مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۴

شاپای چاپی: ۰۶۳۲ – ۲۷۱۷، شاپای الکترونیکی: ۹۸۰۴ - ۲۷۱۶

# تأثیر باکتریوفاژها بر تخمیر و کیفیت پنیر در صنایع لبنی و پیامدهای ایمنی زیستی آن

نوع مقاله: مروری 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3

**الهه نبی زاده، عباس عابدفر***

گروه علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

a.abedfar@guilan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۰۶، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۲۵

صفحه ۷۲-۵۲

**چکیده**

باکتریوفاژها از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر عملکرد باکتری‌های اسید لاکتیک در صنایع لبنی به شمار می‌روند و نقش قابل توجهی در موفقیت یا شکست فرایندهای تخمیری دارند. حضور گسترده فاژهای لاکتوکوکوس و استرپتوکوکوسی در شیر خام، آب‌پنیر، محیط تولید، تجهیزات فرآوری و همچنین در قالب پروفاژهای موجود در سویه‌های لیزوژنیک، خطر آلودگی فاژی را در مراحل مختلف تولید پنیر افزایش می‌دهد. عفونت فاژی می‌تواند با کاهش جمعیت آغازگرها، تأخیر در اسیدزایی، اختلال در روند تخمیر و تغییر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی محصول، کیفیت و بازده تولید پنیر را تحت تأثیر قرار دهد. این تغییرات علاوه بر ایجاد زیان اقتصادی، ممکن است شرایط را برای رشد میکروارگانیسم‌های نامطلوب و عوامل بیماری‌زا فراهم کرده و پیامدهایی در حوزه ایمنی غذایی و ایمنی زیستی به همراه داشته باشد. از سوی دیگر، برخی فاژها می‌توانند در انتقال افقی ژن‌ها و پویایی جمعیت‌های میکروبی نقش داشته باشند. این مقاله مروری به بررسی منابع آلودگی فاژی، سازوکارهای اثرگذاری باکتریوفاژها بر تخمیر و کیفیت پنیر و همچنین پیامدهای ایمنی زیستی مرتبط با آن‌ها می‌پردازد و راهبردهای موجود برای پایش، کنترل و کاهش خطرات ناشی از فاژها در صنایع لبنی را مرور می‌کند.

**واژه‌های کلیدی**: انتقال ژن‌های افقی، تنوع زیستی میکروبی، تعامل فاژ-میزبان، سامانه‌های دفاعی باکتریایی، شبکه‌های میکروبی

[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

**مقدمه**

تخمیرات لبنی، به ویژه پنیرسازی، از قدیمی‌ترین فناوری‌های زیستی غذایی محسوب می‌شوند که در طول هزاران سال از فرآیندهای سنتی و کم ثبات به سامانه‌های صنعتی بسیار کنترل شده و در مقیاس وسیع تبدیل شده‌اند (Połaska and Sokołowska, 2019). امروزه صنعت جهانی لبنیات با تولید سالانه بیش از ۹۸۵ میلیون تن شیر، ستون اصلی ایمنی زیستی محسوب می‌شود (FAO, 2024). همچنین پنیر به عنوان دومین فرآورده لبنی پرمصرف، نقشی کلیدی در زنجیرۀ تامین پروتئین ایفا می‌کند (OECD/FAO, 2021). امروزه آغازگرهای حاوی باکتری‌های اسیدلاکتیک (LAB) مانند گونه‌های *Streptococcus thermophilus* و *Lactococcus lactis subspp. Lactis/cremoris* و گونه‌های متعلق به گروه لاکتوباسیل‌ها هسته اصلی فرآیند تخمیر شیر را تشکیل می‌دهند و علاوه بر تسریع اسیدی شدن، به طور مستقیم مسئول ایجاد ویژگی‌های حسی کلیدی پنیر از جمله طعم، عطر، بافت و ساختار نهایی هستند (Fernández *et al.*, 2017). این باکتری‌ها بدلیل سابقه طولانی مصرف انسانی و نقششان در مهار رشد میکروارگانیسم‌های ناسالم، عموما در گروه میکروفلورای ایمن طبقه بندی می‌شوند و نقشی دوگانه در تضمین کیفیت و ایمنی میکروبی محصولات لبنی ایفا می‌کنند.

به موازات گسترش تولید صنعتی، استفاده از باکتریوفاژها در زنجیره غذا از دو منظر متفاوت مورد توجه قرار گرفته است: از یک سو، به‌عنوان عامل عفونت آغازگر و تهدیدی برای پایداری تخمیر و از سوی دیگر، به‌عنوان ابزار طبیعی و اختصاصی برای ارتقای ایمنی زیستی هستند. تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که به‌کارگیری فاژهای لیتیک در مراحل پس از برداشت، در محصولات مختلف مانند سبزیجات تازه، گوشت، آبزیان و لبنیات می‌تواند به‌طور معنی‌داری سطح و شیوع پاتوژن‌هایی مانند *Escherichia coli O157:H7*، *Salmonella spp* و *Listeria monocytogenes* را کاهش دهد، بدون این که ویژگی‌های حسی و تغذیه‌ای محصول به‌طور چشمگیری تغییر کند (Sillankorva *et al.*, 2012; Imran *et al.*, 2023).

با این حال، علی رغم پیشرفت‌های چشمگیر در شناسایی ژنوم، فیزیولوژی و ویژگی‌های فناورانه باکتری‌های اسیدلاکتیک و توسعه آغازگرهای صنعتی اختصاصی، پایداری و یکنواختی تخمیر در مقیاس صنعتی همچنان یک چالش اساسی برای تولیدکنندگان پنیر باقی مانده‌است و نوسان در عملکرد تخمیر می‌تواند به کاهش بازده، تغییر ناخواسته خصوصیات حسی و زیان اقتصادی منجر شود (Fernández *et al.*, 2017). در میان عوامل مختلفی که بر این ناپایداری اثر می‌گذارند، باکتریوفاژهای اختصاصی باکتری‌های اسیدلاکتیک بعنوان یکی از مهم‌ترین تهدیدهای مزمن شناسایی شده‌اند. فاژهای که تقریباً در تمام اجزای محیط تولید لبنیات، از شیرخام و مواد اولیه تا تجهیزات فرآیندی، هوای سالن تولید و حتی خود آغازگرها حضور دارند و با ایجاد تأخیر یا توقف اسیدی شدن، تهدیدی جدی برای موفقیت تخمیر و ثبات کیفیت پنیر محسوب می‌شوند (Kleppen *et al.*, 2011; Paillet *et al.*, 2022). چنین پیامدی، علاوه بر زیان مستقیم اقتصادی، می‌تواند بر جنبه‌های امنیت زیستی زنجیرۀ تولید پنیر نیز اثر بگذارد؛ زیرا شکست تخمیر یا تغییر در دینامیک میکروفلورای مفید، زمینه را برای رشد میکروارگانیسم نامطلوب فراهم می‌کند.

اگرچه طی دو دهه اخیر مطالعات متعددی به بررسی تنوع ژنتیکی فاژهای لبنی، مکانیسم‌های عفونت، سامانه‌های دفاعی باکتری‌های آغازگر و راهبردهای کنترل فاژ پرداخته‌اند، بخش قابل توجهی از این مطالعات بر جنبه‌های میکروبیولوژیک یا فناورانه متمرکز بوده‌اند (Paillet



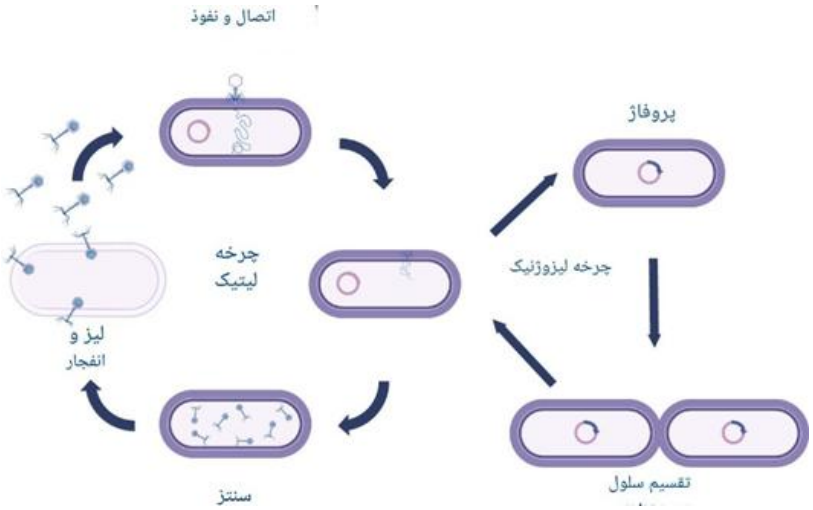
[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

*et al*., 2022; Ortiz Charneco *et al*., 2023). در مقابل، ارتباط میان آلودگی فاژی، کیفیت نهایی پنیر و پیامدهای ایمنی زیستی آن در زنجیره تولید لبنیات کمتر به صورت یکپارچه مورد بررسی قرار گرفته است. افزون بر این، پیشرفت‌های اخیر در زمینه توالی‌یابی نسل جدید، تحلیل ویروم، سامانه‌های CRISPR/Cas، متاژنومیک فاژی و کاربرد فاژها و اندولیزین‌ها در کنترل عوامل بیماری‌زا، درک ما را از نقش دوگانه فاژها در صنایع لبنی دگرگون کرده است (Paillet *et al*., 2022). از این رو، بازنگری و تلفیق یافته‌های جدید در قالب یک چارچوب منسجم برای ارزیابی فرصت‌ها و چالش‌های مرتبط با فاژها در صنعت پنیر ضروری به نظر می‌رسد. بر همین اساس، در سال‌های اخیر تمرکز پژوهشی قابل توجهی بر درک عمیق‌تر تعاملات فاژ-میزبان در آغازگرهای لبنی، شناسایی مکانیسم‌های دفاعی باکتری‌های اسیدلاکتیک در برابر فاژ و توسعه راهبردهای فناورانه و مدیریتی برای کنترل آلودگی فاژی در واحدهای تولید پنیر شکل گرفته است (Ortiz Charneco *et al*., 2023). مقاله حاضر با تکیه بر این پیش‌زمینه، به بررسی نقش باکتریوفاژها در تخمیرات لبنی مرتبط با پنیر، پیامدهای فناورانه و امنیت زیستی آن‌ها و رویکردهای موجود و نوظهور برای کاهش خطر فاژی در صنعت لبنی می‌پردازد.

## ویژگی‌های کلیدی باکتریوفاژهای لبنی مرتبط با پنیر

باکتریوفاژها (فاژها) در شکل (۱)، ویروس‌های اختصاصی باکتری‌ها هستند که با نفوذ به سلول باکتری میزبان، ژنوم خود را تکثیر کرده و با تخریب سلول، ذرات ویروسی جدیدی آزاد می‌کنند (Habib *et al*., 2025). این ویروس‌ها در هر اکوسیستمی که باکتری وجود داشته باشد، فراوان‌اند و نقش کلیدی در پویایی جمعیتی باکتری‌ها ایفا می‌کنند (Ortiz Charneco *et al*., 2023). در صنایع لبنی، فاژهای آلوده‌کننده باکتری‌های اسیدلاکتیک نه تنها یکی از پایدارترین تهدیدها برای تخمیرات صنعتی محسوب می‌شوند، بلکه به‌دلیل اختصاصیت بالا، پایداری محیطی و پتانسیل کنترل زیستی، موضوعی محوری در ایمنی زنجیرهٔ غذایی هستند (Pujato *et al*., 2019).

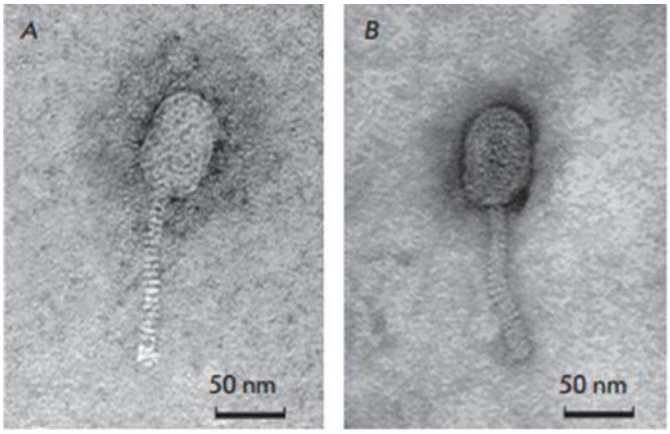



**شکل ۱.** چرخه‌های لیتیک و لیزوژنیک حملهٔ فاژ (Habib *et al*., 2025)

[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

باکتریوفاژهای لبنی در شکل (۲)، به‌ویژه فاژهای آلوده‌کننده کشت‌های آغازگر تولید پنیر، عمدتاً از گروه‌های سیفوفاژها (Siphoviridae) با سر ایزومتریک و دم بلند غیرانقباضی هستند و ژنوم دی‌ان‌ای دو رشته‌ای آن‌ها معمولاً بین ۲۰ تا ۴۰ کیلوجفت‌باز طول دارد. در *Lactococcus lactis*، سه گروه فاژ اصلی ۹۳۶، C2 و P335 شناسایی شده‌اند. فاژهای ۹۳۶ که از شایع‌ترین فاژهای مشاهده‌شده در کارخانجات پنیر می باشد و C2 لیتیک بوده و با چرخهٔ عفونت کوتاه و اختصاصیت میزبانی بالا شناخته می‌شوند؛ در حالی‌که برخی اعضای گروه P335 دارای چرخه زندگی معتدل بوده و می‌توانند به صورت پروفاژ در ژنوم میزبان ادغام شوند. در *Streptococcus thermophilus*، نیز فاژها عمدتاً به دو گروه cos-type و pac-type تقسیم می‌شوند که این دسته‌بندی براساس سازوکار بسته‌بندی ژنوم فاژی انجام می‌شود. هردو گروه عمدتاً لیتیک هستند، اما تنوع ژنتیکی قابل توجهی در ژنوم و دامنه میزبانی آن‌ها مشاده می‌شود (Kotsonis *et al*., 2008; Chuksina *et al*., 2024).




**شکل ۲.** تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از فاژ A) vL_20A (A *Lactococcus lactis* (A) و B) فاژ vL_296 *L lactis* (Chuksina *et al*., 2024)

چرخهٔ عفونت فاژهای لبنی شامل مراحل جذب به سطح سلول میزبان، تزریق دی‌ان‌ا، همانندسازی، مونتاژ ذرات جدید و در نهایت تخریب سلولی است. موفقیت این فرآیند تا حد زیادی به اختصاصیت بالای پروتئین اتصال به گیرنده (Receptor-Binding Protein, RBP) در ساختار دم فاژ وابسته است. در *Lc. lactis*، RBP فاژهای گروه ۹۳۶ و C2 به پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی (CWPS) متصل می‌شوند. همچنین، ناحیه متغیر VR2 در ژن *orf18* دارای تنوع توالی قابل توجهی است و با تفاوت در اختصاصیت اتصال به گیرنده و دامنه میزبانی فاژها ارتباط دارد؛ از این رو می‌توان از آن به عنوان یک نشانگر مولکولی برای مطالعه و پیش‌بینی ویژگی‌های میزبانی فازها استفاده کرد. در *S. thermophilus*، گیرنده‌های سطحی مورد استفاده فاژها عمدتا شامل پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی (EPS) سنتز شده توسط خوشه ژنی eps و پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی حاوی رامنوز و گلوکز (RGP) سنتز شده توسط خوشه ژنی rgp هستند. فاژهای این باکتری معمولا براساس ساز و کار بسته‌بندی ژنوم به دو گروه اصلی cos-type و pac-type تقسیم می‌شوند. فاژهای cos-type دارای انتهای چسپنده (cohesive ends) در ژنوم خود هستند، درحالی که فازهای pac-type از جایگاه‌های اختصاصی بسته‌بندی (pac sites) برای وارد کردن دی‌ان‌ا به کپسید استفاده می‌کنند.



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

مطالعات نشان داده‌اند که فاژهای cos-type در بسیاری از موارد EPS را به عنوان گیرنده شناسایی می‌کنند، درحالی که فاژهای pac-type بیشتر به ساختارهای RGP وابسته هستند (Dicks and Vermeulen, 2024). این تفاوت در شناسایی گیرنده‌ها نقش مهمی در دامنه میزبانی و الگوی عفونت فاژها ایفا می‌کند. این اختصاصیت باریک، از یک سو خطر عفونت آغازگر را محدود می‌کند، اما از سوی دیگر، تنوع ژنتیکی فاژها (موزائیک بودن ژنوم) و پروفاژها را به منبع بالقوه فاژهای جدید تبدیل می‌کند (Mahony *et al.*, 2012). بسیاری از فاژهای لبنی (به‌ویژه فاژهای ۹۳۶) مقاومت بالایی به حرارت (تا ۱۵/۹۰ °C دقیقه)، pH وسیع (۴ تا ۱۰)، خشک‌شدن و زیست‌کش‌ها نشان می‌دهند و در ماتریکس لبنی (چربی، پروتئین، نمک) حفاظت شده‌تر هستند. پروفاژهای معتدل به ویژه P335 می‌توانند تحت شرایط تنش‌زا از جمله تغییرات دمایی، گرسنگی و آسیب دی‌ان‌ا و فعالسازی پاسخ SOS و خروج پروفاژ از حالت لیزوژنی ناشی از میتومایسین C، القا شوند و به منبعی داخلی برای آلودگی فاژی تبدیل گردند. علاوه براین، فاژها ممکن است حامل ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها باشند که در انتقال افقی نقش ایفا می‌کنند (Oliveira *et al.*, 2017). این ویژگی‌ها، فاژهای لبنی را به تهدیدی پایدار برای زنجیرهٔ تولید پنیر تبدیل کرده و ضرورت به‌کارگیری راهبردهای چندلایه مدیریتی شامل پایش مستمر، کنترل آلودگی فاژی و استفاده از سویه‌های آغازگر دارای مکانیسم‌های مقاومت ضد فاژ را از دیدگاه ایمنی غذایی و پایداری تولید برجسته می‌سازد (Marcelli, 2020).

## تنوع و زیست‌اکولوژی فاژهای آغازگر در پنیر

### باکتری‌های آغازگر LAB و گروه‌های اصلی فاژ لبنی

در تخمیرات صنعتی پنیر، شروع‌کننده‌های متشکل از گونه‌های *S.Thermophilus*، *L.lactis* و *Lactococcus cremoris* هدف اصلی گروه‌های مختلف باکتریوفاژ هستند و همین تعامل، الگوی زیست اکولوژی فاژها را در محیط‌های لبنی شکل می‌دهد. سه گروه شناخته‌شده فاژهای لاکتوکوکی (P335, C2, 936) به عنوان غالب ترین جمعیت‌های فاژی در فرآیندهای تولید پنیر سخت و نیمه سخت معرفی شده‌اند و در بسیاری از کارخانجات، به ویژه در تولید پنیرهای هلندی، حضور بالای فاژهای ۹۳۶ گزارش شده است. در کنار اینها، فاژهای ترموفیل آلوده کنندهٔ *S. Thermophilus* و *Lactobacillus* نیز در تخمیرات پنیر و ماست نقش مهمی دارند و تنوع ژنتیکی بالایی نشان می‌دهند (Kleppen *et al.*, 2011).

### اکولوژی و منابع فاژها در خطوط تولید پنیر

مطالعات پیشین و معاصر نشان می‌دهند که صنایع لبنی، به‌ویژه تولید پنیر، یکی از حوزه‌هایی است که بیشترین مشکلات مستند ناشی از فاژ را تجربه کرده‌است. از دهۀ ۱۹۳۰، زمانی که نخستین گزارش‌ها از شکست تخمیر ناشی از فاژ در استرپتوکوک‌های لاکتیک منتشر شد، تا امروز، مطالعات متعدد منابع آلودگی فاژی را در کارخانجات لبنی شناسایی کرده‌اند که نظیر شیرخام و میکروفلور طبیعی همراه آن، آب‌پنیر و مشتقات آن، سطوح تجهیزات، هوا و آئروسل‌ها، و خود آغازگرهای حاوی لیزوژن‌ها هستند (Mancini *et al.*, 2021; Paillet *et al.*, 2024). استفادهٔ فزاینده از آب‌پنیر و پروتئین‌های آب‌پنیر در فرمولاسیون محصولات لبنی، به‌ویژه در پنیر و فرآورده‌های تخمیری، به‌عنوان یک عامل مهم در افزایش بار فاژی شناخته شده‌است، زیرا این فرآورده‌ها می‌توانند فاژهای مقاوم به حرارت را متمرکز و در برابر تیمارهای حرارتی حفاظت کنند (Ortiz Charneco *et al.*, 2023). منابع و مخازن فاژ در زنجیر تولید پنیر، چندگانه و بهم پیوسته هستند. شیرخام، بعنوان نخستین ورودی، حاوی

[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

جمعیت متنوعی از فاژهای آزاد و پروفاژهای موجود در باکتری‌های اسیدلاکتیک ذاتی است و به صورت پایدار، فاژ را وارد کارخانه می‌کند. با این حال، داده‌ها نشان می‌دهند که در بسیاری از واحدهای صنعتی، آلودگی غالب فاژی از داخل خود کارخانه و چرخه‌های تکرار شوندهٔ آغازگر و آب‌پنیر و نه صرفا از شیرخام ورودی ناشی می‌شود. در محیط کارگاه، حرکت کارکنان و تجهیزات، پخش قطرات مایع و جابجایی هوا بر روی سطوح آلوده باعث آئروسل شدن ذرات فاژی می‌شود، به طوری که غلظت‌های PFU/m3102 تا ۱۰۸ در نواحی مختلف کارخانجات پنیر در طول تخمیر گزارش شده است (Kleppen *et al*., 2011; Pujato *et al*., 2019). این سطوح بالا در هوا حائز اهمیت‌اند، زیرا نشان می‌دهند که فاژها می‌توانند به سرعت نواحی تولید را آلوده کنند، حتی اگر آلودگی اولیه موضعی باشد.

مواد و اجزای مشتق از آب‌پنیر، که برای اصلاح بافت یا افزایش بازده در فرآورده‌های تخمیری استفاده می‌شوند، مخزن دیگری برای فاژ به شمار می‌آیند. پروتئین‌های آب‌پنیر و غلظت‌های بالای جامدات محلول می‌توانند اثر حفاظتی قابل توجهی بر روی فاژها در برابر حرارت و سایر تنش‌ها داشته باشند، به طوری که فاژهای لاکتوکوکی مقاوم به دما قادر به بقا در فرآیندهای پاستوریزاسیون متداول و حتی برخی تیمارهای حرارتی شدیدتر هستند (Mancini *et al*., 2021; Yu *et al*., 2025). همچنین، فرآیندهای غلیظ‌سازی مانند اولترافیلتراسیون و میکروفیلتراسیون، بدون طراحی صحیح، می‌توانند منجر به افزایش غلظت فاژ در این اجزا شوند و خطرات ایمنی زیستی در لبنیات را در مرحلهٔ ساخت آغازگرها و تخمیر بعدی افزایش دهند. آغازگرهای چندسویه‌ای که برای تولید پنیرهای سخت و نیمه‌سخت به کار می‌روند، خود زیستگاهی پویا برای تکامل فاژ محسوب می‌شوند. این آغازگرها معمولاً ترکیبی از چندین سویه *Lactococcus subspp. Lactis/cremoris lactis* هستند که طی سال‌ها و حتی دهه‌ها استفادهٔ صنعتی، تحت فشار انتخابی شدید فاژ قرار گرفته‌اند. در چنین سامانه‌هایی، مجموعه‌ای از سویه‌های حساس و مقاوم هم زمان حضور دارند و امکان دارد که یک سویهٔ حساس مورد حملهٔ فاژ قرار گیرد، در حالی که سویه‌های دیگر تخمیر را ادامه دهند. این پویایی جمعیتی گاهی می‌تواند شکست تخمیر را به طور موقت پنهان کند، اما در صورت تغییر ترکیب آغازگر یا ظهور فاژهای جدید، موجب شکست ناگهانی فرآیند می‌شود (Kleppen *et al*., 2011). ترکیب و تنوع فاژها نیز به صورت زمانی نوسان می‌کند. مطالعهٔ طولی در یک واحد تولید پنیر هلندی نشان داد که تنوع ژنتیکی فاژهای ۹۳۶ (براساس توالی ناحیهٔ پروتئین‌های ساختاری) روز به روز تغییر می‌کند و اوج تنوع فاژی دقیقا با یک مورد شکست تخمیر همزمان بود. این یافته نشان می‌دهد که تنوع بالا و ظهور متوالی فاژهای جدید می‌تواند پیش نشانگر خطر برای فرآیند باشد و پایش سیستماتیک ترکیب فاژ (نه فقط غلظت آنها) برای هشدار زودهنگام ضروری است (Kleppen *et al*., 2011; Yu *et al*., 2025). در نهایت، ویژگی‌های پایداری محیطی فاژها (شامل مقاومت به خشک شدن، پایداری در محدوده گسترده‌ای از pH و دما و توانایی بقا درحضور سطح پایین مواد ضدعفونی کننده) آنها را به تهدیدی پایدار برای تولید ایمن و مداوم پنیر تبدیل کرده‌است. این پایداری بالا، ضرورت طراحی برنامه‌های کنترلی چندلایه و بلندمدت را برجسته می‌کند.

### تنوع فاژ *S.thermophilus* در پنیر موزارلا

در پنیرهای کشسان و رطوبت بالا مانند موزارلا، *S.thermophilus* اغلب جزء غالب آغازگر است و فاژهای لیتیک این گونه، یکی از علل اصلی شکست تخمیر در این محصول به شمار می‌روند.



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

مطالعه سیستماتیکی که روی ۲۶ فاژ *S.Thermophilus* جداشده از چند کارخانه تولید موزارلا انجام شد، نشان داد که تقریبا همهٔ این فاژها به یک گروه عمدهٔ ژنتیکی cos-type تعلق دارند و تنها یک فاژ از نوع pac-type بود؛ این طبقه‌بندی براساس الگوی پروتئین‌های ساختاری و مکانیسم بسته‌بندی دی‌ان‌ای دو رشته‌ای انجام شد. این یافته نشان می‌دهد که در برخی اکوسیستم‌های پنیر، یک سویهٔ غالب فاژی می‌تواند اکوسیستم آغازگر را تحت فشار قرار دهد و طراحی استراتژی‌های کنترل باید روی همین گروه‌های غالب متمرکز شود (Zinno *et al*., 2010). علاوه بر گروه‌بندی بر پایهٔ مکانیسم بسته‌بندی، تحلیل منطقهٔ متغیر VR2 در ژن آنتی‌رسپتور *orf18* فاژها امکان طبقه‌بندی دقیق‌تر و ارتباط‌دادن ژنوتیپ فاژ با دامنهٔ میزبانی (host range) را فراهم کرد. آنتی‌رسپتور، بخشی از ماژول مورفوژنز دم فاژ است که مسئول شناسایی و اتصال به گیرنده‌های سلولی روی سطح *S.Thermophilus* است؛ تغییرات در توالی VR2 مستقیماً با تفاوت در سویه‌های قابل عفونت ارتباط داشت (Chahar *et al*., 2025).

## پیامدهای فناورانه و ایمنی زیستی فاژ در تولید پنیر

در سطح جهانی، فاژهای باکتری‌های اسیدلاکتیک به‌عنوان یکی از مهم‌ترین دشمنان پنهان صنایع لبنی شناخته شده‌اند و در بسیاری از موارد، علت اصلی کاهش فعالیت آغازگر، کندی قابل توجه اسیدی شدن و حتی توقف کامل تخمیر بوده‌اند. آثار این عفونت‌ها در مقیاس صنعتی فراتر از یک نوبت تولید پنیر است و می‌تواند به مجموعه‌ای از مشکلات زنجیره‌ای (شامل افت کیفیت محصول، افزایش نرخ ضایعات، افزایش خطر رشد پاتوژن‌ها و اختلال در زنجیره تأمین) منجر شود (Ortiz Charneco *et al*., 2023).

عفونت فاژی آغازگرها در تولید پنیر می‌تواند به طیف گسترده‌ای از پیامدهای فناورانه منجر شود که از کندی اسیدی شدن تا شکست کامل تخمیر را دربر می‌گیرد (Zhao *et al*., 2025). در تولید پنیرهای سخت و نیمه‌سخت، مانند پنیرهای هلندی و چدار، حملهٔ فاژ به سویه‌های کلیدی لاکتوکوکی می‌تواند منحنی اسیدی شدن را بطور معنی داری جابجا کند، که نتیجهٔ آن افزایش pH در مراحل حساس بریده شدن و پرس است. این وضعیت به بافت نهایی نرم‌تر از حد انتظار، حفره‌های غیرطبیعی و گاهی عدم تشکیل چشم‌های منظم در پنیرهای دارای گاز (مانند برخی پنیرهای سوئیسی) منجر می‌شود (Pujato *et al*., 2019; Melkonian *et al*., 2023). افزون بر این، کاهش سرعت اسیدزایی می‌تواند بر کارایی رنت، آبگیری خمیر و ریزساختار ماتریکس پروتئینی اثر منفی بگذارد و در نهایت، بازده تولید و ماندگاری محصول را کاهش دهد (Habib *et al*., 2025; Yu *et al*., 2025).

شواهد میدانی نشان می‌دهد که حتی در حضور آغازگرهای چندسویه، یک مورد تخمیر کند ثبت شد که در آن، اسیدی شدن بطور قابل توجهی تاخیر داشت. جالب اینکه سطح دی‌ان‌ای فاژهای ۹۳۶ در نمونه‌های آغازگر حجیم و آب‌پنیر این تولید، مشابه تولیدات موفق بود؛ این نشان می‌دهد که تنها سنجش کمی فاژ برای پیش‌بینی شکست تخمیر کافی نیست و ترکیب و تنوع فاژها و حساسیت سویه‌های خاص آغازگر نیز نقش تعیین‌کننده‌ای دارند (Kleppen *et al*., 2011; Jolicoeur *et al*., 2023). از منظر ملاحظات اقتصادی، عفونت فاژی می‌تواند باعث تأخیر تولید، افزایش ماندگاری محصول در مخازن، افزایش مصرف انرژی، دورریز شیر و آغازگر و در موارد شدید، نیاز به حذف کامل یک نوبت تولید پنیر شود. این خسارات تنها به هزینهٔ مواد اولیه محدود نمی‌شوند، بلکه هزینهٔ نیروی انسانی، مصرف آب و

[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

مواد شوینده، اشغال ظرفیت خطوط تولید و از دست رفتن اعتماد بازار را نیز دربردارند. در بعد ایمنی زیستی، نوسان کیفیت و شکست تخمیر می‌تواند به تولید محصولاتی با ویژگی‌های حسی و ریزساختاری غیرقابل پیش‌بینی منجر شود که مدیریت خطر میکروبی آن‌ها دشوارتر است (Kamiński and Paczesny, 2024).

**خطرات میکروبیولوژیک ثانویه و اثرات آن**

یک نگرانی مهم، خطر ثانویهٔ ناشی از تغییر اکولوژی میکروبی در اثر حملهٔ فاژ است. هنگامی که آغازگرهای غالب توسط فاژ از بین می‌روند یا عملکردشان تضعیف می‌شود، فضای اکولوژیک برای رشد میکروارگانیسم‌های ناخواسته، شامل باکتری‌های مسبب فساد و گاه پاتوژن‌ها، باز می‌شود. در پنیرهای تولیدشده از شیرخام یا در سیستم‌هایی که حداقل تیمار حرارتی دارند، این وضعیت می‌تواند به رشد گونه‌هایی مانند *L.monocytogenes* یا استافیلوکوک‌های تولیدکنندهٔ انتروتوکسین کمک کند. حتی اگر در ظاهر تخمیر انجام شده باشد، تغییر در ترکیب میکروفلورا و الگوی متابولیت‌ها می‌تواند ایمنی نهایی محصول را به خطر بیندازد (Fernández *et al.*, 2017; Queiroz *et al.*, 2023).

مطالعاتی که به‌طور اختصاصی پویایی تنوع فاژها را در طول زمان در کارخانه‌های پنیرسازی بررسی کرده‌اند، نشان داده‌اند که افزایش تنوع ژنتیکی فاژها، ازجمله حضور چندین تیپ ژنتیکی متفاوت از فاژهای گروه ۹۳۶، با وقوع موارد شکست تخمیر همراه بوده است. این یافته نشان می دهد که افزایش تنوع جمعیت‌های فاژی می‌تواند خطر اختلال در عملکرد کشت‌های آغازگر را افزایش دهد (Kleppen *et al.*, 2011). این ارتباط، ایدهٔ استفاده از شاخص‌های تنوع فاژی به‌عنوان نشانگر زودهنگام خطر را تقویت می‌کند. چنین شاخص‌هایی در صورت ادغام در برنامه‌های پایش ایمنی می‌توانند قبل از دیده‌شدن اثرات محسوس در کیفیت پنیر، هشدار ارسال کنند و امکان مداخله سریع (تغییر آغازگر، اصلاح پروتکل بهداشتی و تنظیم شرایط فرایندی) را فراهم سازند. به‌طور خلاصه، عفونت فاژی در تولید پنیر، تنها یک مشکل فناورانه موضعی نیست، بلکه با خسارات اقتصادی مستقیم، ناپایداری کیفیت و احتمال افزایش خطر میکروبی و ایمنی مصرف‌کننده گره خورده‌است.

**مکانیسم‌های دفاعی باکتری‌های اسیدلاکتیک علیه فاژ و ملاحظات ایمنی**

در طول تکامل مشترک فاژ-باکتری، باکتری‌های اسیدلاکتیک مجموعه‌ای از مکانیسم‌های دفاعی متنوع را برای مقابله با عفونت فاژی در مراحل مختلف چرخهٔ عفونت (جذب، تزریق دی‌ان‌ا، همانندسازی، مونتاژ و تخریب سلول) توسعه داده‌اند. این مکانیسم‌ها شامل جلوگیری از جذب فاژ به سطح سلول، محدودسازی ورود دی‌ان‌ای فاژی، سیستم‌های محدودکننده-تغییر (Restriction-Modification, RM)، سیستم‌های عفونت ناقص (Abortive infection, Abi) و سامانه‌های CRISPR/Cas هستند (Georjon and Bernheim, 2023). بسیاری از این سیستم‌های دفاعی بر روی پلاسمیدهای متحرک رمزگذاری شده‌اند و می‌توانند از طریق هم‌یوغی (conjugation) به سایر سویه‌های یاکتریایی منتقل شوند (Ortiz Charneco *et al.*, 2023).

سامانه‌های CRISPR/Cas، به‌ویژه در *S. thermophilus*، از مهم‌ترین و پویاترین سازوکارهای دفاعی علیه عفونت فاژی محسوب می‌شوند. این سامانه‌ها به باکتری‌های اسیدلاکتیک امکان می‌دهند تا قطعاتی از دی‌ان‌ای فاژهای مهاجم را به صورت فاصله‌انداز (spacer) در ردیف



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

CRISPR ذخیره کنند. در مواجهه‌های بعدی، آران‌های مشتق از این فاصله‌اندازها، پروتئین‌های Cas را به سمت توالی‌های هدف در ژنوم فاژ هدایت کرده و موجب شناسایی و تخریب دی‌ان‌ای فاژی می‌شوند. در سامانه‌های نوع II که در *S. thermophilus* رایج هستند، پروتئین Cas9 نقش اصلی را در برش دی‌ان‌ای هدف برعهده دارد، درحالی که Cas1 و Cas2 در کسب فاصله‌اندازهای جدید مشارکت می کنند (Fernández *et al.*, 2017). مطالعات نشان داده‌اند که مواجهه کشت‌های آغازگرهای *S. thermophilus* با فاژهای محیطی می‌توانند در مدت کوتاهی به ایجاد سویه‌های مقاوم جدید با ردیف‌های CRISPR به‌روزشده منجر شود. با این حال، فاژها نیز از طریق جهش در نواحی هدف یا تولید پروتئین‌های ضدCRISPR (anti-CRISPR) قادر به غلبه براین سامانه دفاعی هستند. این رقابت تکاملی مداوم، فرصت‌هایی برای توسعه کشت‌های آغازگر با قابلیت سازگاری بهتر در برابر فاژها فراهم می‌کند، اما در عین حال ضرورت پایش مستمر جمعیت‌های فاژی و ظهور سویه‌های مقاوم به CRISPR را برجسته می‌سازد (Fernández *et al.*, 2017).

با این حال، شواهد ژنومی جدید نشان می‌دهند که بسیاری از فاژهای استرپتوکوکی حاوی ژن‌های anti-CRISPR هستند که می‌توانند فعالیت کمپلکس‌های Cas را به‌طور اختصاصی مهار کنند و بدین‌ترتیب، سد ایمنی CRISPR/Cas را دور بزنند. این ژن‌ها معمولاً در ماژول‌های تنظیمی فاژ قرار دارند و محصولات پروتئینی آن‌ها با اتصال به Cas9 یا عناصر دیگر سیستم، مانع از برش دی‌ان‌ای فاژی می‌شوند. از نظر طراحی آغازگر، این نکتهٔ کلیدی است، زیرا نشان می‌دهد که اتکا به CRISPR به‌تنهایی کافی نیست و توسعه سویه‌های مقاوم به فاژ باید با پایش ژنومی دقیق فاژهای در گردش و شناسایی حضور یا غیاب anti-CRISPR همراه باشد. ترکیب چند لایه دفاعی (CRISPR، RM، Abi و مهار جذب) راهبرد مطمئن‌تری برای کاهش خطر شکست تخمیر در کارخانه‌های پنیر فراهم می‌کند (Fernández *et al.*, 2017; Gutiérrez *et al.*, 2019).

در مقابل، بسیاری از سویه‌های *L. lactis* و *L. cremoris*، سامانه‌های RM و Abi نقش مهم‌تری در دفاع ضدفاژی ایفا می‌کنند. بسیاری از این سامانه‌های دفاعی بر روی پلاسمیدها یا سایر عناصر ژنتیکی متحرک قرار دارند و می‌توانند میان سویه‌های مختلف جابه‌جا شوند. سامانه‌های RM نوع I و II با تشخیص توالی‌های اختصاصی دی‌ان‌ا و متیل‌گذاری دی‌ان‌ای خودی، موجب شناسایی و تجزیه دی‌ان‌ای فاژی غیرمتیله می‌شوند. در مقابل، سامانه‌های Abi از طریق مختل کردن فرایندهای حیاتی سلول آلوده، مانند مهار سنتز پروتئین یا تخریب آران‌ا، تکثیر فاژ را متوقف می‌کنند؛ هرچند این فرایند معمولا با کاهش بقا یا مرگ سلول میزبان همراه است. انتقال این عناصر ژنتیکی از طریق هم‌یوغی، می‌تواند به گسترش ویژگی‌های مقاومت ضدفاژی در جمعیت‌های آغازگر کمک کند. برای نمونه، پلاسمیدهای pNP40 و pMRC01 حامل چندین سامانه دفاعی از جمله RM و Abi هستند و به‌عنوان منابع مهم مقاومت ضدفاژی در باکتری‌های اسیدلاکتیک شناخته می‌شوند (Kleppen *et al.*, 2011).

استفاده از این مکانیسم‌های دفاعی برای طراحی کشت‌های آغازگر مقاوم به فاژ، مزایای دوگانه‌ای دارد: (۱) کاهش خطر شکست تخمیر و پیامدهای ثانویه میکروبی مانند رشد Listeria، (۲) اجتناب از مهندسی ژنتیک مستقیم که نگرانی‌های نظارتی و پذیرش مصرف‌کننده را برمی‌انگیزد. با این حال، فشار انتخابی ناشی از مواجهه مداوم با فاژهای صنعتی می‌توانند در برخی موارد با تغییر ویژگی‌های فناورانه سویه‌های مقاوم به فاژ (Bacteriophage-Insensitive Mutants, BIMs) همراه باشد. برای مثال، کاهش سرعت اسیدزایی یا



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

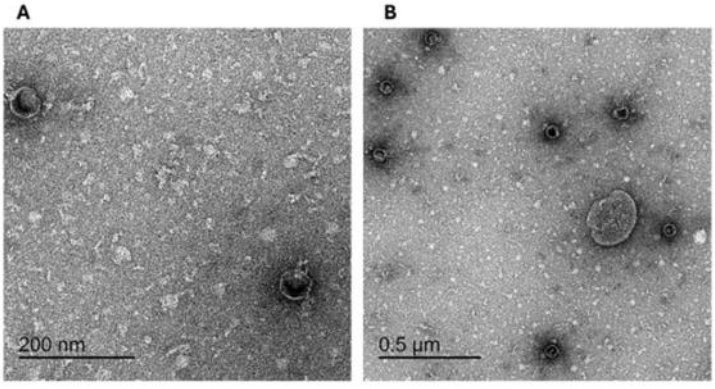
تغییر در تولید پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی در برخی BIMها گزارش شده است (Seiler *et al.*, 2023). از این رو، ارزیابی هم‌زمان مقاومت ضدفاژی و ویژگی‌های عملکردی سویه‌ها، در انتخاب کشت‌های آغازگر مناسب برای کاربردهای صنعتی اهمیت ویژه‌ای دارد. در نهایت، ادغام دانش مکانیسم‌های دفاعی در برنامه‌های مدیریت فاژ، نه‌تنها پایداری تخمیر را افزایش می‌دهد، بلکه به‌عنوان بخشی از راهبرد کلان ایمنی غذایی و زیستی، مخاطرات زنجیره‌ای در صنایع پنیر را کاهش می‌دهد (Fernández *et al.*, 2017).

## فاژ و اندولیزین در ایمنی زیستی لبنیات

### کنترل زیستی فاژ در زنجیرهٔ لبنیات

فاژها در صنایع لبنی شکل (۳) نقش دوگانه‌ای دارند: از یک سو، مهاجم آغازگرهای باکتری‌های اسیدلاکتیک و عامل شکست تخمیر؛ از سوی دیگر، همزیست بالقوه برای کنترل پاتوژن‌ها و بهبود ایمنی غذایی از طریق کنترل و ضدعفونی زیستی هستند. لازم است آسیب‌پذیری آغازگرها و خطر شکست تخمیر کاهش یابد، در عین حال، ظرفیت فاژها و آنزیم‌های مشتق از آن‌ها برای کنترل اختصاصی پاتوژن‌های پنیر و سایر فرآورده‌ها به‌صورت مسئولانه و تحت چارچوب‌های نظارتی دقیق به‌کار گرفته شود (Pujato *et al.*, 2019).

رویکرد کنترل زیستی فاژی در سطح وسیع‌تری از زنجیره غذایی، به‌عنوان یک فناوری سازگار با محیط زیست برای کنترل پاتوژن‌ها و کاهش وابستگی به آنتی‌بیوتیک‌ها و مواد شیمیایی مطرح شده‌است. در این رویکرد، فاژهای لیتیک و اختصاصی به‌صورت موضعی در مراحل مختلف تولید (شامل پیش از برداشت (حیوان و خوراک)، حین فرآیند (خطوط فرآوری، سطوح تماس با غذا) و پس از برداشت (محصول نهایی)) به‌کار می‌روند تا بار باکتری‌های هدف را کاهش دهند بدون این‌که میکروفلور مفید یا خواص حسی و تغذیه‌ای محصول به‌طور جدی دستخوش تغییر شود. در حوزه لبنیات، این مفهوم به‌طور مستقیم به صنایع پنیر، هم از جهت کنترل پاتوژن‌هایی مانند *Listeria* و *E. coli O157:H7* در محصولات پنیری و هم از نظر مدیریت ضدعفونی زیستی سطوح در کارخانه‌های لبنی مربوط می‌شود (Wei *et al.*, 2025).




**شکل ۳.** تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از فاژ vB_LmoP_M15. (Abdullah *et al.*, 2025)

تجارب آزمایشگاهی و نیمه‌صنعتی متعددی کارایی کنترل زیستی فاژی را در ماتریکس‌های غذایی مختلف تأیید کرده‌اند. در مطالعه‌ای که دهه‌ها کارآزمایی را در میوه و سبزی تازه، گوشت، آبزیان و لبنیات جمع‌بندی کرده‌است، گزارش شده که تیمار با فاژهای اختصاصی در مطالعات مختلف



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

توانسته است شمار *E. coli O157:H7*، *Salmonella* و *L. monocytogenes* را به‌طور معنی‌دار کاهش دهد؛ این کاهش در برخی ماتریس‌های غذایی به حدود ۱ تا ۵ لگاریتم، بسته به نوع غذا، دوز فاژ، زمان تماس و دمای نگهداری، حتی در شرایط یخچالی نیز گزارش شده است (Imran *et al*., 2023). به‌طور خاص، نشان داده شده که فاژها می‌توانند در دماهای پایین ۱ تا ۴ درجه سانتی‌گراد نیز فعال باقی بمانند و رشد باکتری‌های سایکروتروف را مهار کنند، ویژگی‌ای که آن‌ها را برای نگهداری زیستی پنیرهای تازه و نرم جذاب می‌سازد. این داده‌ها نشان می‌دهند که می‌توان از فاژها به‌عنوان سد حفاظتی اضافی در کنار تیمار حرارتی و کنترل دمای نگهداری استفاده کرد تا خطر آلودگی ثانویه در زنجیرهٔ سرد محصولات پنیری کاهش یابد (Sillankorva *et al*., 2012).

فاژهای لیتیک، به‌دلیل اختصاصیت برای گونه یا حتی سویه‌های خاص، اجازه می‌دهند جمعیت‌های باکتری‌های اسیدلاکتیک مفید تا حد زیادی دست‌نخورده باقی بمانند، در حالی‌که پاتوژن‌ها هدف قرار می‌گیرند. این ویژگی در مقایسه با بسیاری از زیست‌کش‌ها و آنتی‌بیوتیک‌هایی که اثر گسترده دارند و موازنهٔ اکولوژیک را بر هم می‌زنند؛ مزیت مهمی است (Abdollahi *et al*., 2024). علاوه‌بر این، حضور طبیعی فاژها در محیط، دستگاه گوارش حیوانات و مواد غذایی، از نظر پذیرش زیستی (biocompatibility) آن‌ها را در جایگاه متفاوتی نسبت به ترکیبات شیمیایی سنتتیک قرار می‌دهد. با این حال، برای کاربرد مسئولانه در صنعت پنیر، باید به دقت مخاطرات بالقوه انتقال ژن‌های بیماری‌زا و مقاومت آنتی‌بیوتیکی از طریق فاژهای لیزوژنیک مدنظر قرار گیرد و انتخاب فاژها محدود به سویه‌های لیتیک و از نظر ژنومی غربال‌شده باشد (Fernández *et al*., 2017). از منظر پایداری و ایمنی زیستی، جایگزینی بخشی از مواد شیمیایی ضدعفونی‌کننده و آنتی‌بیوتیک‌ها با سامانه‌های کنترل زیستی فاژی می‌تواند انتشار ترکیبات مضر در محیط، بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی و اثرات منفی بر تنوع زیستی را کاهش دهد.

## مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ژن‌های ARG در بخش فاژی لبنیات

علاوه بر نقش متداول فاژها به‌عنوان عامل عفونت آغازگر، بخش ویروسی (viraome) فرآورده‌های لبنی (عمدتاً فاژها) به‌عنوان مخزن بالقوه ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها شناخته شده است. مطالعات متاژنومیک نشان داده‌اند که فاژهای موجود در شیر، آب‌پنیر و محصولات لبنی می‌توانند ژن‌های *tet*(M)، *erm*(B) و سایر ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها را حمل کنند و در شرایط مناسب، از طریق انتقال افقی به باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی (مانند *Enterococcus* و *Enterobacteriaceae*) منتقل نمایند. این پدیده، به‌ویژه در کشورهای با مصرف بالای لبنیات و استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها در دامپزشکی، خطر جدی برای سیاست‌های ملی کنترل مقاومت آنتی‌میکروبی (The National Antimicrobial Resistance Monitoring System, NARMS) ایجاد می‌کند (Blanco-Picazo *et al*., 2022).

فاژهای حامل ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها نه تنها در زنجیرهٔ غذایی حضور دارند، بلکه می‌توانند به عنوان مخازن بالقوه این ژن‌ها عمل کرده و در انتقال افقی آن‌ها به میکروبیوتای انسانی نقش داشته باشند. در صنایع پنیر، جایی که پروفاژهای لیزوژنیک در باکتری‌های اسیدلاکتیک رایج هستند، پایش ژنومی فاژها برای شناسایی ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها ضروری است. این رویکرد علاوه بر کاهش مخاطرات ایمنی زیستی، به انتخاب فاژهای ایمن و به دقت ارزیابی‌شده برای



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

کاربردهای کنترل زیستی، از جمله کنترل *Listeria monocytogenes* کمک می‌کند. استفاده از اندولیزین‌ها به‌جای فاژ کامل، احتمال بروز این خطر را کاهش می‌دهد، زیرا پروتئین‌های لیتیک فاقد ژنوم و پتانسیل انتقال ژن هستند (Khan *et al.*, 2023).

## اندولیزین‌های مشتق‌شده از فاژ به عنوان ابزارهای ایمنی

باکتریوفاژها و اندولیزین‌های مشتق از آن‌ها در سال‌های اخیر به‌عنوان یک گروه جدید از ابزارهای حفاظتی زیستی (bio-preservatives) و کنترل زیستی برای مقابله با پاتوژن‌های غذایی مطرح شده‌اند. اندولیزین‌ها هیدرولازهای پپتیدوگلیکان هستند که توسط فاژها رمزگذاری می‌شوند و در انتهای چرخه عفونت، با تخریب دیوارهٔ سلولی باکتری میزبان، گسیختگی سلول را القا می‌کنند. در باکتری‌های گرم مثبت، به‌دلیل قرارداشتن لایه پپتیدوگلیکان در سطح، اندولیزین‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم از محیط خارج سلول نیز بر سلول‌های زنده اثر بگذارند و بدون نیاز به ورود فاژ کامل، آن‌ها را از بین ببرند. این ویژگی، همراه با اختصاصیت بالا، امکان مهندسی دامنه اثر و احتمال پایین بروز مقاومت، اندولیزین‌ها را به گزینه‌ای جذاب برای ارتقای امنیت زیستی در زنجیرهٔ لبنیات تبدیل کرده‌است (Takala *et al.*, 2023). کاربرد اندولیزین‌ها در ماتریکس‌های غذایی مختلف، از جمله محصولات لبنی و پنیرهای تازه، نشان داده است که می‌توان از آن‌ها برای کاهش بار پاتوژن‌هایی مانند *L.monocytogenes* و استافیلوکوک‌های تولیدکننده انتروتوکسین بدون آسیب جدی به میکروفلور مفید استفاده کرد. به‌عنوان نمونه، اندولیزین PlyP100 در پنیر تازه توانسته است بار لیستریا را در حد چند لگاریتم کاهش دهد، در حالی‌که خصوصیات حسی محصول تا حد زیادی حفظ شده‌است (Niyigaba *et al.*, 2025; Trząskowska *et al.*, 2025).

مزیت مهم دیگر اندولیزین‌ها این است که برخلاف فاژ کامل، چرخه تکثیر و انتشار ثانویه ندارند و به‌صورت مولکول‌های پروتئینی تعریف‌شده عمل می‌کنند؛ بنابراین، خطر انتقال افقی ژن از طریق آن‌ها بسیار کمتر است. مطالعات سمیت و ایمنی نشان داده‌اند که اندولیزین‌ها روی سلول‌های انسانی اثر سمی آشکاری ندارند و بر میکروبیوم مفید روده، وقتی به‌صورت هدفمند و در دوزهای پایین در مواد غذایی به‌کار می‌روند، اثر مخرب قابل توجهی ندارند. با این وجود، استفاده گسترده از اندولیزین‌ها در زنجیره غذایی باید با پایش دقیق ظهور احتمالی مقاومت و ارزیابی کامل خطرهای ایمونولوژیک همراه باشد؛ به‌ویژه در محصولاتی مانند پنیر که مصرف مکرر دارند. پیشنهاد می‌شود اندولیزین‌ها به‌عنوان لایه حفاظتی مکمل در کنار سایر موانع (مثل دما، pH و رقابت میکروبی) به‌کار روند (Trząskowska *et al.*, 2025).

نمونه‌های عملی متعددی نشان داده‌اند که استفاده از کوکتل‌های فاژی اختصاصی برای *L.monocytogenes* می‌تواند جمعیت این پاتوژن را در فرآورده‌های لبنی آمادهٔ مصرف، از جمله برخی پنیرهای نرم، به‌طور معنی‌داری کاهش دهد، بدون آن‌که ترکیب حسی یا میکروفلور مفید محصول دچار تغییر قابل‌توجهی شود. محصولات تجاری مبتنی بر فاژ، که برخی از آن‌ها مجوزهای نظارتی مانند GRAS از FDA را برای کاربرد روی گوشت‌ها و محصولات لبنی دریافت کرده‌اند، نشان می‌دهند که این فناوری، از دیدگاه ایمنی زیستی قابل‌پذیرش است. البته به شرطی که انتخاب فاژها با دقت بالا صورت گیرد (فاژهای لیتیک، بدون ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها یا فاکتورهای ویرولانس). ترکیب اندولیزین‌ها با فناوری‌های فیزیکی مانند فشار بالا نیز اثر هم‌افزایی در



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

غیرفعالسازی پاتوژن‌ها نشان داده است (Khan *et al.*, 2023).

با این حال، استفاده گسترده از فاژ و اندولیزین در زنجیرهٔ لبنی، پرسش‌های مهمی را در زمینه خطرات ایمنی زیستی مطرح می‌کند. نخست، امکان انتقال افقی ژن از طریق فاژها به‌ویژه اگر ژن‌های نامطلوبی مانند مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا فاکتورهای ویرولانس در ژنوم فاژ وجود داشته باشد باید با تحلیل ژنومی دقیق و انتخاب دقیق سویه‌های فاژی به حداقل برسد. دوم، فشار انتخابی ناشی از استفاده مکرر فاژ ممکن است به ظهور جمعیت‌های مقاوم جدید منجر شود؛ هرچند داده‌های فعلی نشان می‌دهد که استفاده از کوکتل‌های متنوع فاژی و به‌کارگیری آن‌ها به‌عنوان مانع اضافی در کنار سایر مداخلات، می‌تواند سرعت این پدیده را کاهش دهد. از منظر پذیرش مصرف‌کننده، شفاف‌سازی این نکته که فاژها مختص باکتری‌ها هستند، بر سلول‌های انسانی تأثیر مستقیم ندارند و به‌طور طبیعی در بسیاری از مواد غذایی و محیط‌ها وجود دارند، حیاتی است (Niyigaba *et al.*, 2025).

## راهبردهای مدیریت و کنترل فاژ در کارخانه‌های پنیر

### پایش و تشخیص فاژ

پایش منظم و زودهنگام فاژ، نخستین و یکی از حیاتی‌ترین مراحل مدیریت خطرات فاژی به شمار می‌رود و باید به عنوان بخشی از برنامه‌های تجزیه و تحلیل خطر و نقاط کنترل بحرانی (HACCP) و ایمنی زیستی در کارخانه‌های پنیرسازی در نظر گرفته شود. روش‌های متداول، مانند آزمون‌های فعالیت اسیدی مبتنی بر اندازه‌گیری تغییرات pH، رسانایی الکتریکی یا رنگ سنجی در شیر تلقیح‌شده با کشت‌های آغازگر، همچنان از مهم‌ترین ابزارهای غربالگری اولیه در محیط‌های صنعتی محسوب می‌شوند. این روش‌ها قادرند عفونت فاژی را در مدت چند ساعت شناسایی کنند؛ با این حال، حساسیت آن‌ها تا حد زیادی به ویژگی‌ها و حساسیت سویه نشانگر مورد استفاده وابسته است (Guglielmotti *et al.*, 2012).

روش‌های مولکولی پیشرفته، از جمله PCR چندگانه برای شناسایی گروه‌های اصلی فاژی (۹۳۶، C2، P335 در *Lactococcus lactis* و فاژهای *S.Thermophilus*)، qPCR برای سنجش کمی بار فاژی و متاژنومیک فاژی برای بررسی تنوع و پویایی جمعیت‌های فاژی، دقت و سرعت بالاتری نسبت به روش‌های سنتی ارائه می‌دهند. این روش‌ها امکان شناسایی فاژهای نوظهور و همچین پایش پروفاژهای موجود در جمعیت‌های باکتریایی را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، فلوسایتومتری با ارزیابی سریع تغییرات فیزیولوژیک و آسیب سلولی ناشی از عفونت فاژی، می‌تواند به عنوان ابزاری مکمل برای پایش برخط فرآیند مورد استفاده قرار گیرد. ترکیب این روش‌ها (مانند qPCR و PCR فلوسایتومتری) امکان ایجاد یک سامانه هشدار زودهنگام (early warning system) را فراهم می‌کند که علاوه بر پیش‌بینی خطر شکست تخمیر، اطلاعات ارزشمندی درباره تنوع فاژی و پایداری میکروبی فرایند تولید ارائه می‌دهد (Pujato *et al.*, 2019).

مرور مطالعات انجام شده در زمینه فاژهای مرتبط با فرآورده‌های لبنی نشان می‌دهد که راهبردهای موفق کنترل فاژ معمولاً بر رویکردی چندلایه و ترکیبی استوار هستند. این راهبردها شامل پایش منظم بار و تنوع فاژی با استفاده از آزمون‌های فعالیت اسیدی، plaque assay و روش‌های مولکولی نظیر PCR چندگانه، qPCR، فلوسایتومتری، استفاده از کشت‌های آغازگرهای چندسویه، چرخش کشت‌های آغازگرهای با حساسیت فاژی متفاوت و بهره‌گیری از سامانه‌های دفاعی طبیعی مانند CRISPR/Cas برای توسعه



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

سویه‌های مقاوم به فاژ است (Grafakou *et al.*, 2024). افزون بر این، اجرای پروتکل‌های سخت‌گیرانه بهداشت و ضدعفونی از ارکان اصلی مدیریت خطر فاژی در کارخانه‌های پنیرسازی محسوب می‌شود. در حوزه بهداشت کارخانه، شست‌وشو و ضدعفونی هدفمند نقش محوری دارند؛ با این حال، باید توجه داشت که مواد ضدعفونی‌کننده موثر بر باکتری‌ها لزوما در غیرفعال‌سازی فاژها کارایی یکسانی ندارند (Grafakou *et al.*, 2024). بررسی کارایی زیست‌کش‌ها متداول نشان داده‌است که ترکیبات حاوی اسیدپراستیک و هیپوکلریت سدیم از مؤثرترین گزینه‌ها برای غیرفعالسازی فاژهای باکتری‌های اسیدلاکتیک هستند، در حالی‌که اتانول و ایزوپروپانول اغلب تأثیر محدودی دارند. استفاده ترکیبی از زیست‌کش‌ها و دما، یا کاربرد آن‌ها در pH های افراطی، می‌تواند کارایی را افزایش دهد، اما هر راهکاری باید از نظر اثرات باقیمانده بر محصول و سلامت کارگران ارزیابی شود. در عین حال، پژوهش‌های اخیر استفاده از فاژها و آنزیم‌های فاژی را خود به‌عنوان ابزارهای کنترلی (مثلا حذف بیوفیلم‌های پاتوژن روی تجهیزات یا کاهش *Listeria* روی سطوح پنیر) مطرح کرده‌اند و این امر اهمیت یک رویکرد یکپارچه به مدیریت فاژ را در صنایع لبنی برجسته می‌کند (Kleppen *et al.*, 2011).

کنترل مواد اولیه و اجزای کمکی، از جمله شیرخام و فرآورده‌های آب‌پنیر، نیازمند رویکردی چندسطحی است. از آنجا که بسیاری از فاژهای لبنی توسط پاستوریزاسیون استاندارد غیرفعال نمی‌شوند، بررسی استفاده از فناوری‌های نوین غیرحرارتی (مانند میدان الکتریکی پالسی یا فشار هیدروستاتیکی بالا) برای کاهش بار فاژی در مواد حساس توصیه می‌شود. همچنین، باید به اثرات ماتریکس (چربی، پروتئین و نمک) بر پایداری فاژها توجه داشت و فرمولاسیون اجزای کمکی را به‌گونه‌ای تنظیم کرد که حداقل حفاظت غیرعمدی از فاژها رخ دهد (Pujato *et al.*, 2019).

در سطح راهبردی آغازگر، چرخش منظم آغازگرهای فاژ نامرتبط (phage-unrelated) یکی از ابزارهای کلیدی است. مفهوم اصلی این است که با تعویض برنامه‌ریزی‌شده آغازگرها، فرصت تکثیر و تجمع فاژهای اختصاصی علیه یک سویه یا مخلوط خاص کاهش می‌یابد. بااین‌حال، داده‌های میدانی نشان می‌دهند که پس از یک دوره چرخش، فاژهای سازگار با آغازگرجدید نیز به‌سرعت ظهور می‌کنند و حتی فاژهایی که قبلا علیه آغازگرهای قدیمی فعال بودند می‌توانند با تغییرات ژنتیکی مجدد ظاهر شوند (Decadt *et al.*, 2023). بنابراین، چرخش آغازگر باید بر پایه پایش واقعی فاژ و شناسایی تنوع ژنتیکی گیرنده‌های سلولی، به‌ویژه پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی (CWPS) در لاکتوکوکوس، طراحی شود. ابزارهایی مانند Multiplex PCR با شناسایی ژن‌ها یا خوشه‌های ژنی مرتبط با انواع مختلف CWPS، امکان تعیین نوع گیرنده سلولی را فراهم می‌کنند (Geisbers *et al.*, 2023). این اطلاعات می تواند برای پیش‌بینی حساسیت آغازگرها به فاژهای گروه ۹۳۶ و طراحی چرخه‌های آغازگر مبتنی بر امنیت زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Pujato *et al.*, 2019).

در کنار طراحی آغازگر مقاوم و پایش فاژ، غیرفعال‌سازی مستقیم فاژ در شیر، آب‌پنیر و روی تجهیزات فرایندی یک مرحله اصلی مدیریت فاژ در کارخانه‌های پنیر است. مرور داده‌های موجود نشان می‌دهد که تیمارهای حرارتی متداول در صنعت لبنیات (مانند پاستوریزاسیون (۶۳LTLT درجه سانتی‌گراد، ۳۰ دقیقه) و (۷۲HTST درجه سانتی‌گراد، ۱۵ ثانیه) اگرچه برای کاهش بار میکروبی کلی و پاتوژن‌های متداول مؤثرند، اما برای نابودی کامل بسیاری از فاژهای باکتری‌های اسیدلاکتیک کافی نیستند. حتی در دماهای بالاتر،



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

بخش قابل توجهی از فاژها تا حدودی مقاوم هستند. در حالی‌که اکثر فاژها در ۹۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه غیرفعال می‌شوند، برخی گونه‌ها قادرند تیمار ۹۰ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ دقیقه را نیز تحمل کنند (Guglielmotti *et al.*, 2012). این مقاومت حرارتی بالا، به‌ویژه در حضور پروتئین‌ها و چربی‌ها، نشان می‌دهد که تنها اتکا به حرارت برای کنترل فاژ در پنیرسازی کافی نیست و باید ترکیب روش‌ها مدنظر قرار گیرد.

در حوزه زیست‌کش‌ها، کارایی ترکیبات مختلف در غیرفعال‌سازی فاژهای لبنی متفاوت است. اتانول، که در ضدعفونی‌کننده‌های عمومی به‌طور گسترده استفاده می‌شود، تنها برای بخشی از فاژهای آلوده‌کننده کوکسی‌های لبنی و *Lactobacillus helveticus* کارایی قابل‌قبول نشان داده است، در حالی‌که ایزوپروپانول در اغلب موارد برای فاژهای لبنی تقریبا بی‌اثر گزارش شده‌است. در مقابل، اسیدپراستیک در مطالعات متعدد به‌عنوان یک عامل سریع و بسیار مؤثر در غیرفعال‌سازی فاژهای مختلف باکتری‌های اسیدلاکتیک شناخته شده‌است و می‌تواند بخشی مهم از پروتکل‌های شست‌وشو و ضدعفونی در خطوط پنیر باشد. کارایی هیپوکلریت سدیم (سفیدکننده) متغیر است و حتی در میان فاژهای آلوده‌کنندهٔ یک گونهٔ واحد از باکتری‌های اسیدلاکتیک، پاسخ‌های متفاوتی مشاهده شده‌است. بنابراین تنظیم دقیق غلظت، زمان تماس و شرایط pH برای اطمینان از کارایی لازم است. ترکیبات قلیایی حاوی کلراید فوم و فرمولاسیون‌های حاوی فسفریک‌اسید و سورفکتانت‌ها نیز اثربخشی بالایی نشان داده‌اند که احتمالا با pH بسیار قلیایی یا اسیدی آن‌ها مرتبط است (Guglielmotti *et al.*, 2012).

فناوری‌های نوین نیز به‌عنوان ابزار تکمیلی برای کنترل فاژها مطرح شده‌اند. فوتوکاتالیز مبتنی بر اشعه فرابنفش (UV) و دی‌اکسید تیتانیوم ($TiO_2$) در مقیاس آزمایشگاهی توانسته است فاژهای مختلف باکتری‌های اسیدلاکتیک را در سوسپانسیون‌ها به‌طور مؤثری غیرفعال کند و به‌عنوان گزینه‌ای برای تصفیه هوا و آب‌مصرفی یا سطوح خاص در محیط‌های لبنی، پیشنهاد شده است (Schubert *et al.*, 2023). همچنین، تیمارهای فشار بالا (high hydrostatic pressure و high-pressure homogenization) مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، اما تا کنون بسیاری از فاژهای لبنی مقاومت نسبتاً بالایی به این نوع تیمارها نشان داده‌اند، که استفاده مستقل از آن‌ها را برای کنترل فاژ محدود می‌کند (Guglielmotti *et al.*, 2012).

مهم‌ترین راهبردهای مورداستفاده برای کنترل باکتریوفاژها در صنایع پنیر، همراه با مزایا، محدودیت‌ها و پیامدهای ایمنی زیستی آن‌ها، در جدول ۱ خلاصه شده‌اند.

**جدول ۱.** راه‌های مبارزه با فاژهادر صنایع لبنی، مزایا، محدودیت‌ها و تاثیر بر ایمنی زیستی

| راهبرد | مکانیسم اثر | مزایا | محدودیت‌ها | تاثیر بر ایمنی زیستی |
|---|---|---|---|---|
| استفاده از کشت‌های آغازگر مقاوم به فاژ | کاهش حساسیت باکتری‌های آغازگر به عفونت فاژی | افزایش پایداری تخمیر و حفظ کیفیت محصول | امکان ظهور فاژهای سازگارشده | کاهش خطر شکست تخمیر و رشد میکروارگانیسم‌های نامطلوب |



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| چرخش کشت‌های آغازگر | جلوگیری از سازگاری و غلبه جمعیت‌های فاژی | کاهش فشار انتخابی بر سویه‌های آغازگر | نیاز به مدیریت و پایش مستمر | کاهش احتمال شیوع فاژهای غالب در کارخانه |
| بهبود شستشو و ضدعفونی تجهیزات | حذف یا کاهش بار فاژی محیط | کاهش آلودگی متقاطع | هزینه و نیاز به اجرای مداوم | کاهش انتشار فاژها در محیط تولید |
| کنترل جریان هوا و فیلتراسیون | کاهش انتقال فاژهای معلق در هوا | موثر در خطوط تولید صنعتی | نیازمند تجهیزات و نگهداری مناسب | محدود کردن انتشار فاژها بین بخش‌های مختلف کارخانه |
| پای منظم فاژها (qPCR، PCR و توالی یابی) | شناسایی زودهنگام آلودگی فاژی | امکان مداخله سریع و هدفمند | هزینه و نیاز به تخصص فنی | افزایش قابلیت ردیابی و مدیریت خطرات زیستی |
| استفاده از سامانه‌های دفاعی LAB (CRISPR/Cas، Abi و RM) | جلوگیری از تکثیر فاژ در سلول میزبان | افزایش مقاومت زیستی کشت‌های آغازگر | برخی فاژها قادر به غلبه بر این سامانه‌ها هستند | کاهش خطر آلودگی فاژی و افزایش پایداری فرآیند |
| انتخاب سویه‌های فاقد پروفاژهای القاپذیر | حذف منابع بالقوه تولید فاژ | افزایش ثبات عملکرد آغازگرها | محدودیت در انتخاب سویه‌های مناسب | کاهش احتمال آزادسازی فازها درون‌زاد و انتقال ژن‌های نامطلوب |

همان طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، هیچ راهبردی به تنهایی قادر به حذف کامل خطرات ناشی از آلودگی فاژی نیست. با توجه به تنوع زیاد فاژها در واحدهای لبنی، به‌جای استفاده از یک روش واحد در شرایط شدید، بهترین رویکرد، استفاده ترکیبی و چندمرحله‌ای از روش‌های فیزیکی و شیمیایی است. طراحی پروتکل‌های شست‌وشو و ضدعفونی باید به‌گونه‌ای باشد که ضمن محافظت از تجهیزات و محصول، چرخه حیات فاژ را در چند نقطه (ورود، بقا و انتشار) مختل کند. برای مثال، ترکیب پاک‌سازی مکانیکی، زیست‌کش قوی (مانند اسیدپراستیک)، کنترل دما در مراحل حساس و در صورت امکان، فوتوکاتالیز یا سایر روش‌های نوین برای نقاط تجمع فاژ نیز استفاده شود. چنین رویکردی احتمال بقای فاژهای مقاوم و سازگاری بلندمدت آن‌ها با محیط کارخانه را کاهش می‌دهد (Ortiz Charneco *et al.*, 2023).

**وضعیت و نیاز های پژوهشی در ایران**

صنعت لبنیات ایران، علاوه بر تولید صنعتی پنیرهای فرایند شده و پنیر سفید فراپاستوریزه، بر پایه طیف گسترده‌ای از فرآورده‌های لبنی سنتی مانند انواع ماست‌های محلی، دوغ، کشک و پنیرهای بومی (مانند لیقوان) استوار است که بخش مهمی از سبد غذایی و هویت غذایی مناطق مختلف کشور را تشکیل می‌دهند. این محصولات اغلب از شیر خام یا با حداقل تیمار حرارتی تهیه می‌شوند و میکروفلور طبیعی آن متشکل از *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus* بومی را با خود حمل می‌کنند که هم برای کیفیت حسی و هم برای سلامت میکروبی نقش تعیین‌کننده دارند (Queiroz *et al.*, 2023; Aghajani *et al.*, 2024). در سال‌های اخیر، چندین مطالعه در ایران بر جداسازی و شناسایی سویه‌های پروبیوتیک از پنیرها و فرآورده‌های لبنی سنتی متمرکز شده‌اند و این فراورده‌ها به‌عنوان



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

منبع غنی آغازگرهای بومی با پتانسیل صنعتی معرفی شده‌اند. با این حال، داده‌های منظم و سیستماتیک درباره بار فاژی، تنوع فاژهای آلوده‌کننده باکتری‌های اسیدلاکتیک و تأثیر آن‌ها بر پایداری تخمیر و ایمنی زیستی پنیرهای صنعتی و سنتی ایرانی بسیار محدود است. معدود گزارش‌های موجود، بیشتر بر پایداری برخی فاژهای مدل (مانند فاژ MS2) در ماتریکس‌های شیری و آب‌پنیر متمرکز بوده‌اند و تصویر جامعی از الگوی آلودگی فاژی در زنجیره تأمین شیر و واحدهای پنیرسازی کشور ارائه نمی‌دهند. از سوی دیگر، شواهد جدید بین‌المللی نشان داده‌اند که بخش ویروسی فرآورده‌های لبنی، از جمله فاژها، می‌توانند به‌عنوان مخزن ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها عمل کند و در شرایط خاص، در انتقال افقی این ژن‌ها میان باکتری‌ها نقش داشته باشد. با توجه به مصرف بالای لبنیات در ایران و جایگاه فرآورده‌های سنتی، ارزیابی این‌که تا چه حد فاژهای موجود در محصولات لبنی داخلی حامل ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها هستند و چه خطری برای زنجیره غذایی و میکروفلور انسانی ایجاد می‌کنند، یک خلأ پژوهشی جدی محسوب می‌شود (Kamiński and Paczesny, 2024).

## نتیجه‌گیری

باکتریوفاژها از مهم‌ترین عوامل موثر بر پایداری فرآیندهای تخمیری در صنعت لبنیات، به ویژه تولید پنیر، به شمار می‌روند. تنوع ژنتیکی بالای این ویروس‌ها، وجود مخازن متعدد آلودگی از جمله آب‌پنیر، هوای محیط تولید، سطوح تجهیزات و سویه‌های لیزوژنیک آغازگر، همراه با توانایی سازگاری و تکامل سریع آن‌ها، چالش‌های قابل‌توجهی را در ابعاد فناورانه، اقتصادی و ایمنی زیستی ایجاد می‌کند. این چالش‌ها می‌توانند به اختلال در اسیدزایی، تغییر ویژگی‌های بافتی و حسی محصول، کاهش تولید و افزایش خطر رشد میکروارگانیسم‌های نامطلوب و عوامل بیماری‌زا منجر شوند. راهبردهای کنونی کنترل فاژ، از جمله استفاده از کشت‌های آغازگر مقاوم و چندسویه، چرخش کشت‌های آغازگر، پایش کمی و کیفی فاژها با روش‌هایی نظیر qPCR، به‌کارگیری اصول HACCP و استفاده از فناوری‌های فیزیکی مانند فشار هیدرواستاتیک بالا (HHP)، اشعه فرابنفش (UV)، دی اکسید تیتانیوم ($TiO_2$) و هموژنیزاسیون پرفشار (HPH)، نقش مهمی در کاهش خطرات فاژی دارند، اما به تنهایی برای حذف کامل این تهدید کافی نیستند.

چشم‌انداز آینده مدیریت فاژ در صنایع لبنی بر توسعه راهبردهای یکپارچه استوار است؛ راهبردهایی که شامل استفاده هدفمند از فاژها و اندولیزین‌های مشتق از فاژ برای کنترل عوامل بیماری‌زا منتقله از غذا، پایش جامع ویروم (Virome) لبنی، بهره‌گیری از سامانه‌های CRISPR/Cas در توسعه سویه‌های مقاوم به فاژ و طراحی سامانه‌های نوین تشخیص زودهنگام می‌شود. اجرای این رویکردها می‌تواند ضمن افزایش پایداری فرآیندهای تولید، به کاهش مخاطرات ایمنی زیستی، محدود کردن انتشار ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی و حفظ کیفیت محصولات لبنی کمک کند.

## منابع

**Abdollahi M, Kasabkarihir Z, Pourmzaheri H, Tizjang E, Sadeghi A. (2024)** Review of natural preservatives and antimicrobials: A novel approach to increasing food safety and shelf life. ***Journal of Biosafety***. *16*(4): 95-116. [In Persian]



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

**Abdullah EM, Elariny EY, Abdelaziz R, Albalawi AS, Almutrafy AM, Zaki MSA, Abdel-Karim SA, Tartor YH. (2025)** Lytic bacteriophage disrupts biofilm and inhibits growth of pan-drug-resistant *Listeria monocytogenes* in dairy products. ***Frontiers in Microbiology***. *16*: 1653368. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1653368.

**Aghajani M, Kaboosi H, Hashemi M, Peyravii Ghadikolaii F, Sharifi Soltani M, Yaghoubi S. (2024)** Application of bacteriophages as biological control agents for *Escherichia coli* in milk. ***International Journal of Molecular and Clinical Microbiology***. *14*(2): 2082-2090. https://doi.org/10.22034/IJMCM.2024.710191. [In Persian]

**Blanco-Picazo P, Gómez-Gómez C, Morales-Cortes S, Muniesa M, Rodríguez-Rubio L. (2022)** Antibiotic resistance in the viral fraction of dairy products and a nut-based milk. ***International Journal of Food Microbiology***. *367:* 109590. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109590.

**Chahar M, Rana A, Gupta VK, Singh A, Singh N. (2025)** Isolation and characterization of a novel phage ST BD for the biological control of *Salmonella* in dairy food matrices. ***Food Control***. *168*: 110848. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110848.

**Chuksina T, Fatkulin A, Sorokina N, Smykov I, Kuraeva E, Masagnaya E, Smagina K, Shkurnikov MY. (2024)** Genome characterization of two novel *Lactococcus lactis* phages vL_296 and vL_20A. ***Acta Naturae***. *16*(3): 102-109. https://doi.org/10.32607/actanaturae.27468.

**Decadt H, Weckx S, De Vuyst L. (2023)** The rotation of primary starter culture mixtures results in batch-to-batch variations during Gouda cheese production. ***Frontiers in Microbiology***. *14*: 1128394. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1128394.

**Dicks LMT, Vermeulen W. (2024)** Bacteriophage–host interactions and the therapeutic potential of bacteriophages. ***Viruses***. *16*(3) :478. https://doi.org/10.3390/v16030478.

**Fernández L, Escobedo S, Gutiérrez D, Portilla S, Martínez B, García P, Rodríguez A. (2017)** Bacteriophages in the dairy environment: From enemies to allies. ***Antibiotics***. *6*(4): 27. https://doi.org/10.3390/antibiotics6040027.

**Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2024)** Dairy market review: Emerging trends and outlook. Rome, Italy. https://www.fao.org/markets-and-trade/publications/dairy-archive/en.

**Georjon H, Bernheim A. (2023)** The highly diverse antiphage defence systems of bacteria. ***Nature Reviews Microbiology***. *21*(11): 686–700. https://doi.org/10.1038/s41579-023-00934-x.

**Giesbers CA, Fagan J, Parlindungan E, Palussière S, Courtin P, Lugli GA, Ventura M, Kulakauskas S, Chapot-Chartier MP, Mahony J. (2023)** Reduced synthesis of phospho-polysaccharide in *Lactococcus* as a strategy to evade phage infection. ***International Journal of Food Microbiology***. *407*: 110415. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110415.

**Grafakou A, Mosterd C, de Waal PP, van Rijswijck IMH, van Peij NNME, Mahony J, van Sinderen D. (2024)** Functional and practical insights into three lactococcal antiphage systems. ***Applied and Environmental Microbiology***. *90*(9). https://doi.org/10.1128/aem.01120-24.

**Guglielmotti DM, Mercanti DJ, Reinheimer JA, Quiberoni AdL. (2012)** Efficiency of physical and chemical treatments on the inactivation of dairy bacteriophages. ***Frontiers in Microbiology***. *2*: 282. https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00282.

**Gutiérrez D, Fernández L, Rodríguez A, García P. (2019)** Role of bacteriophages in the implementation of a sustainable dairy chain. ***Frontiers in Microbiology***. *10*: 12. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00012.

**Habib MB, Bernuau E, Sánchez BJ, Swennen D, Zeidan AA, Trelea IC, Vindeloev J. (2025)** Mechanistic modeling of the dynamics of phage attack during milk acidification in the cheese-making process. ***Journal of Food Engineering***. *387*: 112329. https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2024.112329.

**Imran A, Shehzadi U, Islam F, Afzaal M, Ali R, Ali YA, Chauhan A, Biswas S, Khurshid, S, Usman I, Hussain G, Zahra SM, Shah MA, Rasool A. (2023)** Bacteriophages and food safety: An updated overview. ***Food Science & Nutrition***. *11*(7): 3621-3630. https://doi.org/10.1002/fsn3.3360.



[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

**Jolicoeur AP, Lemay ML, Beaubien E, Bélanger J, Bergeron C, Bourque-Leblanc F, Doré L, Dupuis MÈ, Fleury A, Garneau JE. (2023)** Longitudinal study of *Lactococcus* phages in a Canadian cheese factory. ***Applied and Environmental Microbiology***. *89*(5): e00421-00423. https://doi.org/10.1128/aem.00421-23.

**Kamiński B, Paczesny J. (2024)** Bacteriophage challenges in industrial processes: a historical unveiling and future outlook. ***Pathogens***. *13*(2): 152. https://doi.org/10.3390/pathogens13020152.

**Khan FM, Chen JH, Zhang R, Liu B. (2023)** A comprehensive review of the applications of bacteriophage-derived endolysins for foodborne bacterial pathogens and food safety: recent advances, challenges, and future perspective. ***Frontiers in Microbiology***. *14*: 1259210. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1259210.

**Kleppen HP, Bang T, Nes IF, Holo H. (2011)** Bacteriophages in milk fermentations: diversity fluctuations of normal and failed fermentations. ***International Dairy Journal***. *21*(9): 592-600. https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.02.010.

**Kotsonis SE, Powell IB, Pillidge CJ, Limsowtin GK, Hillier AJ, Davidson BE. (2008)** Characterization and genomic analysis of phage asccφ28, a phage of the family *Podoviridae* infecting *Lactococcus lactis*. ***Applied and Environmental Microbiology***. *74*(11): 3453-3460. https://doi.org/10.1128/AEM.02834-07.

**Mahony J, Ainsworth S, Stockdale S, van Sinderen D. (2012)** Phages of lactic acid bacteria: The role of genetics in understanding phage-host interactions and their co-evolutionary processes. ***Virology***. *434*(2): 143-150. https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.10.008.

**Mancini A, Rodriguez MC, Zago M, Cologna N, Goss A, Carafa I, Tuohy K, Merz A, Franciosi E. (2021)** Massive survey on bacterial–bacteriophages biodiversity and quality of natural whey starter cultures in Trentingrana cheese production. ***Frontiers in Microbiology***. *12*: 678012. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.678012.

**Marcelli B. (2020)** *Lactococcus lactis* bacteriophages: Phage-host interaction and phage transduction. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

**Melkonian C, Zorrilla F, Kjærbølling I, Blasche S, Machado D, Junge M, Sørensen KI, Andersen LT, Patil KR, Zeidan AA. (2023)** Microbial interactions shape cheese flavour formation. ***Nature Communications***. *14*(1): 8348. https://doi.org/10.1038/s41467-023-43944-2.

**Niyigaba T, Küçükgöz K, Kołożyn-Krajewska D, Krolikowski T, Trząskowska M. (2025)** Advances in fermentation technology: A focus on health and safety. ***Applied Sciences***. *15*(6): 3001. https://doi.org/10.3390/app15063001.

**OECD/FAO. (2021)** OECD-FAO Agricultural Outlook 2021-2030. OECD Publishing, Paris/Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome. https://doi.org/10.1787/19428846-en.

**Oliveira J, Mahony J, Hanemaaijer L, Kouwen TR, Neve H, MacSharry J, van Sinderen D. (2017)** Detecting *Lactococcus lactis* prophages by mitomycin C-mediated induction coupled to flow cytometry analysis. ***Frontiers in Microbiology***. *8*: 1343. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01343.

**Ortiz Charneco G, de Waal PP, van Rijswijck IM, van Peij NN, van Sinderen D, Mahony J. (2023)** Bacteriophages in the dairy industry: A problem solved? ***Annual Review of Food Science and Technology***. *14*(1): 367-385. https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-015928.

**Paillet T, Lossouarn J, Figueroa C, Midoux C, Rué O, Petit MA, Dugat-Bony E. (2022)** Virulent phages isolated from a smear-ripened cheese are also detected in reservoirs of the cheese factory. ***Viruses.*** *14*(8): 1620. https://doi.org/10.3390/v14081620.

**Paillet T, Lamy-Besnier Q, Figueroa C, Petit MA, Dugat-Bony E. (2024)** Dynamics of the viral community on the surface of a French smear-ripened cheese during maturation and persistence across production years. ***Msystems***. *9*(7): e00201-00224.

**Połaska M, Sokołowska B. (2019)** Bacteriophages—a new hope or a huge problem in the food industry. ***AIMS Microbiology***. *5*(4): 324. https://doi.org/10.3934/microbiol.2019.4.324.

[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

**Pujato S, Quiberoni A, Mercanti DJ. (2019)** Bacteriophages on dairy foods. ***Journal of Applied Microbiology***. *126*(1): 14-30. https://doi.org/10.1111/jam.14105.

**Queiroz LL, Lacorte GA, Isidorio WR, Landgraf M, de Melo Franco BDG, Pinto UM, Hoffmann C. (2023)** High level of interaction between phages and bacteria in an artisanal raw milk cheese microbial community. ***Msystems***. *8*(1): e00564-00522. https://doi.org/10.1128/mSystems.00564-22.

**Schubert C, Hock T, Hinrichs J, Atamer Z. (2023)** From lab to technical scale: Ultraviolet C treatment for the reduction of *Lactococcus lactis* bacteriophage P008 in whey. ***International Dairy Journal***. *147*: 105785. https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2023.105785.

**Seiler J, Millen A, Romero DA, Magill D, Simdon L. (2023)** Novel P335-like phage resistance arises from deletion within putative autolysin yccB in *Lactococcus lactis*. ***Viruses***. *15*(11) :2193. https://doi.org/10.3390/v15112193.

**Sillankorva SM, Oliveira H, Azeredo J. (2012)** Bacteriophages and their role in food safety. ***International Journal of Microbiology***. *2012*(1): 863945. https://doi.org/10.1155/2012/863945.

**Takala TM, Mokhtari S, Ahonen SL, Wan X, Saris PEJ. (2023)** Wild-type Lactococcus lactis producing bacteriocin-like prophage lysins. ***Frontiers in Microbiology***. *14*: 1219723. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1219723.

**Trząskowska M, Naammo EE, Salman M, Afolabi A, Wong CW, Kołożyn-Krajewska D. (2025)** Risk profile of bacteriophages in the food chain. ***Foods***. *14*(13): 2257. https://doi.org/10.3390/foods14132257.

**Wei X, Wang X, Tang Y, Wang Y, Cai Y. (2025)** Characterization of the cold-adapted broad-spectrum bacteriophage PJNS034 and its application in controlling pathogenic bacteria in dairy products. ***LWT***. *223*: 117685. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2025.117685.

**Yu JH, Lugli GA, Ventura M, van der Vaart R, Nauta A, Mahony J, van Sinderen D. (2025)** Distinct shifts in bacteriophage diversity and abundance during various stages of Gouda-type cheese production. ***Applied and Environmental Microbiology***. *91*(9): e00651-00625. https://doi.org/10.1128/AEM.00651-25.

**Zhao S, Tadesse BT, Gu L, Solem C. (2025)** Cheese production revisited–Novel and overlooked strategies for improving efficiency and sustainability of cheese manufacturing. ***Trends in Food Science & Technology***. *105213*. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2025.105213.

**Zinno P, Janzen T, Bennedsen M, Ercolini D, Mauriello G. (2010)** Characterization of *Streptococcus thermophilus* lytic bacteriophages from mozzarella cheese plants. ***International Journal of Food Microbiology***. *138*(1-2): 137-144. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.008.

[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]

# Effect of Bacteriophages on Cheese Fermentation and Dairy Product Quality: Biosafety Implications for the Dairy Industry

**Elaheh Nabizadeh, Abbas Abedfar***

Department of Food Science and Technology, Faculty of Agriculture, University of Guilan, Rasht, Iran

a.abedfar@guilan.ac.ir

**Abstract**

Bacteriophages are among the most important factors affecting the performance of lactic acid bacteria in the dairy industry and play a critical role in the success or failure of fermentation processes. The widespread presence of lactococcal and streptococcal phages in raw milk, whey, production environments, processing equipment, and prophages harbored within lysogenic starter cultures increases the risk of phage contamination throughout cheese manufacturing. Phage infection can reduce starter culture activity, delay acidification, disrupt fermentation, and alter the physicochemical characteristics of cheese, ultimately affecting product quality and manufacturing efficiency. These changes may lead to economic losses and create favorable conditions for the growth of spoilage microorganisms and foodborne pathogens, thereby raising concerns related to food safety and biosafety. In addition, certain bacteriophages may contribute to horizontal gene transfer and influence the dynamics of microbial populations within dairy ecosystems. This review examines the major sources of phage contamination in cheese production, the mechanisms through which bacteriophages affect fermentation performance and cheese quality, and the biosafety implications associated with their presence in dairy systems. Furthermore, current strategies for phage monitoring, prevention, and control are discussed, including the use of phage-resistant starter cultures, phage surveillance programs, and other risk mitigation approaches aimed at improving process stability and enhancing biosafety in the dairy industry.

**Keywords**: Horizontal gene transfer, Microbial biodiversity, Phage-host interactions, Bacterial defense systems, Microbial networks

[ Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-13 ]

[ DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.3.4.3 ]