

해양생물로부터 기능성 펩티드의 생산 및 응용

Production and biological applications for marine proteins and peptides- An overview

김세권^{1,*} · 변희국²

Se-Kwon Kim¹, Hee-Guk Byun²

¹한국해양대학교 해양과학기술대학, ²강릉원주대학교 해양생물공학과

¹College of Ocean Science and Technology, Korea Maritime and Ocean University, Busan, South Korea

²Department of Marine Biotechnology, Gangneung-Wonju National University, Gangneung, 25457, South Korea

Abstract

Although more than 80% of living organisms are found in marine ecosystems, only less than 10% of marine resources have been utilized for human food consumptions and other usages. It is well known that marine resources (fish, shellfish and algae) have exceptional nutritional properties; however, their functional characteristic has not been completely discovered. It is believed that metabolites (organic compounds, proteins, peptides, lipids, minerals, etc.) play an important role to show its biological properties. Marine proteins and peptides are considered to be future drugs due to their excellent biological activi-

ties with a fewer adverse side effect. Marine peptides show several biological activities, including antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-viral, anti-tumor, anti-diabetic, anti-hypertensive, anti-coagulant, immunomodulatory, appetite suppressing and neuroprotective effects. Therefore, the pharmaceutical, nutraceutical, and cosmeceutical companies have been paid attention to the marine peptides to commercialize into products. This current review mainly focused on the above mentioned biological activities of marine peptides and protein hydrolysates as a functional food and pharmaceutical applications.

To commercialize these materials in industrial level

Corresponding author : Se-Kwon Kim, College of Ocean Science and Technology, Korea Maritime and Ocean University, Busan, 49112, South Korea

Tel : +82-51-410-4633

Email : sknkim@pknu.ac.kr

Received November 26, 2018; revised December 03, 2018; accepted December 03, 2018



required large quantity in high-purity level, and it is complicated to produce huge quantity from the marine resources due to insufficient raw materials, unavailability of raw materials through a year, hinder the growth with geographical variations, and availability of compounds in extreme small quantities. The best solution for these issues is to introduce new modern technologies such as artificial intelligence robots, drones, submersibles and automated raw material harvesting vessels in farming industries instead of man power, which will lead to 4th industrial revolution.

Key Words: marine proteins and peptides, antioxidant, anti-hypertensive, antimicrobial, protein Hydrolysates.

서론

지구 상 전체 생물 중 80%가 바다에 서식하며 해양생물은 그 종류도 매우 풍부하다. 3만여 종 이상의 물고기를 포함한 해양생물자원은 인류의 단백질 공급원 및 공업원료로서 인간과 직접적으로 밀접한 관계를 가지고 있다. 그러나 오늘날 이용되고 있는 해양생물자원은 전체의 10%에 불과하기에 미이용 자원을 개발하기 위한 투자가 필요하다. 더구나 육상생물 자원을 대상으로 우수한 생물 소재나 의약 소재가 다수 개발되어 한계에 도달함에 따라 이제 점차 그 대상이 줄어들어 최근 선진국을 비롯하여 바다와 인접한 해양국가들은 바이오소재 개발 대상을 육상생물자원에서 해양생물자원으로 이전하는 추세에 있다.

지금까지 어패류, 해조류, 해양미생물 등 해양생물자원에서 항암, 항노화, 항균, 항바이러스와 같은 생리기능성 작용을 나타내는 수천 종의 새로운 기능성 물질이 밝혀졌으나 상품으로 개발된 것은 극

소수에 불과하다. 이를 해결하기 위해 양식기술개발이 요구되지만 양식은 1차산업이라는 이유로 연구개발(R&D) 투자가 미비했다.

하지만 물, 파도, 염도, 압력 등 여러 위험요소가 산재한 상태에서 사람이 직접 일을 하는 재래식 바다 양식은 이제 4차 산업혁명으로 수중로봇, 드론, 무인잠수정, 무인운반선 등이 개발되면서 자동화 시스템이 갖춰진 양식산업이 활성화되어 원료의 대량생산이 가능하게 될 것이다.

더 나아가서 최근 해양생명공학기술의 발전으로 유전자 조작을 통해 형질전환 어류의 제작, 자외선 처리된 정자로 수정시킨 수정란에 가압처리로 암컷만을 발생시키는 기술, 3배체 및 4배체 어류의 제작 기술로 대형 어류 생산도 가능해졌다(김, 2013). 이제야말로 대량생산이 이루어질 해양생물 자원을 어떻게 효율적으로 활용할 것인가를 심도 있게 검토할 때인 것이다.

본 논문은 지금까지 대부분이 미이용 자원인 해조류, 어패류 및 수산가공잔사에 대량으로 존재하는 단백질의 효율적인 활용방법으로 고부가가치의 펩티드 생산과 응용에 대하여 살펴본다.

펩티드는 구성성분인 아미노산이 수개 또는 수십 개가 연결된 물질로서 아미노산이나 단백질과는 성질이 전혀 달라 생체 내에서의 역할이나 산업적인 이용 면에서 의의가 매우 큰 물질이다. 해양생물 몸속에 특유하게 존재하는 생리기능성 펩티드가 발견되기도 하지만 해양생물의 단백질을 인위적으로 가수분해시켜 얻어지는 새로운 기능성 펩티드들을 대량으로 만들 수 있다.

기능성 펩티드에 대하여 엄밀한 정의는 존재하지 않지만 일반적으로 보편적 기능성을 갖고 있는 펩티드를 의미하며 주로 기능성 식품에 이용된다. 그러나 펩티드에는 우수한 기호성이나 물성을 나타내는 것도 많아 기능성 식품, 화장품, 애완동물용 사료 등에 다양하게 이용되고 있다(Arihara 등, 2012).

최근까지 다양한 생리활성을 갖는 수 많은 질소 화합물(단백질, 펩티드 및 아미노산)이 어류, 패류 및 해조류에서 동정되었다. 더군다나 어패류, 해조류 및 수산가공잔사(폐기물)에는 양질의 단백질이 10~47% 정도로 많이 함유되어 있어 기능성 펩티드를 생산 할 수 있는 좋은 원료가 될 수 있다. 특히 수산가공공장에서 어패류 가공 시 전어체의 25% 이상 발생하는 부산물(내장, 지느러미, 뼈, 머리, 껍질 등)은 일부 사료로 이용되고 대부분이 폐기되어 환경문제를 야기시키고 있는데 이들에 잠재적 기능성을 가진 단백질이 상당히 함유되어 있다는 점에 주목 해야 할 것이다.

본론

1. 해양 기능성 펩티드의 생산

생리기능성 펩티드는 식품 단백질의 산, 알칼리에 의한 가수분해, 용매 추출, 효소 가수분해, 미생물 발효 등으로 생산할 수 있다. 단백질을 산이나 알칼리로 가수분해 할 경우 여러 가지 문제가 야기되는데 산으로 분해 할 경우 트립토판 같은 필수 아미노산이나 시스테인(cysteine)이 분해 소실되며,

알칼리로 분해 할 경우는 리시노알라닌(lysinoalanine)과 같은 독성물질이 생성되는 문제가 있어 식품 위생법에서는 사용을 금지하고 있다. 따라서 단백질을 효소로 가수분해 하려는 연구가 활발히 이루어졌다(Kim 등, 1995).

단백질의 효소적 가수분해에 있어서 회분식 공정은 장치가 간단하고 조작이 단순하며, 고농도의 기질을 사용할 수 있지만 고가인 많은 양의 효소가 필요하며 높은 에너지와 노동력이 요구된다. 그리고 최종 생성물의 저해작용으로 인하여 수율이 적고 기능적인 성질을 조절할 수 없는 단점이 있다. 이러한 단점을 해결하고자 고정화 효소를 이용한 단백질의 연속적 가수분해에 관한 연구가 이루어졌으나 고정화 방법이 까다롭고 고정화 하는 데 입체장애로 인한 효소활성저하(10~90%)가 일어나 실제로 산업화 공정에 활용하는 데는 한계가 있다(Cheryan 등, 1990).

이와 같은 문제를 해결하고자 단백질을 막 장치와 효소반응기를 조합시킨 재순환 3단계 막효소반응기를 이용하여 효소를 고정화 시키지 않고 일정량의 효소를 반복하여 이용함으로써 분자량 크기에 따라 서로 다른 기능성을 나타내는 펩티드를 연속적으로 분획할 수 있는 장치를 개발하였다(Kim 등,

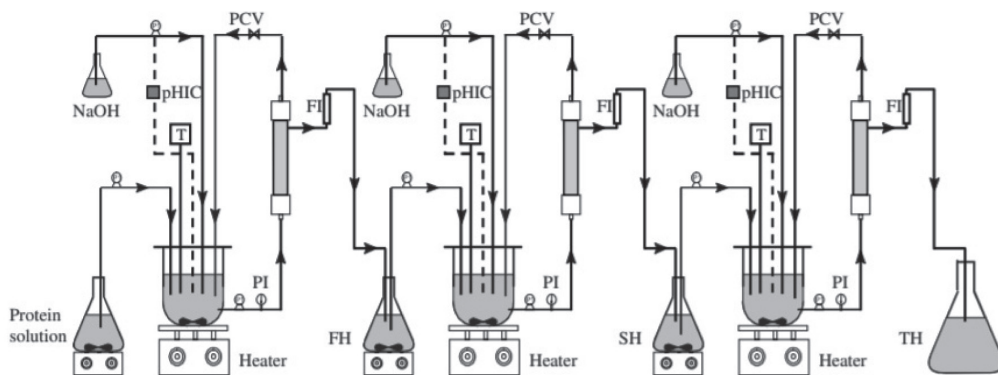


Fig.1 Schematic diagram of the three-step recycling membrane reactor for production and separation of enzymatic hydrolysates. TI, temperature indicator; PI, pressure indicator; FI, flow indicator; pHIC, pH indicator controller; FH, first hydrolysates; SH, second hydrolysates; TH, third hydrolysate.



1995). 또한 3단계 막효소반응기 장치에서 효소이용의 효율성을 높이기 위하여 장시간 작동 시 효소활성과 안정성에 미치는 인자 및 효소에 의한 단백질의 최적 가수분해조건 그리고 분자량이 서로 다른 가수분해물의 생산량을 높이기 위한 최적화 공정도 확립하였다(Jeon 등, 2000).

이와 같이 부가가치가 낮은 단백질의 이용을 극대화 하기 위해서 3단계 막 반응기 장치를 이용하면 분자량 별로 기능성이 서로 다른 펩티드를 연속적으로 생산하는 것이 가능하기 때문에 앞으로 산업화 공정에 응용할 경우 제조경비의 절감, 제조시간의 단축, 노동력 절감, 장치 설치 면적의 감소 및 자동 제어가 가능하다는 점 등 여러 가지 장점이 있어 관련 기업에서 활용될 것으로 기대된다(Fig.1) (Jeon 과 Kim, 2000).

2. 생리활성 펩티드의 잠재적 소재로서 해조류, 어패류 및 수산가공 부산물

해조류, 어패류 및 수산가공부산물의 단백질은 특이한 다기능 활성을 가진 새로운 기능성 펩티드의 방대한 자원으로 관심의 대상이 되고 있다. 최근 까지 수많은 생리활성 펩티드들이 암호화된 해양 생물 DNA에서 발견되었는데 이들의 구조적 다양성은 어패류 및 해조류에 의해 생산되는 단백질의 1차 구조 내에 새로운 생리활성 펩티드로서 광범위하게 존재하고 있다(Kim 과 Mendis, 2006).

오늘날까지 해조류는 주로 한국, 일본, 중국 등 아시아 국가에서 식품소재로 이용되어 왔고, 서양에서는 한천, 카라기난, 알긴산 등 기능성 다당류로서 이용되었다. 그러나 해조류는 단백질의 대체식품 소재로서 뿐 만 아니라 잠재적 생리 기능성 단백질 성분의 공급원으로 부상하고 있다.

해조류의 단백질 함량은 종과 계절에 따라 상당한 차이점을 보인다. 일반적으로 단백질 함량이 가

장 높은 홍조류는 최대 47%(건조물 w/w)가 단백질로 구성되어 있고, 녹조류는 9-26%(w/w), 그리고 갈조류는 3-15%(w/w)로 낮은 편이다. 홍조류 중에서 참김(*Porphyra tenera*) 및 팔손이풀(*Palmata palmito*)의 단백질 함량은 각각 47%(w/w) 및 35%(w/w)로 높은 반면에 녹조류인 구멍 갈 파래(*Ulva pertusa*) 단백질 함량은 26%(w/w) 정도이다(Fleurence, 2004). 해조류의 단백질 함량은 동일한 해조류라도 생육장소, 생육시기, 빛량, 해수 중의 영양염 농도에 따라 변동한다(Marinho-Soriano 등, 1980).

일반적으로 해조류 단백질은 필수 아미노산을 모두 함유하고 있는데 glutamic acid와 aspartic acid (7.9~44.0% w/w)가 높고, threonine, lysine, tryptophan, histidine, cysteine, methionine의 함량은 낮다(Fleurence, 2004). 그러나 이들 아미노산 함량은 육상식물에 존재하는 아미노산 함량에 비하면 일반적으로 높다(Galland-Irmouli 등, 1999).

특이한 아미노산을 비교적 많이 함유한 해조류도 있다. 예를 들면 팔손이풀 (*Palmaria palmato*)은 glycine, 카타다 돌김(*Porphyra sp.*)과 주름진 두발(*Chondrus crispus*)은 arginine, 파래(*Ulva armoricana*)는 Proline, 구멍갈파래(*Ulva pertusa*)는 arginine, 다시마(*Laminaria digitate*)는 alanine, 미역(*Undaria pinnatifida*)은 alanine, glycine, arginine, leucine, valine, lysine, methionine 등의 함량이 높다(Augier 등 1978; Dawzynski 등, 2007; Morgan 등, 2007). 해조류의 단백질 함량과 대응되는 아미노산 구성(profile)은 계절에 따라 크게 달라진다.

어류 근육 단백질 함량은 비교적 변동이 적고 대개 16-24% 범위이다. 무척추동물의 근육 단백질 함량은 갑각류와 연체류에서는 어류보다 약간 낮다. 어류근육 단백질은 용매에 대한 용해성의 차이에 따라 세가지로 대별된다. 근형질 단백질(sarcoplasmic protein)은 생리적 염농도와 pH에서 용출

되지만 근원섬유 단백질(myofibrilla protein)은 이보다 높은 염농도에서 가용화된다. 어떤 용매에도 용해되지 않고 불용성인 단백질은 근기질 단백질(stroma protein)이다(天野秀臣, 1990).

경골 어류 근육의 전 단백질은 60~75%가 근원섬유 단백질이며 20~35%가 근형질 단백질, 2~5%가 근기질 단백질이다. 연골 어류 근육에서는 근기질 단백질이 약 10%로 더 많고, 포유동물 근육 내에서는 각각 약 50%, 30~35%, 15~20%이다(Murray 등, 2001; 山口勝己, 1990).

수산가공공장에서 폐기물로 배출되는 가공 부산물에는 단백질이 다량 함유되어 있어 단백질 가수분해물 및 펩티드의 생산원료로서 확보가 쉽고 저가이기 때문에 좋은 원료가 될 수 있다. 일반적으로 수산가공공장에서 원료어를 처리할 때 어육을 채취한 다음 부산물(잔사)로 얻어지는 어체의 머리부, 껍질, 내장, 뼈 등의 남은 찌꺼기가 어체의 절반 이상을 차지한다.

우리나라 수산물의 총 생산량은 2015년 기준으로 3백 34만 톤이고 여기에 수입량을 합한 총량은 3백 70만 톤이다. 이 중 가공 원료로 사용된 것은 총 공급량의 82.4%이다. 생선 껍질량은 어종에 따라 차이가 있지만 어체 중량에 따라 7~12% 정도이므로 우리나라 수산가공 공장에서 연간 수십만 톤의 생선껍질이 부산물로 생겨나고 있다. 생선껍질의 주된 단백질은 콜라겐과 엘라스틴으로 그 조성은 콜라겐이 약 90%, 엘라스틴이 1.5%, 기타 당단백질이 소량 함유되어 있다(김, 2018). 이처럼 콜라겐은 생선 껍질의 주성분이며 근육에서는 결합조직의 교원섬유를 이루고 있기 때문에 근육의 물리적 강도, 가열조리 식품의 보수력과 겔 형성에 영향을 미친다. 어체 중 콜라겐이 가장 많이 분포되어 있는 부위는 생선 껍질, 지느러미, 뼈 등이다. 이들 부위는 대부분 식용화 되지 않고 있지만 일부는 지갑이나 가방 등 정교한 제품을 만드는 데 이용된다.

콜라겐에는 유전적으로 다른 여러 가지 분자종이 존재하며 소위 콜라겐과(family)를 형성하고 있다. 각각의 분자종은 발견된 순서로 I형에서 X형으로 분류된다. 콜라겐과에서 가장 중요한 분자종은 전체 콜라겐 양의 85~90%를 차지하는 섬유상 콜라겐이며 이를 I형이라 부른다. 이 I형 콜라겐은 진피나 경골의 주성분일 뿐 만 아니라 체내의 모든 기관에 널리 분포하며 예로부터 가죽이나 젤라틴 원료로서 이용되어 왔다.

콜라겐 분자의 산성용액을 가열하면 37°C 부근에서 점성이 급속히 감소하면서 콜라겐 분자의 세 가닥이 풀어져서 완전히 다른 형태인 젤라틴으로 변한다. 공업적으로 젤라틴을 추출하는 경우는 원료인 불용성 콜라겐을 포화수산화칼슘 용액에 1~2일간 침지하면 불순물의 제거와 동시에 폴리펩티드 사슬이 적당히 가수분해되어 젤라틴의 추출이 쉽게 진행된다. 콜라겐은 콜라겐가수분해효소(collagenase) 이외의 단백질가수분해효소에 의해서는 가수분해되지 않아 저분자 펩티드나 아미노산을 생성하지 않는다. 따라서 콜라겐은 생리기능성 펩티드의 중요한 원료가 될 수 있고 생성된 펩타이드가 섭취되었을 때 상당히 안정한 장점을 갖고 있다(김 등, 2018).

과거에는 기능성 식품, 화장품 및 의약품에 사용된 콜라겐은 소나 돼지 껍질에서 추출한 소재였다. 그러나 광우병과 구제역의 발생으로 해양 유래 콜라겐에 대한 소비자의 관심이 고조됨에 따라 최근에는 해양생물 유래 콜라겐과 젤라틴이 광범위하게 활용되고 있다.

3. 해조류, 어패류 및 어류 가공부산물의 단백질 가수분해물 및 펩티드의 기능성

식이단백질에는 생체 내에서 생리적 매개변수(parameder)에 영향을 줄 수 있는 펩티드 배열이



함유되어 있는 것으로 밝혀졌다. 매개변수의 일부는 혈압, 인슐린과 포도당의 항상성, 혈중 콜레스테롤 함량 및 면역기능이 포함된다. 일반적으로 기능성 펩티드는 길이가 2~20 아미노산 잔기로 되어 있고 소화관 혹은 식품 가공 중에 단백질로부터 유리된다.

많은 단백질분해효소들이 해조의 특성을 갖게하는 반면에 내인성 단백질분해효소 시스템은 어패류 같은 다른 해양생물에 있는 것 보다 적게 발견되는 것으로 밝혀졌다. 펩티드는 칼슘 의존성 중성 시스템인 단백질가수분해효소인 칼페인(calpains) 및 리소좀 내에 존재하는 카텝신(cathepsins)같은 고유 단백질가수분해효소의 작용으로 사후 저장 중 어패류 근육단백질로부터 생성된다(Bauchart 등, 2003). 생선발효제품은 아시아의 여러 국가에서 인기 있는 식품으로, 발효과정 중에서 생선단백질은 호염성 세균에 의해 생성되는 고유 단백질분해효소, 소화관 효소 및 단백질가수분해효소(protease)에 의해 가수분해된다. 이 발효과정은 제품의 점조성과 품질 변화를 결정한다. 그러나 때로는 호염 병원균, 고염함량, 히스타민(histamine) 생성과 같은 잠재적 위험요소로 인한 제재로 이들 제품들의 국내외 마케팅은 쉽지 않다.

어류단백질은 산 또는 알칼리를 이용해서 가수분해 할 수 있다. 그러나 화학적 가수분해로 만든 제품은 식품에 이용하는데 제약이 있다. 따라서 식물, 동물 혹은 미생물로부터 단백질가수분해효소를 조제하여 해조류, 어패류, 수산가공 부산물의 단백질을 효소로 가수분해함으로써 잠재적 생리기능성을 가진 다량의 펩티드를 만들어 낼 수 있다.

최근까지 생선단백질 가수분해물은 영양 보충을 위한 부가가치가 낮은 동물사료, 양어사료, 식품에 풍미(flavor)를 보충하기 위한 조미료 생산에 주로 이용되었다(Porkelsson 등, 2007). 발효 생선 소스나 페이스트는 동남아시아, 스칸디나비아 및 에스키모

문화에서 주식 또는 조미료로 사용되었다(Fitzgerald 등, 2005). 그러나 해조류 및 어패류 가공 잔사를 포함한 많은 해양 유래 단백질 가수분해물 및 펩티드가 심장질환, 당뇨, 암, 비만 관련 만성 질환의 예방 및 관리에 중요한 역할을 한다는 과학적 증거가 밝혀짐에 따라 이들은 기능성 식품소재로 사용이 가능하게 되기 시작했다(Kim 등, 2008; Kim 등, 2010; Hamedy 등, 2011).

해조류 유래의 단백질 가수분해물과 펩티드는 ACE 저해, 항고혈압, 항산화, 항암, 항혈액응고, 칼슘침전 저해, 티로시나아제 저해, 항돌연변이, 혈장 및 간장 콜레스테롤 저하, 혈당 저하 및 SOD 활성화 등 여러 생리 기능성을 나타낸다(Table 1).

또한, 어류가공 부산물 유래 단백질 가수분해물 및 펩티드도 항산화, ACE 저해, 항고혈압, 항혈액응고 및 칼슘 흡수 증가 효능을 보여주었고, 패류 유래 가수분해물 및 펩티드는 항산화, 항고혈압, 항균, ACE 저해, 식욕 억제 및 HIV-1 단백질분해효소 저해 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다(Tables. 1-4).

3.1 항고혈압 활성

고혈압은 생활습관병의 대표적인 질환이자 현대인의 주요 사망 원인 중 하나이다. 고혈압이 문제가 되는 이유는 심각한 합병증을 유발시키기 때문이다. 이것으로 인해 매년 약 7백10만명의 사람들이 사망하는 것으로 보고되고 있으며, 전세계적으로 수명 증가 추세를 고려할 때, 2025년에 이르면 20세 이상의 고혈압 환자가 10억6천명에 이를 것으로 추정된다(Kearney 등, 2005).

인체의 심장은 전신에 산소와 영양분이 풍부한 혈액을 보급하기 위해서 규칙적인 수축과 이완을 계속하는데 매번 수축할 때 마다 혈액은 동맥으로 내뿜어지고 결과적으로 동맥혈관 내의 압력을 증가시킨다. 물론 심장이 이완되는 동안에는 혈액을 배

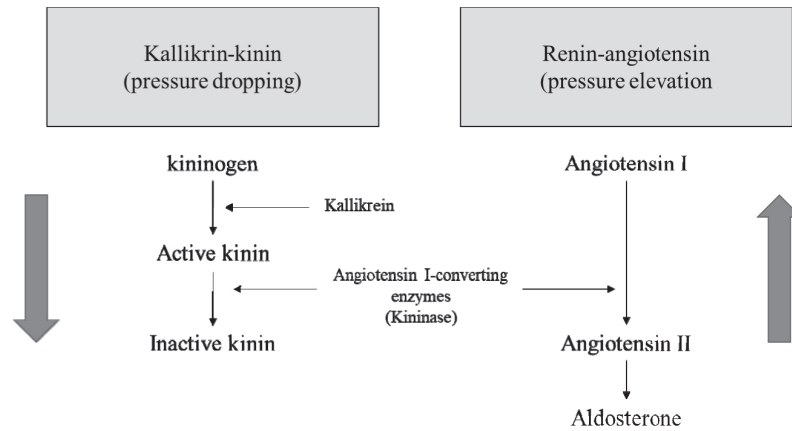


Fig. 2. Blood pressure control mechanism.

출하지 않고 동맥 내의 압력도 감소하게 된다.

동맥의 압력은 심장이 수축할 때마다 내뿜어지는 혈액량과 혈관에 혈액이 흐르는 것을 방해하는 소위 동맥혈관의 저항에 비례하여 우리 몸의 혈압이 결정된다. 흔히 성인 혈압은 심장이 수축할 때의 수축기 혈압이 120mmHg 정도이고 심장이 이완되어 있을 때의 이완기 혈압이 80mmHg 정도면 정상이라 할 수 있다(김, 2015).

본태성 고혈압은 가장 흔히 발생하는 만성질환으로 심장혈관병, 뇌졸중, 신부전의 위험인자로 꼽힌다. 폐, 혈관벽, 뇌, 신장 등에 존재하는 엔지오텐신 전환 효소(Angiotensin converting enzyme, ACE)는 디펩티딜카르복시말단 펩티드 가수분해 효소(dipeptidyl carboxy peptidase)이며 C말단에서 디펩티드 단위로 펩티드를 절단하는 효소다. Fig.2에 ACE가 혈압을 상승시키는 메커니즘을 나타내었다. ACE는 불활성형의 angiotensin I 이 동맥 수축을, 혈압의 상승작용을 나타내는 angiotensin II로 변환시키는 방식으로 동맥 이완, 혈압 강하 작용을 나타내는 bradykinin을 분해하여 그 작용을 불활성화 시키면서 혈압 상승을 초래한다. 따라서 ACE 저해제는 이들 반응을 저해하여 혈관 확장 작용을 통해 혈압을 저하시키므로 고혈압 치료제로 사용되고

있다(김, 2015).

식품 단백질의 분해물로부터 ACE 저해 펩티드가 분리된 최초의 예는 미생물 유래 콜라겐가수분해효소(collagenase)에 의한 젤라틴 분해물이었다. ACE 저해 활성을 측정하는 방법이 비교적 쉽기에 그 이후 많은 식품 단백질 분해물에서 ACE 저해 펩티드가 분리되었다. 해양식품의 가스오부시, 참치, 정어리, 연어, 김, 미역, 크릴 등을 원료로 근육이나 내장을 각종 단백질가수분해효소로 분해시킨 분해물이나 자가소화물에서 많은 ACE 저해 펩티드가 분리되었다(Saito, 2012)(Table 1).

이들 펩티드 중 사람에게 투여하여 실질적으로 혈압강하작용이 증명된 것은 불과 소수이다. Saito(2012)는 여러가지 식품 단백질의 효소분해물에서 ACE 저해 펩티드를 분리하여 이들 펩티드들이 나타내는 혈압강하작용에 대하여 검토한 결과, ACE 저해 활성이 강력하게 나타나는 것이 혈압 억제 작용과는 항상 일치하지 않는다는 점을 발견하였다. 그 원인을 추적해 보자 ACE가 기질 특이성이 넓은 효소이기 때문에 분해물 중 많은 ACE 저해 펩티드가 존재할지라도 겉보기 상에 효소저해 활성을 나타낼 뿐 혈압강하작용까지는 나타내지 않는 경우도 있다는 사실이 드러났다.



Table 1. ACE inhibitor peptides derived from marine organisms

Protein source	Enzyme	Peptide	Reference
Algae protein waste	Pepsin	Val-Glu-Cys-Tyr-Gly-Pro-Asn-Arg-Pro-Gln-Phe	Sheih 등, (2009)
Wakame (<i>Undaria pinnatifida</i>)	Protease S "Amano"	Ile-Tyr Val-Trp Ile-Trp	Sato 등, (2002)
Alaska pollack	Alcalase, Pronase, Collagenase	Gly-Pro-Leu	Byun 과 Kim (2001)
Big eye tuna (muscle)	Pepsin	Trp-Pro-Glu-Ala-Ala-Glu-Leu-Met-Met-Glu-Val-Asp-Pro	Qian 등, (2007)
Big eye tuna (frame)	Pepsin	Gly-Asp-Leu-Gly-Lys-Thr-Thr-Thr-Val-Ser-Asn-Trp-Ser-Pro-Pro-Lys-Try-Lys-Asp-Thr-Pro	Lee 등, (2010)
Shrimp	Protease	Ile-Phe-Val-Pro-Ala-Phe	Lun 등, (2006)
Hard clam	Protamex	Tyr-Asn	Tsai 등, (2008)
Sea cucumber	Bromelain, Alcalase, Protease	Met-Glu-Gly-Ala-Gln-Glu-Ala-Gln-Gly-Asp	Zhao 등, (2009)
Rotifer	Alcalase	Asp-Asp-Thr-Gly-His-Asp-Phe-Glu-Asp-Thr-Gly-Glu-Ala-Met	Lee 등, (2009)
Wakame	Pepsin	Tyr-Asn-Lys-Leu	Suetsuna 와 Nakano (2000)
Microalga	Pepsin	Val-Glu-Cys-Tyr-Gly-Pro-Asn-Arg-Pro-Gln-Phe	Sheih 등, (2009b)
Sea bream	Protease	Val-Ile-Tyr	Fahmi 등, (2004)
Yellow fin sole	α -Chymotrypsin	Met-Ile-Phe-Pro-Gly-Ala-Gly-Gly-Pro-Glu-Leu	Jung 등, (2006a)
Sardine muscle	Alkaline protease	Lys-Trp	Matsufuji 등, (1994)
Dried skipjack tuna muscle	Thermolysin	Leu-Lys-Pro-Met-Asn,	Fujita 와 Yoshikawa (1999)
Skipjack tuna muscle	Acid extract	Pro-Thr-His-Ile-Lys-Trp-Gly-Asp	Kohama 등, (1988)
Salmon chum muscle	Thermolysin	Phe-Leu, Leu-Phe	Ono 등, (2005)
Shark meat	Protease SM98011	Cys-Phe, Glu-Try, Phe-Glu	Wu 등, (2008)
Shrimp <i>Acetes chinensis</i>	<i>L. fermentum</i> SM 605	Gly-Thr-Gly, Ser-Thr	Wang 등, (2008a)
Oyster protein	Pepsin	Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe	Wang 등, (2008b)
Anchovy fermented fish sauce	Unknown	Lys-Pro	Ichimura 등, (2003)

이들은 이 가쓰오부시를 여러 단백질가수분해효소로 분해하여 그 분해물의 ACE 저해 활성을 검토한 결과, 단백질 가수분해효소(thermolysin)의 분해물이 가장 강력한 ACE 저해 활성을 나타내어 ($IC_{50}=29 \mu\text{g/ml}$) 고혈압 자연 발생 쥐(SHR)에 경

구투여(kg 당 250 mg의 투여량)한 경우 유의적으로 혈압강화작용을 나타냈다. 따라서 가쓰오부시 올리고펩티드(KKPNM 및 WHHT)를 61명의 경계역 고혈압 및 고혈압 환자에게 하루에 1.5 g 섭취시킨 결과, 수축기 혈압이 전기 섭취군(30명)에서는 11.7

mmHg, 후기 섭취군(31명)에서는 94 mmHg가 저하되었다. 이 연구를 토대로 2002년에 일본 정부에서 최초 정제 타입의 『식품 펩티드 액기스 3000』을 함유한 4가지 식품을 『혈압이 높은 사람에게 적합한 특정 보건용 식품』으로 허가하였다. 또한 정어리를 알칼리 단백질가수분해효소로 분해하여 얻어진 ACE 저해 펩티드도 사람을 대상으로 한 임상검사에서 그 효과가 확인되어 특정 보건 식품으로 인정되었다(Saito, 2012).

고혈압 및 심장질환의 치료는 레닌-엔지오텐신 시스템(RAS) 경로의 치료조작(manipulator) 및 ACE 저해에 초점이 맞추어져 있다. Captopril, Enalapril, Alacepril 및 Lisinopril 같은 합성 ACE 저해제는 고혈압 치료 및 예방을 위해서도 널리 사용되고 있으나 기침, 알러지 반응, 맛 장애 및 피부 발진 같은 부작용을 야기시킬 수 있다. 그러므로 고혈압의 치료나 관리를 위한 치료제로서 자연계에 존재하는 천연성분들의 사용에 관심이 높아지고 있다.

해조류, 어패류 및 수산가공부산물에서 강력한 활성을 갖는 다양한 ACE저해 펩티드들이 분리되어 그 특성이 밝혀졌다. Table 1에서 알 수 있는 바와 같이 ACE 저해 펩티드는 비교적 저분자량의 짧은 아미노산 배열을 갖고 있다. 비록 ACE 저해 펩티드들의 구조와 활성의 상호관계가 충분히 규명되지는 않았지만 여러 구조적 특징들이 펩티드의 ACE 저해작용에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. C-말단 위치에 있는 3개의 소수성 잔기를 가진 경쟁적 저해 펩티드가 ACE에 선택적 결합을 한다(Murray 등, 2007). 주요 ACE 저해 di- 및 tripeptides 들은 Tyr, Phe, Trp, Lys, Val 및 Ile를 함유하고 있고, N-말단 위치에는 Val과 Ile이 존재하고 있다. 일반적으로 이들 펩티드들은 ACE의 IC₅₀값이 1.5~45.0 μM의 범위이다. 이들 펩티드들의 효과(in vitro)가 다른 식품 단백질에서 유래된 ACE 저해 펩티드들의 효과에 비해 손색이 없다(Meisel 등, 2006).

ACE 저해 펩티드의 효과는 IC₅₀값으로 나타내며 이는 ACE 활성을 50%까지 저해하는 펩티드의 농도를 말한다. Captopril 같은 대조구에 대한 IC₅₀값의 측정은 물론 다른 실험에서 보고된 ACE 저해 값과 비교하는 것이 필요하다. 체외의(In vitro) 저해 및 모조(simulation) 위장을 이용한 연구를 통해 얻어진 정보는 생체 고혈압 치료 작용에 대한 펩티드의 가능성을 나타내는 지표일 뿐이다.

생체 내에서 ACE 저해 단백질 가수분해물이나 펩티드의 항고혈압 작용의 가능성을 조사하는데 있어서 첫 단계는 자연발생 고혈압 쥐(SHR)를 이용한 동물실험이다. 많은 해조류, 어패류 및 수산가공부산물의 단백질 가수분해물이나 펩티드들이 SHR에서 항고혈압 효과를 나타냈다. 일반적으로 어패류 및 해양유래 펩티드들을 kg 당 10mg으로 경구 투여하였을 때 수축기 혈압(SDP)의 감소는 대조구에 비해 25 mmHg 정도로 낮았다(Je 등, 2005; Jung 등, 2006; Lee 등, 2010). 이 같은 SDP의 감소는 혈압 약인 Captopril 과 비슷한 효과를 보여 천연 혈압 약으로 활용이 기대된다.

미역(Undaria pinnatifida)에서 유래된 ACE 저해 tetrapeptide(YKYY, KFYG 및 YNKL)는 kg 당 50mg 섭취시 SBP의 현저한 감소를 나타냈다(Suetasuna 와 Nakano, 2000). 또한 동일 종에서 유래된 dipeptide는 kg 당 1 mg 투여로 14 mmHg(VY·FY 및 IW) 및 21 mmHg (IY)까지 SBP 감소를 나타냈다 (Suetasuna 등, 2004).

이 밖에도, 굴단백질, 감성돔 비늘 콜라겐 및 방사무늬김(Porphyra yezoensis) 단백질에서 유래된 단백질 가수분해물 및 펩티드 획분 또한 SHR에서 항고혈압 활성을 나타냈다 (Fahmi 등, 2004; Katano 등, 2003; Saito 와 Hagim, 2005; Wang 등, 2008). 그러나 시료형태, 투여량, 투여기간이 서로 달라 SBP 감소 효과만으로 이들 가수분해물의 혈압 강하기능을 비교하기는 어렵다.



많은 패류 및 해양 단백질에서 유래된 ACE 저해 펩티드들이 SHR 연구에서 고혈압 저해 효과를 보였지만 사람을 대상으로 한 연구는 극소수에 불과하나 대표적인 연구결과는 아래와 같다. 고혈압 환자를 대상으로 해조 단백질 유래 가수분해물과 펩티드를 투여하여 환자들의 심장 보호 효과를 측정해 보았다. 미역(*Uindaria pinnatifida*) 단백질 가수분해물을 8주 이상 두 그룹의 고혈압 대상자에게 2회 투여하였을 때 대조구에 비해 SBP가 현저히 감소되었다. 하루 300 mg 투여된 그룹에서 8주 후에, 하루 500 mg 투여한 그룹에서는 6주 후에 11 mmHg가 감소된 것으로 관찰되었다(Kajimoto 등, 2002). 이들의 두 번째 연구에서 김(*Parphyra yezoensis*) 올리고펩타이드 1.6 g을 고혈압 대상자에게 12주 동안 투여했을 때 8-12주 후부터 현저한 항고혈압 효과가 관찰되었다(Kajimoto, 2004).

생체에서 혈전의 형성을 저해하거나 혈장 및 간장 콜레스테롤을 저하시키면 심장혈관질환(CVD)과 연관된 위험을 현저히 감소시킬 수 있다. 혈액 응고는 혈관이 상처를 받았을 때 과출혈을 막기 위해 유발되는 복잡한 생화학적 경로다. 일단 혈관 손상을 치료하면 몸은 자연적으로 응혈이 분해된다. 그러나 생체 내에서의 응혈 형성은 해로워 뇌졸중, 심장마비, 폐질환(pulmonary) 혹은 심정맥혈전증을 초래한다(Schaffer 등, 1991).

황산다당류인 헤파린은 혈전치료를 위해 사용되는 가장 흔한 항응고제이다(Wijestinghe 와 Jeon, 2012). 그러나 항응고제로서 헤파린의 임상 사용 결과 과다출혈과 같은 부작용이 나타나는 경우가 있어 부작용이 없는 천연소재의 항응고제 개발이 필요하다.

해조류, 어패류 및 수산가공부산물에서 유래된 단백질 가수분해물 및 펩티드들이 항응고 활성을 나타내는 것으로 보고되었다(Athukorala 등, 2007; Rajapakse 등, 2005; Jung 등, 2009). 단백질 가수분

해물을 첨가한 시료가 여러 동물실험에서 총 콜레스테롤, 유리 콜레스테롤, 중성지방 및 인지질 함량이 현저히 감소되었다(Sultsuna 와 Saito, 2001). 꼬막(*Scapharca broughtonii*)으로부터 분리 정제한 분자량이 26.0 kDa의 혈장 항응고 단백질이 혈전응고 내인성 경로에서 응고인자 IX를 저해하였고 혈액 응고시간(APTT)을 현저히 지연시킴으로써 혈액 응고를 억제시켰다.

각시가자미(*Limanda aspera*)로부터 효소를 이용하여 추출한 분자량 12.0 kDa의 단일사슬 단량체 단백질이 혈액응고 활성화 인자 XII를 저해하였으며, 혈소판 응고에 관여하는 혈소판 막 당단백질 인테린에 길항작용을 보여 혈액응고 저해작용을 나타냈다(Rajapakse 등, 2005; Jung 등, 2002).

생체 내에서 이들 단백질 유래 성분들의 항응고 효과를 수행한 연구 보고는 찾아보기 어렵다. 그러나 공인된 기관의 건강 지침에 따르면 대두단백질에 대해 하루 콩 25 g 섭취로 5~10%까지 혈중콜레스테롤의 수치를 낮출 수 있다고 하니 해조류 유래 단백질가수분해물이 고지혈증 혹은 과콜레스테롤혈증의 치료나 예방에 도움을 주어 심장건강을 증진시킬 수 있을 것이다(Nagaoka, 2008).

3.2 항산화 활성

지구상 대부분의 생명체는 공기중의 산소를 호흡을 통해 산화시켜 얻어지는 에너지로 생명을 유지하는데 이런 산소가 필요한 대사과정에서 불가피하게 세포를 손상시키는 독성물질들이 부산물로 만들어진다. 이것을 활성산소라고 한다. 활성산소는 생체조직을 공격하여 세포를 산화, 손상시키는 주범이며, 유해산소라고도 한다.

활성산소는 세포나 세포 소기관을 손상시키기도 하며 생체 내 여러 단백질의 아미노산을 산화시켜 단백질 기능 저하를 초래하기도 한다. 이것은 핵산에도 손상을 입혀 염기의 변형, 핵산염기의 유리,

결합의 절단, 당의 산화 분해 등을 초래하여 돌연변이나 암의 원인이 되기도 한다. 노화의 메커니즘을 설명하는 이론 중 자유라디칼 이론(free radical theory)이 있다. 자유라디칼이란 짝지어지지 않은 전자를 가진 원자나 분자를 말한다. 생체 내 정상 대사 과정에서 생긴 자유 라디칼이 생분자와 반응하여 세포를 손상시키는데 이러한 자유라디칼 생성은 나이가 증가함에 따라 촉진된다.

산화적 스트레스는 심장병, 중풍, 동맥경화증, 당뇨, 혈압을 포함해 여러 가지 만성질환에 관여한다(Davalos 등, 2004). 또한 식품산업에서는 불포화지방산의 산화로 야기되는 식품의 품질 저하가 주요 관심의 대상이 되고 있다.

합성 산화제인 BHA(butylated hydroxyanisole), BHT(butylated hydroxytoluene), TBHQ(tert-butylhydroquinone) 및 프로필갈산염(propyl gallate) 등이 지방산화를 억제시키기 위해 식품에 첨가되었지만 현재는 인체에 해로운 부작용으로 인해 사용에 통제를 받고 있다(Shahidi와 Zhong, 2005). 따라서 산화적 스트레스 및 식품의 품질 연장에 대응하기 위해 건강에 무해한 것으로 알려진 천연 항산화제의 개발이 필요하며 그 중에서도 해조류의 뛰어난 항산화 활성에 주목할 필요가 있다.

언급한 바와 같이, 해조류는 격렬한 경쟁적 해양 환경에서 생존을 위해 복잡한 생화학 경로를 발전시켜온 해양생물의 다양한 그룹 중 하나다. 고도조사, 탈수, 동결, 저온, 중금속 및 염도변화 같은 심한 환경인자들은 해조류 세포 내에 과잉의 활성산소종(ROS)의 생산을 촉진시킨다(Cornish 등, 2010). 이에 대응하기 위해 해조류는 내재성 항산화 성분을 합성하고 초과산화물 불균등효소(superoxide dismutase), 카탈라아제(catalase), 글루타티온 환원효소(glutathione reductase) 및 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase) 같은 항산화 효소를 생성한다.

이러한 해조류로부터 기능성 식품에 사용 가능한 다양한 천연 항산화제 성분들의 개발이 검토되고 있다(Tierney 등, 2010). 여러 단백질가수분해효소로 해조류 세포를 수용액 내에서 직접 가수분해시킨 단백질 가수분해물들은 체외(in vitro)에서 항산화 활성을 나타내는데, 이들의 항산화 활성을 나타내는 작용기전은 라디칼 소거, 전이 금속 봉쇄, 지질 과산화 저해 및 과산화수소 유도 DNA 손상의 보호효과를 포함한다.

펩티드의 구조와 항산화 활성간에 정확한 상호관계는 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 펩티드에 존재하는 아미노산의 형태, 위치 및 소수성 등이 중요한 역할을 한다고 추측된다. 일반적으로 항산화제로서 His, Leu, Tyr, Met 및 Cys 등의 아미노산이 인정되고 있는데, 이들 아미노산들은 전자가 부족한 라디칼에 양성자를 제공하여 라디칼 소거 활성을 증진시키는 것으로 알려져 있다(Mendis 등, 2005; Sarmadi와 Ismail, 2010).

Table 2에 나타난 바와 같이 여러 종의 패류 및 어류 유래 펩티드들이 라디칼 소거활성을 나타냈으며(Je 등, 2005; Kim 등, 2007; Mendis 등 2005; Rajapakse 등, 2005), 또한 젤라틴 유래 펩티드인 HGPLGPL 및 GE(Hyp)GP(Hyp) GP(Hyp) GP(Hyp) 등이 강력한 지질과산화 저해활성을 나타냈는데(Kim 등, 2001), 이들 펩티드는 젤라틴에 존재하는 특이적으로 반복된 Gly-Pro 배열을 갖고 있다. 젤라틴에는 소수성 아미노산인 Gly, Val, Ala, Pro 및 HyPro 등이 풍부하게 존재하고 있는데, 이들 아미노산이 지질계에 대한 높은 친화성을 갖고 있어 강력한 지질 과산화 저해효과를 보여 주었다(Kim과 Wijesekara, 2010). 따라서 불포화지방산의 산화적 공격으로 발생된 지용성 라디칼(예, hydrophobic peroxy radicals)은 소수성 아미노산이 함유된 항산화 펩티드에 의해 중성화되는 것으로 추측된다. 동일한 dipeptide(GP)의 반복배열이 들어



있는 오징어 근육 유래 펩티드가 리놀레산(linoleic acid)의 자유라디칼 매개 산화를 저해하는 것으로 밝혀졌다(Mendis 등, 2005).

해조류 및 수산가공부산물 유래 단백질 가수분해물 및 펩티드들은 많은 세포 모델 계에서 항산화 활성을 나타냈다. 다시마(*Laminaria japonica*)로부터 유래된 단백질가수분해물이 과산화수소로 처리한 세포에서 내재성 항산화 효소인 카타라아제(catalase), 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase, GPx) 및 글루타티온 전달효소(glutathione S-transferase, GST)의 생성을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다(Park 등, 2006).

새꼬리 민태 껍질 카탈라아제 가수분해물로부터 정제된 항산화 펩티드인 HGPLGPL을 인간 간 종양 세포(human hepatoma cell) 모델에 처리했을 때 세포 항산화효소(SOD, CAT 및 GPx)함량이 현저하게 증가했다(Mendis 등, 2005). 가자미피 젤라틴을 연속식 3단계 막 반응기(MWCO 10,000, MWCO 5,000 및 MWCO 1,000)에서 가수분해시켜 각 단계별로 펩티드를 분리하여 항산화성을 측정된 결과, 2단계 가수분해물의 항산화력이 가장 뛰어날 뿐만 아니라 천연 항산화제인 α -tocopherol에 비해 10% 정도 높은 항산화력을 나타낸 반면, 1단계 및 3단계 가수분해물은 α -tocopherol보다 오히려 항산화력이 10~15% 정도 낮아 펩티드의 분자량 크기가 항산화 효과에 영향을 미치는 것을 알 수 있다(Kim 등, 1995).

Rajapakse 등 (2005)은 발효 홍합(*Mytilus edulis*)에서 펩티드(HFGBPFH(MWP6ZKDa))를 분리하여 자유 라디칼 소거능을 측정된 결과, 초과산화물, 수산화기, 알킬(alkyl) 라디칼을 각각 98%, 98% 및 72% 소거시켰으며 알파-토코페롤 보다 강한 지질과산화물을 억제시켜 천연 항산화제로 활용이 기대된다고 보고하였다.

산화적 스트레스는 알츠하이머 및 파킨슨 질환

같은 신경 퇴행성 질환에 중요한 역할을 한다. 특히 뇌에서 티로시나아제(tyrosinase)에 의해 생성되는 활성 퀴논(quinones)은 파킨슨 질환과 밀접한 관계가 있는 것으로 밝혀졌다(Schurink 등, 2007), 원래 티로시나아제는 모노페놀(tyrosine)의 수산화 및 대응하는 퀴논(o-quinone)에 디페놀(o-diphenol)의 산화를 촉진시키는 식물 및 동물 조직에 존재하는 다기능 구리 함유 효소다. 이것은 야채나 과일의 상처 혹은 그것들의 오랜 보관에서 발생하는 갈변에서 멜라닌색소의 생합성에도 관여한다.

자외선이 피부 기저층을 자극하면 티로신(tyrosine)이 산화된다. 산화된 티로신은 멜라닌 색소를 만들어내는 멜라닌 세포의 연료로 쓰이며, 연료가 많아 질수록 멜라닌 색소도 많이 생성된다. 멜라닌 색소는 흑갈색을 띄며 그것의 양이 많아질수록 피부는 검게 변한다. 피부 미백이 중요한 효소인 티로시나아제의 저해제가 멜라닌 생성을 억제하기 때문에 미백화장품에도 활용되고 있다.

파래(*Enteromorpha prolifera*) 및 팔김(*Porphyra tenera*) 유래 부분 정제된 가수분해물은 티로시나아제 저해효과가 있었으며(Lee 등, 2005), 대구껍질을 효소로 분해하여 체내 흡수가 가능한 저분자 가수분해물을 만들어 피부장벽개선 및 보습에 활용할 수 있는 기능성 소재의 개발연구에서 대구껍질 효소 가수분해물은 활성산소 및 라디칼 소거효능이 있었으며 수분의 손실도 농도의존적으로 억제되었고 또한 사람의 피부에 보습과 탄력을 유지하는데 필수적 인자인 히알루론산(hyaluronic acid)을 합성하는 효소인 히알루로난 합성효소(hyaluronan synthase)의 유전자 발현을 증가시켰을 뿐 아니라 콜라겐과 엘라스틴 같은 피부 탄력에 관여하는 인자들의 발현도 증가시키는 것으로 볼 때 피부 탄력에 도움을 줄 것으로 판단된다. 여성을 대상으로 한 임상실험에서 하루동안 대구 껍질의 효소 분해물의 보습효과를 측정된 결과, 분해물 시료를 도포

Table 2. Antioxidant peptides derived from marine organisms

Protein source	Enzyme	Peptide	Reference
Conger eel(<i>Conger myriaster</i>)	Trypsin	Leu-Gly-Leu-Asn-Gly-Asp-Val-Asn (928 Da)	Ranathunga 등, (2006)
Grass carp muscle	Alcalase 2.4 L	Pro-Ser-Lys-Tyr-Glu-Pro-Phe-Val (966.3 Da)	Ren 등, (2008)
Alaska Pollock frame	Mackerel-intestine crude enzyme	Leu-Pro-His-Ser-Gly-Tyr (672 Da)	Je 등, (2005b)
Tuna backbone	Pepsin	VKAGFAWTANQQLS (1519 Da)	Je 등, (2007)
Tuna dark muscle	Orientase or Protease XXIII	Leu-Pro-Thr-Ser-Glu-Ala-Ala-Lys-Tyr (978 Da) Pro-Met-Asp-Tyr-Met-Val-Thr (756 Da)	Je 등, (2007)
Tuna cooking juice	Orientase	Pro-Val-Ser-His-Asp-His-Ala-Pro-Glu-Tyr(1305 Da) Pro-Ser-Asp-His-Glu (938 Da) Val-His-Asp-Tyr (584 Da)	Hsu 등, (2009)
Yellowfish sole (<i>Limanda aspera</i>) -frame protein	Pepsin and Mackerel-intestine crude enzyme	Arg-Pro-Asp-Phe-Asp-Leu-Glu-Pro-Pro-Tyr (1300 Da)	Jun 등, (2004)
Sardinelle (<i>Sardinella aurita</i>)	Crude Enzyme extract from Viscera of Sardine	Leu-His-Tyr (431.2 Da)	Bougatef 등, (2010)
Horse mackerel viscera	Pepsin, Trypsin and α -Chymotrypsin	Ala-Cys-Phe-Leu (518.5 Da)	Kumar 등, (2011)
Hoki (<i>Johnius belengerii</i>) frame	Pepsin	Glu-Ser-Thr-Val-Pro-Glu-Arg-Thr-His-Pro-Ala-Cys-Pro-Asp-Phe-Asn (1801 Da)	Kim 등, (2007)
Hoki-skin gelatin	Trypsin	His-Glu-Pro-Leu-Gly-Pro-Leu (797 Da)	Mendis 등, (2005b)
Giant squid muscle	Trypsin	Asn-Ala-Asp-Phe-Gly-Leu-Asn-Gly-Leu-Glu-Gly-Leu-Ala (747 Da)	Rajapakse 등, (2005)
Squid skin (<i>Dosidicus gigas</i>)	Trypsin	Phe-Asp-Ser-Gly-Pro-Ala-Gly-Val-Leu (880.18 Da) Asn-Gly-Pro-Leu-Gln-Ala-Gly-Gln-Pro-Gly-Glu-Arg (1231.6 Da)	Mendis 등, (2005a)
Squid tunic (<i>Dosidicus gigas</i>)	Alcalase	Gly-Pro-Leu-Leu-Gly-Phe-Leu-Gly-Pro-Leu-Gly-Leu-Ser	Aleman 등, (2005)
Blue mussel (<i>Mytilus edulis</i>)	Fermented	His-Phe-Gly-Asp-Pro-Phe-His (962 Da)	Rajapakse 등, (2005)
Oyster (<i>Crassostrea gigas</i>)	In vitro Gastrointestinal digestion	Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Glu-Lys-Gln-Glu (1600 Da)	Qian 등, (2008)
Sea cucumber (<i>Stichopus japonicas</i>)	Trypsin	Gly-Pro-Glu-Pro-Thr-Gly-Pro-Thr-Gly-Ala-Pro-Gln-Trp-Leu-Arg (1563 Da)	Zhou 등, (2012)
Maicroalga	Pepsin	Val-Glu-Cys-Tyr-Gly-Pro-Asn-Arg-Pro-Gln-Phe (1309 Da)	Sheih 등, (2009)
Rotifer	Alcalase, α -Chymotrypsin, Neutrase, Papain, Pepsin and Trypsin	Leu-Leu-Gly-Pro-Gly-Leu-Thr-Asn-His-Ala (1076 Da) Asp-Leu-Gly-Leu-Gly-Leu-Pro-Gly-Ala-His (1033 Da)	Kim 등, (2009)
Hoki	Gastrointestinal Protease	Glu-Ser-Thr-Val-Pro-Glu-Arg-Thr-His-Pro-Ala-Cys-Pro-Asp-Phe-Asn (1801 Da)	Kim 등, (2007)
Tuna	Alcalase, α -Chymotrypsin, Neutrase, Papain, Pepsin, Trypsin	Val-Lys-Ala-Gly-Phe-Ala-Trp-Thr-Ala-Asn-Glu-Glu-Leu-Ser (1519 Da)	Je 등, (2007)
Jumbo squid	Trypsin, α -Chymotrypsin, Pepsin	Phe-Asp-Ser-Gly-Pro-Ala-Gly-Val-Leu (880.18 Da)	Mendis 등, (2005)
Giant squid	Pepsin, Trypsin, α -Chymotrypsin	Asn-Ala-Asp-Phe-Gly-Leu-Asn-Gly-Leu-Glu-Gly-Leu-Ala (1307 Da)	Rajapakse 등, (2005)
Blue mussel	Pepsin	Phe-Gly-His-Pro-Tyr (620 Da)	Jung 등, (2008)
Microalgae	Cellulase	Met-Pro-Gly-Pro-Leu-Ser-Pro-Leu (793.01 Da)	Ryu 등, (2012)
Microalgae		Val-Glu-Cys-Tyr-Glu-Pro-Asn-Arg-Pro-Gln-Phe	Sheih 등, (2009)
Marine algae	Papain, Trypsin, Pepsin and α -Chymotrypsin	Leu-Asn-Gly-Asp-Val-Trp (702.2 Da)	Kim 등, (2014)



한 후 피실험자의 피부 수분 함유량이 그전에 비해 약 30%이상 증가하였다. 시료 사용 2주차에는 경 피 수분 손실을 막아 피부장벽을 보호하고 개선하는 데 효과가 있음이 증명되었다(Jeon 등, 1999).

이처럼 해조류, 어패류 및 수산가공부산물 유래 단백질가수분해물 및 펩티드가 인간을 대상으로 항산화 및 티로시나아제 저해 효능이 있음을 밝혀내는 연구들이 진행되고 있지만 식품의 갈변 방지를 위한 천연지질과산화 저해제 및 천연보존 효과가 있는 해양 유래의 기능성 펩티드의 개발 및 활용에 대한 연구도 활발히 이루어져야 할 것이다.

3.3 항균 활성

항균 펩티드는 미생물에 대해 항균활성을 나타내는 펩티드성 분자의 총칭이다. 항균 펩티드는 생물

의 자연면역의 주요 인자의 하나로서 생체방어의 최전선에서 중요한 역할을 담당하고 있다. 과거에도 사람, 곤충, 양서류 등에서 발견된 항균 펩티드를 대상으로 항균 활성을 밝히는 선구적인 연구가 진행되었으며, 최근에는 척추동물의 생체 내에서 획득면역과 함께 항균 펩티드가 생체방어에 널리 활약하고 있다는 사실도 밝혀져 주목을 받고 있다.

식물에서 동물에 이르기까지 폭넓은 생물의 진화 과정에서 병원성 미생물과 싸워 획득한 항균 펩티드의 아미노산 배열을 살펴보면 입체구조를 가지고 있어 연구대상으로 흥미를 끌고 있다. 또한 항균 펩티드의 항균활성 발현기구에 대해서도 미생물의 세포막 파괴가 주요한 것으로 알려져 있지만 이에 대한 상세한 작용 메커니즘은 모르는 점도 있다. 최근에는 막 파괴 이외에도 미생물의 세포 내 분자를 표

Table 3. Antibacterial peptides derived from marine organisms

Protein source	Enzyme	Peptide	Reference
Oyster	Pepsin, Trypsin, Bromelin, Papain, 3942 Neutral Proteinase and Alcalase	Cys, Leu, Glu, Asp, Phe, Tyr, Ile, And Gly Leu-Leu-Glu-Tyr-Ser-Ile and Leu-Leu-Glu-Tyr-Ser-Leu Arg-Arg-Trp-Trp-Cys-Arg-X (where X is an amino acid or and amino acid analog) (5000-10000 Da)	Liu 등, (2008, 2007) Lee 와 Maruyama (1998)
American lobster	Trypsin	Gln-Tyr-Gly-Asn-Leu-Leu-Ser-Leu-Leu-Asn-Gly-Tyr-Arg (1200 Da)	Battison 등, (2008)
Shrimp	Proteinase	Pro-Arg-Pro (1150 Da)	Barlett 등, (2002)
Green sea urchin	Acetonitrile	Cys (5600 Da)	Li 등, (2008)
Winter flounder (P. americanus)	LEAP2	MTPLWFIMSSKPFAYCQNNYECSTGLCRAGYCSHRASEPVNY	Zhou 등, (2010)
Pufferfish (Tetraodon nigroviridis)	TNBD1	ASFPWACPSLNGVCRKVKLPTELFFGPLGCGKG-FLCCVSHFL	A. Falco 등, (2008)
Winter flounder (Pseudopleuronectes americanus)	WF1	HISHSLCRWCCNCKKANKGCGFCKF	Tsoi 등, (2003)
Atlantic salmon (Salmo salar)	AsCath-1	RRGKPSGGSRGSKMGSKDSKGGWRGRPGSGSR-PGFGSSI	Secombes 등, (2006)
Red sea bream (Chrysophrys major)	Chrysopsin-1	FFGWLKIGAIHAGKAIHGLIHRRRH	Iijima 등, (2003)
Channel catfish (Ictalurus punctatus)	HbβP-1	AANFGPSVFTPEVHETWQKFLNVVVAALGKQYH	Noga 등, (2008)
Trout (Oncorhynchus mykiss)	Hepcidin	SHLSLCRWCCNCCNKGKGGFCKF	Tsoi 등, (2003)
Japanese flounder (Paralichthys olivaceus)	JF-1	DVKCGFCKDGGCGVCCNF	Nozaki 등, (2005)

적으로 한 작용 기구도 밝혀지고 있어 그 메커니즘을 해명하려는 기초연구가 활발히 진행되고 있다. 항균펩티드의 항균활성을 산업적으로 응용하려는 연구도 활발히 진행되어 최근 여러 가지 문제점을 내포한 기존의 항생물질을 대체할 새로운 신약개발 분야의 씨앗(seed)이 될 것으로 기대된다.

식품의 부패방지에 사용되는 식품 첨가물로는 소르브산(sorbic acid)이나 초산나트륨 등의 유기산류, 글리신, 알라닌 등의 아미노산류, 카테킨(catechin)이나 히노키티올(hinokitiol) 등의 식물 추출물, 글리세롤 지방산 에스테르(glycerol fatty acid ester) 등의 유화제, 고추냉이나 고추 등의 향신료 성분, 난백에서 추출된 난백 리소자임(lysozyme), 미생물이 생산하는 알파-폴리리신(α -polylysine), 리신(nicine) 그리고 연어나 청어의 이리에서 추출된 프로타민(protamine) 등이 알려져 있다(Koiso, 2015).

이들의 항균효과는 의약분야에서 사용되는 항생 물질에 비하면 상대적으로 약하며, 충분한 효과를 얻기 위해 첨가량을 늘리면 식품의 맛에 악영향을 미치기도 한다. 이 중에서 펩티드인 리소자임(lysozyme), 폴리리신(ϵ -polylysine), 프로타민(protamine), 니아신(niacine) 등은 ppm 수준의 소량으로 효과를 나타내 식품의 풍미에 영향도 미치지 않고 우수한 항균제이지만 식품소재에 흡착되거나, 역가를 저하시키는 결점도 있어 단독으로 사용할 때 식품 부패에는 도움이 되지 않는 경우도 있다(Koiso, 2015).

게, 굴, 바다가재, 새우 및 성게 등 여러 해양 무척추동물의 혈림프(hemolymph)에서 해양 유래 항균펩티드들을 추출하여 연구한 결과를 Table 3에 나타냈다.

이들의 항균활성을 분석한 결과 게(*Callinectes sapidus*)의 혈림프에서 분리된 펩티드가 그람 음성세균에 대해 높은 저해효과를 나타냈으며(Battison 등, 2008), 비록 게(*Scylla serreta*)의 정액 중 정

자를 제거한 액체 성분인 점액장(seminal plasma)에서 항균활성에 대한 여러 연구보고가 있었지만 분리된 항균펩티드의 양이 매우 적었다(Jayasankar 등, 1999). 미국 바다가재 유래 항균 펩티드는 그램 음성 세균에 대해 발육 억제 활성을 나타냈고, 스쿠치카충(scuticociliate) 기생충(*mesanophrys chesapeakeensis* 및 *H. americanus*)의 중요한 병원체인 *Anophyoides haemophila*에 대해 원생생물 고정(protozoa static) 및 원생생물 살균(protozoocidal) 활성을 나타냈다(Battison 등, 2008). 이 외에 거미게(spider crab)에서 유래된 arasinI로 알려진 항균펩티드는 *Corenebacterium glutamicum*의 성장을 억제하였고(stenvag 등, 2008), 굴에서 유래된 항균 펩티드 Cgpep 33는 대장균, 녹농균(*P. aeruginosa*), 고초균(*B. subtilis*) 및 *Botrytis neria*, 그리고 *Penicillium lepansum* 같은 곰팡이와 세균의 항균활성 및 성장을 억제시켰다(Liu 등, 2008). 더 흥미 있는 것은 세균과 곰팡이에 대한 이 펩티드의 IC₅₀ 값은 1 ml 당 18.6~48.2 μ g로 낮은 범위였다는 것이다. 항 바이러스 활성에 관한 연구로써 굴 단백질 추출물이 HIV-I의 면역세포의 증식을 강화한다는 사실을 밝혔다(Achour 등, 1997).

굴의 단백질을 가수분해효소(thermolysin)로 분해시킨 분해물에서 분리한 Leu-Leu-Glu-Tyr-Ser-Ile 및 Leu-Glu-Tyr-Ser-Leu의 두 펩티드가 HIV-I protease를 저해하였으며(Lee 와 Maruyama, 1998), 굴의 효소적 가수분해물로부터 분리한 Arg-Arg-Trp-Try-Cys-Arg-X(여기서 X는 아미노산 또한 아미노산 유사체)의 활성펩티드가 단순포진 바이러스(herpes virus)에 대해 높은 저해활성을 나타냈다. 이들은 가수분해물에서 분자량<1, 1-5, 5-10 및 10 kDa획분에서 정제된 펩티드가 다른 획분에서 분리한 것보다 높은 활성을 밝혀냈다(Zeng 등, 2008).

이 밖에도 어류 피부 점액은 병원균의 침입에 대한 1차 방어를 하는 항균 펩티드가 존재하는 중요



한 자원이다. 메기(*Pelteobagrus fulvidraco*)의 피부 점액에서 새로운 항균 펩티드(*pelteobagrin*)를 분리 정제한 결과, 분자량은 2244.4 달톤(Da)이며 20개의 아미노산 잔기로 구성되어 있고 그람-양성과 그람-음성 세균 및 곰팡이에 대한 항균활성을 나타냈다(Su 등, 2011). 이 항균펩티드(*pelteobagrin*)는 세균의 세포벽이나 세포막에 작용하여 세균을 죽이는 것으로 확인되었으며, 어류양식이나 건강 관련 식품에 응용될 수 있을 것으로 기대된다(Su, 2011).

또한 도미(*red sea bream*)의 아가미에서 새로운 3종의 항균펩티드를 분리하여 그 항균활성을 측정 한 결과, 대장균(*E.coli*)과 고초균(*Bacillus subtilis*)을 포함한 그람-음성과 그람-양성 세균 및 어패류 병원균에 대해 항균 활성을 나타냈다(Lijima 등, 2003; Liang 등, 2011).

이처럼 새로운 항균물질이 전통 항생물질에 비해 병원성 미생물에 의한 내성을 능가할 수 있는 향상된 항균 펩티드의 개발이 중요하다. 해양 유래 항균 펩티드는 폭넓은 스펙트럼 항균활성을 가진 유망한 후보자이다. 아직 이들 펩티드들이 항생물질로서 이용된 경우는 드물다. 그러므로 항균성이 우수한 펩티드가 새로운 항균제로서 의약품뿐 만 아니라 식품 산업에서의 이용가능성이 무궁무진하기에 새롭고 강력한 효능을 가진 항생제를 개발되어야 할 것이다.

3.4 기타 생리활성

이미 살펴본 해조류, 어패류 및 수산가공부산물에서 유래된 펩티드의 항고혈압 활성, 항산화 활성, 항균활성 외에도 해양 유래 펩티드의 다양한 생리 기능성에 대하여 많은 연구가 이루어졌다. 우선 해양생물의 펩티드가 식욕조절 기능을 나타낸다면 전 세계적으로 증가하는 비만율, 제2 당뇨병, 심혈관 질환(CVD) 및 암과 같은 만성질환을 해결하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

콜레시스토키닌(Cholecystokinin, CCK)은 식욕 및 배고픔(*gastric emptying*)을 조절하는 중요한 호르몬이다. CCK의 함량 측정은 생체내의 포만도의 평가를 위한 표지자(*biomarker*)로서 사용될 수 있으며, 해양생물 펩티드가 CCK를 낮추는 작용을 하는 연구결과가 밝혀졌다. 새우 머리 단백질 가수분해물에서 분리된 저분자량의 펩티드(1.0~1.5 kDa)는 내장 내분비 세포에서 CCK의 방출에 중요한 자극효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다(Cudennec 등 2008). 또 방사무늬 김(*Porphyra yezoensis*)의 단백질 가수분해물을 사료에 넣어 쥐(*rat*)에게 섭취시켰을 때 혈장 포도당이 감소되는 것을 확인하였다(Suetsuna 등, 2001). 이처럼 예방에 목적을 둔 단백질 생리기능성 성분들이 함유된 제품이 비만 관리에 응용될 것으로 기대된다.

또한 칼슘 같은 가용성 미네랄과 결합된 성분들이 골다공증, 충치, 고혈압 및 빈혈증 방지에 생리적 기능을 수행할 것으로 생각된다. 일례로 명태 가공 잔사 단백질 유래 펩티드는 칼슘 침전 저해 및 칼슘 결합에 도움을 주는 것으로 밝혀졌다. 생선 프레임에서 유래된 인산화 펩티드를 첨가한 사료를 상업적으로 제조한 카제인 인산화 펩티드(CPP)와 같은 양으로 골다공증 모델 쥐에게 먹었을 때 칼슘 이용율이 CPP와 동등하게 증가된 것으로 나타났다(Jung 등, 2006). 따라서 이 펩티드는 골다공증의 방지 및 관리 뿐만 아니라, 유당 불내증(*lactose intolerance*)인 사람을 위한 유제품에 첨가할 수 있는 기능성 성분으로 응용이 가능할 것이다

Kim 등(1998)은 굴 껍질을 1200°C로 소성시켜 만든 산화칼슘을 염화칼슘(CaCl_2) 및 인산화칼슘(CaHPO_4)과 같은 칼슘 화합물로 만들어, 여기에 여러 가지 효소로 가수분해시켜 얻은 어피 젤라틴 유래 펩티드를 칼슘 흡수 촉진제로 사용하였을 때 참치 유문수 유래 조효소를 사용하여 가수분해시킨 젤라틴 유래 펩티드가 가장 뛰어난 인산화칼슘

의 침전을 저지하는 효과를 무침가와 비교했을 때 70%정도 상승효과를 나타냈다. 이상의 결과를 바탕으로한 칼슘을 결핍시킨 수컷 흰쥐(SD-Dawley male rats)의 칼슘 흡수 촉진 실험을 실시한 결과, 칼슘 흡수 촉진제로 어피 젤라틴 유래 펩티드가 첨가된 굴 껍질 유래 칼슘 화합물을 흡수 촉진제로 섭취한 군들은 대조군에 비해 유의적으로 높은 칼슘 및 회분량을 나타냈다.

명태 뼈의 펩신 가수분해물로부터 분리된 새로운 칼슘 결합 펩티드(Val-Leu-Ser-Gly-Gly-Thr-Thr-Met-Ala-Met-Tyr-Thr-Leu-Val)가 Hydroxyapatite 결정 표면의 칼슘 이온에 높은 친화성을 나타내며, 카제인 인산화 펩티드(CPP)와 유사한 칼슘 가용화 효과를 보였다. 또한 어피 유래 펩티드가 중성 pH에서 불용성 칼슘 형성을 저해하고, 칼슘 이용율에 대한 생체 실험에서 총 칼슘함량, 골밀도 및 강도가 카제인 인산화 펩티드 식이 그룹(casein phosphopeptide diet group)과 유사한 결과를 보여 칼슘 흡수 촉진제로 활용이 가능하다고 보고하였다(Jung 등, 2006; Jung 등, 2007).

더 나아가서, 해양단백질의 효소가수분해물 및 펩티드가 항암 효과가 나타나는 것으로 밝혀지고 있다. 굴 추출물에서 분리된 단백질 가수분해물 및 펩티드를 암에 걸린 쥐에게 투여했을 때 항암활성이 나타났고(Wang 등, 2010), 참치의 적색육 및 오징어 젤라틴 가수분해물도 여러 암세포를 파괴시키는 효과가 있음이 증명되었다(Hsu 등, 2011; Aleman 등, 2011).

홍어(Raja porosa) 연골 단백질 가수분해물에서 분리한 hexapeptide(Phe-Ile-Met-Gly-Pro-Tyr, FIMGPY)의 항암효과를 자궁경부암 조직 유래의 주 세포(HeLa cell)에서 측정한 결과, FIMGPY가 HeLa세포에서 세포자살을 유도하여 높은 암 증식 억제 활성을 나타내어 식품 및 식의약 산업에서 항암 물질로서 활용이 기대된다(Wang 등, 2016).

해양생물 중에서 유래된 단백질 가수분해물 및 펩티드가 신경계에 미치는 영향을 검토한 연구 보고도 있다(Bernet 등, 2000). 오피오이드(opioid) 유사 펩티드들은 동기, 감정, 행동, 스트레스, 식욕 및 통증관리에 긍정적인 효과가 있는 것으로 나타났다. 이들은 신경, 내분비 면역 및 소화계에 존재하는 특이한 오피오이드 수용체와 결합하여 내재되어 있는 오피오이드 펩티드에 비해 효과는 약할지라도 유사한 작용을 보여주었다. 따라서 이 안전한 천연물은 내성(tolerance), 의존증(dependence) 및 중독증(addiction)에 사용되는 오피오이드 약을 대체할 수 있을 것으로 보인다(Poncin, 1996; Poncin 과 Lamproglou, 1996)).

이처럼 해양단백질 및 펩티드는 파킨스 병, 알츠하이머 병 및 다발성 경화증 같은 신경 퇴행성 질환의 발생도 억제하는데, 이들의 신경보호 작용은 이온채널이나 여러 세포의 분자 표적(target)과 흡수된 펩티드와의 직접 상호작용에 의해 초래된다(Ryu 와 Kim, 2013).

해마로부터 분리 정제된 신경보호 펩티드(HTP-1, Gly-Thr-Glu-Asp-Glu-Leu-Asp-Lys)는 알츠하이머 질환의 발병과 연관된 베타-아밀로이드(amyloid β -42)의 형성을 방지하고 또한 래트의 부신 수질에 발생한 크롬친화 세포종에서 유래된 세포주(PC12 세포)를 보호하는 기능을 수행하는 것으로 밝혀졌다(Pangestuti 등, 2013).

몇몇 어류 단백질 가수분해물은 생체내에서 포도당 섭취를 자극하여 정규 대사 회로 외에 과혈당 관리에 이용될 수 있다. 이들 포도당 섭취 자극 가수분해물은 인슐린 작용과 다른 메커니즘을 통해 포도당 섭취를 자극하든지 또는 표적 세포 내에서 인슐린 자극 작용을 증가시킴으로서 포도당 내성을 개선시킬 수 있다.

이들 등 은 해양 연어 껍질에서 유래된 올리고 펩티드로 제 2당뇨를 가진 쥐(rat) 모델 동물에게 처



Table 4. peptides derived from marine organisms

Protein source	Peptide	Potency	Reference
Yellowfin sole	TDGSEDYGILEIDSR	anticoagulant	Rajapakse 등 (2005)
Echiuroid worm	GELTPESGPLDFVHRLDGNPSYSLYADAVPR	anticoagulant	Jo 등 (2008)
Blue mussel	EADIDGDGQVNYEEFVAMMTSK	anticoagulant	Jung 등 (2009)
Starfish	Plancinin	anticoagulant	Koyama 등 (1998)
Granulated ark	HTHLQRAPHPNALGYHGK	anticoagulant	Jung 등 (2009)
Shrimp head		appetite suppressant	Cudenec 등 (2008)
Shark	Insulin	antidiabetic	Anderson 등 (2002)
Sea hare	Dolastatin	antiproliferative	Madden 등 (2000)
Tuna muscle	LPHVLTPEAGAR:PTAEGGVYMT	antiproliferative	Hsu 등 (2011)
Sea slug	Keenamide A	anticancer	Wesson 과 Hamann (1996)
Salmon	Calcitonin	Ca-binding	Kanis (2002)
Hoki frame	VLSGGTTMYASLYAE	Ca-binding	Jung 과 Kim (2007)
Shrimp	TCH	Ca-binding	Huang 등 (2011)
Pollack frame	VLSGGTTMAMYTLV	Ca-binding	Jung 등 (2006)

리하여 산화적 스트레스 및 염증을 저하시킴으로써 절식 혈당값을 낮추었다. 또한 중국인들은 제 2 당뇨병 환자들에게 1.5 및 3개월 동안 어류 콜라겐 가수분해물에서 분리한 펩티드 13g을 매일 복용시켰을 때 포도당, 인슐린, 총 중성지방, 유리지방산, 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백질 콜레스테롤, 고감수성 C-반응 단백질 및 산화질소의 절식 혈당치를 억제하였지만 고밀도 지단백질-콜레스테롤, 인슐린, 감수성 지표인 혈관을 확장시켜 혈관의 투과성을 높여 백혈구의 유출을 일으키는 생리활성 펩티드인 브레디키닌(bradykinin), 혈소판 응집의 강력한 억제제인 프로스타시클린(prostacyclin) 및 항응혈 작용을 하는 아디포넥틴(adiponectin)의 수치는 높아졌다(Zhu 등, 2010; Zhu 등, 2010).

여러 해양생물로부터 성기능 개선 소재의 탐색이 시도되었는데, 산화질소(NO)가 구아닐산 고리화효소(guanylate cyclase)를 활성화시켜 구아노신삼인산(ATP)을 고리형 구아노신일인산(cGMP)으로 만들어 주는데 이 cGMP가 직접적으로 발기를 유도하므로 해양 성분 중에서 산화질소 생성량을 비교

한 결과, 굴, 가리비, 멧게, 오징어, 개불 등에서 비교적 산화질소 생성량이 높았지만, 이 중에서 개불이 산화질소의 생성량이 가장 높았다. 개불 추출물에 존재하는 tripeptide가 산화질소 및 남성호르몬인 테스토스테론 생성량을 증가시켰으며 시판중인 약(Cialis)과 성기능 활성을 비교하기 위해 동물실험을 통해 측정한 결과, 시알리스와 유사한 효능을 나타내었다. 또한 인체 효능 실험에서도 시험 제품(개불 추출물)을 8주간 복용하게 한 결과, 혈중 테스토스테론, 간 기능 수치 및 발기부전 정도와 신체적 개선 정도(국제 발기 기능 지수, 전립선 증상) 그리고 남성 갱년기 증상 점수가 호전된 것으로 나타나 부작용이 없는 천연 성기능 개선제로 활용이 기대된다(Ryu 등, 2014).

요약

최근 들어 먹거리와 건강에 대한 사람들의 관심이 점점 높아지면서 이에 관한 정보 또한 중요시 되고 있다. 우리나라 전체 사회가 고령화 사회로 접어

들면서 환경의 악화로부터 오는 질병과 생활 습관병의 증가를 자기 자신의 문제로 받아들이는 사람들이 늘고 있기 때문이다.

의로 분야는 치료 중심에서 예방 의학으로 관심이 높아지고 있지만 예방약이라고 할 수 있는 약품은 매우 적다. 암, 동맥경화, 당뇨병 같은 성인병을 예방하려면 약에 의한 예방이 아닌 먹거리에 의한 예방을 적극적으로 도입시킬 필요가 있다.

해양은 육상과는 다른 특이한 생태계를 이루는 환경 때문에 적자생존의 경쟁 속에서 살아남기 위하여 특히 물리적 방어 능력이 부족한 해양생물의 2차 대사산물은 육상생물의 그것과는 상이한 화학적 특성을 가진다. 이러한 다양한 2차 대사산물은 화학적 방어 수단의 일환으로 생성되는 것으로 알려져 있는데 이들 물질이 인체나 다른 포유동물에 투여되면 강력한 생리활성을 발현하는 경우가 많다. 이러한 이유들 때문에 해양생물로부터 새로운 생리활성 선도물질을 개발하여 인류의 건강 보전에 이용하고자 하는 연구가 최근 각광받고 있다.

해조류, 어패류 및 수산가공부산물(폐기물)에서 기능성을 나타내는 단백질 가수분해물 및 펩티드의 제조 방법 및 항균, 항산화, 심장보호(항고혈압, 항동맥경화 및 항응고), 면역조절, 항당뇨, 식욕억제 및 신경보호 활성과 같은 여러가지 생리 기능성에 대하여 살펴보았다.

무엇보다도 해양단백질 가수분해물 및 펩티드가 다양한 생리활성을 갖고 있어 건강식품 및 식의약 산업에서 응용이 가능하고 원료인 해조류 및 수산가공부산물이 대부분 미이용자원이므로 관련기업에서의 상품화 개발이 이루어질 것으로 기대된다.

최근에 소비자나 환자들도 의약품에 대한 바람직하지 않은 부작용을 의식하고 있고 화학적으로 합성된 의약품을 기피하는 경향이 있고 자연식품이나 천연 생리기능성 물질에 대한 욕구로 자가치료에 대한 사고방식이 높아지고 있어 의약품 보다는 효

능이 다소 낮을지라도 어떤 질병의 예방이나 치료를 위해 특수한 생리기능성 물질의 섭취는 더욱 더 인기를 끌게 될 것으로 기대된다.

그러나 단백질 가수분해물이나 펩티드가 신체에서 나타내는 상태와 생리기능성 효과 사이에 상호관계를 충분히 밝혀져야 하며 이들을 이용한 제품의 보다 확실한 생리기능성의 작용 메커니즘과 임상에서의 효능의 확인이 이루어져야 하며 마케팅을 위해서는 무엇보다도 공인기관인 식약처 또는 FDA에 인증을 받아야 할 것이다.

참고문헌

- Achour A, Lachgar A, Astgen A, Chams V, Bizzini B, Tapiero H, Zagury D. Potentialization of IL-2 effects on immune cells by oyster extract (JCOE) in normal and HIV-infected individuals. *Biomed. pharmacother.* 51: 427-429 (1997).
- Alemán A, Pérez-Santín E, Bordenave-Juchereau S, Arnaudin I, Gómez-Guillén MC, Montero P. Squid gelatin hydrolysates with antihypertensive, anticancer and antioxidant activity. *Food Res. Int.* 44: 1044-1051 (2011)
- Anderson WG, Ali MF, Einarsdóttir IE, Schäffer L, Hazon N, Conlon JM. Purification, characterization, and biological activity of insulins from the spotted dogfish, *Scyliorhinus canicula*, and the hammerhead shark, *Sphyrna lewini*. *Gen. Comp. Endocr.* 126: 113-122 (2002)
- Arihara K, Ohata M. Functional peptide. pp. 60-71. In: *Functional Amino Acid & Functional peptides*. CMC Press, Tokyo, Japan (2012)
- Athukorala Y, Lee KW, Kim SK, Jeon YJ. Anticoagulant activity of marine green and brown algae collected from Jeju Island in Korea. *Bioresour. Technol.* 98: 1711-1716 (2007)
- Augier H, Santimone M. Contribution a l'étude de la composition en azote total, en protéines et en acides aminés protéiniques des différentes parties du thalle de *Laminaria digitata* (Huds) Lamour. dans le cadre de son exploitation agricole. *B. Soc. Bot. Fr.* 23: 19-28 (1978)
- Bartlett TC, Cuthbertson BJ, Shepard EF, Chapman RW, Gross PS, Warr GW. Crustins, homologues of an 11.5-kDa antibacterial peptide, from two species of penaeid shrimp, *Litopenaeus vannamei* and *Litopenaeus setiferus*. *Mar. Biotechnol.* 4: 278-293 (2002)
- Battison AL, Summerfield R, Patrzykat A. Isolation and characterisation of two antimicrobial peptides from haemocytes of the American lobster *Homarus americanus*. *Fish Shellfish Immun.*



- 25: 181–187 (2008)
- Bauchart C, Chambon C, Mirand PP, Savary–Auzeloux I, Rémond D, Morzel M. Peptides in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) muscle subjected to ice storage and cooking. *Food Chem.* 100: 1566–1572 (2007)
- Bernet F, Montel V, Noël B, Dupouy JP. Diazepam–like effects of a fish protein hydrolysate (Gabolysat PC60) on stress responsiveness of the rat pituitary–adrenal system and sympathoadrenal activity. *Psychopharmacology* 149: 34–40 (2000)
- Bougatef A, Nedjar–Arroume N, Manni L, Ravallec R, Barkia A, Guillochon D, Nasri M. Purification and identification of novel antioxidant peptides from enzymatic hydrolysates of sardinelle (*Sardinella aurita*) by–products proteins. *Food Chem.* 118: 559–565 (2010)
- Byun HG, Lee JK, Park HG, Jeon JK, Kim SK. Antioxidant peptides isolated from the marine rotifer, *Brachionus rotundiformis*. *Process Biochem.* 44: 842–846 (2009)
- Chang CI, Zhang YA, Zou J, Nie P, Secombes CJ. Two cathelicidin genes are present in both rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and atlantic salmon (*Salmo salar*). *Antimicrob. Agents Ch.* 50: 185–195 (2006)
- Cheryan M, Mehaia MA. Membrane bioreactors: Enzyme process. pp. 671–990. In: *Biotechnology and Food Process Engineering*. Schwartzberg H, Rao MA (eds.) Marcel Dekker, New York, USA. (1990)
- Cornish ML, Garbary DJ. Antioxidants from macroalgae: potential applications in human health and nutrition. *Algae* 25: 155–171 (2010)
- Cudennec B, Ravallec–Plé R, Courois E, Fouchereau–Peron M. Peptides from fish and crustacean by–products hydrolysates stimulate cholecystokinin release in STC–1 cells. *Food Chem.* 111: 970–975 (2008)
- Dávalos A, Miguel M, Bartolome B, Lopez–Fandino R. Antioxidant activity of peptides derived from egg white proteins by enzymatic hydrolysis. *J. Food Protect.* 67: 1939–1944 (2004)
- Dawczynski C, Schubert R, Jahreis G. Amino acids, fatty acids, and dietary fibre in edible seaweed products. *Food Chem.* 103: 891–899 (2007)
- Douglas SE, Gallant JW, Liebscher RS, Dacanay A, Tsoi SCM. Identification and expression analysis of hepcidin–like antimicrobial peptides in bony fish. *Dev. Comp. Immunol.* 27: 589–601 (2003)
- Fahmi A, Morimura S, Guo HC, Shigematsu T, Kida K, Uemura Y. Production of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides from sea bream scales. *Process Biochem.* 39: 1195–1200 (2004)
- Falco A, Chico V, Marroqui L, Perez L, Coll JM, Estepa A. Expression and antiviral activity of a β –defensin–like peptide identified in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) EST sequences. *Mol. Immunol.* 45: 757–765 (2008)
- Fitzgerald AJ, Rai PS, Marchbank T, Taylor GW, Ghosh S, Ritz BW, Playford RJ. Reparative properties of a commercial fish protein hydrolysate preparation. *Gut* 54: 775–781 (2005)
- Fleurence J. Seaweed proteins. pp. 197–213. In: *Proteins in Food Processing*. Yada RY (ed). Wood Head Publishing, Cambridge, UK (2004)
- Fujita H, Yoshikawa M. LKPNM: A prodrug–type ACE–inhibitory peptide derived from fish protein. *Immunopharmacology* 44: 123–127 (1999)
- Galland–Irmouli AV, Fleurence J, Lamghari R, Luçon M, Rouxel C, Barbaroux, O, ..., Guéant JL. Nutritional value of proteins from edible seaweed *Palmaria palmata* (Dulse). *J. Nutr. Biochem.* 10: 353–359 (1999)
- Hai–Lun HE, Xiu–Lan C, Cai–Yun S, Yu–Zhong Z, Bai–Cheng Z. Analysis of novel angiotensin I–converting enzyme inhibitory peptides from protease hydrolyzed marine shrimp *Acetes chinensis*. *J. Pept. Sci.* 12: 726–733 (2006)
- Harnedy PA, FitzGerald RJ. Bioactive proteins peptides and amino acids from macroalgae. *J. Phycol.* 47: 218–232 (2011)
- Hirono I, Hwang JY, Ono Y, Kurobe T, Ohira T, Nozaki R, Aoki T. Two different types of hepcidins from the Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*. *FEBS J.* 272: 5257–5264 (2005)
- Hsu KC, Li–Chan ECY, Jao CL. Antiproliferative activity of peptides prepared from enzymatic hydrolysates of tuna dark muscle on human breast cancer cell line. *Food Chem.* 126: 617–622 (2011)
- Hsu KC, Lu GH, Jao CL. Antioxidative properties of peptides prepared from tuna cooking juice hydrolysates with orientase (*Bacillus subtilis*). *Food Res. Int.* 42: 647–652 (2009)
- Ichimura T, Hu J, Aita DQ, Maruyama S. Angiotensin I–converting enzyme inhibitory activity and insulin secretion stimulative activity of fermented fish sauce. *J. Biosci. Bioeng.* 96: 496–499 (2003)
- Iijima N, Tanimoto N, Emoto Y, Morita Y, Uematsu K, Murakami T, Nakai T. Purification and characterization of three isoforms of chrysophsin, a novel antimicrobial peptide in the gills of the red sea bream, *Chrysophrys major*. *Eur J. Biochem.* 270: 675–686 (2003)
- Jayasankar V, Subramoniam T. Antibacterial activity of seminal plasma of the mud crab *Scylla serrata* (Forsk.). *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 236: 253–259 (1999)
- Je JY, Park PJ, Byun HG, Jung WK, Kim SK. Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory peptide derived from the sauce of fermented blue mussel, *Mytilus edulis*. *Bioresource Technol.* 96: 1624–1629 (2005)
- Je JY, Park PJ, Kim SK. Antioxidant activity of a peptide isolated from Alaska Pollack (*Theragra chalcogramma*) frame protein hydrolysate. *Food Res. Int.* 38: 45–50 (2005)
- Je JY, Qian ZJ, Byun HG, Kim SK. Purification and characterization of an antioxidant peptide obtained from tuna backbone protein by enzymatic hydrolysis. *Process Biochem.* 42: 840–846 (2007)

- Jeon YJ, Byun HG, Kim SK. Improvement of functional properties of cod frame protein hydrolysates using ultrafiltration membranes. *Process Biochem.* 35: 471-478 (1999)
- Jeon YJ, Kim SK. Production of chitoooligosaccharides using an ultrafiltration membrane reactor and their antibacterial activity. *Carbohydr. Polym.* 41: 133-141 (2000)
- Jo HY, Jung WK, Kim SK. Purification and characterization of a novel anticoagulant peptide from marine echiuroid worm, *Urechis unicinctus*. *Process Biochem.* 43: 179-184 (2008)
- Jun SY, Park PJ, Jung WK, Kim SK. Purification and characterization of an antioxidative peptide from enzymatic hydrolysate of yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein. *Eur. Food Res. Technol.* 219: 20-26 (2004)
- Jung WK, Heo SJ, Kim SK, Jeon YJ. Recovery of a novel Ca-binding peptide from Alaska Pollack (*Theragra chalcogramma*) backbone by pepsinolytic hydrolysis. *Process Biochem.* 41: 2097-2100 (2006)
- Jung WK, Je JY, Kim HJ, Kim SK. A novel anticoagulant protein from *Scapharca broughtonii*. *BMB Rep.* 35: 199-205 (2002)
- Jung WK, Kim SK. Calcium-binding peptide derived from pepsinolytic hydrolysates of hoki (*Johnius belangerii*) frame. *Eur. Food Res. Technol.* 224: 763-767 (2007)
- Jung WK, Kim SK. Isolation and characterisation of an anticoagulant oligopeptide from blue mussel, *Mytilus edulis*. *Food Chem.* 117: 687-692 (2009)
- Jung WK, Lee BJ and Kim SK. Fish-bone peptide increases calcium solubility and bioavailability in ovariectomised rats. *Brit. J. Nutr.* 95: 124-128 (2006)
- Jung WK, Mendis E, Je JY, Park PJ, Son BW, Kim HC, ..., Kim SK. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem.* 94: 26-32 (2006)
- Kajimoto O, Nakano T, Kato T, Takahashi T. Hypotensive effects of jelly containing Wakame peptides on mild hypertensive subjects. *J. of Nutritional Food.* 5: 67-81 (2002)
- Kajimoto O, Nakano T, Kato T, Takahashi T. Hypotensive effects of jelly containing Wakame peptides on mild hypertensive subjects. *J. of Nutritional Food.* 5: 67-81 (2002)
- Kajimoto O. Hypotensive effect and safety of the granular foods containing oligo peptides derived from nori (*Porphyra yezoensis*) in subjects with high-normal blood pressure. *J. Nutr. Food.* 7: 43-58 (2004)
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Caulin F, Bone H, Alexandre JM, Lekkerkerker F. Uncertain future of trials in osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 13: 443-449 (2002)
- Katano S, Oki T, Matsuo Y, Yoshihira K, Nara Y, Miki T, ..., Matsumoto K. Antihypertensive effect of alkaline protease hydrolysate of the pearl oyster *Pinctada fucata martensii* & separation and identification of angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides. *Nippon Suisan Gakkaishi (Japanese Edition).* 69: 975-980. (2003)
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 365: 217-223 (2005)
- Kim GH, Jeon YJ, Byun HG, Lee YS, Lee EH, Kim SK. Effect of calcium compounds from oyster shell boudid fish skin gelatin peptide in calcium deficient rats. *J. Korean Fish. Soc.* 31: 149-159 (1998)
- Kim SK, Byun HG, Ahn CB, Cho DJ, Lee EH. Functional properties of produced fish skin gelatin hydrolysate in a recycle three step membrane enzyme reactor. *J. of Korean Ind. & Eng. Chem.* 6: 984-996 (1995)
- Kim SK, Kim YT, Byun HG, Nam KS, Joo DS, Shahidi F. Isolation and characterization of antioxidative peptides from gelatin hydrolysate of Alaska pollack skin. *J. Agric. Food. Chem.* 49: 1984-1989 (2001)
- Kim SK, Mendis E, Shahidi F. Marine fisheries by-products as potential nutraceuticals: an overview. pp. 1-22. In: *Marine Nutraceuticals and Fuanctional Foods*. Barrow C, Shahidi F (eds.) CRC Press Inc., Boca Raton, FL, USA (2008)
- Kim SK, Mendis E. Bioactive compounds from marine processing byproducts—a review. *Food Res. Int.* 39: 383-393 (2006)
- Kim SK, Wijesekara I. Development and biological activities of marine-derived bioactive peptides: A review. *J. Funct. Foods.* 2: 1-9 (2010)
- Kim SK. Anti-aging. pp. 28-33. In : *Healthcare Using Marine Organisms*. Kim SK (ed). CRC Press Inc., Boca Raton, FL, USA (2018)
- Kim SY, Je JY, Kim SK. Purification and characterization of antioxidant peptide from hoki (*Johnius belangerii*) frame protein by gastrointestinal digestion. *J. Nutr. Biochem.* 18: 31-38 (2007)
- Kohama Y, Matsumoto S, Oka H, Teramoto T, Okabe M, Mimura T. Isolation of angiotensin-converting enzyme inhibitor from tuna muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 155: 332-337 (1988)
- Koiso H. Use of antibiotic peptides as Food additives. *Bioindustry.* 32: 11-19 (2015)
- Koyama T, Noguchi K, Aniya Y, Sakanashi M. Analysis for sites of anticoagulant action of plancinin, a new anticoagulant peptide isolated from the starfish *Acanthaster planci*, in the blood coagulation cascade. *General Pharmacology: The Vascular System.* 31: 277-282 (1998)
- Kumar NS, Nazeer RA, Jaiganesh R. Purification and biochemical characterization of antioxidant peptide from horse mackerel (*Magalaspis cordyla*) viscera protein. *Peptides.* 32: 1496-1501 (2011)
- Lee JM, You SG, Kim SM. Functional activities of low molecular



- weight peptides purified from enzymatic hydrolysates of seaweeds. *J. Korean Soc. Food. Sci. Nutr.* 34: 1124–1129 (2005)
- Lee SH, Qian ZJ, Kim SK. A novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from tuna frame protein hydrolysate and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem.* 118: 96–102 (2010)
- Lee TG, Maruyama S. Isolation of HIV-1 protease-inhibiting peptides from thermolysin hydrolysate of oyster proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253: 604–608. (1998)
- Li C, Haug T, Styrvoid OB, Jørgensen TØ, Stensvåg K. Strongylocins, novel antimicrobial peptides from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis*. *Dev. Comp. Immunol.* 32: 1430–1440 (2008)
- Liang Y, Guan R, Huang W, Xu T. Isolation and identification of a novel inducible antibacterial peptide from the skin mucus of Japanese eel, *Anguilla japonica*. *Protein J.* 30: 413–421 (2011)
- Liu F, Li JL, Yue GH, Fu JJ, Zhou ZF. Molecular cloning and expression analysis of the liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2) gene in grass carp. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 133: 133–143 (2010)
- Liu X, Wang J, Zhang W, Du J, Du Y. Analysis of inosine monophosphate in six fish musculatures. *J. Mar. Sci.* 2: 005 (2008)
- Liu Z, Dong S, Xu J, Zeng M, Song H, Zhao Y. Production of cysteine-rich antimicrobial peptide by digestion of oyster (*Crassostrea gigas*) with alcalase and bromelin. *Food Control* 19: 231–235 (2008)
- Madden T, Tran HT, Beck D, Huie R, Newman RA, Pusztai L, ..., Abbruzzese JL. Novel marine-derived anticancer agents: a phase I clinical, pharmacological, and pharmacodynamic study of dolastatin 10 (NSC 376128) in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 6: 1293–1301 (2000)
- Marinho-Soriano E, Fonseca PC, Carneiro MAA, Moreira WSC. Seasonal variation in the chemical composition of two tropical seaweeds. *Bioresour. Technol.* 97: 2402–2406 (2006)
- Matsufuji H, Matsui T, Seki E, Osajima K, Nakashima M, Osajima Y. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in an alkaline protease hydrolyzate derived from sardine muscle. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 58: 2244–2245 (1994)
- Meisel H, Walsh DJ, Murray BA, FitzGerald RJ. ACE Inhibitory Peptides. pp. 269–315 In: *Neutraceutical Proteins and Peptides in Health and Disease*. Mine Y, Shahidi F (eds.). CRC Press Inc., Boca Raton, FL, USA. 2006.
- Mendis E, Rajapakse N, Byun HG, Kim SK. Investigation of jumbo squid (*Dosidicus gigas*) skin gelatin peptides for their in vitro antioxidant effects. *Life Sci.* 77: 2166–2178 (2005)
- Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Antioxidant properties of a radical-scavenging peptide purified from enzymatically prepared fish skin gelatin hydrolysate. *J. of Agric. Food Chem.* 53: 581–587 (2005)
- Morgan KC, Wright JLC, Simpson FJ. Review of chemical constituents of the red alga *Palmaria palmata* (dulse). *Econ. Bot.* 34: 27–50 (1980)
- Murray BA, FitzGerald RJ. Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: biochemistry, bioactivity and production. *Curr. Pharm. Des.* 13: 773–791 (2007)
- Murray J, Burt JR. The Composition of Fish. Ministry of Technology, Torry Research Station (No. 38). Torry advisory note. Retrieved from www.fao.org (2001)
- Nagaoka S. Cholesterol-lowering proteins and peptides. pp. 53–79. In: *Nutraceutical proteins and peptides in health and disease*. Mine Y, Shahidi F(eds). CRC Press Inc., Boca Raton, FL, USA (2005)
- Ono S, Hosokawa M, Miyashita K, Takahashi K. Inhibition properties of dipeptides from salmon muscle hydrolysate on angiotensin I α converting enzyme. *Int. J. food sci. tech.* 41: 383–386 (2006)
- Pan X, Zhao YQ, Hu FY, Chi CF, Wang B. Anticancer activity of a hexapeptide from skate (*Raja porosa*) cartilage protein hydrolysate in HeLa Cells. *Mar. Drugs* 14: 152–161 (2016)
- Pangestuti R, Ryu BM, Himaya SWA, Kim SK. Optimization of hydrolysis conditions, isolation, and identification of neuroprotective peptides derived from seahorse *Hippocampus trimaculatus*. *Amino Acids* 45: 369–381 (2013)
- Park PJ, Kim EK, Lee SJ, Park SY, Kang DS, Jung BM, ..., Ahn CB. Protective effects against H₂O₂-induced damage by enzymatic hydrolysates of an edible brown seaweed, sea tangle (*Laminaria japonica*). *J. Med. Food* 12: 159–166 (2009)
- Poncin LM, Lamproglou I. Experimental study: Stress and memory. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 6: 110 (1996)
- Poncin LM. Nutrient presentation of cognitive and memory performances. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 6: 187 (1996)
- Qian ZJ, Je JY, Kim SK. Antihypertensive effect of angiotensin I converting enzyme-inhibitory peptide from hydrolysates of bigeye tuna dark muscle, *Thunnus obesus*. *J. Agri. Food Chem.* 55: 8398–8403 (2007)
- Qian ZJ, Jung WK, Byun HG, Kim SK. Protective effect of an antioxidative peptide purified from gastrointestinal digests of oyster, *Crassostrea gigas* against free radical induced DNA damage. *Bioresour. Technol.* 99: 3365–3371 (2008)
- Qian ZJ, Jung WK, Kim SK. Free radical scavenging activity of a novel antioxidative peptide purified from hydrolysate of bullfrog skin, *Rana catesbeiana* Shaw. *Bioresour. Technol.* 99: 1690–1698 (2008)
- Quilang J, Wang S, Shi Y, Wallace R, Guo X, Liu Z. Generation and analysis of ESTs from the eastern oyster, *Crassostrea virginica* Gmelin and identification of microsatellite and SNP markers. *BMC Genomics* 8: 157 (2007)
- Rajapakse N, Jung WK, Mendis E, Moon SH, Kim SK. A novel

- anticoagulant purified from fish protein hydrolysate inhibits factor XIIa and platelet aggregation. *Life Sci.* 76: 2607–2619. (2005)
- Rajapakse N, Mendis E, Byun HG, Kim SK. Purification and in vitro antioxidative effects of giant squid muscle peptides on free radical-mediated oxidative systems. *J. Nutr. Biochem.* 16: 562–569 (2005)
- Rajapakse N, mendis E, Jung WK, Je JY, Kim SK. Purification of radical scavenging peptide from fermented mussel sauce and its antioxidant properties. *Food Res. Int.* 38: 175–182 (2005)
- Ranathunga S, Rajapakse N, Kim SK. Purification and characterization of antioxidative peptide derived from muscle of conger eel (*Conger myriaster*). *Euro. Food Res. Technol.* 222: 310–315 (2006)
- Ren J, Zhao M, Shi J, Wang J, Jiang Y, Cui C, Xue SJ. Purification and identification of antioxidant peptides from grass carp muscle hydrolysates by consecutive chromatography and electrospray ionization–mass spectrometry. *Food Chem.* 108: 727–736 (2008)
- Ryu BM, Kang KH, Ngo DH, Qian ZJ, Kim SK. Statistical optimization of microalgae *Pavlova lutheri* cultivation conditions and its fermentation conditions by yeast, *Candida rugopelliculosa*. *Bioresour. Technol.* 107: 307–313 (2012)
- Ryu BM, Kim MJ, Himaya SWA, Kang KH, Kim SK. Statistical optimization of high temperature/pressure and ultra-wave assisted lysis of *Urechis unicinctus* for the isolation of active peptide which enhance the erectile function in vitro. *Process Biochem.* 49: 148–153 (2014)
- Ryu BM, Kim SK. Potential beneficial effects of marine peptide on human neuron health. *Curr. Protein Pept. Sci.* 14: 173–176 (2013)
- Saito M, Hagino H. Antihypertensive effect of oligopeptides derived from nori (*Porphyra yezoensis*) and Ala–Lys–Tyr–Ser–Tyr in rats. *J. Jpn. Soc. Food Sci. Technol.* 58: 177–184 (2005)
- Sarmadi BH, Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins: a review. *Peptides* 31: 1949–1956 (2010)
- Schaffer LW, Davidson JT, Vlasuk GP, Siegl PKS. Antithrombotic efficacy of recombinant tick anticoagulant peptide. A potent inhibitor of coagulation factor Xa in a primate model of arterial thrombosis. *Circulation* 84: 1741–1748 (1991)
- Schurink M, van Berkel WJ, Wichers HJ, Boeriu CG. Novel peptides with tyrosinase inhibitory activity. *Peptides* 28: 485–495 (2007)
- Shahidi F, Zhong Y. Antioxidants: Regulatory Status. pp. 491–521. In: *Bailey's Industrial Oil and Fat Products*. Shahidi F (ed). John Wiley & Sons, Inc. (2005)
- Sheih IC, Wu TK, Fang TJ. Antioxidant properties of a new antioxidative peptide from algae protein waste hydrolysate in different oxidation systems. *Bioresour. Technol.* 100: 3419–3425 (2009)
- SM Kim. Antioxidant and anticancer activities of enzymatic hydrolysates of solitary tunicate (*Styela clava*). *Food Sci. Biotechnol.* 20: 1075–1085 (2011)
- Stensvåg K, Haug T, Sperstad SV, Rekdal Ø, Indrevoll B, Styrvold OB. Arasin 1, a proline–arginine–rich antimicrobial peptide isolated from the spider crab, *Hyas araneus*. *Dev. Comp. Immunol.* 32: 275–285 (2008)
- Su Y. Isolation and identification of pelteobagrin, a novel antimicrobial peptide from the skin mucus of yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*). *Comp. Biochem. Physiol. B, Biochem. Mol. Biol.* 158: 149–154 (2011)
- Suetsuna K, Maekawa K, Chen JR. Antihypertensive effects of *Undaria pinnatifida* (Wakame) peptide on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr. Biochem.* 15: 267–272 (2004)
- Suetsuna K, Nakano T. Identification of an antihypertensive peptide from peptic digest of Wakame (*Undaria pinnatifida*). *J. Nutr. Biochem.* 11: 450–454 (2000)
- Suetsuna K, Saito M. Enzyme–decomposed materials of laver and uses thereof. U.S. Patent No. 6,217,879. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. (2001)
- T Saito. Antihypertensive peptides. *Functional Amino acid & Functional Peptides*. pp. 73–77. CMC Publishing Co. Tokyo. Japan (2012)
- Porkelsson G, Kristinsson HG. Bioactive peptides from marine sources. State of art. Report to the NORA fund. 14–19. (2009)
- Tierney MS, Croft AK, Hayes M. A review of antihypertensive and antioxidant activities in macroalgae. *Bot. Mar.* 53: 387–408 (2010).
- Tsai JS, Chen JL, Pan BS. ACE–inhibitory peptides identified from the muscle protein hydrolysate of hard clam (*Meretrix lusoria*). *Process Biochemistry.* 43: 743–747 (2008)
- Ullal AJ, Litaker RW, Noga EJ. Antimicrobial peptides derived from hemoglobin are expressed in epithelium of channel catfish (*Ictalurus punctatus*, Rafinesque). *Developmental & Comparative Immunology.* 32: 1301–1312 (2008)
- Wang J, Hu J, Cui J, Bai X, Du Y, Miyaguchi Y, Lin B. Purification and identification of a ACE inhibitory peptide from oyster proteins hydrolysate and the antihypertensive effect of hydrolysate in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem.* 111: 302–308 (2008)
- Wang YK, He HL, Wang GF, Wu H, Zhou BC, Chen XL, Zhang YZ. Oyster (*Crassostrea gigas*) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects in BALB/c mice. *Mar. Drugs.* 8: 255–268 (2010)
- Wesson KJ, Hamann MT, Keenam A, A bioactive cyclic peptide from the marine mollusk *Pleurobranchus forskalii*. *J. Nat. Prod.* 59: 629–631 (1996)
- Wijesinghe W, Jeon YJ. Biological activities and potential industrial applications of fucose rich sulfated polysaccharides and fucoidans isolated from brown seaweeds: A review. *Carbohydr. Polym.* 88: 13–20 (2012)
- Wu H, He HL, Chen XL, Sun CY, Zhang YZ, Zhou BC. Purification and identification of novel angiotensin–I–converting enzyme inhibitory peptides from shark meat hydrolysate. *Process Biochem.* 43: 457–461 (2008)



- Wu Z, Chen H, Wang W, Jia B, Yang T, Zhao Z, ..., Xiao X. Differentiation of dried sea cucumber products from different geographical areas by surface desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 57: 9356-9364 (2009)
- Zeng M, Cui W, Zhao Y, Liu Z, Dong S, Guo Y. Antiviral active peptide from oyster. *Chin. J. Oceanol. Limn.* 26: 307-312 (2008)
- Zhou W, Li Y, Min M, Hu B, Zhang H, Ma X, Li L, ..., Ruan R. Growing wastewater-born microalga *Auxenochlorella protothecoides* UMN280 on concentrated municipal wastewater for simultaneous nutrient removal and energy feedstock production. *Appl. Energ.* 98: 433-440 (2012)
- Zhu CF, Li GZ, Peng HB, Zhang F, Chen Y, Li Y. Treatment with marine collagen peptides modulates glucose and lipid metabolism in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Appl. Physiol. Nutr. Me.* 35: 797-804 (2010)
- Zhu CF, Peng HB, Liu GQ, Zhang F, Li Y. Beneficial effects of oligopeptides from marine salmon skin in a rat model of type 2 diabetes. *Nutrition* 26: 1014-1020 (2010)
- 김세권, 이현철, 변희국, 전유진. 가자미피 젤라틴 가수분해물로부터 항산화 펩티드의 분리·정제 및 특성. *한국수산학회지*, 29: 246-255 (1996).
- 김세권. 생선껍질 콜라겐의 고도 활용 기술. pp. 266-282. In: *바다를 알면 미래가 보인다*. 김세권(ed.) 월드사이언스 (2018)
- 김세권. 수산물과 고혈압. pp. 237-247. In: *해양생물을 이용한 헬스케어*. 김세권(ed.) 자유아카데미 (2015).
- 김세권. 어류의 육종과 생명공학기술. In: *해양생명공학*. pp.81-109. 김세권(ed.) 월드사이언스 (2013)
- 김세권. 해양생물로부터 기능성 화장품 소재 개발. pp.329-330. In: *해양생물을 이용한 헬스케어*. 김세권(ed.) 자유아카데미 (2015).
- 山口勝己. 魚介類の組織と構成成分. pp. 1-6. In: *水産生物化学*. 山口勝己(ed.) 東京大学出版会. Tokyo, Japan (1990)
- 天野秀臣. 海藻の生化学とバイオテクノロジー. pp. 177-178. In: *水産生物化学*. 山口勝己(ed.) 東京大学出版会. Tokyo, Japan (1990)