

مقاله مروری

مروری بر اثرات درمانی پپتیدهای زیست فعال آبزین در مدل های جانوری و انسان

ثنا ربیعی^۱، مهدی نیکو^۲، مسعود رضائی^۱، محمود رفیعیان کوپایی^{۳*}

۱. گروه فرآوری محصولات شیلاتی، دانشکده علوم دریایی، دانشگاه تربیت مدرس، نور

۲. گروه شیلات، دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه ارومیه، ارومیه

۳. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد

پذیرش: ۱۰ اردیبهشت ۹۶

دریافت: ۴ فروردین ۹۶

چکیده

زمینه و هدف: آگاهی روزافزون مصرف کنندگان به مخاطرات مرتبط با افزودنی های مصنوعی غذایی و ارتباط بین رژیم غذایی و سلامت موجب توسعه تولید غذاهای فراسودمند یعنی آنهایی که علاوه بر ترکیب تعدیه ای خود سبب ارتقاء سلامت نیز گردند شده است. موجودات دریایی که تقریباً نصف تنوع زیستی جهان را شامل می شوند، تنوع گسترده ای از ترکیبات زیست فعال از جمله پپتیدها را در اختیار قرار می دهند. پپتیدهای دریایی با فعالیت های مختلف زیستی ممکن است در تولید فرآورده های غذایی فراسودمند مورد استفاده قرار گیرند. هدف مطالعه حاضر مروری بر مطالعات صورت گرفته در رابطه با اثرات درمانی پپتیدهای زیست فعال آبزین در مدل های جانوری و همچنین انسان است.

روش ها: در این مطالعه از مقالات معتبر علمی در رابطه با اثرات درمانی پپتیدهای زیست فعال آبزین، که در بانک های اطلاعاتی ISI، SID، PubMed، Web of Science، Scopus، PubMed Central بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۶ نمایه شده بودند، استفاده کردیم.

یافته ها: پپتیدهای زیست فعال دریایی تولید شده از بسترهای مختلف پروتئینی توسط هیدرولیز آنزیمی یا تخمیر، عملکردهای فیزیولوژیک متعددی همانند تحریک ایمنی، اثرات کاهندگی فشار و چربی خون، فعالیت های ضد دیابت، ضد استرس اکسیداتیو، ضد چاقی، حفاظت پوست و بهبود زخم و همچنین بهبود حافظه و یادگیری در مدل های حیوانی و همچنین انسان نشان داده اند.

نتیجه گیری: پپتیدهای زیست فعال آبزین می توانند به عنوان ترکیبات فراسودمند به منظور ارتقای سلامتی مصرف کننده در مواد غذایی یا ترکیبات غذا-دارویی بکار روند.

واژه های کلیدی: اثرات درمانی، پپتیدهای زیست فعال آبزین، فراسودمند

مقدمه

مطالعات اخیر حاکی از وجود ارتباط مثبت میان شیوع بیماری های قلبی و عروقی، چاقی، دیابت، فشارخون بالا و سرطان با فاکتورهای تغذیه ای است. در پاسخ به افزایش

روزافزون نگرانی در مورد ارتباط بین رژیم غذایی و سلامتی، بازار غذاهای فراسودمند (Functional food) توسعه یافته است. غذاهای فراسودمند به مواد غذایی اطلاق می شود که علاوه بر تأمین نیازهای غذایی بدن، خصوصیات سلامتی بخش نیز ایفا نموده و یک یا چند عملکرد فیزیولوژیک بدن را تنظیم کنند. غذاهای فراسودمند با نام های دیگری همانند غذا-داروها، غذاهای عمل گرا و سوپر غذاها نیز شناخته می شوند. این غذاها علاوه بر دارا بودن فاکتورها تغذیه ای از

rafieian@yahoo.com

http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

کاهنده فشارخون، ضد استرس اکسیداتیو و کاهنده کلسترول خون هستند [۳].

پپتیدهای زیست فعال به طور عمده از منابع پروتئینی گیاهی و جانوری به دست می‌آیند. منابع گیاهی پپتیدهای زیست فعال شامل غلات همانند گندم، برنج، جو، چاودار و ذرت و برخی از حبوبات همانند سویا، نخود و نخود فرنگی است. از پروتئین‌های گیاهی، پروتئین سویا و شکل هیدرولیز شده آن به عنوان یکی از منابع پپتیدهای زیست فعال به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. منابع حیوانی پپتیدهای زیست فعال شامل، شیر، تخم مرغ، گوشت قرمز و آبزین می‌باشند. شواهد علمی روزافزونی وجود دارد که بسیاری از پپتیدها و پروتئین‌های هیدرولیز مشتق شده از منابع دریایی شامل ماهی، نرم‌تنان، سخت پوستان و ضایعات شیلاتی (گوشت غیراستاندارد، سر، امعا و احشا، پوست، باله و اسکلت) قادرند سلامتی انسان را ارتقا داده و از بروز بیماری‌های مزمن جلوگیری کنند [۳].

به طور کلی می‌توان پپتیدهای زیست فعال را توسط روش‌های تخمیر میکروبی و هیدرولیز آنزیمی از پروتئین پیش‌ساز جدا نمود. تخمیر یکی از قدیمی‌ترین روش‌هایی است که برای نگهداری مواد غذایی بکار می‌رود. در کشورهای شرق آسیا همانند چین، ژاپن و کره محصولات تخمیر شده ماهی، سخت پوستان و نرم‌تنان به عنوان اقلام خوراکی اصلی یا چاشنی غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. طی فرایند تخمیر تجزیه پروتئین‌ها بوسیله میکروب‌ها و آنزیم‌های پروتئولیتیک آن‌ها سبب افزایش ارزش غذا-دارویی و ماندگاری محصول می‌گردد [۱].

هیدرولیز آنزیمی متداولترین روش مورد استفاده برای تولید پپتیدهای زیست فعال است. هیدرولیز آنزیمی توسط پروتئازهای تجاری و همچنین فرایند اتولیز صورت می‌گیرد. در حال حاضر پروتئازهای تجاری مختلفی از منابع گیاهی، جانوری و میکروبی شامل تریپسین، کموتریپسین، پپسین، آلکالاز، پاپائین، پروناز، کلاژناز و بروملئین برای تولید پپتیدهای زیست فعال استفاده می‌گردند. نوع آنزیم مورد استفاده در فرایند هیدرولیز بسیار مهم است. زیرا آن‌ها الگوی شکستن باندهای پپتیدی را تعیین می‌کنند. عملکرد اختصاصی پروتئاز اندازه، نوع و ترکیب اسید آمینه‌ای پپتیدها و در نتیجه فعالیت زیستی آن‌ها را تحت تأثیر

قبیل اسیدهای چرب امگا، فیبر، مواد معدنی و ویتامین حاوی ترکیبات زیست فعال با اثرات سلامتی بخش نیز می‌باشند. تجارت جهانی غذاهای فراسودمند در ۵ سال گذشته سالانه ۶ درصد رشد داشته است و پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۱۷ به ۵۴ میلیارد دلار برسد [۱].

منابع دریایی که تقریباً نصف تنوع زیستی جهان را شامل می‌شوند، منبع ارزشمندی از ترکیبات زیست فعال هستند که می‌توانند در تولید فرآورده‌های غذایی فراسودمند مورد استفاده قرار گیرند. ترکیبات زیست فعال دریایی شامل پپتیدهای زیست فعال، الیگوساکاریدها، اسیدهای چرب امگا، آنزیم‌ها، مواد معدنی، رنگدانه‌ها و پلیمرهای زیستی است. برخی اثرات فیزیولوژیک ترکیبات زیست فعال شامل پیشگیری از بیماری‌های مزمن، تحریک سیستم ایمنی بدن، کنترل شرایط استرس‌زا، کنترل وزن بدن، تنظیم سطح قندخون، بهبود عملکرد شناختی و به تاخیر انداختن روند پیری است [۲].

پروتئین‌ها از اساسی‌ترین ترکیبات مواد غذایی به شمار می‌روند و از نظر تغذیه‌ای، منبع بسیار عالی از تمام اسیدهای آمینه ضروری هستند. پروتئین‌ها مسئول ساخت، نگهداری و ترمیم بافت‌های بدن بوده و به عنوان یکی از منابع انرژی بدن به کار می‌روند. علاوه بر این، پروتئین موجود در مواد غذایی خواص حسی (بافت، رنگ، طعم و بو) و فیزیوشیمیایی (حلالیت، ویسکوزیته، تشکیل ژل و امولسیون‌کنندگی) محصول را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برخی از پروتئین‌های رژیم غذایی دارای خواص زیستی بوده و قادر می‌باشند سلامتی مصرف کننده را بهبود بخشند [۱].

در طول هضم گوارشی، پروتئین‌ها هیدرولیز شده و طیف وسیعی از پپتیدها تشکیل می‌گردد. برخی از این پپتیدها دارای خصوصیات ساختاری ویژه‌ای هستند که به آن‌ها اجازه می‌دهد عملکردهای زیستی بخصوصی نشان دهند. پپتیدهای زیست فعال توالی‌های خاصی از اسیدهای آمینه می‌باشند که تا زمانی که با دیگر اسیدهای آمینه موجود در ساختار اولیه پروتئین متصل شده‌اند بصورت غیرفعال می‌مانند. این پپتیدها معمولاً از ۲ تا ۲۰ اسید آمینه تشکیل شده‌اند و طی هضم گوارشی، فرآوری یا هضم آنزیمی توسط آنزیم‌های تجاری آزاد می‌شوند. شکل آزاد شده این پپتیدها بدلیل داشتن خصوصیات زیست فعالی دارای عملکردهای فیزیولوژیک متعددی همانند تحریک ایمنی، ضدسرطانی، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی،

اثرات فارماکولوژیک پپتیدهای زیست فعال دریایی در مدل های جانوری اثرات کاهندگی چربی خون

هیپرلیپیدمی به افزایش سطح لیپیدهای خون شامل اسیدهای چرب، کلسترول، استرهای کلسترول، فسفولیپیدها و تری گلیسیرید اطلاق می شود. هیپرلیپیدمی نقش مهمی در بروز آترواسکلروز، تصلب شرایین، بیماری عروق کرونر، بیماری عروق ایسکمیک مغزی و بیماری عروق محیطی دارد تا کنون اثرات کاهندگی کلسترول و چربی خون توسط پروتئین سویا و پروتئین آب پنیر نشان داده شده است و گزارش شده که پروتئین هیدرولیز شده سویا به مراتب اثرات کاهندگی کلسترول بهتری نسبت به پروتئین هیدرولیز نشده آن نشان می دهد [۴]. به همین ترتیب اثرات مثبت پپتیدهای آبزین بر لیپیدهای پلاسما در تعدادی از مطالعات نشان داده شده که خلاصه ای از آن ها در جدول ۱ آورده شده است.

اثرات کاهندگی فشار خون

در حال حاضر فشار خون بالا حدود ۲۵ درصد از جمعیت بزرگسال جهان را تحت تأثیر قرار می دهد و پیش بینی شده این میزان در سال ۲۰۲۵ به ۲۹ درصد افزایش یابد که حدود ۱/۵۶ بیلیون نفر است. فشار خون بالا با ایجاد برخی بیماری های قلبی و عروقی از قبیل تصلب شرایین، انفارکتوس میوکارد و سکته قلبی در ارتباط است. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) نقش مهمی در تنظیم فشار خون ایفا می کند. این آنزیم سبب تبدیل آنژیوتانسین I (شکل غیر فعال) به آنژیوتانسین II (تنگ کننده عروق) و غیرفعال سازی برادی کینین (گشادکننده عروق) می شود. مهارکننده های سنتتیک آنزیم ACE مانند کاپتوپریل و انالاپریل سبب ایجاد برخی اثرات جانبی همانند کاهش زیاد فشارخون، سرگیجه، سرفه خشک و هایپرکالمی می شوند [۵].

اثرات مهار آنزیم ACE توسط تعدادی از پپتیدها و پروتئین های هیدرولیز در محیط برون تن نشان داده شده است و پپتیدهایی با بیشترین خاصیت مهاری توسط روش های کروماتوگرافی جداسازی و توالی آن ها شناسایی شده است. برای مثال دی و تری پپتید Ala-Pro و Phe-Ala-Pro جداسازی شده از هیدرولیز آنزیمی ژامبون خشک دارای شباهت ساختاری به کاپتوپریل و انالاپریل هستند [۳]. اثرات

قرار می دهد. شرایط هیدرولیز همانند زمان واکنش، دما، pH و نسبت آنزیم به سوسترا نیز تعیین کننده بازده و خواص زیست فعال پپتیدها است. علاوه بر پروتئازهای تجاری، فرایند اتولیز توسط آنزیم های اتولیتیک یا گوارشی نیز برای تولید زیست فعال مورد استفاده قرار می گیرد. بسته به ماده خام اولیه، پروتئازهای درون زا همانند تریپسین، کموتریپسین و پپسین از سیستم گوارشی یا آنزیم های لیزوزومال و کاتپتیک از سلول های عضلانی با تجزیه پروتئین طی فرایند اتولیز سبب تولید پپتیدهایی با خواص منحصر به فرد می گردند [۳].

به منظور جداسازی و شناسایی پپتیدهایی با بیشترین خواص زیستی روش های مختلفی به کار رفته است. به طور کلی در رابطه با مخلوط پیچیده ای از پروتئین ها و پپتیدها، مشکل اصلی جداسازی پپتیدهایی با اندازه و خواص فیزیکوشیمیایی متفاوت است که روند شناسایی توالی آن ها را دچار مشکل می سازد که با استفاده از چندین تکنیک جداسازی پیش از تزریق نمونه به طیف سنجی جرمی این مشکل حل می گردد. در تعدادی از مطالعات از غشاهای فراپالایش با وزن مولکولی مختلف، کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی، کروماتوگرافی مایع فاز معکوس با کارایی بالا (RP-HPLC) و طیف سنجی جرمی جهت جداسازی و شناسایی توالی پپتیدهای زیست فعال از منابع آبی استفاده شده است. در برخی مطالعات کروماتوگرافی سریع پروتئین (FPLC)، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) و طیف سنجی جرمی MALDI-TOF به این منظور به کار برده شده است. برخی محققان از غشاهای فراپالایش، کروماتوگرافی تبادل یونی، کروماتوگرافی مایع فاز معکوس با کارایی بالا (RP-HPLC) و طیف سنجی ESI/MS به منظور خالص سازی و شناسایی توالی پپتیدهای زیست فعال آبزینان استفاده کرده اند [۳].

تاکنون مطالعات بسیاری به بررسی خصوصیات درمانی پپتیدهای زیست فعال آبزینان در شرایط برون تن (*in vitro*) پرداخته اند و بررسی های کمتری بر روی مدل های جانوری و همچنین انسان انجام شده است. هدف مطالعه حاضر مروری است بر مطالعات صورت گرفته در رابطه با اثرات درمانی پپتیدهای زیست فعال آبزینان در مدل های جانوری و همچنین انسان.

جدول ۱- مطالعات انجام شده بر روی اثرات کاهندگی چربی خون توسط پپتیدهای زیست فعال دریایی

گونه ماهی	غلظت پروتئین هیدرولیز و مدت تیمار	روش مطالعه	مکانیسم اثرگذاری	منبع
ماهی ساردین <i>Sardinella aurita</i> , <i>Sardina pilchardus</i>	پروتئین هیدرولیز در غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز از طریق گاواژ	اثر پروتئین هیدرولیز بر هایپرکلسترولمی و استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط جیره غنی از کلسترول	کاهش سطوح کلسترول، LDL و HDL1 و افزایش HDL3، سرم، کاهش MDA در گلبول های قرمز، قلب و آنورت، افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، پاراکسوناز، گلوکوتایون پراکسیداز در قلب و گلبول های قرمز	[۴]
ماهی زبرا <i>Salaria basilisca</i>	پروتئین هیدرولیز در غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۴ هفته به صورت گاواژ	اثرات پروتئین هیدرولیز بر هایپرکلسترولمی ایجاد شده توسط جیره غنی از کلسترول در موش صحرایی ویستار	کاهش کلسترول کل، تری گلیسرید و LDL، افزایش HDL، کاهش MDA و افزایش فعالیت آنزیم های شامل CAT، GPx و SOD در کبد و کلیه، کاهش اسیداوریک، اوره، کراتینین، ALP و ALAT، ممانعت از تغییرات بافتی کبد و کلیه	[۲۱]
ماهی زبرا <i>Salaria basilisca</i>	پروتئین هیدرولیز در غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۴ هفته به صورت گاواژ	اثرات پروتئین هیدرولیز هایپرکلسترولمی در موش های صحرایی ویستار دیابتی شده توسط آلوکسان	کاهش کلسترول، تری گلیسرید و LDL و افزایش HDL در سرم و کبد، اثرات محافظتی قوی بر مارکرهای حمله قلبی با کاهش آنزیم های میوکار دیال. محافظت کبد با کاهش بیلی روبین سرم و فعالیت ALT، ALP و GGT	[۲۲]
پپتیدهای کلژن دریایی	پپتیدهای کلژن دریایی روزانه ۱۳ گرم به مدت سه ماه	اثر حفاظتی پپتیدهای کلژن در برابر چربی خون بالا در افراد مبتلا به دیابت نوع دو	کاهش معنی دار تری گلیسرید، کلسترول و LDL	[۲۳]

مطالعات متعددی در ارتباط با اثرات کاهندگی فشارخون پپتیدهای دریایی در محیط برون تن انجام شده است، تعداد اندکی از مطالعات در مدل های جانوری صورت گرفته که در جدول ۲ خلاصه شده است.

اثرات کاهندگی قند خون

شیوع دیابت در جهان به سرعت رو به افزایش است و بیش از ۱۹۴ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا می باشند. تخمین زده شده که تعداد افراد مبتلا به دیابت در سال ۲۰۲۵ به بیش از ۳۳۵ میلیون نفر برسد. در بین انواع بیماری دیابت، دیابت ملیتوس نوع دو بسیار شایع است و ۹۰ درصد از موارد ابتلا به دیابت را به خودش اختصاص می دهد. هرچند بسیاری از داروها و برنامه های غذایی و تمرینی به طور موثری هیپرگلیسمی ناشی از دیابت را بهبود می بخشند، ولی قادر به مهار مؤثر روند بیماری و جلوگیری از عوارض ناشی آن نیستند [۷]. تغذیه درمانی پزشکی می تواند به منظور بهبود هموستاز گلوکز و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو به کار رود. در یک بررسی گزارش شد که مصرف روزانه

کاهندگی فشار خون توسط پپتیدهای به دست آمده از منابع دریایی نیز در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است. در یک بررسی پپتیدهای Thr-Phe-Pro-His-Gly-Pro و His-Trp-Thr-Thr-Gln-Arg با بیشترین فعالیت مهار آنزیم ACE از پروتئین هیدرولیز شده عضله ماهی پیپ فیش جداسازی شدند. فعالیت مهار آنزیم ACE توسط پپتیدهای ماهی پیپ فیش به حضور اسیدهای آمینه آروماتیک و آلیفاتیک مانند پرولین، فیل آلانین و تیروزین در انتهای C زنجیره پپتید و حضور والین و ایزولوسین در موقعیت N زنجیره مربوط بود [۵]. در یک مطالعه بر روی پپتیدهای به دست آمده از اسکلت ماهی تن گزارش شد که پپتیدهایی با وزن مولکولی کمتر از ۵ کیلودالتون دارای اثرات مهارکنندگی ACE بیشتری در مقایسه با پپتیدهایی با دامنه وزن مولکولی ۱۰-۵ و بیشتر از ۱۰ کیلودالتون هستند. در نهایت پپتید PTFP (۲۱ اسیدآمینه، وزن مولکولی ۲۴۸۲ دالتون) با بیشترین فعالیت مهار آنزیم ACE به دست آمد. پپتید فوق در غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم سبب کاهش معنی دار فشارخون سیستولیک در موش های صحرایی مبتلا به فشار خون بالا شد [۶]. هرچند

جدول ۲- مطالعات انجام شده بر روی اثرات کاهندگی فشارخون پپتیدهای زیست فعال دریایی

گونه ماهی	غلظت پروتئین هیدرولیز و مدت تیمار	هدف مطالعه	مکانیسم اثرگذاری	منبع
چتر دریایی <i>Rhopilema esculentum</i>	پپتیدهای کلاژن پوست در غلظت ۲۵ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۰ روز	اثرات حفاظتی در برابر فشار خون بالا در موش‌های صحرایی مبتلا به فشار خون بالای خود به خودی (۱۰ هفته، ۲۸۰-۲۰۰ گرم)	کاهش فشار خون سیستمیک و دیاستولیک، عدم تغییر آنژیوتانسین II پلاسما، کاهش آنژیوتانسین II کلیه	[۲۴]
صدف <i>Crassostrea talienwhanensis</i>	اثر فراکشن با بیشترین فعالیت در محیط برون تن در غلظت ۲۰ میلی گرم به مدت ۳۰ روز	اثرات حفاظتی در برابر فشار خون بالا در موش‌های صحرایی مبتلا به فشار خون بالای خود به خودی (۱۰ هفته، ۲۸۰-۲۰۰ گرم)	کاهش فشار خون سیستمیک	[۲۵]
کفشک زرد باله <i>Limanda aspera</i>	پپتید با بیشترین فعالیت در محیط برون تن در غلظت ۱۰ میلی گرم یک بار	اثرات حفاظتی پپتید در برابر فشار خون بالا در موش‌های صحرایی مبتلا به فشار خون بالای خود به خودی (۱۰ هفته، ۲۸۰-۲۰۰ گرم)	کاهش فشار خون سیستمیک تا ۹ ساعت پس از تیمار	[۲۶]
پپتیدهای کلاژن دریایی	پپتیدهای کلاژن دریایی به مدت سه ماه قبل از خواب و قبل از صبحانه	اثر حفاظتی پپتیدهای کلاژن در برابر فشار خون بالا در انسان	کاهش اسید چرب آزاد، HS-CRP، رزیستین، پروستاگلین، سیتوکروم P450، لپتین و NO و افزایش برادی کینین	[۷]

کنون شناسایی شده‌اند شامل باکتری‌ها، محصولات باکتریایی، کربوهیدرات‌های پیچیده، سیتوکین‌ها، غذاهای تخمیر شده، ترکیبات غذا-دارو و گیاهان دارویی هستند [۳]. گزارش شده است پپتیدهای حاصل از هیدرولیز آنزیمی و تخمیری پروتئین‌های گیاهی (برنج تخمیر شده) و جانوری (کازئین شیر و آلبومین تخم مرغ) دارای خصوصیات تقویت کننده سیستم ایمنی هستند. پروتئین‌های هیدرولیز شده آبزبان دریایی دارای تعداد زیادی توالی فعال زیستی در ترکیب خود هستند و منبع بالقوه‌ای برای ترکیبات تقویت کننده سیستم ایمنی به شمار می‌روند [۹-۱۲]. در جدول ۴ تعدادی از مطالعات انجام شده بر روی اثرات تقویت کننده ایمنی پپتیدهای زیست فعال دریایی در مدل‌های جانوری نشان داده شده است.

اثرات حفاظت پوست و بهبود زخم و جراحات

پوست بزرگترین عضو بدن است که بدن را در برابر عوامل آسیب رسان مختلف محافظت می‌کند. کلاژن ۳۰ درصد از کل پروتئین بدن و ۷۰ درصد از کل پروتئین پوست را تشکیل می‌دهد. بیش از ۲۰ نوع کلاژن در بدن شناسایی شده که در سه گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند. کلاژن نوع ۱ که نقش

پروتئین عضله ماهی کاد سبب افزایش حساسیت به انسولین و پیشگیری از بروز عوارض مرتبط با مقاومت به انسولین در افراد مستعد دیابت می‌گردد [۸]. همانطور که در جدول ۳ نشان داده شده است برخی پپتیدها و پروتئین‌های هیدرولیز منابع دریایی قادر هستند به طور مؤثری هیپرگلیسمی، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد کبد و کلیه در اثر دیابت ملیتوس را بهبود بخشند [۷].

اثرات تقویت کننده سیستم ایمنی

به منظور کنترل انواع مختلف بیماری‌های عفونی، آنتی‌بیوتیک‌ها و واکسن‌ها به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. در سال‌های اخیر به دلیل افزایش عوامل استرس‌زا و تضعیف سیستم ایمنی در نتیجه آن‌ها، عفونت‌های پیچیده و فرصت طلبی بروز نموده‌اند که کنترل آن‌ها توسط آنتی‌بیوتیک‌ها به تنهایی امکان‌پذیر نیست، بنابر این توجه محققان به یافتن ترکیبات تقویت کننده سیستم ایمنی جلب شده است. بیشتر ترکیبات دارویی تقویت کننده سیستم ایمنی برای پیشگیری از بیماری‌ها و استفاده طولانی مدت مناسب نیستند. ترکیبات غیردارویی تقویت کننده سیستم ایمنی که تا

جدول ۳- مطالعات انجام شده بر روی اثرات کاهندگی قندخون پپتیدهای زیست فعال دریایی

گونه ماهی	غلظت پروتئین هیدرولیز و مدت تیمار	هدف مطالعه	مکانیسم اثرگذاری	منبع
گاو ماهی <i>Zosterisessor ophiocephalus</i>	پروتئین هیدرولیز در غلظت ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۳۰ روز از طریق گاواژ	اثر پروتئین هیدرولیز بر هیپرگلیسمی ایجاد شده توسط جیره غذایی غنی از چربی و فروکتوز در موش صحرایی ویستار	کاهش گلوکز سرم، گلیکوژن کبد و فعالیت آنزیم آلفا آمیلاز، کاهش MDA و افزایش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی کبد و کلیه، اثرات محافظتی بر کلیه و ممانعت از تغییرات بافتی کلیه توسط جیره غنی از چربی و فروکتوز	[۲۷]
ماهی زبرا <i>Salarias basilisca</i>	پروتئین هیدرولیز در غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۴ هفته به صورت گاواژ	اثر پروتئین هیدرولیز هیپرگلیسمی ناشی از آلوکسان در موشهای صحرایی ویستار	کاهش فعالیت آلفا آمیلاز در سرم و روده، کاهش گلوکز و HbA1c در سرم، محافظت کبد با کاهش بیلی روبین سرم و فعالیت ALT، ALP و GGT	[۲۲]
پپتیدهای کلاژن دریایی (کلاژن ماهیهای آبهای عمیق)	پپتیدهای کلاژن دریایی به مدت سه ماه قبل از خواب و قبل از صبحانه	اثر حفاظتی پپتیدهای کلاژن در برابر دیابت با اثر بر سطح مولکولهای دخیل در پاتوژنز دیابت در انسان	کاهش اسید چرب آزاد، HS-CRP، رزیستین، پروستاگلین، سیتوکروم P450، لپتین و NO	[۷]
پپتیدهای کلاژن دریایی (کلاژن ماهیهای آبهای عمیق)	پپتیدهای کلاژن دریایی ۱۳ گرم به مدت سه ماه	کاهندگی قندخون در افراد مبتلا به دیابت نوع دو	کاهش معنی دار گلوکز، انسولین ناشتا، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش نیتریک اکساید و HS-CRP و افزایش و آدیپونکتین	[۲۳]

مهمی در حفظ یکپارچگی پوست ایفا می کند و پیری پوست با کاهش معنی دار آن همراه است [۱۳]. مطالعات حاکی از اثرات مثبت پپتیدهای کلاژن فلس های ماهی تیلاپیا در ضخیم شدن مو، بهبود اختلالات ناخن همانند شکستگی ناخن، افزایش اندازه فیبریل های کلاژن در تاندون، افزایش تراکم فیبروبلاست ها و افزایش تشکیل فیبریل های کلاژن در درم است [۱۴]. ضایعات حاصل از فرآوری آبزیان (پوست، فلس، باله و اسکلت) ۳۰ درصد کلاژن دارند که منبع بالقوه ای برای تولید پپتیدهای کلاژن است [۳]. اثرات حفاظت پوست و بهبود دهندگی زخم پپتیدهای کلاژن حاصل از آبزیان در تعدادی از مطالعات نشان داده شده که خلاصه ای از آنها در جدول ۵ آورده شده است.

اثرات محافظ عصبی و محافظت کننده مغزی

کاهش عملکرد مغز به دنبال افزایش سن می تواند سبب ایجاد اختلالات شناختی همانند اختلال یادگیری و فراموشی گردد. در قرن ۲۱ جمعیت جهانی به سمت پیری می رود که با رشد سریع بیماری های مرتبط با پیری همانند آلزایمر و پارکینسون همراه است. سبک زندگی نادرست بخصوص رژیم غذایی نامناسب نقش اساسی توسعه تعدادی از بیماری های

مزمین همانند هیپرکلسترولمی، پرفشاری خون، دیابت، بیماری های قلبی و عروقی و بیماری های تخریب کننده سیستم عصبی دارد. تا کنون تعدادی از مداخله های تغذیه ای به منظور جلوگیری از ابتلا به بیماری هایی همانند دیابت و بیماری های قلبی و عروقی به کار گرفته شده است و اخیرا استفاده از آنها به منظور کند کردن روند نوروپاتی مورد توجه محققان قرار گرفته است [۱۵]. در تعدادی از مطالعات نقش مثبت پپتیدهای آبزیان در بهبود حافظه و یادگیری نشان داده شده است [۱۶، ۱۷] (جدول ۶). هرچند مطالعات در این رابطه اندک است و نیازمند بررسی های بیشتری است. در بررسی Pei و همکاران در سال ۲۰۱۰، گزارش شد که پپتیدهای حاصل از کلاژن پوست ماهی سالمون به طور معنی داری اختلالات حافظه ناشی از سن را در موش های سوری بهبود می دهد. آنها بیان کردند که فعالیت حفاظتی پپتیدهای کلاژن با افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش بیان فاکتورهای BDNF و PSD95 همراه بود [۱۷].

اثرات ضدچاقی و کاهنده اشتها

در سال های اخیر تغییر در شیوه زندگی سبب شده تا جوامع مختلف با بعد جدیدی از مشکلات سلامتی یعنی اضافه وزن و

جدول ۴- مطالعات انجام شده بر روی اثرات تقویت کنندگی ایمنی پپتیدهای زیست فعال دریایی

گونه	غلظت پروتئین هیدرولیز و مدت تیمار	هدف مطالعه	مکانیسم اثرگذاری	منبع
صدف <i>Crassostrea gigas</i>	هیدرولیز غنی از الیگوپپتید در غلظت ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ	اثر پروتئین هیدرولیز بر تعدیل ایمنی در موش سوری BALB/c ماده	مهار شد تومور S180، افزایش ضرایب وزن تیموس و طحال، افزایش فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی، افزایش تکثیر لنفوسیت‌های طحال و نرخ فاگوسیتوز ماکروفاژها	[۱۰]
ماهی سالمون چام <i>Oncorhynchus keta</i>	الیگوپپتید عضله سالمون در غلظت ۱/۳۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته به صورت گاواژ	اثر پروتئین هیدرولیز بر تعدیل ایمنی در تضعیف شده در اثر تابش اشعه در موش‌های ICR	افزایش بقای موش‌ها، افزایش تکثیر لنفوسیت‌های T و B، بهبود عملکرد سیستم ایمنی همورال و سلولی، افزایش سلول‌ها CD4+ T مقاوم به اشعه، افزایش سیتوکین‌های مربوط به ایمنی، IL-12، کاهش NF-κB، ممانعت از آپتوز اسپلنوسیت	[۱۱]
محصول تجاری Seacure حاوی پروتئین تخمیر شده ماهی	Seacure در غلظت ۰/۲، ۰/۲۵ و ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ به مدت ۷ روز	اثر پروتئین هیدرولیز بر تعدیل ایمنی در موش‌های BALB/c	عدم اثرگذاری بر پاسخ ایمنی التهابی و مورفولوژی روده کوچک، افزایش فاگوسیتوز ماکروفاژهای صفاقی، افزایش سلول‌های IgA+ در روده، افزایش IL-4، IL-6 و IL-10 در روده، افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IFNγ و TNFα	[۹]
محصول تجاری PeptiBal™ حاوی پروتئین هیدرولیز ماهی	پروتئین هیدرولیز ماهی در غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم روزانه به مدت ۴ هفته	اثر پروتئین هیدرولیز بر پاسخ ایمنی در افراد داوطلب سالم	افزایش غلظت IgA سرم	[۲]

توسعه تجاری پروتئین‌های هیدرولیز و پپتیدهای دریایی

تعدادی از پپتیدها و پروتئین‌های هیدرولیز آبزیان که با نام‌های تجاری مختلف در سراسر جهان به فروش می‌رسند در جدول ۸ نشان داده شده است. برخی از آن‌ها همانند Lapis Support™ و Valtiron® به عنوان ترکیبات کاهنده فشار خون به در ژاپن به فروش می‌رسند. اثرات کاهندگی فشار خون Valtiron® که از هیدرولیز آنزیمی عضله ماهی ساردین به دست آمده در مطالعات انسانی نشان داده شده است. ایمنی این دو محصول برای مصرف‌کنندگان توسط پانل محصولات رژیمی، تغذیه و آلرژی‌های سازمان ایمنی غذایی اروپا یا همان EFSA-NAD در حد ۶ گرم در هر وعده غذایی تأیید شده است. Ziconotide محصولی با اثرات ضددردی است که از نرم تن کونوس مشتق شده و در سال ۲۰۰۴ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای تسکین دردهای مزمن مورد تایید قرار گرفت. Adcetris® یک پپتید جداسازی شده از اسفنج می‌باشد که فرم سنتز شده آن اثرات ضدسرطانی در مدل‌های حیوانی و همچنین انسان نشان داده است و در سال

چاقی مواجهه شوند. مرض چاقی بیشتر به وسیله ترکیب بیش از اندازه انرژی غذایی ورودی و تحرکات بدنی کم ایجاد می‌شود. چاقی احتمال ابتلا به بیماری‌های گوناگون، به خصوص بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت نوع دو، فشار خون بالا، انواع مشخصی از سرطان، آرتروز استخوان و آسم را افزایش می‌دهد. پیشرفت‌های اخیر در فیزیولوژی کنترل اشتها، امیدهای زیادی را برای درمان چاقی فراهم کرده است [۱۸]. تنظیم وزن بدن در طولانی مدت توسط چندین پیام‌رسان‌های اندوکراین مانند انسولین و لپتین صورت می‌گیرد. علاوه بر این پیام‌رسان‌های کوتاه مدت همانند کوله سیستوکینین، پپتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) و گرلین نیز در کنترل اشتها و وزن نقش دارند [۱۹]. در بین ترکیبات غذایی مختلف، پروتئین‌ها و هیدرولیز آن‌ها مهمترین محرک‌های ترشح کوله سیستوکینین، پپتید-۱ شبه گلوکاگون هستند. علاوه بر این نشان داده شده که پروتئین هیدرولیزه قادر است ترشح کوله سیستوکینین و همچنین بیان ژن مربوط به آن را در سلول‌های STC-1 (Secretin tumor cell line) افزایش دهد [۲۰]. خلاصه‌ای از مطالعات صورت گرفته در رابطه با اثرات ضدچاقی و ضداشتهای پپتیدهای آبزیان در جدول ۷ آورده شده است.

جدول ۵- مطالعات انجام شده بر اثرات حفاظت پوست و بهبود دهندگی زخم و جراحی پپتیدهای زیست فعال دریایی

گونه	غلظت پروتئین هیدرولیز و مدت تیمار	هدف مطالعه	اثرات مشاهده شده	منبع
ماهی سالمون چام <i>Oncorhynchus keta</i>	پپتیدهای کلاژن پوست ماهی در غلظت ۲ گرم بر کیلوگرم ۱ روز قبل از ایجاد زخم تا روز ۲۰	اثر پپتیدهای کلاژن در بهبود زخم و رگ زایی در موش صحرایی ویستار	بسته شدن سریع تر زخم، بهبود بازسازی بافت در محل زخم، بهبود آنژیوژنز، رسوب الیاف کلاژن به صورت ضخیم تر و سازمان یافته تر در مقایسه با کنترل	[۲۸]
ماهی سالمون چام <i>Oncorhynchus keta</i>	پپتیدهای کلاژن پوست ماهی چام در غلظت ۰، ۰/۱۳، ۰/۳۸ و ۱/۱۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۰ روز	اثر پپتیدهای کلاژن بر مقاومت کششی پوست، غلظت هیدروکسی پرولین، تغییرات بافتی پس از عمل سزارین در موش صحرایی نژاد Sprague Dawley	افزایش قدرت کششی پوست و غلظت هیدروکسی پرولین، افزایش تشکیل مویرگها، فیبروبلاست و الیاف کلاژن، افزایش بیان مولکول چسبان پلاکت اندوتلیال نوع ۱، فاکتور رشد فیبروبلاست و فاکتور رشد تغییر دهنده بتا ۱ (TGF-β1)	[۲۹]
پپتیدهای کلاژن دریایی	تیمار توسط پپتیدهای کلاژن دریایی (۵۷ میلی گرم) به مدت ۲ ماه	اثر پپتیدهای کلاژن بر ویژگی های پوست در افراد داوطلب سالم	تیمار توسط پپتیدهای کلاژن سبب بهبود معنی دار خصوصیات پوست (کشسانی و تولید سبوم) و مارکرهای اولتراسونیک (ضخامت اپیدرم/درم و تراکم آکوستیک) شد.	[۱۳]

پپتیدها و پروتئین های هیدرولیز مشتق شده از آبزیان در محیط *in vitro* و کشت سلولی نشان داده شده است، با این وجود مطالعات کمتری بر روی مدل های جانوری صورت گرفته است. در مطالعه حاضر مروری بر اثرات درمانی پپتیدهای زیست فعال آبزیان در مدل های جانوری و همچنین انسان صورت گرفت. همانطور که در جدول های ۱ تا ۷ خلاصه شده است اثرات مثبت پپتیدهای زیست فعال آبزیان در تحریک ایمنی، کاهندگی فشار و چربی خون، ممانعت از دیابت، مقابله با چاقی و اضافه وزن، حفاظت پوست و بهبود زخم و همچنین تقویت حافظه و

۲۰۱۴ توسط سازمان غذا و دارو مورد تایید قرار گرفته است [۳]. TMPeptiBal محصول حاوی پروتئین هیدرولیز شده کوسه می باشد و اثرات تقویت ایمنی و ضدالتهابی آن در مطالعات انسانی نشان داده است [۲].

بحث

تاکنون اثرات آنتی اکسیدانی، آنتی میکروبی، ضدسرطانی و مهارکنندگی آنزیم مبدل آنژیوتانسین توسط تعدادی زیادی از

جدول ۶- مطالعات انجام شده بر اثرات بهبود دهندگی حافظه و محافظ عصبی پپتیدهای زیست فعال دریایی

ماهی	هیدرولیز مورد استفاده	هدف مطالعه	عملکرد	منبع
ماهی سالمون چام <i>Oncorhynchus keta</i>	جیره حاوی پپتید کلاژن پوست ماهی چام در غلظت ۰/۲۲، ۰/۴۴ و ۱/۳۲ درصد برای سه ماه	اثرات محافظت نورونی پپتید کلاژن در موش های C57BL/6J	بهبود استرس اکسیداتیو، کاهش آپوپتوز نورون ها، افزایش بیان فاکتور نورون زایی مشتق شده از مغز (BDNF) پروتئین با چگالی های پس سیناپسی ۹۵ (PSD95)	[۱۷]
ماهی کپور <i>Cyprinus carpio</i>	جیره حاوی پپتید کلاژن پوست ماهی چام در غلظت ۰/۲۵، ۰/۴۵ و ۹ میلی گرم بر کیلوگرم	اثرات محافظت نورونی و آنتی اکسیدانی پپتید کلاژن در موش صحرایی نر و ماده نژاد Sprague Dawley	ممانعت از کاهش وابسته به سن در فعالیت آنزیم ها آنتی اکسیدانی و افزایش مالون دی آلدید سرم، افزایش ۳۰ درصدی طول عمر، کاهش لرزش وابسته به سن	[۱۶]
حلزون دریایی	تزریق داخل نخاعی پپتیدهای conantokin-G و ω-conotoxin MVIIA	اثرات ضدردی پپتیدها در تست فرمالین، مدل Spinal cord compression injury	کاهش پاسخ درد در هر دو مدل	[۳۰]

جدول ۷- مطالعات انجام شده بر اثرات ضدچاقی و ضداشتهای پپتیدهای زیست فعال دریایی

ماهی	هیدرولیز مورد استفاده	هدف مطالعه	عملکرد	گونه
ماهی پولاک <i>Pollachius virens</i>	جیره حاوی پروتئین هیدرولیز عضله ماهی Saithe به میزان ۲۳۰ گرم در هر کیلوگرم جیره به مدت ۲۶ روز	اثر پروتئین هیدرولیز بر اسیدهای صفراوی پلاسما و چربی احشایی در موش‌های صحرایی ویستار	افزایش معنی‌دار اسیدهای صفراوی پلاسما، کاهش معنی‌دار لیپید و تری‌گلیسرید کبد، کاهش معنی‌دار چربی‌های احشایی و افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های دخیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید انرژی در بافت‌های چربی پری‌رنال	[۱۸]
ماهی آبی نرم‌باله خوراکی اروپایی <i>Micromesistius poutassou</i>	هیدرولیز عضله ماهی آبی نرم‌باله خوراکی اروپایی در غلظت ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر گرم، روزی ۳ بار به مدت ۸ روز	اثرات ضدگرسنگی و ضدچاقی پروتئین هیدرولیز در موش‌های صحرایی ویستار	افزایش ترشح کوله سیستوکینین (CCK) و پپتید-۱ شبه گلوکاگون (۱-GLP) در سلول‌های STC-1، علاوه بر این کاهش مصرف مواد غذایی در کوتاه مدت، افزایش سطح CCK و GLP-1 پلاسما، کاهش وزن در موش‌های صحرایی	[۲۰]
ماهی آبی نرم‌باله خوراکی اروپایی <i>Micromesistius poutassou</i>	هیدرولیز عضله ماهی آبی نرم‌باله خوراکی اروپایی در غلظت ۱ گرم بر کیلوگرم وزن بدن دو بار در روز	اثرات ضدگرسنگی و ضدچاقی پروتئین هیدرولیز در زنان	تیمار توسط پروتئین هیدرولیز سبب کاهش معنی‌دار وزن و مصرف غذا	[۱۹]

یادگیری در مدل‌های جانوری نشان داده شده است. علاوه بر آن، اثرات پپتیدهای کلاژن پوست ماهی چام (۰/۲، ۰/۴ و ۰/۹ گرم بر کیلوگرم) در ممانعت از آسیب کبدی ایجاد شده توسط الکل و همچنین افزایش رشد، سختی، محتوای مواد معدنی و خاکستر کل استخوان در موش‌های صحرایی نشان داده شده است [۳].

تاکنون اثرات ضدچاقی پروتئین هیدرولیز عضله ماهی Blue whiting [۱۹] و اثرات کاهش فشارخون، ضدیبابت و ضدپیری پپتیدهای کلاژن دریایی [۷] در مطالعات انسانی نشان داده شده است. قبل از اینکه پپتیدهای زیست‌فعال به بازار عرضه شوند یا در ترکیب مواد غذایی مختلف به کار روند، نیاز است خاصیت درمانی آن‌ها در مطالعات انسانی تأیید شده و مجوزهای قانونی از مراجع مرتبط (FDA، EFSA و سازمان

غذا و داروی ژاپن FOSHU) اخذ گردد. در مطالعات اثرات کاهش فشار خون پروتئین هیدرولیز تجاری Valtiron® و اثرات تقویت ایمنی پروتئین هیدرولیز تجاری PeptiBal™ بر روی انسان نشان داده شده است. علاوه بر این ایمنی محصولات تجاری Lapis Support™ و Valtiron® برای مصرف کنندگان توسط سازمان ایمنی غذایی اروپا یا همان EFSA-NAD و ایمنی Ziconotide® و Adcetris® توسط سازمان FDA مورد تأیید قرار گرفته است [۳]. استفاده از ضایعات محصولات شیلاتی و آبزیان دورریز برای تولید پپتیدهای زیست‌فعال جهت بازار غذاهای فراسودمند سبب ایجاد ارزش افزوده و بهره‌برداری بهینه از آبزیان می‌گردد. سالانه حجم عظیمی از ضایعات شامل گوشت غیراستاندارد، سر، امعا و احشا، پوست، باله و اسکلت در کارخانه‌های فرآوری

جدول ۸- محصولات تجاری حاوی پروتئین‌های هیدرولیز و پپتیدهای دریایی

محصول	فعالیت	منشا	تولید کننده
Vasotensin®	کاهندگی فشار خون	ماهی بونیتو	Metagenics, USA
Levenorm®	کاهندگی فشار خون	ماهی بونیتو	Ocean Nutrition Canada Ltd
Lapis Support	کاهندگی فشار خون	ساردین	Tokiwa Yakuhi Co. Ltd., Japan
Valtyron®	کاهندگی فشار خون	ساردین	Senmi Ekisu Co. Ltd., Japan
Stabilium®	آرام بخش	پروتئین هیدرولیز	Yalacta, France
Nutripeptin™	کاهش قندخون	پروتئین هیدرولیز ماهی کاد	Nutrimarine Life Science AS, Norway
Seacure®	سلامتی دستگاه گوارش	پروتئین هیدرولیز ماهی وایتینگ	Proper Nutrition, USA
Adcetris®	درمان سرطان	پپتید جداسازی شده از اسفنج	Takeda Group
Ziconotide (Prialt®)	ضددردی	پپتید جداسازی شده از کونوس	Elan Corporation. USA
PeptiBal™	تقویت ایمنی	پروتئین هیدرولیز شده کوسه	Inoactive, USA

مطالعات محققان به این امر نیز پرداخته شود و روش‌هایی جهت بهبود یا پوشاندن طعم و بوی محصول ارائه گردد [۵].

نتیجه‌گیری

مروری بر مطالعات صورت گرفته در رابطه با پپتیدهای زیست‌فعال آبزیان نشان داد که این پپتیدها عملکردهای فیزیولوژیک متعددی همانند تحریک ایمنی، کاهندگی فشار و چربی خون، ضد دیابت، ضد استرس اکسیداتیو، ضد چاقی، حفاظت پوست و بهبود زخم و بهبود نشان می‌دهند. این اثرات در مدل‌های حیوانی و همچنین انسان بررسی گردیده و نتایج حاکی از تاثیر امیدوارکننده پپتیدها به عنوان ترکیبات فراسودمند در تولید ترکیبات غذا-دارویی و سایر مکمل‌های دارویی بوده است.

سپاسگزاری

بدینوسیله از ریاست محترم و پرسنل مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد سپاسگزاری می‌شود.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

ث.ر: ایده، جمع آوری و نگارش مقاله؛ م.ن: نگارش مقاله؛ م.ر: نظارت و نقد مقاله؛ م.ر.ک: نقد مقاله.

فهرست منابع

- [1] Nikoo M, Benjakul S, Potential application of seafood-derived peptides as bifunctional ingredients, antioxidant-cryoprotectant: A review. *J Funct Foods* 10 (2015) 753-764.
- [2] Boutin Y, Paradis ME, Couture P, Immunological effect of fish protein supplementation on healthy adults. *J Nat Prod* 5 (2012) 37-44.
- [3] Harnedy PA, FitzGerald RJ. Bioactive peptides from marine processing waste and shellfish: A

آبزیان تولید می‌شوند. علاوه بر این بخش زیادی از آبزیان شامل، نرم‌تنان، سخت پوستان و ماهی‌ها بدلیل قیمت پایین، ترجیح کم مصرف‌کننده و اندازه کوچک دوریز می‌گردند. مجموع این ضایعات سالانه به ۶۴ میلیون تن می‌رسد که اغلب دور ریخته شده یا به عنوان غذای دام و کود مورد استفاده قرار می‌گیرند. با کاهش ذخایر آبزیان به دلیل صید بی‌رویه و بهره‌برداری بیش از حد، لزوم استفاده مناسب‌تر از این ضایعات بیش از پیش آشکار می‌گردد و استفاده از آن‌ها به منظور تولید پپتیدها و پروتئین‌های هیدرولیز شده با اثرات بیولوژیک امیدوارکننده به نظر می‌رسد [۱].

به طور کلی عواملی مانند بستر پروتئینی، نوع آنزیم، مدت زمان هیدرولیز و شرایط هیدرولیز (PH و دما) بر ساختار و وزن مولکولی پپتیدها و پروتئین‌های هیدرولیز شده و در نتیجه فعالیت بیولوژیکی آن‌ها اثرگذار است. در صورت نیاز به تولید محصولی با وزن مولکولی مشخص و اثرات اختصاصی‌تر جداسازی و خالص‌سازی پپتیدها صورت می‌گیرد. به منظور جداسازی، خالص‌سازی و شناسایی پپتیدهایی با بیشترین خاصیت بیولوژیکی از غشاهای اولترافیلتراسیون، کروماتوگرافی (فیلتراسیون ژل، تبادل یونی، فاز معکوس، UHPLC، FPLC) و طیف سنجی جرمی استفاده می‌گردد. پپتیدهای توالی یابی شده سپس سنتز شده و اثرات بیولوژیک پپتیدهای سنتز شده نیز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. تولید پروتئین‌های هیدرولیز از عضله و یا ضایعات ماهی توسط آنزیم‌های تجاری از نظر اقتصادی مقرون به صرفه می‌باشد ولیکن سنتز پپتیدهایی با توالی خاص و عملکرد اختصاصی‌تر هزینه‌بر می‌باشد. از جمله دیگر محدودیت‌های پیش روی این صنعت بو و طعم نامطلوب برخی از پروتئین‌های هیدرولیز شده می‌باشد که به دلیل حضور برخی از اسیدهای آمینه در آن‌ها می‌باشد و نیاز است در

review. *J Funct Foods* 4 (2012) 6-24.

- [4] Athmani N, Dehiba F, Allaoui A, Barkia A, Bougatef A, Lamri-Senhadj MY, *Sardina pilchardus* and *Sardinella aurita* protein hydrolysates reduce cholesterolemia and oxidative stress in rat fed high cholesterol diet. *J Complement Integr Med* 5 (2015) 47-54.
- [5] Wijesekara I, Qian ZJ, Ryu B, Ngo DH, Kim SK, Purification and identification of antihypertensive peptides from seaweed pipefish (*Syngnathus schlegelii*) muscle protein hydrolysate. *Food Res Int* 44 (2011) 703-707.

- [6] Ko SC, Kang N, Kim EA, Kang MC, Lee SH, Kang SM, A novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptide from a marine *Chlorella ellipsoidea* and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. **Process Biochem** 47 (2012) 205-211.
- [7] Cui-Feng Z, Guan-Zhi L, Hong-Bin P, Zhang F, Yun C, Yong L, Effect of marine collagen peptides on markers of metabolic nuclear receptors in type 2 diabetic patients with/without hypertension. **Biomed Environ Sci** 23 (2010) 113-120.
- [8] Ouellet V, Marois J, Weisnagel SJ, Jacques H, Dietary cod protein improves insulin sensitivity in insulin-resistant men and women. **Diabetes Care** 30 (2007) 2816-2821.
- [9] Duarte J, Vinderola G, Ritz B, Perdigon G, Matar C, Immunomodulating capacity of commercial fish protein hydrolysate for diet supplementation. **Immunobiology** 211 (2006) 341-350.
- [10] Wang YK, He HL, Wang GF, Wu H, Zhou BC, Chen XL, Oyster (*Crassostrea gigas*) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects in BALB/c mice. **Mar Drugs** 8 (2010) 255-268.
- [11] Yang R, Pei X, Wang J, Zhang Z, Zhao H, Li Q, Protective effect of a marine oligopeptide preparation from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) on radiation-induced immune suppression in mice. **J Sci Food Agr** 90 (2010) 2241-2248.
- [12] Yang R, Zhang Z, Pei X, Han X, Wang J, Wang L, Immunomodulatory effects of marine oligopeptide preparation from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) in mice. **Food Chem** 113 (2009) 464-470.
- [13] De Luca C, Mikhal'chik EV, Suprun MV, Papacharalambous M, Truhanov AI, Korkina LG, Skin antiageing and systemic redox effects of supplementation with marine collagen peptides and plant-derived antioxidants: A single-blind case-control clinical study. **Oxid Med Cell Longev** 3 (2016) 55-67.
- [14] Chai HJ, Li JH, Huang HN, Li TL, Chan YL, Shiao CY, Effects of sizes and conformations of fish-scale collagen peptides on facial skin qualities and transdermal penetration efficiency. **J Biomed Biotech** (2010) 757301.
- [15] Rabiei Z, Rafieian-kopaei M, Heidarian E, Saghaei E, Mokhtari S, The effect of pretreatment with different doses of *Lavandula officinalis* ethanolic extract on memory, learning and nociception. **Biomed Aging Pathol** 4 (2014) 71-76.
- [16] Liang J, Pei XR, Wang N, Zhang ZF, Wang JB, Li Y, Marine collagen peptides prepared from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) skin extend the life span and inhibit spontaneous tumor incidence in Sprague-Dawley rats. **J Med Food** 13 (2010) 757-770.
- [17] Pei X, Yang R, Zhang Z, Gao L, Wang J, Xu Y, Marine collagen peptide isolated from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) skin facilitates learning and memory in aged C57BL/6J mice. **Food Chem** 11 (2010) 333-340.
- [18] Liaset B, Madsen L, Hao Q, Criales G, Mellgren G, Marschall H-U, Fish protein hydrolysate elevates plasma bile acids and reduces visceral adipose tissue mass in rats. **Biochim Biophys Acta** 175 (2009) 254-262.
- [19] Zair Y, Duclos E, Housez B, Vergara C, Cazaubiel M, Soisson F, Evaluation of the satiating properties of a fish protein hydrolysate among overweight women: a pilot study. **Nutr Food Sci** 44 (2014) 389-399.
- [20] Cudennec B, Fouchereau-Peron M, Ferry F, Duclos E, Ravallec R, In vitro and in vivo evidence for a satiating effect of fish protein hydrolysate obtained from blue whiting (*Micromesistius poutassou*) muscle. **J Funct Foods** 4 (2012) 271-277.
- [21] Ktari N, Belguith-Hadriche O, Amara IB, Hadj AB, Turki M, Makni-Ayedi F, Cholesterol regulatory effects and antioxidant activities of protein hydrolysates from zebra blenny (*Salaria basilisca*) in cholesterol-fed rats. **Food Funct** 6 (2015) 2273-2282.
- [22] Ktari N, Mnafigui K, Nasri R, Hamden K, Bkhairia I, Ben Hadj A, Boudaouara T, Elfeki A, Nasri M, Hypoglycemic and hypolipidemic effects of protein hydrolysates from zebra blenny (*Salaria basilisca*) in alloxan-induced diabetic rats. **Food Funct** 4 (2013) 1691-1699.
- [23] Zhu CF, Li GZ, Peng HB, Zhang F, Chen Y, Li Y, Treatment with marine collagen peptides modulates glucose and lipid metabolism in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. **Appl Physiol Nutr Metab** 35 (2010) 797-804.
- [24] Zhuang Y, Sun L, Zhang Y, Liu G, Antihypertensive effect of long-term oral administration of jellyfish (*Rhopilema esculentum*) collagen peptides on renovascular hypertension. **Mar Drugs** 10 (2012) 417-426.
- [25] Wang J, Hu J, Cui J, Bai X, Du Y, Miyaguchi Y, Purification and identification of a ACE inhibitory peptide from oyster proteins hydrolysate and the antihypertensive effect of hydrolysate in spontaneously hypertensive rats. **Food Chem** 111 (2008) 302-308.
- [26] Jung WK, Mendis E, Je JY, Park PJ, Byeng WS, Hyoung CK, Yang KC, Kim SK, Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. **Food Chem** 94 (2006) 26-32.
- [27] Nasri R, Abdelhedi O, Jemil I, Daoued I, Hamden K, Kallel C, Elfeki A, Lamri-Senhadji M, Boualga A, Nasri M, Karra-Châabouni M, Ameliorating effects of goby fish protein hydrolysates on high-fat-high-fructose diet-induced hyperglycemia, oxidative stress and deterioration of kidney function in rats. **Chem Biol Interact** 242 (2015) 71-80.
- [28] Zhang Z, Wang J, Ding Y, Dai X, Li Y, Oral administration of marine collagen peptides from Chum Salmon skin enhances cutaneous wound healing and angiogenesis in rats. **J Sci Food Agric** 91 (2011) 2173-2179.

- [29] Wang J, Xu M, Liang R, Zhao M, Zhang Z, Li Y, Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) improves wound healing following cesarean section in rats. *Food Nutr Res* 59 (2015) 331-46.
- [30] Hama A, Sagen J, Antinociceptive effects of the marine snail peptides conantokin-G and conotoxin MVIIA alone and in combination in rat models of pain. *Neuropharmacology* 56 (2009) 556-563.

Review article

A review on therapeutic effects of marine bioactive peptides in animal models and human

Sana Rabiei¹, Mehdi Nikoo², Masoud Rezaei¹, Mahmoud Rafieian-Kopaei^{3*}

1. Department of Seafood Science, Faculty of Marine Sciences, Tarbiat Modares University, Noor, Iran

2. Department of Fisheries, Faculty of Natural Resources, Urmia University, Urmia, Iran

3. Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Received: 24 March 2017

Accepted: 30 April 2017

Abstract

Background and aim: Increasing consumer's awareness of the risk associated with synthetic food additives and the relationship between nutrition and health, has led to the development of functional foods i.e. those with additional health benefits beyond their basic nutrition. Marine animals that comprise about half of the world's biodiversity provided a wide spectrum of bioactive compounds, including peptides. Marine peptides with different biological activities might be used in the production of functional foods. The aim of this study was to review the studies conducted on the therapeutic effect of marine bioactive peptides in animal models and humans.

Methods: In this study, we used scientific articles about the therapeutic effects of marine bioactive peptides, indexed in the ISI, SID, PubMed, PubMed Central, Scopus, Web of Science databases during 2000- 2016.

Results: Marine bioactive peptides produced from different proteinaceous raw materials through enzymatic hydrolysis or fermentation have been demonstrated to possess diverse physiological functions such as immune stimulation, blood pressure and lipids lowering, anti-diabetic, anti-oxidative stress, anti-obesity, skin protection and wound healing activities as well as memory and learning enhancing property in animal model or in human.

Conclusion: Marine bioactive peptides have potential as a functional ingredient in food product or nutraceuticals to increase consumer health and wellbeing.

Keywords: Functional foods, Marine bioactive peptides, Therapeutic effects

Please cite this article as follows:

Rabiei S, Nikoo M, Rezaei M, Rafieian-Kopaei M, A review on therapeutic effects of marine bioactive peptides in animal models and human. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 201-213.

*Corresponding author e-mail: rafieian@yahoo.com

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

E-mail: ijpp@phypha.ir