اهمیت کاربردی کلاژن استخراج شده از منابع دریایی، روش‌های استخراج و فعالیت زیستی پپتیدهای آن

علیرضا ربیع‌پور، اسحق زکی‌پور رحیم‌آبادی*
گروه شیلات، دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه گیلان، صومعه‌سرا، گیلان، ایران

تاریخ دریافت:فروردین ۱۴۰۲ تاریخ پذیرش:اردیبهشت ۱۴۰۲

چکیده

امروزه با پیشرفت علم و گسترش بیماری‌های گوناگون، بشر در جست وجوی یک منبع طبیعی عظیم از ترکیبات زیست-فعال غذایی- دارویی و پزشکی است. محیط دریا منبع بسیار غنی از جانوران و گیاهان حاوی ترکیبات زیست‌فعال با کاربردهای منحصر به فرد در زمینه‌های مختلف می‌باشد. به علاوه هر ساله هنگام عمل‌آوری آبزیان در محصولات مختلف شیلاتی، مقادیر زیادی زائدات تولید می‌شود که در بسیاری از موارد دور ریخته شده و زمینه‌ای برای ایجاد مشکلات محیط زیستی فراهم می‌کنند. این زائدات می‌توانند منبع بسیار مناسبی جهت استخراج ترکیبات زیست‌فعال مانند پروتئین بافت پیوندی کلاژن باشند. هدف از این تحقیق، بررسی اهمیت کلاژن دریایی به عنوان یکی از ترکیبات زیست‌فعال استخراجی از زائدات آبزیان و بیان کاربردهای مختلف آن در زمینه‌های گوناگون و جلوگیری از آلودگی‌های زیست‌محیطی می‌باشد. نتایج این تحقیق نشان داد که کلاژن حاصل از منابع دریایی در زمینه‌های غذایی، زیست‌پزشکی، آرایشی و در دیگر صنایع گوناگون کاربرد گسترده‌ای دارد. روش‌های زیادی جهت استخراج کلاژن وجود دارد؛ اما امروزه هدف بر استفاده از روش‌های نوین، سبز و دوست‌دار محیط زیست می‌باشد که با مصرف کم‌تر حلال، هزینه کم، سمیت کم‌تر، تولید آسان، افزایش بازده و حداقل زائدات همراه می‌باشند که مزایای بیش‌تر و با کارایی بهتری در مقایسه با روش‌های متداول و سنتی استخراج دارند. هم‌چنین پپتیدهای کلاژن (پپتیدهای فعال بیولوژیکی) که توسط هیدرولیز کلاژن تولید می‌شوند، دارای خواص‌های بیولوژیکی مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدپیری، ضدتومور، ضدانعقادی، ضدالتهاب، ضدیخ، ضدمیکروبی، ضددیابت، ترمیم زخم و غیره هستند.

کلمات کلیدی: استخراج، ترکیبات زیست‌فعال، فرآوری، کلاژن، منابع دریایی

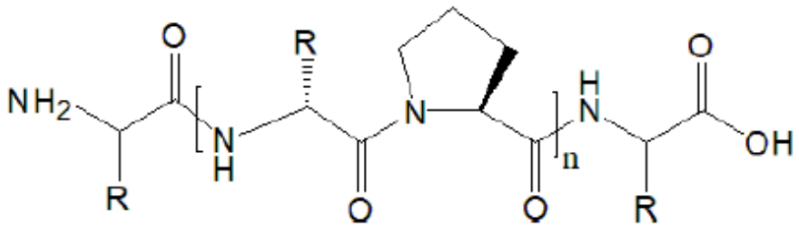
* نویسنده مسئول:e_zakipour@yahoo.com

مقدمه

در صنعت عمل‌آوری آبزیان، سالانه مقدار زیادی زائدات بسته به نوع ماهی و مراحل فرآوری تولید می‌شود که با فرآوری غذاهای دریایی تنها ۲۰ تا ۵۰ درصد از آن‌ها به عنوان بخش خوراکی بازیابی می‌شود و حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد آن به صورت مواد دورریز و غیرخوارکی است (Kumar Pal and Suresh, 2016). عمده‌ترین مواد جانبی و زائدات صنایع عمل‌آوری آبزیان شامل امعاء و احشاء، پوست، باله، فلس، ستون مهره و استخوان‌های تنه و کیسه صفرا و غیره می‌باشند که سرشار از اسیدهای چرب غیراشباع و پروتئین بوده و به شدت فسادپذیر می‌باشند (Bhaskar *et al.*, 2008; Mutalipassi *et al.*, 2021; Rabiepour *et al.*, 2022). اگر این ترکیبات بیولوژیک (زائدات فرآوری آبزیان) به نحو درست مورد استفاده قرار بگیرند، از یک سو باعث کاهش آلودگی زیست‌محیطی ناشی از دور ریخت زائدات شده و از طرف دیگر به لحاظ داشتن پروتئین‌های با ارزش قابل بازیافت می‌باشند (Bhaskar *et al.*, 2008). در واقع در دسترس بودن زیاد محصولات جانبی صنعت فرآوری ماهی، عامل کلیدی تحقیق به سمت تبدیل این محصولات جانبی کم‌هزینه به محصولات با ارزش افزوده بالا از جمله پروتئین کلاژن می‌باشد (Salvatore *et al.*, 2020). علاوه بر این پیشرفت‌های بیوتکنولوژی در کشورهای اروپایی بازاری باز برای کلاژن دریایی و محصولات آن ایجاد کرده است. با این حال، با وجود در دسترس بودن و فراوانی منابع ژنتیکی دریایی در منطقه آسیا، این منابع تا حد زیادی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند (Jayathilake *et al.*, 2022). با توجه به موارد گفته شده، در این مطالعه به بررسی اهمیت و کاربرد کلاژن استخراج شده از منابع دریایی در زمینه‌های گوناگون، روش‌های استخراج و بررسی فعالیت زیستی پپتیدهای کلاژنی حاصله از منابع دریایی پرداخته شده است.

کلاژن

کلاژن یک پروتئین حیاتی در بدن موجود زنده و به عنوان جزئی از پروتئین ساختاری فیبری در ماتریکس خارج سلولی، بافت همبند و بلوک ساختمانی استخوان‌ها، تاندون‌ها، پوست، مو، ناخن‌ها، غضروف و مفاصل است که تقریباً ۳۰ درصد از کل پروتئین‌ها را در جانوران تشکیل می‌دهد (Jafari *et al.*, 2020; Rezvani Ghomi *et al.*, 2021). این پروتئین از سه زنجیره پلی‌پپتیدی مارپیچ با اندازه مشابه تشکیل شده است. هر زنجیره حدودا شامل هزاران اسید آمینه است. کلاژن بافت‌های مختلف در نوع ترکیبات زنجیره، ترکیبات اسید آمینه و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوت هستند (Epstein and Munderloh, 1975). تروپوکلاژن واحد ساختاری پایه کلاژن است که دارای سه زنجیره پلی‌پپتید می‌باشد (Glaser, 2004) که از سه رشته یا فیبر پلی‌پپتیدی با اندازه مساوی که در هر رشته حدود ۱۰۰۰ اسیدآمینه به کار می‌رود، تشکیل شده است (Murray *et al.*, 2003). شکل ۱ ساختار شیمیایی کلاژن را نشان می‌دهد.



شکل ۱: ساختار شیمیایی کلاژن (Lu *et al.*, 2022)

انواع متعدد کلاژن، شامل ۳۵ درصد گلایسین، ۱۱ درصد آلانین، ۲۱ درصد پرولین و هیدروکسی‌پرولین هستند که در واقع اسیدهای تشکیل‌دهنده کلاژن می‌باشند (Nelson *et al.*, 2008). تا سال ۲۰۱۵، ۲۹ نوع کلاژن گزارش شده است (Kozlowska *et al*., 2015). ۵ نوع رایج کلاژن، نوع ۱ تا ۵ (I-V) هستند (Rodríguez *et al.*, 2018). در میان همه این انواع، کلاژن نوع اول عمدتاً به‌عنوان ماده زیست‌پزشکی برای پانسمان زخم، ساختار مهندسی بافت و لوازم آرایشی به دلیل توانایی کم-تر آنتی‌ژنی و چسبندگی سلولی بیش‌تر استفاده می‌شود (Felician *et al.*, 2018). جدول ۱ برخی از عملکردهای این پنج نوع کلاژن را ارائه می‌دهد.

جدول ۱: عملکرد ۵ نوع رایج کلاژن (Wang *et al.*, 2020)

کلاژن	کاربرد	بافت یا اندام	ترکیب مولکولی*
کلاژن نوع ۱ (I)	بخش ارگانیک استخوان، غشاهایی برای بازسازی بافت هدایت شده	پوست، استخوان، دندان، تاندون، رباط، رباط عروقی (آوندی)	$[a1\ (I)]_2\ a2(I)$
کلاژن نوع ۲ (II)	ترکیب اصلی غضروف، ترمیم غضروف و درمان آرتریت	غضروف	$[a1\ (II)]_3$
کلاژن نوع ۳ (III)	ترکیب اصلی فیبرهای شبکه-ای، هموستات‌ها و درزگیرهای بافتی	ماهیچه‌ها، رگ‌های خونی	$[a1\ (III)]_3$
کلاژن نوع ۴ (IV)	جزء اصلی غشای پایه، تقویت-کننده پیوند کشت سلولی و شاخص نفروپاتی دیابتی	لایه اساسی (آغازی)، لایه ترشح شده اپیتلیوم غشای پایه	$[a1(\ IV)]_2a2(\ IV)$ $[a3(\ IV)]_2a4(\ IV)$ $[a5(\ IV)]_2a6(\ IV)$
کلاژن نوع ۵ (V)	مواد اولیه برای مواد زیستی در درمان قرنیه	مو، سطوح سلولی	a1(V), a2(V), a3(V)

* a1(I)، a2(I)، a1(II)، a1(III)، a2(IV)، a1(IV)، a3(IV)، a4(IV)، a5(IV) ، a6(IV)، a1(V)، a2(V) و a3(V) پروتئین‌هایی هستند که به ترتیب توسط COL1A1، COL1A2، COL2A1، COL3A1،COL4A1، COL4A2، COL4A3، COL4A4،COL4A5، COL4A6، COL5A1، COL5A3، COL5A2 کدگذاری می‌شوند.

کلاژن به دست آمده از پستانداران (گاو و خوک) به دلیل بیماری‌هایی مانند آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی [1] (BSE) و سایر محدودیت‌های مذهبی محدود شده است. از این رو، کلاژن حاصل از منابع دریایی به دلیل خصوصیاتی چون استخراج آسان، محتوای کلاژن بالا، خاصیت جذب عالی، وزن مولکولی پایین، زیست‌سازگاری، خطر کم برای انتقال بیماری از حیوان به انسان، آلودگی و نگرانی‌های اخلاقی و مذهبی کم‌تر، هزینه تولید پایین، سموم و آلاینده‌های بیولوژیکی کم‌تر و پاسخ التهابی کم، به عنوان یک منبع ایده‌آل توجه جامعه تحقیقاتی را به خود جلب کرده است (Addad *et al.*, 2011; Felician *et al.*, 2018; Furtado *et al.*, 2022). منابع دریایی

1- Bovine spongiform encephalopathy

حاوی کلاژن شامل مهره‌داران و بی‌مهرگان دریایی مانند انواع ماهیان آمور، گربه ماهی، شقایق دریایی، خیار دریایی، عروس دریایی، ستاره دریایی، هشت‌پا، خارپشت دریایی، میگو، ماهی مرکب و غیره هستند (Rahman and Silva, 2022).

کاربردهای کلاژن

کلاژن حاصل از منابع دریایی به‌عنوان یک ماده زیستی با ارزش افزوده، به دلیل خواص فیزیکوشیمیایی، زیست-تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و زیست‌فعالی، استحکام مکانیکی بالا، آنتی‌ژنی پایین، توانایی ذاتی اتصال عرضی و ویژگی‌های مکانیکی و جذب زیاد آب، کاربردهای متعددی در صنایع گوناگون پیدا کرده است (Coelho *et al.*, 2017; Subhan *et al.*, 2021).

۱–کاربردهای غذایی

کلاژن، به ویژه شکل دناتوره شده آن، در بخش مواد غذایی به عنوان یک افزودنی، و در توسعه مواد مغذی به عنوان یک ترکیب فعال کاربرد گسترده‌ای پیدا کرده است (Silva *et al.*, 2014; Hashim *et al.*, 2015). علاوه بر این به عنوان مواد غذایی کاربردی، در مکمل‌های غذایی و در نوشیدنی‌ها و شیرینی‌ها استفاده شده است. تولید کلاژن در بدن با افزایش سن و رژیم غذایی ناسالم کاهش می‌یابد. از این رو، کلاژن به انواع غذاها اضافه شده است (Hashim *et al.*, 2015). ثابت شده است که ژلاتین (شکل هیدرولیز شده‌ی جزئی کلاژن) با کاهش کالری در مادهٔ غذایی به منظور افزایش سطح پروتئین به خصوص در غذاهای ورزشکاران و بدن‌سازان استفاده می‌گردد (جلیلی و حسینی‌شکرابی، ۱۳۹۴). هم‌چنین در سال‌های اخیر، فیلم‌ها و پوشش‌های بر پایه‌ی کلاژن نقش مهمی در توسعه مواد بسته‌بندی پایدار برای محافظت، نگهداری و افزایش عمر مفید مواد غذایی مختلف ایفا کرده‌اند (Pell´a *et al.*, 2020). فیلم یا پوشش، به عنوان یک لایه مانع در برابر مهاجرت اکسیژن، رطوبت و املاح عمل می‌کند و یکپارچگی ساختاری و نفوذپذیری بخار را برای محصول غذایی فراهم می‌کند (Bourtoom, 2008). هم‌چنین با حفظ خواص حسی از اکسیداسیون چربی، تغییر رنگ و رشد میکروبی جلوگیری می‌کند (Liu *et al.*, 2020).

Wang و همکاران (۲۰۲۱)، اظهار داشتند که ترکیب ژلاتین/ کیتوزان می‌تواند در تولید فیلم‌های خوراکی با خواص فیزیکی عالی استفاده شود. هم‌چنین Jridi و همکاران (۲۰۱۴) اثبات کردند که افزودن هیدرولیز ژلاتین (کلاژن هیدرولیز شده به صورت جزئی) پوست *Sepia officinalis* با آنزیم آلکالاز به سوسیس گوشت بوقلمون (۰/۵ میلی‌گرم در گرم)، اکسیداسیون چربی را تا ۱۰ روز در مقایسه با ویتامین C به تأخیر می‌اندازد. در تحقیق دیگری که توسط Zhao و همکاران (۲۰۲۲)، بر روی تاثیر استفاده از انواع کلاژن بر خواص ژل سوریمی انجام شد، مشخص شد که ژل‌های سوریمی حاوی کلاژن نوع I ساختارهای فشرده‌تری با منافذ کوچک‌تر توزیع شده یکنواخت نسبت به ژل‌های حاوی کلاژن نوع II نشان می‌دهند، در نتیجه محصولات نهایی ظرفیت نگهداری آب بالاتر و پروفایل‌های بافتی بهتری را ارائه می‌دهند. علاوه بر این در تحقیق متولی و همکاران (۱۳۹۸)، خواص عملکردی ماست فراسودمند با استفاده از کلاژن پوست ماهی سنگسر (*Pomadasys kaakan*) مورد بررسی قرار گرفت؛ ماست محتوی ۰/۵ کلاژن+ ۰/۵ میکروکپسول به عنوان تیمار برتر و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالا معرفی شد.

۲–کاربردهای زیست‌پزشکی

کلاژن کاربردهای متعددی از جمله بهبود زخم و مقابله با سوختگی‌ها از طریق پانسمان مبتنی بر کلاژن (Chen *et al.*, 2019; Lim *et al.*, 2019)، تقویت بافت‌های نرم و جایگزینی استخوان از طریق رویکرد مهندسی بافت، جایگزینی پوست و درم مصنوعی پوست (Cao *et al.*, 2016; Ullah *et al.*, 2018)، در ترمیم و بازسازی بافت-های عصبی سیستم عصبی محیطی و مرکزی آسیب دیده (Liu *et al.*, 2012)، به عنوان حامل دارویی و هم‌چنین در درمان دردهای ناشی از آرتروز، در درمان فشار خون بالا، مهار بیماری‌های آنژیوژنیک (Rehn *et al.*, 2001;

Senaratne *et al.*, 2006) و درمان اورولوژی، پروکتولوژی، چشم (به عنوان لنزهای چشمی)، گوش و حلق و بینی، جراحی مغز و اعصاب، دندانپزشکی، قلب و عروق (Shekhter *et al.*, 2019) دارد. علاوه بر این‌ها، فیبرهای کلاژن شناسایی شده در مرجان‌های نرم Sarcophyton و ترکیب آن‌ها با آلژینات برای تولید هیدروژل‌های بیوکامپوزیت برای کاربردهای زیست پزشکی بررسی شده است (Benayahu *et al.*, 2018). یک مطالعه ثابت کرد که داربست‌های کلاژنی به دست آمده از عروس دریایی، استخوان‌سازی جدیدتر و افزایش جذب ماکروفاژها در مقایسه با گروه‌های کنترل را افزایش می-دهند (Flaig *et al.*, 2020). Elango و همکاران (۲۰۱۹) دریافتند که سلول‌های بنیادی مغز استخوان تحت درمان با کلاژن و سلول‌های استئوبلاستی بالغ افزایش تکثیر وابسته به دوز را در مقایسه با گروه شاهد نشان می‌دهند. نتایج تحقیقی، در بررسی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو یا OA (استئوآرتریت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مفصلی است که در اثر تجزیه غضروف مفصل و استخوان زیرین ایجاد می‌شود و یکی از علل مهم ناتوانی است) نشان داد که تیمار کلاژن نوع II همراه با استامینوفن بر تنها درمان با استامینوفن برتری داشت (Bakilan *et al.*, 2016).

هم‌چنین شواهد نشان داده است که استفاده از داروهای مهارکننده‌های پمپ پروتون (مهارکننده‌های پمپ پروتون[۲] دسته‌ای از داروهای اختلال رفلاکس معده- مری[۳] هستند که می‌توانند برای کاهش اسید معده و تسکین علائم GERD استفاده شوند) با عفونت کووید- ۱۹[۴] مرتبط هستند (Lee *et al.*, 2021). افرادی که دو بار در روز PPI مصرف می‌کنند، در مقایسه با افرادی که از PPI با دوز پایین‌تر تا یک بار در روز استفاده می‌کنند، در معرض خطر بیش‌تری برای ابتلا به کووید-۱۹ هستند. در این میان، مکمل‌های کلاژن می‌توانند انتخاب بسیار خوبی برای استفاده در بیماران COVID-19 مبتلا به GERD

2- Proton-pump inhibitors (PPI)
3- Gastroesophageal reflux disease (GERD)
4- COVID-19

باشند (Zhu *et al.*, 2020). علاوه بر این تحقیقات نشان داده است که درمان بیماری تحلیل یا عقبنشینی لثه[۵] (GR)، پیوند بافت همبند (CTG)[۶] به همراه فلپ پیشرفته تاجی (CAF)[۷] است و ماتریکس کلاژن می‌تواند جایگزین احتمالی برای پیوند بافت همبند باشد (Naomi *et al.*, 2020). Schuh و همکاران (۲۰۲۱)، در یک پژوهش، به اثر کلاژن گلیکوزیله را بر روی نانوچسبندگی استرپتوکوک دهان (نوعی عفونت دهان) برای کمک به ایجاد یک درمان پیشگیرانه و درمانی جدید در برابر پوسیدگی دندان اشاره کردند. در مطالعه دیگری، میزان عوارض بعد از عمل کشیدن دندان با هدف استفاده از اسفنج کلاژن نوع I قابل جذب ارزیابی شد. نتیجه نشان داد که اسفنج کلاژن نوع I می‌تواند به تسکین درد، کاهش دفعات محدودیت باز شدن دهان در محل حفره کمک کند (Tsai *et al.*, 2019). در یک پژوهش، تأثیر تمرینات محدودکننده جریان خون (BFR)[۸] بعد از ورزش بر توده عضلانی و عملکرد مردان مسن در معرض خطر سارکوپنی[۹] (تحلیل عضلانی مرتبط افزایش سن) با مکمل‌های هیدرولیز کلاژن بررسی شد. نتایج حاکی از این بود که افزودن هیدرولیز کلاژن می‌تواند روند مثبتی را در افزایش توده عضلانی و قدرت افراد باعث گردد (Centner *et al.*, 2019).

۳- کاربردهای آرایشی

پوست بزرگ‌ترین عضو بدن انسان و بزرگ‌ترین اندام محافظی است که می‌تواند به طور مکرر زخمی شود و توسط میکروارگانیسم‌ها مورد حمله قرار گیرد. امروزه محافظت و حمایت از پوست از طریق منابع طبیعی در نظر گرفته شده است (Tayel *et al.*, 2021). کلاژن استخراج

5- Gingival recession (GR)
6- Connective tissue graft (CTG)
7- Coronal advanced flap (CAF)
8- Blood flow restrictor (BFR)
9- Sarcopenia

شده از منابع دریایی از جمله ماهی به دلیل دارا بودن خواص مرطوب‌کنندگی، نرم‌کنندگی، درخشان‌کننده، مزایای ضدپیری و کاربردهای بالقوهای را به عنوان یک ماده غذایی مراقبت از پوست در لوازم آرایشی ارائه می-دهند (Li *et al.*, 2020). چندین مطالعه نشان داده‌اند که کلاژن را می‌توان با پلیمرهای مصنوعی و طبیعی مختلف ترکیب کرد تا محدوده کاربرد آن را به عنوان یک ماده زیستی در کرم‌های آرایشی، ماسک‌های زیبایی، هیدروژل‌ها، پرکننده‌های پوستی، پوست مصنوعی و بازسازی بافت افزایش دهد (Sionkowska, 2021). نتایج پژوهش Gaspar-Pintiliescu و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که کلاژن دناتوره شده (ژلاتین) به دست آمده با روش‌های استخراج اسیدی و آنزیمی از حلزون دریایی (*Rapana venosa*) کاربرد بالقوهای در محصولات دارویی- آرایشی و مراقبت از پوست دارد. Asserin و همکاران (۲۰۱۵)، اثربخشی مکمل پپتید کلاژن خوراکی بر هیدراتاسیون پوست را در یک مطالعه بالینی بررسی کردند. پس از چند هفته مصرف، مکمل پپتید کلاژن خوراکی به طور قابل توجهی آب‌رسانی پوست را افزایش داد و مشخص شد که این مکمل به طور قابل توجهی پیری پوست را بهبود می‌بخشد. علاوه براین، Evans و همکاران (۲۰۲۱)، یک کارآزمایی بالینی تصادفی را به منظور تأثیر کلاژن ماهی آب شیرین بر پوست چروکیده و کشسانی زنان ۴۵ تا ۶۰ ساله انجام دادند. پس از سه ماه مصرف مکمل کلاژن، کاهش قابل توجهی در چین و چروک شرکت‌کنندگان مشاهده شد. هم‌چنین در یک پژوهش، اثرات تقویتی عصاره خردل دریایی، پپتید کلاژن ستاره دریایی و مخلوطی از این دو بر فعالیت (فعالیت ضدالتهابی، فعالیت سفیدکنندگی و فعالیت کشسانی) پوست برای بررسی امکان استفاده به عنوان افزودنی‌های آرایشی در یک تحقیق مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که استفاده از مخلوطی از عصاره خردل دریایی و پپتید کلاژن ستاره دریایی ممکن است اثر هم‌افزایی بیش-تری نسبت به استفاده از یک عصاره داشته باشد (Kim *et al.*, 2019).

۴-سایر کاربردهای کلاژن

در میان کاربردهای دیگر، کلاژن استخراج شده از پوست حیوانات در خوراک دام (Kumawat *et al.*, 2018)، کود (Gaidau *et al.*, 2021) و تولید نخ (Matinong *et al.*, 2022)، تصفیه نوشابه‌های الکلی (Grossman and Bergman, 1992) و غیره کاربرد دارد. کلاژن پوست ماهی، ژلاتین و پروتئین ابریشم مانند مشتق شده از شقایق دریایی (آنروئین) در ترکیب با سایر مواد زیستی برای توسعه جوهرهای قابل چاپ طبیعی و زیست‌سازگار برای ساخت داربست‌های سه بعدی با خواص مکانیکی و زیست‌تخریب‌پذیری مناسب استفاده می‌شوند (Zhang *et al.*, 2019). هم‌چنین ترکیب کلاژن با سایر پلیمرهای طبیعی از جمله کیتوزان به دلیل پتانسیل زیاد آن در کاربردهای مهندسی بافت تا حد زیادی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Shah *et al.*, 2019). در یک بررسی مشخص شد که فیلم‌های هیدروژل تهیه شده از مخلوط سه بیوپلیمر زیستی کلاژن، کیتوزان و هیالورونیک‌اسید با اتصال عرضی توسط نشاسته دی‌آلدئید، می‌توانند برای تهیه چسب‌های زیستی در کاربردهای پزشکی و آرایشی مورد استفاده قرار گیرند (Sionkowska *et al.*, 2020). علاوه بر این ثابت شد که کلاژن استخراج شده از عروس دریایی ممکن است به جزء اصلی زیستی کاغذ تبدیل شود و در بازیافت کاغذ مشتق شده از چوب گنجانده شود (Merquiol *et al.*, 2019). جدول ۲ کلاژن استحصالی از منابع دریایی و کاربرد آن در زمینه‌های گوناگون را نشان دهد.

جدول ۲: کلاژن استحصالی از منابع دریایی و کاربرد آن در زمینه‌های مختلف (Espinales *et al.*, 2023)

گونه‌های دریایی	اندام یا بافت	زمینه کاربردی	عملکرد	نتایج	منابع
آزاد ماهی (*Salmo Salar*)	پوست	دارویی	درمان آترواسکلروز	فعالیت ضدالتهابی و ضدترومبوز	Liu *et al.*, 2022
Acaudina molpadioides	-	دارویی	جلوگیری از آسیب کلیوی	مهار استرس اکسیداتیو و فعالیت ضدالتهابی	Zhao *et al.*, 2022
ستاره دریایی (*Asterias pectinifera*)	-	آرایشی	ضدپیری- آرایشی	وزن مولکولی کم‌تر و حلالیت بهتر در آب و در نتیجه بهبود زخم	Han *et al.*, 2021
خیار دریایی (*Holothuria cinerascens*)	پوست	آرایشی	مرطوب‌کننده	بازده استخراج بالای کلاژن و وزن مولکولی کم	Li *et al.*, 2020
تیلاپیا (*Oreochromis* sp)	فلس	غذایی	آنتی‌اکسیدان	مهار اکسیداسیون لیپیدی	Tang *et al.*, 2022

روش‌های استخراج کلاژن و تاثیر آن بر راندمان کلاژن استخراجی

۱–روش‌های متداول استخراج کلاژن

۱- ۱- روش استخراج کلاژن محلول در اسید (ASC)[10]، یکی از روش‌های متداول استخراج کلاژن است. واکنش اسید-کلاژن پیوندهای متقاطع را در مارپیچ کلاژن شکسته و کیفیت کلاژن استخراج شده را افزایش می‌دهد. اخیراً Kuwahara (۲۰۲۱)، گزارش داد که استفاده از حباب‌های فوق ریز دی‌اکسید کربن در محلول اسیداستیک ملایم ۰/۱ مولار به مدت ۵ ساعت می‌تواند به عنوان مؤثرترین روش برای استخراج کلاژن از فلس‌های ماهی تیلاپیا با بازده ۱/۵۸ درصد در نظر گرفته شود. علاوه بر این، Truong و همکاران (۲۰۲۱)، نشان دادند که بازده پوست ماهی بازیابی شده از سر *Channa striata* ۱۳/۶ درصد و فلس ۱۲/۰۹ درصد از طریق تکنیک استخراج ASC بود .

۱-۲- استخراج کلاژن محلول با آنزیم پپسین (PSC)[11]، یکی دیگر از روش‌های استخراج کلاژن است که در آن پپسین به فرآیند استخراج اضافه می‌شود (Ahmed *et al.*, 2019). نتایج پژوهش فرعلیزاده و همکاران (۱۴۰۱) نشان داد که روش استخراج آنزیمی می‌تواند بازده تولید و محتوای پروتئین بالا را از کلاژن پوست ماهی کپور نقره‌ای با خصوصیات دمایی بهتر را بدون تاثیر آنزیم بر ساختارش ارائه دهد. با این حال تغییر در بازده کلاژن استخراج شده را می‌توان به تفاوت در گونه‌های ماهی، مواد خام، پیش-تصفیه و روش استخراج نسبت داد (Song *et al.*, 2021). شکل ۲ خلاصه‌ای از مراحل روش‌های استخراج اسیدی و آنزیمی را نشان می‌دهد.

۱-۳- روش استخراج کلاژن محلول در نمک(SSC)[12] یکی دیگر از روش‌های متداول استخراج کلاژن است. در این روش از محلول‌های کلرید سدیم (NaCl) جهت استخراج استفاده می‌گردد. با این حال، این روش به دلیل حلالیت کم‌تر آن در نمک، برای استخراج کلاژن استفاده

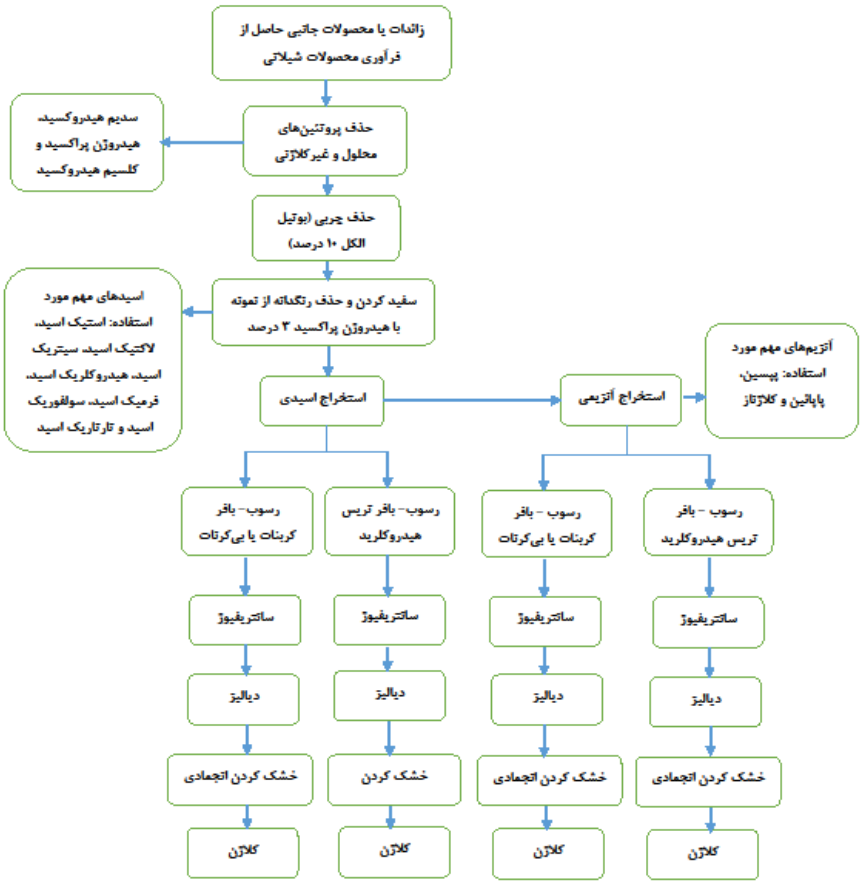
10- Acid-solubilised collagen

11- Pepsin-solubilised collagen (PSC)

12- Salt- soluble collagen (SSC)

محدودی داشته است. در تحقیقات مختلفی استخراج کلاژن محلول در نمک از غضروف و پوست ماهیان خاویاری آمور (*Acipenser schrenckii*) با استفاده از NaCl (۰/۴۵ مولار با نسبت ۱:۱۰۰۰ (w/v)) با بهم زدن مداوم به مدت ۲۴ ساعت گزارش شد(Liang *et al.*, 2014).

شکل ۲: مراحل استخراج کلاژن از زائدات حاصل از فرآوری محصولات شیلاتی با روش‌های استخراج اسیدی و آنزیمی (De Melo Oliveira *et al.*, 2021).



۲-روش‌های نوین استخراج کلاژن

۲-۱- روش استخراج اولتراسوند یا فراصوت (UAE)[۱۳] از طریق بهبود انتقال جرم با باز کردن فیبرهای کلاژن، تسهیل هیدرولیز اسید و یا آنزیمی و در نتیجه افزایش بازده استخراج، به عنوان روشی برای حفظ ساختار مارپیچ سه‌گانه کلاژن بیان می‌شود (Zou *et al.*, 2020). در یک تحقیق استخراج کلاژن به کمک اولتراسوند از پوست *Chitala ornata* توسط Petcharat و همکارانش (۲۰۲۱)، با استفاده از دامنه‌های مختلف (۲۰-۸۰ درصد) و مدت زمان (۱۰-۳۰ دقیقه) بررسی شد. نتایج حاکی از افزایش قابل توجه بازده کلاژن از ۲۷/۱۸ به ۵۷/۳۵ درصد بود.

13- Ultrasound assisted extraction (UAE)

۲-۲- فرآیند اکستروژن-هیدرو استخراج (EHE)[۱۴]، تکنیکی که قبلاً در صنایع غذایی برای تولید خوراک و مواد غذایی و هم‌چنین در استخراج کلاژن از محصولات جانبی تیلاپیا (*Oreochromis sp*) جهت ایجاد حداقل زائدات مواد به کار گرفته شده است (Huang *et al.*, 2016). به غیر از بهبود عملکرد و حداقل تولید زائدات، فرآیند EHE هم‌چنین مزایای دیگری مانند امکان تولید مداوم و عملیات ساده را فراهم می‌کند (Jafari *et al.*, 2020).

۲-۳- استخراج سیال فوق بحرانی (SFE)[۱۵] به عنوان یکی از محبوب‌ترین تکنیک‌های استخراج سبز دارای مزیت‌های متعددی مانند بهبود گزینش‌پذیری، راندمان بالاتر استخراج، قابلیت شکنش بهتر و اثرات زیست‌محیطی کم‌تر می‌باشد (Ibáñez and Castro-Puyana, 2016). اخیراً از SFE برای استخراج کلاژن از زائدات منابع دریایی به جای روش استخراج سنتی اسیدی استفاده شده است. به طور مثال بازده کلاژن استحصالی از پوست ماهی با استفاده از روش‌های استخراج AcOH SFE، اسید و پپسین به ترتیب ۱۳/۸، ۵/۷۲ و ۱۱/۱۴ درصد گزارش شد (Sousa *et al.*, 2020).

۲-۴- روش استخراج الکترودیالیز (دیالیز الکتریکی)[۱۶]، یک تکنیک ساده، قابل دوام، موثر، ارزان که جهت افزایش کارایی استخراج و سرعت فرآیند به کار گرفته می‌شود (Zhou *et al.*, 2017). در یک مطالعه از روش الکترودیالیز برای استخراج کلاژن پوست *Takifugu flavidus* استفاده گردید. اثبات شده است که استخراج الکترودیالیز نتایج اقتصادی و زیست‌محیطی بهتری نسبت به دیالیز سنتی دارد و باعث حفظ خواص فیزیکوشیمیایی و افزایش بازده کلاژن استحصالی می‌شود (Chen *et al.*, 2019).

۲-۵- استفاده از رسوب ایزوالکتریک[۱۷]، یک تکنیک رایج در جداسازی بیومولکول‌های پروتئینی است که می‌تواند در جداسازی فرآیند کلاژن از منابع دریایی معرفی شود، که قبلاً با موفقیت در استخراج کلاژن از ماهیان دریایی استفاده شده است (Lin *et al.*, 2019).

۲-۶- استخراج با حلال یوتکتیک عمیق (DES)[۱۸]، یک روش جدیدی برای استخراج ترکیبات زیست‌فعال می‌باشد. حلال‌های یوتکتیک عمیق به عنوان ترکیبات آلی دوست-دار محیط زیست، زیست‌تخریب‌پذیر، دارای هزینه کم و تولید آسان در آزمایشگاه می‌باشند (Cunha and Fernandes, 2018). در تحقیقی، استخراج کلاژن نوع I از پوست ماهی کاد اقیانوس اطلس (*Gadus morhua*) با استفاده از محلول‌های آبی حلال‌های مختلف یوتکتیک مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده بهبود عملکرد و کیفیت کلاژن استخراج شده بود (Bisht *et al.*, 2021).

۲-۷- استخراج به کمک مایکروویو (MAE)[۱۹]، به عنوان یک فناوری استخراج پیشرفته سبز، سریع، کارآمد، نسبت به روش‌های استخراج سنتی، راندمان گرمایش بهتر و مصرف انرژی کم‌تری را ایجاد می‌کند (Sharma and Zalpouri, 2022). در یک مطالعه پپتیدهای آنتی-اکسیدانی با هیدرولیز آنزیمی کلاژن به کمک مایکروویو از خیار دریایی (*Acaudina molpadioides*) تهیه و شناسایی شد. نتایج نشان داد که پپتیدهای شناسایی شده با استفاده از ترکیب روش‌های استخراج آنزیمی و ماکروویو کارایی بالاتری در مقایسه با یک روش استخراج هیدرولیز آنزیمی داشتند (Jin *et al.*, 2019).

۲-۸- استخراج آب زیربحرانی[۲۰] (SCW) یک روش استخراج سبز، پیشرفته و با صرفه اقتصادی با راندمان بالای استخراج است (Guthrie *et al.*, 2020) علاوه بر این، ترکیب آب زیربحرانی با سایر فناوری‌ها مانند مایکروویو، امواج فراصوت (اولتراسوند) می‌تواند کارایی فرآیند را افزایش داده و اقتصاد پایدار را ارتقا دهند (Costa *et al.*, 2023). در یک تحقیق خصوصیات کلاژن

14- Extrusion-Hydroextraction (EHE)
15- Supercritical fluid extraction (SFE)
16- Electrodialysis extraction
17- Isoelectric precipitation
18- Deep Eutectic Solvent (DES)
19- Microwave assisted extraction (MAE)
20- Subcritical-water (SCW)

حل شده با پپسین بازیابی شده از استخوان و پوست ماهی ماکرل (*Scomber japonicus*) با استفاده از هیدرولیز آب زیربحرانی مورد بررسی قرار گرفت. بازده کلاژن استحصالی از پوست (۸/۱۰ درصد) به طور قابل توجهی بیش‌تر از استخوان (۱/۷۵درصد) بود (Asaduzzaman *et al.*, 2020). جدول ۳ روش‌های استخراج و بازده کلاژن استحصالی از منابع دریایی را نشان می‌دهد.

جدول۳: روش‌های استخراج و بازده کلاژن استحصالی از منابع دریایی (De Melo Oliveira *et al.*, 2021; Rajabimashhadi *et al.*, 2023)

گونه‌ها	بافت یا اندام	روش استخراج	بازده (درصد)	منابع
کپور معمولی (*Cyprinus carpio*)	فلس	ASC (اسید کلریدریک، اسید فسفریک و اسید سولفوریک)	۱۳/۶	Chinh *et al.*, 2019
آمور استروژن (*Acipenser schrenckii*)	پوست کیسه شنا نوتوکورد	آنزیمی + اسیدی (پپسین + اسید کلریدریک)	۱۳/۴ ۱۶/۵ ۱/۷	Zhang *et al.*, 2019
تیلاپیا (*Oreochromis sp*)	فلس	EHE	۴۹/۴۲	Huang *et al.*, 2016
Piaractus brachypomus	پوست	ASC (اسید استیک) PSC (پپسین)	۴۵/۸ ۵۷/۸	Johny *et al.*, 2021
تون چشم درشت (*Thunnus obesus*)	پوست	PSC-IP (پپسین+ رسوب ایزوالکتریک)	۱۷/۱۷	Lin *et al.*, 2019
Probarbus Jullieni	پوست	UASC (اولتراسوند+ محلول در اسید)	۸۱/۵۳	Ali *et al.*, 2018

فعالیت‌های زیستی پپتیدها یا هیدرولیزهای کلاژن

۱– فعالیت آنتی‌اکسیدانی

در حال حاضر، به دلیل برخی از عوارض سلامتی، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی محدود شده است و پپتیدهایی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی به طور فزاینده‌ای از موجودات آبزی خوراکی مختلف به عنوان جایگزین‌های طبیعی برای آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی استخراج می‌شوند (Xiang *et al.*, 2022) فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی پپتیدهای زیستفعال استخراج شده از کلاژن‌ها و ژلاتین-های حاصل از موجودات دریایی عمدتا به علت وجود برخی از آمینواسیدهای آروماتیک و هیستیدین می‌باشد (Ngo *et al.*, 2012). جدول ۴ نشان‌دهنده‌ی فعالیت آنتی‌اکسیدانی پپتیدهای کلاژنی مشتق شده از منابع دریایی است. پپتیدهای کلاژن محلول در اسید به دست آمده از فلس‌های ماهیان *Pseudosciaena crocea* و *Chanos chanos* فعالیت‌های مهارکنندگی بالایی بر روی DPPH و ABTS نشان دادند و در سیستم پراکسیداسیون لیپیدی موثر هستند (Wang *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2018). هم‌چنین هیدرولیزها یا پپتیدهای کلاژن به دست آمده از عروس دریایی (*Rhopilema esculentum*) نیز فعالیت آنتی‌اکسیدانی در سیستم امولسیون اسید لینولئیک نشان دادند (Zhuang, *et al.*, 2009).

González-Serrano و همکاران (۲۰۲۲) در یک بررسی اثبات کردند که فراکسیون‌های پپتیدی زیست‌فعال به دست آمده با آنزیم آلکالاز از هیدرولیز کلاژن ماهی کپور معمولی (*Cyprinus carpio*)، منبع امیدوارکننده‌ای از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی برای کاربرد در محصولات غذایی و دارویی هستند. نتایج پژوهش Dong و Dai (۲۰۲۲) در بررسی خواص فیزیکوشیمیایی، ساختاری و آنتی‌اکسیدانی کلاژن‌های کیسه‌شنای چهار گونه ماهی کپور علفخوار، کپور سرگنده، هامور و monkfish با روش استخراج پپسین (PSC) نشان داد که چهار نوع کلاژن استخراج شده از نوع کلاژن I هستند و می‌توانند رادیکال‌های DPPH و ABTS را از بین ببرند. در یک پژوهش عصاره‌های کلاژن به دست آمده از پوست و آبشش تیلاپیا *Oreochromis sp* از نظر خاصیت آنتی-اکسیدانی مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت مشخص شد که کلاژن جدا شده از پوست نسبت به آبشش دارای خاصیت قدرت خنثی‌کنندگی رادیکال آزاد و قدرت کاهندگی آهن بیش‌تری بود (Medina-Medrano *et al.*, 2019). نتایج تحقیق موسوی ندوشن و عسگری مهرآبادی (۱۴۰۱)، مشخص کرد که کلاژن و کلاژن هیدرولیز و استخراج شده از پوست ماهی هامور *Epinephelus coioides* با پتانسیل تولید کف، خواص آنتی‌اکسیدانی مطلوب، و ویژگی‌های عملکردی مناسب می‌تواند به عنوان یک ترکیب زیست‌فعال و امولسیفایر در صنعت غذا و در تولید محصولات فراسودمند مورد استفاده قرار گیرد. در یک مطالعه تهیه، شناسایی و فعالیت آنتی-اکسیدانی پپتیدهای حاصله از هیدرولیز آنزیمی کلاژن به کمک روش استخراج مایکروویو از خیار دریایی *Acaudina molpadioides* مورد سنجش قرار گرفت. چهار پپتید با روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا شناسایی شدند که خاصیت مهار رادیکال DPPH به نمایش گذاشتند (Jin *et al.*, 2019).

جدول ۴: فعالیت آنتی‌اکسیدانی پپتیدهای کلاژنی مشتق شده از منابع دریایی (Li *et al.*, 2022)

گونه‌ها	بافت یا اندام	آنزیم هیدرولیز	توالی پپتیدی	DPPH (mg/mL)	ABTS (mg/mL)	Hydroxyl (mg/mL)	منابع
Pinctada fucata	عضله (ماهیچه)	آلکالاز	GAGLPGKRER	۰/۰۳۲	–	۰/۲۷	Wu *et al.*, 2017
Thamnaconus degeni	سر	پاپائین	WEGPK GPP GVPLT	۴/۴۳۸ ۱/۹۲۷ ۴/۵۴۱	۵/۴۰۷ ۲/۴۷۲ ۳/۱۲۴	۵/۵۶۷ ۲/۳۸۵ ۴/۱۴۹	Chi *et al.*, 2015
ماهی تون *Katsuwonus pelamis*	استخوان	تریپسین	SSGPPVPGPM GPMGPR	۵/۷۵۴	۱۷/۳۴۰	–	Ding *et al.*, 2019
ماهی تون Skipjack (tuna)	فلس	آلکالاز	DGPKGH MLGPFGPS	۰/۵۴ ۰/۶۹	– –	۰/۴۱ ۰/۷۴	Qiu *et al.*, 2019
Croceine croaker	فلس	پپسین، تریپسین	GFRGTIGLVG GPAGPAG GFPSG	۱/۲۷۱ ۰/۶۷۵ ۰/۲۸۳	۰/۴۲۱ ۰/۳۰۹ ۰/۲۱۰	۰/۲۹۳ ۰/۲۴۰ ۰/۱۰۷	Wang *et al.*, 2013
تیلاپیا *Oreochromis niloticus*	پوست	پروپراز E	EGL YGDEY	– –	– –	۰/۰۰۴ ۰/۰۰۶	Zhang *et al.*, 2012

۲- فعالیت ضدمیکروبی

مشکلات فزآینده مقاومت دارویی چندگانه در برابر باکتری‌ها و خطرات بالقوه ضدمیکروبی مصنوعی و نگهدارنده‌های شیمیایی مواد غذایی منجر به جستجو برای منبع طبیعی پپتیدهای ضدمیکروبی شده است. موجودات دریایی به عنوان یکی از منابع جایگزین پپتیدهای ضدمیکروبی مشخص شده‌اند (Ponnappan *et al.*, 2015). در مطالعه‌ای، عصاره آبی/ متانولی استخراج شده از دیواره بدن خیار دریایی، بهترین فعالیت ضدمیکروبی را نشان داد (Shakouri *et al.*, 2017). در یک بررسی مشخص شد که پوست ماهی مرکب غول پیکر (*Dosidicus gigas*) دارای پتانسیل ضدباکتری در برابر باکتری‌های *Debaromyces hansenii*، *Bifidobacterium bifidum*، *Bacillus coagulans* و *Bacillus cereus* می‌باشد (Mosquera *et al.*, 2016). در مطالعه‌ی Ulzanah و همکاران (۲۰۲۲)، تعیین اثربخشی پپتید هیدرولیز از کلاژن پوست ماهی تیلاپیا، شیرماهی و گربه‌ماهی بر علیه باکتری *Aeromonas hydrophila* در شرایط آزمایشگاهی انجام شد. نتایج نشان داد که پپتید هیدرولیز از کلاژن پوست ماهی شیر در دوز ۱۲/۵ درصد در جلوگیری از عفونت *A. hydrophila* در رابطه با پاسخ ایمنی، رشد و بقا موثرتر بود. در تحقیقی فعالیت ضدمیکروبی پپتیدهای ضدباکتریایی به دست آمده از پروتئین عضله ماهی *Cyprinus barbus* با استفاده از آلکالاز مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که دارای اثر مهاری در برابر چندین باکتری‌های گرم مثبت و باکتری‌های گرم منفی بودند (Sila *et al.*, 2014). هم‌چنین اثبات شده است که پوست و استخوان‌های ماهی تون باله زرد (*Thunnus albacares*) یک کاندیدای امیدوارکننده برای توسعه به عنوان یک عامل ضدباکتری است (Natsir *et al.*, 2021).

Ennaas و همکاران (۲۰۱۶)، در پژوهشی نشان دادند که پپتید ضدمیکروبی به دست آمده از کلاژن هیدرولیزشده ماهی به نام کلاژنسین از رشد استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) جلوگیری کرد. هم‌چنین ثابت شده است که ژلاتین به دست آمده از پوست و استخوان (ستون فقرات) کلاژن لای ماهی *Tinca tinca* در مقابل باکتری‌های *Escherichia coli* و *Listeria innocua* قابلیت باکتری‌کشی بسیار خوبی داشته و به عنوان بیوپلیمر فعال در بسته‌بندی مواد غذایی کاربرد دارد (Rocha-Pimienta *et al.*, 2023). در تحقیق Kulkarni و همکاران (۲۰۲۲)، جداسازی، خصوصیات بیوشیمیایی، و توسعه یک فیلم ضدمیکروبی زیست‌تخریب‌پذیر از کلاژن فلس ماهی *Cirrhinus mrigala* با استفاده از اسید استیک با روش استخراج کلاژن محلول در اسید (ASC) مورد ارزیابی قرار گرفت. فیلم‌های عصاره کلاژن-کیتوزان-چریش (CCN) تهیه شده، فعالیت ضدمیکروبی خوبی را در برابر *Bacillus subtilis*، *Staphylococcus aureus*، *Escherichia coli*، *Pseudomonas aeruginosa*، نشان دادند. هم‌چنین مشخص شده است داربست نانوالیاف تولید شده با کلاژن هیدرولیز شده از ماهی تیلاپیا، دارای خاصیت ضدمیکروبی در برابر باکتری‌های *E. coli* و *Pseudomonas aeruginosa* می‌باشد (Ramadass *et al.*, 2019).

۳- فعالیت ضد پیری

پیری یک فرآیند فیزیولوژیکی برگشت‌ناپذیر در بدن انسان است و ویژگی‌های پیری بدن که همراه با این فرآیند است منجر به بسیاری از بیماری‌های مزمن دیگر مانند بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی که توسط بیماری آلزایمر و پارکینسون، بیماری‌های قلبی عروقی، فشار خون بالا، چاقی و سرطان نشان داده می‌شود، می‌گردد (Yang *et al.*, 2023). فعالیت ضدپیری پپتیدهای کلاژن ممکن است با فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن مرتبط باشد. ثابت شده است که پپتیدهای استخراج شده از کلاژن پوست ماهی مرکب می‌توانند به طور قابل توجهی طول عمر مگس میوه (*Drosophila melanogaster*) را افزایش دهند (Liu *et al.*, 2010). Melotti و همکاران (۲۰۲۱)، داربست‌های پوست مبتنی بر کلاژن را از کلاژن جدا شده

از زائدات توتیای دریایی برای درمان زخم‌های پوستی در گوسفند ساختند. آن‌ها نشان دادند که زخم‌های درمان شده با داربست‌های کلاژنی با سرعت بسیار بیش‌تری نسبت به گروه‌های شاهد و کنترل بهبود یافتند. کلاژن بدون شک از درمان‌های جوان‌کننده مؤثر در جمعیت سالخورده می‌باشد که به طور مستقیم بر سلامت روانی و اجتماعی افراد تأثیر می‌گذارد (Coelho *et al.*, 2017). هم‌چنین ترکیب پپتیدهای کلاژن با وزن مولکولی کم استخراج شده از *Asterias pectinifera* و نانولیپوزوم‌های الاستیک می‌تواند یک فرمول قوی برای لوازم آرایشی ضدپیری به عنوان منبع مواد ایمن برای محیط‌زیست باشد (Han *et al.*, 2021). مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که خوردن هیدرولیزهای پروتئین‌های کلاژن/ ژلاتین سبب کاهش درد در بیمارانی می‌شود که از بیماری استئوآرتریت[21] (نوعی بیماری دژنراتیو مفصل) رنج می‌برند. علاوه بر این، کلاژن و ژلاتین امروزه برای حفظ و نگهداری از کامل بودن استخوان، تیمار ناخن‌های شکننده و تقویت پوست سر مورد استفاده قرار می‌گیرند (زکی‌پور رحیم‌آبادی، ۱۴۰۰). هم‌چنین نتایج یک تحقیق در بررسی کلاژن و هیدرولیز آن از پوست ماهی ماکرل (*Decapterus macarellus*) در شرایط آزمایشگاهی نشان‌دهنده فعالیت ضدپیری پپتیدهای آن و استفاده در صنایع دارویی و آرایشی بود (Herawati *et al.*, 2022).

Najafi و همکاران (۲۰۰۸)، به این نتیجه رسیدند که کلاژن می‌تواند چسبندگی سلولی، تکثیر سلولی را تحریک کرده و پیری سلول را به تاخیر بیندازد. در یک مطالعه، خصوصیات فیزیکوشیمیایی، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و اثرات محافظتی در برابر آسیب ناشی از H_2O_2 کلاژن جدا شده از *Acaudina molpadioides* مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که کلاژن استخراج شده از *A. molpadioides* توانست به طور موثر زنده ماندن و مورفولوژی سلول را بهبود بخشد و چشم انداز امیدوارکننده‌ای در صنایع زیبایی و آرایشی دارد (Li *et al.*, 2020).

۴- فعالیت ضدتومور(سرطان)

سرطان نوعی بیماری است که در آن سلول‌ها توانایی تقسیم و رشد عادی خود را از دست می‌دهند و این موضوع منجر به تخریب و از بین رفتن بافت‌های سالم می‌گردد (Bray *et al.*, 2018). وجود اثرات نامطلوب داروهای ضدسرطان و ایجاد مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی، مطالعه منابع طبیعی را برای تولید داروهای سالم‌تر و مؤثرتر از محصولات موجود ضروری می‌سازد (Najm *et al.*, 2022). نتایج پژوهش Malyarenko و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که آستروساپونین‌های استخراج شده از ستاره دریایی (*Leptasterias ochotensis*) فعالیت سیتوتوکسیک را علیه رده‌های سلولی سرطانی RPMI-7951 و T-47D نشان دادند. هم‌چنین در یک بررسی مشخص شد عصاره *Holothuria scabra* در برابر رده سلولی سرطان سینه MDA-MB-231 دارای فعالیت ضدسرطانی است (Gustini *et al.*, 2023). گزارش شده است که ماهیان دریایی مانند *Manta birostris* و *Arca subcrenata* و شاه خرچنگ دارای پروتئین‌هایی با فعالیت ضدتوموری قوی هستند (He *et al.*, 2005). مواد به دست آمده از بافت و مخاط ماهی دارای پتانسیل فعالیت ضدسرطانی هستند. هم‌چنین پپتیدهای جدا شده از کبد *Squalus acanthias* پتانسیلی برای مهار رگ‌زایی و رشد تومور دارند (Cho and Kim, 2002). Kumar و همکاران (۲۰۱۹)، خواص ضدسرطانی، ضددیابتی، ضدالتهابی و ترمیم زخم پپتیدهای کلاژن مشتق شده از پوست ماهی (*Aluterus Monoceros*) را در سه دمای مختلف (۵، ۲۵ و ۵۰ سانتی‌گراد) هیدرولیز کردند. نتایج نشان داد که کلاژن استخراج شده در دمای ۵ درجه بیش‌ترین فعالیت ضدسرطانی، ضددیابتی و بهبود زخم را در شرایط آزمایشگاهی دارا بود. در یک بررسی کلاژن از استخوان ماهی (*Lutjanus sp*) توسط FTIR شناسایی و استخراج شد. نتایج نشان داد که کلاژن جدا شده می‌تواند به عنوان

21- Osteoarthritis

یک عامل ضدسرطان طبیعی استفاده گردد (Ramli *et al.*, 2019).

۵- فعالیت ضد انعقادی

تشکیل لخته خون موضعی، و در نتیجه ممانعت از جریان خون از طریق سیستم گردش خون، یکی از مهم‌ترین علل عوارض و مرگ و میر در کشورهای با درآمد بالا است (Fredenburgh *et al.*, 2017). از این رو درمان‌های ضدترومبوز مختلف از جمله داروهای ضدپلاکت و ضدانعقادها (رقیق‌کننده‌های خون) در حال حاضر برای درمان حاد و پیشگیری از ترومبوز استفاده می‌شوند (Ge *et al.*, 2018). گرچه هپارین و داروهای ضد انعقاد مبتنی بر هپارین یک دسته از داروهای ضدانعقاد هستند که به طور گسترده تجویز می‌شوند، اما استفاده بالینی از هپارین و داروهای ضدانعقاد مبتنی بر هپارین به دلیل ضدانعقاد غیرقابل پیش‌بینی، خطر خون‌ریزی و سایر عوارض محدودیت‌هایی دارد. از این رو، در طول سال‌ها علاقه قابل توجهی به بررسی داروهای ضد انعقاد درمانی جایگزین از منابع طبیعی، به‌ویژه از منابع دریایی با ایمنی و قدرت خوب به دلیل ساختار شیمیایی و فعالیت بیولوژیکی منحصربه‌فرد ایجاد شده است (Chandika *et al.*, 2022). پپتیدهای ضدانعقاد برهمکنش مولکولی بین فاکتورهای مختلف انعقاد خون را مهار کرده و از این رو لخته شدن خون را متوقف می‌کنند (Cheung *et al.*, 2015). پپتیدهای کلاژن به دست آمده از خیار دریایی (*Apostichopus japonicas*) هنگامی که به خون تثبیت نشده موش اضافه شد، خاصیت ضدانعقادی نشان داد (Popov *et al.*, 2013). هم‌چنین پپتید ضدانعقاد جدا شده از قسمت‌های خوراکی صدف آبی (*Mytilus edulis*) لخته شدن خون را با افزایش زمان ترومبین و ترومبوپلاستین و با تعامل با عوامل مختلف، طولانی کرد (Jung and Kim, 2009).

۶-فعالیت ضدالتهابی

التهاب یک پاسخ ایمنی ذاتی به محرک‌های مختلف مانند عفونت‌ها و آسیب بافتی است. داروهای ضدالتهابی استروئیدی و غیراستروئیدی موجود به طور قابل توجهی التهاب مزمن را کاهش می‌دهند، اما بسیاری از آن‌ها در صورت مصرف طولانی مدت می‌توانند اثرات نامطلوبی مانند ناراحتی گوارشی و اختلال عملکرد کبد، قلب، کلیه و غدد درون ریز داشته باشند (Ghelani *et al.*, 2022). فرآیند التهاب حاد برای مبارزه با عفونت و آسیب بافت ضروری است. با این حال، شرایط فیزیولوژیکی متعددی وجود دارد که در آن‌ها فرآیند التهاب به طور مداوم تحریک می‌شود و منجر به التهاب مزمن می‌گردد که نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های مختلف مانند بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و آسم دارد (Kiss, 2022). در یک بررسی نشان داده شد که پپتیدهای کلاژنی جدا شده از خیار دریایی (*Stichopus japonicus*) دارای فعالیت ضدالتهابی می‌باشند (Jo *et al.*, 2021). علاوه بر این، Liu و همکاران (۲۰۲۲) نتایج امیدوارکننده‌ای از هیدرولیز کلاژن از پوست ماهی *salmo salar* به دست آوردند که می‌تواند به عنوان یک درمان ضدالتهابی برای بیماری آترواسکلروز (یک بیماری زمینه‌ای در بیش‌تر بیماری‌های قلبی عروقی) استفاده شود. در پژوهش Han و همکاران (۲۰۲۳)، دو نوع I و V کلاژن و هیدرولیزهای آن‌ها از پوست دو گونه مختلف *Kajikia audax* و *Tetrapturus angustirostris* خالص‌سازی شد. نتایج نشان داد که پپتیدهای کلاژنی شناسایی شده‌ی PSC-I و PSC-V از پوست ماهی دارای فعالیت مهاری هیالورونیداز و خواص HAase-I بوده و در اکتشاف مواد ضدالتهابی امیدوارکننده هستند. نتایج تحقیق Harun و همکاران (۲۰۲۲)، نشان داد که محلول کلاژن خام و هیدروژل کلاژن مشتق شده از ماهی تیلاپیا (*Oreochromis niloticus*) با استفاده از روش استخراج کلاژن محلول در اسید (ASC) و آنالیز طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (FTIR) دارای خواص ضدالتهابی است. در بررسی دیگری، کلاژن هیدرولیز شده از پوست ماهیان *Cypselurus melanurus*، *Catla catla*، *Clarias batrachus*،

Pangasius pangasius و ماهی ماکرل هندی با سرکوب پروتئین‌های التهابی، خاصیت ضدالتهابی از خود نشان دادند (Sivaraman and Shanthi, 2021).

۷- فعالیت ضدچاقی- دیابت

چاقی یک بیماری همه‌گیر جهانی است که شامل تجمع چربی بدن می‌باشد (World Health Organization, 2020). چاقی نه تنها باعث ایجاد مشکلات اجتماعی و زیبایی شناختی می‌شود، بلکه بیش‌تر از همه، خطر ابتلا به بیماری‌های همراه مانند دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی، آرتروز و افسردگی را افزایش می‌دهد (Kim *et al.*, 2016). به همین دلیل، گزینه‌های درمانی برای این بیماری در دهه‌های گذشته بسیار گسترش یافته است. بر اساس مطالعات بالینی اخیر، مکمل‌های غذایی شامل پپتیدهای زیست‌فعال دریایی به نظر می‌رسد که توانایی پیشگیری و درمان هم‌زمان چاقی و دیابت نوع ۲ را دارند (Kumar *et al.*, 2019). علاوه بر این، شواهد بالینی نشان می‌دهد که پپتیدهای کلاژن دریایی با کاهش تری-گلیسیرید کل، کلسترول کل، LDH، سطح اسیدهای چرب آزاد، همراه با گلوکز خون ناشتا و انسولین بر متابولیسم لیپیدها اثر می‌گذارند (Devasia *et al.*, 2018). بنابراین، به نظر می‌رسد که پپتیدهای دریایی با کاهش سطح قند خون پس از صرف غذا به حفظ وزن کمک می‌کنند (Kumar *et al.*, 2019). علاوه بر تمام تأثیرات فوق‌الذکر پپتیدهای کلاژن بر متابولیسم اسیدهای چربی، مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو، آزمایشات بالینی بر روی انسان نیز بر توانایی ژلاتین و پپتیدها برای القای سیری احتمالاً با تورم و حفظ مقادیر زیادی آب در معده متمرکز شده است (Zhu *et al.*, 2010). در این راستا، چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که افزایش مصرف پروتئین کلاژن باعث افزایش سیری و کاهش وزن می‌شود (Halton *et al.*, 2004). هم‌چنین کاربرد نوظهور ژلاتین دریایی و پپتیدها از کشف اخیر نقش آن‌ها در تنظیم حس سیری، متابولیسم چربی و دیابت نوع ۲ ناشی می‌شود (Vegge *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2019).

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که ساپونین‌های موجود در خیار دریایی می‌توانند به طور بالقوه دیابت را از طریق افزایش سطح انسولین و گلیکوژن سرم درمان کنند. علاوه بر ساپونین‌ها، برخی از پلی‌پپتیدهای موجود در این خیار دریایی نیز فعالیت ضدهیپرگلیسمی از خود نشان می‌دهند (Li *et al.*, 2021).

۸- فعالیت ترمیم‌کنندگی زخم

کلاژن دریایی می‌تواند به عنوان یک جایگزین پوستی امیدوارکننده برای بهبود سریع زخم‌های شدید مورد استفاده قرار گیرد (*Chen et al.*, 2019). مواد زیستی مبتنی بر کلاژن مانند اسفنج، ژل و پانسمان نقش مهمی در بهبود زخم دارند (Wang *et al.*, 2015). گزارش شده است که تجویز خوراکی پپتیدهای کلاژن به دست آمده از ماهی سالمون (*Oncorhynchus ket*a) زخم را بهبود می‌بخشد. هم‌چنین اعتقاد بر این است که خیار دریایی و محصولات مبتنی بر خیار دریایی به دلیل توانایی آن در بازسازی سریع بافت‌های خود پس از آسیب می‌توانند زمان بهبود زخم را کاهش داده و به تشکیل بافت‌ها کمک کنند (Menton and Eisen, 1973). علاوه بر این، هیدروژل‌های به دست آمده از کلاژن پوست تیلاپیا می‌تواند به عنوان پانسمان زخم برای درمان سوختگی‌های عمیق درجه دو استفاده شود (Ge *et al.*, 2020). Sun و همکاران (۲۰۲۰)، اسفنج کلاژنی را از کلاژن پوست ماهی تیلاپیای نیل با استفاد از تکنیک خشک کردن انجمادی و اتصال عرضی با معرف EDC/NHS به عنوان یک پانسمان هموستاتیک آماده کردند. نتایج نشان داد اسفنج کلاژنی اتصال عرضی شده با EDC/NHS ظرفیت جذب آب بالایی دارد و دارای زیست‌سازگاری عالی قبل و بعد از اتصال عرضی با EDC/NHS بوده و می‌تواند به عنوان پانسمان هموستاتیک عالی استفاده شود. نتایج تحقیق Chen و همکاران (۲۰۱۹)، نشان داد که کلاژن استحصالی از نانوالیاف کلاژن پوست ماهی تیلاپیا و پوست گاو در موش‌های تحت درمان با کلاژن نسبت به گروه شاهد، سرعت بهبود زخم سریع‌تری داشتند. در یک

پژوهش، از کامپوزیت‌های کلاژن نوع ۱ ماهی (*Spondyliosoma cantharus*)، و نانوکیتوزان از پوسته میگو (*Penaeus monodon*) و عصاره برگ حنا (*Lawsonia inermis*) برای کنترل عوامل بیماری‌زای پوست (*Candida albicans* و *Staphylococcus aureus*) و تسریع بهبود زخم در موش‌های زخمی استفاده شد. نتایج حاکی از بهبود سریع پوست موش‌های زخمی در طی ۸ روز درمان موضعی، بدون وجود علائم التهاب و عفونت شد. هم‌چنین کامپوزیت‌های به کار رفته پتانسیل ضدمیکروبی قابل توجهی نسبت به پاتوژن‌های پوستی نشان دادند (Tayel *et al.*, 2021).

۹- فعالیت ضدیخ

پپتیدها/ پروتئین‌های ضدیخ می‌توانند کیفیت، ساختار و بافت غذاهای منجمد را حفظ کرده، ذخیره‌سازی خون و بافت‌ها را بهبود بخشیده و از ذوب محصولات یخ‌زده محافظت کنند (Cao *et al.*, 2016). در یک پژوهش، پپتیدهای کلاژن جدا شده از پوست کوسه نیز فعالیت ضدیخ از خود نشان دادند (Wang *et al.*, 2014). اخیراً، پپتیدهای کلاژن یا هیدرولیزهای به‌دست‌آمده از ماهی سالمون توسط پروتئاز خارج سلولی باکتری، فعالیت ضدیخ نشان دادند. این پپتیدها هم‌چنین در کاهش آسیب اکسیداتیو مفید هستند و به عنوان محافظت‌کننده سرما برای ذخیره پروتئین‌ها استفاده می‌شوند (Wu *et al.*, 2018). نتایج مطالعه‌ی Dang و همکاران (۲۰۲۲)، در شناسایی پپتیدهای ضدیخ جدید (AFPs) از فلس کپور علفخوار (*Ctenopharyngodon idella*) با استفاده از کروماتوگرافی، نشان داد که پپتید ضدیخ GCFSC یک عامل ضدیخ جدید و بالقوه در صنایع غذایی است که جزء پپیتیدهای طبیعی، ایمن و با فعالیت بالا می‌باشد. در بررسی Cao و همکاران (۲۰۲۳) که فعالیت انجمادی هیدرولیز کلاژن پوست ماهی تیلاپیا و ساختار پپتید ضدیخ آن مورد ارزیابی قرار گرفت، مشخص شد که پپتیدهای ضدیخ حاصله می‌توانند در توسعه‌ی محافظت-کننده‌های برودتی- انجمادی موثر واقع شده و کیفیت غذاهای منجمد را حفظ و بهبود بخشند. علاوه بر این، در یک پژوهش مشخص شد که پپتید ضدیخ شناسایی شده-ی جدید از هیدرولیز عضله ماهی کپور نقره‌ای (*Hypophthalmichthys molitrix*) می‌تواند به دلیل خاصیت ضدیخ از تشکیل و رشد کریستال‌های یخ جلوگیری کند (Cui *et al.*, 2023).

نتیجه‌گیری کلی

در سال‌های اخیر، مصرف‌کنندگان آن دسته از مواد غذایی را ترجیح می‌دهند که توانایی بهبود سلامت یا کاهش یا تأخیر خطر ابتلا به بیماری‌ها را داشته باشند. امروزه موجودات دریایی به عنوان منابع مطمئن، ایمن، غنی و جایگزینی مناسب برای استخراج ترکیبات زیست‌فعال از جمله پروتئین کلاژن مورد توجه قرار گرفته‌اند. کلاژن حاصل از منابع دریایی خطر بسیار کم‌تری از نظر بیماری‌های قابل انتقال نشان داده و عاری از نگرانی‌های مذهبی بوده و دارای ویژگی‌های مختلف از جمله قابلیت اتصال سلولی، آنتی‌ژنی ضعیف، زیست‌سازگاری و زیست-تخریب‌پذیری، خاصیت جذب بالا و غیره می‌باشد. علاوه بر این، هر ساله در صنایع فرآوری محصولات شیلاتی، تعدادی زیادی دور ریز (مانند پوست، استخوان، باله، سر، روده، فلس و کیسه شنا و غیره) تولید می‌شوند که درصد بسیار بالایی از وزن کل صید را تشکیل می‌دهند و آلودگی زیست‌محیطی قابل توجهی را ایجاد می‌کنند. امروزه با توجه به ارزشمند شدن زائدات آبزیان از جمله ماهی به عنوان منابع مهم و مناسب کلاژن، استفاده از کلاژن ماهی یا مصرف مکمل‌های بر پایه‌ی کلاژن از نظر سودآوری و مقرون به صرفه بودن، توجه و کاربرد وسیعی در زمینه‌های غذایی، زیست‌پزشکی، دارویی، آرایشی و دیگر صنایع پیدا کرده است. روش‌های زیادی جهت استخراج کلاژن وجود دارد و روش‌های متداول استخراج اسیدی و آنزیمی بیش-ترین کاربرد را در صنعت دارند. با این وجود امروزه هدف بر استفاده از روش‌های نوین سبز و دوست‌دار محیط زیست است که مزایای بیش‌تر و با کارایی بهتری در مقایسه با روش‌های متداول استخراج دارند. کلاژن از طریق هیدرولیز جزئی به ژلاتین تبدیل می‌شود که حفظ و

پایداری مواد غذایی و تولید بسته‌بندی‌های زیست‌تخریب پذیر از مهم‌ترین موارد استفاده از آن است. کلاژن و ژلاتین در ترکیب با بیوپلیمرهای طبیعی می‌توانند خواص و کارکرد افزایشی از خود نشان دهند. علاوه بر این، پپتیدهای زیست‌فعال استخراج شده از کلاژن که توسط هیدرولیز کلاژن تولید می‌شوند به دلیل مزایای سلامتی امیدوارکننده‌ای که ارائه می‌دهند، دارای خواص متعددی مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدپیری، ضدسرطان، ضدانعقادی، ضدالتهاب، تعدیل‌کننده ایمنی، ضدمیکروبی، ترمیم زخم، ضدفشار خون و ضدیخ هستند که به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی بالقوه‌شان کاربرد زیادی پیدا کرده‌اند.

توصیه ترویجی

کشور ایران دارای پهنه‌ی بسیار گسترده‌ای از اکوسیستم‌های آبی است و این اکوسیستم‌های آبی حاوی انواع متعددی از گیاهان و جانداران با ارزش و با خواص زیست‌فعال هستند؛ از این رو لازم است که تحقیقات بیش‌تری در زمینه دیگر فعالیت‌های زیستی کلاژن استحصالی از منابع دریایی صورت گیرد. منابع دریایی حاوی کلاژن در ایران شامل گونه‌های عروس دریایی (*Catostylus mosaicus*، *Cephea coerulea*، *Catastylus tagi*، *Crambionella orsini*، *Aurelia sp*)، خیارهای دریایی (*Holothuria Parva*، *Holothuria leucospilota*، *Holothuria arenicola* و *Stichopus horrens*)، ماهی سفید (*Rutilus Kutum*)، کفال، کپور معمولی (*Cyprinus carpio*)، کپور سرگنده (*Hypophthalmichthys nobilis*)، کپور نقره‌ای (*Hypophthalmichthys molitrix*)، فیل ماهی (*Huso huso*)، قزل‌آلای رنگین کمان (*Onchorhynchus mykiss*)، طوطی ماهی (*Scarus ghobban*)، ماهی گیدر (*Thunnus albacares*)، ماهی قباد (*Scomberomorus guttatus*)، ماهی سنگسر (*Pomadasys kaakan*)، ماهی شیر (*Scomberomorus commerson*)، ماکرل (*Scomberomorus guttatus*)، کوسه ماهی چانه سفید (*Carcharhinus dussumieri*)، شوریده معمولی (*Otolithes ruber*)، ماهی یال اسبی (*Trichiurus lepturus*)، فانوس ماهی (*Benthosema pterotum*)، ماهی مرکب خلیج فارس، کفشک ماهی، تیلاپیا، ماهی هوور دم دراز (*Thunnus tonggol*) و ماهی هوور مسقطی (*Katsuwonus pelamis*) و غیره می‌باشند که می‌توانند جهت استخراج این پروتئین مورد استفاده قرار گیرند. توصیه می‌شود که فرایند استخراج کلاژن با روش‌های نوین استخراج مانند روش استخراج سیال فوق‌بحرانی، آب زیربحرانی، اولتراسوند، ماکروویو، فرآیند اکستروژن- هیدرواستخراج، روش استخراج با حلال یوتکتیک عمیق، الکترودیالیز، رسوب ایزوالکتریک، ترکیب روش‌های استخراج آنزیمی و اولتراسوند، ترکیب روش‌های استخراج آنزیمی و رسوب ایزوالکتریک و ترکیب روش‌های آب زیربحرانی با ماکروویو یا اولتراسوند که دوست‌دار محیط زیست بوده و با مصرف کم‌تر حلال، هزینه کم، انرژی کم‌تر، سمیت کم‌تر، تولید آسان، افزایش بازده، حداقل زائدات و افزایش زمان عمل‌آوری همراه می‌باشند، انجام گردد. هم‌چنین در پروسه استخراج کلاژن، رعایت ملاحظاتی از جمله حذف حلال (در دمای اتاق، از طریق دستگاه تبخیرکننده یا روتاری و از طریق خشک کردن) به عنوان یکی از نیازمندی‌های کیفی و بهداشتی فرآورده‌های نهایی جهت به دست آوردن یک محصول خالص و استفاده از کلاژن استحصالی در زمینه‌های غذایی- دارویی و پزشکی لازم می‌باشد.

منابع

جلیلی، س.ح.، و حسینی شکرابی، س.پ. ۱۳۹۴. اثرات ژلاتین ماهی کپور نقره‌ای و پکتین بر خواص بافتی و رنگ پخشینه، مجله علوم و صنایع غذایی، ۱۲(۴۷): ۱۳۱-۱۲۳.

زکی‌پور رحیم‌آبادی، ا. ۱۴۰۰. محصولات شیلاتی (تدوین به شیوه گردآوری)، انتشارات دانشگاه گیلان، ۴۲۱ ص.

فرعلیزاده، س.، زکی‌پور رحیم‌آبادی، ا.، بهرامی، س.ه. و حسن نیا، ص.، ۱۴۰۱. ارزیابی خصوصیات کلاژن پوست ماهی کپور نقره‌ای (*Hypophthalmichthys molitrix*) بازیافت شده به روش رسوب ایزوالکتریک، مجله علمی شیلات ایران، ۷۵(۱): ۳-۱۷.

متولی، ش.ا.، موسوی ندوشن، ر.، و ربانی، م. ۱۳۹۸. بررسی خواص عملکردی و تولید ماست فراسودمند با استفاده از کلاژن پوست ماهی سنگسر (*Pomadasys kaakan*)، مجله علوم و صنایع غذایی ایران، ۱۶(۹۳): ۳۵-۴۷.

موسوی ندوشن، ر.، و عسگری مهرآبادی، ف. ۱۴۰۱. بررسی خواص آنتی‌اکسیدانی و عملکردی کلاژن و کلاژن هیدرولیز شده از پوست *Epinephelus coioides*، مجله علوم و صنایع غذایی ایران، ۱۹(۱۹۶): ۳۸۷-۴۰۰.

Addad, S., Exposito, J.-Y., Faye, C., Ricard-Blum, S., and Lethias, C. 2011. Isolation, characterization and biological evaluation of jellyfish collagen for use in biomedical applications. Marine Drugs, 9(6): 967–983.

Ahmed, M., Verma, A.K. and Patel, R., 2020. Collagen extraction and recent biological activities of collagen peptides derived from sea-food waste: A review. Sustainable Chemistry and Pharmacy, 18: p.100315.

Ahmed, R., Haq, M., and Chun, B.S. 2019. Characterization of marine derived collagen extracted from the by-products of bigeye tuna (Thunnus obesus), International Journal of Biological Macromolecules, 135: 668-676.

Akita, M., Kono, T., Lloyd, K., Mitsui, T., Morioka, K. and Adachi, K., 2019.Biochemical study of type I collagen purified from skin of warm sea teleost Mahi mahi (Coryphaena hippurus), with a focus on thermal and physical stability, Journal Food Biochemistry, 43: p.e13013.

Ali, A.M.M., Kishimura, H. and Benjakul, S., 2018. Extraction efficiency and characteristics of acid and pepsin soluble collagens from the skin of golden carp (Probarbus Jullieni) as affected by ultrasonication. Process Biochemistry, 66: 237-244.

Asserin, J., Lati, E., Shioya, T., and Prawitt, J. 2015. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo- controlled clinical trials, Journal of cosmetic dermatology, 14(4): 291-301.

Bakilan, F., Armagan, O., Ozgen, M., Tascioglu, F., Bolluk, O., and Alatas, O. 2016. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. The Eurasian journal of medicine, 48(2): 95-101.

Benayahu, D., Sharabi, M., Pomeraniec, L., Awad, L., Haj-Ali, R. and Benayahu, Y., 2018. Unique collagen fibers for biomedical applications. Marine Drugs, 16(4): p.102.

Bhagwat, P.K. and Dandge, P.B., 2018. Collagen and collagenolytic proteases: A review. Biocatalysis and agricultural biotechnology, 15: 43-55.

Bhaskar N., Benila T., Radha C. and Lalitha R.G. 2008. Optimization of enzymatic hydrolysis of visceral waste protein of catla (Catla catla) for preparing protein hydrolysate using a commercial protease, Bioresource Technology, 99: 335-343.

Bisht, M., Martins, M., Dias, A.C., Ventura, S.P. and Coutinho, J.A., 2021. Uncovering the potential of aqueous solutions of deep eutectic solvents on the extraction and purification of collagen type I from Atlantic codfish (Gadus morhua). Green Chemistry, 23(22): 8940-8948.

Bourtoom, T., (2008). Edible films and coatings: characteristics and properties, International food research journal, 15(3): 237-248.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 68(6): 394-424.

Cao, H., Zhao, Y., Zhu, Y.B., Xu, F., Yu, J.S., and Yuan, M. 2016. Antifreeze and cryoprotective activities of ice-binding collagen peptides from pig skin, Food Chemistry, 194: 1245–1253.

Cao, L., Majura, J.J., Liu, L., Cao, W., Chen, Z., Zhu, G., Gao, J., Zheng, H. and Lin, H., 2023. The cryoprotective activity of tilapia skin collagen hydrolysate and the structure elucidation of its antifreeze peptide. LWT, p.114670.

Centner, C., Zdzieblik, D., Roberts, L., Gollhofer, A., and König, D. 2019. Effects of blood flow restriction training with protein supplementation on muscle mass and strength in older men. Journal of sports science & medicine, 18(3): 471- 478.

Chandika, P., Tennakoon, P., Kim, T.H., Kim, S.C., Je, J.Y., Kim, J.I., Lee, B., Ryu, B., Kang, H.W., Kim, H.W., and Kim, Y.M. 2022. Marine Biological Macromolecules and Chemically Modified Macromolecules; Potential Anticoagulants. Marine Drugs, 20(10): p.654.

Chen, J., Gao, K., Liu, S., Wang, S., Elango, J., Bao, B., Dong, J., Liu, N. and Wu, W., 2019. Fish collagen surgical compress repairing characteristics on wound healing process in vivo. Marine drugs, 17(1): p.33.

Chen, J., Gao, K., Liu, S., Wang, S., Elango, J., Bao, B., Dong, J., Liu, N., and Wu, W. 2019. Fish collagen surgical compress repairing characteristics on wound healing process in vivo, Marine drugs, 17(1): p.33.

Chen, J., Li, M., Yi, R., Bai, K., Wang, G., Tan, R., Sun, S. and Xu, N., 2019. Electrodialysis extraction of pufferfish skin (Takifugu flavidus): A promising source of collagen. Marine drugs, 17(1): p.25.

Chen, Y.P., Liang, C.H., Wu, H.T., Pang, H.Y., Chen, C., Wang, G.H., and Chan, L.P. 2018. Antioxidant and anti-inflammatory capacities of collagen peptides from milkfish (Chanos chanos) scales, Journal Food Science and Technological, 55(6): 2310–2317.

Cheung, R., Ng, T., and Wong, J. 2015. Marine peptides: bioactivities and applications, Marine Drugs, 13(7): 4006–4043.

Chi, C.F., Wang, B., Wang, Y.M., Zhang, B. and Deng, S.G., 2015. Isolation and characterization of three antioxidant peptides from protein hydrolysate of bluefin leatherjacket (Navodon septentrionalis) heads. Journal of functional foods, 12: 1-10.

Chinh, N.T., Manh, V.Q., Trung, V.Q., Lam, T.D., Huynh, M.D., Tung, N.Q., Trinh, N.D., and Hoang, T. 2019. Characterization of collagen derived from tropical freshwater carp fish scale wastes and its amino acid sequence. Natural Product Communications, 14(7): p.1934578X19866288.

Cho, J., and Kim, Y. 2002. Sharks: a potential source of antiangiogenic factors and tumor treatments. Marine Biotechnology, 4(6): 521–525.

Coelho, R.C., Marques, A.L., Oliveira, S.M., Diogo, G.S., Pirraco, R.P., Moreira-Silva, J., Xavier, J.C., Reis, R.L., Silva, T.H., and Mano, J.F. 2017. Extraction and characterization of collagen from Antarctic

and Sub-Antarctic squid and its potential application in hybrid scaffolds for tissue engineering, Materials Science and Engineering: C, 78: 787-795.

Costa, J.M., Strieder, M.M., Saldaña, M.D., Rostagno, M.A. and Forster-Carneiro, T., 2023. Recent Advances in the Processing of Agri-food By-products by Subcritical Water. Food and Bioprocess Technology, pp.1-20.

Cui, M., Li, J., Li, J., Wang, F., Li, X., Yu, J., Huang, Y. and Liu, Y., 2023. Screening and characterization of a novel antifreeze peptide from silver carp muscle hydrolysate. Food Chemistry, 403: p.134480.

Cunha, S.C. and Fernandes, J.O., 2018. Extraction techniques with deep eutectic solvents. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 105: 225-239.

Dang, M., Wang, R., Jia, Y., Du, J., Wang, P., Xu, Y. and Li, C., 2022. The Antifreeze and Cryoprotective Activities of a Novel Antifreeze Peptide from Ctenopharyngodon idella Scales. Foods, 11(13): p.1830.

De Melo Oliveira, V., Assis, C.R.D., Costa, B.D.A.M., de Araujo Neri, R.C., Monte, F.T.D., da Costa Vasconcelos, H.M.S., França, R.C.P., Santos, J.F., de Souza Bezerra, R. and Porto, A.L.F., 2021. Physical, biochemical, densitometric and spectroscopic techniques for characterization collagen from alternative sources: A review based on the sustainable valorization of aquatic by-products. Journal of Molecular Structure, 1224: p.129023.

Devasia, S., Kumar, S., Stephena, P.S., Inoue, N., Sugihara, F., and Suzuki, K. 2018. Double blind, randomized clinical study to evaluate efficacy of collagen peptide as add on nutritional supplement in type 2 diabetes, Journal Clinical Nutrition Food Science, 1(1): 06–011.

Ding, D., Du, B., Zhang, C., Zaman, F. and Huang, Y., 2019. Isolation and identification of an antioxidant collagen peptide from skipjack tuna (Katsuwonus pelamis) bone. RSC advances, 9(46): 27032-27041.

Dong, Y. and Dai, Z., 2022. Physicochemical, Structural and Antioxidant Properties of Collagens from the Swim Bladder of Four Fish Species. Marine Drugs, 20(9): p.550.

Elango, J., Robinson, J., Zhang, J., Bao, B., Ma, N., de Val, J.E.M.S. and Wu, W., 2019. Collagen peptide upregulates osteoblastogenesis from bone marrow mesenchymal stem cells through MAPK-Runx2. Cells, 8(5): p.446.

Ennaas, N., Hammami, R., Gomaa, A., Bédard, F., Biron, É., Subirade, M., Beaulieu, L. and Fliss, I., 2016. Collagencin, an antibacterial peptide from fish collagen: Activity, structure and interaction dynamics with membrane. Biochemical and biophysical research communications, 473(2): 642-647.

Epstein , E.H., and Munderloh , N.H. 1975. Isolation and characterization of CNBr peptides of human [α1 (III)] 3 collagen and tissue distribution of [α1 (I)] 2 α2 and [α1 (III)] 3 collagen, Journal Biological of Chemistry, 250: 9304–9312.

Espinales, C., Romero-Peña, M., Calderón, G., Vergara, K. and Cáceres, P.C.P.J., 2023. Collagen, protein hydrolysates and chitin from by-products of fish and shellfish: An overview. Heliyon.

Evans, M., Lewis, E.D., Zakaria, N., Pelipyagina, T. and Guthrie, N., 2021. A randomized, triple- blind, placebo- controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and

elasticity. Journal of cosmetic dermatology, 20(3): pp.825-834.

Felician, F.F., Xia, C., Qi, W., and Xu, H. 2018. Collagen from marine biological sources and medical applications, Chemistry & biodiversity, 15(5): p.e1700557.

Felician, F.F., Yu, R.H., Li, M.Z., Li, C.J., Chen, H.Q., Jiang, Y., Tang, T., Qi, W.Y., and Xu, H.M. 2019. The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish Rhopilema esculentum, Chinese Journal of Traumatology, 22(1): 12-20.

Flaig, I., Radenković, M., Najman, S., Pröhl, A., Jung, O. and Barbeck, M., 2020. In vivo analysis of the biocompatibility and immune response of jellyfish collagen scaffolds and its suitability for bone regeneration. International Journal of Molecular Sciences, 21(12): p.4518.

Fredenburgh, J.C., Gross, P.L., and Weitz, J.I. 2017. Emerging anticoagulant strategies. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 129(2): 147-154.

Furtado, M., Chen, L., Chen, Z., Chen, A., and Cui, W. 2022. Development of fish collagen in tissue regeneration and drug delivery, Engineered Regeneration.

Gaidau, C., Stanca, M., Niculescu, M.D., Alexe, C.A., Becheritu, M., Horoias, R., Cioineag, C., Râpă, M. and Stanculescu, I.R. 2021. Wool keratin hydrolysates for bioactive additives preparation, Materials, 14(16): p.4696.

Gaspar-Pintiliescu, A., Stefan, L.M., Anton, E.D., Berger, D., Matei, C., Negreanu-Pirjol, T. and Moldovan, L., 2019. Physicochemical and biological properties of gelatin extracted from marine snail Rapana venosa. Marine drugs, 17(10): p.589.

Ge, B., Wang, H., Li, J., Liu, H., Yin, Y., Zhang, N., and Qin, S. 2020. Comprehensive assessment of Nile tilapia skin (Oreochromis niloticus) collagen hydrogels for wound dressings, Marine drugs, 18(4): p.178.

Ge, Y.H., Chen, Y.Y., Zhou, G.S., Liu, X., Tang, Y.P., Liu, R., Liu, P., Li, N., Yang, J., Wang, J., and Yue, S.J., 2018. A novel antithrombotic protease from marine worm Sipunculus nudus, International journal of molecular sciences, 19(10): p.3023.

Glaser, D.A., 2004. Anti-aging products and cosmeceuticals, Facial Plastic Surgery Clinical North, PP. 362-372.

Ghelani, H., Khursheed, M., Adrian, T.E. and Jan, R.K., 2022. Anti-Inflammatory Effects of Compounds from Echinoderms. Marine Drugs, 20(11): p.693.

González-Serrano, D.J., Hadidi, M., Varcheh, M., Jelyani, A.Z., Moreno, A. and Lorenzo, J.M., 2022. Bioactive peptide fractions from collagen hydrolysate of common carp fish byproduct: Antioxidant and functional properties. Antioxidants, 11(3): p.509.

Grossman, S., and Bergman, M. 1992. Process for the production of collagen type I from fish skins. U.S. Patent, 5(93): p. 474.

Gustini, N., Wulandari, D.A., Rachman, F., Septiana, E., Rahmawati, S.I., Syahputra, G., Sari, M. and Putra, M.Y., 2023. Antioxidant and Anticancer Activities of Sand Sea Cucumber (Holothuria scabra) Extracts using Wet Rendering Extraction Method. Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi, 26(1): 1-9.

Guthrie, F., Wang, Y., Neeve, N., Quek, S.Y., Mohammadi, K., Baroutian, S. 2020. Recovery of phenolic antioxidants from green kiwi fruit peel using subcritical water

Herawati, E., Akhsanitaqwim, Y., Agnesia, P., Listyawati, S., Pangastuti, A. and Ratriyanto, A., 2022. In Vitro Antioxidant and Antiaging Activities of Collagen and Its Hydrolysate from Mackerel Scad Skin (Decapterus macarellus). Marine Drugs, 20(8): p.516.

Huang, C.Y., Kuo, J.M., Wu, S.J. and Tsai, H.T., 2016. Isolation and characterization of fish scale collagen from tilapia (Oreochromis sp.) by a novel extrusion–hydro-extraction process. Food chemistry, 190: 997-1006.

Ibáñez, J.A.M.E., and Castro-Puyana, M. 2016. Supercritical Fluid Extraction. Encycl. Food Health, 227–233.

Jafari, H., Lista, A., Siekapen, M.M., Ghaffari-Bohlouli, P., Nie, L., Alimoradi, H., and Shavandi, A. 2020. Fish collagen: extraction, characterization, and applications for biomaterials engineering, Polymers, 12(10): 2230-2237.

Jayathilake, J.M.N.J., Wimalagunarathna, N.D., and Gunathilake, K.V.K. 2022. Utilization and development of products from marine collagen in Asia Pacific region-Current status, Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology, 8(1): 26-35.

Jin, H.X., Xu, H.P., Li, Y., Zhang, Q.W. and Xie, H., 2019. Preparation and evaluation of peptides with potential antioxidant activity by microwave assisted enzymatic hydrolysis of collagen from sea cucumber Acaudina molpadioides obtained from Zhejiang province in China. Marine drugs, 17(3): p.169.

Jo, S.H., Kim, C., and Park, S.H. 2021. Novel Marine Organism-Derived Extracellular Vesicles for Control of Anti-Inflammation. Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 18:71–79.

extraction. Food and Bioproducts Processing, 122: 136-144.

Halim, N.R.A., Yusof, H.M., and Sarbon, N.M. 2016. Functional and bioactive properties of fish protein hydolysates and peptides: A comprehensive review, Trends in Food Science & Technology, 51: 24-33.

Halton, T.L., and Hu, F.B. 2004. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. Journal of the American college of nutrition, 23(5): 373-385.

Han, S.B., Won, B., Yang, S.C., and Kim, D.H. 2021. Asterias pectinifera derived collagen peptide-encapsulating elastic nanoliposomes for the cosmetic application. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 98: 289-297.

Han, Q.Y., Koyama, T., Watabe, S., Nagashima, Y. and Ishizaki, S., 2023. Isolation and Characterization of Collagen and Collagen Peptides with Hyaluronidase Inhibition Activity Derived from the Skin of Marlin (Istiophoridae). Molecules, 28(2): p.889.

Harun, H., Thevathas, R.N.V., Absharudin, A.S., Taumany, V., Razali, A.N. and Mazlan, N., 2022. Fourier transform infrared spectroscopy analysis and anti-inflammatory properties of crude collagen solution andcollagen hydrogel of Tilapia fish Oreochromis niloticus. International Journal of Medical Toxicology & Legal Medicine, 25(1 and 2): 22-27.

Hashim, P., Ridzwan, M.M., Bakar, J., and Hashim, M.D. 2015. Collagen in food and beverage industries. International Food Research Journal, 22(1): 1-8.

He, L., Huang, J., Sheng, S., Sun, S. 2005. Anti-tumor substances of shark and their action mechanisms, Journal of Marine Science, 29: 63–67.

biochemical characterization, and development of a biodegradable antimicrobial film from Cirrhinus mrigala scale collagen. Environmental Science and Pollution Research, pp.1-11.

Kumar, L.V., Shakila, R.J. and Jeyasekaran, G., 2019. In vitro anti-cancer, anti-diabetic, anti-inflammation and wound healing properties of collagen peptides derived from unicorn leatherjacket (Aluterus monoceros) at different hydrolysis. Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 19(7): pp.551-560.

Kumar, M.S. 2019. Peptides and peptidomimetics as potential antiobesity agents: overview of current status, Frontiers in nutrition, 6: p.11.

Kumar Pal, G., and Suresh, P.V. 2016. Sustainable valorisation of seafood byproducts: Recovery of collagen and development of collagen-based novel functional food ingredients. Innovative Food Science and Emerging Technologies 37: 201–215.

Kumawat, T.K., Sharma, A., Sharma, V., and Chandra, S. 2018. Keratin waste: the biodegradable polymers. In Keratin. IntechOpen.

Kuwahara, J. 2021. Extraction of type I collagen from tilapia scales using acetic acid and ultrafine bubbles, Processes, 9(3): p.288.

Lee, S.W., Ha, E.K., Yeniova, A.Ö., Moon, S.Y., Kim, S.Y., Koh, H.Y., Yang, J.M., Jeong, S.J., Moon, S.J., Cho, J.Y., and Yoo, I.K. 2021. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching, Gut, 70(1): 76-84.

Li, C., Fu, Y., Dai, H., Wang, Q., Gao, R. and Zhang, Y., 2022. Recent progress in

Johny, L.C., Kudre, T.G. and PV, S., 2021. Acid and pepsin soluble collagens from skin by-product of red-bellied Pacu (Piaractus brachypomus): extraction and comparative characterizations towards finding substitute to bovine and porcine collagen. Journal of Aquatic Food Product Technology, 30(3): 364-376.

Jridi, M., Lassoued, I., and Nasri, R. 2014. Characterization and potential use of cuttlefish skin gelatin hydrolysates prepared by different microbial proteases. BioMed Research International, 14 p

Jung, W.K., and Kim, S.K. 2009. Isolation and characterisation of an anticoagulant oligopeptide from blue mussel, Mytilus edulis, Food Chemistry, 117(4): 687–692.

Kim, J.H. Kim, O.K. Yoon, H.G. Park, J. You, Y. Kim, K. Lee, Y.H., Choi, K.C., Lee, J. and Jun, W. 2016. Anti-obesity effect of extract from fermented Curcuma longa L. through regulation of adipogenesis and lipolysis pathway in high-fat diet-induced obese rats, Food and Nutrition Research, 60: p. 30428.

Kim, S.J., Kang, M., Kim, K.E. and Lee, T.K., 2019. Enhancement effects of sea mustard and starfish mixtures on skin activity. Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society, 20(12): 410-417.

Kiss, A., 2022. Inflammation in focus: the beginning and the end. Pathology and Oncology Research, 27: p.169.

Kozlowska, J., Sionkowska, A., Skopinska-Wisniewska, J., and Piechowicz, K. 2015. Northern pike (Esox lucius) collagen: extraction, characterization and potential application. International journal of biological macromolecules, 81: 220–227.

Kulkarni, P., Maniyar, M., Nalawade, M., Bhagwat, P. and Pillai, S., 2022. Isolation,

bone collagen after microwave assisted acid pre-treatment and nitrogen protection. International Journal of Molecular Sciences, 11: 4297–4308.

Liu, C., Peng, D., Yang, J., Li, Y. and Li, J., 2010, October. Anti-oxidative and anti-aging activities of collagen hydrolysate. In 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics 5: 1981-1984.

Liu, H., Yang, Y., Liu, Y., Cui, L., Fu, L. and Li, B., 2022. Various bioactive peptides in collagen hydrolysate from salmo salar skin and the combined inhibitory effects on atherosclerosis in vitro and in vivo. Food Research International, 157, p.111281.

Liu, J., Shibata, M., Ma, Q., Liu, F., Lu, Q., Shan, Q., Hagiwara, T., and Bao, J. 2020. Characterization of fish collagen from blue shark skin and its application for chitosan collagen composite coating to preserve red porgy (Pagrus major) meat, Journal of Food Biochemistry, 44(8): p. e13265

Lu, Y., Luo, Q., Chu, Y., Tao, N., Deng, S., Wang, L. and Li, L., 2022. Application of gelatin in food packaging: A review. Polymers, 14(3): p.436.

Malyarenko, T.V., Kicha, A.A., Ivanchina, N.V., Kalinovsky, A.I., Popov, R.S., Vishchuk, O.S. and Stonik, V.A., 2014. Asterosaponins from the Far Eastern starfish Leptasterias ochotensis and their anticancer activity. Steroids, 87: pp.119-127.

Matinong, A.M.E., Chisti, Y., Pickering, K.L., and Haverkamp, R.G. 2022. Collagen extraction from animal skin. Biology, 11(6): 905p.

Medina-Medrano, J.R., Quiñones-Muñoz, T.A., Arce-Ortíz, A., Torruco-Uco, J.G., Hernández-Martínez, R., Lizardi-Jiménez, M.A. and Varela-Santos, E., 2019. preventive effect of collagen peptides on photoaging skin and action mechanism. Food Science and Human Wellness, 11(2): 218-229.

Li, D., Liao, X., Zhong, S., Zhao, B., and Xu, S. 2022. Synthesis of Marine Cyclopeptide Galaxamide Analogues as Potential Anticancer Agents. Marine drugs, 20(3): 158 p.

Li, J., Li, Y., Li, Y., Yang, Z. and Jin, H., 2020. Physicochemical properties of collagen from Acaudina molpadioides and its protective effects against H2O2-induced injury in RAW264. 7 cells. Marine Drugs, 18(7): p.370.

Li, P.H., Lu, W.C., Chan, Y.J., Ko, W.C., Jung, C.C., Le Huynh, D.T. and Ji, Y.X., 2020. Extraction and characterization of collagen from sea cucumber (Holothuria cinerascens) and its potential application in moisturizing cosmetics. Aquaculture, 515: p.734590.

Li, Z., Du, T., Ruan, C. and Niu, X. 2021. Bioinspired mineralized collagen scaffolds for bone tissue engineering. Bioactive materials, 6(5): 1491-1511.

Liang, Q., Wang, L., Sun, W., Wang, Z., Xu, J., Ma, H., 2014. Isolation and characterization of collagen from the cartilage of Amur sturgeon (Acipenser schrenckii). Process Biochem. 49(2): 318–323.

Lin, X., Chen, Y., Jin, H., Zhao, Q., Liu, C., Li, R., Yu, F., Chen, Y., Huang, F., Yang, Z. and Ding, G., 2019. Collagen extracted from bigeye tuna (Thunnus obesus) skin by isoelectric precipitation: Physicochemical properties, proliferation, and migration activities. Marine drugs, 17(5): p.261.

Lin, Y.J., Le, G.W., Wang, J.Y., Li, Y.X., Shi, Y.H., and Sun, J. 2010. Antioxidative peptides derived from enzyme hydrolysis of

Najm, A.A., Azfaralarriff, A., Dyari, H.R.E., Alwi, S.S.S., Khalili, N., Othman, B.A., Law, D., Shahid, M. and Fazry, S., 2022. A Systematic Review of Antimicrobial Peptides from Fish with Anticancer Properties. Pertanika Journal of Science & Technology, 30(2).

Naomi, R., Ardhani, R., Hafiyyah, O.A. and Fauzi, M.B. 2020. Current insight of collagen biomatrix for gingival recession: An evidence-based systematic review, Polymers, 12(9): p. 2081.

Natsir, H.N., S Dali, S., Sartika, S., Leliani, L., and AR Arif, A.R. 2021. Enzymatic Hydrolysis Of Collagen From Yellowfin Tuna Bones And Its Potential As Antibacterial Agent.

Nelson, D.L., Lehninger, A.L., and Cox, M.M. 2008. Lehninger principles of biochemistry. Macmillan.

Ngo, D.H., Vo, T.S., Ngo, D.N., Wijesekara, I., and Kim, S.K. 2012. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms, International Journal of Biological Macromolecules, 51: 378–383.

Pell´a, M. C. G., Silva, O. A., Pell´a, M. G., Beneton, A. G., Caetano, J., and Sim˜oes, M. R. 2020. Effect of gelatin and casein additions on starch edible biodegradable films for fruit surface coating, Food Chemistry, 309: p. 125764.

Petcharat, T., Benjakul, S., Karnjanapratum, S., and Nalinanon, S. 2021. Ultrasound- assisted extraction of collagen from clown featherback (Chitala ornata) skin: yield and molecular characteristics, Journal of the Science of Food and Agriculture, 101(2): 648-658.

Ponnappan, N., Budagavi, D.P., Yadav, B.K., and Chugh, A. 2015. Membrane-active peptides from marine organisms—

Antioxidant activity of collagen extracts obtained from the skin and gills of oreochromis sp. Journal of medicinal food, 22(7): pp.722-728.

Melotti, L., Martinello, T., Perazzi, A., Iacopetti, I., Ferrario, C., Sugni, M., Sacchetto, R. and Patruno, M., 2021. A prototype skin substitute, made of recycled marine collagen, improves the skin regeneration of sheep. Animals, 11(5): p.1219.

Menton, D.N., and Eisen, A.Z. 1973. Cutaneous wound healing in the sea cucumber, Thyone briareus, Journal Morphology, 141(2): 185–203.

Merquiol, L., Romano, G., Ianora, A. and D'Ambra, I., 2019. Biotechnological applications of Scyphomedusae. Marine drugs, 17(11): p.604.

Mosquera, M., Giménez, B., Ramos, S., López-Caballero, M.E., Gómez-Guillén, M.D.C. and Montero, P., 2016. Antioxidant, ACE-inhibitory, and antimicrobial activities of peptide fractions obtained from dried giant squid tunics. Journal of Aquatic Food Product Technology, 25(3): 444-455.

Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., and Rodwell, V.W. 2003. Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill Medical, United State of America.

Mutalipassi, M., Esposito, R., Ruocco, N., Viel, T., Costantini, M., and Zupo, V. 2021. Bioactive Compounds of Nutraceutical Value from Fishery and Aquaculture Discards, Foods, 10(7): p.1495.

Najafi, M.F., Vahedi, F., Ahmadi, S., Madani, R., and Mehrvarz, M. 2008. Effect of collagen Type I (Rat Tail) on cell proliferation and adhesion of BHK-21. In: 4th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering, Springer, 806–809.

Rehn, M., Veikkola, T., Kukk-valdre, E., Nakamura, H., Ilmonen, M., Lombardo, C., and Vuori, K., (2001). Interaction of endostain with integrins implicated in angiogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98: 1024–1029.

Rezvani Ghomi, E., Nourbakhsh, N., Akbari Kenari, M., Zare, M., and Ramakrishna, S. 2021. Collagen- based biomaterials for biomedical applications, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 109(12): 1986-1999.

Rocha-Pimienta, J., Navajas-Preciado, B., Barraso-Gil, C., Martillanes, S. and Delgado-Adámez, J., 2023. Optimization of the Extraction of Chitosan and Fish Gelatin from Fishery Waste and Their Antimicrobial Potential as Active Biopolymers. Gels, 9(3): p.254.

Rodríguez, M.I.A., Rodríguez Barroso, L.G., and Sánchez, M.L. 2018. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications, Journal of Cosmetic Dermatology, 17(1): 20-26.

Sae- leaw, T., and Benjakul, S. 2018. Antioxidant activities of hydrolysed collagen from salmon scale ossein prepared with the aid of ultrasound, International journal of food science & technology, 53(12): 2786-2795.

Salvatore, L., Gallo, N., Natali, M.L., Campa, L., Lunetti, P., Madaghiele, M., Blasi, F.S., Corallo, A., Capobianco, L., and Sannino, A. 2020. Marine collagen and its derivatives: Versatile and sustainable bio-resources for healthcare, Materials Science and Engineering: C, 113: p.110963.

Schmidt, M.M., Dornelles, R.C.P., Mello, R.O., Kubota, E.H., Mazutti, M.A., Kempka, A.P. and Demiate, I.M., 2016. antimicrobials, cell-penetrating peptides and peptide toxins: applications and prospects, Probiotics and antimicrobial proteins, 7(1): 75-89.

Popov, A.M., Krivoshapko, O., and Artyukov, A. 2013. Biological activities of collagen peptides obtained by enzymic hydrolysis from far-eastern holothurians, Успехи наук о Жизни, 7: 62–63.

Qiu, Y.T., Wang, Y.M., Yang, X.R., Zhao, Y.Q., Chi, C.F. and Wang, B., 2019. Gelatin and antioxidant peptides from gelatin hydrolysate of skipjack tuna (Katsuwonus pelamis) scales: Preparation, identification and activity evaluation. Marine drugs, 17(10): p.565.

Rabiepour, A., and Hodhodi, A. and Mahdiany Bora, Kh. 2022. Usage of biodegradable packaging derived from fishery resources considering environmental approaches, The 12th International Conference on Food Industry Science, Organic Agriculture and Food Security,https://civilica.com/doc/1573101

Rajabimashhadi, Z., Gallo, N., Salvatore, L. and Lionetto, F., 2023. Collagen Derived from Fish Industry Waste: Progresses and Challenges. Polymers, 15(3): p.544.

Ramadass, S.K., Nazir, L.S., Thangam, R., Perumal, R.K., Manjubala, I., Madhan, B. and Seetharaman, S., 2019. Type I collagen peptides and nitric oxide releasing electrospun silk fibroin scaffold: A multifunctional approach for the treatment of ischemic chronic wounds. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 175: pp.636-643.

Ramli, L., Natsir, H., Dali, S. and Danial, S., 2019. Collagen extraction from bone of Lutjanus sp. and toxicity assay. Jurnal Akta Kimia Indonesia (Indonesia Chimica Acta), pp.67-72.

Sila, A., Nedjar-Arroume, N., Hedhili, K., Chataign´e, G., Balti, R., Nasri, M., Dhulster, P., and Bougatef, A. 2014. Antibacterial peptides from barbel muscle protein hydrolysates: activity against some pathogenic bacteria. LWT-Food Science Technology, 55(1): 183–188.

Silva, T.H., Moreira-Silva, J., Marques, A.L., Domingues, A., Bayon, Y., and Reis, R.L. 2014. Marine origin collagens and its potential applications, Marine drugs, 12: 12. 5881-5901.

Sinaga, M.Z.E., Azzahra, W.F., Ritonga, N.N., Sari, L., and Nasution, A.A.N. 2021. April. Preparation of facial wash enriched with collagen from mullet scale waste in belawan port. In AIP Conference Proceedings, 2342(1): p. 080009.

Sionkowska, A., 2021. Collagen blended with natural polymers: Recent advances and trends. Progress in Polymer Science, 122: p.101452.

Sionkowska, A., Michalska-Sionkowska., M and Walczak, M. 2020. Preparation and characterization of collagen/hyaluronic acid/chitosan film crosslinked with dialdehyde starch, International Journal of Biological Macromolecules, 149: 290-295.

Sivaraman, K. and Shanthi, C., 2021. Role of fish collagen hydrolysate in attenuating inflammation- An in vitro study. Journal of Food Biochemistry, 45(9): p.e13876.

Song, Z., Liu, H., Chen, L., Chen, L., Zhou, C., Hong, P., and Deng, C. 2021. Characterization and comparison of collagen extracted from the skin of the Nile tilapia by fermentation and chemical pretreatment, Food chemistry, 340: p.128139.

Sousa, R.O., Alves, A.L., Carvalho, D.N., Martins, E., Oliveira, C., Silva, T.H. and Reis, R.L., 2020. Acid and enzymatic Collagen extraction process. International Food Research Journal, 23(3): p.913-922.

Schuh, C.M.A.P., Benso, B., Naulin, P.A., Barrera, N.P., Bozec, L. and Aguayo, S. 2021. Modulatory effect of glycated collagen on oral streptococcal nanoadhesion, Journal of Dental Research, 100(1): 82-89.

Schuh, C.M.A.P. Sani, M.A., Azizi-Lalabadi, M., Tavassoli, M., Mohammadi, K. and McClements, D.J., 2021. Recent advances in the development of smart and active biodegradable packaging materials. Nanomaterials, 11(5): p.1331.

Senaratne, L. S., Park, P., and Kim, S. 2006. Isolation and characterization of collagen from brown backed toadfish (Lagocephalus gloveri) skin, Bioresource Technology, 97: 191–197.

Shah, R., Stodulka, P., Skopalova, K., and Saha, P. 2019. Dual crosslinked collagen/ chitosan film for potential biomedical applications, Polymers, 11(12): p. 2094.

Shakouri, A., Shoushizadeh, M.R., and Nematpour, F. 2017. Antimicrobial activity of sea cucumber (Stichopus variegatus) body wall extract in Chabahar Bay, Oman Sea, Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products, 12(1): 1-5.

Sharma, P. and Zalpouri, R., 2022. Microwave-assisted extraction of proteins and carbohydrates from marine resources. Innovative and Emerging Technologies in the Bio-marine Food Sector, 361-374.

Shekhter, A.B., Fayzullin, A.L., Vukolova, M.N., Rudenko, T.G., Osipycheva, V.D., and Litvitsky, P.F. 2019. Medical applications of collagen and collagen-based materials. Current medicinal chemistry, 26(3): 506-516.

extraction of collagen from Atlantic cod (Gadus Morhua) swim bladders envisaging health-related applications. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 31(1): 20-37.

Sousa, R.O., Martins, E., Carvalho, D.N., Alves, A.L., Oliveira, C., Duarte, A.R.C., Silva, T.H. and Reis, R.L., 2020. Collagen from Atlantic cod (Gadus morhua) skins extracted using CO2 acidified water with potential application in healthcare. Journal of Polymer Research, 27(3): p.73.

Subhan, F., Hussain, Z., Tauseef, I., Shehzad, A., and Wahid, F. 2021. A review on recent advances and applications of fish collagen, Critical reviews in food science and nutrition, 61: 6. 1027-1037.

Sun, L., Li, B., Song, W., Zhang, K., Fan, Y., and Hou, H. 2020. Comprehensive assessment of Nile tilapia skin collagen sponges as hemostatic dressings, Materials Science & Engineering C, 109: p. 110532.

Tang, C., Zhou, K., Zhu, Y., Zhang, W., Xie, Y., Wang, Z., Zhou, H., Yang, T., Zhang, Q. and Xu, B., 2022. Collagen and its derivatives: From structure and properties to their applications in food industry. Food Hydrocolloids, 131 p.107748.

Tayel, A.A., Ghanem, R.A., Al-Saggaf, M.S., Elebeedy, D. and Abd El Maksoud, A.I., 2021. Application of fish collagen-nanochitosan-henna extract composites for the control of skin pathogens and accelerating wound healing. International Journal of Polymer Science, pp.1-9.

Truong, T.M.T., Nguyen, V.M., Tran, T.T., and Le, T.M.T. 2021. Characterization of acid-soluble collagen from food processing by-products of snakehead fish (Channa striata), Processes, 9(7): p. 1188.

Tsai, S.J., Chen, M.H., Lin, H.Y., Lin, C.P., and Chang, H.H. 2019. Pure type-1 collagen application to third molar extraction socket reduces postoperative pain score and duration and promotes socket bone healing, Journal of the Formosan Medical Association, 118(1): 481-487.

Ullah, S., Zainol, I., Chowdhury, S.R. and Fauzi, M.B. 2018. Development of various composition multicomponent chitosan/fish collagen/glycerin 3D porous scaffolds: Effect on morphology, mechanical strength, biostability and cytocompatibility, International journal of biological macromolecules, 111: 158-168.

Ulzanah, N., Wahjuningrum, D., Widanarni, W. and Kusumaningtyas, E., 2022. Peptide hydrolysate from fish skin collagen to prevent and treat Aeromonas hydrophila infection in Oreochromis niloticus. Veterinary Research Communications, pp.1-8.

Vegge, G., Rønnestad, B.R., and Ellefsen, S. 2012. Improved cycling performance with ingestion of hydrolyzed marine protein depends on performance level, Journal of the International Society of Sports Nutrition, 9(1): p.14.

Wang, B., Wang, Y.M., Chi, C.F., Luo, H.Y., Deng, S.G., and Ma, J.Y. 2013. Isolation and characterization of collagen and antioxidant collagen peptides from scales of croceine croaker (Pseudosciaena crocea), Marine Drugs, 11(11): 4641–4661.

Wang, H., Ding, F., Ma, L. and Zhang, Y., 2021. Edible films from chitosan-gelatin: Physical properties and food packaging application. Food Bioscience, 40: p.100871.

Wang, J., Xu, M., Liang, R., Zhao, M., Zhang, Z., and Li, Y. 2015. Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (Oncorhynchus keta) improves wound healing following cesarean

section in rats, Food and Nutrition Research, 59(1): p. 26411.

Wang, L., Jiang, Y., Wang, X., Zhou, J., Cui, H., Xu, W., He, Y., Ma, H., and Gao, R. 2018. Effect of oral administration of collagen hydrolysates from Nile tilapia on the chronologically aged skin. Journal Functtional Foods, 44: 112–117.

Wang, S., Zhao, J., Chen, L., Zhou, Y., and Wu, J. 2014. Preparation, isolation and hypothermia protection activity of antifreeze peptides from shark skin collagen. LWT-Food Science Technology, 55(1): 210–217.

Wang X., Liu X.Y., and Kim S.M. 2020. Effect of Individual and Combined Addition of Marine Fish Collagen and Sea Pineapple Shell Extract on Dough Rheology and Rice Bread Quality, Journal of Aquatic Food Product Technology, 30(5): 630-40.

Wang, W., Chen, M., Wu, J., and Wang, S. 2015. Hypothermia protection effect of antifreeze peptides from pigskin collagen on freeze-dried Streptococcus thermophiles and its possible action mechanism. LWT-Food Science and Technology, 63(2): 878-885.

World Health Organization, Obesity and overweight. 2020. https://www.who.int/newsroom/ fact-sheets/detail/obesity-and-overweight, Accessed date: March2020.

Wu, R., Wu, C., Liu, D., Yang, X., Huang, J., Zhang, J., Liao, B., and He, H. 2018. Antioxidant and anti-freezing peptides from salmon collagen hydrolysate prepared by bacterial extracellular protease, Food Chemistry, 248: 346–352

Wu, Y., Wang, J., Li, L., Yang, X., Wang, J. and Hu, X., 2017. Purification and identification of an antioxidant peptide from Pinctada fucata muscle. CyTA 16(1): 11–19.

Xiang, Z., Xue, Q., Gao, P., Yu, H., Wu, M., Zhao, Z., Li, Y., Wang, S., Zhang, J., and Dai, L. 2022. Antioxidant peptides from edible aquatic animals: Preparation method, mechanism of action, and structure-activity relationships, Food Chemistry, p.134701.

Yang, H., Zhang, Q., Zhang, B., Zhao, Y. and Wang, N., 2023. Potential Active Marine Peptides as Anti-Aging Drugs or Drug Candidates. Marine Drugs, 21(3): p.144.

Zhao, W., Li, J., Li, Y., Chen, Y. and Jin, H., 2022. Preventive Effect of Collagen Peptides from Acaudina molpadioides on Acute Kidney Injury through Attenuation of Oxidative Stress and Inflammation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.

Zhao, Y., Lu, K., Piao, X., Song, Y., Wang, L., Zhou, R., Gao, P., and Khong, H.Y. 2022. Collagens for surimi gel fortification: type-dependent effects and the difference between type I and type II, Food Chemistry, p.135157

Zhang, X., Adachi, S., Ura, K. and Takagi, Y., 2019. Properties of collagen extracted from Amur sturgeon Acipenser schrenckii and assessment of collagen fibrils in vitro. International journal of biological macromolecules, 137: 809-820.

Zhang, Y., Duan, X. and Zhuang, Y., 2012. Purification and characterization of novel antioxidant peptides from enzymatic hydrolysates of tilapia (Oreochromis niloticus) skin gelatin. Peptides, 38(1): 13-21.

Zhang, Y., Zhou, D., Chen, J., Zhang, X., Li, X., Zhao, W., and Xu, T. 2019. Biomaterials based on marine resources for 3D bioprinting applications, Marine drugs, 17(10): p.555.

Zhou, T., Liu, X., Sui, B., Liu, C., Mo, X. and Sun, J., 2017. Development of fish collagen/bioactive glass/chitosan composite nanofibers as a GTR/GBR membrane for inducing periodontal tissue regeneration. Biomedical Materials, 12(5): p.055004.

Zhu, C.F., Li, G.Z., Peng, H.B., Zhang, F., Chen, Y., and Li, Y. 2010. Treatment with marine collagen peptides modulates glucose and lipid metabolism in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 35(6): 797-804.

Zhu, J., Madhurapantula, R.S., Kalyanasundaram, A., Sabharwal, T., Antipova, O., Bishnoi, S.W. and Orgel, J.P. 2020. Ultrastructural location and interactions of the immunoglobulin receptor binding sequence within fibrillar type I collagen, International journal of molecular sciences, 21(11): p.4166.

Zhuang, Y.l., Zhao, X., and Li, B.f. 2009. Optimization of antioxidant activity by response surface methodology in hydrolysates of jellyfish (Rhopilema esculentum) umbrella collagen. Journal of Zhejiang University - Science B, 10(8): 572–579.

Zou, Y., Yang, H., Zhang, X., Xu, P., Jiang, D., Zhang, M., Xu, W. and Wang, D., 2020. Effect of ultrasound power on extraction kinetic model, and physicochemical and structural characteristics of collagen from chicken lung. Food Production, Processing and Nutrition, 2: 1-12.

The functional importance of collagen extracted from marine resources, extraction methods and biological activity of its peptides

Rabiepour A.; Zakipour Rahimabadi E.*

Department of Fisheries, Faculty of Natural Resources, University of Guilan, Sowmeh sara, Guilan, Iran

Received: Saturday 2023 Accepted: May 2023

Abstract

Nowday, with the progress of science and the spread of various diseases, mankind is looking for a big natural source of food-pharmaceutical and medical bioactive compounds. The sea environment is a very rich source of animals and plants containing bioactive compounds with unique applications in various fields. In addition, every year, during the processing of aquatics in various fishery products, large amounts of waste are produced which are thrown away in many cases and provide a basis for creating environmental problems. These wastes can be a very suitable source for extracting bioactive compounds such as collagen connective tissue protein. The purpose of this research is to investigate the importance of marine collagen as one of the bioactive compounds extracted from aquatic wastes and to express its various uses in various fields and to prevent environmental pollutions. The results of this research showed that collagen obtained from marine sources have widely usage in the fields of nutrition, biomedical, cosmetic and other various industries. There are many methods for extracting collagen; but nowaday, the aim is to use new, green and environmentally friendly methods that are associated with less solvent consumption, low cost, less toxicity, easy production, increasing efficiency and minimum waste which have more advantages and better efficiency compared to conventional and traditional methods of extraction. Also, collagen peptides (biologically active peptides) produced by collagen hydrolysis have biological properties such as antioxidant, anti-aging, anti-tumor, anti-coagulant, anti-inflammatory, anti-freeze, anti-microbial, antidiabetic, wound healing, etc.

Keywords: Extraction, Bioactive Compounds, Processing, Collagen, Marine Resources

*Corresponding author: e_zakipour@yahoo.com