نشریه فن‌آوری‌های نوین در توسعه آبزی‌پروری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آزادشهر/ ISSN: 2008-0026 سال سیزدهم، شماره اول، بهار ۹۸ / صفحات: ٥٦-٤٣

پپتیدهای زیست‌فعال دریایی بر سلامت انسان

*نرسی نصیرآبادی[1] و ابوالفضل عسکری ساری[2]

[1]گروه زیست فناوری دریا، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران،

[2]گروه شیلات، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۵/۱۵ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۲/۱۸

چکیده

یکی از منابع ارزشمند دارویی، موجودات زنده دریایی می‌باشند. در دهه‌های اخیر، ارزش تجاری این موجودات و کاربرد ترکیبات استخراج شده از آن‌ها در پژوهش‌های بیولوژیکی و توسعه دارویی، آن‌ها را به‌عنوان یک منبع جدید و مهم برای داروهای ضدسرطانی و آنتی‌اکسیدان مبدل ساخته است. تنوع گسترده‌ای از ترکیبات زیست‌فعال از جمله پپتیدها را در اختیار قرار می‌دهند. پپتیدهای دریایی با فعالیت‌های مختلف زیستی ممکن است در تولید فرآورده‌های غذایی فراسودمند مورد استفاده قرار گیرند. هدف مطالعه حاضر مروری بر مطالعات صورت گرفته در رابطه با اثرات درمانی پپتیدهای زیست‌فعال آبزیان در مدل‌های جانوری و همچنین انسان است. در این مطالعه اثرات درمانی پپتیدها و دپسی‌پپتیدهای زیست‌فعال آبزیان، بررسی شد. پپتیدهای زیست‌فعال دریایی استخراج‌شده از موجودات دریایی عملکردهای فیزیولوژیک متعددی همانند تحریک ایمنی، اثرات کاهندگی فشار و چربی خون، فعالیت‌های ضد سرطان، ضداسترس، آنتی‌اکسیدان، ضدچاقی بهبود زخم در انسان دارند. در نتیجه‌گیری می‌توان ذکر نمود که پپتیدها و دپسی‌پپتیدهای زیست‌فعال مودات آبزی می‌توانند به‌عنوان ترکیبات مفید به‌منظور ارتقای سلامتی مصرف‌کنندگان در مواد غذایی یا ترکیبات غذا و دارویی استفاده شوند.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌اکسیدان، اثرات درمانی، استخراج، پپتید زیست‌فعال دریایی

مقدمه

منابع دریایی تقریباً با نصف تنوع زیستی جهان منبع ارزشمندی از ترکیبات زیست‌فعال هستند که می‌توانند در تولید فرآورده‌های دارویی و غذایی سودمند مورد استفاده قرار گیرند. ترکیبات زیست‌فعال دریایی شامل پپتیدها و دپسی‌پپتیدهای زیست‌فعال، الیگوساکاریدها، اسیدهای چرب امگا، آنزیم‌ها، پروتئین‌ها، مواد معدنی، رنگدانه‌ها و پلیمرهای زیستی است. برخی اثرات فیزیولوژیک ترکیبات زیست‌فعال شامل پیشگیری از بیماری‌های مزمن، توقف بیماری، تحریک سیستم ایمنی بدن، کنترل شرایط استرس‌زا، بهبود عملکرد شناختی و به تاخیر انداختن روند بیماری‌ها است (Boutin و Paradis، ۲۰۱۲). پپتیدهای زیست‌فعال توالی‌های خاصی از اسیدهای آمینه می‌باشند که تا زمانی‌که با دیگر اسیدهای آمینه موجود در ساختار اولیه پروتئین متصل شده‌اند به‌صورت غیرفعال می‌مانند. این پپتیدها معمولاً از ٤ تا ٢٠ اسید آمینه تشکیل شده‌اند و طی هضم گوارشی، فرآوری یا هضم آنزیمی توسط آنزیم‌های تجاری آزاد می‌شوند. شکل آزاد شده این پپتیدها به‌دلیل داشتن خصوصیات زیست‌فعال دارای عملکردهای فیزیولوژیک متعددی

* نویسنده مسئول: researcherirany@yahoo.com

همانند تحریک ایمنی، ضدسرطانی، آنتی‌اکسیدان، ضدمیکروبی، کاهنده فشار خون، ضدسرطان، ضداسترس و کاهنده کلسترول خون هستند (Harnedy و Fitz، ۲۰۱۲). پپتیدهای کشف شده از موجودات دریایی، موجب تحریک مرگ سلولی با مکانیسم‌های مختلفی شامل آپوپتوزیس، تأثیر بر توازن توبولین- میکروتوبول (ضدمیکروتوبول)، مهار رگزایی، ضدتکثیر و سیتوتوکسیک می شوند (Mohebbi و همکاران، ۲۰۱٤؛ Glenn، ۲۰۱۳). این یافته‌ها مرزهای دانش را در مورد توانایی‌های جدید اثرات ضد سمی آن‌ها افزایش داد. شناسایی بسیاری خواص دیگر و به‌دنبال آن ساختارهای شیمیایی جدید و همین‌طور مکانیسم‌های اصلی فعالیت این پپتیدها در داروسازی افزایش یافت. این حقایق، پپتیدهای دریایی را به‌عنوان ترکیبات جدید در زمینه پژوهش‌های زیست پزشکی معرفی نموده‌اند (Mohebbi و همکاران، ۲۰۱٤). بسیاری از پپتیدهای زیست‌فعال و دپسی‌پپتیدهای با توانایی و پتانسیل ضدسرطانی از موجودات دریایی مختلف مثل تونیکات‌ها، اسفنج‌ها، نرمتنان، اسیدیان و دیگر ارگانیسم‌های دریایی استخراج شده‌اند (Bhatnagar و Kim، ۲۰۱۰؛ Naqash و Nazeer، ۲۰۱۰). مکانیسم اثرات پپتیدهای زیست‌فعال دریایی در تعدادی از جانوران آبزی بر کاهندگی چربی خون در جدول ۱ اشاره شده است.

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

گونه	مکانیسم اثرگذاری	منبع
ماهی زبرا *Salaria basilisca*	کاهش سطوح کلسترول و HDL و ۱ LDL و افزایش HDL3 سرم، کاهش MDA در گلبول‌های قرمز، قلب و آئورت، افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، پاراکسوناز، گلوتاتیون پراکسیداز در قلب و گلبول‌های قرمز	Ktari, et al., 2015
ماهی ساردین *Sardina pilchardus*, *Sardinella aurita*	کاهش سطوح کلسترول و HDL و ۱ LDL و افزایش HDL3 سرم، کاهش MDA در گلبول‌های قرمز، قلب و آئورت، افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، پاراکسوناز، گلوتاتیون پراکسیداز در قلب و گلبول‌های قرمز	Athmani, et al., 2015

مطالعات متعددی در ارتباط با اثرات کاهندگی فشار خون پپتیدهای دریایی در محیط *in vitro* انجام شده است، تعداد اندکی از مطالعات در مدل‌های جانوران دریایی صورت گرفته که در جدول ۲ اشاره شده است.

جدول ۲- اثرات کاهش فشارخون از پپتیدهای زیست‌فعال دریایی

گونه	مکانیسم اثرگذاری	منبع
Rhopilema esculentum	کاهش فشار خون سیستولیک و فشار خون دیاستولیک، عدم تغییر آنژیوتانسین II پلاسما، کاهش آنژیوتانسین II کلیه	Zhuang, et al., 2012
Crassostrea alienwhanensis	کاهش فشار خون سیستولیک	Wang, et al., 2008
Limanda aspera	کاهش فشار خون سیستولیک	Jung, et al., 2006

در جدول ۳ برخی پپتیدها و پروتئین‌های هیدرولیز منابع دریایی قادر هستند به‌طور مؤثری هیپرگلیسمی، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد کبد و کلیه در اثر دیابت ملیتوس بهبود یافته است.

جدول ۳- مطالعات انجام شده بر روی اثرات کاهندگی قند خون پپتیدهای زیست‌فعال دریایی

گونه	مکانیسم اثرگذاری	منبع
Zosterisessor phiocephalus	کاهش گلوکز سرم، گلیکوژن کبد و فعالیت آنزیم آلفا آمیلاز، کاهش MDA و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کبد و کلیه، اثرات محافظتی بر کلیه و ممانعت از تغییرات بافتی کلیه توسط جیره غنی از چربی و فروکتوز	Nasri, et al., 2015
Salaria basilisca	کاهش فعالیت آلفا آمیلاز در سرم و روده، کاهش گلوکز و HbA1c در سرم، محافظت کبد با کاهش بیلی‌روبین سرم و فعالیت GGT، ALP، ALT	Ktari, et al., 2013

بسیاری از پپتیدهای زیست‌فعال و دپسی‌پپتیدهای با توانایی و پتانسیل ضدسرطانی از موجودات دریایی مختلف مثل تونیکات‌ها، اسفنج‌ها، نرمتنان و دیگر ارگانیسم‌های دریایی استخراج شده‌اند (Bhatnagar و Kim، ۲۰۱۰؛ Naqash و Nazeer، ۲۰۱۰). هدف مطالعه حاضر مروری بر مطالعات صورت گرفته بر آخرین مطالعات مربوط به پپتیدهای زیست‌فعال دریایی و چشم‌اندازهای اخیر توسعه ترکیبات جدید با هدف دستیابی به داروهای بیش‌تر و استفاده درمانی آن‌ها در درمان سرطان و در رابطه با مدل‌های جانوران آبزی و همچنین انسان مورد مطالعه قرار دادیم.

منابع پپتیدهای دریایی زیست‌فعال: انواعی از پپتیدهای دارای فعالیت‌های زیستی به‌طور عمده از موجودات دریایی مختلفی مانند تونیکات‌ها، اسفنج‌های دریایی و نرمتنان استخراج شده‌اند. گروه‌های وسیعی از پپتیدهای زیست‌فعال که در مطالعات اخیر گزارش شده‌اند؛ حاوی ترکیباتی چون استیلایسن (Stylisin) از اسفنج *Stylissa caribia* (Mohamme و همکاران، ۲۰۰۶) و ترکیبات پاپوامیدها Papuamides از اسفنج جنس Melophelus جمع‌آوری‌شده از جزایر سلیمان، می‌باشند (Prasad و همکاران، ۲۰۱۱). در میان این پپتیدهای زیست‌فعال و دپسی‌پپتیدها، موارد زیادی بررسی شده و حتی به سطوح مختلف کارآزمایی بالینی هم رسیده‌اند (جدول ٤).

جدول ٤- تعدادی از پپتیدهای ضدسرطان استخراج از موجودات دریایی

نام پپتید	منبع دریایی	ارگانیسم دریایی	فعالیت زیست‌فعال
Aplidine	اسیدیان	*Aplidium albicans*	ضد تومور، ضد لوسمی
Arenastatin A	اسفنج	*Dysidea arenaria*	ضد میکروتوبول
Aurilide	تونیکات	*Dolabella auricularia*	ضد تومور
Didemmin	تونیکات	*Tridemnum sp.*	ضد تومور
Dolastatin	نرمتنان	*Dolabella auricularia*	ضد سرطان
Geodiamolide H	اسفنج	*Geodia sp.*	ضد تکثیر
Homophumines	اسفنج	*Homophymia sp.*	ضد تومور

ادامه جدول ٤-

نام پپتید	منبع دریایی	ارگانیسم دریایی	فعالیت زیست‌فعال
Jaspamide	اسفنج	*Jaspis sp., Hemiastrrella sp.*	ضد تکثیر
Kahalalide F	نرمتنان	*Elysia rufescens, Spisula polynyma*	ضد میکروتوبول
Keenamide A	نرمتنان	*Pleurobranchus forskalii*	ضد تومور
Mollamide	اسیدیان	*Didermnum molle*	ضد تکثیر
Phakellistatins	اسفنج	*Phakellia carteri*	ضد تکثیر
Tamandarins A and B	اسیدیان	*Didermnum sp.*	ضد تومور
Trunkamide A	اسیدیان	*Lissoclimum sp.*	ضد تومور

اخیراً توجه زیادی به کشف ویژگی‌های ساختاری، ترکیب‌بندی و ویژگی‌های مربوط به توالی پپتیدهای زیست‌فعال از منابع دریایی شده است. سه روش استخراج با حلال، هیدرولیز آنزیمی و تخمیر میکروبی پروتئین‌های دریایی برای تولید پپتیدهای زیست‌فعال دریایی استفاده می‌شود. روش هیدرولیز آنزیمی به‌ویژه در صنایع مواد غذایی و دارویی به‌دلیل فقدان بقایای حلال‌های آلی یا مواد شیمیایی سمی ترجیح داده می‌شوند (Bhatnagar و Kim، ۲۰۱۰). حدود ۱۰۰۰۰ نوع اسفنج در سراسر جهان یافت شده که در محیط دریا زندگی می‌کنند (Bergquist، ۲۰۰۱؛ Van Soest، ۱۹۹٤). طیف وسیعی از ترکیبات فعال زیستی در ۱۱ جنس اسفنج یافت شده است. سه جنس آن‌ها پتروسیا (Petrosia)، دیسکودرما (Discondemia) و هالیکلنا (Haliclena) ترکیبات مؤثر ضدسرطانی و ضدالتهابی می‌سازند (Blunt و همکاران، ۲۰۱۰). مطالعات پژوهش‌های متعددی در مورد پپتیدهای زیست‌فعال مشتق از اسفنج‌ها وجود دارند که دارای متابولیت‌های ثانویه‌ای همراه با آمینواسیدهای غیرمعمول و بخش‌های غیرآمینواسیدی می‌باشند. این ترکیبات طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی را دارا هستند؛ با این‌حال جداسازی آن‌ها در مقادیر کافی برای آزمایش‌های دارویی دشوار است (Hamada و Shioiri، ۲۰۰۵). تعدادی از ترکیبات پپتیدی استخراج از موجودات دریایی اشاره می‌گردد. جاسپامید (Jaspamide) یک دپسی پپتید حلقوی است که از اسفنج‌های جنس Jaspis و Hemiastrella جداسازی شده است. دارای یک حلقه بزرگ ۱۷ کربنی حاوی ۳ اسید آمینه، می‌باشد. یک ترکیب فعال زیستی القاءکننده آپوپتوز در سلول‌های لوسمی پرومیلوستتیک HL-60 انسانی می‌باشد (Iannolo و همکاران، ۲۰۰۸؛ Nakazawa و همکاران، ۱۹۹۹؛ Kijjoa و Sawangwong، ۲۰۰٤). حدود ۹ دپسی‌پپتید حلقوی جدید هوموفیمینکس‌های B–E (Homophyminics B–E) و A1–E1 از اسفنج Hamophymia جداسازی گردیده‌اند که دارای یک فعالیت قوی سیتوتوکسیک با IC50 در حد نانو مولار می‌باشند. این فعالیت، علیه چندین رده سرطان انسانی گزارش شده است (Andavan و همکاران، ۲۰۱۰؛ Zampella و همکاران، ۲۰۰۸؛ Rinehart و همکاران، ۱۹۸۱). Homophymins A1–E1 که دارای ریشه ٤- آمینو- ٦- کربامویل- ۲و۳ دی هیدروکسی هگزانوئیک اسید می‌باشند، دارای قدرت اثر بیش‌تری نسبت به ترکیبات متناظر A-E با همان ریشه ولی در فرم کربوکسی آن، می‌باشد (Zampella و همکاران، ۲۰۰۸).

H (Geodiamolide) از اسفنج *Geodia Corticostylifera* جداسازی‌شده و فعالیت ضدتکثیری علیه سلول‌های سرطان سینه از طریق ایجاد تغییر در

اکتین اسکلت سلولی، نشان داده است (Freitas و همکاران، ۲۰۰۸).

Discodermins tetradecapeptides یک گروه دیگر از پپتیدهای سیتوتوکسیک‌اند که از اسفنج *Discodermia SP.* جداسازی شده است. Discodermin A-H علیه A549 متعلق به رده سلولی ریه‌ای انسانی و سلول‌های P388 سرطان خون موش مورد آزمایش قرار گرفتند. همه آن‌ها خاصیت سیتوتوکسیک را از خود نشان دادند (Glenn، ۲۰۱۳).

Arenastatin A یک دپسی‌پپتید حلقوی است که از Dysida arenaria جدا شده و یک خاصیت سیتوتوکسیک قوی بر ضد سلول‌های KB از خود نشان داده است (Glenn، ۲۰۱۳).

Papoamides A-D از جنس Theonella جداسازی و اثبات شده است که پاپوامیدهای B و A آلوده شدن سلول‌های لنفوسیت T انسانی را توسط HIV در *In vitro* مهار می‌نمایند (Glenn، ۲۰۱۳؛ Ford و همکاران، ۱۹۹۹).

Phakellastatine جداسازی‌شده از اسفنج *Phakellia carteri* از رشد سلول‌های سرطان خون جلوگیری می‌کند (Li و همکاران، ۲۰۰۳). یکی دیگر از ترکیبات مرتبط، فاکلاستاتین ۱۳ از اسفنج جنس *Phakellia fusca* به‌دست آمده است. این پپتید نیز علیه سلول‌های BEL- 7404 تومور کبدی انسان، خاصیت سیتوتوکسیک دارد (Hamada و Shioiri، ۲۰۰۵؛ Napolitano و همکاران، ۲۰۰۳).

تونیکات‌ها و اسیدیان: پپتیدهای زیست‌فعال با ساختارهای جدید نیز در اسیدیان مشاهده شده‌اند. برخی از آن‌ها که در کف دریا ساکن هستند؛ یک ترکیب پیچیده ضدتوموری تولید می‌نمایند که صدها هزار بار مؤثرتر از ترکیبات موجود ضدسرطان هستند (Chakraborty و Ghosh، ۲۰۱۰). یکی از این ترکیبات قوی دیدمنین (Didemnin) است که برای اولین بار از تونیکات کارائیبی جنس *Tridemnum solidum* جداسازی گردید (Glenn، ۲۰۱۳؛ Rinehart و همکاران، ۱۹۸۱؛ Shrikant و همکاران، ۱۹۹۳). از بین این ترکیبات، دیدمنین B بیش‌ترین اثر فعالیت ضدتوموری را دارد و همچنین فعالیت ضدتکثیری علیه سلول‌های سرطان پروستات انسانی از خود نشان می‌دهد (Glenn، ۲۰۱۳؛ Geldof و همکاران، ۱۹۹۹). دیدمنین B سنتز DNA و RNA و پروتئین را مهار می‌نماید (Vera و Joullié، ۲۰۰۲). مدارک و شواهد قابل توجهی از فعالیت مدل‌های بالینی همراه با مشخصات وابسته به دوز و تحمل مسمومیت، منجر به انجام فاز I کارآزمایی‌های بالینی شده و این پپتید را به اولین فرآورده طبیعی دریایی برای ارزیابی‌های کارآزمایی‌های بالینی تبدیل کرده است (Wagner و Nebreda، ۲۰۰۹؛ Depenbrock و همکاران، ۱۹۹۸). آپلیدین (Aplidine) یک دپسی‌پپتید حلقوی است که از گونه تونیکات *Aplidium albicans* جداسازی شده است و نشان داده شده که فعالیت ضدسرطانی، علیه سلول‌های سرطانی مختلف از جمله سرطان‌های سینه، ریه و پوست در انسان دارد (Andavan و Lemmens، ۲۰۱۰؛ Amador و همکاران، ۲۰۰۳). فعالیت این پپتد، شامل چندین مسیر مختلف از جمله توقف چرخه سلولی، مهار سنتز پروتئین و القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌باشد (Bacus و همکاران، ۲۰۰۱؛ Faivre و همکاران، ۲۰۰۵). علاوه بر این، آپلیدین دارای یک مکانیسم منحصر به فرد و افتراقی سیتوتوکسیتی مهار اورنیتین دکربوکسیلاز است که آنزیم اصلی در روند شکل‌گیری و رشد تومور می‌باشد (Erba و همکاران، ۲۰۰۲). آپلیدین همچنین از بیان ژن فاکتورهای رشد عروق اندوتلیال جلوگیری نموده و اثرات ضدرگزایی نیز دارد (Broggini و همکاران، ۲۰۰۳؛ Faivre و همکاران، ۲۰۰۵).

تامانـدارین‌هـای A و B (Tamandarin A, B) دپسی‌پپتیدهای حلقوی هستند که از اسـیدیان دریـایی خـانواده Didemnidae بـه‌دسـت آمـده‌انـد و علیـه بسیاری از سلول‌های سرطانی انسـانی مـورد بررسـی قرار گرفته‌انـد (Hamada و Shioiri، ۲۰۰۵؛ Wang و همکاران، ۲۰۱۰).

مولامید (Mollamide) یک دپسـی‌پپتیـد حلقـوی است کـه از اسـیدیان *Didemnum molle* بـه‌دسـت آمده و یک فعالیت سیتوتوکسیک علیه طیف وسیعی از سلول‌های سرطانی از جملـه P388 لوسـمی موشـی، A549 سرطان ریه‌ای انسانی و HT29 سـرطان روده بزرگ نشان داده اسـت (Geldof و همکـاران، ۱۹۹۹؛ Wang و همکاران، ۲۰۱۰).

نرمتنان: نرمتنان، گونـه‌هـایی هسـتند کـه کاربردهـای وسیعی در فارماکولوژی دارند. خرگوش دریایی یکـی از نرمتنانی است که متابولیت‌های فعال زیسـتی تولیـد می‌کنـد کـه در درمـان تومورهـای سـرطانی اسـتفاده مـــــی‌شـــــوند (Mohebbi و Nabipour، ۲۰۱٤؛ Chakraborty و Ghosh، ۲۰۱۰).

زیکونوتید (Ziconotide) یک پپتیـد بـا ۲۷ اسـید آمینه و ۳ پیوند دی سولفیدی است. ایـن پپتیـد، دارای یک فعالیت ضددرد قابل‌توجهی اسـت کـه هـزار بـار فعال‌تر و مؤثرتر از مورفین عمـل مـی‌کنـد (Olivera، ۲۰۰۰). حلزون‌های مخروطی متعلق به جنس Conus یـک منبـع ارزشـمندی از پپتیـدهای فعـالی بـه‌نـام کونوتوکسین (Conotoxin) می‌باشـند کـه ترکیبـی از پپتیدهای با زنجیـره‌هـای آمینواسـیدی کوتـاه غنـی از پیوندهای دی‌سولفیدی مـی‌باشـد. بـر طبـق مطالعـات مختلف، پپتیـدهای اسـتخراج شـده از منـابع دریـایی (جـدول ۵) بـا پتانسـیل ضدسـرطان مـورد توجـه قـرار مـی‌گیرنـد (Glenn، ۲۰۱۳؛ Shen و همکـاران، ۲۰۰۰).

دولاستاتین‌ها (Dolastatin) یک خانواده از پپتیدهای سیتوتوکسـیک مـی‌باشـند کـه از نرمتنـان *Dollabella auricularia* جداسازی‌شده و نویدبخش‌ترین فعالیت ضد تکثیری از آن‌هـا گـزارش شـده اسـت (Pettit و همکاران، ۱۹۹۵؛ Pettit و همکاران، ۱۹۹۸).

کینامیـد A (Keenamide A) یـک هگزاپپتیـد حلقـوی سیتوتوکسـیک اسـت کـه از گونـه نـرمتن *Pleurobranchus forskahii* جداسازی شده اسـت کـه موجـب اثـر ضـدتومور از طریـق یـک مکانیسـم ناشناخته می‌شود. این ترکیـب، فعالیـت قابـل‌تـوجهی علیه سـلول‌هـای تومـور A549، MEL20، P388 و HT29 را نشـان داده اسـت (Wesson و همکـاران، ۱۹۹٦).

کاهالالیـــد (Kahalalid) خـــانواده‌ای از پپتیـــدها هستند که از گونه نـرمتن جـنس *Elysia rufescens* جداسازی شده‌اند. از این میـان، Kahalalide F یـک پپتید حاوی دهیدرو آمینـو بوتیریـک اسـید اسـت کـه فعالیت ضدتومور قابل‌توجهی را از خود نشان می‌دهد. مشخص شده اسـت کـه ایـن پپتیـد علیـه تومورهـای سرطانی، پروستات ایفـای نقـش مـی‌کنـد. کاهالالیـد موجب اختلال در عملکرد لیزوزوم می‌شود و از طریق اسیدی کردن داخل سلول، باعث مرگ سلول می‌شـود بنابراین سلول‌های بـا فعالیـت لیزوزومـی بـالا، ماننـد سلول‌های سرطان پروستات، به‌عنوان یک نوع تومـور مناسب برای استفاده جهت کشف فعالیـت ایـن پپتیـد می‌باشند (García و همکاران، ۱۹۹٦).

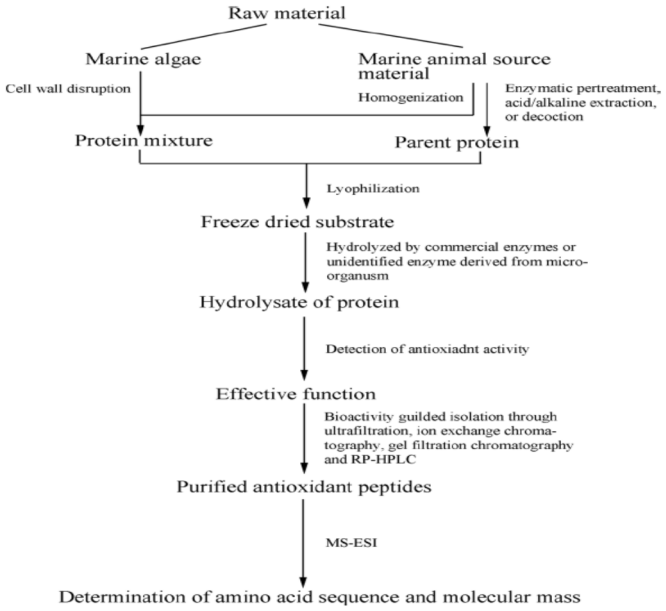
جدول ۵- پپتیدهای حاصل از منابع دریایی با پتانسیل ضدسرطان

نام پپتید	منابع دریایی	کلاس / نوع پپتید	نحوه عملکرد
Jaspamide (Jasplakinolide)	Sponge، *Jaspis* ،*johnstoni*	دپسی‌پپتید حلقوی	فعال‌سازی کاسپاز ۳ و کاهش بیان پروتئین Bcl2
Somocystinamide A	*Lyngbya majuscula/ Schizothrix sp.,*	لیپو پپتید	فعالسازی کاسپاز ۸
C-phycocyanin	*Agmenellum quadruplicatum, Mastigocladus laminosus, Spirulina platensis*	کمپلکس پروتئینی تتراپیرول	آپوپتوز وابسته به کاسپاز
Aplidine 9dehydrodidemnin B, DDB, Aplidin	*Aplidium albicans* (Tunicate)	دپسی‌پپتید حلقوی	فعال‌سازی فسفریلاسیون JNK ،p38 MAPK
Didemnin B	*Tridid*e*mnum solidum* (Tunicate)	دپسی‌پپتید حلقوی	آپوپتوز، اما مسیر نامشخص
Sansalvamide A	قارچ‌های دریایی	دپسی‌پپتید حلقوی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص
Cycloxazoline	*Lissoclinum bistratum* (Ascidians)	دپسی‌پپتید حلقوی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص
Virenamides A–C	*Diplosoma virens* (Ascidians)	تری پپتید خطی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص
Dolastatin 10	Dolabella auricularia (Mollusca), *Didemnum* (Ascidians)	پپتید خطی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Vitilevuamide	*Polysyncranton, cuculiferum, lithostrotum*	پپتید دو حلقه‌ای	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Diazonamide	*Diazona angulate* Ascidians)	پپتید حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Scleritodermin A	*Scleritoderma nodosum*	پپتید حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Hemiasterlin	*Siphonochalina sp, Auletta sp*	تری‌پپتید	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
DMMC	*Lyngbya majuscule (Cyanobacter)*	دپسی‌پپتد حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Neovastat (AE-941)	*Squalus acanthias (*Shark cartilage)	کم‌تر از ۵۰۰ KD	مهار مسیر VEGF and HIF2 alpha
PG155	*Prionace glauca* (Shark cartilage)	پلی‌پپتید	مهار رگزایی
Styelin D	*Styela clava* (Ascidians)	وجود آمید در انتهای c ترمینال	نامشخص
Lissoclinamides	*Lissoclinum patella* (Ascidians)	پپتید حلقوی	نامشخص
Geodiamolides A–G	*Geodia sp.* (Sponge)	پپتید حلقوی	نامشخص
Orbiculamide A	*Theonella sp.* (Sponge)	پپتید حلقوی	نامشخص
Koshikamide B	*Theonella sp.*	لاکتون پپتید	نامشخص
Microcionamides A,B	*Clathria* (Thalysias), *Abietina*	پپتید خطی	نامشخص
Keenamide A	*Pleurobranchus forskalii (Mollusca)*	هگزاپپتید حلقوی	نامشخص
Scopularides A and B	*Scopulariopsis brevicaulis (Fungus)*	دپسی‌پپتید حلقوی	نامشخص
Symplocamide A	*Symploca sp. (Cyanobacter)*	دپسی‌پپتید حلقوی	نامشخص
Apratoxin D	*Lyngbya sordida, Lyngbya majuscule (Cyanobacter)*	پپتید حلقوی	نامشخص
Mitsoamide	*Geitlerinema sp. (Cyanobacter)*	پپتید خطی	نامشخص

خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی و تقویت سیستم ایمنی پپتیدهای زیست‌فعال استخراج شده از جلبک‌های دریایی: در حال حاضر شرکت‌های تجاری در آسیا و اقیانوسیه سالانه بین ۵۰۰-۳۰ تن از انواع محصولات جلبکی را که عمده این محصولات از جلبک‌هایی شامل Chlorella، Spirulina، Donanila، Skeletonema، Tetraselmis، Nanoclopepsis، Schizochytrium، Crypthecodininum و Nitzchia

تولید می‌کنند. اکثر محصولاتی که از جلبک تولید می‌شوند به‌صورت قرص، کپسول بوده که حاوی موادی از جنس پپتیدهای زیست‌فعال می‌باشند. علاوه بر این ترکیباتی مانند اسیدهای چرب چند غیراشباع و آستاگزانتین در انواع جلبک‌ها وجود دارد (Mayer و همکاران، ۲۰۰۸).

پپتیدهای زیست‌فعال (پروتئین) در ساختار مولکولی خود دارای ۲ تا ۲۰ اسیدآمینه بوده و به‌واسطه داشتن فعالیت‌های بیولوژیکی مفید و همچنین تأثیرات مثبت بر سلامت انسان، دارای اهمیت می‌باشند. جلبک‌های دریایی دامنه وسیعی از پپتیدهای زیست‌فعال را تولید می‌کنند که در صنایع دارویی و غذایی کاربرد داشته و همچنین به‌عنوان مکمل‌های غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اخیراً توجه زیادی به تولید پپتیدهای زیست‌فعال از جلبک‌های دریایی شده است. بر اساس توالی اسیدهای آمینه در ساختمان پپتیدهای زیست‌فعال، جلبک‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوتی مانند آنتی‌اکسیدانی (Kim و همکاران، ۲۰۰۶؛ Karavita و همکاران، ۲۰۰۷)، ضدسرطان (Sheih و همکاران، ۲۰۱۰)، ضدفشار خون، کاهنده کلسترل، بهبود سیستم ایمنی، ضدتصلب شرائین (Athukorala و Jeon، ۲۰۰۵) و کاهنده قند خون می‌باشند. برای شناخت ماهیت پپتیدهای زیست‌فعال از تکنیک‌های مختلف جهت استخراج پروتئین‌های جلبکی استفاده می‌گردد که می‌توان به تکنیک‌های نوین غیرآنزیمی (اولتراسوند، فشار هیدرواستاتیک بالا، سیالات فوق بحرانی)، آنزیمی (آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند پپسین، تریپسین، کیموتریپسین)، روش‌های تخمیری و استفاده از حلال‌های آلی اشاره نمود (Korhonen و Pihlanto، ۲۰۰۶). آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیبات مهمی هستند که عامل محافظت بدن و سیستم‌های غذایی از مواد حاصل از اکسیداسیون می‌باشند. از جمله ترکیبات آنزیمی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌توان به سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و ترکیبات غیرآنزیمی مانند ویتامین C و α- توکیوفرول (یک تیپ از ویتامین E) اشاره کرد (Ahn و همکاران، ۲۰۰۴؛ Mayer و همکاران، ۲۰۱۳). عدم فعالیت ترکیبات آنتی‌اکسیدانی باعث بروز اثرات منفی ناشی از ترکیبات فعال اکسیژنی شده و بیماری‌هایی هم‌چون سرطان، قلبی- عروقی، فشار بالا، دیابت، التهاب، تحریک سیستم عصبی را ایجاد می‌نماید. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های سنتزی BHT، BHA و TBHQ باعث بروز عوارض جانبی از جمله سرطان‌زایی و آسیب‌های کبدی می‌شود. از این‌رو نیاز به آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی به‌عنوان عوامل محافظتی در برابر اشکال مختلف اکسیژن فعال، ضروری به‌نظر می‌رسید (Valko و همکاران، ۲۰۰۷). پپتیدهایی با خواص آنتی‌اکسیدانی از ماکرو و میکرو جلبک‌ها جدا شده که دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی بوده و در برابر آنزیم‌های گوارشی نیز مقاوم بوده‌اند. اکثر مطالعات انجام شده ویژگی کشندگی سلول بر علیه سلول‌های سرطانی کبد با خواص آنتی‌اکسیدان نشان داد که در اکثر موارد پپتیدهای جدا شده، دارای اثرات ضدسرطانی نیز می‌باشند. روش جداسازی و شناسایی پپتیدهای آنتی‌اکسیدان را در شکل ۱ اشاره شده است.



شکل ۱- روش جداسازی و شناسایی پپتیدهای آنتی‌اکسیدان

خواص ضدسرطانی پپتیدهای زیست‌فعال: سرطان اولین علت مرگ در کشورهای توسعه‌یافته و دومین علت مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (Ezzati و همکاران، ۲۰۰۲). امروزه از روش‌های رادیوتراپی به‌منظور درمان بیماری‌های سرطانی استفاده می‌شود (Sheih و همکاران، ۲۰۱۰). مطالعات نشان داده که پپتیدهای جدا شده از جلبک‌ها دارای اثرات قوی بر علیه سلول‌های سرطانی می‌باشند. به‌عنوان مثال Sheih و همکاران گزارش کردند که پروتئین جدا شده از جلبک کلرلا ولگاریس تحت عنوان VECYGPNRPGF، روند تکثیر سلول‌های سرطانی را مهار کرده داشته و رشد آن‌ها را متوقف می‌کند. استخراج پپتید CPCA از جلبک *C. Prpenoidosa* دارای فعالیت‌های مهارکنندگی بر علیه سلول‌های سرطانی کبد HepG2 داشتند. مکانیسم از بین رفتن سلول‌های فوق از نوع مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (آپوپتوزیس) و رشته‌ای شده کروماتین‌های هسته‌ای بوده است. اخیراً پروتئین‌هایی تحت عنوان Y2 از جلبک اسپیرولینا پلاتنسیس جداشده که دارای اثر مهارکننده بر علیه HepG2 و MCF-7 بوده و تأثیر آن ۳ برابر پروتئین CPCA بوده است (Wang و Zhang، ۲۰۱۳). گلیکوپروتئین جدا شده از کلرلا ولگاریس دارای اثرات ضدتوموری بوده و تکثیر سلول‌های سرطانی در موش را متوقف کرده و این امر باعث شده تا آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در سطح پایین‌تری اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را اعمال نماید (Sulaiman و همکاران، ۲۰۰۶).

عصاره حاوی B- فیکواریترن جلبک *Porphyridium crauentum* قادر به مهار تکثیر سلول‌های توموری میلوئید بوده و از طرف دیگر عصاره حاوی C- فیکوسیانین اسپیرولینا پلانسیس قادر به کاهش ۴۹ درصد سلول‌های سرطانی (K562) در غلظت ۵۰ میکروگرم پس از ۴۸ ساعت بوده است (Subhashini و همکاران، ۲۰۰۴). جلبک *Ecklonia cava* باعث تحریک سیستم ایمنی در موش آزمایشگاهی شده و مقاومت آن را نسبت به بیماری افزایش می‌دهد. علاوه بر این، پروتئین هیدولیز شده جلبک مذکور باعث افزایش $CD4^+$، $CD8^+$، CD45 در موش می‌شود (Ahn و همکاران، ۲۰۰۸).

پروتئین هیدرولیز از جلبک *Prophyra Columbia* باعث مهار سیستم ایمنی می‌شود که این عمل از طریق افزایش اینترلوکین ۱۰ و مهار تولید TNF-α و INF-γ می‌شود (Cian و همکاران، ۲۰۱۲).

خارپوستان دارای اثرات ضدباکتریایی قوی‌تر نسبت به پوریفرا، بریوزوا، نرمتنان و کرم‌های حلقوی دارند (Ridzwan و همکاران، ۱۹۹۵). Haug و همکاران (۲۰۰۲) فعالیت ضدباکتری در بخش‌های مختلف توتیای دریایی *Strongylocentrotus droebachiensis*، ستاره دریایی معمولی *Asteria srubens* و خیار دریایی *Cucumaria frondosa* علیه باکتری‌های گرم مثبت و منفی را بررسی کردند. این مطالعه نشان‌دهنده فعالیت‌های ضدباکتری عصاره‌ها در بخش‌های مختلف *A. rubens* و *C. frondosa* بود (Haug و همکاران، ۲۰۰۲).

Rinehart و همکاران (۱۹۸۳)، ۸۳ گونه از خارپوستان سواحل غربی در Baja California را مورد مطالعه قرار دادند و دریافتند که ٤٣ درصد آن‌ها فعالیت ضدمیکروبی داشتند (Rinehart و همکاران، ۱۹۸۱). همچنین کاظمی و همکاران (۲۰۱٦) فعالیت ضدباکتریایی توتیای دریایی *Echinometra mathaei* را بر روی سویه‌های باکتری استرپتوکوکوس مطالعه کردند و دریافتند که عصاره‌های آلی اتانولی و استونیتریل گناد و پوسته توتیای دریایی اثرات ضدباکتریایی داشتند در حالی‌که عصاره‌های ناشی از خار و قطعات دهانی توتیا فعالیتی نداشتند. وجود پپتیدهای ضدباکتریایی در بی‌مهرگانی مانند خارپوستان که فاقد سیستم ایمنی اکتسابی هستند به اثبات رسیده است (Kazemi و همکاران، ۲۰۱٦). فعالیت ضدمیکروبی توتیای دریایی *Tripneustes gratilla* در عصاره‌های گناد و لوله گوارش، متمرکز شده و فعالیت کم یا عدم فعالیت در عصاره‌های خار و دهان مشاهده شد. در توتیای دریایی *E. mathaei*، عصاره‌های مربوط به بخش دهانی و خار هیچ‌گونه فعالیت ضدباکتری از خود نشان ندادند، اما بخش‌های گناد و پوسته اثر مهاری بر رشد سویه‌های باکتریایی این پژوهش داشته‌اند (Abubakar و همکاران، ۲۰۱۲).

نتیجه‌گیری

با توجه عوارض متعدد داروهای شیمیایی، ضرورت استفاده از ترکیباتی با مواد مؤثره طبیعی واجد کیفیت بالا همیشه مورد توجه پژوهشگران بوده است. جلبک‌ها از کاندیدهای اصلی به‌منظور دستیابی به این هدف بوده و تاکنون فرآورده‌های بسیار متنوعی از آن‌ها تولید شده و اثرات مواد استخراج شده از آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی (in Vitro) و در داخل بدن (in vivo) مورد ارزیابی قرار گرفته است در بین انواع مواد خالص‌سازی‌شده، پپتیدهای زیست‌فعال به لحاظ اثرات مؤثرتر در بازه زمانی کوتاه، شاخص‌تر از سایر محصولات می‌باشند.

منابع

Abubakar, L., Mwangi, C., Uku, J., and Ndirangu, S., 2012. Antimicrobial activity of various extracts of the sea urchin *Tripneustes gratilla* (Echinoidea). Afric. J. Pharmacol. Therapeutics, 1 (1), 19-23.

Ahn, C.B., Jeon, Y.J., Kang, D.S., Shin, T.S., and Jung, B.M., 2004. Free radical scavenging activity of enzymatic extracts from a brown seaweed Scytosiphon lomentaria by electron spin resonance spectrometry. Food Research International, 37, 253-258.

Ahn, G., Hwang, I., Park, E.J., Kim, J.H., Jeon, Y.J., and Lee, J.H., 2008. Immunomodulatory effects of an enzymatic extracts from Ecklonia cava on murine splenocytes. Mar. Biotechnol. 10, 278-289.

Amador, M.L., Jimeno, J., Paz-Ares, L., et al., 2003. Progress in the development and acquisition of anticancer agents from marine sources. Ann Oncol. 14, 1607-1615.

Andavan, G.S.B., and Lemmens-Gruber, R., 2010. Cyclodepsipeptides from marine sponges: Natural agents for drug research. Mar Drugs. 8, 810-34.

Athmani, N., Dehiba, F., Allaoui, A., Barkia, A., Bougatef, A., and Lamri-Senhadji, M.Y., 2015. *Sardina pilchardus* and *Sardinella aurita* protein hydrolysates reduce cholesterolemia and oxidative stress in rat fed high cholesterol diet. J. Complement Integr. Med. 5, 47-54.

Athukorala, Y., and Jeon, Y.J., 2005. Screening for angiotensin - 1 - converting enzyme inhibitory activity of Ecknolia cava. J. Food Sci. Nutr. 10, 134-139.

Bacus, S.S., Gudkov, A.V., and Lowe, M., et al., 2001. Taxol-induced apoptosis depends on MAP kinase pathways (ERK and p38) and is independent of p 53.*Oncogene*, 20, 147-155.

Bergquist, R.M., 2001. The Porifera. In Anderson DT editor. Invertebrate Zoology. 2nd ed. UK, Oxford: Oxford University Press. pp. 10-27.

Bhatnagar, I., and Kim, S.K., 2010. Immense essence of excellence: Marine microbial bioactive compounds. Mar Drugs, 8, 2673-701.

Bhatnagar, I., and Kim, S.K., 2010. Immense essence of excellence: Marine microbial bioactive compounds. Mar Drugs, 8, 2673-701.

Bhatnagar, I., and Kim, S.K., 2010. Immense essence of excellence: Marine microbial bioactive compounds. Mar Drugs, 8, 2673-701.

Blunt, J., Copp, B., and Munro, M., et al., 2010. Marine natural products. Nat. Prod. Rep. 27, 165-237.

Boutin, Y., Paradis, M.E., and Couture, P., 2012. Immunological effect of fish protein supplementation on healthy adults. J. Nat. Prod. 5, 37-44.

Broggini, M., Marchini, S.V., and Galliera, E., et al., 2003. Aplidine, a new anticancer agent of marine origin, inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and blocks VEGF-VEGFR-1 (flt-1) autocrine loop in human leukemia cells MOLT-4. Leukemia, 17, 52-9.

Chakraborty, S., and Ghosh, U., 2010. Oceans: a store of house of drugs-A review. J. Pharm. Res. 3, 1293-1296.

Chakraborty, S., and Ghosh, U., 2010. Oceans: a store of house of drugs-A review. J. Pharm. Res. 3, 1293-1296.

Cian, R.E., Martínez-Augustin, O., and Drago, S.R., 2012. Bioactive properties of peptides obtained by enzymatic hydrolysis from protein byproducts of Porphyra columbina. Food Res. 49, 364-372.

Depenbrock, H., Peter, R., and Faircloth, G.T., et al., 1998. In vitro activity of aplidine, a new marine-derived anti-cancer compound, on freshly explanted clonogenic human tumour cells and haematopoietic precursor cells. Br J. Cancer. 78, 739-44.

Erba, E., Bassano, L., and Di Liberti, G., et al., 2002. Cell cycle phase perturbations and apoptosis in tumour cells induced by aplidine. Br J. Cancer. 86, 1510-17.

Ezzati, M., Lopez, A.D., Rodgers, A., Hoorn, S.V., and Murray, C.J.L., 2002. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. The Lancet. 360, 1347-1360.

Faivre, S., Chieze, S., and Delbaldo, C., et al., 2005. Phase I and pharmacokinetic study of aplidine, a new marine cyclodepsipeptide in patients with advanced malignancies. J. Clin. Oncol. 23, 7871-7880.

Faivre, S., Chieze, S., and Delbaldo, C., et al., 2005. Phase I and pharmacokinetic study of aplidine, a new marine cyclodepsipeptide in patients with advanced malignancies. J. Clin. Oncol. 23, 7871-7880.

Ford, P.W., Gustafson, K.R., and McKee, T.C., et al., 1999. Papuamides A–D, HIV-inhibitory and cytotoxic depsipeptides from the sponge *Theonella mirabilis* and *Theonella swinhoei* collected in Papua New Guinea. J. Am. Chem. Soc. 121, 5899-909.

Freitas, V.M., Rangel, M., and Bisson, L., et al., 2008. The geodiamolide H, derived from Brazilian sponge *Geodia corticostylifera*, regulates actin cytoskeleton, migration and invasion of breast cancer cells cultured in three-dimensional environment. J. Cell Physiol. 216, 583-94.

García-Rocha, M., Bonay, P., and Avila, J., 1996. The antitumoral compound Kahalalide F acts on cell lysosomes. Cancer Lett. 99, 43-50.

Geldof, A.A., Mastbergen, S.C., and Henrar, R.E., et al., 1999. Cytotoxicity and neurocytotoxicity of new marine anticancer agents evaluated using in vitro assays. Cancer Chemother Pharmacol. 44, 312-8.

Geldof, A.A., Mastbergen, S.C., and Henrar, R.E., et al., 1999. Cytotoxicity and neurocytotoxicity of new marine anticancer agents evaluated using in vitro assays. Cancer Chemother Pharmacol. 44, 312-8.

Glenn, K., 2013. Venoms to Drugs: Translating Venom Peptides into Therapeutics. Aust Biochem. 44 (3), 13-15.

Hamada, Y., and Shioiri, T., 2005. Recent progress of the synthetic studies of biologically active marine cyclic peptides and depsipeptides. Chem. Rev. 105, 4441-82.

Harnedy, P.A., and Fitz Gerald, R.J., 2012. Bioactive peptides from marine processing waste and shellfish: A review. J. Funct. Foods. 4, 6-24.

Haug, T., Kjuul, A.K., Styrvold, O.B., Sandsdalen, E., Olsen, Ø.M., and Stensvag, K., 2002. Antibacterial activity in *Strongylocentrotus droebachiensis* (Echinoidea), *Cucumaria frondosa* (Holothuroidea), and *Asterias rubens* (Asteroidea). J. Invertebrate Pathol. 81 (2), 94-102.

Iannolo, G., Conticello, C., and Memeo, L., et al., 2008. Apoptosis in normal and cancer stem cells. Crit Rev. Oncol. Hematol. 66, 42-51.

Jung, W.K., Mendis, E., Je, J.Y., Park, P.J., Byeng, W.S., Hyoung, C.K., Yang, K.C., and Kim, S.K., 2006. Angiotensin Iconverting enzyme inhibitory peptide from yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. Food Chem. 94, 26-32.

Karavita, R., Senevirathne, M., Athukorala, Y., Affan, A., Lee, Y.J., and Kim, S.K., 2007. Protective effect of enzymatic extracts from microalgae against DNA damage induced by H_2O_2. Marine Biotechnology. 9, 479-490.

Kazemi, S., Heidari, B., and Rassa, M., 2016.Antibacterial and hemolytic effects of aqueous and organic extracts from different tissues of sea urchin *Echinometra mathaei* on pathogenic streptococci. International Aquatic Research, 8, 299-308.

Kijjoa, A., and Sawangwong, P., 2004. Drugs and Cosmetics from the Sea. Mar Drug. 2 (2), 73-82.

Kim, K.N., Heo, S.J., Song, C.B., Lee, J., Heo, M.S., and Yeo, I.K., 2006. Protective effect of Ecklonia cava enzymatic extracts on hydrogen peroxide – induced cell damage. Process Biochemistry. 41, 2393-2401.

Korhonen, H., and Pihlanto, A., 2006. Bioactive peptides: Production and functionality. Inter. Dairy J. 16, 945-960.

Ktari, N., Belguith-Hadriche, O., Amara, I.B., Hadj, A.B., Turki, M., and Makni-Ayedi, F., 2015. Cholesterol regulatory effects and antioxidant activities of protein hydrolysates from zebra blenny (*Salaria basilisca*) in cholesterol-fed rats. Food Funct. 6, 2273-2282.

Ktari, N., Mnafgui, K., Nasri, R., Hamden, K., Bkhairia, I., Ben Hadj, A., Boudaouara, T., Elfeki, A., and Nasri, M., 2013. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of protein hydrolysates from zebra blenny (*Salaria basilisca*) in alloxan-induced diabetic rats. Food Funct. 4, 1691-1699.

Li, W.L., Yi, Y.H., and Wu, H.M., et al., 2003. Isolation and structure of the cytotoxic cycloheptapeptide Phakellistatin 13. J. Nat. Prod. 66, 146-8.

Mayer, A.M., and Gustafson, K.R., 2008. Marine pharmacology in 2005− 2006: antitumour and cytotoxic compounds. Eur. J. Cancer. 44 (16), 2357-2387.

Mayer, A.M., Rodríguez, A.D., Taglialatela-Scafati, O., and Fusetani, N., 2013. Marine pharmacology in 2009-2011: marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis and antiviral activities; affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. Mar. Drugs. 11, 2510-2573.

Mohammed, R., Peng, J., and Kelly, M., et al., 2006. Cyclic heptapeptides from the Jamaican sponge *Stylissa caribica*. J. Nat. Prod. 69, 1739-44.

Mohebbi, G.H., Nabipour, I., and Vazirizadeh, A., 2014. The Sea, the Future Pharmacy. ISMJ. 17, 748-88.

Nakazawa, H., Kitano, K., and Cioca, D., et al., 1999. Induction of polyploidization by jaspamide in HL-60 cells. Acta Haematol. 104, 65-71.

Napolitano, A., Rodriquez, M., and Bruno, I., et al., 2003. Synthesis, structural aspects and cytotoxicity of the natural cyclopeptides yunnanins A, C and phakellistatins 1, 10. Tetrahedron, 59, 10203-11.

Naqash, S.Y., and Nazeer, R.A., 2010. Antioxidant activity of hydrolysates and peptide fractions of *Nemipterus* japonicus and *Exocoetus volitans* muscle. J. Aquat. Food Prod. Technol. 19, 180-92.

Nasri, R., Abdelhedi, O., Jemil, I., Daoued, I., Hamden, K., Kallel, C., Elfeki, A., Lamri-Senhadji, M., Boualga, A., Nasri, M., and Karra-Châabouni, M., 2015. Ameliorating effects of goby fish protein hydrolysates on highfat- high-fructose diet-induced hyperglycemia, oxidative stress and deterioration of kidney function in rats. Chem. Biol. Interact. 242, 71-80.

Olivera, B.M., 2000. w-Conotoxin MVIIA: From Marine Snail Venom to Analgesic Drug. In Fusetani, N editor. Drugs from the Sea. Switzerland: Karger, Basel, pp. 74-85.

Pettit, G.R., Flahive, E.J., and Boyd, M.R., et al., 1998. Antineoplastic agents 360. Synthesis and cancer cell growth inhibitory studies of dolastatin 15 structural modifications. Anticancer Drug Des. 13, 47-66.

Pettit, G.R., Srirangam, J.K., and Barkoczy, J., et al., 1995. Antineoplastic agents 337. Synthesis of dolastatin 10 structural modifications. Anticancer Drug Des. 10, 529-44.

Prasad, P., Aalbersberg, W., and Feussner, K.D., et al., 2011. Papuamides E and F cytotoxic depsipeptides from the marine sponge *Melophlus* sp. Tetrahedron. 67, 8529-31.

Ridzwan, B.H., Kaswandi, M.A., Azman, Y., and Fuad, M., 1995. Screening for antibacterial agents in three species of sea ucumbers from coastal areas of Sabah. General Pharmacology, 26, 1539-1543.

Rinehart, K.L., Gloer, J.B., and Hughes, R.G., et al., 1981. Didemnins: Antiviral and antitumor depsipeptides from a caribbean tunicate. Science. 212, 933-5.

Rinehart, K.L, Shaw, P.D., Shield, L.S., Gloer, J.B., Harbour, G.C., and Koker, M.E.S., 1981. Marine natural products as sources of antiviral, antimicrobial, and antineoplastic agents. Pure and Applied Chemistry, 53, 795-817.

Sheih, I.C., Fang, T.J., Wu, T.K., and Lin, P.H., 2010. Anticancer and antioxidant activities of the peptide fraction from algae protein in waste. J. Agric. Food Chem. 58, 1202-1207.

Shen, G.S., Layer, R.T., and McCabe, R.T., 2000. Conopeptides: From deadly venoms to novel therapeutics. Drug Discov Today, 5, 98-106.

Shrikant, S., Raghvendar, S., and Shashank, R., 1993. Bioactive Peptides: A Review. Int. J. Bio Aut 2011; 15 (4), 223-250. New York: Plenum Press. pp. 197-308.

Subhashini, J., Mahipal, S.V.K., Reddy, M.C., Reddy, M.M., Rachamallu, A., and Reddanna, P., 2004. Molecular mechanisms in C-phycocyanin induce apoptosis in human chronic myeloid leukemia cell line-K562. Biochemical Pharmacology, 68, 453-462.

Sulaiman, S., Shamaan, N.A., Ngah, W.Z.W., and Yusof, Y.A.M., 2006. Chemopreventive effect of Chlorella vulgaris in choline deficient diet and ethionine induced liver carcinogenesis in rats. Inter. J. Cancer Res. 2, 234-241.

Valko, M., Leibfritz, D., Mancol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., and Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Inter. J. Biochem. Cell Biol. 39, 44-84.

Van Soest, R.W.M., 1994. Demosponge Distribution Patterns. In: Van Soest, R.W.M., van Kempen, T.M.G., Braekman, J.C., editors. Sponges in Time and Space. The Netherlands: Balkema: Rotterdam. pp. 213-23.

Vera, M.D., and Joullié, M.M., 2002. Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research. Med. Res. Rev. 22, 102-45.

Wagner, E.F., and Nebreda, A.R., 2009. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. Nat. Rev. Cancer. 9, 537-49.

Wang, J., Hu, J., Cui, J., Bai, X., Du, Y., and Miyaguchi, Y., 2008. 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, 302-308.

Wang, Y.K., He, H.L., and Wang, G.F., et al., 2010. Oyster (Crassostrea gigas) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects in BALB/c Mice. Mar Drugs. 8, 255-68.

Wang, Y.K., He, H.L., and Wang, G.F., et al., 2010. Oyster (*Crassostrea gigas*) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects in BALB/c Mice. Mar Drugs. 8, 255-68.

Wang, X., and Zhang, X., Separation. 2013. Antitumor activities, and encapsulation of polypeptide from Chlorella pyrenoidosa. Biotechnol. Prog. 29 (3), 681-687.

Wesson, K., Hamann, M., and Keenamide, A.A., 1996. Bioactive cyclic peptide from the marine mollusk *Pleurobranchus forskalii*. J. Nat. Prod. 59, 629-31.

Zampella, A., Sepe, V., and Luciano, P., et al., 2008. Homophymine A, an anti-HIV cyclodepsipeptide from the sponge Homophymia sp. J. Org. Chem. 73, 5319-27.

Zhuang, Y., Sun, L., Zhang, Y., and Liu, G., 2012. Antihypertensive effect of long-term oral administration of jellyfish (*Rhopilema esculentum*) collagen peptides on renovascular hypertension. Mar Drugs. 10, 417-426.

New Technologies in Aquaculture Development, Islamic Azad University, Azadshahr Branch
Vol. 13, No. 1, Spring 2019

Marine Bioactive Peptides on human health

***N. Nassirabady[1] and A. Askary Sary[2]**
[1]Dept. of Biotechnology, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahwaz, Iran,
[2]Dept. of Fisheries, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahwaz, Iran

Abstract

One of the most valuable sources of medicine is marine life. In recent decades, the commercial value of these organisms and the use of compounds derived from them in biological research and pharmaceutical development has made them a new and important source of anticancer and antioxidant drugs. It provides a wide variety of bioactive compounds, including peptides. Marine peptides with various biological activities may be used in the production of supplemented food products. The purpose of this study is to review the studies on the therapeutic effects of aquatic eczema peptides in animal models as well as humans. In this study, the therapeutic effects of peptides and bioavailable were investigated. Seaweed peptides extracted from marine organisms have several physiological functions, such as immune stimulation, effects of blood pressure and lipid-lowering, anti-rash activity, antidotes, antioxidants, anti-obesity, and wound healing in humans. Peptides and Deoxypeptides Biologically active aquatic organisms can be used as useful compounds for improving the health of consumers in foods or in food and drug formulations.

Keywords: Antioxidant; Therapeutic effects; Extraction; Marine Bioactive peptide

* Corresponding author; researcherirany@yahoo.com