

BIOFUNCIONALIDADE E MECANISMOS IMUNOMODULADORES DE PROTEÍNAS ATIVAS E CITOCINAS: UMA REVISÃO SOBRE ESTRUTURA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E IMPACTOS NA SAÚDE HUMANA

BIOFUNCTIONALITY AND IMMUNOMODULATORY MECHANISMS OF ACTIVE PROTEINS AND CYTOKINES: A REVIEW OF STRUCTURE, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES, AND IMPACTS ON HUMAN HEALTH

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.019-013>

Deborah Heloise Fernandes Machado

Mestranda em Biociências e Fisiopatologia

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: deborahheloise12@gmail.com

ORCID: 0009-0006-6327-3657

Lorena Maia da Silva

Acadêmica em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: lorenamaia520@gmail.com

ORCID: 0009-0006-2728-8712

Lorena Moran Bombonato

Mestranda em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: lorenabombonato01@gmail.com

ORCID: 0009-0005-3048-0628

Aline Francieli da Silva Duarte

Mestre em Biotecnologia

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: alline.francieli@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9001-0389

Ingrid Beatriz Campanha

Mestre em Biociências e Fisiopatologia

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: campanhaingrid48@gmail.com

ORCID: 0009-0002-0917-5870

Laura Vitória Perocco

Mestranda em Biociências e Fisiopatologia

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: lauravperocco1@outlook.com

ORCID: 0009-0007-8733-4159

Caminhos da Pesquisa Multidisciplinar



Fernanda Maria Tischner Duarte

Mestranda em Biociências e Fisiopatologia
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
E-mail: pg406159@uem.br
ORCID: 0000-0002-7270-7115

Carina Alexandra Rodrigues dos Reis

Doutora em Química
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
E-mail: carreis@uem.br
ORCID: 0000-0002-8879-0208

Lucas Ulisses Rovigatti Chiavelli

Doutor em Química
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
E-mail: lurchiavelli2@uem.br
ORCID: 0000-0002-4708-274X

RESUMO

As proteínas ativas e os peptídeos bioativos têm despertado crescente interesse científico devido às suas propriedades que extrapolam o valor nutricional, exercendo efeitos fisiológicos específicos com impacto direto na saúde humana. Esta revisão reúne e discute evidências atuais sobre a biofuncionalidade e os mecanismos imunomoduladores de proteínas ativas e citocinas, com ênfase em suas características estruturais, propriedades físico-químicas e funções biológicas. São abordados conceitos fundamentais relacionados à definição, origem e liberação de peptídeos bioativos, bem como a influência da estrutura molecular na atividade biológica. Destaca-se o papel de proteínas específicas, especialmente as imunoglobulinas (IgM, IgA e IgG), lactoferrina, lactoperoxidase, beta-lactoglobulina, alfa-lactalbumina, lisozima e soroalbumina bovina, reconhecidas por suas ações antimicrobianas, antioxidantes, anti-hipertensivas, anticancerígenas e imunomoduladoras. Adicionalmente, a revisão explora o papel das citocinas como proteínas bioativas essenciais na regulação da resposta imune, com destaque para interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e interferon gama (IFN- γ), especialmente no contexto do leite e do colostro. De forma integrada, o trabalho evidencia o potencial dessas moléculas no desenvolvimento de alimentos funcionais, nutracêuticos e estratégias terapêuticas voltadas à promoção da saúde e prevenção de doenças.

Palavras-chave: Proteínas bioativas; Citocinas; Imunomodulação; Nutracêuticos.

ABSTRACT

Active proteins and bioactive peptides have attracted increasing scientific interest due to their properties that go beyond basic nutritional value, exerting specific physiological effects with direct impacts on human health. This review compiles and discusses current evidence on the biofunctionality and immunomodulatory mechanisms of active proteins and cytokines, with emphasis on their structural characteristics, physicochemical properties, and biological functions. Fundamental concepts related to the definition, origin, and release of bioactive peptides are addressed, as well as the influence of molecular structure on biological activity. The role of specific proteins is highlighted, particularly immunoglobulins (IgM, IgA, and IgG), lactoferrin, lactoperoxidase, beta-lactoglobulin, alpha-lactalbumin, lysozyme, and bovine serum albumin, which are recognized for their antimicrobial, antioxidant, antihypertensive, anticancer, and immunomodulatory activities. In addition, this review explores the role of cytokines as essential bioactive proteins in immune regulation, with emphasis on interleukins (IL-1 β , IL-6, IL-8, and IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), transforming growth factor beta (TGF- β), and interferon gamma



(IFN- γ), particularly in the context of milk and colostrum. Overall, the findings highlight the potential of these molecules for the development of functional foods, nutraceuticals, and therapeutic strategies aimed at promoting health and preventing disease.

Keywords: Bioactive proteins; Cytokines; Immunomodulation; Nutraceuticals.



1 INTRODUÇÃO

As proteínas são macromoléculas essenciais à vida, desempenhando uma ampla gama de funções biológicas, incluindo catálise enzimática, transporte, suporte estrutural, sinalização celular e defesa imunológica. Do ponto de vista nutricional, constituem uma das principais fontes de aminoácidos necessários ao crescimento, à reparação tecidual e à manutenção do metabolismo. Entretanto, avanços recentes têm demonstrado que determinadas proteínas exercem funções adicionais que vão além de seus papéis estrutural e energético (Haraguchi; De Abreu; De Paula, 2006; Zaky et al., 2022).

Nesse contexto, destaca-se um grupo específico de moléculas conhecidas como proteínas ativas e peptídeos bioativos, capazes de promover efeitos fisiológicos benéficos à saúde humana. Esses compostos podem atuar como moduladores de processos metabólicos, inflamatórios e imunológicos, influenciando positivamente a homeostase do organismo. Diferentemente das proteínas convencionais, sua ação está associada a interações específicas com receptores celulares, enzimas e componentes do sistema imune, o que justifica o crescente interesse científico e industrial por essas biomoléculas (Korhonen; Pihlanto, 2006; Sánchez; Vázquez, 2017)

A biofuncionalidade dessas moléculas está intimamente relacionada às suas estruturas primária, secundária, terciária e, em alguns casos, quaternária, que determinam sua conformação tridimensional e, consequentemente, sua capacidade de interagir com alvos biológicos específicos (Daliri; Oh; Lee, 2017; H.; J., 2003). Uma compreensão detalhada da estrutura, do peso molecular, da ocorrência e das funções dessas proteínas ativas é fundamental para o desenvolvimento de alimentos funcionais, nutracêuticos e terapias inovadoras nas áreas da saúde, química e imunologia (Daliri; Oh; Lee, 2017; Sánchez; Vázquez, 2017).

A sequência de aminoácidos, o peso molecular, o grau de hidrofobicidade, a presença de pontes dissulfeto e o dobramento tridimensional determinam a estabilidade e a especificidade funcional dessas biomoléculas (H.; J., 2003; Udenigwe; Aluko, 2012). Alterações estruturais decorrentes de processos como digestão gastrointestinal, fermentação ou processamento tecnológico podem tanto favorecer quanto comprometer a liberação e a atividade biológica desses compostos no organismo (Korhonen; Pihlanto, 2006; Mohanty et al., 2016).

Diversas fontes alimentares têm sido identificadas como ricas em proteínas com potencial bioativo, com destaque para o leite e seus derivados, que concentram imunoglobulinas, lactoferrina, lactoperoxidase, alfa-lactalbumina, beta-lactoglobulina e lisozima (Bioact. Components, 2023; Korhonen, 2009). Além dessas proteínas, o leite humano e o colostro são fontes relevantes de citocinas, que atuam como mediadores da comunicação celular e desempenham papel central na modulação da resposta imune, especialmente durante o desenvolvimento neonatal. Citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de



crescimento transformador beta (TGF- β) e interferon gama (IFN- γ) têm sido amplamente estudadas por seus efeitos pró- e anti-inflamatórios (Garofalo; Goldman, 1998; Ruiz; Fernández; Rodríguez, 2021)

Diante desse cenário, esta revisão tem como objetivo reunir e analisar criticamente o conhecimento científico atual sobre a biofuncionalidade e os mecanismos imunomoduladores de proteínas ativas e citocinas, abordando suas características estruturais, propriedades físico-químicas, principais fontes e impactos na saúde humana. Ao integrar evidências de diferentes áreas do conhecimento, o presente trabalho busca contribuir para o avanço do entendimento dessas biomoléculas e para o desenvolvimento de estratégias inovadoras na área de alimentos funcionais, nutracêuticos e aplicações terapêuticas.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de reunir e discutir informações científicas sobre o tema (Pereira et al., 2018). A busca bibliográfica foi realizada nas bases *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*, priorizando artigos relacionados ao tema. Foram utilizados descritores relacionados a proteínas bioativas, citocinas, imunomodulação, leite e saúde humana. Incluíram-se artigos originais e revisões relevantes ao tema, enquanto estudos fora do escopo foram excluídos. A seleção ocorreu por leitura de títulos, resumos e textos completos. As informações foram organizadas de forma descritiva e integrativa conforme a natureza narrativa da revisão.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS GERAIS

Proteínas ativas e peptídeos bioativos são termos utilizados para descrever moléculas proteicas ou fragmentos derivados de proteínas que exercem efeitos fisiológicos específicos no organismo. As proteínas ativas podem atuar em sua forma intacta, enquanto os peptídeos bioativos consistem, em geral, em sequências curtas de aminoácidos, variando de dois resíduos (dipeptídeos) até aproximadamente 20 aminoácidos, com massas moleculares tipicamente entre 0,4 e 2 kDa. Apesar disso, peptídeos de maior comprimento também podem apresentar bioatividade relevante, como a lunasina, um peptídeo de 43 aminoácidos derivado da soja, amplamente estudado por suas propriedades anticancerígenas e hipocolesterolêmicas (Zaky et al., 2022).

A biofuncionalidade dessas moléculas está diretamente relacionada à sua sequência de aminoácidos e à conformação tridimensional resultante. A estrutura primária define o potencial de interação com receptores, enzimas ou outras biomoléculas, enquanto as estruturas secundárias (α -hélices e β -folhas), terciária (dobramento tridimensional) e, quando aplicável, quaternária (associação de múltiplas cadeias polipeptídicas) são determinantes para a formação de sítios ativos e para a especificidade funcional. A estabilidade dessas conformações é um fator crítico para a manutenção da atividade biológica em diferentes

ambientes fisiológicos, como o trato gastrointestinal, onde variações de pH, ação enzimática e presença de sais biliares podem modificar a integridade estrutural das proteínas e peptídeos bioativos (Daliri; Oh; Lee, 2017; H.; J., 2003; Udenigwe; Aluko, 2012).

As fontes de proteínas ativas e peptídeos bioativos são diversas e abrangem alimentos de origem animal e vegetal. Produtos como leite, carne e seus derivados fornecem uma ampla variedade dessas biomoléculas, assim como fontes vegetais, incluindo soja e cereais. Além disso, organismos marinhos, como peixes, algas e moluscos, têm sido reconhecidos como importantes reservatórios de compostos bioativos com elevado potencial funcional (Zaky et al., 2022). A liberação de peptídeos bioativos a partir de proteínas precursoras pode ocorrer por meio de hidrólise enzimática durante a digestão gastrointestinal, fermentação microbiana ou processamento tecnológico de alimentos, processos que podem influenciar tanto a disponibilidade quanto a atividade biológica desses compostos (Ibieta et al., 2025; Zaky et al., 2022).

3.2 PROTEÍNAS ATIVAS ESPECÍFICAS EM LEITES E SUAS BIOFUNCIONALIDADES

O soro do leite é amplamente reconhecido como uma fonte relevante de proteínas de alto valor nutricional e expressivo potencial bioativo. Entre as principais proteínas presentes nessa fração, destacam-se a beta-lactoglobulina, a alfa-lactalbumina, a lactoferrina, as imunoglobulinas e o glicomacropéptido, as quais desempenham funções biológicas distintas e complementares, despertando interesse crescente nas áreas da nutrição, saúde e tecnologia de alimentos (Haraguchi; De Abreu; De Paula, 2006; Tulipano, 2020).

A beta-lactoglobulina (BLG) representa aproximadamente 50% das proteínas do soro bovino e caracteriza-se como uma proteína globular com peso molecular em torno de 18,3 kDa, cuja estrutura é composta predominantemente por oito cadeias β e uma α -hélice. Essa conformação confere elevada afinidade por moléculas hidrofóbicas, como retinol e ácidos graxos, permitindo sua atuação como proteína transportadora. Além disso, peptídeos derivados da BLG apresentam reconhecida atividade anti-hipertensiva e antitrombótica, ampliando sua relevância funcional (Haraguchi; De Abreu; De Paula, 2006).

A alfa-lactalbumina (ALA), por sua vez, corresponde a cerca de 25% das proteínas do soro bovino, possui peso molecular aproximado de 14,2 kDa e apresenta uma estrutura compacta estabilizada por pontes dissulfeto, sendo essencial para a síntese de lactose. Evidências científicas indicam que a ALA e seus hidrolisados exibem propriedades imunomoduladoras e anticancerígenas, especialmente quando associada ao ácido oleico na formação do complexo conhecido como *Human Alpha-lactalbumin Made LEthal to Tumor cells* (HAMLET) (Haraguchi; De Abreu; De Paula, 2006).

A lactoferrina é uma glicoproteína de aproximadamente 80 kDa, estruturalmente composta por dois lobos simétricos com sítios de ligação ao ferro, amplamente reconhecida por suas atividades antimicrobianas, antioxidantes, imunomoduladoras, anti-inflamatórias e anticancerígenas, atuando

principalmente por meio do sequestro de ferro e da interação direta com membranas bacterianas, o que limita o crescimento de microrganismos patogênicos (Haraguchi; De Abreu; De Paula, 2006).

As imunoglobulinas, também denominadas anticorpos, constituem componentes centrais da resposta imune e desempenham papel decisivo na proteção contra agentes patogênicos. No leite bovino, especialmente no colostro, a Imunoglobulina G (IgG) é a classe predominante, caracterizada por uma estrutura em forma de “Y”, com peso molecular total de aproximadamente 150–160 kDa, sendo essencial para a imunidade passiva, a neutralização de toxinas e a opsonização microbiana. A Imunoglobulina A (IgA), predominante em secreções mucosas, ocorre majoritariamente na forma dimérica, associada a uma cadeia J e a um componente secretor que confere resistência à degradação gastrointestinal, desempenhando papel fundamental na imunidade de mucosa e na prevenção da adesão microbiana. Complementarmente, a Imunoglobulina M (IgM), a maior entre as classes, apresenta estrutura pentamérica e elevado peso molecular (~900 kDa), destacando-se pela alta eficiência na aglutinação bacteriana e na ativação do sistema complemento, atuando como uma das primeiras linhas de defesa durante infecções (Butler, 1969).

Outras proteínas com atividade bioativa significativa também estão presentes em fluidos biológicos, como o leite. A lactoperoxidase (LPO) é uma glicoproteína que contém um grupo heme, com peso molecular entre 77,5 e 80 kDa e ponto isoelétrico elevado, atuando no sistema de defesa inato por meio da oxidação do tiocianato pelo peróxido de hidrogênio, resultando em compostos com potente ação antibacteriana (Dong et al., 2025; Özhan et al., 2025).

A lisozima, uma proteína básica de menor peso molecular ($\approx 14,3$ – $14,6$ kDa), exerce sua atividade antimicrobiana por meio da hidrólise das ligações $\beta(1-4)$ do peptidoglicano da parede celular bacteriana, promovendo lise celular e contribuindo de forma importante para a imunidade inata (Elagamy et al., 1996).

A Tabela 1 sintetiza de forma integrada a diversidade estrutural e funcional das principais proteínas ativas presentes no leite e em secreções biológicas, evidenciando que o peso molecular e a organização estrutural estão diretamente relacionados às suas funções bioativas.



Tabela 1. Peso molecular, estrutura, ocorrência e funções de proteínas ativas selecionadas

Proteína	Peso Molecular (kDa)	Estrutura Principal	Ocorrência Principal	Funções Bioativas Principais	Referências
Imunoglobulina M (IgM)	~900	Pentamérica	Soro, Leite (traços)	Aglutinação, ativação do complemento	(Abbas, A.K., Lichtman, A.H., e Pillai, 2021)
Imunoglobulina A (IgA)	~385 (dímero)	Dimérica com cadeia J e componente secretor	Secreções (leite, saliva, muco)	Imunidade de mucosa, prevenção de adesão patogênica	(Brandtzaeg, 2010; Ruiz; Fernández; Rodríguez, 2021)
Imunoglobulina G (IgG)	~150-160	Tetramérica (tipo Y)	Soro, Leite (coloostro)	Imunidade passiva, neutralização de toxinas, opsonização	(Abbas, A.K., Lichtman, A.H., e Pillai, 2021; Palmeira et al., 2012)
Lactoferrina	~80	Globular, dois lobos	Leite, secreções	Antimicrobiana, antioxidante, imunomoduladora, anticancerígena	(García-Montoya et al., 2012; Superti, 2020)
Lactoperoxidase	~78	Glicoproteína com heme	Leite, saliva	Antibacteriana (sistema LPO)	(Kussendrager; Van Hooijdonk, 2000; Seifu; Buys; Donkin, 2005)
Soroalbumina Bovina (BSA)	~66	Globular	Soro	Transporte de ácidos graxos, hormônios	(Walstra et al., 2005)
Beta-lactoglobulina (BLG)	~18,3	Globular (oito cadeias beta, uma alfa-hélice)	Soro do leite	Transporte de retinol, anti-hipertensiva, antitrombótica	(Daliri; Oh; Lee, 2017; Kontopidis; Holt; Sawyer, 2004)
Lisozima	~14,4	Globular	Leite, saliva, lágrimas	Lise de parede celular bacteriana	(Ragland; Criss, 2017)
Alfa-lactalbumina (ALA)	~14,2	Globular, compacta	Soro do leite	Síntese de lactose, imunomoduladora, anticancerígena	(Permyakov; Berliner, 2000; Svensson et al., 2000)
Peptídeos Bioativos	0,4-10	Variável (2-20 aminoácidos)	Derivados de proteínas	Anti-hipertensiva, antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora	(Daliri; Oh; Lee, 2017; Nagpal et al., 2018)

Caminhos da Pesquisa Multidisciplinar

BIOFUNCIONALIDADE E MECANISMOS IMUNOMODULADORES DE PROTEÍNAS ATIVAS E CITOCINAS: UMA REVISÃO SOBRE ESTRUTURA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E IMPACTOS NA SAÚDE HUMANA

Proteínas de alto peso molecular, como as imunoglobulinas, desempenham papel central na imunidade adaptativa e passiva, enquanto proteínas globulares de menor tamanho, como a lactoferrina, beta-lactoglobulina e alfa-lactalbumina, apresentam funções multifuncionais que incluem atividades imunomoduladoras, antimicrobianas e metabólicas. Destaca-se ainda que peptídeos bioativos, apesar de sua menor massa molecular, exibem elevada especificidade biológica, reforçando que a biofuncionalidade não depende exclusivamente do tamanho, mas da sequência e conformação estrutural. Em conjunto, esses dados reforçam o potencial dessas proteínas como ingredientes funcionais e agentes bioativos relevantes para aplicações nutricionais e terapêuticas (Bioact. Components, 2023; Korhonen, 2009; Ruiz; Fernández; Rodríguez, 2021; Udenigwe; Aluko, 2012).

3.3 CITOCINAS: PROTEÍNAS BIOATIVAS COM PAPEL IMUNOMODULADOR

A literatura científica descreve centenas de citocinas, incluindo interleucinas, quimiocinas, interferons e fatores de crescimento, o que evidencia a complexidade e a abrangência das redes de sinalização imunológica. As citocinas constituem um grupo heterogêneo de pequenas proteínas bioativas, glicoproteínas ou peptídeos que atuam como mensageiros intercelulares, sendo fundamentais para a comunicação entre células do sistema imune e para a regulação de diversos processos fisiológicos como inflamação, proliferação celular, diferenciação e apoptose (Abbas, A.K., Lichtman, A.H., e Pillai, 2021; Dinarello, 2007; Lkhagvasuren, 2017).

Do ponto de vista estrutural, as citocinas apresentam grande variabilidade química e conformacional, refletindo suas múltiplas funções biológicas. As quimiocinas, por exemplo, são peptídeos compostos por aproximadamente 70 a 130 aminoácidos, cujas estruturas são estabilizadas por pontes dissulfeto que garantem especificidade de ligação aos seus receptores. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), por sua vez, apresenta uma estrutura primária composta por 157 aminoácidos, ilustrando a diversidade estrutural existente entre as diferentes classes de citocinas. Em termos de peso molecular, essas moléculas geralmente variam entre 6 e 70 kDa, a, dependendo da classe e do estado de glicosilação (Kielbasa; Gadzala-Kopciuch; Buszewski, 2021).

No contexto alimentar e fisiológico, as citocinas são inicialmente fornecidas ao ser humano por meio do leite materno, especialmente no colostro, sendo esta uma das fontes naturais mais estudadas devido à sua relevância para o desenvolvimento neonatal. Nesses fluidos biológicos, são frequentemente identificadas citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TGF- β (principalmente TGF- β 1 e TGF- β 2) e IFN- γ (Kielbasa; Gadzala-Kopciuch; Buszewski, 2021; Muthukumaran et al., 2023), com concentrações mais elevadas no colostro em comparação ao leite humano maduro, refletindo a necessidade de rápida adaptação imunológica nos primeiros dias de vida (Al Shareef et al., 2025; Zaky et al., 2022).

Além disso, as citocinas estão amplamente distribuídas em diversos fluidos e tecidos biológicos, sendo extensivamente estudadas em soro sanguíneo, plasma, saliva, lágrimas, fluido intestinal e secreções mucosas (Abbas, A.K., Lichtman, A.H., e Pillai, 2021; Lkhagvasuren, 2017). Em alimentos de origem animal, como leite bovino e produtos lácteos minimamente processados, também foram identificados citocinas e fatores de crescimento com potencial bioativo, especialmente TGF- β , IL-10 e fatores de crescimento com potencial bioativo (IGFs), os quais associados à modulação imunológica e ao desenvolvimento intestinal (Garofalo; Goldman, 1998; Playford et al., 1999; Ruiz; Fernández; Rodríguez, 2021). Além disso, modelos experimentais demonstram que a produção e a atividade de citocinas podem ser moduladas por dietas ricas em compostos bioativos, probióticos e proteínas funcionais, influenciando tanto a resposta imune local quanto biodisponibilidade sistêmica dessas moléculas (Hill et al., 2014; Nagpal et al., 2018; Roberfroid et al., 2010).

Funcionalmente, as citocinas desempenham papéis centrais na manutenção da homeostase do organismo, regulando respostas pró- e anti-inflamatórias, a imunidade inata e adaptativa e a integridade das barreiras epiteliais. Além de sua atuação na defesa imunológica, essas proteínas bioativas são essenciais para a maturação do trato gastrointestinal, a comunicação intercelular, a diferenciação celular e o desenvolvimento adequado do sistema imune ao longo da vida. Dessa forma, o estudo das citocinas em diferentes matrizes biológicas e contextos nutricionais amplia a compreensão de seu papel como mediadores-chave da saúde humana (Kielbasa; Gadzala-Kopciuch; Buszewski, 2021; Muthukumaran et al., 2023).

3.4 FUNÇÕES GERAIS DAS PROTEÍNAS ATIVAS

As proteínas ativas e os peptídeos bioativos exercem uma ampla gama de funções fisiológicas no organismo, despertando crescente interesse nas áreas da nutrição, saúde e indústria farmacêutica. Essas biomoléculas atuam por meio de interações específicas com enzimas, receptores e componentes celulares, sendo capazes de modular processos metabólicos, inflamatórios e imunológicos. Em razão dessa diversidade funcional, as proteínas ativas têm sido amplamente investigadas como ingredientes de alimentos funcionais, nutracêuticos e agentes terapêuticos naturais (Kielbasa; Gadzala-Kopciuch; Buszewski, 2021).

Entre as funções mais estudadas, destaca-se a atividade antioxidante, na qual diversos peptídeos bioativos demonstram capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio, quelar íons metálicos pró-oxidantes e inibir a peroxidação lipídica. Esses mecanismos contribuem para a proteção celular contra o estresse oxidativo, um fator associado ao envelhecimento precoce e ao desenvolvimento de doenças crônicas, como enfermidades cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas. A presença de aminoácidos aromáticos, hidrofóbicos e sulfurados em suas sequências está frequentemente associada a



esse potencial antioxidante (Daliri; Oh; Lee, 2017; Power; Jakeman; FitzGerald, 2013; Udenigwe; Aluko, 2012).

Outra função de grande relevância é a atividade anti-hipertensiva, atribuída principalmente a peptídeos capazes de inibir a enzima conversora de angiotensina (ECA), elemento central na regulação da pressão arterial. Ao reduzir a conversão de angiotensina I em angiotensina II, esses peptídeos promovem vasodilatação e diminuição da pressão sanguínea, configurando-se como alternativas naturais ou complementares no manejo da hipertensão arterial. Estudos demonstram que peptídeos derivados de proteínas alimentares apresentam elevada afinidade pela ECA, reforçando seu potencial funcional (Zaky et al., 2022).

A atividade antimicrobiana também é amplamente descrita para proteínas ativas e peptídeos bioativos, os quais podem atuar contra bactérias, vírus e fungos por diferentes mecanismos. Entre eles, destacam-se a desestabilização e permeabilização da membrana celular microbiana, a inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas, além da quelação de nutrientes essenciais ao crescimento dos microrganismos, como o ferro. Essas propriedades tornam esses compostos promissores como agentes naturais de preservação de alimentos e como alternativas no combate à resistência antimicrobiana (Brogden, 2005; Hancock; Sahl, 2006; Korhonen, 2009).

Além dessas funções, muitas proteínas ativas exibem atividade imunomoduladora e anticancerígena, atuando na regulação da resposta imune e no controle da proliferação celular. Essas biomoléculas podem estimular ou suprimir diferentes componentes do sistema imunológico, modulando a produção de citocinas, a ativação de macrófagos e linfócitos e a resposta inflamatória. Proteínas como lactoferrina e alfa-lactalbumina, bem como seus peptídeos derivados, demonstraram capacidade de inibir o crescimento de células tumorais, induzir apoptose e modular a angiogênese, reforçando o potencial dessas moléculas em estratégias preventivas e terapêuticas (Kielbasa; Gadzala-Kopciuch; Buszewski, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A biofuncionalidade de proteínas ativas e peptídeos bioativos representa um campo de estudo dinâmico e promissor, com implicações significativas para a saúde humana. A diversidade estrutural e funcional dessas moléculas, que variam desde pequenos fragmentos de aminoácidos até complexas glicoproteínas, permite que elas desempenhem papéis cruciais em processos biológicos, incluindo a modulação do sistema imunológico, a proteção contra o estresse oxidativo, a regulação da pressão arterial e a inibição do crescimento de células patogênicas. A compreensão aprofundada de suas características, ocorrência e mecanismos de ação é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e produtos alimentícios funcionais. A pesquisa contínua nesta área promete desvendar ainda mais o



potencial dessas moléculas para a promoção da saúde e prevenção de doenças, consolidando seu papel como componentes valiosos na nutrição e na medicina.

Caminhos da Pesquisa Multidisciplinar

BIOFUNCIONALIDADE E MECANISMOS IMUNOMODULADORES DE PROTEÍNAS ATIVAS E CITOCINAS: UMA REVISÃO SOBRE ESTRUTURA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E IMPACTOS NA SAÚDE HUMANA

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., E PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology - 10th Edition** | Elsevier Shop. [S.l.: S.n.].
- AL SHAREEF, Rolan *et al.* Can artificial intelligence uncover the bioactive peptides' benefits for human health and knowledge? A narrative review. **Frontiers in Nutrition**, v. 12, p. 1698147, 15 dez. 2025. **Bioactive Components**. [S.l.: S.n.].
- BRANDTZAEG, Per. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 2 Suppl, p. S8, 2010.
- BROGDEN, Kim A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 3, p. 238–250, mar. 2005.
- BUTLER, John E. Bovine Immunoglobulins: A Review. **Journal of Dairy Science**, v. 52, n. 12, p. 1895–1909, 1 dez. 1969.
- DALIRI, Eric; OH, Deog; LEE, Byong. Bioactive Peptides. **Foods**, v. 6, n. 5, p. 32, 26 abr. 2017.
- DINARELLO, Charles A. Historical insights into cytokines. **European Journal of Immunology**, v. 37, n. S1, p. S34–S45, nov. 2007.
- DONG, Yufan *et al.* Regulatory Potential of Food-Derived Bioactive Peptides on Gut Microbiota: A New Perspective against Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 73, n. 28, p. 17403–17416, jul. 2025.
- ELAGAMY, E. I. *et al.* Purification and characterization of lactoferrin, lactoperoxidase, lysozyme and immunoglobulins from camel's milk. **International Dairy Journal**, v. 6, n. 2, p. 129–145, 1996.
- GARCÍA-MONTOYA, Isui Abril *et al.* Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1820, n. 3, p. 226–236, mar. 2012.
- GAROFALO, Roberto P.; GOLDMAN, Armond S. Cytokines, chemokines, and colony-stimulating factors in human milk: the 1997 update. **Biology of the neonate**, v. 74, n. 2, p. 134–142, ago. 1998.
- H., Meisel; J., FitzGerald. Biofunctional Peptides from Milk Proteins: Mineral Binding and Cytomodulatory Effects. **Current Pharmaceutical Design**, v. 9, n. 16, p. 1289–1295, 1 jun. 2003.
- HANCOCK, Robert E. W.; SAHL, Hans-Georg. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. **Nature Biotechnology**, v. 24, n. 12, p. 1551–1557, 11 dez. 2006.
- HARAGUCHI, Fabiano Kenji; DE ABREU, Wilson César; DE PAULA, Heberth. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 4, p. 479–488, 2006.
- HILL, Colin *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, 10 ago. 2014.



IBIETA, Gabriela *et al.* Bioactive peptides as functional food ingredients: Production, mechanisms of action, market trends, and future perspectives with emphasis on andean crops. **Journal of Functional Foods**, v. 135, p. 107109, 1 dez. 2025.

KIELBASA, Anna; GADZALA-KOPCIUCH, Renata; BUSZEWSKI, Boguslaw. Cytokines-Biogenesis and Their Role in Human Breast Milk and Determination. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6238, 2 jun. 2021.

KONTOPIDIS, G.; HOLT, C.; SAWYER, L. Invited Review: β -Lactoglobulin: Binding Properties, Structure, and Function. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 4, p. 785–796, abr. 2004.

KORHONEN, Hannu. Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. **Journal of Functional Foods**, v. 1, n. 2, p. 177–187, abr. 2009.

KORHONEN, Hannu; PIHLANTO, Anne. Bioactive peptides: Production and functionality. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 9, p. 945–960, set. 2006.

KUSSENDRAGER, Klaas D.; VAN HOOIJDONK, A. C. M. Lactoperoxidase: physico-chemical properties, occurrence, mechanism of action and applications. **British Journal of Nutrition**, v. 84, n. S1, p. 19–25, 9 nov. 2000.

LKHAGVASUREN, Enkhhsaikhan. Janeway's Immunobiology, 9th Edition. **Central Asian Journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 100–101, 25 fev. 2017.

MOHANTY, D. P. *et al.* Milk derived bioactive peptides and their impact on human health – A review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 23, n. 5, p. 577–583, set. 2016.

MUTHUKUMARAN, M. Selva *et al.* A comprehensive review on health benefits, nutritional composition and processed products of camel milk. **Food Reviews International**, v. 39, n. 6, p. 3080–3116, 2023.

NAGPAL, Ravinder *et al.* Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. **Nutrition and Healthy Aging**, v. 4, n. 4, p. 267–285, 15 jun. 2018.

ÖZHAN, Hasan Kutluay *et al.* Lactoperoxidase: Properties, Functions, and Potential Applications. **International journal of molecular sciences**, v. 26, n. 11, 1 jun. 2025.

PALMEIRA, Patricia *et al.* IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2012, p. 1–13, 2012.

PEREIRA, A. S. *et al.* **Metodologia de Pesquisa Científica**. 1ª ed. ed. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2018.

PERMYAKOV, Eugene A.; BERLINER, Lawrence J. α -Lactalbumin: structure and function. **FEBS Letters**, v. 473, n. 3, p. 269–274, 19 maio 2000.

PLAYFORD, R. J. *et al.* Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. **Gut**, v. 44, n. 5, p. 653–658, 1 maio 1999.

POWER, O.; JAKEMAN, P.; FITZGERALD, R. J. Antioxidative peptides: enzymatic production, in vitro and in vivo antioxidant activity and potential applications of milk-derived antioxidative peptides. **Amino**

Caminhos da Pesquisa Multidisciplinar

BIOFUNCIONALIDADE E MECANISMOS IMUNOMODULADORES DE PROTEÍNAS ATIVAS E CITOCINAS: UMA REVISÃO SOBRE ESTRUTURA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E IMPACTOS NA SAÚDE HUMANA



Acids, v. 44, n. 3, p. 797–820, 12 mar. 2013.

RAGLAND, Stephanie A.; CRISS, Alison K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. **PLOS Pathogens**, v. 13, n. 9, p. e1006512, 21 set. 2017.

ROBERFROID, Marcel *et al.* Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. S2, p. S1–S63, 1 ago. 2010.

RUIZ, Lorena; FERNÁNDEZ, Leónides; RODRÍGUEZ, Juan M. Immune factors in human milk. **Human Milk: Sampling and Measurement of Energy-Yielding Nutrients and Other Macromolecules**, p. 275–298, 1 jan. 2021.

SÁNCHEZ, Adrián; VÁZQUEZ, Alfredo. Bioactive peptides: A review. **Food Quality and Safety**, v. 1, n. 1, p. 29–46, 1 mar. 2017.

SEIFU, Eyassu; BUYS, Elna M.; DONKIN, E. F. Significance of the lactoperoxidase system in the dairy industry and its potential applications: a review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 16, n. 4, p. 137–154, abr. 2005.

SUPERTI, Fabiana. Lactoferrin from Bovine Milk: A Protective Companion for Life. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2562, 24 ago. 2020.

SVENSSON, M. *et al.* Conversion of α -lactalbumin to a protein inducing apoptosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 8, p. 4221–4226, 11 abr. 2000.

TULIPANO, Giovanni. Role of Bioactive Peptide Sequences in the Potential Impact of Dairy Protein Intake on Metabolic Health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8881, nov. 2020.

UDENIGWE, Chibuike C.; ALUKO, Rotimi E. Food Protein-Derived Bioactive Peptides: Production, Processing, and Potential Health Benefits. **Journal of Food Science**, v. 77, n. 1, 10 jan. 2012.

WALSTRA, P. *et al.* **Dairy Science and Technology**. [S.l.]: CRC Press, 2005.

ZAKY, Ahmed A. *et al.* Bioactivities, Applications, Safety, and Health Benefits of Bioactive Peptides From Food and By-Products: A Review. **Frontiers in nutrition**, v. 8, 20 jan. 2022.