوك الحيوي والتقني، بما في ذلك الثبات والالتصاق والتآثر مع المصفوفات الغذائية والخلوية (Piacentini *et al.*, 2024).

3.2. مصادر اللاكتوفيرين Sources of Lactoferrin

يتواجد طبيعيا في طيف واسع من الإفرازات الحيوية في الثدييات، إلا أن اللبأ والحليب يعد المصدرين الأكثر أهمية من الناحيتين الحيوية والتطبيقية، ويحتل حليب الإنسان مكانة خاصة في هذا السياق، لأن اللاكتوفيرين فيه يعد أحد البروتينات الرئيسة في مصل الحليب، وتكون تراكيزه أعلى بوضوح في المراحل المبكرة من الإرضاع، ثم تنخفض تدريجيا مع تقدم فترة الإرضاع مع بقائها ضمن مستويات ذات أهمية وظيفية، وقد أظهرت الأبحاث العلمية في هذا المجال أن متوسط تركيزه في الحليب البشري تكون الأعلى في الحليب المبكر (اللبأ) ثم تتراجع لاحقا وتستقر نسبيا خلال المراحل اللاحقة من الإرضاع، وهو ما يعكس أهميته المناعية والتغذوية في بداية الحياة، عندما يكون الرضيع في أشد الحاجة لعوامل الحماية الحيوية

(Yang *et al.*, 2018; Rai *et al.*, 2014)، أما حليب الأبقار، فعلى الرغم من أن تركيز اللاكتوفيرين فيه أقل من حليب الإنسان بصورة عامة، فإنه يمثل المصدر الصناعي التجاري الرئيس لهذا البروتين بسبب وفرة المادة الخام وسهولة الجمع والمعالجة ووجود خبرة واسعة في تقنيات العزل والتنقية من الحليب البقري ومشتقاته، ولهذا السبب أصبح لاكتوفيرين الأبقار الشكل الأكثر استعمالا في الصناعات الغذائية والمكملات والمنتجات الوظيفية، غير أن انخفاض تركيزه النسبي في الحليب البقري مقارنة بالحليب البشري لا يلغي أهميته، بل يجعل تقنيات الاستخلاص والتنقية عاملا حاسما في الجدوى الاقتصادية وفي المحافظة على سلامة البنية البروتينية والنشاط الحيوي أثناء المعالجة (Franco *et al.*, 2018)، ولا يقتصر وجود اللاكتوفيرين على الإنسان والأبقار فقط، بل تم توثيقه كذلك في حليب أنواع حيوانية أخرى مثل الأغنام والماعز الجاموس والجمال والفيل، مع وجود اختلافات واضحة بين الأنواع في الوفرة والثبات الحراري وبعض الخصائص الوظيفية، وهذه الفروق النوعية تؤكد أن اللاكتوفيرين بروتين محافظ بنيويا من حيث الإطار العام، لكنه ليس متماثلا تماما بين الأنواع من حيث التفاصيل الدقيقة أو الأداء الوظيفي، وتكتسب هذه الحقيقة أهمية خاصة

في الدراسات المقارنة وفي البحث عن مصادر بديلة أو متخصصة للاكتوفيرين، ولا سيما عند مناقشة التطبيقات الغذائية أو الصيدلانية أو الحيوية المستقبلية (Conesa *et al.*, 2008)، وبذلك يمكن القول إن التركيب البنيوي للاكتوفيرين وخصائصه الفيزيائية الكيميائية ومصادره الطبيعية تمثل معا الأساس العلمي الذي يفسر اتساع وظائفه الحيوية وتنوع تطبيقاته الغذائية والصحية، فبنيته الثنائية ذات موقعي الارتباط العالي الألفة للحديد، مع حساسيته المنظمة للحرارة والاس الهيدروجيني ووجوده في الحليب البشري والبقري ومصادر حيوانية أخرى، تجعل منه جزيئا فريدا يجمع بين الأهمية الحيوية والقابلية التطبيقية، وهو ما يفسر استمرار الاهتمام العلمي المتزايد به في الابحاث الغذائية والطبية والوظيفية (Cao *et al.*, 2023; Kowalczyk *et al.*, 2022).

3. الآليات الحيوية للاكتوفيرين Biological Mechanisms of Lactoferrin

1.3 آلية الارتباط بالحديد Iron-Binding Mechanism

يمثل ارتباط هذا البروتين بالحديد أحد أهم الأسس الجزيئية التي تفسر نشاطه الحيوي الواسع، فاللاكتوفيرين هو بروتين سكري من عائلة Transferrin يمتلك موقعين ذي الفة عالية لارتباط الحديد الثلاثي Fe^{3+}، ويتميز بثابت ارتباط مرتفع يسمح له بالاحتفاظ بالحديد حتى في الظروف الحامضية نسبيا، وهو ما يميزه عن الترانسفرين ويعزز قدرته على العمل في البيئات الحيوية المختلفة مثل الإفرازات المخاطية والجهاز الهضمي (Legrand, 2016)، وتكمن أهمية هذه الخاصية في أن الحديد يعد عنصرا أساسيا لنمو العديد من الكائنات الدقيقة، إذ يدخل في تركيب العديد من الأنظمة الإنزيمية المشاركة في التنفس الخلوي وتخليق الحامض النووي، ولذلك فإن تقييد توافره يؤدي إلى تثبيط نمو الميكروبات عبر آلية تعرف بالمناعة الغذائية Nutritional Immunity (Kell *et al.*, 2020; Giansanti *et al.*, 2016)، ومن هذا المنطلق يعمل اللاكتوفيرين على تقليل الحديد الحر في الوسط الحيوي، الأمر الذي يحدّ من قدرة البكتيريا على التكاثر او انتاج بعض عوامل الضراوة، ويؤدي بالتالي إلى تأثير مثبط للنمو البكتيري من النمط bacteriostatic effect (Ohradanova-Repic *et al.*, 2023)، كما أن خفض الحديد الحر يسهم في تقليل التفاعلات المؤدية إلى تكوين الجذور الحرة مثل تفاعل فنتون Fenton reaction، وهو ما يربط بين وظيفة اللاكتوفيرين المضادة للميكروبات ووظيفته المضادة للأكسدة في آن واحد (Kowalczyk *et al.*, 2022)، فضلا عن ذلك، أظهرت دراسات عديدة أن قدرة اللاكتوفيرين على تنظيم الحديد لا تؤثر فقط في نمو الكائنات الدقيقة، بل قد تؤثر أيضا في التعبير الجيني لبعض عوامل الضراوة وفي تكوين الأغشية الحيوية لدى أنواع مختلفة من البكتيريا، الأمر الذي يعزز دوره كعامل دفاعي طبيعي متعدد الوظائف في الجهاز المناعي

(Kell *et al.*, 2020; Giansanti *et al.*, 2016).

2.3 التفاعل مع الأغشية الخلوية للبكتيريا
Interaction with Bacterial Cell Membranes

يمتلك اللاكتوفيرين إلى جانب دوره في تقييد الحديد، قدرة مباشرة على التفاعل مع الأسطح الخلوية للبكتيريا، وهو ما يمنحه تأثيرا مضادا لها يتجاوز مجرد حرمان الخلية من العناصر الغذائية، ففي البكتيريا السالبة لصبغة كرام على سبيل المثال، يمكن للاكتوفيرين أن يرتبط بمكونات الغشاء الخارجي مثل lipopolysaccharide (LPS)، مما يؤدي إلى زعزعة استقرار هذا الغشاء وزيادة نفاذيته، الأمر الذي يسهل دخول عوامل أخرى مضادة للميكروبات ويضعف سلامة الخلية البكتيرية (Gifford *et al.*, 2005)، وقد تبين أن هذا التفاعل يمكن ان يؤدي إلى إزالة بعض الجزيئات المثبتة للغشاء مثل LPS ، مما يخل بالبنية السطحية للبكتيريا ويزيد حساسيتها للظروف البيئية المختلفة (Giansanti *et al.*, 2016)، كما أن بعض الببتيدات المشتقة من اللاكتوفيرين، مثل lactoferricin وlactoferrampin، تظهر نشاطا قويا في إحداث اضطراب في الأغشية الخلوية عبر الارتباط بالمكونات الفوسفوليبيدية سالبة الشحنة، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة النفاذية الغشائية وتسريب محتويات الخلية، وهو ما يعزز الفعل القاتل المباشر للبكتيريا (Kowalczyk *et al.*, 2022; Oh *et al.*, 2019)، فضلا عن ذلك، تشير الأبحاث إلى أن اللاكتوفيرين يمكن أن يثبط تكوين الأغشية الحيوية biofilm formation عبر التأثير في توازن الحديد أو عبر تعطيل عمليات الالتصاق الأولية للبكتيريا بالأسطح الحيوية، وهو ما يعد عاملا مهما في الحد من قدرة العديد من الممرضات على الاستعمار وإحداث العدوى
.(Ohradanova-Repic *et al.*, 2023; Giansanti *et al.*, 2016)

3.3 التفاعل مع المستقبلات الخلوية Interaction with Cellular Receptors

لا يقتصر تأثير هذا البروتين على الكائنات الدقيقة، بل يمتد ليشمل تفاعلات معقدة مع خلايا العائل، حيث يمكن له أن يرتبط بعدد من المستقبلات الخلوية الموجودة على خلايا الجهاز المناعي والخلايا الظهارية، وقد أظهرت الأبحاث وجود مستقبلات عدة قادرة على الارتباط باللاكتوفيرين، مثل LRP-1/CD91 وTLR4 وCXCR4، فضلا عن Proteoglycans الحاوية على Heparan Sulfate وهي (جزيئات تشارك في تنظيم العديد من المسارات الإشارية داخل الخلايا (Giansanti *et al.*, 2016)، ويسمح هذا التفاعل للاكتوفيرين بالتأثير في عمليات الالتقام الخلوي ونقل الإشارات المناعية، كما قد يؤدي إلى تعديل إنتاج السيتوكينات وتنظيم الاستجابة الالتهابية (Actor *et al.*, 2009)، وقد تبين أن اللاكتوفيرين قادر على التأثير في نشاط خلايا الجهاز المناعي المختلفة مثل الوحيدات والعدلات والخلايا المتغصنة Dendritic Cells والخلايا اللمفاوية، حيث يمكنه تعزيز بعض الاستجابات الدفاعية أو تقليل الاستجابة الالتهابية المفرطة تبعا للظروف الفيزيولوجية المحيطة (Kell *et al.*, 2020)، كما تشير الأدلة إلى أن اللاكتوفيرين يمكن أن يتداخل مع تفاعل LPS-TLR4 المسؤول عن تحفيز الالتهاب الشديد، مما يسهم في الحد من الاستجابات الالتهابية المفرطة المرتبطة بالعدوى البكتيرية أو بالذيفانات الداخلية (Ohradanova-Repic *et*

al., 2023; Giansanti *et al.*, 2016)، وبهذا يمكن النظر إلى اللاكتوفيرين بوصفه جزيئا تنظيميا يربط بين المناعة الفطرية Innate Immunity والمناعة التكيفية Adaptive Immunity، ويعمل كعامل توازن في الاستجابة المناعية إلى جانب دوره المباشر في الدفاع المضاد للميكروبات.

4. الفعاليات الحيوية للاكتوفيرين Biological Activities

يعد اللاكتوفيرين من البروتينات الحيوية متعددة الوظائف، إذ لا تقتصر أهميته على كونه بروتينا رابطا للحديد، بل يمتد تأثيره ليشمل طيفا واسعا من الفعاليات الحيوية التي تتداخل فيما بينها وظيفيا، مثل التأثيرات المضادة للأحياء المجهرية والمضادة للأكسدة والمعدلة للاستجابة المناعية والمضادة للالتهاب، وتنبع هذه التعددية من خصائصه البنيوية والكيميائية، ولا سيما طبيعته الكاتيونية العالية، وقدرته على الارتباط بالحديد، وتفاعله مع الأغشية الخلوية والمستقبلات الجزيئية، فضلا عن قدرته في تنظيم شبكات الحركيات الخلوية Cytokine Networks وهي (منظومة تواصل معقدة وحيوية تتكون من بروتينات صغيرة تفرزها خلايا الجهاز المناعي وخلايا أخرى، وتعمل كرسائل كيميائية لتنظيم الاستجابة المناعية والالتهابية في الجسم)، ومسارات الإشارة الخلوية Cell Signaling وهي (لغة الخلايا التي تسمح لها باستقبال المعلومات من البيئة المحيطة ومن الخلايا الأخرى للرد عليها بشكل منسق)؛ لذلك ينظر إليه بوصفه عنصرا محوريا في الدفاع الفطري Innate Immunity والمخاطي Mucosal Defense وفي حفظ الاتزان المناعي والالتهابي في الجسم (Kim *et al.*, 2025; Rizzi *et al.*, 2025;Kowalczyk *et al.*, 2022).

1.4. النشاط المضاد للبكتيريا Antibacterial Activity

يمارس اللاكتوفيرين نشاطه المضاد للبكتيريا عبر آليتين رئيستين متكاملتين، الأولى حجز الحديد ومنع إتاحته للبكتيريا، وهو عنصر أساسي لنموها وتكاثرها، والثانية التفاعل المباشر مع مكونات الغشاء أو الجدار الخلوي وما يترتب على ذلك من زيادة النفاذية واضطراب السلامة التركيبية للخلية البكتيرية، وفي البكتيريا السالبة لصبغة كرام يرتبط اللاكتوفيرين مع LPS للغشاء الخارجي، مما يضعف استقراره ويزيد قابلية الغشاء للتضرر، أما في البكتيريا الموجبة لصبغة كرام فإن طبيعته الكاتيونية تمكنه من الارتباط بالجزيئات السطحية سالبة الشحنة مثل Lipoteichoic acid - LTA وهو (أحد المكونات الرئيسة والفريدة في جدار الخلية للبكتيريا الموجبة لصبغة كرام، ويعد هذا الحامض جزيئا سطحيا مهما يؤدي دورا حيويا في استقرار جدار الخلية وتفاعل البكتيريا مع بيئتها)، وبذلك يضعف الشحنة السطحية ويسهل تأثير العوامل الحالة للجدار مثل اللايسوزايم Lysozyme، كما أظهرت الأبحاث أن نشاطه يمتد إلى أنواع مرضية عديدة من البكتيريا الموجبة والسالبة، مع قدرة إضافية على إعاقة الالتصاق وتكوين الأغشية الحيوية، بل وتعزيز فعالية بعض المضادات الحيوية عند الاستعمال المشترك (الفعالية التآزرية)

(Kim *et al.*, 2025; Gruden and Poklar Ulrih, 2021)

2.4. النشاط المضاد للفطريات Antifungal Activity

يمتد التأثير المضاد للاكتوفيرين أيضًا إلى الفطريات (الخمائر والاعفان)، ولا سيما أنواع Candida، إذ يعمل من خلال تقليل توافر الحديد الضروري للنمو الفطري، فضلا عن تأثيره المباشر في الغشاء البلازمي والجدار الخلوي، وقد بينت الأبحاث أنه وكذلك بعض الببتيدات المشتقة منه مثل اللاكتوفيريسين، قادران على الارتباط بالسطوح الفطرية سالبة الشحنة، مما يؤدي إلى اضطراب نفاذية الغشاء، وتسرب المحتويات الخلوية، وتحفيز موت الخلية الفطرية، كما تبرز أهمية هذا النشاط في إمكانية حدوث تأثيرات تآزرية مع بعض مضادات الفطريات التقليدية، الأمر الذي يعزز من الاهتمام به بوصفه عاملا مساعدا طبيعيا في السيطرة على الإصابات الفطرية، وخاصة تلك المرتبطة بالمقاومة الدوائية (Stella *et al.*, 2024; Gruden and Poklar Ulrih, 2021).

3.4. النشاط المضاد للفيروسات Antiviral Activity

يتميز اللاكتوفيرين بفعالية مضادة للفيروسات ذات طيف واسع، وتشمل فيروسات DNA و RNA على حد سواء، وتتمثل إحدى أهم آليات هذا النشاط في إعاقة المراحل المبكرة من العدوى الفيروسية، إذ يرتبط اللاكتوفيرين بالمكونات السطحية للخلية المضيفة، وخصوصا Heparan Sulfate Proteoglycans، أو يرتبط مباشرة بالجسيمات الفيروسية نفسها، وبذلك يمنع التثبت الأولي والدخول إلى الخلية، كذلك تشير الأدلة إلى إمكان تدخله في بعض العمليات داخل الخلية بما يقلل كفاءة التكاثر الفيروسي أو يرفع بقاء الخلايا المصابة، ولا تنفصل هذه الفعالية عن دوره المناعي، إذ يسهم في تنظيم الاستجابة المناعية المصاحبة للعدوى الفيروسية وتخفيف فرط الالتهاب المرتبط بها، وهو ما جعل اللاكتوفيرين موضع اهتمام متزايد في أبحاث الفيروسات التنفسية والكبدية وغيرها (Eker *et al.*, 2024; Gruden and Poklar Ulrih, 2021).

4.4. النشاط المضاد للاكسدة Antioxidant Activity

يرتبط النشاط المضاد للأكسدة للاكتوفيرين بصورة وثيقة بقدرته العالية على الارتباط بالحديد الحر، إذ يؤدي ذلك إلى تقليل مشاركة الحديد في تفاعلات مثل تفاعل Fenton (Fenton's Reaction) وهو (عملية كيميائية اكتشفها هنري فينتمون تعتمد على استعمال بيروكسيد الهيدروجين مع محفز من أيونات الحديد لتوليد جزيئات شديدة التفاعل تسمى جذور الهيدروكسيل) وتفاعل Haber-Weiss (Haber-Weiss Reaction) وهو (عملية كيميائية حيوية تولد جذور الهيدروكسيل شديدة السمية والنشاط، وذلك من خلال دمج نواتج الاحتراق التنفسي في الخلايا المناعية، ويعتبر هذا التفاعل امتدادا لتفاعل Fenton، حيث يستعمل أيونات المعادن مثل الحديد أو النحاس كجسر لنقل الإلكترونات)، اذا تكون هذه التفاعلات مسؤولة عن توليد الجذور الحرة، وبهذه الآلية يحد اللاكتوفيرين من الإجهاد التأكسدي ومن الأضرار التي تصيب الدهون والبروتينات والحامض النووي، وإلى جانب هذا الدور، وصفت له قدرة مباشرة على اصطياد بعض الأنواع التفاعلية من الاوكسجين، فضلا عن مساهمته في تعزيز منظومات الدفاع المضاد للأكسدة داخل الخلية، مثل زيادة فعالية أو تعبير إنزيمات SOD وCAT وGPX ومستويات .GSH، لذا فإن تأثيره المضاد للأكسدة

لا يقتصر على منع تشكل الجذور الحرة، بل يشمل أيضا دعم القدرة الخلوية على معادلتها واحتواء آثارها المرضية (Kim *et al.*, 2025; Eker *et al.*, 2024).

5.4. النشاط المحفز للمناعة Immunomodulatory Activity

يمثل اللاكتوفيرين واحدا من الجزيئات الحيوية التي تربط بين المناعة الفطرية والمناعة التكيفية، لذلك يوصف بأنه معدل طبيعي للمناعة أكثر من كونه منشطا أحادي الاتجاه، فهو قادر على التأثير في الخلايا البلعمية والعدلات والخلايا المتغصنة والخلايا اللمفاوية، كما يسهم في تنظيم نضج بعض الخلايا المناعية وتوجيه الاستجابات المناعية بما يحافظ على الاتزان الوظيفي Homeostasis وهو (العملية الحيوية التي يحافظ من خلالها الجسم على استقرار بيئته الداخلية رغم التغيرات المستمرة في الظروف الخارجية، ويكون هذا التوازن الديناميكي ضروري لبقاء الكائنات الحية، حيث تضمن استمرارية عمل الخلايا والأعضاء بكفاءة وضمن حدود آمنة) بدلا من الاستثارة المفرطة Hyper-excitability وهي تشير عادة الى (حالة من النشاط الزائد وغير المنضبط في أنظمة الجسم، وتظهر بشكل رئيسي في مستويين هما الاستثارة المناعية المفرطة و الاستثارة العصبية المفرطة)، وقد بينت الأبحاث أن اللاكتوفيرين يستطيع خفض الإفراط في إنتاج الحركيات الخلوية الالتهابية Inflammatory Cytokines وهي (بروتينات صغيرة تفرزها خلايا الجهاز المناعي مثل الخلايا التائية والبلعمية للعمل كرسائل كيميائية تنظم استجابة الجسم للعدوى والالتهابات، وتعمل كمنبهات تحفز الخلايا المناعية الأخرى وتوجهها إلى مكان الإصابة للبدء في عملية الدفاع والترميم) وتكون على أنواع عدة مثل TNF-α وIL-1β وIL-6 وIL-8 مع دعم بعض الحركيات الخلوية ذات الطابع التنظيمي مثل IL-4 وIL-10، رغم أن تأثيره قد يتباين باختلاف نوع الخلية والظروف الحيوية، وهذه الطبيعة التنظيمية المزدوجة هي ما يمنحه قيمة وظيفية عالية في الحفاظ على الاتزان المناعي Immune Homeostasis وهو (الحالة التي يعمل فيها الجهاز المناعي بتوازن دقيق يسمح له بمحاربة الأجسام الغريبة والعدوى بفعالية، مع تجنب مهاجمة خلايا الجسم السليمة أو إحداث رد فعل مبالغ فيه يؤدي إلى تلف الأنسجة)

(Kim *et al.*, 2025; Actor *et al.*, 2009)

6.4. النشاط المضاد للالتهابات Anti-inflammatory Activity

تنبع الفعالية المضادة للالتهابات للاكتوفيرين من تداخله مع حلقات رئيسة عدة في الاستجابة الالتهابية Inflammatory Response وهي تعتبر (خط الدفاع الأول والحيوي الذي يطلقه الجهاز المناعي لمواجهة الأضرار، سواء كانت ناتجة عن عدوى بكتيرية اوفيروسية او إصابة جسدية مثل الجروح والحروق)، فهو قادر على معادلة بعض المكونات الميكروبية المحفزة للالتهاب، مثل LPS، وبذلك يمنع تنشيط مسارات الإشارة المؤدية Signaling Pathway وهي (سلسلة من التفاعلات الكيميائية داخل الخلية تؤدي في النهاية إلى استجابة مناعية شاملة للالتهاب تطلق عندما تكتشف مستشعرات الخلية وجود خطر مثل مستقبلات Toll-like والتي تكون عبارة عن بروتينات تمثل أجهزة استشعار أو رادارات رئيسية في جهاز المناعة الفطري يكون تواجدها على أسطح

الخلايا المناعية مثل البلعميات أو داخلها، ووظيفتها التعرف على الأنماط الجزيئية الغريبة التي لا توجد في جسم الإنسان) مما يؤدي إلى إطلاق الوسائط الالتهابية Inflammatory Mediators وهم (الرسل الكيميائيون الذين يطلقهم الجسم لتوجيه الاستجابة الالتهابية بمجرد حدوث إصابة أو دخول ميكروب، تفرز الخلايا هذه المواد لتنظيم حركة المرور المناعية وتحديد شدة التفاعل)، كما يتداخل مع مسارات خلوية محورية مثل NF-κB وMAPK، مما ينعكس في خفض التعبير عن الجينات الالتهابية Inflammatory Genes وهي (المخططات المشفرة داخل الحمض النووي DNA التي تعطي الأوامر للخلية لإنتاج البروتينات والوسائط التي تسبب الالتهاب، والتي تكون في الحالة الطبيعية عبارة عن جينات خاملة أو تعمل بمستوى منخفض جدا للحفاظ على الاتزان الوظيفي) وتقليل إنتاج الحركيات الخلوية وجاذبا الخلايا الكيمياوية Chemoattractants وهي عبارة عن (بروتينات صغيرة تعمل كأدوات جذب كيمياوي او نظام توجيه تتبعها الخلايا المناعية مثل الخلايا المتعادلة والبلعمية للوصول إلى الهدف مثل IL-8 التي تجذب خلايا الدم البيضاء تحديدا لمكافحة البكتيريا) للخلايا الالتهابية، فضلا عن ذلك فإن مساهمته في خفض الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress وهو (حالة من عدم التوازن داخل الجسم والتي تحدث عندما تزيد كمية الجذور الحرة كجزيئات غير مستقرة ونشطة كيميائيا عن قدرة الجسم على تحييدها باستعمال مضادات الأكسدة) تحد من أحد أهم المحركات الجزيئية للالتهاب المزمن Chronic Inflammation الذي يعرف بأنه (استجابة مناعية بطيئة وطويلة الأمد تستمر لأسابيع او شهور أو حتى سنوات، على عكس الالتهاب الحاد الذي يهدف للشفاء، ويتحول الالتهاب المزمن إلى حالة مرضية تدمر الأنسجة السليمة بدلا من حمايتها)، وعليه فإن التأثير المضاد للالتهابات للاكتوفيرين لا يفهم باعتباره أثرا منفصلا، بل بوصفه نتيجة تكاملية لنشاطه المناعي والمضاد للأكسدة والمضاد للعوامل الممرضة، وهو ما يفسر الاهتمام المتزايد به في سياقات الالتهابات المعوية والتنفسية والمناعية المختلفة (Kim *et al.*, 2025; Rizzi *et al.*, 2025).

5. تطبيقات اللاكتوفيرين في الأغذية Applications of Lactoferrin in Food

يعد اللاكتوفيرين من البروتينات الحيوية متعددة الوظائف التي حظيت باهتمام متزايد في علوم وتكنولوجيا الأغذية بسبب خصائصه المضادة للميكروبات والمضادة للأكسدة وقدرته على الارتباط بالحديد، الأمر الذي يجعله مركبا واعدا للاستعمال في تحسين جودة وسلامة المنتجات الغذائية، وقد أدى تزايد الاهتمام بالمواد الحافظة الطبيعية والأغذية الوظيفية إلى توسيع نطاق استعمال اللاكتوفيرين في العديد من التطبيقات الغذائية، بما في ذلك حفظ الأغذية وتدعيم المنتجات الغذائية وإنتاج حليب الأطفال وتطوير نظم التغليف النشط للأغذية (Giansanti *et al.*, 2016; García-Montoya *et al.*, 2012).

1.5. اللاكتوفيرين كمادة حافظة طبيعية Lactoferrin as a Natural Preservative

يحظى اللاكتوفيرين باهتمام متزايد في مجال حفظ الأغذية الطبيعية نظرا لامتلاكه طيفا واسعا من النشاطات المضادة للميكروبات، مما يجعله بديلا واعدا للمواد الحافظة الكيميائية التقليدية، ويُعزى

التأثير الحافظ لهذا البروتين إلى عدة آليات متكاملة، أبرزها قدرته العالية على خلب الحديد وتقليل توفره للأحياء المجهرية، فضلا عن قدرته في إحداث اضطراب في الأغشية الخلوية لبعض البكتيريا والتأثير في نفاذيتها، الأمر الذي يؤدي في النهاية إلى تثبيط نمو الكائنات الدقيقة المرتبطة بفساد الأغذية (García-Montoya *et al.*, 2012)، واشارت دراسات تطبيقية عدة الى ذلك منها دراسة Niaz *et al.* (2019) الذي بين أن اللاكتوفيرين يمكن أن يسهم في إطالة العمر الخزني لبعض الأغذية، وذكر أن معاملته للجبن رفعت مدة الصلاحية مقارنة بمعاملة السيطرة، كما لاحظ Caputo *et al.* (2015) أن اللاكتوفيرين البقري المهضوم بالبيبسين استطاع منع ظاهرة التلون الأزرق في جبن الموزاريلا الناتجة عن بكتريا *Pseudomonas fluorescens*، مع عدم ظهور التصبغ حتى 14 يوما من الخزن المبرد وانخفاض العد البكتيري بنحو دورة لوغاريتمية واحدة ابتداء من اليوم الخامس، وفي سياق آخر، بين Duarte *et al.* (2022) أن استعمال جسيمات نانوية قائمة على اللاكتوفيرين ضمن نظم الطلاء الحيوي للفراولة أدى إلى إبطاء نمو الأحياء المجهرية السطحية وإطالة العمر الخزني مقارنة بالمعاملة غير المدعمة، مما يعكس إمكانات هذا البروتين في تطوير استراتيجيات حفظ مبتكرة تعتمد على النظم الحيوية النانوية، كما تشير الأبحاث المتعددة في هذا المجال الى أن اللاكتوفيرين يمكن استعماله بعدة صيغ تطبيقية في حفظ الأغذية، مثل الإضافة المباشرة إلى المنتج الغذائي أو إدخاله ضمن الطلاءات الصالحة للأكل أو دمجه في مواد التغليف النشط، وكلها تهدف إلى تقليل الحمل الميكروبي وإبطاء عمليات التلف أثناء التخزين، ومع ذلك، فإن كفاءة اللاكتوفيرين الحافظة قد تتأثر بعوامل عدة، منها نوع الغذاء وتركيبه الكيميائي ومستوى التلوث الميكروبي وصيغة التطبيق المستعملة، فضلا عن إمكانية تعزيز تأثيره من خلال دمجه مع مركبات حيوية أخرى، لذا ينظر إلى اللاكتوفيرين اليوم بوصفه أحد المكونات الحيوية الواعدة في تطوير استراتيجيات الحفظ الطبيعي للأغذية، خاصة في ظل الاتجاه العالمي نحو تقليل استعمال المواد الحافظة الاصطناعية وتعزيز سلامة المنتجات الغذائية
(Demir *et al.*, 2025; Drago-Serrano *et al.*, 2017; García-Montoya *et al.*, 2012)،

2.5. استعماله في الأغذية الوظيفية Use in Functional Foods

شهدت الأغذية الوظيفية Functional Foods وهي (أغذية تتجاوز قيمتها الغذائية الأساسية كالفيتامينات والمعادن لتقدم فوائد صحية إضافية مثبتة علمياً، مثل تقليل خطر الإصابة بالأمراض أو تحسين وظائف الجسم الحيوية) خلال العقود الأخيرة اهتماما متزايدا بوصفها وسيلة لتعزيز الصحة العامة والوقاية من الأمراض من خلال مكونات غذائية ذات نشاطات حيوية مثبتة، ويعد اللاكتوفيرين أحد هذه المكونات الحيوية المهمة نظرا لامتلاكه مجموعة واسعة من الخصائص الحيوية، مثل النشاط المضاد للميكروبات والتأثير المعدل للمناعة، فضلا عن خصائصه المضادة للأكسدة، وقد أدى ذلك إلى إدخاله في عدد من المنتجات الغذائية المدعمة التي تهدف إلى تحسين القيمة الصحية للغذاء إلى جانب قيمته التغذوية التقليدية (García-Montoya *et al.*, 2012)، وتشير الدراسات إلى أن استهلاك اللاكتوفيرين قد يسهم في دعم الاستجابة المناعية وتقليل احتمالية

الإصابة ببعض الالتهابات الميكروبية، الأمر الذي جعله مكونا شائع الاستعمال في المكملات الغذائية والمشروبات الوظيفية، فعلى سبيل المثال، أوضحت الأبحاث أن إضافة اللاكتوفيرين إلى بعض المنتجات الغذائية يمكن أن يعزز من دفاعات الجسم الطبيعية ضد العدوى، خاصة من خلال تأثيره في تنظيم نشاط بعض الخلايا المناعية مثل الخلايا البلعمية والخلايا اللمفاوية (Giansanti *et al.*, 2016)، كما أن دوره في الارتباط بالحديد وتنظيم توافره في الوسط الحيوي قد يسهم في الحد من نمو بعض الكائنات الممرضة داخل الجهاز الهضمي، وهو ما يعزز قيمته كمكون وظيفي في الأغذية الصحية (Niaz *et al.*, 2019)، وبسبب هذه الخصائص المتعددة، أصبح اللاكتوفيرين يستعمل في تطوير مجموعة واسعة من المنتجات الغذائية الوظيفية مثل المشروبات الصحية والمكملات الغذائية البروتينية وبعض المنتجات الغذائية الموجهة لتحسين المناعة أو دعم صحة الجهاز الهضمي، ويشير ذلك إلى أن هذا البروتين يمثل نموذجا لمكونات الأغذية الحيوية التي تجمع بين القيمة التغذوية والتأثيرات الصحية، وهو ما يتماشى مع التوجه العالمي نحو تطوير أغذية ذات وظائف صحية إضافية تتجاوز مجرد تزويد الجسم بالعناصر الغذائية الأساسية (Demir *et al.*, 2025).

3.5. استعماله في منتجات الالبان Use in Dairy Products

تعد منتجات الألبان من أهم المجالات التطبيقية للاكتوفيرين، وذلك لكونه أحد البروتينات الطبيعية الموجودة في الحليب، وخاصة في اللبأ وحليب الإنسان، وقد دفع ذلك العديد من الباحثين إلى دراسة إمكانية تدعيم بعض منتجات الألبان باللاكتوفيرين بهدف تحسين خصائصها الصحية والوظيفية، فضلا عن تعزيز مقاومتها للتلوث الميكروبي أثناء التخزين (Giansanti *et al.*, 2016)، ومن أبرز التطبيقات الصناعية للاكتوفيرين استعماله في تصنيع حليب الأطفال المدعم، اذ يضاف هذا البروتين إلى التركيبات الغذائية الخاصة بالرضع لمحاكاة التركيب الحيوي لحليب الأم وتعزيز الوظائف المناعية لدى الأطفال، كما انه يؤدي دورا مهما في دعم الجهاز المناعي لدى الرضع، كما يمكن أن يسهم في تقليل خطر الإصابة بالعدوى المعوية وتحسين توازن الأحياء المجهرية النافعة في الأمعاء (Legrand, 2016)، كما تم استعمال اللاكتوفيرين في تدعيم بعض منتجات الألبان الأخرى مثل الحليب السائل واللبن والجبن، اذ يمكن أن يساهم في تحسين القيمة الغذائية للمنتج، فضلا عن دوره في الحد من نمو بعض الأحياء المجهرية المسببة للفساد، وقد أظهرت بعض الدراسات أن إضافة اللاكتوفيرين إلى منتجات الألبان يمكن أن يحسن من استقرار المنتج ويطيل فترة صلاحيته دون التأثير سلبا في خصائصه الحسية عند استعماله بتراكير محددة (Niaz *et al.*, 2019; García-Montoya *et al.*, 2012).

4.5. استعماله في أنظمة التغليف النشطة للأغذية Use in Active Food Packaging

يعد التغليف النشط أحد الاتجاهات الحديثة في تكنولوجيا الأغذية، اذ لا يقتصر دور مادة التغليف على حماية المنتج من العوامل الخارجية فحسب، بل يمتد ليشمل التفاعل مع الغذاء أو الوسط المحيط به بهدف تحسين سلامته وإطالة عمره الخزني، وفي هذا السياق، برز اللاكتوفيرين كمركب حيوي

واعد يمكن دمجه في مواد التغليف الغذائية بسبب خصائصه المضادة للميكروبات (Giansanti *et al.*, 2016)، وقد أظهرت الأبحاث أن إدخال اللاكتوفيرين ضمن الأغشية الحيوية أو المواد البوليمرية المستعملة في التغليف يمكن أن يساهم في تثبيط نمو الميكروبات على سطح الغذاء، مما يقلل من احتمالية التلوث الميكروبي ويبطئ عمليات التلف أثناء التخزين، كما يمكن دمجه مع مواد طبيعية أخرى مثل الكيتوسان أو بعض البوليمرات الحيوية لإنتاج أغشية تغليف نشطة تمتلك خصائص مضادة للميكروبات ومضادة للأكسدة في الوقت نفسه (Demir *et al.*, 2025)، فضلا عن ذلك، فإن التطورات الحديثة في مجال النانو تكنولوجي الغذائي أتاحت إمكانية تطوير نظم توصيل تعتمد على اللاكتوفيرين أو مشتقاته داخل مواد التغليف، مما يزيد من كفاءة إطلاق المركبات النشطة تدريجيا على سطح الغذاء ويعزز من فعالية هذه النظم في الحد من نمو الكائنات الدقيقة، وتشير هذه التطبيقات إلى أن اللاكتوفيرين يمثل أحد المكونات الحيوية الواعدة في تطوير الجيل الجديد من مواد التعبئة والتغليف الذكية والفعالة في حماية الأغذية (Duarte *et al.*, 2022).

6. التطبيقات الصحية والطبية Health and Medical Applications

1.6. تعزيز المناعة Boosting Immunity

يعد اللاكتوفيرين أحد البروتينات الحيوية متعددة الوظائف التي تؤدي دورا مهما في تنظيم الاستجابة المناعية لدى الإنسان، إذ يمتلك قدرة في التأثير في كل من المناعة الفطرية والمكتسبة عبر آليات متعددة تشمل تنظيم توازن الحديد والتفاعل مع مستقبلات الخلايا المناعية وتعديل إنتاج السيتوكينات الالتهابية، وقد أظهرت العديد من الأبحاث أن اللاكتوفيرين يعمل بوصفه جزيئا منظما للمناعة أكثر من كونه عاملا مضادا للميكروبات فحسب، اذ يستطيع التأثير في نشاط الخلايا البلعمية والخلايا المتغصنة والخلايا اللمفاوية، مما يعزز قدرة الجهاز المناعي على التعرف على العوامل الممرضة والاستجابة لها بكفاءة أعلى (Rizzi *et al.*, 2025; Eker *et al.*, 2024)، كما تشير الابحاث السريرية إلى أن تناول اللاكتوفيرين قد يساهم في تقليل بعض مؤشرات الالتهاب وتحسين الاستجابة المناعية في الإنسان، فقد لوحظ أن مكملات اللاكتوفيرين ارتبطت بتحسن بعض مؤشرات المناعة وانخفاض حدوث بعض الالتهابات التنفسية، مع ملاحظة أن قوة التأثير تختلف بحسب الجرعة والفئة العمرية والحالة الصحية للأفراد (Coccolini *et al.*, 2023; Berthon *et al.*, 2022)، وتعزى هذه التأثيرات إلى قدرة اللاكتوفيرين في تنظيم إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 وTNF-α فضلا عن تحفيز إنتاج بعض الجزيئات المناعية الدفاعية، وهو ما يدعم دوره كعامل مناعي طبيعي يساهم في الحفاظ على التوازن المناعي للجسم (Manzoni, 2024)

2.6. الوقاية من العدوى Infection Prevention

حظي اللاكتوفيرين باهتمام واسع في مجال الوقاية من العدوى الميكروبية، نظرا لامتلاكه مجموعة من الآليات المضادة للميكروبات التي تشمل حرمان الكائنات الحية الدقيقة من الحديد الضروري لنموها، فضلا عن قدرته على الارتباط المباشر بسطوح الخلايا الميكروبية والتأثير في نفاذية الأغشية الخلوية، وقد أثبتت أبحاث عدة أن هذه الخصائص تسهم في تقليل قابلية الجسم للإصابة

بالعدوى، خاصة في الفئات الحساسة مثل الأطفال وحديثي الولادة (Legrand, 2016)، وفي هذا السياق، كما أشارت مراجعة منهجية لعدد من التجارب العشوائية المحكمة إلى أن استعمال اللاكتوفيرين قد يقلل من خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي، خاصة لدى الأطفال والرضع، وهو ما يعكس دوره الوقائي في دعم الدفاعات المناعية المخاطية (Ali *et al.*, 2021)، أما في حديثي الولادة منخفضي الوزن، فقد ركزت عدة دراسات على إمكانية استعمال اللاكتوفيرين للحد من الإنتان المتأخر، ورغم أن بعض الدراسات أظهرت انخفاضا في معدلات الإنتان عند استعماله كمكمل غذائي، فإن نتائج التجارب السريرية الكبرى ما تزال متباينة، مما يشير إلى الحاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية واسعة النطاق لتأكيد فعاليته في هذا المجال (Pammi *et al.*, 2020).

3.6. الاستعمال كمكمل غذائي Use as a Dietary Supplement

يستعمل اللاكتوفيرين حاليا بوصفه مكملا غذائيا في مجالات عدة، أهمها دعم المناعة وصحة الأمعاء وتحسين الحالة الحديدية، ولا سيما لدى الحوامل والأطفال وبعض الفئات ذات القابلية العالية لنقص الحديد، وتظهر الأدلة السريرية المتراكمة أن اللاكتوفيرين الفموي قد يكون بديلا واعدا أو مساعدا لمكملات الحديد التقليدية، ليس فقط بسبب دوره في الارتباط بالحديد، بل أيضا بسبب تأثيره في الالتهاب المعوي وتنظيم امتصاص الحديد، وهو ما قد يفسر تحسن الهيموغلوبين مع آثار جانبية هضمية أقل في عدد من الأبحاث (McCarthy *et al.*, 2024)، وتدعم ذلك العديد من التجارب التي سجلت تحسنا ملحوظا في تركيز الهيموغلوبين عند استعمال اللاكتوفيرين مقارنة بأملاح الحديد التقليدية، ومن الأمثلة المتكررة الدراسات المنفذة على النساء الحوامل والأطفال المصابين بعوز الحديد، اذ وصف اللاكتوفيرين بأنه خيار فعال وآمن نسبيا، مع ملاحظة أن قوة الاستنتاج تختلف باختلاف نوع العينة ومدة التدخل ودرجة عدم التجانس بين الأبحاث، لذا فإن موضع اللاكتوفيرين كمكمل غذائي أصبح أكثر وضوحا في مجال الدعم التغذوي والوظيفي، لكن ليس بمعزل عن تقييم الحالة السريرية لكل فئة مستهدفة (Abu Hashim *et al.*, 2017).

4.6. التطبيقات العلاجية المستقبلية Future Therapeutic Applications

تتجاوز أهمية اللاكتوفيرين كونه مكملا غذائيا أو عاملا وقائيا، إذ ينظر إليه حاليا بوصفه منصة علاجية مستقبلية متعددة المسارات، فقد برزت خلال السنوات الأخيرة دراسات واسعة حول استعماله في الأنظمة النانوية وحوامل الدواء الموجهة، اعتمادا على امتلاكه نشاطا حيويا ذاتيا وقابلية للارتباط بالمستقبلات وإمكانات في تحسين الاستهداف وتقليل السمية الجانبية لبعض العلاجات، ولهذا يجري استكشافه في تطبيقات علاجية متقدمة تشمل مكافحة السرطان وتوصيل الأدوية المضادة للالتهاب أو المضادة للميكروبات وربما التطبيقات العصبية والدماغية بفضل خصائصه الحيوية المميزة (Hu *et al.*, 2025; Akdaşçi *et al.*, 2024)، كما أن الأبحاث تشير إلى إمكانات مستقبلية للاكتوفيرين في الأمراض الالتهابية المعوية والعلاجات المساندة المضادة للفيروسات وحتى في الدمج مع الأدوية التقليدية لتعزيز الكفاءة العلاجية أو تقليل الآثار الجانبية، ومع ذلك، ينبغي التأكيد علميا أن الجزء الأكبر من هذه التطبيقات ما يزال في طور البحث قبل السريري أو في مرحلة المراجعات المفاهيمية

والتجارب المبكرة، ولذلك فإن الحديث عن اللاكتوفيرين كعامل علاجي مستقل ما يزال سابقا لأوانه في كثير من المجالات، بينما يبدو أكثر دقة اعتباره مرشحا علاجيا واعدا أو عاملا مساعدا يمكن أن يكتسب أهمية أكبر مستقبلا مع تراكم الأدلة السريرية المحكمة
.(Blais and Allaire, 2025; León-Flores *et al.*, 2025; Eker *et al.*, 2024; Manzoni, 2024)

7. التحديات والقيود في استعمال اللاكتوفيرين Challenges and Limitations

على الرغم من الاهتمام العلمي المتزايد ببروتين اللاكتوفيرين وما يمتلكه من خصائص حيوية متعددة تشمل النشاط المضاد للميكروبات والمضاد للأكسدة والمعدل للمناعة، إلا أن تطبيقه العملي في الصناعات الغذائية والطبية لا يزال يواجه مجموعة من التحديات التقنية والاقتصادية والتنظيمية. وتبرز هذه التحديات بشكل خاص عند الانتقال من الدراسات المخبرية إلى التطبيقات الصناعية واسعة النطاق، حيث تتداخل عوامل الاستقرار البنيوي للبروتين مع متطلبات التصنيع الغذائي وسلاسل الإمداد والضوابط التنظيمية الخاصة بالمكونات الحيوية
.(Brock, 2012; García-Montoya *et al.*, 2012)

1.7. الاستقرار اثناء المعالجة الغذائية Stability During Food Processing

يعد الاستقرار البنيوي للاكتوفيرين أحد أهم العوامل التي تحدد إمكانية استعماله في المنتجات الغذائية، فاللاكتوفيرين بروتين سكري حساس نسبيا للظروف الفيزيائية والكيميائية، وخاصة المعالجة الحرارية وتغيرات الأس الهيدروجيني والظروف المؤكسدة التي قد تتعرض لها المنتجات الغذائية أثناء عمليات التصنيع أو التخزين (Legrand, 2016)، وقد أظهرت العديد من الأبحاث أن المعالجات الحرارية الشديدة مثل البسترة أو التعقيم يمكن أن تؤدي إلى تغيرات في البنية الثالثية للبروتين، مما قد يسبب فقدانا جزئيا في قدرته على الارتباط بالحديد أو في نشاطه المضاد للميكروبات (Giansanti *et al.*, 2016)، وعلى الرغم من أن اللاكتوفيرين يتمتع بدرجة من الثبات الحراري مقارنة ببعض البروتينات الحيوية الأخرى، فإن الحفاظ على نشاطه الحيوي يتطلب غالبا تطبيق تقنيات معالجة معتدلة أو استعمال استراتيجيات حماية مثل التغليف الدقيق Microencapsulationأو دمجه ضمن نظم غذائية مناسبة تقلل من التحلل البنيوي (García-Montoya *et al.*, 2012)، كما أن التغيرات في قيمة الاس الهيدروجيني للمنتجات الغذائية قد تؤثر في بنية اللاكتوفيرين ووظيفته الحيوية، فعند القيم الحامضية الشديدة أو القلوية المرتفعة يمكن أن يحدث تفكك جزئي في البنية البروتينية، مما ينعكس على كفاءته في الارتباط بالحديد أو التفاعل مع الأغشية الميكروبية (Baker and Baker, 2004)، لذا تعد دراسة ثبات اللاكتوفيرين في النظم الغذائية المختلفة خطوة أساسية قبل اعتماده كمكون وظيفي في المنتجات الصناعية.

2.7. الكلفة الانتاجية Production cost

يمثل الجانب الاقتصادي أحد العوامل الحاسمة التي تحدد إمكانية استعمال اللاكتوفيرين على نطاق واسع في الصناعات الغذائية والدوائية، إذ يتم الحصول على اللاكتوفيرين عادة من اللبأ Whey عبر تقنيات فصل وتنقية متقدمة مثل كروماتوكرافيا التبادل الأيوني والترشيح الهلامي والالفة، وهي

عمليات تتطلب تجهيزات تقنية متخصصة وتكاليف تشغيلية مرتفعة (Gifford *et al.*, 2005)، كما أن التركيز الطبيعي للاكتوفيرين في الحليب منخفض نسبيا، إذ يبلغ في حليب الأبقار عادة نحو 0.02–0.2 غم/لتر، بينما يكون أعلى في حليب الإنسان واللبأ، مما يجعل استخلاص كميات صناعية منه يتطلب معالجة كميات كبيرة من المواد الخام (Brock, 2012)، ونتيجة لذلك، فإن سعر اللاكتوفيرين النقي في الأسواق العالمية يعد مرتفعا مقارنة بالعديد من المكونات الغذائية الوظيفية الأخرى، الأمر الذي قد يحد من استعماله في المنتجات الغذائية ذات التكلفة المنخفضة أو الأسواق الحساسة للسعر، وقد دفعت هذه التحديات الباحثين إلى تطوير تقنيات إنتاج بديلة، مثل الإنتاج الحيوي باستعمال الكائنات الدقيقة المعدلة وراثيا أو نظم التعبير البروتيني، بهدف تقليل كلفة الإنتاج وتحسين الكفاءة الاقتصادية (García-Montoya *et al.*, 2012).

3.7. الجرعات الفعالة Effective doses

على الرغم من إثبات العديد من الأبحاث للأنشطة الحيوية المتعددة للاكتوفيرين، فإن تحديد الجرعات الفعالة للاستعمال الغذائي أو العلاجي لا يزال موضوعا للنقاش العلمي، إذ تختلف الجرعة المطلوبة لتحقيق التأثيرات الحيوية المطلوبة تبعا لنوع النشاط المطلوب، سواء كان مضادا للميكروبات أو معدلا للمناعة أو مضادا للأكسدة (Legrand, 2016)، كما ان فعالية اللاكتوفيرين تعتمد أيضا على عوامل أخرى مثل شكل البروتين من ناحية التشبع بالحديد اذا كان غير مشبعا apo-lactoferrin او مشبعا holo-lactoferrin وتركيزه في المنتج الغذائي وطبيعة الوسط الغذائي الذي قد يؤثر في توافره الحيوي bioavailability والذي هو (هو مصطلح صيدلاني يشير إلى النسبة المئوية والسرعة التي تصل بها المادة الفعالة في الدواء إلى الدورة الدموية الجهازية لتصبح متاحة في موقع التأثير) وفي بعض الحالات، قد تكون الجرعات المطلوبة لتحقيق تأثير حيوي واضح أعلى من تلك التي يمكن إضافتها عمليا إلى المنتجات الغذائية دون التأثير في الخصائص الحسية أو التكلفة الإنتاجية (Baker and Baker, 2004)، فضلا عن ذلك، تشير بعض الأبحاث إلى أن التأثيرات الحيوية للاكتوفيرين قد تكون مرتبطة بالتفاعل مع مكونات غذائية أخرى أو مع الجهاز المناعي للمضيف، مما يجعل الاستجابة الحيوية تعتمد على عوامل فسلجيه متعددة مثل العمر والحالة الصحية والنظام الغذائي للفرد، لذا فإن تحديد الجرعات المثلى للاستعمال في الأغذية الوظيفية أو المكملات الغذائية يتطلب مزيدا من الدراسات السريرية والوبائية

(Gifford *et al.*, 2005).

4.7. القيود التنظيمية Regulatory restrictions

تشكل الجوانب التنظيمية أحد التحديات المهمة في إدخال اللاكتوفيرين كمكون وظيفي في الصناعات الغذائية أو كمكمل غذائي، إذ تختلف الأنظمة التشريعية بين الدول فيما يتعلق بتصنيف المكونات الحيوية والادعاءات الصحية المرتبطة بها (Brock, 2012)، ففي بعض الدول يسمح باستعمال اللاكتوفيرين كمكون غذائي أو مكمل غذائي ضمن حدود معينة من التركيز، بينما تتطلب دول أخرى تقييمات إضافية للسلامة أو دراسات سريرية لإثبات الفعالية قبل السماح باستعماله في المنتجات

التجارية، كما أن الادعاءات الصحية المتعلقة بتأثيراته المناعية أو المضادة للميكروبات قد تخضع لرقابة تنظيمية صارمة من قبل الهيئات المختصة بسلامة الغذاء، فضلا عن ذلك، فإن مصدر اللاكتوفيرين المستعمل في الصناعة (حيواني أو منتج بتقنيات حيوية) قد يؤثر أيضًا في المتطلبات التنظيمية، إذ تتطلب بعض التشريعات توثيقا دقيقا لطرق الإنتاج والتنقية لضمان السلامة الحيوية وجودة المنتج النهائي، ولذا فإن توحيد المعايير التنظيمية وتوفير أدلة علمية قوية حول سلامة وفعالية اللاكتوفيرين يعدان عاملين مهمين لتعزيز استعماله في الصناعات الغذائية والطبية مستقبلا (García-Montoya *et al.*, 2012).

8. الاتجاهات البحثية المستقبلية للاكتوفيرين Future Research Perspectives

يمثل اللاكتوفيرين أحد البروتينات الحيوية متعددة الوظائف التي حظيت باهتمام علمي متزايد خلال العقود الأخيرة، نتيجة امتلاكه طيفا واسعا من الفعاليات الحيوية التي تشمل النشاط المضاد للبكتيريا والفطريات والفيروسات، فضلا عن نشاطه المضاد للأكسدة ودوره في تنظيم الاستجابة المناعية والالتهابية، وقد أدى هذا التنوع الوظيفي إلى توسيع نطاق الدراسات العلمية التي تستهدف فهم آليات عمله وتطوير تطبيقاته في مجالات الغذاء والطب والتقانة الحيوية، وتشير الأبحاث إلى أن الاهتمام البحثي الحالي يتجه نحو تعظيم الاستفادة التطبيقية من اللاكتوفيرين عبر تطوير نظم توصيل متقدمة له، ودراسة إمكانات التآزر مع المركبات الحيوية الأخرى، فضلاً عن إدماجه ضمن أنظمة الأغذية الوظيفية والأغذية الذكية

.(Wang *et al.*, 2019; Moreno-Expósito *et al.*, 2018; García-Montoya *et al.*, 2012;)

1.8. تطوير نظم توصيل جديدة للاكتوفيرين Developing new delivery systems for lactoferrin

يمثل تحسين استقرار اللاكتوفيرين وتوافره الحيوي أحد التحديات الرئيسة التي تواجه توسيع تطبيقاته الغذائية والطبية، إذ إن هذا البروتين قد يتعرض للتحلل نتيجة المعالجة الحرارية أو نتيجة الظروف القاسية في الجهاز الهضمي مثل الأس الهيدروجيني المنخفض والإنزيمات البروتينية، لذا ركزت الأبحاث على تطوير نظم توصيل مبتكرة تعتمد على تقنيات التغليف الدقيق Microencapsulation وهي (تقنية متطورة يتم فيها إحاطة اللاكتوفيرين بغلاف رقيق جداً من مادة واقية مكونة من بوليمرات أو دهون، لتكوين كبسولات مجهرية يتراوح حجمها من ميكرومتر واحد إلى بضع مئات من الميكرومترات) أو التغليف النانوي Nanoencapsulation الذي هو (امتداد أكثر دقة لتقنية التغليف الدقيق، اذ يتم تغليف اللاكتوفيرين في كبسولات متناهية الصغر يقل حجمها عن 100نانومتر والتي بفضل هذا الحجم الصغير جدا، تكتسب المادة خصائص إضافية تزيد من كفاءتها مقارنة بالتغليف الدقيق) بهدف حماية البروتين والحفاظ على نشاطه الحيوي أثناء المعالجة والتخزين (Moreno-Expósito *et al.*, 2018; García-Montoya *et al.*, 2012; Adlerova *et al.*, 2008)، قد أظهرت بعض الأبحاث أن دمج اللاكتوفيرين في أنظمة نانوية مثل الجسيمات الدهنية النانوية Lipid Nanoparticles - LNPs وهي (هي ناقلات ذكية متناهية

الصغر تتكون من مواد دهنية، اشتهرت عالمياً لدورها الحاسم كغلاف حماية في لقاحات mRNA مثل فايزر وموديرنا ضد فيروس كورونا) أو الجسيمات البوليمرية الحيوية Biopolymeric Nanoparticles وهي (الجيل المنافس للجسيمات الدهنية، حيث تُصنع من مواد طبيعية مستدامة مثل الكيتوزان والجيلاتين وحامض اللاكتيك بدلاً من الدهون المصنعة، وتتميز بالثبات الفائق والتوافق الحيوي والإطلاق المبرمج) يمكن أن يعزز من ثباته الحراري والإنزيمي ويزيد من كفاءته الحيوية، كما قد يسمح بإطلاقه التدريجي في مناطق محددة من الجهاز الهضمي، الأمر الذي يساهم في تحسين تأثيراته الحيوية (Wang *et al.*, 2019; Kruzel *et al.*, 2017)، كما أن هذه الأنظمة قد تتيح استعمال اللاكتوفيرين كناقل حيوي لبعض المركبات الفعالة أو الأدوية الحيوية، وهو ما يفتح آفاقا واسعة في مجال التطبيقات الصيدلانية والتغذوية (Legrand, 2016)، علاوة على ذلك، تناولت الأبحاث إمكانية تطوير نظم توصيل ذكية تعتمد على مواد حيوية قادرة على الاستجابة للمتغيرات البيئية مثل التغير في الأس الهيدروجيني أو وجود إنزيمات معينة، مما يسمح بإطلاق اللاكتوفيرين بشكل موجه نحو مواقع التأثير الحيوي، وتشير هذه التطورات إلى أن تقنيات النانو والتغليف الحيوي ستؤدي دورا محوريا في تعظيم الاستفادة التطبيقية من هذا البروتين الحيوي في المستقبل (Wang *et al.*, 2019; Moreno-Expósito *et al.*, 2018).

2.8. دمج اللاكتوفيرين مع مركبات حيوية أخرى
Combining lactoferrin with other bioactive compounds

يمثل التفاعل التآزري بين المركبات الحيوية أحد الاتجاهات البحثية المهمة في علوم الأغذية والطب الحيوي، اذ يمكن أن يؤدي الجمع بين مكونات حيوية مختلفة إلى تعزيز الفعالية الحيوية مقارنة باستعمال كل مركب لوحده، وفي هذا السياق، تمت دراسة العديد من الأنظمة التي تجمع اللاكتوفيرين مع مركبات حيوية أخرى مثل انزيم اللايسوزايم Lysozyme وانزيم اللاكتوبيروكسيديز Lactoperoxidase والببتيدات المضادة للميكروبات، فضلا عن المركبات الفينولية النباتية (García-Montoya *et al.*, 2012)، وقد أظهرت بعض الأبحاث أن الجمع بين اللاكتوفيرين واللايسوزايم يؤدي إلى تأثير مضاد للبكتيريا أكثر قوة نتيجة تكامل آليات التأثير، إذ يعمل اللاكتوفيرين على حرمان البكتيريا من الحديد الضروري لنموها، في حين يقوم اللايسوزايم بتحطيم جدار الخلية البكتيرية، مما يؤدي إلى تثبيط نمو العديد من البكتيريا الممرضة بصورة أكثر كفاءة (Kruzel *et al.*, 2017; Adlerova *et al.*, 2008)، كما أن دمج اللاكتوفيرين مع بعض المركبات الفينولية النباتية قد يعزز النشاط المضاد للأكسدة نتيجة التفاعل التكاملي بين الآليات المختلفة لإزالة الجذور الحرة (Wang *et al.*, 2019; Moreno-Expósito *et al.*, 2018)، وتشير بعض الأبحاث أيضا إلى أن الجمع بين اللاكتوفيرين والببتيدات المضادة للميكروبات قد يسهم في تطوير أنظمة غذائية أو دوائية ذات قدرة عالية على تثبيط الكائنات الدقيقة الممرضة وتقليل خطر العدوى، وهو ما يمثل توجها واعدا في مجال تطوير المواد الحافظة الطبيعية والمنتجات الغذائية الصحية (Legrand, 2016).

3.8. تطبيقات اللاكتوفيرين في الأغذية الذكية والوظيفية
Applications of lactoferrin in smart and functional foods

شهدت السنوات الأخيرة اهتماما متزايدا بتطوير الأغذية الوظيفية والتي تحتوي على مكونات حيوية قادرة على تعزيز الصحة والوقاية من الأمراض، وفي هذا السياق، يعد اللاكتوفيرين أحد المكونات الحيوية الواعدة نظراً لخصائصه الحيوية المتعددة، والتي تشمل دعم الجهاز المناعي ومقاومة الميكروبات وتقليل الالتهابات (García-Montoya *et al.*, 2012)، وقد بدأ استعمال اللاكتوفيرين بالفعل في بعض المنتجات الغذائية مثل حليب الأطفال والمكملات الغذائية، اذ تشير الأبحاث إلى أن إضافته إلى هذه المنتجات يمكن أن يعزز من الوظائف المناعية ويقلل من خطر العدوى المعوية لدى الرضع والأطفال (Wang *et al.*, 2019)، فضلا عن دراسة إمكانية إدخاله في مجموعة أوسع من المنتجات الغذائية مثل المشروبات الوظيفية والأغذية المدعمة بالبروتينات الحيوية والمنتجات الغذائية المصممة لتعزيز صحة الجهاز الهضمي (Legrand, 2016)، فضلا عن ذلك، تشير بعض الاتجاهات البحثية الحديثة إلى إمكانية استعمال اللاكتوفيرين ضمن أنظمة التغليف النشط Active Packaging وهو عبارة عن (تغليف يتدخل كيميائياً لحماية الغذاء من التلف، فهو يمتص المواد الضارة أو يطلق مواد مفيدة ماصات الأوكسجين ومتحكمات الرطوبة وإطلاق مضادات الميكروبات وماصات الاثيلين) والتغليف الذكي Smart/Intelligent Packaging وهو عبارة عن (تغليف يراقب ويخبر بحالة الغذاء، فهو يعمل كمستشعر خارجي أو داخلي دون التدخل في المادة الغذائية نفسها مثل مؤشرات الوقت والحرارة ومستشعرات النضارة والباركود الذكي)، اذ يمكن دمجه مع مواد التغليف الحيوية للمساهمة في تثبيط نمو الكائنات الدقيقة المسببة لفساد الغذاء وإطالة العمر الخزني للمنتجات الغذائية، ويعكس هذا التوجه التكامل المتزايد بين علوم الأغذية والتقانة الحيوية لتطوير حلول مبتكرة تعزز جودة وسلامة الأغذية

.(Wang *et al.*, 2019; Moreno-Expósito *et al.*, 2018)

الاستنتاجات Conclusions

يظهر اللاكتوفيرين مكانة علمية وتطبيقية متميزة بوصفه بروتينا حيويا متعدد الوظائف يجمع بين الأدوار الغذائية والوقائية والصحية، وقد أكدت الأبحاث أنه يمتلك خصائص مضادة للميكروبات وللأكسدة ومعززة للمناعة، فضلا عن قدرته في الارتباط بالحديد والمساهمة في تنظيم توافره الحيوي، وهو ما يفسر اتساع اهتمام الباحثين به في مجالات علوم الغذاء والصحة والتقانة الاحيائية، كما برزت أهميته في تطوير الأغذية الوظيفية، ودعم منتجات الألبان وحليب الأطفال، إلى جانب إمكاناته الواعدة في التطبيقات الطبية والوقائية، وبناء على ذلك، يمكن النظر إلى اللاكتوفيرين بوصفه مركبا طبيعيا ذا قيمة مستقبلية عالية، مرشحا لتوسيع استعماله في تصميم منتجات غذائية وصحية أكثر فاعلية وأمانا.

References المصادر

Abe, H., Saito, H., Miyakawa, H., Tamura, Y., Shimamura, S., Nagao, E. and Tomita, M. (1991). Heat stability of bovine lactoferrin at acidic pH. *Journal of Dairy Science*, *74*(1), 65-71. https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302(91)78144-7

Actor, J. K., Hwang, S. A. and Kruzel, M. L. (2009). Lactoferrin as a natural immune modulator. *Current Pharmaceutical Design*, *15*(17), 1956-1973. https://doi.org/10.2174/138161209788453202

Adlerova, L., Bartoskova, A. and Faldyna, M. (2008). Lactoferrin: A review. *Veterinarni Medicina*, 53(9), 457-468. https://doi.org/10.17221/1978-VETMED

Akdaşçi, E., Eker, F., Duman, H., Singh, P., Bechelany, M. and Karav, S. (2024). Lactoferrin as a versatile agent in nanoparticle applications: From therapeutics to agriculture. *Nanomaterials*, *14*(24), 2018. https://doi.org/10.3390/nano14242018

Ali, A. S., Hasan, S. S., Kow, C. S. and Merchant, H. A. (2021). Lactoferrin reduces the risk of respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 45, 26-32. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.08.019

Baker, H. M. and Baker, E. N. (2004). Lactoferrin and iron: Structural and dynamic aspects of binding and release. *Biometals*, *17*(3), 209-216. https://doi.org/10.1023/B:BIOM.0000027694.40260.70

Berthon, B. S., Williams, L. M., Williams, E. J. and Wood, L. G. (2022). Effect of lactoferrin supplementation on inflammation, immune function, and prevention of respiratory tract infections in humans: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 13(5), 1799-1819. https://doi.org/10.1093/advances/nmac047

Bokkhim, H., Bansal, N., Grøndahl, L. and Bhandari, B. (2013). Physico-chemical properties of different forms of bovine lactoferrin. *Food Chemistry*, *141*(3), 3007-3013. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.05.139

Brock, J. H. (2012). The physiology of lactoferrin. *Biochemistry and Cell Biology*, 90(3), 245-251. https://doi.org/10.1139/o11-056

Cao, X., Ren, Y., Lu, Q., Wang, K., Wu, Y., Wang, Y., Zhang, Y., Cui, X.-S., Yang, Z. and Chen, Z. (2023). Lactoferrin: A glycoprotein that plays an active role in human health. *Frontiers in Nutrition, 9,* 1018336. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1018336

Caputo, L., Quintieri, L., Bianchi, D. M., Decastelli, L., Monaci, L., Visconti, A. and Baruzzi, F. (2015). *Pepsin-digested bovine lactoferrin prevents Mozzarella cheese blue discoloration caused by Pseudomonas fluorescens*. *Food Microbiology,* 46, 15-24. https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.06.021

Coccolini, C., Berselli, E., Blanco-Llamero, C., Fathi, F., Oliveira, M. B. P. P., Krambeck, K. and Souto, E. B. (2023). Biomedical and nutritional applications of lactoferrin. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, *29*, 71. https://doi.org/10.1007/s10989-023-10541-2

Conesa, C., Sánchez, L., Rota, C., Pérez, M.-D., Calvo, M., Farnaud, S. and Evans, R. W. (2008). Isolation of lactoferrin from milk of different species: Calorimetric and antimicrobial studies. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology, 150*(1), 131–139. https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2008.02.005

Demir, R., Sarıtaş, S., Bechelany, M. and Karav, S. (2025). Lactoferrin: Properties and potential uses in the food industry. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(4), 1404. https://doi.org/10.3390/ijms26041404

Drago-Serrano, M. E., Campos-Rodríguez, R., Carrero, J. C. and de la Garza, M. (2017). Lactoferrin: Balancing ups and downs of inflammation due to microbial infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 501. https://doi.org/10.3390/ijms18030501

Duarte, L. G. R., Alencar, W. M. P., Iacuzio, R., Silva, N. C. C. and Picone, C. S. F. (2022). *Synthesis, characterization and application of antibacterial lactoferrin nanoparticles*. *Current Research in Food Science,* 5, 642–652. https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.03.009

Eker, F., Duman, R., Ertürk, E. and Karav, S. (2024). The potential of lactoferrin as antiviral and immune-modulating agent in viral infectious

diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1402135. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1402135

Franco, I., Pérez, M. D., Conesa, C., Calvo, M. and Sánchez, L. (2018). Effect of technological treatments on bovine lactoferrin: An overview. *Food Research International*, *106*, 173-182. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.016

García-Montoya, I. A., Cendón, T. S., Arévalo-Gallegos, S. and Rascón-Cruz, Q. (2012). *Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820(3), 226-236. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.06.018

Giansanti, F., Panella, G., Leboffe, L. and Antonini, G. (2016). Lactoferrin from milk: Nutraceutical and pharmacological properties. *Pharmaceuticals*, *9*(4), 61. https://doi.org/10.3390/ph9040061

Gifford, J. L., Hunter, H. N. and Vogel, H. J. (2005). Lactoferricin: A lactoferrin-derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(22), 2588-2598. https://doi.org/10.1007/s00018-005-5373-z

González-Chávez, S. A., Arévalo-Gallegos, S. and Rascón-Cruz, Q. (2009). Lactoferrin: Structure, function and applications. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *33*(4), 301.e1-301.e8. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020

Gruden, Š. and Poklar Ulrih, N. (2021). Diverse mechanisms of antimicrobial activities of lactoferrins, lactoferricins, and other lactoferrin-derived peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 11264. https://doi.org/10.3390/ijms222011264

Abu Hashim, H., Foda, O. and Ghayaty, E. (2017). Lactoferrin or ferrous salts for iron deficiency anemia in pregnancy: A meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 219, 45-52. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.003

Kell, D. B., Heyden, E. L. and Pretorius, E. (2020). The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against pathogens.

Frontiers in Immunology, 11, 1221. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01221

Kim, J. W., Yang, J. Y., Jeong, E. amd Kim, H. (2025). The multifaceted functions of lactoferrin in antimicrobial defense and inflammation. *Biomolecules*, 15(8), 1174. https://doi.org/10.3390/biom15081174

Kowalczyk, P., Kaczyńska, K., Kleczkowska, P., Bukowska-Ośko, I., Kramkowski, K. and Sulejczak, D. (2022). The lactoferrin phenomenon-A miracle molecule. *Molecules*, *27*(9), 2941. https://doi.org/10.3390/molecules27092941

Kruzel, M. L., Zimecki, M. and Actor, J. K. (2017). Lactoferrin in a context of inflammation-induced pathology. *Frontiers in Immunology*, 8, 1438. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01438

Legrand, D. (2016). Overview of lactoferrin as a natural immune modulator. *The Journal of Pediatrics*, 173, S10-S15. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.071

Moreno-Expósito, L., Illescas-Montes, R., Melguizo-Rodríguez, L., Ruiz, C. and Ramos-Torrecillas, J. (2018). Multifunctional capacity and therapeutic potential of lactoferrin. *Life Sciences*, 195, 61-64. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.002

Niaz, B., Saeed, F., Ahmed, A., Imran, M., Maan, A. A., Khan, M. K. I., Tufail, T., Anjum, F. M., Hussain, S. and Suleria, H. A. R. (2019). *Lactoferrin (LF): a natural antimicrobial protein*. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 1626-1641. https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1666137

Ohradanova-Repic, A., Praženicová, R., Gebetsberger, L., Moskalets, T., Skrabana, R., Cehlar, O., Tajti, G., Stockinger, H. and Leksa, V. (2023). Time to Kill and Time to Heal: The Multifaceted Role of Lactoferrin and Lactoferricin in Host Defense. *Pharmaceutics*, *15*(4),1056. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041056

Pammi, M. and Gautham, K. S. (2020). Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants.

Cochrane Database of Systematic Reviews, 3, CD007137. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007137.pub6

Piacentini, R., Bonincontro, A., De Francesco, G., Petrarca, P. and Rosa, L. (2024). Lactoferrins in their interactions with molecular targets: A Structure-Based Overview. *Pharmaceuticals, 17*(3), 398. https://doi.org/10.3390/ph17030398

Rai, D., Adelman, A. S., Zhuang, W., Rai, G. P., Boettcher, J. and Lönnerdal, B. (2014). Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: A global systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 54*(12), 1539-1547. https://doi.org/10.1080/10408398.2011.642422

Rizzi, M., Manzoni, P., Germano, C., Quevedo, M. F. and Sainaghi, P. P. (2025). Lactoferrin, a natural protein with multiple functions in health and disease. *Nutrients*, *17*(21), 3403. https://doi.org/10.3390/nu17213403

Wang, B., Timilsena, Y. P., Blanch, E. and Adhikari, B. (2019). Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(4), 580-596. https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1381583

Yang, Z., Jiang, R., Chen, Q., Wang, J., Duan, Y., Pang, X., Jiang, S., Bi, Y., Zhang, H., Lönnerdal, B., Lai, J. and Yin, S. (2018). Concentration of lactoferrin in human milk and its variation during lactation in different Chinese populations. *Nutrients*, *10*(9), 1235. https://doi.org/10.3390/nu10091235

Modern Applications Of Lactoferrin: Mechanisms Of Effect and Future Prospects

Prof. Dr. Raghad Akram Aziz
Department of Science, College of Basic Education, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq
ragaad.edbs@uomustansiriyah.edu.iq

Abstract

Lactoferrin is a multifunctional bioactive protein attracting increasing attention due to its functional properties, which confer significant value in the fields of food science and health. This review demonstrates that the importance of this protein extends beyond its role as an iron transporter to include complex biological functions related to the regulation of iron availability, interaction with cell membranes, and interaction with certain cellular receptors. This is reflected in a wide range of biological activities, including antibacterial, antifungal, and antiviral effects; antioxidant activity, its role in boosting immunity, and its ability to mitigate inflammatory responses. The review also indicated that lactoferrin has promising applications in food science, whether as a natural preservative, a functional additive in fortified products, or in dairy products and infant formula, and has the potential to be integrated into active food packaging systems. Its role in health and medicine is highlighted by its ability to boost immunity, contribute to infection prevention, and enhance the preventive and therapeutic value of certain food products and dietary supplements. Nevertheless, expanding its use in industrial and applied fields remains linked to challenges related to stability, production costs, effective dosages, and regulatory requirements. Accordingly, lactoferrin can be viewed as a promising bioactive compound that combines functional safety and application versatility, though further research is needed to develop and expand its efficacy and future applications.

Keywords: Antimicrobial activity, Functional foods, Health and biomedical applications, Immunomodulatory activity, Iron-binding proteins, Lactoferrin.