

خاصیت ضد التهابی پپتیدهای زیست فعال مشتق شده از منابع طبیعی غذایی

فاطمه رضانژاد امیردهی¹

1- کارشناس ارشد علوم و صنایع غذایی - دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

علیرضا صادقی ماهونک^{2*}

2- *استاد علوم و صنایع غذایی - دانشکده صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، پست الکترونیکی

چکیده

پپتیدهای زیست فعال در پروتئین اولیه غیرفعال هستند و بوسیله هیدرولیز آنزیمی دستگاه گوارش، فرآوری مواد غذایی، هیدرولیز پروتئولیتیک توسط آنزیم‌های تجاری یا میکروارگانیسم‌های پروتئولیتیک طی فرآیند تخمیر، از توالی پروتئینی اولیه تولید می‌گردند. پپتیدهای زیست فعال پتانسیل بالایی در جلوگیری از عوارض جانبی التهاب دارند. مکانیسم التهاب یک فرآیند ضروری در برابر عفونت هاست اما اگر این پاسخ بیش از حد کنترل باشد، منجر به از بین رفت بافت ها میشود و منجر به ابتلا به بیماری های مزمن مانند سندروم قلبی عروقی، سرطان، اختلالات گوارشی و... می شود. اخیراً، تلاش‌های زیادی برای توسعه درمان‌های ضدالتهابی جایگزین انجام شده است که تعدادی از آنها به استفاده از پپتیدها اشاره دارند. در همین راستا، کاربرد ترکیبات طبیعی با ویژگی ضد التهابی نظیر پپتیدهای زیست‌فعال مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است. بر اساس مطالعات همه‌گیر شناسی و کلینیکی، ۱۵ الی ۲۰ درصد بیماری‌های بدخیم در سراسر دنیا در نتیجه التهاب مزمن ایجاد می‌شوند و این امر یک تهدید عمومی در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه محسوب شده و باعث مرگ و میر در این جوامع می‌شود. در این مقاله مروری به تاثیر فعالیت ضد التهابی پپتیدهای زیست فعال در منابع طبیعی غذایی و تاثیر سلامت بخش آن پرداخته شده است.

کلید واژگان: خاصیت ضد التهابی، پپتیدهای زیست فعال، هیدرولیز آنزیمی.

پپتیدهای زیست فعال، توالی های پروتئینی کمتر ۲۰ اسید آمینه با وزن مولکولی کمتر از ۶۰۰۰ دالتون می باشند. به عبارتی گروهی از مولکول های بیولوژیکی اند که به طور معمول پس از جدا شدن از ساختار اولیه پروتئین ها فعال می شوند. پپتیدها توسط هیدرولیز آنزیمی پروتئین ها آزاد سازی شده و توالی های مختلف پپتیدی را تولید می کنند (Singh et al, 2014). پروتئین های هیدرولیز شده فعالیت های بیولوژیکی قوی مانند ضد التهابی، ضد فشار خون، آنتی اکسیدان، ضد سرطان، تعدیل کننده ایمنی، کاهش دهنده گلوکز و... را نشان داده اند که عمدتاً به دلیل پپتیدهای تشکیل دهنده آنها است (Shahidi et al, 2008). رایج ترین روش تولید پپتیدهای زیست فعال، هیدرولیز پروتئین ها به کمک آنزیم ها مصورت می گیرد (Zambrowicz et al, 2013). آکالاز از جمله آنزیم هایی است که در هیدرولیز پروتئین ها نقش دارد و یک پروتئاز غیراختصاصی میکروبی، قلیایی و با فعالیت کاتالیتیکی بالاست و مهم ترین آنزیم با منشأ میکروبی جهت تولید پپتیدهای زیست فعال به شمار می آید (پیری قشلاقی و همکاران، ۱۳۹۴). از آنجایی که هیدرولیز آنزیمی در شرایط نسبتاً ملایمی انجام شده و اسید آمینه ها در طول فرآیند تخریب نمی شود، این نوع هیدرولیز به هیدرولیز اسیدی و قلیایی بیشتر ترجیح داده میشود (Taha et al, 2013). تحقیقات بسیاری نشان داده است که ارتباط مستقیمی بین تغذیه و سلامت وجود دارد. قابلیت غذاها و ترکیبات آن ها برای بهبود کیفیت کلی زندگی سال ها مورد توجه دانشمندان بوده و تا به حال ترکیبات زیست فعال بسیاری از ماکروبیومولکول ها (مثل لیپیدها و پروتئین ها) مشتق شده اند. نقش های مختلف فیزیولوژیکی پپتیدها، آن ها را تبدیل به انتخاب مناسبی برای تولید ترکیبات درمانی کرده است. از دیدگاه تغذیه دسترسی زیستی به پپتیدها از پروتئین ها و آمینواسیدهای آزاد بیشتر است. علاوه بر آن پپتیدهای کوچک تر، دارای اثرات حساسیت زایی کمتری در مقایسه با پروتئین های اولیه هستند و به همین دلیل محصولات هیدرولیز پروتئینی میتواند در فرمولاسیون غذای نوزادان به کار برده شوند (Danquah and Agyei, 2012). محققان زیادی نشان دادند که پپتیدهای زیست فعال تولید شده در جریان هیدرولیز پروتئین ها دارای اثرات ضد التهابی هستند. در تحقیق Cattaneo و همکاران (2014)، نشان داده شد هیدرولیزات پروتئین آرد دانه پروسوپیس آلبا (*Prosopis alba*) دارای خصوصیات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی بوده و هیدرولیزات های با غلظت 75 و 100 میلی گرم در میلی لیتر آن به ترتیب فعالیت لیپوکسیژناز را به میزان 19 و 52 درصد کاهش داد. Majumder و همکاران (2013)، گزارش کردند پروتئین های هیدرولیز شده حاصل از هیدرولیز پروتئین تخم مرغ در موش ها، دارای اثرات بالقوه ضد التهابی و نیز اثرات آنتی اکسیدانی و ضد فشارخون می باشند. نتایج حاصل از پژوهش نشان داده است که بطور کلی فعالیت ضد التهابی پپتیدهای زیست فعال، مشابه فعالیت بازدارندگی ACE و نیز فعالیت آنتی اکسیدانی می باشد و به نظر می رسد فعالیت ضد التهابی، توسط برادی کینین، شدیداً تحت تاثیر قرار می گیرد. به همین دلیل می توان گفت که پپتیدهای بازدارنده ACE دارای فعالیت ضد التهابی نیز می باشند. افزودن 150 mg/kg پروتئین های هیدرولیز شده حاصل از هیدرولیز کاپا کازئین شیر، به رژیم غذایی موش های مبتلا به کولیت، منجر به افزایش تولید سیتوکینین های ضد التهابی نظیر IL-10 و IL-4 و نیز کاهش تولید گاما اینترفرون-INF (۷) در موش های ماده C57BL/6 مبتلا به کولیت، میگردد (Ortega-Gonzalez et al, 2014). در بررسی Hangmoungjai و همکاران (2001)، بر روی موش های تغذیه شده با رژیم غذایی معمولی نشان داد که روغن سبوس برنج (RBO) با تعدیل تنفس میتوکندریایی ماکروفاژها، پاسخ های التهابی را کاهش می دهد. روغن سبوس برنج یک روغن خوراکی حاوی توکوفرول، توکوترینول و اوریزانول است و با سرکوب تولید واسطه های التهابی و رونویسی ژن های ضد التهابی اثر ضد التهابی موضعی در بافت چربی سفید اعمال می کند. روغن سبوس برنج همچنین باعث افزایش پلازماسیون ماکروفاژ ضد التهابی M2 در BMDM شده و در نتیجه بر التهاب سیستمیک تأثیر می گذارد. در تحقیق Dia و همکاران (2009)، پپتیدهای حاصل از پروتئین سویا از نظر ویژگی های زیست فعالی مورد بررسی قرار گرفته اند؛ به عنوان مثال لونسین (یک پپتید با طول ۴۳ اسید آمینه) با ممانعت از تولید NO و PGE2 و کاهش بیان COX-2 و iNOS mRNA بر روی سلول های ماکروفاژ RAW-264.7 اثر ضد التهابی نشان داد. در بررسی دیگر بیان شد مصرف خوراکی هیدرولیز گلوتن ذرت باعث کاهش آسیب التهابی در مدل موش کولیت تجربی شد. در مطالعه sagi و همکاران (

2020) به بررسی اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی عصاره های فنی پروتئین سبوس (RB) بر روی سلول های ماکروفاژ موش RAW264.7 تحریک شده با پراکسید هیدروژن و لیپوپلی ساکارید پرداختند. تیمار با عصاره های RB به طور قابل توجهی تولید مالون دی آلدئید (MDA)، گونه های اکسیژن فعال درون سلولی، اکسید نیتریک و سایتوکاین های پیش التهابی (IL-6، IL-12p70 و IFN- γ) را در مقایسه با شاهد کاهش داد.

۲- التهاب

التهاب، پاسخ عروق خونی به برخی وقایع نظیر زخم های غیر کشنده، که منجر به نفوذپذیری اندوتلیال، نشت ترشحات غنی از پروتئین و نفوذ گلبول های سفید خون به بافت های خارج رگی می شود به عبارتی پاسخ فیزیولوژیکی سیستم ایمنی در برابر محرک های مضر مانند آسیب بافتی، عفونت یا مواد شیمیایی سمی است که هدف آن حذف محرک ها یا میکروارگانیسم های بیماری زا و افزایش ترمیم بافت است (Chakrabarti et al, 2014). آنها پیام رسان های شیمیایی اند که بر روی سلول ها و رگ ها تاثیر گذاشته و منجر به ایجاد پاسخ های التهابی می شوند تحت عنوان واسطه های التهابی شناخته می شوند. این واسطه ها از طریق چرخه های سیگنالینگ مختلف موجب بروز پاسخ های التهابی می شوند. واسطه های التهابی می توانند برون زاد (منشاء خارج از بدن) و یا درون زاد (نظیر کینین، لخته، فاکتورهای فعال کننده پلاکت، نوتروفیل های حاوی پروتئین های کاتیونی و هیستامین) باشند. التهاب نشان دهنده نقطه شروع چندین بیماری مزمن مانند آسم، اختلالات پوستی، سرطان، سندرم قلبی عروقی، آرتریت و بیماری های عصبی است. درمان اختلالات التهابی معمولاً با استفاده از داروهای مولکولی کوچک غیر اختصاصی مرتبط است که می توانند عوارض جانبی نامطلوبی ایجاد کنند. اخیراً، تلاش های زیادی برای توسعه درمان های ضدالتهابی جایگزین انجام شده است که تعدادی از آنها به استفاده از پپتیدها اشاره دارند.

۳- پپتید های ضد التهاب

برخی از پپتید های ریست فعال آزادانه در منبع طبیعی خود وجود دارند، اما بیشتر آنها در ساختار پروتئین های مرتبط رمزگذاری شده اند و می توانند توسط فرآیندهای هضم آزاد شوند یا بر اساس پایه های ساختاری طراحی شوند. ویژگی زیست فعالی مختلف پپتیدهای غذایی عمدتاً به ویژگی های ساختاری آنها مانند طول زنجیره و ویژگی های فیزیکوشیمیایی و ترکیب اسید آمینه، آگریزی، بار مولکولی و حجم بودن زنجیره جانبی بستگی دارد. پپتیدهای کوچک با وزن مولکولی کمتر از ۱ کیلو دالتون و طول زنجیره اسید آمینه بین ۲ تا ۲۰ باقیمانده عموماً فعال ترین هستند زیرا در مقایسه با پپتیدهای سایز بزرگتر احتمال بیشتری برای جذب در روده و نفوذ به داخل سلول ها دارند. وجود اسیدهای آمینه آگریز (Pro, Ile, Val) و دارای بار مثبت (Lys, Arg, His) یکی دیگر از موارد رایج برای پپتیدهای ضد التهابی است. جالب توجه است که درصد بالایی (۷۷٪) از این پپتیدهای زیست فعال را می توان در منابع پروتئینی پایدار جایگزین مانند *Tenebrio molitor* یا آفتابگردان، جدا از منبع پروتئین اصلی آن یافت. همانند سایر اثرات سلامتی بخش پپتیدهای زیست فعال، فعالیت ضد التهابی نیز تحت تاثیر ویژگی زنجیره پپتیدی و ترکیب اسید آمینه آن می باشد. حضور اسید آمینه آرژنین در انتهای گروه کربوکسیل و آمین زنجیره پپتیدی در این زمینه حائز اهمیت می باشد فعالیت ضدالتهابی پپتیدهای زیست فعال مشابه فعالیت بازدارندگی ACE و نیز فعالیت آنتی اکسیدانی می باشد (Haque et al, 2008). زمانی که التهاب رخ می دهد، سلول ها و بافت های بدن برای از بین رفتن عوامل خارجی تلاش می کنند (Chakrabarti et al, 2014). اگرچه این مکانیسم برای مقاومت بدن در برابر عفونت ها ضروری است، اما اگر این پاسخ بیش از حد کنترل باشد، به دلیل افزایش بیش از حد تولید آنزیم ها و اکسیدان ها، ممکن است منجر به افزایش خطر و صدمه به بافت ها شود (Korhonen, 2009). مشکلاتی از قبیل بیماری های مزمن، تصلب شریان، سکتة قلبی، سکتة مغزی و حتی سرطان را ایجاد کند. امروزه داروهای غیر استروئیدی نظیر آسپیرین به طور گسترده جهت جلوگیری از التهاب مورد استفاده قرار می گیرند؛ اما عوارض جانبی نامطلوب مانند خونریزی دستگاه گوارش و زخم، استفاده طولانی مدت این ترکیبات را محدود کرده است (Chakrabarti et al, ۲۰۱۴). پپتیدهای زیست فعال پتانسیل بالایی جهت جلوگیری از عوارض جانبی التهاب دارند به طور کلی به نظر می رسد فعالیت ضدالتهابی، توسط

برادی کینین (عامل گشادکننده ی رگ)، شدیداً تحت تأثیر قرار می گیرد. به همین دلیل می توان گفت که پپتیدهای بازدارنده ی ACE دارای فعالیت ضدالتهابی نیز می باشند (Haque et al, 2008). پپتیدهای کوچک با وزن مولکولی کمتر از ۱ کیلو دالتون و طول زنجیره اسید آمینه بین ۲ تا ۲۰ باقیمانده عموماً فعال ترین هستند زیرا در مقایسه با پپتیدهای سائز بزرگتر احتمال بیشتری برای جذب در روده و نفوذ به داخل سلول ها دارند. این مکانیسم دفاعی شامل تغییرات در نفوذپذیری عروق، جذب و تجمع سلول های ایمنی و آزادسازی کنترل واسطه های پیش التهابی در محل های واکنش ایمنی است (Varela et al, 2018).

4- مکانیسم عمل پپتید های ضد التهاب

التهاب حاد طولانی مدت کنترل نشده می تواند به تدریج باعث ایجاد انواع بیماری های التهابی مزمن شود که معمولاً با داروهای ضد التهابی درمان می شوند، اما اکثر آنها برای کنترل پاسخ های مزمن کافی نیستند و همچنین با عوارض جانبی نامطلوب همراه هستند. بنابراین، تلاش های زیادی برای توسعه درمان های ضد التهابی جایگزین و انتخابی تر از محصولات طبیعی انجام می شود. یکی از زمینه های اصلی مورد علاقه به دست آوردن پپتیدهای فعال زیستی است که فعالیت ضد التهابی از منابع پروتئینی پایدار مانند حشرات خوراکی یا محصولات جانبی صنایع کشاورزی و ماهیگیری نشان می دهند. این کار رابطه ساختار-فعالیت پپتیدهای ضد التهابی را برجسته کرد. التهاب حاد اولین خط دفاعی است که بلافاصله پس از القای پاسخ التهابی رخ می دهد که به طور موقت (از از چند دقیقه تا چند روز) وقایع و فعل و انفعالات سلولی و مولکولی را برای جلوگیری از پیشرفت آسیب یا عفونت به طور موثر آغاز می کند. با این وجود، پاسخ التهابی حاد باید در طول زمان از بین برود تا از ضعف و ناتوانی عملکرد ایمنی و زوال بیشتر بافت جلوگیری شود، در غیر این صورت بیش از حد و تولید غیرقابل تنظیم واسطه های التهابی می تواند منجر به ایجاد التهاب مزمن، یک پاسخ التهابی مداوم شود (Chen et al, 2017). علاوه بر این، فعال شدن غیر طبیعی آنزیم های مرتبط با التهاب، از جمله نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS)، سیکلواکسیژناز (COX-۲)، لپوکسیژناز (LOX) و فسفولیپاز (PLA₂)، نقش مهمی در ایجاد اختلالات التهابی ایفا می کند. به عبارتی فعالیت فسفولیپاز برای آزادسازی اسید آراشیدونیک از فسفولیپیدهای غشایی عمل می کند، که سپس می تواند توسط آنزیم های سیکلواکسیژناز و لپوکسیژناز برای تولید لکوترین ها، پروستاگلندین ها و هیدروپراکسیدها که واسطه های قوی التهاب هستند، پردازش شود. التهاب مزمن با افزایش خطر بیماری ها و اختلالات مزمن مانند آسم، بیماری التهابی روده (IBD)، سرطان، بیماری های قلبی عروقی، چاقی و دیابت نوع ۲ مرتبط است (Weissman et al, 2020). در واقع، بیماری های التهابی مزمن امروزی در سراسر جهان با بیش از ۵۰ درصد از مرگ و میرها غالب هستند. صرف نظر از ماهیت و مکان محرک های اولیه، التهاب همیشه شامل مراحل یکسانی است: (۱) محرک های مضر توسط گیرنده های سطح سلولی شناخته می شوند که به عنوان گیرنده های تشخیص الگو (PRRs) شناخته می شوند. (۲) مسیرهای سیگنالینگ التهابی ایجاد می شوند. (۳) واسطه های التهابی و مولکول های سیگنال دهنده تولید و آزاد می شوند. (۴) رگ های خونی گشاد می شوند و اجازه می دهند سلول های التهابی در بافت ملتهب، تجمع کنند (Chen et al, ۲۰۱۷). در حالی که تعداد زیادی از داروهای ضد التهابی تجاری وجود دارد، این درمان های دارویی اغلب با عوارض جانبی نامطلوب ناشی از مصرف طولانی مدت همراه هستند (Sostres et al, 2010). داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)، مانند ایبوپروفن، ناپروکسن یا آسپرین، برخی از آنها هستند. داروهای متداول رایجی که برای مبارزه با التهاب مزمن تجویز می شوند (Bacchi et al, 2012). NSAID ها با مهار فعالیت آنزیم های سیکلواکسیژناز دخیل در سنتز واسطه های التهابی عمل می کنند و با سمیت شدید و فشار خون بالا همراه هستند و برای بیماران مسن مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، کلیوی یا کبدی منع مصرف دارند. بنابراین، ترکیبات طبیعی دارای فعالیت ضد التهابی، که می توانند در غذاهای کاربردی یا در فرمولاسیون های غذایی گنجانده شوند، جایگزین بالقوه بهتری برای داروهای مصنوعی برای پیشگیری و درمان بیماری های التهابی هستند. به عنوان مثال، تنوع خواص تعدیل کننده ایمنی نسبت داده شده به پپتیدهای فعال زیستی، توجه را به آنها برای درمان بیماری های التهابی معطوف کرده است. این پپتیدها قطعات کوچکی از پروتئین ها هستند که معمولاً باقی مانده اسید آمینه در هر مولکول هستند و پس از رها شدن از پروتئین والد خود به فعالیت بیولوژیکی خود می رسند. آزادسازی پپتیدهای فعال زیستی با هیدرولیز



آنزیمی یا شیمیایی، هضم گوارشی شبیه سازی شده در داخل بدن یا آزمایشگاهی یا تخمیر باکتریایی پروتئین های والدین انجام می شود. اگرچه مطالعات زیادی وجود دارد که فعالیت ضد التهابی پپتیدهای خالص یا سنتز شده را مشاهده کرده اند. پس از عبور از سد گوارشی و زنده ماندن از تخریب آنزیم، پپتیدهای فعال در بدن انسان جذب می شوند و طیف وسیعی از عملکردها را انجام می دهند. از جمله تعدیل سیستم های فیزیولوژیکی و پاسخ التهابی به دلیل تعدیل مسیرهای سیگنالینگ التهابی MAPK و NF- κ B از طریق تنظیم واسطه ها. یکی از مسیرهای مهم در زمینه پپتیدهای ضد التهابی تاثیر بر روی سیستم رنین-آنژیوتنسن (RAS) می باشد. آنژیوتنسن ۲ (جز فعال سیستم RAS) از طریق گیرنده آنژیوتنسن نوع ۱ (AT 1R) دارای توانایی تحریک سنتز سیتوکینین های التهاب، فاکتورهای رشدی (نظیر فاکتور نکروزه تومور) گونه های فعال اکسیژن (ROS)، فاکتور انعقادی (plasminogen activator inhibitor-۱) می باشد که می توانند بطور بالقوه در بروز صدمات عروقی دخالت نمایند. مطالعات ساختاری پیشین با توالی های پپتیدی که فعالیت ضد التهابی از خود نشان می دهند، وجود اسیدهای آمینه با بار مثبت و آبریز را در توالی پپتیدی نشان داده اند، به ویژه در انتهای N و C که نقش مهمی در پاسخ های ضد التهابی بازی می کند. بسیاری از پپتیدهای ضد التهابی که تاکنون شناسایی شده اند حاوی آمینو اسیدهای با بار مثبت مانند Arg و Lys هستند. با این حال، مکان آنها در پپتیدها ثابت نبود، یعنی در پایانه های N، پایانه های C و همچنین در وسط دنباله یافت شدند. پپتیدهای ضد التهابی غنی از اسیدهای آمینه آبریز و قطبی هستند. مطالعات نشان داده اند که پپتیدهای با آب گریزی بالا باعث افزایش اتصال پپتید به غشاها و دیپلاریزاسیون غشا در سلول های میکروبی می شوند (Nan et al., 2009). این مطالعات نشان می دهد که حضور اسیدهای آمینه آبریز، تعامل بین پپتید و غشای سلولی را افزایش می دهد، که ممکن است به تعدیل مسیرهای سیگنالینگ پایین دست و نشان دادن اثر ضد التهابی کمک کند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن اهمیت آبریزی و نقش آن در نمایش اثر ضد التهابی مورد نیاز است. جدا از آبریزی و بار پپتیدها، وزن مولکولی و طول پپتید نیز نقش مهمی ایفا می کند. گزارش شده است که پپتیدهایی با وزن مولکولی پایین کمتر مستعد هضم پروتئولیتیک هستند و به راحتی در روده جذب می شوند زیرا می توانند به راحتی از سد روده عبور کنند و بنابراین در طول مطالعات *in vivo* قدرت بیشتری از خود نشان می دهند (Robertset al, 1999). با این حال، پپتیدهای طولانی تر نیز دارای خواص ضد التهابی مانند لوناسین (۴۳ اسید آمینه) هستند (Ahn et al, 2012).

۵- منابع پپتیدهای ضد التهاب مشتق شده از غذا

پروتئین های غذایی به عنوان پیش ساز و منابع اصلی ترکیبات سلامتی بخش در فرمولاسیون های غذایی بطور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرند. بسیاری از پروتئین های طبیعی موجود در مواد غذایی خواص بیولوژیک دارند. مطالعات آزمایشگاهی سیستم های سلولی پستانداران کشت داده شده، سنجش های ارزان، سریع و قابل تکرار را برای تجزیه و تحلیل و اعتبار پپتیدهای مختلف غذایی که دارای اثرات ضد التهابی هستند، ارائه می کنند. بسیاری از بینش اخیر در مورد پپتیدهای زیست فعال که فعالیت های ضد التهابی را نشان می دهند، از طریق مطالعات کشت سلولی پستانداران شناسایی شده است (Chakrabart et al, 2014). پروتئین های حیوانی از تخم مرغ، شیر (کازئین و آب پنیر) و گوشت به طور گسترده برای استخراج پپتیدهای زیست فعال استفاده می شوند، اما تولید این پپتیدهای معمولی منابع پروتئینی حیوانی برای پاسخگویی به نیازهای رو به رشد جهانی پروتئین به شیوه ای پایدار امکان پذیر نیست. پروتئین گیاهی نیز معمولاً به عنوان منبع پپتیدهای فعال زیستی مورد استفاده قرار می گیرد و حبوباتی مانند سویا در میان محصولات پرمصرف هستند. آرد از منابع مختلف (به ویژه حبوبات، غلات و دانه های روغنی) در حال حاضر در بازار موجود است. محصولات جانبی استخراج روغن آفتابگردان (*Helianthus annuus* L.) به دلیل محتوای بالای پروتئین، یک ماده خام جالب برای تولید بیوپپتیدها در نظر گرفته می شود. به عنوان مثال، کنجاله آفتابگردان بدون چربی (محصول فرعی اصلی) حاوی حدود ۲۸ تا ۴۲ درصد پروتئین (بر اساس خشک) است (Sánchez-Muniz et al, 2003; Pilorgé, 2020). سایر محصولات جالب، به دلیل ترکیب مطلوب و در دسترس بودن، خانواده لوپین مانند *Lupinus albus* یا *Lupinus angustifolius*

هستند. دارای محتوای پروتئین بالا (حدود ۳۵٪ تا ۴۰٪ در پایه خشک) حاوی نسبت بالایی از اسیدهای آمینه ضروری است. . نخود منبعی ارزان و غنی از پروتئین (تقریباً ۲۰ درصد جرم خشک) با تعادل عالی ترکیب اسیدهای آمینه ضروری، فراهمی زیستی بالا و سطح پایین عوامل ضد تغذیه ای است. ذکر این نکته ضروری است که پروتئین نخود معمولاً استفاده می شود. به عنوان خوراک با ارزش افزوده کم، همچنین حاوی محتوای بالایی از پروتئین (حدود ۱۸٪ پروتئین به صورت خشک) و محتوای کافی اسیدهای آمینه ضروری است. زیتون (*Olea europaea*) منبع جالب دیگری از پروتئین (۱۷٪ پروتئین) است. شیر یکی از منابع پروتئینی غذایی است که پپتیدهای آن جزو اولین منابعی بودند که برای فعالیت بیولوژیکی مورد مطالعه قرار گرفتند (Tulbek et al, ۲۰۱۷). پروتئین های شیر از جمله پروتئین های آب پنیر و کازئین برای شناسایی پپتیدهای دارای فعالیت های بیولوژیکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اند (Chakrabart et al, 2014). دو پپتید VPP (Val-Pro-Pro) و IPP (Ile-Pro-Pro)، که از تخمیر باکتریایی کازئین به دست می آیند، پپتیدهای زیست فعال چند عملکردی هستند به طوری که مانع از مسیر NF-B و کاهش سطوح آدیپوکین در موش پیش آدیپوسیت می گردد (Chakrabarti & Wu, 2015). در مطالعه دیگری، نشان داده شد که هر دو این پپتیدها باعث کاهش رشد آترواسکلروز در آپولیپوپروتئین در موش های دارای کمبود E می شوند (Nakamura et al, 2013). یکی دیگر از پپتیدهای مشتق شده از کازئین شیر، QEPV (Gln-Glu-Pro-Val)، می باشد که نشان داده شده است پپتید مشتق شده از کازئین QEPV (Gln-Glu-Pro-Val) باعث جلوگیری از آزادسازی نیتریک اکسید (NO) و افزایش تولید واسطه های ضدالتهابی IL-4 و IL-10 می گردد (Jiehui et al, 2014).

همچنین نشان داده شده است که هیدرولیزهای پروتئین آب پنیر تیمار شده با فشار هیدرواستاتیکی دارای اثرات ضد التهابی بر روی سلول های اپیتلیال روده هستند. پپتیدهای زیست فعال، IRW (Ile-Arg-Trp) و IQW (Ile-Gln-Trp)، از اووترانسفرین تخم مرغ، اثرات ضد التهابی را در سلول های اندوتلیال نشان دادند (Majumder et al, 2013). دو پپتید ضد التهابی MGPAMMRTMPG (Met-PRRTRMMNGGR (Pro-Arg-Arg-Thr-Arg-Met-Met-Asn-Gly-Gly-Arg) و Gly-Pro-Ala-Met-Met-Arg-Thr-Met-Pro-Gly)، از آب ماهی تن پخته شده، ترشح IL-۲، TNF- α و IFN- γ را در سلول های ماکروفاژ RAW۲۶۴.۷ القا شده با LPS مهار کرد (Cheng et al, 2015). علاوه بر این، تری پپتید مشتق شده از باله سینه ای ماهی قزل آلا، PAY (Pro-Ala-Tyr)، اثرات ضد التهابی نشان داد و تولید NO، TNF-a، IL-۶ و IL-۱b را در سلول های RAW۲۶۴ القا شده با LPS مهار کرد (Ahn et al 2012). تعداد زیادی از پپتیدهای فعال زیستی مشتق شده از گیاه نیز برای فعالیت ضد التهابی آنها مورد مطالعه قرار گرفته است. پپتیدهای پروتئین سویا به دلیل خواص زیست فعال خود مورد بررسی قرار گرفته اند، مانند لوناسین (یک پپتید طولانی ۴۳ اسید آمینه)، که با مهار تولید NO و PGE۲ و کاهش COX-۲ و iNOS، اثر ضد التهابی را در سلول های ماکروفاژ RAW۲۶۴.۷ نشان داد. دو تری پپتیدهای ضدالتهابی حاصل از سویا VPY (Val-Pro-Tyr) و FLV (Phe-Leu-Val) می باشند. پپتید VPY از ترشح IL-8 از سلول های Caco-2 تحریک شده با TNF- α و همچنین ترشح TNF- α از سلول های TPH-1 تحریک شده با لیپوپلی ساکارید مانع به عمل می آورد (Kovacs-Nolan et al, 2012)، در حالی که FLV بر روی آزادسازی TNF- α ، IL-6 و MCP-1 از سلول های آدیپوسیت و کشت مخلوط آدیپوسیت/ماکروفاژ تحریک شده با TNF- α اثر ممانعت کننده دارد. دی پپتیدهای g-Glutamyl مانند g-glutamyl valine (g-EV) و g-glutamyl cysteine (g-EC) که به عنوان پپتیدهای افزایش دهنده طعم شناخته می شوند، معمولاً در منابع غذایی متعدد از جمله عصاره مخمر و لوبیاهای خوراکی یافت می شوند. دی پپتیدهای g-Glutamyl اثرات ضدالتهابی قوی در سلول های اپیتلیال روده (Caco۲) با عمل به عنوان آگونیست گیرنده های حساس به کلسیم (CaSR) و با حفظ هموستاز روده (Zhang, et al, 2013) از خود نشان داده اند. سبوس محصول فرعی فرآوری برنج است و به عنوان ضایعات دور ریخته می شود یا به عنوان غذای حیوانات استفاده می شود. با این حال، فیبر برنج حاصل از سبوس برنج حاوی مقادیر بالایی از مواد مغذی مفید از جمله پروتئین ها، چربی ها، فیبرهای غذایی، مواد معدنی، آنتی اکسیدان ها و مواد شیمیایی گیاهی است. نشان داده شده است که اجزای فیبر برنج مانند فیتوستریل

فرولات ها و ایزوپرنوئیدها ضد التهاب هستند. این اثرات، با مستقیماً بر روی سلول‌های ایمنی اثر می‌گذارند یا به طور غیرمستقیم بر التهاب از طریق تعدیل میکروبیوتای روده تأثیر می‌گذارند. (Jeurink et al, 2015). در تحقیق مقدم زادگان و همکاران (۱۳۹۹)، پپتیدهای جدا شده از اسپیرولینا پلاتنسیس توسط آنزیم سیستین بوده است که پپتیدها وزن مولکولی در محدوده ۱۴-۵، دارای خواص ضد التهابی بود و در غلظت ۳/۸ میلی گرم بر کیلو گرم التهاب روده را از بین میبرد. پپتیدهای مشتق شده از غذا همچنین پتانسیل کنترل و تعدیل برخی بیماری‌های التهابی مانند هپاتیت، بیماری التهابی روده مانند بیماری کرون و کولیت اولسراتیو و سایر التهابات مزمن روده را دارند (Sato, ۲۰۱۲, Chattertona et al., ۲۰۱۳)، بنابراین مهار این آنزیم‌ها یکی از مکانیسم‌های سلولی مهم ضد التهاب است.

۶- نتیجه گیری

در سال‌های اخیر، تحقیقات روی پپتیدهای فعال زیستی به دلیل نقش آنها در ضد التهاب و همچنین تحقیقات روی پپتیدهای مشتق شده از مواد غذایی، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. این پپتیدهای مشتق شده از مواد غذایی برای فعالیت بیولوژیکی از طریق سنجش‌های مختلف آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی *in vivo* آزمایش شده‌اند. با این حال، مطالعات در مورد ارتباط ساختارهای مولکولی با فعالیت‌های بیولوژیکی آنها هنوز در مراحل اساسی است. با توجه به این واقعیت که مکانیسم‌های مختلفی برای پپتیدهای ضد التهابی گزارش شده است، تعیین ویژگی‌های ساختاری خاص برای فعالیت بیولوژیکی آنها بسیار دشوار است. با این حال، یکی از عواملی که بر پاسخ ضد التهابی حاکم بود، آگریزی بود زیرا اکثر پپتیدها آگریز بودند. اگرچه گزارش شده است که پپتیدهای کوچک تر فعال تر هستند زیرا به راحتی در بدن جذب می‌شوند، پپتیدهای طولانی تر نیز پاسخ‌های قابل توجهی نشان دادند. علاوه بر این، برخلاف برخی تحقیقات، اسیدهای آمینه با بار مثبت ممکن است نقش مهمی در پاسخ ضد التهابی ایفا کنند، اما در همه پپتیدهایی که اثر ضد التهابی از خود نشان می‌دهند وجود ندارند. برخی از پپتیدهای فعال دارای اسیدهای آمینه با بار منفی نیز هستند. این نشان دهنده این واقعیت است که هر پپتید دارای یک شیوه عمل و مسیر منحصر به فرد است که آن را دنبال می‌کند. تجزیه و تحلیل پپتید نشان داد که تغییر حتی در یک اسید آمینه می‌تواند عملکرد بیولوژیکی را به طور کامل تغییر دهد. دانش بهتر از استراتژی‌های مداخله تغذیه‌ای می‌تواند به توسعه توصیه‌های سبک زندگی در مورد رفتارهای تغذیه‌ای سالم کمک کند، که می‌تواند برای عموم مردم مفید باشد. پپتیدها به دلیل پتانسیل بالای استفاده از آنها در غذاهای سودمند و سایر مداخلات رژیمی، کنترل بیماری و ارتقای سلامت تحقیقات و علاقه زیاد مصرف کنندگان را به خود جلب کرده که می‌تواند به عنوان ترکیب غذا دارو راهکاری مناسب جهت پیشگیری و درمان بیماری‌های مرتبط مطرح شود.

۶- منابع

پیری قشلاقی، ش.، صادقی ماهونک، ع. ر.، قربانی، م. و اعلمی، م. ۱۳۹۴. تولید پپتیدهای زیست فعال با فعالیت آنتی اکسیدانی از کنسانتره پروتئین آب پنیر. نشریه پژوهش و نوآوری در علوم و صنایع غذایی. 3 (4): 281-282.

مقدم زادگان، س.، امتیاز جو، م.، صادقی، م.، ربانی، م. ۱۳۹۹. بررسی اثرات ضد التهابی پپتید زیست فعال اسپیرولینا پلاتنسیس توسط آنزیم سیستین پروتئاز حیوانی موش های Balb/c.

Shahidi, F., Zhong, Y. Bioactive peptides. J. AOAC Int. 2008, 91, 914-931
 Franek, F.; Hohenwarter, O.; Katinger, H. Plant protein hydrolysates: Preparation of defined peptide fractions promoting growth and production in animal cells cultures. Biotechnol. Prog. 2000, 16, 688-692.

Taha, S. F., Mohamed, S. S., Wagdy M. S., Mohamed, F. G. (2013). Antioxidant and antimicrobial activities of enzymatic hydrolysis products from sunflower protein isolate. *World ApplSci J.* 21, 651-658.

Korhonen, H. (2009). Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. *Journal of Functional Foods.* 1, 177-187.

Taha, S. F., Mohamed, S. S., Wagdy M. S., Mohamed, F. G. 2013. Antioxidant and antimicrobial activities of enzymatic hydrolysis products from sunflower protein isolate. *World Applied Sciences Journal.* 21, 651-658.

Zambrowicz, A., Timmer, M., Polanowski, A., Lubec, G., Trziszka, T. 2013. Manufacturing of peptides exhibiting biological activity. *Amino Acids*, 44: 315-320.

Chakrabarti, S., Jahandideh, F., Wu, J. 2014. Food-derived bioactive peptides on inflammation and oxidative stress. *BioMed Research International.* 2014, 1-11.

Varela, M. L. Mogildea, M. Moreno I and A. Lopes, *Acute Inflammation and Metabolism, Inflammation*, 2018, 41, 1115–1127.

Chen, L., Deng H., Cui H., J. Fang, Z. Zuo, J. Deng, Y. Li, X. Wang and L. Zhao, *Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs, Oncotarget*, 2017, 9, 7204–7218.

Roth, G. A., bate, D. A. Abate K. H, et al., Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *Lancet*, 2018, 392, 1736–1788.

Jeurink PV, Van Esch BC, Rijnierse A, et al. Mechanisms underlying immune effects of dietary oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:572–577.

Tavares, T. G., H. Spindola, G. Longato, M. E. Pintado, J. E. Carvalho, and F. X. Malcata. 2013. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of novel dietary protein hydrolysate produced from whey by proteases of *Cynara cardunculus*. *Int. Dairy J.* 32:156–162.

Danquah, MK. and Agyei, D. 2012. Pharmaceutical applications of bioactive peptides. *OA Biotechnology* 1: 5.

Haque, E., Chand, R., & Kapila, S. 2008. Biofunctional properties of bioactive peptides of milk origin. *Food Reviews International.* 25, 28-43.

Saji, N. Francis, N . Schwarz, L. Christopher L. Blanchard, and Abishek B. Santhakumar¹, 2020. Rice Bran Phenolic Extracts Modulate Insulin Secretion and Gene Expression Associated with β -Cell Function. *NLOM.* Jun 24;12(6):1889.

Cattaneo, F., sayago, j., alberto, M., cctana, I., ordon, R., Chamorro, V., pazos, A. 2014. Anti-inflammatory and antioxidant activities, functional properties and mutagenicity studies of protein and protein hydrolysate obtained from *Prosopis alba* seed flour. *Science Direct*, 391-399.

Chattertona, D. E. W., Nguyen, D. N., Bering, S. B., & Sangild, P. T. (2013). Review. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborn. *International Journal of Biochemistry Cell Biology*, 45, 1730–1747.

Saji, N. Francis, N. Schwarz, L. Christopher L. Blanchard, and Abishek B. Santhakumar¹, 2020. Rice Bran Phenolic Extracts Modulate Insulin Secretion and Gene Expression Associated with β -Cell Function. *NLOM*. Jun 24;12(6):1889.

Hangmoungjai, P., Pyle, D.L., and Nirinjan, K. 2001. Enzymatic Process for Extracting Oil and Protein from Rice Bran. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 78: 817-821.

Singh, B., P., Vij, S., Hati, S. 2014. Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. *Peptides*. 54: 171-179.

Chakrabarti, S., & Wu, J. 2015. Milk-derived tripeptides IPP (Ile-ProPro) and VPP (Val-Pro- Pro) promote adipocyte differentiation and inhibit inflammation in 3T3-F442A cells. *PLoS One*, 10(2), e0117492.

Nakamura, T., Hirota, T., Mizushima, K., Ohki, K., Naito, Y., Yamamoto, N., & Yoshikawa, T. 2013. Milk-derived peptides, Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro, attenuate atherosclerosis development in apolipoproteinE-deficient mice: A preliminary study. *Journal of Medicinal Food*, 16, 396–403 .

Jiehui, Z., Liuliu, M., Haihong, X., Yang, G., Yingkai, J., Lun, Z., Xi An Li, D., Dongsheng, Z., & Zhang, S. (2014). Immunomodulating effects of casein-derived peptides QEPVL and QEPV on lymphocytes in vitro and in vivo. *Food and Function*, 5, 2061–2069.

Cheng, M. L., Wang, H. C., Hsu, K. C., & Hwang, J. S. 2015. Anti-inflammatory peptides from enzymatic hydrolysates of tuna cooking juice. *Food and Agricultural Immunology*, 26, 770–781 .

Majumder, K., Chakrabarti, S., Morton, J. S., Panahi, S., Kaufman, S., Davidge, S. T., & Wu, J. (2013). Egg-derived tri-peptide IRW exerts antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats. *PLoS ONE*, 8, e82829.

Dia, V. P., Wang, W., Oh, V. L., Lumen, B. O D., & Gonzalez de Mejia, E. 2009. Isolation, purification and characterisation of lunasin from defatted soybean flour and in vitro evaluation of its anti-inflammatory activity. *Food Chemistry*, 114, 108–115.

Ahn, C. B., Je, J. Y., & Cho, Y. S. 2012. Antioxidant and antiinflammatory peptide fraction from salmon byproduct protein hydrolysates by peptic hydrolysis. *Food Research International*, 49, 92–98 .

Roberts, P. R., Burney, J. D., Black, K. W., & Zaloga, G. P. 1999. Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract. *Digestion*, 60, 332–337.

Pilorgé, E. 2020. Sunflower in the global vegetable oil system: situation, specificities and perspectives, *OCL: Oilseeds Fats, Crops Lipids*, 27, 34.

Sánchez-Muniz F. J. , and Cuesta, C. *SUNFLOWER OIL*, *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 2003, pp. 5672–5680.

M. C. Tulbek, R. S. H. Lam, Y. C. Wang, P. Asavajaru and A. Lam, *Pea: A Sustainable Vegetable Protein Crop, Sustainable Protein Sources*, 2017, 145–164.

Kovacs-Nolan, J., Zhang, H., Ibuki, M., Nakamori, T., Yoshiura, K., Turner, P. V., Matsui, T., & Mine, Y. 2012. The PepT1-transportable soy tripeptide VPY reduces intestinal inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects*, 1820, 1753–1763.

Bacchi, S. Palumbo, P. Sponta A. and Coppolino, M, F. 2012. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review, *Anti-Inflammatory Anti- Allergy Agents Med. Chem.*, 11, 52–64.

Sostres, C. Gargallo C. J., Arroyo M. T. and Lanas, A. 2010. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract, *Best Pract. Res., Clin. Gastroenterol.*, 24, 121–132.

Weissman S., Sinh P., Mehta T. I., Thaker R. K. Derman, A., Heiberger C., Qureshi, N. Amrutiya V, Weissman, S. Sinh, P. Mehta, T. I. Thaker, R. K., Derman, A. Heiberger, C. Qureshi, N. Amrutiya V., Atoot, A. Dave M. and Tabibian J. H., 2020. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation, *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 11, 104–113.

Zhang, Q. X., H. Wu, Y. F. Ling, and R. R. Lu. 2013. Isolation and identification of antioxidant peptides derived from whey protein enzymatic hydrolysate by consecutive chromatography and QTOF MS. *J. Dairy Res.* 80:367–373.

Nan, Y. H., Park, K. H., Park, Y., Jeon, Y. J., Kim, Y., Park, I. S., Shin, S. Y. 2009. Investigating the effects of positive charge and hydrophobicity on the cell selectivity, mechanism of action and anti-inflammatory activity of a Trp-rich antimicrobial peptide indolicidin.

Jeurink PV, Van Esch BC, Rijnierse A, et al. Mechanisms underlying immune effects of dietary oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:572–577.

Abstract

Bioactive peptides are inactive in the primary protein and are produced by digestive enzyme hydrolysis, food processing, proteolytic hydrolysis by commercial enzymes or proteolytic microorganisms during the fermentation process. The primary protein sequence is produced. Bioactive peptides have a high potential to prevent side effects of inflammation. The mechanism of inflammation is a necessary process against infections, but if this response is beyond control, it leads to the destruction of tissues and leads to chronic diseases such as cardiovascular syndrome, cancer, digestive disorders, etc. Recently, many efforts have been made to develop alternative anti-inflammatory therapies, several of which refer to the use of peptides. In this regard, the use of natural compounds with anti-inflammatory properties, such as bioactive peptides, has attracted the attention of many researchers. Based on epidemiological and clinical studies, 15 to 20 percent of malignant diseases worldwide are caused by chronic inflammation, and this is a common threat in developed and developing countries and causes death. It happens in these societies. In this review article, the effect of anti-inflammatory activity of bioactive peptides in natural food sources and its health-giving effect is discussed.