مجله بهداشت و توسعه
سال نهم/شماره ۱/ بهار ۱۳۹۹

مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۹۸/۶/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۸/۷/۱۳

بررسی منابع و روش‌های تولید پپتیدهای زیست‌فعال مؤثر در سلامت انسان: یک مطالعه مروری نظام‌مند

ملیحه درویش[۱]، سمیه صادقی[۲]، فرشید جابری انصاری[۳]، حسین جعفری منصوریان[۴،۵]، حسن جلیلی[۶]

چکیده

مقدمه: ارزش پروتئین‌ها به عنوان منبع اصلی آمینواسیدها در سلامت انسان اثبات شده است. پروتئین‌ها علاوه بر ارزش غذایی دارای عملکردهای زیستی می‌باشند. این پروتئین‌ها عملکردهای خود را به واسطه پپتیدهای زیست‌فعال نشان می‌دهند. روش‌های تولید پپتیدهای زیست‌فعال بر فعالیت زیستی آن‌ها مؤثر می‌باشد. هدف از این مقاله بررسی منابع و روش‌های تولید پپتیدهای زیست‌فعال مؤثر در سلامت انسان می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه مرور سیستماتیک برای جمع‌آوری اطلاعات، مقالات با کلمات کلیدی پپتیدهای زیست‌فعال، هیدرولیز آنزیمی، مواد ضدسرطان و ضد فشارخون در فاصله سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۸ در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Science Direct و پایگاه استنادی علوم جهان اسلام (ISC) و به زبان انگلیسی جستجو و بررسی شدند. از میان ۶۴۳ مقاله یافت شده، ۲۸ مقاله که مرتبط با موضوع این پژوهش بودند، انتخاب گردیدند.

نتایج: مقالات نشان دادند که استفاده از روش هیدرولیز آنزیمی جهت کاربردهای درمانی، موجب پایداری آن‌ها نسبت به روش‌های تخمیری و استخراج با حلال می‌شود و روش ایمن‌تری نسبت به دو روش دیگر می‌باشد. همچنین از اثرات سلامت‌بخش این ترکیبات می‌توان کاهش خطر بیماری‌های مزمن، افزایش عملکرد سیستم ایمنی، فعالیت ضدمیکروبی، خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدلخته‌شدگی، ضدفشارخون، ضدسرطان و کاهش کلسترول را نام برد.

بحث و نتیجه‌گیری: در سال‌های اخیر به نقش پپتیدهای زیست‌فعال به عنوان ترکیبات درمانی توجه زیادی شده است. پپتیدهای زیست‌فعال می‌توانند نقش مؤثری در سلامت انسان ایفا نمایند. از این رو اتخاذ تدابیری جهت سرمایه‌گذاری و برنامه‌ریزی در این حوزه می‌تواند بر سلامت آینده کشور تأثیرگذار باشد.

واژگان کلیدی: سلامت انسان، پپتیدهای زیست‌فعال، هیدرولیز آنزیمی، ضدسرطان، ضدفشارخون

مقدمه

پپتیدهای زیست‌فعال متشکل از ۲ تا ۲۰ عدد آمینواسید بوده (۱) و در توالی پروتئین والدی خود غیرفعال هستند (٤-۲). ارزش غذایی پروتئین‌ها به عنوان منبع اصلی آمینواسیدها اثبات شده است؛ اما اخیراً مشاهده شده است که پروتئین‌های غذایی در بدن عملکردهای دیگری را به واسطه پپتیدهای زیست‌فعال نشان می‌دهند (۵). برخی از پپتیدها به صورت طبیعی دارای فعالیت زیستی بوده؛ اما برخی دیگر عملکرد فیزیولوژیکی خود را طی تخمیر یا

۱- دانشجوی دکتری، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳- دانشجوی دکتری، گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
۴- دانشجوی دکتری، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵- مربی، مرکز تحقیقات مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۶- استادیار، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران
نویسنده مسئول: حسن جلیلی **Email:** hjalili@ut.ac.ir
آدرس: تهران خیابان کارگر شمالی، دانشکده علوم و فنون نوین دانشگاه تهران **تلفن و فاکس:** ۰۲۱-۸۶۰۹۳۲۶۸

هیدرولیز آنزیمی پروتئین‌های منبع از قبیل موادغذایی، منابع دریایی، پروتئین‌های گیاهی و جانوری به دست می‌آورند (٤-٢). پپتیدهای زیست‌فعال حاصل از موادغذایی عمدتاً از پروتئین‌های شیر، تخم‌مرغ، گوشت و نیز منابع پروتئین گیاهی از قبیل سویا، گندم، جو، شاهدانه، کانولا و بذر کتان تولید می‌شوند (٧، ٦). به علاوه، بسیاری از پپتیدهای زیست‌فعال از منابع دریایی مانند ماهی، ماهی آزاد، صدف خوراکی، ماکروآلگ، میگو و مارآبی به دست می‌آیند (٤). بشارتی و خدابنده نشان دادند که پروتئین‌های هیدرولیز شده از خیار دریایی *Holothuria parva* خاصیت ضد انعقادی دارد (٨). خصوصیت عملکردی پپتیدها توسط ساختار سه بعدی آن تعیین می‌شود و ثابت شده است که علاوه بر ساختارهای اول، دوم و سوم، تغییر پپتیدها نیز در فعالیت آن‌ها مؤثر هستند. ساختار سوم دارای اثر کمی نسبت به ساختار دوم در خصوصیت اتصالی پپتید می‌باشد (٩). فعالیت اختصاصی پپتیدهای زیست‌فعال علیه بیماری‌های مختلف عمدتاً به خواص پپتید از قبیل طول زنجیره و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آمینواسیدها مانند هیدروفوبیسیته، بار و بزرگی زنجیره جانبی بستگی دارد (١٠). اختصاصی عمل نمودن نسبت به مولکول هدف، سطح پایین مسمومیت، تنوع ساختاری، انباشتگی کم و یا عدم انباشتگی در بافت بدن از جمله مزیت‌های پپتیدهای زیست‌فعال به شمار می‌آید (٩). برخی پروتئین‌ها فعالیت زیستی خود را حتی در حالت واسرشت هم حفظ می‌کنند، مانند لیزوزیم و آلفا- لاکتالبومین که اثر ضد باکتریایی آن‌ها بعد از واسرشتن تقویت می‌شود (١١). پپتیدهای زیست‌فعال می‌توانند فعالیت هورمون‌ها یا ترکیبات دارویی را تقلید کنند و فعالیت‌های فیزیولوژیکی بدن را از طریق اتصال به گیرنده در سلول‌های هدف یا به وسیله مهار عملکرد آنزیم تغییر دهند (٦).

پپتیدهای زیست‌فعال را به دو صورت می‌توان به کار برد. یا به صورت هیدرولیزات‌های حاصل از پروتئین‌های پیش‌ساز و یا به صورت پپتیدهای زیست‌فعال. هیدرولیزات مخلوطی از پپتیدها و آمینواسیدها می‌باشد که طی هیدرولیز پروتئین توسط آنزیم‌ها، اسید و باز و یا تخمیر تولید می‌شوند. پورانوری و همکاران روشی را برای به دست آوردن شکل زیست‌فعال فاکتورهای رشد اپیدرم انسانی نوترکیب ارائه دادند که موجب زنده مانی بیشتر سلول‌های تیمار شده در مقایسه با کنترل شده می‌شود (١٢). پپتیدهای مذکور، سلامتی انسان را از طریق کاهش خطر بیماری‌های مزمن یا افزایش عملکرد سیستم ایمنی ارتقاء می‌دهند. این اثرات ناشی از فعالیت ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدان، ضدلخته‌شدگی، ضدفشارخون، ضدسرطان، کاهش کلسترول، افزایش جذب یا دسترس‌پذیری زیستی موادمعدنی و تنظیم سیستم ایمنی می‌باشند (١٤، ١٣، ٧، ٢). بسیاری از ترکیبات ضدسرطانی سنتتیک دارای اثرات جانبی نفروتوکسیک، نوروتوکسیک، کاردیوتوکسیک و گونادوتوکسیک می‌باشند؛ بنابراین محققان به دنبال پپتیدهای زیست‌فعال مشتق شده از منابع غذایی جهت درمان سرطان‌ها هستند. پپتید انتخابی HVLSRAPR جدا شده از اسپیرولینا پلاتنسیس فعالیت مهاری علیه رده سلول سرطانی HT-29 نشان داده است. در حالی که اثر مهاری علیه سلول‌های طبیعی کبد ندارد. همچنین گزارش شده است داروهای ضد فشارخون نیز اثرات جانبی فراوانی دارند در صورتی‌که پپتیدهایی با خواص ضد فشارخون برگرفته از غذا تمایل بالایی به استقرار در

بافت‌ها دارند و نسبت به داروهای سنتتیک دیرتر و به کندی از بافت‌ها حذف می‌شوند (۱۵).

هدف از این مقاله مروری بررسی و مطالعه پپتیدهای زیست‌فعالی است که از منابع طبیعی به دست آمده‌اند. پپتیدهای درمانی را به طور سنتی با روش‌های تراریختی، نوترکیبی و روش‌های سنتزی تهیه می‌کنند (۱٦)؛ اما این روش‌ها گران هستند و قابل استفاده در مقیاس‌های بزرگ نمی‌باشند (۹). در این مقاله سعی شده است علاوه بر بیان روش‌های تولید این پپتیدها، اثرات درمانی و پزشکی آن‌ها نیز بیان گردد.

لازم به ذکر است که تاکنون مطالعه گسترده و کاملی از روش‌های تولید پپتیدهای زیست‌فعال مشتق شده از مواد غذایی و همچنین بررسی خواص درمانی در راستای سلامت انسان در ایران انجام نشده است.

مواد و روش‌ها

در این مرور ساختار یافته، پس از بررسی اولیه، کلیدواژه‌های مهم و اصلی در زبان انگلیسی که مرتبط با پپتیدهای زیست‌فعال و روش‌های تولید آن‌ها بود، تعیین گردید. کلیدواژه‌های انگلیسی که جهت جستجوی مقالات مرتبط مورد استفاده قرار گرفتند، عبارت بودند از: «پپتیدهای زیست‌فعال، هیدرولیز آنزیمی، مواد ضد سرطان و ضد فشارخون».

سپس مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی Pubmed، Scopus، Science Direct و پایگاه استنادی علوم جهان اسلام (ISC) که حاوی عناوین مقالات چاپ شده مرتبط با پپتیدهای زیست‌فعال و روش‌های تولید آن هستند از سال ۱۹۸۸ تا سال ۲۰۱۸، مورد جستجو قرار گرفتند. پس از اتمام جستجوی در این منابع الکترونیک، نسبت به گزینش و بازیابی آن‌ها اقدام گردید.

معیار ابتدایی برای ورود به مطالعه ارتباط مقاله با پپتیدهای زیست‌فعال و روش‌های تولید آن بود. از دیگر معیارهای ورود به مطالعه، اصیل و مرتبط بودن موضوع مطالعه، چاپ شدن مقاله در یکی از مجلات معتبر داخلی و خارجی که نام ژورنال در لیست مجلات نامعتبر وزارت بهداشت یا وزارت علوم نباشد و دسترسی به متن کامل مقاله بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل نامه به سردبیر، مقالات تکراری، یا چکیده‌های بدون متن کامل بود.

به دلیل تنوع بسیار در نحوه گزارش‌دهی و انواع روش‌های تولید پپتیدهای زیست‌فعال امکان انجام متاآنالیز وجود نداشت و نتایج این مطالعات به صورت جدول خلاصه گردید.

نتایج

از مجموع ٤ پایگاه اینترنتی که در بخش مواد و روش‌ها نام آن‌ها ذکر شده است، ٦٤۳ مقاله به دست آمد. در مرحله اول پس از بررسی عناوین مطالعات ۳۸۵ مقاله که مرتبط با موضوع تحقیق ما نبودند حذف و تعداد ۲۵۸ مقاله باقی ماندند، در مرحله بعد ۲۳۰ مقاله تکراری، نامه به سردبیر و چکیده حذف و ۲۸ مقاله در انتها مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفتند. نتایج مطالعات جمع‌آوری شده در جدول ۱ آمده است.

همان‌گونه که این جدول نشان می‌دهد پپتیدهای زیست‌فعال می‌توانند اثرات مؤثری بر سلامت انسان داشته باشند که از آن جمله می‌توان به خاصیت ضد میکروبی، خاصیت ضد HIV، خاصیت تنظیم سیستم ایمنی، خاصیت ضد دیابت نوع ۲، خاصیت عملکرد بر سیستم گردش خون و کاهش فشارخون، خاصیت

آنتی‌اکسیدانی، تنظیم سیستم معده‌ایی- روده‌ایی و تنظیم سیستم عصبی اشاره کرد. اگر چه این پپتیدهای زیست‌فعال اثرات دیگری هم دارند و از آن‌ها در تولیدات صنعتی نیز استفاده می‌شود؛ اما در کل این فرآورده‌ها اثرات مطلوب و چشمگیری بر سلامت انسان‌ها دارند. همچنین، بیشترین روش تولید پپتیدهای زیست‌فعال هیدرولیز آنزیمی می‌باشد که در مقایسه با دو روش دیگر که شامل تخمیر و استخراج با حلال است، بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است. بیشترین منابع پپتیدهای زیست‌فعال شامل غلات، لبنیات، گوشت، ماهی و غیره می‌باشند.

جدول ۱: پپتیدهای زیست‌فعال حاصل از سایر موجودات

سال	روش تولید	منبع تولید کننده	نام یا ترکیب و ترتیب اسیدهای آمینه	عملکرد زیستی
				خاصیت ضد میکروبی
۲۰۰۰	هیدرولیز آنزیمی	حشرات	دروسومایسین	ضد قارچی در حشرات (۱۷)
۲۰۱۰	هیدرولیز آنزیمی	حشرات	سرکوپینس	ضد قارچی در حشرات (۱۸)
۱۹۸۹	هیدرولیز آنزیمی	حشرات	فورمیسین	ضد قارچی در حشرات (۱۹)
۱۹۸۸	هیدرولیز آنزیمی	حشرات	تاکی‌پلسین	ضد قارچی در حشرات (۲۰)
۲۰۱۰	هیدرولیز آنزیمی	زنبورعسل	ملیهین	ضد میکروبی و ضد سرطان (۱۸)
۲۰۱۱	هیدرولیز آنزیمی	پوست وزغ آفریقایی	مگائینین	ضد باکتری و ضد قارچی (۲۱)
۱۹۹۱	هیدرولیز آنزیمی	قورباغه آسیایی	شبه بومبینین	ضد میکروبی (۲۲)
۲۰۰۷	هیدرولیز آنزیمی	رانا بروپودا پارسا	برونین ۱ و ۲	ضدمیکروبی (۲۳)
۲۰۰۰	هیدرولیز آنزیمی	پوست قورباغه	برونین ۱	ضد هرپس سیمپلکس ویروس (۲۴)
۲۰۰۳	هیدرولیز آنزیمی	پوست قورباغه ژاپنی	برونین ۱	ضد باکتری‌های گرم منفی و مثبت و ضد قارچی (۲۵،۲۶)
۲۰۰۰				
۲۰۰۳	هیدرولیز آنزیمی	قورباغه‌های ژاپنی	برونین ۲	ضد *اشرشیاکلی*، *استافیلوکوکس اورئوس* و ضد قارچی (۲۸، ۲۷)
۱۹۹۸				
۲۰۱۱	تخمیر	*استافیلوکوکوس‌هایکوس ۳۶۸۲*	هائیسین ۳۶۸۲	ضد باکتری، نگهداری غذا (۲۹)
۲۰۱۵	هیدرولیز آنزیمی	هیدرولیز کازئین به وسیله ساکارومایسز سرویزیه	LRLKKYKVPQL	تقابل با باکتری‌ها و مهار آن‌ها (۳۰)
۲۰۱۴	هیدرولیز آنزیمی	سویا	PGTAVFK	تخریب غشای قارچ و باکتری (۳۱)
۲۰۱۳	هیدرولیز آنزیمی	پروتئین آب پنیر	KVGIN, KVAGT, VRT, PGDL, LPMH, EKF, IRL	جلوگیری از رشد Listeria ivanovii و E. coli (۳۲)
۲۰۱۶	استخراج با حلال	کپسیکوم آنووم میوه ی	Lp-Def1	تضعیف عملکرد میتوکندریایی در C. albicans (۳۳)
۱۹۹۲	هیدرولیز آنزیمی	ذرت کرنل	Maize _-hairpinins	اتصال به DNA میکروبی که موجب مرگ سلولی می‌شود (۳۴)
				خاصیت ضد HIV
۲۰۱۲	هیدرولیز آنزیمی	صدف *کراسوستراگیگس*	LLEYSL LLEYSI	مهار کننده پروتئاز HIV-1 (۳۵)
				خاصیت تنظیم سیستم ایمنی
۲۰۱۷	سنتزی	سم عقرب	St20	مهار بیان مارکرهای سطحی CD69 لنفوسیت‌های انسانی و ترشح سایتوکاین IL-2 St20 همچنین موجب مهار _-TNFو -IFN در انفوسیت های انسانی T فعال شده می‌شود (۳۶)
۲۰۱۶	هیدرولیز آنزیمی	ماهی پالاک	PTGADY	به طور اختصاصی موجب افزایش تولید IL-2،

				IL-4 و IL-6 می‌شود (۳۷)
			خاصیت ضد دیابت نوع ۲	
۲۰۱۲	هیدرولیز آنزیمی	عصاره پخته شده ماهی تن	PGVGGPLGPIGPCYE CAYQWQRPVDRIR PACGGFWISGRPG	مهار کننده دیپپتیدیل پپتیداز IV (۳۸)
۲۰۱۲	هیدرولیز آنزیمی	ژلاتین پوست ماهی سالمون آتلانتیک	GPAE, GPGA	مهار کننده دیپپتیدیل پپتیداز IV (۳۹)
۲۰۱۵	هیدرولیز آنزیمی	کازئین شیر بز	MHQPPQPL, SPTVMFPPQSVL, VMFPPQSVL, INNQFLPYPY, AWPQYL	مهار کننده دیپپتیدیل پپتیداز IV (۴۰)
			خاصیت عملکرد بر روی سیستم گردش خون و کاهش فشارخون	
۱۹۹۸ ۲۰۰۰		ابریشم	پپتیدی از سریسین	ضد انعقاد خون، آنتی‌اکسیدان، مهار تایروزیناز، ضد سرطان، (۴۲، ۴۱)
۲۰۱۳	تخمیر	جوانه گندم سیاه	DVWY, FQ, VVG. DVWY, VAE, WTFR	مهار کننده ACE در بافت‌های آئورت و تنگ کننده رگ به وسیله سرکوب آنژیوتانسین II (۴۳)
۲۰۱۴	تخمیر	کلایوروماسز مارزیانوس	DPYKLRP, PYKLRP, YKLRP, GILRP	مهار کننده ACE در بافت‌های آئورت و تنگ کننده رگ به وسیله سرکوب آنژیوتانسین II (۴۴)
۲۰۱۴	تخمیر	غذاهای تخمیری سنتی و فرآورده‌های تخمیری حاصل از شیر	VPP, IPP	مهار کننده ACE در بافت‌های آئورت و تنگ کننده رگ به وسیله سرکوب آنژیوتانسین II (۴۵)
۲۰۱۴	تخمیر	سویا	LIVTQ, LIVT	مهار کننده ACE در بافت‌های آئورت و تنگ کننده رگ بوسیله سرکوب آنژیوتانسین II (۴۶)
۲۰۱۷	هیدرولیز آنزیمی	گلوتن-۲ روغن پالم کرنل	ADVFNPR, VVLYK, LPILR, VIGPR	پایین آورنده سطح اندوتلیال-۱ (۴۷)
۲۰۱۲	هیدرولیز آنزیمی	ماهی میسگوموس آنجویلی کائوداتوس	AHLL	به طور رقابتی متصل می‌شود و ACE را مهار و فشارخون را کاهش می‌دهد (۴۸)
۲۰۱۳	تخمیر	پروتئین ماهیچه عضلانی خوک	FISNHAY	به‌طور رقابتی متصل می‌شود و ACE را مهار و فشارخون را کاهش می‌دهد (۴۹)
۲۰۱۳	استخراج با حلال	ژامبون پخته اسپانیایی	AAATP	به‌طور رقابتی متصل می‌شود و ACE را مهار و فشارخون را کاهش می‌دهد (۵۰)
			خاصیت آنتی‌اکسیدانی	
۲۰۰۷	هیدرولیز آنزیمی	سم مار گلویدیوس ساکسیتالیس	دسینتیگرین، ساکساتیلین	مهار تکثیر سلول‌های سرطانی رحم (۵۱)
۲۰۱۰	هیدرولیز آنزیمی	سم مار بوتروپس کلومبینسیس	کولومبیستاتین	مهار رشد سلول‌های سرطانی پوست انسان(۱۸)
۲۰۰۷	هیدرولیز آنزیمی	سم عقرب سیاه هندی	توکسین	فعالیت سیتوتوکسیک علیه سلول‌های سرطانی و مهار چرخه سلولی در مرحله G1 (۵۲)
۲۰۱۰	هیدرولیز آنزیمی	سم عقرب قرمز	BmYYAI, APBMV, BmKIT	ضد سرطان (۱۸)
۲۰۰۶	هیدرولیز آنزیمی	پوست قورباغه	برونین R	فعالیت سیتوتوکیک علیه لنفوما وکارسینوما (۵۳)
۲۰۱۵	هیدرولیز آنزیمی	تخمیر دانه‌های برنج	IP, MP, VP, LP	جمع کننده رادیکال‌های هیدروکسیل (۵۴)
۲۰۱۵	هیدرولیز آنزیمی	پروتئین‌های سبوس برنج	RPNYTDA, TSQLLSDQ, TRTGDPFF, NFHPQ	جمع کننده رادیکال‌های DPPH و ABTS، توانایی کاهش $FRAP\text{-}Fe^{3+}$ (۵۵)
۲۰۱۵	هیدرولیز آنزیمی	پوست ماهی بلوفاین	PYSFK, GFGPEL, GGRP	توانایی جمع کننده رادیکال‌های آزاد، مهار

۲۰۱۶	هیدرولیز آنزیمی	ماهیچه آبی	PIIVYWK, TTANIEDRR, FSVVPSPK	پراکسیدیشن لیپیدها (۵۶) جمع کننده رادیکال‌های پراکسید هیدروژن (۵۷)
	تنظیم سیستم معده ایی-روده‌ایی			
۲۰۰۶	هیدرولیز آنزیمی	لاکتوفرین	لاکتوفریسین	فعالیت ضد میکروبی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، مخمرها و قارچ‌ها (۵۸)
	تنظیم سیستم عصبی			
۲۰۰۰	هیدرولیز آنزیمی	لاکتوفرین کازئین	لاکتوفروکسینز کاسوگزینس	آنتاگونیست های اپوئیدی (۵۹)
۲۰۰۵	هیدرولیز آنزیمی	آلفا-لاکتالبومین بتا-لاکتوگلوبولین	آلفا-لاکتورفینز بتا-لاکتورفینز	آگونیست های اپوئیدی (۶۰)

نمادهای به کار رفته در جدول ۱:

A = آلانین، R =آرژنین،N = آسپاراژین، D = آسپارتیک اسید، C = سیستئین، =E گلوتامیک اسید،N = آسپاراژین، Q = گلوتامین، G = گلایسین، H = هیستیدین،I = ایزولوسین، L = لوسین، K = لیزین، M = متیونین،F = فنیل آلانین، P = پرولین، S = سرین، T = ترئونین،W = تریپتوفان، Y = تیروزین، V = والین، LDL = لیپوپروتئین با چگالی پائین،IL = اینترلوکین، TNF = فاکتور نکروز دهنده تموری آلفا، DPPH = ۲،۲-دی فنیل-۱-پیکریل هیدرازیل، ABTS = ۲،۲۰-آزینوبیس-(۳-اتیل بنزوتیازولین-۶-سولفونیک اسید)،FRAP = کاهش قدرت آنتی اکسیدانی آهن، IFN = اینترفرون گاما

بحث

در این مطالعه روش‌های تولید پپتیدهای زیست‌فعال شامل استخراج با حلال، تخمیر میکروبی و هیدرولیز آنزیمی و خالص‌سازی آن‌ها به اختصار بیان شد و به دنبال آن به بررسی عملکردهای درمانی از جمله خاصیت ضد میکروبی، خاصیت ضد HIV، تنظیم سیستم ایمنی، خاصیت ضد دیابتی نوع ۲، تنظیم سیستم قلبی- عروقی، خاصیت آنتی اکسیداتیو و ضد سرطانی، تنظیم سیستم معده‌ایی- روده‌ایی، تنظیم سیستم عصبی پرداخته شده است که نتایج حاصل از این مطالعات در جدول ۱ ذکر شد.

پپتیدهای زیست‌فعال یا به صورت طبیعی وجود دارند یا می‌توان آن‌ها را از پروتئین پیش‌ساز به روش‌های مرسوم شامل تخمیر میکروبی با استفاده از آنزیم‌های تجزیه کننده میکروارگانیسم (۶۱)، استخراج حلال با استفاده از حلال‌های قوی (۶۲) و هضم آنزیمی (با آنزیم‌های هضمی و یا آنزیم‌های مشتق شده از میکروارگانیسم‌ها و گیاهان) به دست آورد که در ادامه به ترتیب توضیح داده می‌شوند.

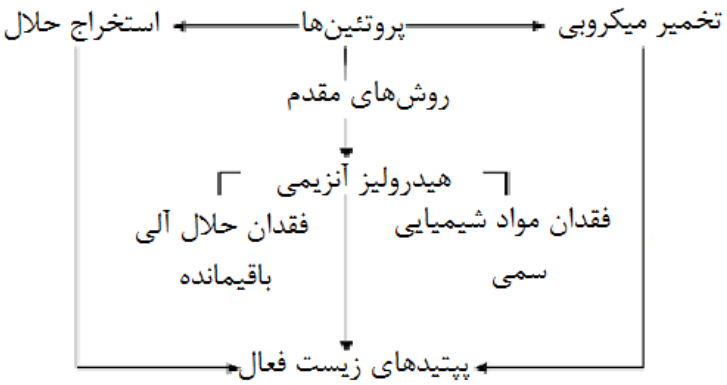
Alloferon پپتید نسبتاً کاتیونی و زیست‌فعالی است که از خون حشره *Callifora vicina* جداسازی شده است. این حشره مجموعه‌ای از ترکیبات ضدمیکروبی به نام‌های دفنسین، دیپتریسین، سکروپین و پپتیدهای غنی از پرولین تولید می‌کند که ساختار اولیه آن‌ها مشابه با پپتیدهای تولیدی در سایر حشرات می‌باشد. آزمایش‌های انجام شده در موش نشانگر آن است که آلوفرون خاصیت ضدتوموری و ضدویروسی دارد. تصور می‌شود که *کالیفرا* ترکیبات شبیه سایتوکاین تولید می‌کند که با Natural Killer Cell موشی واکنش متقاطع داده و سلول را در مقابل عفونت‌های میکروبی و رشد تومور محافظت می‌کند (۶۳).

در کشورهای جنوب شرقی آسیا مثل چین، ژاپن و کره، تخمیر یکی از قدیمی‌ترین راه‌ها برای نگهداری غذا محسوب می‌شود. آن‌ها بر این باورند که تخمیر

می‌تواند ارزش غذایی غذاها و ماندگاری آن‌ها را بالا ببرد که دلیل این افزایش، تولید پپتیدهای زیست‌فعال از پروتئین‌ها توسط پروتئازهای میکروبی است (٦٤). هم‌اکنون سیستم‌های پروتئولیتیک مؤثری در تولید پپتیدهای زیست‌فعال توسط باکتری‌های اسیدلاکتیک مانند *Lactobacillus lactis* و *Lactobacillus herveticus* شناسایی شده‌اند. این سیستم شامل پروتئاز متصل به دیواره سلولی و تعدادی پپتیداز داخل سلولی مانند اندوپپتیداز، آمینوپپتیداز، تری‌پپتیداز و دی‌پپتیداز هستند (۹، ۲). پروبیوتیک‌ها تحت عنوان موجودات زنده‌ای تعریف می‌شوند که به ترشحات صفرا، معده و پانکراس مقاوم بوده، به سلول‌های اپیتلیال متصل شده و در روده انسان کلونیزه می‌شوند. از جمله پروبیوتیک‌هایی که فلور طبیعی روده انسان است می‌توان *Bifidobacterium* را نام برد. از باکتری‌های پروبیوتیک با ایجاد شرایط مناسب رشد آن‌ها می‌توان در جهت تولید هیدرولیزات‌های پروتئینی و بهره‌گیری در مواد غذایی استفاده کرد به طوری که خصوصیات تنظیم‌کننده سیستم ایمنی و ضدسرطانی را از خود نشان دهند (٦٧-٦٥). این نتایج حاکی از آن است که در طول تخمیر با باکتری‌های اسیدلاکتیک، پپتیدهایی با فعالیت زیستی مشخص می‌توانند تولید گردند که در ارتقاء سلامت انسان نقش به سزایی خواهند داشت. یکی از معایب روش تخمیر میکروبی از دست رفتن فعالیت زیستی پپتیدها در طول تخمیر است. همچنین استفاده از تخمیر میکروبی روش ایمنی برای سلامت نمی‌باشد چرا که احتمال دارد باکتری یا فرآورده‌های دیگر آن در محصول مورد نظر وجود داشته باشند.

پپتیدهای زیست‌فعال به دست آمده با سیستم استخراج حلال عمدتاً در مقیاس آزمایشگاهی تولید می‌شوند. این روش مشکلاتی از قبیل انتخاب‌پذیری پایین، کارایی کم استخراج، باقی ماندن حلال و آلودگی‌های محیطی دارد (٦٨). در مطالعه‌ای که Richard و همکاران انجام دادند طی آن از ترکیب متانول و هیدروکلریک اسید در استخراج پوترسین و کاداورین به عنوان پپتیدهای زیست‌فعال از بافت ماهی استفاده شده است (٦٩).

معمول‌ترین روش برای تولید پپتیدهای زیست‌فعال، هیدرولیز آنزیمی پروتئین است. معمولاً هیدرولیز آنزیمی برای بالا بردن خصوصیات تغذیه‌ای و فراسودمند (مانند ویژگی امولسیفیکاسیون پروتئین‌های هیدرولیز شده) پروتئین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (٦١). بسیاری از پپتیدهای زیست‌فعال با استفاده از آنزیم‌های معده‌ایی- روده‌ایی معمولاً پپسین و تریپسین تولید شده‌اند. سایر پروتئازها از قبیل آلکالاز، نوترالاز، کیموتریپسین، پانکراتین، ترمولیزین و آنزیم‌های باکتریایی و قارچی نیز استفاده گردیده‌اند (۷۰، ۹). برای مثال تعدادی از پپتیدهای زیست‌فعال مشتق شده از گوشت با استفاده از آنزیم‌های هضمی پپسین، تریپسین و کموتریپسین تولید گردیده‌اند. در استفاده از این روش باید pH، زمان و دمای بهینه برای فعالیت آنزیم به منظور رسیدن به بیشترین بازدهی تنظیم گردد (٦٨، ۳). به علاوه، پپتیدهای دارای ریشه‌های پرولین و هیدروکسی پرولین عموماً به تجزیه به وسیله آنزیم‌های هیدرولیز کننده مقاوم هستند (٦١،٧١). در شکل ۱ انواع روش‌های تولید پپتیدهای زیست‌فعال از پروتئین نشان داده شده است.



شکل ۱: روش‌های تولیدپپتیدها از پروتئین (٦٨)

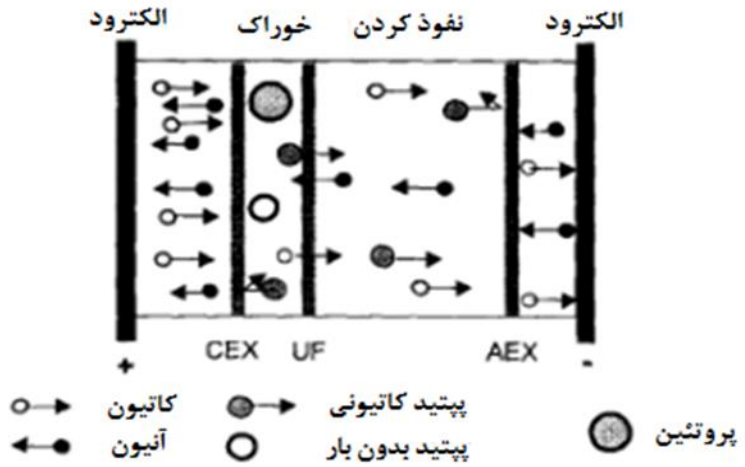
بیشترین روش‌هایی که برای جزء به جزء کردن و غنی‌سازی پپتیدها به کار گرفته می‌شود شامل اولترافیلتراسیون، تعویض یونی، ژل فیلتراسیون و کروماتوگرافی مایع است (۷۵-۷۲، ٦٨)، اگرچه بیشتر این روش‌ها در مقیاس آزمایشگاهی مؤثرند؛ اما در مقیاس زیاد به دلیل هزینه بالای تولید، خیلی قابل استفاده نمی‌باشند. در دسترس نبودن فناوری در مقیاس بزرگ و هزینه بالای روش‌های خالص‌سازی از فاکتورهای محدودکننده تجاری‌سازی محصولات پپتیدی محسوب می‌گردد (۲).

علاوه بر روش‌های ذکر شده، Electrical membrane filtration روشی برای جداسازی مولکول‌های باردار مثل پپتیدهای زیست‌فعال است (شکل ۲). این روش تلفیقی از فیلتراسیون غشایی معمولی با الکتروفورز است که آن را بسیار انتخابی‌تر از فیلتراسیون غشایی و کم‌هزینه‌تر از کروماتوگرافی کرده است. به علاوه عوامل عمل کننده مثل نوع غشا، قدرت میدان الکتریکی، شوری و غلظت هیدرولیزات را می‌توان برای بهبود سرعت انتقال و جداسازی محصول دست‌کاری کرد (۷٦).

به منظور تولید در مقیاس بالا، با توسعه فناورهای غشایی مشتق شده از فشار و روش‌های غشای الکتریکی، بهره‌وری تولید مولکول‌های زیست‌فعال به‌خصوص پپتید و پروتئین نیز بهبود یافته است. اولترافیلتراسیون و نانوفیلتراسیون اغلب در علوم غذایی برای جداسازی پروتئین‌ها و پپتیدهای زیست فعال خاص به کار می‌روند (۸۲-۷۷).

اخیراً نوعی Electrodialysis with ultrafiltration membrane برای جداسازی مولکول‌های با ارزش مخلوط بر اساس بار الکتریکی، اندازه و وزن آن‌ها توسعه یافته است (۷۹). مراحل کروماتوگرافی روی سیلیکا و سفادکس LH-20 و استفاده از ستون C18 در کروماتوگرافی با فاز معکوس انجام می‌گیرد (۸۳).

از آنجا که تخمین زده شده است مرحله جداسازی و خالص‌سازی در فرآیندهای بیوتکنولوژی صنعتی تا ۷۰٪ هزینه تولید را در بر می‌گیرد؛ لذا بهینه‌سازی فرآیندهای استخراج از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (١٦). شکل ۲ فیلتراسیون با غشای الکتریکی را نشان می‌دهد.



شکل ۲: فیلتراسیون با غشای الکتریکی (۱۶)

همان‌طور که قبلاً اشاره گردید، پپتیدهای زیست‌فعال دارای خواص سلامتی بخش فراوانی می‌باشند. به طور مثال برای پپتیدهای زیست‌فعال حاصل از پروتئین شیر اثرات مفید ذیل مطابق شکل ۳ گزارش گردیده است (۵). صادقی و همکاران به بررسی موانع و مشکلات پروبیوتیک‌ها که از منابع پپتیدهای زیست‌فعال به حساب می‌آید، پرداختند (۸٤).

شکل ۳: عملکرد پپتیدهای زیست‌فعال مشتق شده از شیر و اثرات سلامت بخش آن (۵)

در این قسمت به برخی از خواص سلامتی‌بخش پپتیدهای زیست‌فعال اشاره می‌گردد.

خاصیت ضدمیکروبی: پپتیدهای ضدمیکروبی معمولاً کمتر از ۵۰ آمینواسید دارند. پپتید Kahalalid F که از جلبک سبز جداسازی شده است، فعالیت ضدویروسی و ضدقارچی علاوه بر فعالیت ضد باکتریایی علیه *Mycobacterium tuberculosis* دارد (۷۵).

از سم مار *Bothrops jararaca* پپتید ضد قارچی به دست آمده که رشد قارچ‌های پاتوژن مختلف و مخمر را از طریق افزایش نفوذپذیری غشا مهار نموده و حداقل غلظت مهاری این پپتید قابل مقایسه با پپتیدهای ضدقارچی مانند دفنسین و سکروپین بوده که در سال‌های اخیر از انواع مختلف حیوانات جدا شده است (۸۵).

خاصیت ضد HIV: Lee & Maruyasa در جستجوی ماده مهار کننده پروتئاز HIV از صدف *کراسوستراگیگس* بودند. آن‌ها دو پپتید مهارکننده پروتئاز HIV را از هیدرولیزات پروتئین صدف با استفاده از آنزیم ترمولیزین به نام‌های LLEYSI و LLEYSL جدا کردند که مهار کننده رقابتی پروتئاز HIV-1 است. آن‌ها نشان دادند که طول، توالی آمینواسیدی و حضور آمینواسیدهای هیدروفوب در انتهاهای C و N ترمینال این پپتید برای فعالیت مهار کنندگی آن ضروری است. همچنین پپتید Mirabamides موجود در اسفنج *سیلیکواریااسپونجیا میرابیلیس* باعث مهار اتصال ویروس HIV می‌شود (۳).

تنظیم سیستم ایمنی: پپتیدهای زیست‌فعال عملکرد سیستم ایمنی را از طریق تکثیر لنفوسیت، سنتز آنتی‌بادی و تنظیم بیان سایتوکاین افزایش می‌دهند. پپتیدهای مذکور واکنش‌های آلرژیک در افراد حساس را کاهش داده و ایمنی مخاطی را در سیستم معده‌ایی- روده‌ایی افزایش می‌دهند (۸۷، ۸٦). برای مثال هیدرولیز آنزیمی پروتئین برنج موجب بهبود عملکرد سیستم ایمنی از طریق افزایش فاگوسیتوز و افزایش تولید آنیون سوپراکسید در لوکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر می‌شود (۲،٤).

خاصیت ضد دیابتی نوع ۲: چاقی خطر ابتلاء به بیماری‌های قلبی- عروقی، دیابت نوع II، تنگی نفس و برخی از انواع سرطان‌ها را افزایش می‌دهد. پپتیدهای زیست‌فعال بسیاری که از عصاره پخته شده ماهی تن، ژلاتین پوست ماهی سالمون آتلانتیک و کازئین شیر بز تهیه شده‌اند که مهار کننده دیپپتیدیل پپتیداز IV می‌باشند و از این رو در درمان دیابت نوع ۲ نقش مؤثری ایفا می‌نمایند (٤۰-۳۸).

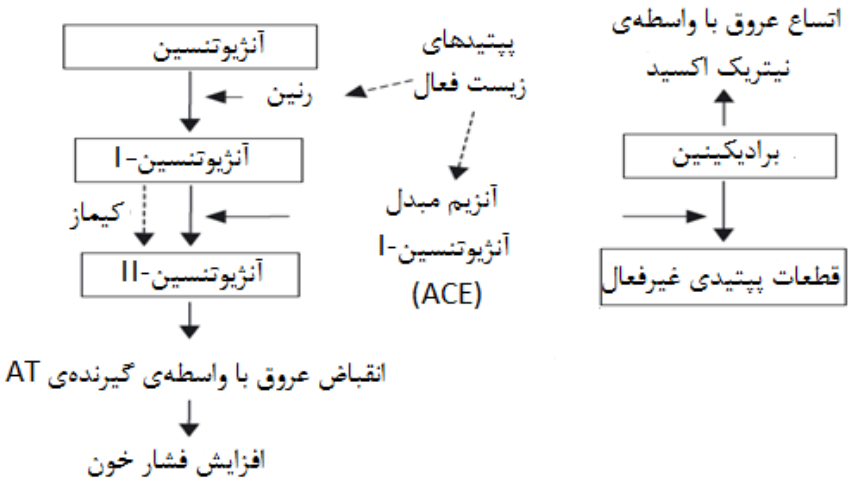
پپتیدهای زیست فعال Lumazine Peptides به عنوان یک متابولیت ثانویه از قارچ *آسپرژیلوس ترئوس* جداسازی می‌شود. این ماده به خاطر بهبود بخشیدن حساسیت انسولین فعالیت فارماکولوژیکی ویژه‌ای از خود نشان می‌دهد. Jaberi Ansari و همکاران شرایط محیطی و ریخت‌زایی‌های مؤثر در تولید متابولیت‌های ثانویه را در قارچ *آسپرژیلوس ترئوس* مورد بررسی قرار داده‌اند (۹۰-۸۸). همچنین آن‌ها به تولید پروتئین زیست‌فعال نوترکیب β-NGF در محیط کشت شیره خرما پرداختند (۹۱).

تنظیم سیستم قلبی- عروقی: هیدرولیزات‌های پروتئینی حاصل از ماهی و موجودات صدف‌دار از قبیل حلزون و سخت‌پوستان، توانایی کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی مانند ضدلخته‌شدگی را دارا می‌باشند. تشکیل ناخواسته لخته خون در عروق خونی یکی از مشکلات بیماران قلبی- عروقی است (۷۵).

کاهش کلسترول: اثرات کاهش کلسترول برای پپتیدهای حاصل از پنیر، کازئین، پروتئین‌های سویا (خصوصاً پروتئین‌های اتصالی به فسفولیپید)، سفیده تخم‌مرغ و ماهی گزارش شده است (۹۲). در اکثر منابع علمی پپتیدها و هیدرولیزات‌های پروتئین سویا از نظر خواص پایین‌آورندگی کلسترول و فشارخون، مورد توجه قرار گرفته‌اند (۹۳). ویژگی کاهش

کلسترول و کاهش لیپید، پپتیدهای سویا به گلوبولین 7S (β conglycinin) نسبت داده می‌شود. زیرواحد $\alpha+\alpha'$ آن شدیداً بیان گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین را در سلول‌های هپاتوسیت تنظیم نموده که این امر افزایش جذب و تجزیه لیپوپروتئین با چگالی پایین را سبب می‌گردد (۹٤). علاوه بر تغییر بیان ژن، پروتئین‌های سویا به اسیدهای صفراوی و استرول‌های خنثی روده متصل شده و افزایش دفع آن‌ها را سبب می‌گردد (٤). Nagaoka و همکاران پپتید کاهنده کلسترول (ایزولوسین-ایزولوسین-آلانین-گلوتامات-لایزین) را از هیدرولیزات ایمونوگلوبولین شناسایی کردند. مکانیزم اثر کاهندگی کلسترول هنوز کاملاً شناسایی نشده است (۹۵).

تنظیم فشار خون: از عوامل مؤثر در تنظیم فشارخون Angiotensin I-converting enzyme بوده که به عنوان یک کربوکسی‌پپتیداز در ارتباط با سیستم رنین-آنژیوتانسین عمل می‌نماید. این آنزیم آنژیوتنسین I غیرفعال را هیدرولیز کرده و منجر به تولید آنژیوتنسین II شده که عامل انقباض عروق خونی است (۹٦، ۷، ٤، ۳). مهار عملکرد این آنزیم می‌تواند اثر ضدفشارخونی داشته باشد. مکانیزم تنظیم فشارخون در شکل ٤ نشان داده شد (٤). اخیراً پپتیدهای زیست‌فعالی از میگو و صدف خوراکی و هیدرولیزات‌های پروتئین‌های جلبک به دست آمده است که خاصیت ضد فشارخون دارند (۹۷، ۷۵، ۳).



شکل ٤: مکانیزم تنظیم فشار خون در انسان به وسیله پپتیدهای زیست فعال، که این پپتیدهای زیست فعال عملکرد خود را بر روی آنزیم مبدل آنژیوتانسین I و رنین انجام می‌دهند (٤).

خاصیت آنتی‌اکسیداتیو و ضدسرطانی: مطالعات اخیر نشان داده است که پپتیدهای آنتی‌اکسیداتیو می‌توانند از کازئین شیر طی هیدرولیز آنزیمی با آنزیم‌های گوارشی یا با تخمیر شیر از طریق سویه‌های پروتئولیتیک باکتری‌های اسید لاکتیک (Lactic Acid Bacteria) LAB آزاد شوند (۹۸). به علاوه پپتیدهای آنتی‌اکسیداتیو در سویا، نخودفرنگی، ماهی، بذر، کتان، پنیر و تخم‌مرغ نیز وجود دارد (۹۹) که فعالیت حذف رادیکال‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدی آنزیمی یا غیرآنزیمی را دارا می‌باشند (۱۰۰، ۷، ۲).

برخی مطالعات بر روی پپتید ضدسرطانی Lunasin در سویا متمرکز شده است. خاصیت ضدسرطانی لوناسین عمدتاً بر علیه سرطان‌های القاشده با

انکوژن‌های ویروسی و مواد شیمیایی بوده و ناشی از مهار فعالیت آنزیم هیستون استیل ترانسفراز است که با مهار استیلاسیون هیستون H_3 و H_4، از پیشرفت چرخه سلولی و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌نماید. علاوه بر لوناسین، سایر پروتئین‌های سویا نیز خاصیت ضدسرطانی دارند (۱۰۱).

داروی ضد سرطان جدیدی در جلبک دریایی به نام Kahalalid F کشف شده است. این ماده یک دپسی‌پپتید حلقوی بوده که توسط جلبک سبز Bryopsin تولید می‌شود. این پپتید فعالیت سایتوتوکسیک در شرایط آزمایشگاهی علیه تومورهای جامد شامل کارسینوماهای کولون، پروستات و سینه، نوروبلاستوما، کندروسارکوما و استئوسارکوما نشان می‌دهد (۷۵). اخیراً مطالعاتی روی ریزجلبک *کلرلا ولگاریس* صورت گرفته که نشان داده پپتیدهای با وزن مولکولی بین ۳ تا ۵ کیلودالتون حاصل از هیدرولیز پروتئین‌های استخراجی این ریزجلبک، توسط پپسین تأثیر بسیار زیادی روی مهار رشد سلول‌های سرطان سینه با ارزش IC_{50} ۵۰ میکروگرم بر میکرولیتر دارند (۱۰۲). اخیراً ریزجلبک‌ها نیز به عنوان منبع نوین پپتیدهای زیست‌فعال مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. جلیلی و همکاران مطالعاتی روی ریزجلبک‌های *کلرلا ولگاریس*، *دونالیلا سالینا* و *اسپیرولینا پلاتنسیس* انجام دادند و اثرات ضدمیکروبی، ضدسرطان و ضدهلیکوباکتری پپتیدهای حاصل از هیدرولیز آنزیمی پروتئین را گزارش کردند (۱۰۲). بر این اساس این ریز جلبک‌ها به عنوان منابع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ بنابراین پروتئین‌های این ریزجلبک‌ها در طی گذر از سیستم گوارش انسانی تحت هیدرولیز آنزیم‌های گوارشی از جمله پپسین، تریپسین و کموتریپسین قرار گرفته و پپتیدهای حاصل با جذب از روده اثرات درمانی خود را اعمال می‌کنند (۴۸).

تنظیم سیستم معده‌ایی- روده‌ایی: پروتئین‌ها و پپتیدهای غذایی قبل از هیدرولیز به آمینواسید و جذب متعاقب آن، نقش مهمی را در سیستم معده‌ایی- روده‌ایی ایفا می‌کنند که شامل تنظیم آنزیم‌های گوارشی و جذب مواد غذایی در روده می‌باشد (۲). پپتیدهای ضدمیکروبی از بسیاری هیدرولیزات‌های پروتئین شیر شناسایی شده‌اند. بیشتر مطالعات در این خصوص بر روی لاکتوفرین انجام شده است. همچنین تعدادی پپتید ضدمیکروبی از کازئین شناسایی گردیده که این پپتیدها با اثرگذاری بر روی نفوذپذیری غشا، دارای فعالیت ضدمیکروبی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای هستند (۷، ۲).

تنظیم سیستم عصبی: مطالعات اخیر نشان داده است که پپتیدهای موجود در محصولات غذایی نقش فعالی در سیستم عصبی بازی می‌کنند و به عنوان پپتیدهای اوپوئید شناخته شده‌اند و می‌توانند به صورت Agonist و یا Antagonist عمل کنند.

پپتیدهای اوپوئید مولکول‌های کوچکی می‌باشند که به طور طبیعی در سیستم عصبی مرکزی وجود دارند و عملکرد سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی را نیز تغییر می‌دهند. این پپتیدها به دو صورت هورمونی و تنظیم‌کننده‌های عصبی عمل می‌نمایند. برای اثرگذاری بر عملکرد سلول‌های هدف، پپتیدهای اوپوئید باید به مولکول‌های خاصی یا گیرنده‌های موجود بر سطح این سلول‌ها متصل شوند (۱۰۳).

کاربرد پپتیدهای زیست‌فعال در صنعت

در قدیم محصولات حاصل از هیدرولیز آنزیمی به استفاده در صنعت غذایی محدود شده بودند؛ اما در حال حاضر قابلیت بالقوه زیادی برای پپتیدهای زیست‌فعال تولید شده طی هیدرولیز آنزیمی شناخته شده است. مثال‌هایی از غذاهای فراسودمند و ترکیبات غذایی که دارای پپتیدهای زیست‌فعال بوده و به لحاظ تجاری در دسترس هستند در جدول ۲ ارائه شد.

مخلوطی از فسفوپپتیدها که به شکل پودر پپتیدخشک شده آماده می‌گردد، در محصولات غذایی از قبیل کیک، نان، آرد، نوشابه و آدامس مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیدرولیزات‌های کازئین و کازئینوفسفوپپتیدها که با حفظ دومین و توالی آمینواسیدی دارای فعالیت آنتی‌اکسیداتیو هستند، گزینه خوبی برای جلوگیری از ترشیدگی غذا بدون تأثیر بر کیفیت آن محسوب می‌گردند (۱۰٤).

جدول ۲: مثال‌هایی از غذاهای فراسودمند به لحاظ تجاری در دسترس یا ترکیبات غذایی حاوی پپتیدهای زیست‌فعال مشتق از کازئین (۲،۷،۱۰۵)

اثر سلامت‌بخش	نوع غذا	نام محصول
ضدفشارخون	شیر تخمیرشده	Calpico اروپا Calpis AMEAL S or ژاپن
کمک به جذب مواد معدنی	اجزای سازنده غذاهای تخمیری	Capolac
ضدفشارخون	اجزای سازنده غذاهای تخمیری	Cardi-04
ضدفشارخون	نوشیدنی الکلی	Casein DP Peptio Drink
کمک به جذب مواد معدنی	اجزای سازنده غذاهای تخمیری	CE90CPP
ضدفشارخون	اجزای سازنده غذاهای تخمیری	C12 Peptide
ضدفشارخون	شیر تخمیرشده، کلسیم غنی‌شده	Evolus
بهبود عملکرد ورزشکاران	اجزای سازنده غذاهای تخمیری	PeptoPro
کاهش استرس	استفاده در قنادی	ProDiet F200

در انتها باید ذکر شود که پروتئولیز پروتئین‌های غذایی تحت شرایط کنترل شده توسط پروتئازها یک موضوع پژوهشی بسیار جذاب برای محققین بوده که در پی تولید هیدرولیزات‌های مناسب غنی از پپتیدهای زیست‌فعال می‌باشند. با توجه به مزیت‌ها و خصوصیات بالقوه این پپتیدها به عنوان یکی از عوامل درمانی نوین، می‌توان از آن‌ها در درمان بسیاری از بیماری‌ها از قبیل سرطان، فشارخون، کلسترول بالا، عفونت‌های ویروسی و میکروبی استفاده کرد. علیرغم مطالعات گسترده در این زمینه، تعداد محدودی از محصولات تجاری حاوی پپتیدهای زیستی در بازار به فروش می‌رسد؛ بنابراین مطالعات بیشتری نیاز است تا این اطمینان را ایجاد کند که مصرف این هیدرولیزات‌های پروتئینی حاوی بیوپپتیدها، اثرات جانبی از جمله سمیت و آلرژی را به دنبال نخواهند داشت.

علاوه بر مطالعاتی که انجام شده، باید این موضوع نیز مورد بررسی قرار گیرد که آیا این پپتیدها خصوصیات زیستی را در هیدرولیزات پروتئین نیز بروز می‌دهند یا بعد از پروتئولیز توسط پروتئازهای اندوژن، عملکردهای زیستی را به دست می‌آورند.

در زمینه تولید و بررسی خواص پپتیدهای

زیست‌فعال چالش‌هایی وجود دارد که بیان و بحث در این مورد خارج از حیطه این مقاله بوده و نیاز است که چالش‌های تولید این پپتیدها، روش‌ها و تکنیک‌های به روز و بررسی خواص درمانی آن‌ها در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرند، همچنین تولید بیوپپتیدها به روش سنتزی و نوترکیب نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

از محدودیت‌های این مطالعه عدم دسترسی نویسندگان به پایان نامه‌ها و مقالات چاپ نشده درباره این موضوع (در صورت وجود) بود؛ لذا در این مقاله مروری لحاظ نشده‌اند.

نتیجه‌گیری

پپتیدهای زیست‌فعال مشتق شده از مواد غذایی از جمله عوامل فراسودمند در رژیم غذایی انسان‌ها به حساب می‌آیند که قادرند بسیاری از بیماری‌ها را کنترل و از رشد سرطان و میکروب‌ها جلوگیری کنند. بسیاری از این پپتیدها اثرات زیست‌فعال و چند عملکردی دارند. در حالی‌که متأسفانه ترکیبات همه آن‌ها مشخص نیست. شناسایی این پپتیدها در هیدرولیزات‌ها در مطالعات مکانیسم اثرگذاری آن‌ها در سلامت بشر بسیار با اهمیت می‌باشد. در آینده‌ای نزدیک امید است که سویه‌های بهبودیافته از لحاظ ژنتیکی توسعه یابند. چرا که از این سویه‌ها جهت تولید آنزیم‌های پروتئولیتیکی استفاده می‌شود تا پروتئین‌های غذایی را هیدرولیز و پپتیدهای زیست‌فعال را تولید کنند. همچنین به منظور استفاده از پتانسیل بالای درمانی پپتیدهای زیست‌فعال نیاز است که نظام سلامت کشور در حوزه شناسایی، ترویج و اشاعه خواص و فواید پپتیدهای زیست‌فعال قدم برداشته و با استراتژی‌های صحیح خود موجب شود که عموم مردم از خواص درمانی بیوپپتیدها آگاه شوند و از آن‌ها در رژیم غذایی خود استفاده نمایند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از گروه رویال تکنولوژی که در تهیه این مقاله کمک شایانی کردند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

References

1. Ryan JT, Ross RP, Bolton D, Fitzgerald GF, Stanton C. Bioactive peptides from muscle sources: meat and fish. Nutrients 2011;3(9):765-91. doi: 10.3390/nu3090765.

2. Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionality. International Dairy Journal. 2005;16(9):945-60. doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.10.012

3. Ngo DH, Vo TS, Ngo DN, Wijesekara I, Kim SK. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms. Int J Biol Macromol 2012;51(4):378-83. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2012.06.001

4. Udenigwe CC, Aluko RE. Food protein-derived bioactive peptides: production, processing, and potential health benefits. J Food Sci 2012;77(1):R11-24. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02455.x.

5. Korhonen H. Milk-derived bioactive peptides: from science to applications. Journal of Functional Foods 2009;1(2):177-87. https://doi.org/10.1016/j.jff.2009.01.007

6. FitzGerald RJ, Murray BA. Bioactive peptides and lactic fermentations. International Journal of Dairy Technology 2006;59(2):118-25. doi:10.1111/j.1471-0307.2006.00250.x

7. Hartmann R, Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. Curr Opin Biotechnol 2007;18(2):163-9. doi: 10.1016/j.copbio.2007.01.013

8. Besharati S, Khodabandeh S. Anticoagulant Properties of Protein Hydrolysates from the Muscle of Sea Cucumber. J Mazandaran Univ Med Sci 2017;26(145):371-6. [In Persian]

9. Agyei D, Danquah MK. Industrial-scale manufacturing of pharmaceutical-grade bioactive

peptides. Biotechnol Adv 2011;29(3):272-7. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.001.
10. Pripp AH, Isaksson T, Stepaniak L, Sørhaug T, Ardö Y. Quantitative structure activity relationship modelling of peptides and proteins as a tool in food science. Trends in Food Science & Technology 2005;16(11):484-94. doi.org/10.1016/j.tifs.2005.07.003
11. Expósito IL, Recio I. Antibacterial activity of peptides and folding variants from milk proteins. International Dairy Journal 2006;16(11):1294–305. doi: 10.1016/j.idairyj.2006.06.002
12. Pouranvari S, Ebrahimi F, Javadi G, Maddah B. Production of recombinant human epidermal growth factor and assessment of its activity in cell viability. J Mazandaran Univ Med Sci 2015;25(125):10-20. [In Persian]
13. Arihara K. Strategies for designing novel functional meat products. Meat Sci 2006;74(1):219-29. doi: 10.1016/j.meatsci.2006.04.028.
14. Wang W, Mejia EG. A new frontier in soy bioactive peptides that may prevent age-related chronic diseases. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 2006;4(4):63–78. doi: 10.1111/j.1541-4337.2005.tb00075.x
15. Daliri EB, Lee BH, Oh DH. Current trends and perspectives of bioactive peptides. Crit Rev Food Sci Nutr 2018;58(13):2273-84. doi: 10.1080/10408398.2017.1319795.
16. Brady R, Woonton B, Gee ML, O'Connor AJ. Hierarchical mesoporous silica materials for separation of functional food ingredients - A review. Innovative Food Science & Emerging Technologies 2008;9(2):243–8. doi.org/10.1016/j.ifset.2007.10.002
17. Landon C, Pajon A, Vovelle F, Sodano P. The active site of drosomycin, a small insect antifungal protein, delineated by comparison with the modeled structure of Rs-AFP2, a plant antifungal protein. J Pept Res 2000;56(4):231-8. doi: 10.1034/j.1399-3011.2000.00757.x
18. Upadhyay RK. Animal proteins and peptides: Anticancer and antimicrobial potential. Journal of Pharmacy Research 2010;3(12):3100. doi: 10.5772/26077
19. Lambert J, Keppi E, Dimarcq JL, Wicker C, Reichhart JM, Dunbar B, Lepage P, Van Dorsselaer A, Hoffmann J, Fothergill J. Insect immunity: isolation from immune blood of the dipteran Phormia terranovae of two insect antibacterial peptides with sequence homology to rabbit lung macrophage bactericidal peptides. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86(1):262-6. doi: 10.1073/pnas.86.1.262.
20. Nakamura T, Furunaka H, Miyata T, Tokunaga F, Muta T, Iwanaga S, et al. Tachyplesin, a class of antimicrobial peptide from the hemocytes of the horseshoe crab (Tachypleus tridentatus). Isolation and chemical structure. J Biol Chem 1988;263(32):16709-13.
21. Jorge RJ, Martins AM, Morais IC, Ximenes RM, Rodrigues FA, Soares BM, et al. In vitro studies on Bothrops venoms cytotoxic effect on tumor cells. J Exp Ther Oncol 2011;9(3):249-53.
22. Gibson BW, Tang DZ, Mandrell R, Kelly M, Spindel ER. Bombinin-like peptides with antimicrobial activity from skin secretions of the Asian toad, Bombina orientalis. J Biol Chem 1991;266(34):23103-11.
23. Gomes A, Giri B, Saha A, Mishra R, Dasgupta SC, Debnath A, et al. Bioactive molecules from amphibian skin: their biological activities with reference to therapeutic potentials for possible drug development. Indian J Exp Biol 2007;45(7):579-93.
24. Yasin B, Pang M, Turner JS, Cho Y, Dinh NN, Waring AJ, et al. Evaluation of the inactivation of infectious Herpes simplex virus by host-defense peptides. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19(3):187-94. doi: 10.1007/s100960050457
25. Conlon JM, Sonnevend A, Patel M, Davidson C, Nielsen PF, Pál T, et al. Isolation of peptides of the brevinin-1 family with potent candidacidal activity from the skin secretions of the frog Rana boylii. J Pept Res 2003;62(5):207-13. doi: 10.1034/j.1399-3011.2003.00090.x
26. Goraya J, Wang Y, Li Z, O'Flaherty M, Knoop FC, Platz JE, et al. Peptides with antimicrobial activity from four different families isolated from the skins of the North American frogs Rana luteiventris, Rana berlandieri and Rana pipiens. Eur J Biochem 2000;267(3):894-900. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01074.x
27. Ali MF, Knoop FC, Vaudry H, Conlon JM. Characterization of novel antimicrobial peptides from the skins of frogs of the Rana esculenta complex. Peptides 2003;24(7):955-61. doi: 10.1016/s0196-9781(03)00193-1
28. Sumida M, Ogata M, Kaneda H, Yonekawa H.. Evolutionary relationships among Japanese pond frogs inferred from mitochondrial DNA sequences of cytochrome b and 12S ribosomal RNA genes. Genes Genet Syst 1998;73(2):121-33. doi: 10.1266/ggs.73.121
29. Fagundes PC, Ceotto H, Potter A, Vasconcelos de Paiva Brito MA, Brede D, et al. Hyicin 3682, a bioactive peptide produced by Staphylococcus hyicus 3682 with potential applications for food preservation. Res Microbiol 2011;162(10):1052-9. doi: 10.1016/j.resmic.2011.10.002.
30. Tang W, Yuan H, Zhang H, Wang L, Qian H, Qi X. An antimicrobial peptide screened from casein hydrolyzate by *Saccharomyces cerevisiae* cell membrane affinity method. Food Control 2015;50:413-22. doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.09.030
31. McClean S, Beggs LB, Welch RW.

Antimicrobial activity of antihypertensive food-derived peptides and selected alanine analogues. Food Chem 2014;146:443-7. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.09.094.
32. Théolier J, Hammami R, Labelle P, Fliss I, Jean J. Isolation and identification of antimicrobial peptides derived by peptic cleavage of whey protein isolate. Journal of Functional Foods 2013;5(2):706-14. doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.014
33. Taveira GB, Carvalho AO, Rodrigues R, Trindade FG, Da Cunha M, Gomes VM. Thionin-like peptide from Capsicum annuum fruits: mechanism of action and synergism with fluconazole against Candida species. BMC Microbiol 2016;16:12. doi: 10.1186/s12866-016-0626-6.
34. Duvick JP, Rood T, Rao AG, Marshak DR. Purification and characterization of a novel antimicrobial peptide from maize (Zea mays L.) kernels. J Biol Chem 1992;267(26):18814-20.
35. Lee TG, Maruyama S. Isolation of HIV-1 protease-inhibiting peptides from thermolysin hydrolysate of oyster proteins. Biochem Biophys Res Commun 1998;253(3):604-8. doi: 10.1006/bbrc.1998.9824.
36. Xiao M, Ding L, Yang W, Chai L, Sun Y, Yang X, et al. St20, a new venomous animal derived natural peptide with immunosuppressive and anti-inflammatory activities. Toxicon 2017;127:37-43. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.01.005.
37. Hou H, Fan Y, Wang S, Si L, Li B. Immunomodulatory activity of Alaska pollock hydrolysates obtained by glutamic acid biosensor – Artificial neural network and the identification of its active central fragment. Journal of Functional Foods 2016;24:37-47. doi.org/10.1016/j.jff.2016.03.033
38. Huang SL, Jao CL, Ho KP, Hsu KC. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitory activity of peptides derived from tuna cooking juice hydrolysates. Peptides 2012;35(1):114-21. doi: 10.1016/j.peptides.2012.03.006.
39. Li-Chan EC, Hunag SL, Jao CL, Ho KP, Hsu KC. Peptides derived from atlantic salmon skin gelatin as dipeptidyl-peptidase IV inhibitors. J Agric Food Chem 2012;60(4):973-8. doi: 10.1021/jf204720q.
40. Zhang Y, Chen R, Ma H, Chen S. Isolation and Identification of Dipeptidyl Peptidase IV-Inhibitory Peptides from Trypsin/Chymotrypsin-Treated Goat Milk Casein Hydrolysates by 2D-TLC and LC-MS/MS. J Agric Food Chem 2015;63(40):8819-28. doi: 10.1021/acs.jafc.5b03062.
41. Kato N, Sato S, Yamanaka A, Yamada H, Fuwa N, Nomura M. Silk protein, sericin, inhibits lipid peroxidation and tyrosinase activity. Biosci Biotechnol Biochem 1998;62(1):145-7. doi: 10.1271/bbb.62.145
42. Sasaki M, Yamada H, Kato N. A resistant protein, sericin improves atropine-induced constipation in rats. Food Science and Technology Research 2000;6(4):280–3. doi: 10.3136/fstr.6.280
43. Koyama M, Naramoto K, Nakajima T, Aoyama T, Watanabe M, Nakamura K. Purification and identification of antihypertensive peptides from fermented buckwheat sprouts. J Agric Food Chem 2013;61(12):3013-21. doi: 10.1021/jf305157y.
44. García-Tejedor A, Sánchez-Rivera L, Castelló-Ruiz M, Recio I, Salom JB, Manzanares P. Novel antihypertensive lactoferrin-derived peptides produced by Kluyveromyces marxianus: gastrointestinal stability profile and in vivo angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibition. J Agric Food Chem 2014;62(7):1609-16. doi: 10.1021/jf4053868.
45. Chen Y, Liu W, Xue J, Yang J, Chen X, Shao Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of Lactobacillus helveticus strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9. J Dairy Sci 2014;97(11):6680-92. doi: 10.3168/jds.2014-7962.
46. Vallabha VS, Tiku PK. Antihypertensive Peptides Derived from Soy Protein by Fermentation. International Journal of Peptide Research and Therapeutics 2014;20(2):161-8. doi: 10.1007/s10989-013-9377-5
47. Zheng Y, Li Y, Zhang Y, Ruan X, Zhang R. Purification, characterization, synthesis, in vitro ACE inhibition and in vivo antihypertensive activity of bioactive peptides derived from oil palm kernel glutelin-2 hydrolysates. Journal of Functional Foods 2017;28:48-58. doi: 10.1016/j.jff.2016.11.021
48. Li Y, Zhou J, Huang K, Sun Y, Zeng X. Purification of a novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptide with an antihypertensive effect from loach (Misgurnus anguillicaudatus). J Agric Food Chem 2012;60(5):1320-5. doi: 10.1021/jf204118n.
49. Castellano P, Aristoy MC, Sentandreu MÁ, Vignolo G, Toldrá F. Peptides with angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity generated from porcine skeletal muscle proteins by the action of meat-borne Lactobacillus. J Proteomics 2013;89:183-90. doi: 10.1016/j.jprot.2013.06.023.
50. Escudero E, Mora L, Fraser PD, Aristoy MC, Arihara K, Toldrá F. Purification and Identification of antihypertensive peptides in Spanish dry-cured ham. J Proteomics 2013;78:499-507. doi: 10.1016/j.jprot.2012.10.019.
51. Kim DS, Jang YJ, Jeon OH, Kim DS. Saxatilin, a snake venom disintegrin, suppresses TNF-alpha-induced ovarian cancer cell invasion. J Biochem Mol Biol 2007;40(2):290-4. doi:

10.5483/bmbrep.2007.40.2.290
52. Das Gupta S, Debnath A, Saha A, Giri B, Tripathi G, Vedasiromoni JR, et al. Indian black scorpion (Heterometrus bengalensis Koch) venom induced antiproliferative and apoptogenic activity against human leukemic cell lines U937 and K562. Leuk Res 2007;31(6):817-25. doi: 10.1016/j.leukres.2006.06.004
53. Giri B, Gomes A, Debnath A, Saha A, Biswas AK, Dasgupta SC, et al. Antiproliferative, cytotoxic and apoptogenic activity of Indian toad (Bufo melanostictus, Schneider) skin extract on U937 and K562 cells. Toxicon 2006;48(4):388-400. doi: 10.1016/j.toxicon.2006.06.011
54. Hatanaka T, Uraji M, Fujita A, Kawakami K. Anti-oxidation activities of rice-derived peptides and their inhibitory effects on dipeptidylpeptidase-IV. International Journal of Peptide Research and Therapeutics 2015;21(4):479-85. doi: 10.1007/s10989-015-9478-4
55. Yan QJ, Huang LH, Sun Q, Jiang ZQ, Wu X. Isolation, identification and synthesis of four novel antioxidant peptides from rice residue protein hydrolyzed by multiple proteases. Food Chem 2015;179:290-5. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.01.137.
56. Chi CF, Wang B, Hu FY, Wang YM, Zhang B, Deng SG, et al. Purification and identification of three novel antioxidant peptides from protein hydrolysate of bluefin leatherjacket (*Navodon septentrionalis*) skin. Food Research International 2015;73:124-9.
doi.org/10.1016/j.foodres.2014.08.038
57. Park SY, Kim YS, Ahn C-B, Je JY. Partial purification and identification of three antioxidant peptides with hepatoprotective effects from blue mussel (*Mytilus edulis*) hydrolysate by peptic hydrolysis. Journal of Functional Foods 2016;20:88-95. doi.org/10.1016/j.jff.2015.10.023
58. McCann KB, Shiell BJ, Michalski WP, Lee A, Wan J, Roginski H, et al. Isolation and characterisation of a novel antibacterial peptide from bovine α_{S1}-casein. International Dairy Journal 2006;16(4):316-23. doi: 10.1016/j.idairyj.2005.05.00559.
59. Clare DA, Swaisgood HE. Bioactive milk peptides: a prospectus. J Dairy Sci 2000;83(6):1187-95. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)74983-6
60. Silva SV, Malcata FX. Caseins as source of bioactive peptides. International Dairy Journal 2005;15(1):1-15.
doi.org/10.1016/j.idairyj.2004.04.009
61. Sarmadi BH, Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins: a review. Peptides 2010;31(10):1949-56. doi: 10.1016/j.peptides.2010.06.020.
62. Kim SK, Wijesekara I. Development and biological activities of marine-derived bioactive peptides: A review. Journal of Functional Foods 2010;2(1):1-9. doi: 10.1016/j.jff.2010.01.003
63. Chernysh S, Kim SI, Bekker G, Pleskach VA, Filatova NA, Anikin VB, et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(20):12628-32. doi: 10.1073/pnas.192301899
64. Rajapakse N, Mendis E, Jung WK, Je JY, Kim SK. Purification of a radical scavenging peptide from fermented mussel sauce and its antioxidant properties. Food Research International 2005;38(2):175–82.
doi.org/10.1016/j.foodres.2004.10.002
65. Jalili H, Razavi SH, Safari M, Malcata FX. Enhancement of growth rate and β-galactosidase activity, and variation in organic acid profile of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb 12. Enzyme and Microbial Technology 2009;45(6-7):469-76. doi: 10.1016/j.enzmictec.2009.08.016
66. Jalili H, Razavi H, Safari M. Effect of Whey Permeate and Yeast Extract on Metabolic Activity of *Bifidobacterium Animalis* Subsp. *Lactis* Bb 12. Iranian Journal of Biotechnolog 2010;8(1):38-45. doi: 10.1021/jf204118n
67. Jalili H, Razavi SH, Safari M, Amrane A. Kinetic analysis and effect of culture medium and coating materials during free and immobilized cell cultures of Bifidobacterium animalis subsp. Lactis Bb 12. Electronic Journal of Biotechnology 2010;13(3):2-3. doi: 10.2225/vol13-issue3-fulltext-4
68. Najafian L, Babji AS. A review of fish-derived antioxidant and antimicrobial peptides: Their production, assessment, and applications. Peptides 2012;33:178-85. doi: 10.1016/j.peptides.2011.11.013
69. Richard NL, Pivarnik LF, Ellis PC, Lee CM. Impact of quality parameters on the recovery of putrescine and cadaverine in fish using methanol-hydrochloric acid solvent extraction. J AOAC Int 2011;94(4):1177-88.
70. Gobbetti M, Minervini F, Rizzello CG. Angiotensin-I-converting enzyme-inhibitory and microbial-bioactive peptides. International Journal of Dairy Technology 2004; 57(2-3):173 – 88. doi: 10.1111/j.1471-0307.2004.00139.x)
71. Vermeirssen V, Van Camp J, Verstraete W. Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. Br J Nutr 2004;92(3):357-66. doi: 10.1079/bjn20041189
72. Chabeaud A, Vandanjon L, Bourseau P, Jaouen P, Chaplain-Derouiniot M, Guerard F. Performances of ultrafiltration membranes for fractionating a fish protein hydrolysate: Application to the refining of bioactive peptidic fractions. Separation and Purification Technology 2009;66(3):463–71. doi:

10.1016/j.seppur.2009.02.012
73. Pedroche J, Yust MM, Lqari H, Megias CJ, Girón-CalleM J, Alaiz J, Alaiz M, et al. Obtaining of Brassica *carinata* protein hydrolysates enriched in bioactive peptides using immobilized digestive proteases. Food Research International 2007;40(7):931–8. doi.org/10.1016/j.foodres.2007.04.001
74. Sheu F, Chien PJ, Chien AL, Chen YF, Chin KL. Isolation and characterization of an immunomodulatory protein (APP) from the Jew's Ear mushroom *Auricularia polytricha*. Food Chemistry 2004;87(4):593–600. doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.01.015
75. Harnedy PA, FitzGerald RJ. Bioactive proteins, peptides, and amino acids from macroalgae(1). J Phycol 2011;47(2):218-32. doi: 10.1111/j.1529-8817.2011.00969.x.
76. Bargeman G, Koops GH, Houwing J, Breebaart I, Van der Horst HC, Wessling M. The development of electro-membrane filtration for the isolation of bioactive peptides: the effect of membrane selection and operating parameters on the transport rate. Desalination 2002;149(1-3):369-74. doi.org/10.1016/S0011-9164(02)00824-X
77. Gotoh T, Iguchi H, Kikuchi KI. Separation of glutathione and its related amino acids by nanofiltration. Biochemical Engineering Journal 2004;19(2):165-70. doi: 10.1016/j.bej.2003.12.011
78. Bazinet L, Firdaous L. Membrane processes and devices for separation of bioactive peptides. Recent Pat Biotechnol 2009;3(1):61-72. doi: 10.2174/187220809787172623
79. Firdaous L, Dhulster P, Amiot J, Gaudreau A, Lecouturier D, Kapel R, et al. Concentration and selective separation of bioactive peptides from an alfalfa white protein hydrolysate by electrodialysis with ultrafiltration membranes. Journal of Membrane Science 2009;329(1-2):60–7. doi.org/10.1016/j.memsci.2008.12.012
80. Martin-Orue C, Bouhallab S, Garem A. Nanofiltration of amino acid and peptide solutions: mechanisms of separation. Journal of Membrane Science 1998;142(2):225-33. doi.org/10.1016/S0376-7388(97)00325-6
81. Timmer JM, Speelmans MP, Horst HC. Separation of amino acids by nanofiltration and ultrafiltration membranes. Separation and Purification Technology 1998;14(1-3):133–44. doi.org/10.1016/S1383-5866(98)00068-9
82. Poulin JF, Amiot J, Bazinet L. Improved peptide fractionation by electrodialysis with ultrafiltration membrane: Influence of ultrafiltration membrane stacking and electrical field strength. Journal of Membrane Science 2007;299(1-2):83–90. doi:10.1016/j.memsci.2007.04.024
83. Aneiros A, Garateix A. Bioactive peptides from marine sources: pharmacological properties and isolation procedures. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2004;803(1):41-53. doi: 10.1016/j.jchromb.2003.11.005
84. Sadeghi S, Jaberi Ansari F, Jalili H. Obstacles and Challenges in the Use of Probiotics. J Babol Univ Med Sci 2018;20(6):53-61. [In Persian] doi: 10.18869/acadpub.jbums.20.6.53
85. Gomes VM, Carvalho AO, Da Cunha M, Keller MN, Bloch C Jr, Deolindo P, et al. Purification and characterization of a novel peptide with antifungal activity from Bothrops jararaca venom. Toxicon 2005;45(7):817-27. doi: 10.1016/j.toxicon.2004.12.011
86. Yang R, Zhang Z, Pei X, Han X, Wang J, Wang L, et al. Immunomodulatory effects of marine oligopeptide preparation from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) in mice. Food Chemistry 2008;113(2):464–70. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.07.086
87. Gill HS, Doull F, Rutherfurd KJ, Cross ML. Immunoregulatory peptides in bovine milk. Br J Nutr. 2000;84 Suppl 1:S111-7. doi: 10.1017/s0007114500002336
88. Jaberi Ansari F, Jalili H, Bizukojc M, Amrane A. Optimization of date syrup as a novel medium for lovastatin production by *Aspergillus terreus* ATCC 20542 and analyzing assimilation kinetic of carbohydrates. Annals of microbiology. 2018;68(6):351-63. doi: 10.1007/s13213-018-1342-2)
89. Jaberi Ansari F, Jalili H, Azizi M. A Study of the Factors Effective in Morphogenesis of Aspergillus terreus in order to Increase the Production of Lovastatin. J Babol Univ Med Sci 2017;19(9):54-61. doi: 10.22088/jbums.19.9.54
90. Jaberi Ansari F, Jafari Mansoorian H, Jalili H, Azizi M. A review of the effective factors for lovastatin production by Aspergillus terreus ATCC 20542 in liquid submerged fermentation. Journal of Babol University of Medical Sciences 2016;18(12):40-8. doi: 10.22088/jbums.18.12.40
91. Jaberi Ansari F, Hajihassan Z, Jalili H. Recombinant β-NGF production in E.coli using date syrup. Biotechnology Tarbiat Modares University 2015;6(2):60-70.
92. Nagaoka S, Miwa K, Eto M, Kuzuya Y, Hori G, Yamamoto K. Soy protein peptic hydrolysate with bound phospholipids decreases micellar solubility and cholesterol absorption in rats and caco-2 cells. J Nutr 1999;129(9):1725-30. doi: 10.1093/jn/129.9.1725
93. Aoyama T, Fukui K, Takamatsu K, Hashimoto Y, Yamamoto T. Soy protein isolate and its hydrolysate reduce body fat of dietary obese rats and genetically obese mice (yellow KK). Nutrition 2000;16(5):349-54. doi: 10.1016/s0899-9007(00)00230-6
94. Lovati MR, Manzoni C, Gianazza E, Sirtori CR.

Soybean Protein Products as Regulators of Liver Low-Density Lipoprotein Receptors I. Identification of Active â-Conglycinin Subunits. J Agric Food Chem 1998;46:2474-80. doi.org/10.1021/jf980099h
95. Nagaoka S, Futamura Y, Miwa K, Awano T, Yamauchi K, Kanamaru Y, et al. Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk beta-lactoglobulin. Biochem Biophys Res Commun 2001;281(1):11-7. doi: 10.1006/bbrc.2001.4298
96. López-Fandiño R, Otte J, Camp JV. Physiological, chemical and technological aspects of milk-protein-derived peptides with antihypertensive and ACE-inhibitory activity. International Dairy Journal 2006;16(11):1277–93. doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.06.004
97. Suetsuna K, Maekawa K, Chen JR. Antihypertensive effects of Undaria pinnatifida (wakame) peptide on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. J Nutr Biochem 2004;15(5):267-72. doi: 10.1016/j.jnutbio.2003.11.004
98. Möller NP, Scholz-Ahrens KE, Roos N, Schrezenmeir J. Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. Eur J Nutr 2008;47(4):171-82. doi: 10.1007/s00394-008-0710-2.
99. Pihlanto A. Antioxidative peptides derived from milk proteins. International Dairy Journal 2006;16(11): 1306–14. doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.06.005
100. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. J Agric Food Chem 2005;53(6):1841-56. doi: 10.1021/jf030723c
101. Hernández-Ledesma B, Hsieh CC, de Lumen BO. Lunasin, a novel seed peptide for cancer prevention. Peptides 2009;30(2):426-30. doi: 10.1016/j.peptides.2008.11.002.
102. Sedighi M, Jalili H, Siadat SO, Amrane A. Potential health effects of enzymatic protein hydrolysates from Chlorella vulgaris. Applied Food Biotechnology 2016;3:160-9. doi: https://doi.org/10.22037/afb.v3i3.11306
103. Froehlich JC. Opioid peptides. Alcohol Health Res World 1997;21(2):132-6.
104. Phelan M, Aherne A, FitzGerald RJ, O'Brien NM. Casein-derived bioactive peptides: Biological effects, industrial uses, safety aspects and regulatory status. International Dairy Journal 2009;19(11):643–54. doi: 10.1016/j.idairyj.2009.06.001
105. FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ. Hypotensive peptides from milk proteins. J Nutr 2004;134(4):980S-8S. doi: 10.1093/jn/134.4.980S
106. Fuglsang A, Nilsson D, Nyborg NC. Characterization of new milk-derived inhibitors of angiotensin converting enzyme in vitro and in vivo. J Enzyme Inhib Med Chem 2003;18(5):407-12. doi: 10.1080/1475636031000138723

Health and Development Journal Review Article

Vol. 9, No. 1, Spring 2020 Received: 21.09.2019 Accepted: 05.10.2019

Investigation of sources and production methods of bioactive peptides effective on human health: A systematic review

Maliheh Darvish[1], Somayeh Sadeghi[2], Farshid Jaberi Ansari[3], Hossein Jafari Mansoorian[4,5], Hassan Jalili[6]

Abstract

Background: The value of proteins in human health as the main source of amino acids has been proven. In addition to nutritional value, proteins also have biological functions that are expressed by bioactive peptides. Production methods of bioactive peptides affect their function. This article aims to investigate sources and production methods of bioactive peptides effective on human health.

Methods: For gathering information in this review, English articles between 1988 and 2018 containing one of the keywords "bioactive peptides, enzymatic hydrolysis, anti-cancer and anti-hypertensive agents" were searched in PubMed, Scopus, Science Direct and the Islamic World Science Citation Database (ISC). Among 643 papers found, 28 articles related to the subject were selected.

Results: The articles show that utilizing the enzymatic hydrolysis method for therapeutic applications causes them to be more stable in comparison with fermentation and solvent extraction methods and is safer than the other two methods. Also, the positive health effects of these compounds include reducing the risk of chronic diseases, increasing immune function, reducing cholesterol, antimicrobial activity, as well as antioxidant, anti-clotting, antihypertensive, and anticancer properties.

Conclusion: In recent years, the role of bioactive peptides as therapeutic compounds has been highlighted. Bioactive peptides can play an effective role in human health. Therefore, investment and planning in this area can affect the future health of the country.

Keywords: Human health, Bioactive Peptides, Enzymatic Hydrolysis, Anticancer, Antihypertensive

Citation: Darvish M, Sadeghi S, Jaberi Ansari F, Jafari Mansoorian H, Jalili H. Investigation of sources and production methods of bioactive peptides effective on human health: A systematic review. Health and Development Journal 2020; 9(1): 54-74. [In Persian] doi: 10.22034/9.1.55

© 2020 The Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1-PhD Student, Department of Biotechnology, College of Biological Science, Alzahra University, Tehran, Iran
2- MSc Student, Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran
3- PhD Student, Department of Medical Nanotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- PhD Student, Department of Environmental Health Engineering, School of public health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- Lecturer, Environmental Health Engineering Research Center, Department of Environmental Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
6- Assistant Professor, Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran
Corresponding Author: Hassan Jalili **Email:** hjalili@ut.ac.ir
Address: Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Kargar Shomali St., Tehran, Iran
Tel/Fax: 021-86093268