



## Sustainable Sources of Bioactive Peptides: Food Processing By-products and Wastes

Aysun Oraç<sup>1,a,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Food Processing, Karapınar Aydoğanlar Vocational School, Selçuk University, 42400, Konya, Türkiye

\*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 26.09.2023 Accepted : 10.02.2024</p> <p><b>Keywords:</b> Bioactive peptide By-product Food waste Health Sustainable</p>	<p>Food waste and by-products are protein-rich sources and represent an important alternative in the search for new strategies to produce compounds with bioactivity from protein hydrolysates. Several studies have shown that by-products and wastes from food processing industries can be utilised as potential sources of bioactive compounds that have an important application in the treatment of various disorders. Bioactive peptides, defined as small fractions of a certain number of amino acids encrypted in proteins, have high potential as a safe, natural, and cost-effective alternative to synthetic drugs to prevent or treat these diseases. By-products and wastes represent a relatively inexpensive source, so their utilisation for the production of bioactive peptides not only leads to a reduction in production costs but is also very important for the development of high value-added nutritional by-products. This practice also contributes to reduce the problem of waste disposal. In this context, the aim of this study was to review the current studies on various food processing by-products and wastes that can be used in the production of bioactive peptides, the processes of obtaining protein hydrolysate from these products and the health benefits of these peptides.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 12(5): 855-866, 2024

## Sürdürülebilir Biyoaktif Peptit Kaynakları: Gıda İşleme Yan Ürünleri ve Atıkları

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makale</i></p> <p>Geliş : 26.09.2023 Kabul : 10.02.2024</p> <p><b>Anahtar Kelimeler:</b> Biyoaktif peptit Yan ürün Gıda atığı Sağlık Sürdürülebilir</p>	<p>Gıda endüstrisi tarafından üretilen atıklar ve yan ürünler protein açısından zengin kaynaklardır ve protein hidrolizatlarından biyoaktiviteye sahip bileşikler üretmek için yeni strateji arayışında önemli bir alternatiftir. Çeşitli çalışmalar gıda işleme endüstrilerinden elde edilen yan ürün ve atıkların, çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde önemli bir uygulamaya sahip olan potansiyel biyoaktif bileşik kaynağı olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Proteinlerde şifrelenmiş belli sayıda aminoasitten oluşan küçük fraksiyonlar olarak tanımlanan biyoaktif peptitlerin bu hastalıkları önlemede veya tedavi etmede sentetik ilaçlara doğal, güvenli ve uygun maliyetli alternatif olmadaki potansiyeli yüksektir. Yan ürün ve atıklar nispeten ucuz protein kaynaklarıdır, bu nedenle biyoaktif peptitlerin üretimi için kullanılmaları sadece üretim maliyetlerinin düşmesine neden olmakla kalmayıp katma değeri yüksek besinsel yan ürünlerin geliştirilmesi için de oldukça önemlidir. Bu uygulama aynı zamanda atık bertarafı ile ilgili sorunun azaltılmasına da katkı sunmaktadır. Bu kapsamda bu çalışmada, biyoaktif peptit üretiminde değerlendirilebilecek çeşitli gıda işleme yan ürünü ve atıkları, bu ürünlerden protein hidrolizatı elde etme süreçleri ve bu peptitlerin sağlığa yönelik etkilerini inceleyen güncel çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.</p>

[aysunorac@selcuk.edu.tr](mailto:aysunorac@selcuk.edu.tr)

<http://orcid.org/0000-0002-2974-3356>



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Giriş

Günümüzde endüstriler, yan ürünleri ve atıkları hem yenilebilir hem de yenilebilir olmayan ürünler için yararlı kaynaklara dönüştürmek, önemli katma değere ve/veya güçlü bir ekonomik potansiyele sahip değerli yeni ürünler ve fonksiyonel bileşenler üretmek için yoğun bir çaba sarf etmektedir. Çevre bilincinin artması, yeşil teknolojilerin kullanılması ve bazı tarımsal-endüstriyel atıkların besin değeri olan yan ürünler olarak kabul edilmesi, araştırmacıları bu yan ürünlere değer katmaya odaklanmaya teşvik etmiştir.

Gıda atıklarının değerlendirilmesi, gıda atıkları veya yan ürünlerinin gıda tedarik zincirine geri katkıda bulunan daha yüksek değerli ürünlere dönüştürülmesidir. Gıda endüstrisi tarafından üretilen yüksek miktarlardaki yan ürün ve atık, değerli malzemelerin büyük oranda kaybedilmesinin yanı sıra hem ekonomik hem de çevresel açıdan ciddi yönetim sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Gıda işleme atık oranları göz önüne alındığında, özellikle protein içeriği yüksek yan ürünler biyoaktif peptitler ve ticari olarak değerli ürünler elde etmek için kullanılabilir. Özellikle son yıllarda fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinde biyoaktif peptitlerin kullanımına yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Barberis ve ark., 2018). Bu tür peptitler nutrasötikler olarak kullanılabilir ve bu ürünlerin fonksiyonel gıda ürünlerinin aktif bileşenleri olarak bileşime dahil edilmeleri konusu araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Bu kapsamda Görgüç, Gençdağ ve ark. (2020) bitkisel ve hayvansal atıkların önemli düzeyde biyoaktif özellik gösteren peptit içeriğine sahip olduğunu ve bu peptitlerin metabolizma üzerinde farklı biyolojik aktiviteler gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada ise söz konusu araştırmaya destek olacak şekilde sürdürülebilir protein kaynağı olarak kullanılacak gıda işleme yan ürün ve atık çeşitleri ayrıntılı bir biçimde incelenmiş ve bu ürünlerden elde edilen protein hidrolizatları ve biyoaktif peptitlerin biyolojik etkileri ve bu etkilerin altında yatan olası etki mekanizmalarına yönelik güncel araştırmalar derlenmiştir.

### Biyoaktif Peptitler

Biyoaktif peptitler (BP) çeşitli fonksiyonlar ve önemli farmakolojik etkiler sergileyen proteinlerden türetilen çok işlevli bileşiklerdir. BP'ler, genellikle 2-20 amino asit kalıntısından oluşan, farklı bileşimlere ve düzenlemelere sahip doğal amino asitlerden oluşan doğrusal veya siklik peptitlerdir (Manikkam ve ark., 2016). Ancak son zamanlarda yapılan bazı araştırmalarda daha uzun amino asit dizilimine sahip peptitlerin de biyoaktif özellik gösterebildiği bildirilmiştir (Koh ve ark., 2022; Ulug ve ark., 2021). Gıda kaynaklı BP'lerin anti-hipertansiyon (Aluko ve ark., 2015), anti-oksidasyon (Chou ve ark., 2014), immün düzenleme (Z. Xu ve ark., 2019), anti-bakteriyel (Ennaas ve ark., 2015), anti-enflamatuar (Lee ve ark., 2015), fotoyaşlanma önleyici (D. Xu ve ark., 2019), opioidler (Moughan ve ark., 2014) ve diğer aktiviteler gibi çoklu biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu kanıtlanmıştır.

### Biyoaktif Peptit Kaynağının Belirlenmesi

BP elde etme süreci protein kaynağının seçimi ile başlar. Udenigwe ve Aluko'ya (2012) göre, protein seçimi

temel olarak iki kritere dayanmaktadır: 1) gıda endüstrisinden elde edilen protein açısından zengin kalıntılara katma değer kazandırmak ve 2) istenen biyoaktiviteye sahip diziler içeren spesifik proteinlerin kullanılması. Bununla birlikte, biyolojik aktivitelerin doğrudan amino asit dizisiyle ilişkili olduğunu göz önünde bulundurmak önemlidir; bu nedenle, protein kaynağının seçimi BP üretmek için çok önemlidir (Daroit ve Brandelli, 2021).

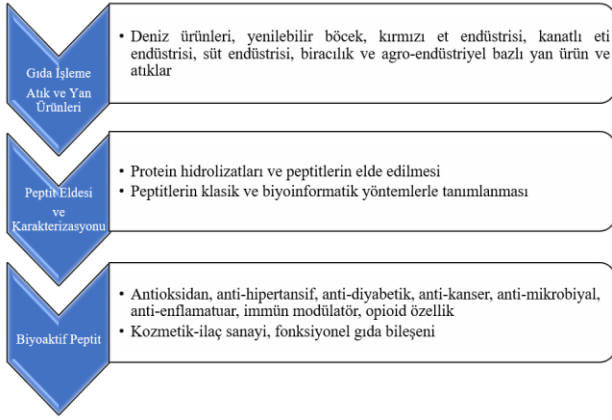
Bitkiler ve hayvanlar yaygın olarak BP kaynağı olarak kullanılmaktadır; baklagiller (soya fasulyesi, fasulye ve mercimek), tahıllar (yulaf ve buğday) ve yağlı tohumlar (keten tohumu) en çok kullanılan bitkisel kaynaklar iken yumurta, süt ve et ise en yaygın hayvansal protein kaynaklarıdır (Chakrabarti ve ark., 2018). Bununla birlikte, BP elde etmek için böcek ve deniz yosunu gibi alternatif proteinler (Chakrabarti ve ark., 2018) ve yağlı tohum küspesi/keki (kenevir, zeytin, keten tohumu, kolza tohumu, ayçiçeği ve susam), mayşe atıkları (bira ve damıtılmış likör), tohum ve bitki bazlı gıdaların işlenmesinden elde edilen prina/çekirdek gibi protein açısından zengin (Görgüç ve ark., 2019; Sadh ve ark., 2018) tarımsal/endüstriyel yan ürünler/atıklar (Martins ve ark., 2017) gibi az kullanılan diğer kaynaklar da dikkat çekmeye başlamıştır (Şekil 1). Nüfus artışı, çevresel kaygılar ve küresel iklim değişikliklerine (Springmann ve ark., 2018) yanıt olarak, yeni sürdürülebilir protein kaynağı arayışına büyük ilgi ve acil ihtiyaç duyulmaktadır.

Protein kaynağı (gıda matrisi) seçildikten sonra, bir sonraki adım BP elde etme yöntemini seçmektir. Bu bağlamda, geleneksel yöntemler olarak adlandırılan yöntemler laboratuvar ölçeğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda daha ucuz ve daha az zaman alıcı olmaları nedeniyle *in silico* çalışmalara olan ilgi de artmıştır.

### Gıda Kaynaklı Biyoaktif Peptitlerin Üretimi

Kullanılan gıda kaynağına göre BP'lerin hazırlanma yöntemleri de bazı farklılıklar göstermektedir. BP'lerin hazırlanma ve karakterizasyon yöntemleri temel olarak iki türe ayrılır: klasik yöntemler ve biyoinformatik yöntemler. Biyoaktif peptitlerin üretiminde ekstraksiyon verimini iyileştirmek ve enzimatik hidrolizi artırmak için ultrason, mikrodalga, hidrostatik basınç, darbeli elektrik alan ve kritik altı su gibi yeni yeşil teknolojiler de uygulanmaktadır (Mora ve Toldrá, 2023).

BP; mikrobiyal, bitkisel veya hayvansal enzimler kullanılarak hidroliz yoluyla, starter veya starter olmayan kültürlerle fermantasyon yoluyla ya da olgunlaştırma işlemi ile diyet proteinlerinden elde edilebilir. (Daroit ve Brandelli, 2021). BP'lerin üretimi ve tanımlanması için klasik hazırlama yöntemleri bir dizi adımı içerir (Şekil 1): a) ilgili gıda proteinin belirlenmesi; b) BP'lerin serbest bırakılması; c) hedef biyolojik aktivitenin taranması; d) BP'lerin membran filtrasyonu ve/veya kromatografik fraksiyonlama yoluyla ayrılması ve saflaştırılması; e) hedef BP'lerin aktivite doğrulanması; f) hedef BP dizisinin kütle spektrometresi ile tanımlanması; g) BP'lerin *in vivo* ve *in vitro* aktivitesinin doğrulanması; h) BP veri tabanını geliştirmek veya güncellemek (Li-Chan, 2015).



Şekil 1. Gıda işleme yan ürün ve atıklarından biyoaktif peptit üretimi

Figure 1. Production of bioactive peptides from food processing by-products and wastes

Klasik yöntem en yaygın yöntem olmasına rağmen, protein ayırma ve saflaştırma sürecinde çok fazla zaman kaybı, düşük verim (Agyei ve ark., 2016) ve enzimatik hidrolizin optimizasyonu prosesinde çok sayıda örneğin tüketilmesi gibi birçok sınırlamaya sahiptir (He ve ark., 2015). Bu süreçler sadece zaman alıcı ve maliyetli olmakla kalmayıp, aynı zamanda aktivitede bir miktar belirsizliğe de sahiptir (Finoulst ve ark., 2011). Bu nedenle, geleneksel yöntemlerden farklı olarak, enzim kombinasyonlarının sayısını daraltarak protein hidrolizi için uygun proteaz (lar)ı seçmek, belirli veri tabanlarında homoloji tabanlı aramalar ve moleküler yerleştirme ve yapısal hizalamalar yoluyla belirli moleküller ve reseptörlerle olası biyoaktiviteyi veya etkileşimi tahmin etmek için yararlı olabilecek fonksiyonel peptitleri elde etmek ve karakterize etmek için yeni biyoinformatik yaklaşımlar ortaya çıkmıştır (Agyei ve ark., 2018).

Silico tahmini ve analizi olarak da bilinen biyoinformatik; biyoloji, bilgisayar bilimi, bilgi mühendisliği, matematik ve istatistiğin kapsamlı bir konusudur. Ana içeriği, biyolojik algoritmaları ve ilgili yazılım araçlarını kullanarak biyolojik verileri toplamak, işlemek, depolamak, analiz etmek ve yorumlamaktır (Holton ve ark., 2013). Bu yöntemde, gıda proteinlerinin potansiyel bir kaynak olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek için gıda proteinlerindeki şifrelenmiş peptitlerin frekansını incelemek üzere mevcut veri tabanları (protein veri tabanları ve polipeptit veri tabanları) kullanılmaktadır (Udenigwe, 2014). Proteazla hidrolizden sonra, elde edilen peptitler, peptitlerin biyolojik aktivitesini tahmin etmek için BP veri tabanı ile karşılaştırılır. Ayrıca, BP'leri karakterize etmek için *in silico* teknolojisini kullanarak, BP'lerin güvenliğini (alerjenite ve toksisite gibi), absorpsiyon ve sindirim zorluğunu belirlemek daha kolaydır (Fu ve Lin, 2017; E. Jung ve ark., 2007). Bu yöntem, klasik yöntemlerde var olan zorlukların büyük ölçüde üstesinden gelmektedir. Biyoinformatik, BP'lerin daha fazla çalışılmasını teşvik edebilir, ancak bu yöntemin hala bazı sınırlamaları vardır. Birincisi, silico hidrolizin sonuçları, *in vitro* veya *in vivo* deneylerin sonuçlarıyla tutarlı olmayabilir. Bunun ana nedeni, silico analizinde, proteinin hidrolizinin, protein sekansındaki peptit bağlarının bölünmesini belirlemek için sadece enzimin

özgüllüğüne dayanması olabilir (Minkiewicz ve ark., 2008). Ancak deneysel koşullar altında, protein hidrolizi süreci çok karmaşıktır ve silico analizinde dikkate alınmayan pH, hidroliz süresi, hidroliz sıcaklığı ve substratlar arasındaki etkileşim gibi çeşitli hidroliz koşulları önem arz etmektedir (Nasri, 2017). Ayrıca silico yöntemleri mevcut protein veri tabanlarına ve BP veri tabanlarına dayanmaktadır, ancak çok sayıda peptit çalışması düzenli olarak yayınlanmaktadır ve veri tabanının güncellenmesi gecikebilir. Veri tabanında olmayan bazı yeni bilgiler varsa, bu yöntem bilgilerin güvenilir olmasına yol açacaktır.

## Gıda İşleme Yan Ürünleri ve Atıklarından Elde Edilen Protein Hidrolizatları ve Biyoaktif Peptitler

### Bitki Bazlı Yan Ürün ve Atıklar

Bitki bazlı yan ürün ve atıklar iki temel grupta sınıflandırılabilir: Tarımsal ve endüstriyel artıklar (Görgüç ve ark., 2020; Sath ve ark., 2018). Tarımsal kalıntılar melas, kabuk, tohum kabuğu, yaprak, sap, kök vb. içerirken, endüstriyel kalıntılar çoğunlukla gıda işleme sonrası elde edilen kabuk ve kek kalıntılarında oluşmaktadır. Kabuk, tohum ve prina bitkisel gıdaların işlenmesinden sonra ortaya çıkan en yaygın bitkisel bazlı yan ürün türüdür (Martins ve ark., 2017) ve ilk hammaddenin %5-50'sini oluşturmaktadır.

Protein içeriği ve küresel üretim verileri dikkate alındığında, ana bitkisel protein kaynakları yağlı tohum, tahıl ve baklagillerdir. Yağ endüstrisi kalıntıları genellikle diğer bitki bazlı yan ürünlerden daha yüksek protein içeriğine (%11-53) sahiptir. Özellikle soya küspesi veya keki büyük miktarlarda üretilmektedir (~122 milyon ton/yıl) ve değerli miktarlarda protein (~%45) içermektedir. Bu da onları en çok kullanılan bitkisel protein kaynağı haline getirmektedir. Tahıl yan ürünleri- özellikle buğday, pirinç ve yulaf kalıntıları da muazzam üretim miktarları nedeniyle önemli bir protein kaynağı (%11-17) olarak ortaya çıkmaktadır (Esfandi ve ark., 2019). Meyve suyu üretiminden sonra açığa çıkan %2-25 protein içeriğine sahip pirina ve çekirdek gibi meyve ve sebze yan ürünleri de protein hidrolizatları ve biyoaktif peptitlerin üretimi için değerlendirilebilir (Meshginfar ve ark., 2019).

Agro-endüstriyel ürünlerden elde edilen bitki protein hidrolizatları susam kepeği (Görgüç, Bircan ve ark., 2019), buğday kepeği (Z. Zou ve ark., 2020), ayçiçeği tohumu (Megias ve ark., 2008), kolza tohumu (F. Xu ve ark., 2018), yağı alınmış soya küspesi gibi yan ürünlerin (Rayaprolu ve ark., 2013) antioksidan özelliklere sahip biyoaktif peptitler içerdiği bildirilmiştir. Kenevir tohumu küspesinden elde edilen biyoaktif peptitler/hidrolizatlar, antihipertansif, antioksidan, antihipokolesterolemik, anti-enflamatuar, nöroprotektif ve antikanserojenik aktiviteler gibi çeşitli biyoaktiviteler göstermiştir (Logarušić ve ark., 2019; Zanon ve ark., 2017). Han ve ark. (2021) yağlı tohum (keten tohumu, kolza tohumu, ayçiçeği, susam ve soya fasulyesi) küspelerinden elde edilen biyoaktif peptitlerin *in vitro* antioksidan, antihipertansif ve antidiyabetik aktiviteler gösterdiğini bildirmiştir. Marambe ve ark. (2008) ise yağdan arındırılmış keten tohumu protein hidrolizatının ACE (anjyotensin dönüştürücü enzim) aktivitesini inhibe ettiğini ve böylece kardiyovasküler

hastalıkların oluşumunu azaltabileceğini göstermiştir. Wang ve ark. (2017) tarafından yapılan bir başka çalışma, pirinç kepeğinden izole edilen biyoaktif peptidin (Tyr-Ser-Lys, <4 kDa) güçlü ACE inhibitör aktivite sergilediğini göstermiştir. Öte yandan, sebze ve meyve işleme sonrası tohum ve çekirdek (karpuz, jak meyvesi, şeftali, limon, portakal, üzüm, domates ve amarant) de güçlü biyoaktivitelere sahip peptitler için mükemmel öncülerdir (Chai ve ark., 2021; Wen ve ark., 2020).

#### **Deniz Yosunu Türevli Hidrolizatlar/Peptitler**

Deniz yosunları, FAO/WHO amino asit önerileri ile karşılaştırılabilir amino asit kompozisyonları içermelerinin yanı sıra besin yoğunluğu ve protein içeriği bakımından yüksek olmaları nedeniyle uzun zamandır sürdürülebilir protein alternatifleri olarak iddia edilmektedir (Rawiwan ve ark., 2022). Genel olarak, deniz yosunları su ürünleri yetiştiriciliğinde hayvan yemi, hidrokolloid ekstraksiyonu ve insan beslenmesinde kullanılır. Deniz yosunlarından protein ekstraksiyonu, hücre duvarlarının karmaşıklığı/sertliği ve polisakaritlerin (örn. selüloz ve aljinatlar) varlığı nedeniyle karmaşıktır. Örneğin, kırmızı deniz yosunları geleneksel protein kaynaklarından (soya fasulyesi, tahıllar, yumurta ve balık) daha yüksek protein içerirken, geleneksel kaynaklara kıyasla daha düşük protein ekstraksiyon verimi gözlenmektedir (Cermeño ve ark., 2020). Biyoaktif peptit/hidrolizat üretiminde karşılaşılan bir diğer zorluk da deniz yosunu proteinlerinin yüksek oranda değişkenlik göstermesidir. Deniz yosunundaki protein bileşimi ve içeriği türlere, mevsimlere ve çevresel koşullara göre farklılık göstermekte ve bunun sonucunda amino asit bileşimleri ve konsantrasyonları değişmekte ve dolayısı ile peptit verimi de değişmektedir (S. Wang ve ark., 2022).

Deniz yosunları, peptit bazlı fonksiyonel gıdalar ve ilaçlar üretmek için uygulanabilir. Deniz yosunu peptitlerinin; antihipertansif, antioksidan, immün modülatör, antikanserojen ve yaşam süresini uzatan aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir (Fan ve ark., 2017; Zhang, Jiang, ve ark., 2021). Japonya'da, kırmızı deniz yosunlarından elde edilen antihipertansif peptitler, fonksiyonel gıdalarda kullanımı için onay almıştır (Fukami, 2010). *Synechococcus* protein hidrolizatı, apoptotik yolu aktive ederek insan kolon kanseri SW620 hücrelerine karşı yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir (Suttisuwan ve ark., 2019) ve *Tetrademus* peptitleri, *in silico* yaklaşımıyla *H. pylori* enfeksiyonuna karşı mide kanseri karşıtı potansiyel sergilemiştir (MubarakAli ve ark., 2022). Öte yandan, yüksek protein içeriğine ve mükemmel terapötik özelliklere sahip *Spirulina*, güvenli bir bileşen olarak bilinmekte ve geleceğin gıdaları arasında yer almaktadır (Ovando ve ark., 2018). Örneğin, *Spirulina*'dan elde edilen IQP ve VEP peptitlerinin oral yoldan uygulanması, spontan hipertansif sıçanlarda önemli antihipertansif etki göstermiştir (Zheng ve ark., 2017). Bununla birlikte, deniz yosunu kaynaklı biyoaktif peptitlerin araştırılması ve ticari uygulaması, geleneksel baklagil ve hayvan kaynaklı peptitlerle karşılaştırıldığında hala sınırlıdır.

#### **Balık Yan Ürün ve Atıkları**

Balık işleme endüstrisinin atıkları balık türlerine göre değişmekte ve yıllık toplam av ağırlığının yaklaşık %55-

65'ini oluşturmaktadır. Buna fileto kalıntılarının %15-%20'si, iç organların %12-%18'i, kemiklerin %9-%15'i, kafaların %9-%12'si, pulların %5'i ve deri ve yüzgeçlerin %1-%3'ü dahildir (Montoya ve Sanchez, 2022). Bağırsak, kemik ve kan gibi belirli yan ürünlerin ticarileştirilmesi için olanaklar sınırlı olsa da yüksek katma değerli ürünlerin geliştirilmesi için geniş bir fırsat vardır.

Balık yan ürünlerinin, çeşitli pazarlarda ve ürünlerde kullanılabilir fonksiyonel proteinler/peptitler içerdiği bilinmektedir. Önceki çalışmalarda *Priacanthus macracanthus* ve *Lutjanus vitta* gibi çeşitli balık türlerinin derilerinden protein hidrolizatları hazırlanmıştır (Jongjareonrak, Benjakul, Visessanguan, ve Tanaka, 2005; Jongjareonrak, Benjakul, Visessanguan, Nagai, ve ark., 2005). Bu hidrolizatların enzim hidrolizi yoluyla salınabilen ACE inhibisyonu, antimikrobiyal, antioksidatif ve immünomodülatör özelliklere sahip çok çeşitli biyoaktif peptit içerdiği bildirilmiştir (Hou ve ark., 2017). Ek olarak, peptit dizisindeki alanin, fenilalanin, prolin, valin, lösin ve izölösin gibi hidrofobik amino asitlerin bileşimi ve oranı peptitlerin etkinliğini ve biyoaktivitesini belirler (Heffernan ve ark., 2021). Düşük moleküler ağırlıklı peptitler aynı zamanda mükemmel biyoyoumluluk özelliklerine sahiptir, bu da onları yara iyileştirme uygulamaları ve tıbbi pansumanlar için ideal seçenekler haline getirir. Balık pullarındaki kolajen, melanin sentezinin etkili doğal inhibitörleri olan peptit karışımları oluşturmak için hidrolize edilebilir (Zu ve ark., 2022). Bununla birlikte, deniz yan ürünleri sektöründe, farklı enzimler kullanılarak hidrolize edilen omurga kemikleri, insan sağlığını koruyan ve kronik hastalıkları önleyen biyoaktif peptit kaynağı olarak yaygın bir şekilde çalışılmıştır (Ravallec-Plé ve ark., 2001; Šližyte ve ark., 2009). Örnek olarak, VKAGFAWTANQQLS antioksidan peptidi, ton balığı omurga kemiklerinin alkalaz,  $\alpha$ -kimotripsin, nötraz, papain, pepsin ve tripsin gibi çeşitli proteazlar kullanılarak hidrolize edildiği bir çalışmada saflaştırılmış ve tanımlanmıştır (Je ve ark., 2007).

#### **Kırmızı Et Endüstrisi Yan Ürünleri ve Atıkları**

Et atıkları (kırpıntılar ve mekanik olarak geri kazanılmış et, kolajen, kan) genel olarak proteinler açısından çok zengindir ve bu nedenle proteoliz için iyi bir substrat oluştururlar. Kırpıntılar çoğunlukla karkastan ilk etapta kesilen parçaların hazırlanmasından sonra kalan et parçalarıdır ve yağ, kıl ve et içerir. Mekanik olarak geri kazanılmış eti de içerebilirler. Baş eti, iç organlar, büyük tendonlar veya bağların bir kısmı kırpıntı olarak kabul edilmez. Bunlar çoğunlukla, kemik sıyırma işleminde el ile oyulan ilkel kesimlerden sonra hayvan kemiklerinden iskelet kası etinin son izlerinin çıkarılmasıyla elde edilir. Et endüstrisi kırpıntı ve parçalara özen göstererek bunları sosisli sandviç gibi ikinci kalite et ürünlerine dönüştürse de bu yan ürünler biyoaktif peptitler için en az ilk kesimler kadar iyi bir kaynaktır. Et ürünleri endüstrisi de önemli bir kırpıntı üreticisidir. Bu tür bir endüstride jambonların kemiklerinin çıkarılması ve dilimlenerek küçük paketler halinde dağıtılması sırasında çok sayıda kırpıntı ortaya çıkmaktadır. Son on yılda kuru kürlenmiş jambon üzerinde yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi bu kırpıntılar ACE inhibitörü ve antioksidan peptitlerin kaynağı olabilir (H. Li ve ark., 2022; Toldrá ve ark., 2020). Bu anlamda, İspanyol kuru jambonundan elde edilen peptit fraksiyonlarında

antihipertansif ve antioksidan aktiviteler tanımlanmıştır (Escudero ve ark., 2013). Bu çalışmada, fraksiyonlar, spontan hipertansif sıçanların sistolik kan basıncındaki değişiklikler ölçülerek *in vitro* ve *in vivo* antihipertansif aktiviteleri açısından test edilmiş ve analiz edilen fraksiyonlardan birinde 38,38 mm Hg'lik bir düşüş elde edilmiştir.

Et endüstrisinden elde edilen kemikler, boynuzlar ve toynaklar çoğunlukla yem malzemesi, organik gübre veya toprak olarak kullanılmaktadır. Kemikler, yaklaşık %10-13 oranında kolajen ve jelatin elde etmek için en önemli kaynaklardan birini oluşturmaktadır. Ancak bu yapılar, dizilerinde biyolojik olarak aktif peptitler içeren ve insanlar için umut verici sağlık yararları olan proteinler barındırmaktadır (Alemán ve ark., 2013). Bununla birlikte, çok az sayıda çalışma bu yan ürünlerden biyoaktif peptitlerin saflaştırılmasını ve tanımlanmasını sağlamıştır. Bir araştırmada Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan manda boynuzunun sulu bir özütünden antioksidan özelliğe sahip QYDQGV, YEDCTDCGN ve AADNANELFPPN peptitleri tanımlanmıştır. Sonuçlar, bu peptitlerin DPPH radikalini bağlayarak antioksidan aktivite gösterebileceğini ve sıçan serebral mikrovasküler endotel hücrelerini H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı hasara karşı koruyabildiğini göstermiştir (Liu ve ark., 2010).

Kolajen, kemikler, kırıkdağlar ve derideki ana fibröz protein bileşeni olduğu için omurgalılarda en bol bulunan proteindir (Gomez-Guillen ve ark., 2011). Son yıllarda, farklı yan ürün kaynakları ve farklı enzimler kullanılarak hazırlanan kolajen enzimatik hidrolizinin biyoaktif özellikleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Biyoaktif özelliklerine odaklanan kolajen peptitlerle ilgili çalışmaların çoğu antioksidan ve ACE inhibitör aktivitelerini ele almıştır. Bu nedenle, farklı proteaz enzimleri kullanılarak elde edilen hidrolize domuz deri kolajeninden dört antioksidan peptit tanımlanmıştır. Antioksidatif peptitlerden biri olan Gln-Gly-Ala-Arg sentezlenmiş ve antioksidan *in vitro* olarak doğrulanmıştır (B. Li ve ark., 2007). Diğer bir çalışmada, sığır aşil tendon kolajeninden ACE-I inhibitör aktiviteye sahip AKGANGAPGIAGAPGFGARGPSGPGSPGPP ve PAGNPGADGQPGAKGANGAP peptid dizileri tanımlanmıştır (Banerjee ve Shanthi, 2012).

Kan, hayvan ağırlığının %4'ünü oluşturmaktadır. Kesim sırasında tonlarca kan üretilmesi ve çevre için yüksek kirletici özelliği nedeniyle et endüstrisinde sorunlu bir yan ürün haline gelebilmektedir. Kanın yeni kullanım alanlarının araştırılmasına yönelik ilgi, mezbahaların başlangıcından beri mevcuttur. Kan yüksek protein içeriği sebebi ile gıdaların nihai besin değerini artırmak ve su bağlayıcılığını geliştirmek adına potansiyeli yüksek bir üründür (Ofori ve Hsieh, 2011). Kan çoğunlukla sığır ve domuz kaynaklarından elde edilir ve biyoaktif peptit üreticisi olarak değeri ile ilgili çalışmalar eskiden hücrenel fraksiyona, özellikle hemoglobin hücrelerine ve plazma fraksiyonuna odaklanmıştır. Hemoglobin ve plazma hidrolizatlarının antihipertansif, antioksidan, antimikrobiyal ve opioid aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Chang ve ark., 2007). Bu aktiviteleri gösteren bazı peptit dizileri modern proteomik teknikler kullanılarak izole edilmiş ve karakterize edilmiştir. Bu anlamda, pepsin enzimi ile hidrolizinden elde edilen GFPTTKTYFPHF ve VVYPWT peptitleri, sırasıyla 4,92 ve 6,02 µM IC50

değerleri göstererek ACE inhibitörü peptitler olarak tanımlanmıştır (Yu ve ark., 2006). Hemoglobin zincirinden türetilen peptitlerin antimikrobiyal aktivitesi, şimdiki kadar en çok çalışılmıştır. Sığır α-zinciri hemoglobininin pepsin ile hidrolizinden elde edilen peptit dizileri, *Micrococcus luteus*, *Listeria innocua*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermesinin yanı sıra 42 ile 1095 µM IC50 aralığında ACE inhibitör aktivite göstermiştir (Adje, Balti, Kouach, ve ark., 2011; Adje, Balti, Kouach, ve ark., 2011).

Catiau, Traisnel, Delval-Dubois ve ark. (2011), sığır α-zinciri hemoglobininin elde edilen peptitlerin *E. coli*, *Salmonella Enteritidis*, *L. innocua*, *Micrococcus luteus* ve *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini tespit etmiştir. Aynı araştırmacılar diğer bir çalışmada sığır β-zinciri hemoglobini üzerinde çalışmış ve RYH peptit dizisinin bu proteinin minimal antimikrobiyal dizisi olduğu sonucuna varmışlardır (Catiau, Traisnel, Chihib, ve ark., 2011). Hu ve ark. (2011) ise α-zincirli sığır hemoglobininin türetilen yeni bir antimikrobiyal peptit dizisi (VNFKLLSHLLVTLASHL) tanımlamıştır. Bu peptit, radyal difüzyon plakası deneyi kullanılarak değerlendirildiğinde *E. coli*, *S. aureus* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Diğer yandan et kaynaklı opioid peptitlerle ilgili çalışmaların çoğu kan hidrolizatlarına dayanmaktadır. Aslında, başlangıçta, hemorfinler enzimatik olarak işlenmiş sığır kanından izole edilmiştir. Geçtiğimiz on yıllar boyunca, bu diziyi içeren LVVYPWT, LVVYPWTQR ve LVVYPWTQRF gibi bir dizi opioid aktif peptit rapor edilmiştir; bunların nispeten stabil olduğu ve beyin ve kardiyovasküler sistemdeki opioid reseptörleriyle etkileşime girdiği düşünülmektedir (Collinder ve ark., 2005).

#### **Kanatlı Eti Endüstrisi Yan Ürün ve Atıkları**

Kanatlı eti endüstrisi kan, kemik, et artıkları, deri, yağ dokuları, ayaklar, kafatasları ve iç organlar gibi büyük miktarlarda yan ürün üretmektedir ve bunların arıtılması ve bertaraf edilmesinin ekolojik maliyeti yüksektir (Lafarga ve ark., 2017). Kanatlı yan ürünleri genellikle hayvan yemi ve organik gübre olarak kullanılmakla birlikte, bu ürünlerin çok sayıda protein, yağ, karbonhidrat, mineral, vitamin ve diğer besin maddelerini içerdikleri tespit edilmiştir (Moutinho ve ark., 2017). Bu da onları yeni bileşikler ve fonksiyonel bileşenler elde etmek için uygun bir seçenek haline getirmekte ve diyetdeki mevcut protein kaynaklarından yararlanma fırsatı sağlamaktadır (Y. Zou ve ark., 2021).

Kanatlı yan ürünlerinde bulunan proteinlerin, sağlık alanında önemli olan hidrolizatların ve biyoaktif peptitlerin üretimi için iyi bir kaynak olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin, ördek yan ürünlerinden (taşlık) elde edilen peptitlerin, DNA'yı serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasardan koruyarak *in vitro* antioksidan kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir (Su ve ark., 2016). Antihipertansif aktivite üzerine yapılan bir çalışmada, tavuk derisinden elde edilen peptitlerin, spontan hipertansif sıçanlarda sistolik kan basıncını düşürdüğü belirlenmiştir (Onuh ve ark., 2015). Öte yandan, *Aspergillus* türünden bir enzimle muamele edilerek elde edilen tavuk derisi kolajen hidrolizatından spontan hipertansif sıçanlara karşı iyi derecede *in vitro* ve *in vivo* ACE inhibitör aktivite gösteren

dört peptit rapor edilmiştir (Saiga ve ark., 2008). Benzer şekilde, kısa ve uzun vadede etkili miktarı ilişkilendirmek ve olası etki mekanizmalarını belirlemek için farklı konsantrasyonlarda hidrolize tavuk bacakları kullanılarak antihipertansif etki belirlenmiştir (Bravo ve ark., 2019). Diğer bir çalışmada ise hindi kafalarından elde edilen 555,26 Da ile 2 093,74 Da arasındaki peptitler (Khiari ve ark., 2014) lipaz enzimini ve safra asidi ile bağlanma kapasitesini inhibe ederek *in vitro* lipit düzenleyici aktivite göstermiştir. Tavuk yan ürünü peptitlerinin hepatoprotektif etkisi, karaciğer fibrozis (Chen ve ark., 2017) ve alkolik yağlı karaciğer (Lin ve ark., 2017) ile indüklenen murin modellerinde de belirlenmiştir.

#### **Biracılık Yan Ürün ve Atıkları**

Son zamanlarda tüketici pazarları, hayvansal proteinlere alternatif olarak bitki bazlı proteinlerin potansiyel kullanımından etkilenmiştir. Bu nedenle, bira atıklarından proteinlerin geri kazanımı, yalnızca değer katarak değil, aynı zamanda atık işleme maliyetlerini azaltmaya izin vererek endüstri için yenilikçi ve oldukça değerli bir kaynağı temsil edebilir. Bira yapım süreci, maltlık arpa tanelerinin yanı sıra diğer yardımcı maddelerin (maltlık olsun ya da olmasın tahıllar ve nişastalı ürünler) öğütülmesiyle başlar. Öğütülmüş tahıl uygun miktarda su ile karıştırılır ve yavaş yavaş ısıtılır. Daha sonra sıra olarak adlandırılan sulu ekstrakt, filtrasyon yoluyla çözünmeyen maddelerden (mayşe atığı) ayrılır. Daha sonra sıra, biraya aroma ve acılık katan şerbetçiotu ile kaynatılır. Bu adımda, bazı yüksek molekül ağırlıklı proteinler ısı nedeniyle denatüre olur ve şerbetçiotu kalıntılarıyla birlikte çökerek başka bir atık oluşturur. Mayşe soğutulur ve mayanın gelişmesi için en uygun koşulları oluşturmak üzere havalandırılır. Maya (*Saccharomyces* türleri) ilavesiyle, şıradan bulunan karbonhidratların çoğu alkol ve karbondioksit dönüştürken, maya tarafından üretilen metabolitler ürünün karakteristik lezzetini ve aromasını sağlar (Olivares-Galván ve ark., 2022; Papazian, 2017). Üretim ölçeği ne olursa olsun, bira üretim sürecinde önemli miktarda katı ve sıvı atık ortaya çıkar ve bunların bertarafı çevresel ve ekonomik açıdan bir sorun teşkil eder. Bira üretiminde biyoaktif peptit açısından temelde 2 tür atık ortaya çıkmaktadır: Bira mayası atığı (BMA) ve mayşe atığı (MA). Her 100 L bira için yaklaşık 14-20 kg MA ve 1,5-3 kg BMA açığa çıkmaktadır (Thiago ve ark., 2014).

#### **Bira mayası atığı**

BMA genellikle güvenli (GRAS) bir hammadde ve zengin bir biyoaktif peptit kaynağı olarak kabul edilmektedir. Kanauchi ve ark. (2005) BMA peptitlerinin *in vivo* antihipertansif etkisini incelemiş ve *in vitro* ACE inhibitör aktiviteleri nedeniyle iki dipeptit (AF ve GF) izole edilmiştir. Spontan hipertansif sıçanlar bu peptitleri içeren diyetlerle beslenmiş ve kontrol grubuna kıyasla sistolik kan basıncında önemli bir düşüş göstermiştir. Öte yandan, *in vitro* çalışmalara dayanarak Vieira ve ark. (2017), maksimum ACE inhibitör ve antioksidan aktiviteye sahip bir BMA (*Saccharomyces pastorum*) protein hidrolizatı elde etmiştir. BMA hidrolizatlarının antioksidan potansiyeli ilk olarak E. Y. Jung ve ark. (2011) tarafından gözlemlenmiştir. Hidroliz, peptidaz preparatı Flavourzyme® ile gerçekleştirilmiş ve ardından ultrafiltrasyon ile *in vitro* antioksidan aktivite gösteren peptitler elde edilmiştir. Daha yakın zamanda, Marson ve

ark. (2019) da BMA (*Saccharomyces pastorum*) hidrolizatlarının *in vitro* antioksidan potansiyelini incelemiştir. Brauzyn® ve Alcalase™ kullanılarak gerçekleştirilen sıralı hidroliz, maksimum katı madde geri kazanımı ve antioksidan özelliklerle sonuçlanmıştır. Diğer bir çalışmada E. Y. Jung ve ark. (2011) BMA peptitlerinin antihiperglisemik potansiyelini, özellikle de insanlarda diyabette glisemik kontrolle ilişkili olduğu öne sürülen siklik bir dipeptit olan siklo-His-Pro (SHP) içeriğini araştırmışlardır. Bu nedenle, piyasada bulunan çeşitli enzimlerle elde edilen maya atığı hidrolizatlarını test etmişler ve en yüksek SHP içeriğinin (674,0 µg/g) Flavourzyme kullanılarak elde edildiğini doğrulamışlardır. Bu nedenle, Flavourzyme hidrolizatları ile *in vivo* çalışmalara devam etmişler ve BMA hidrolizatlarının fonksiyonel gıdaların veya takviyelerin hazırlanmasında antidiyabetik bir materyal olarak potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir. Amorim ve ark. (2016) ise hidrolize atık maya proteinlerinden filtrasyon yoluyla peptit konsantreleri elde etmiştir. Peptit ekstraktlarının, özellikle düşük molekül ağırlıklı peptit fraksiyonunun (<3 kDa), önemli antiülser aktivite sergilediğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada <3 ve >3 kDa peptit fraksiyonlarının çeşitli insan tümör hücre hatları üzerindeki antiproliferatif aktivitesi de incelenmiştir. Çalışma sonunda lösemi hücrelerine karşı her iki fraksiyonun da umut verici bir antiproliferatif aktivite (%50'den fazla hücre büyümesi inhibisyonu) sergilediği görülmüştür.

#### **Mayşe atığı**

Connolly ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada MA hidrolizatlarının doza bağlı bir şekilde ACE inhibisyonunu önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Cermeño ve ark. (2019) tarafından yapılan diğer *in vivo* çalışmalarda, spontan hipertansif sıçan modeli kullanılarak MA hidrolizatının kan basıncını düşürücü özellikleri değerlendirilmiştir. Tatmin edici hipotansif etkiler nedeniyle, hidrolizatlar fraksiyonlara ayrılmış ve dört peptit tanımlanmıştır: IPLQP ve LPLQP en yüksek ACE-inhibitör aktiviteyi gösterirken, IPY ve LPY en yüksek antioksidan aktiviteyi sunmuştur.

Verni ve ark. (2020), mayşe atığına ticari enzimlerle ön işlem uygulayan ve ardından aktif antioksidan peptitlerini serbest bırakmak için *Lactiplantibacillus plantarum* ile fermantasyon uygulayan bir biyoteknolojik protokol geliştirmiştir. Veriler rapor edilmemiş olsa da, araştırmacılar MA peptitlerinin antioksidan aktivite gösterdiğini ifade etmiştir. Cermeño ve ark. (2019) MA hidrolizatının *in vitro* DPP-IV (dipeptidil peptidaz IV) inhibitör aktivitesini analiz etmiş ve en yüksek inhibitör potansiyele sahip IPVP peptitini tanımlamıştır. MA hidrolizatlarının antitrombotik aktivitesi yalnızca Cian ve ark. (2018) tarafından değerlendirilmiş olup incelenen tüm örnekler trombin inhibitör aktivite göstermiştir. MA hidrolizatlarının antimikrobiyal potansiyeli ise Kotlar ve ark. (2013) tarafından değerlendirilmiştir. Gram-pozitif (*Listeria monocytogenes*) ve Gram-negatif (*Escherichia coli* O157:H7) indikatörler 30 °C'de 24 saat boyunca MA hidrolizatlarına maruz bırakılmıştır. Gram-pozitif bakterilerin test edilen tüm hidrolizatlara karşı dirençli olduğu görülmüştür. Öte yandan, Gram-negatif bakteriler için inhibitör zonların çapları proteolitik sindirim süresindeki artışla birlikte artmış ve *Escherichia coli*'ye karşı güçlü antimikrobiyal aktivite sağlanmıştır. Peng ve

ark. (2021), ultrasonikasyon destekli alkali koşul altında MA proteinlerini geri kazanmış ve elde edilen hidrolizat, lipopolisakarit ile uyarılmış RAW264.7 makrofajlarında önemli radikal süpürücü aktivite ve anti-enflamatuar aktivite göstermiştir. MA hidrolizatları, sırasıyla trombin, kolesterol esteraz ve pankreatik lipaz enziminin inhibisyonu yoluyla antitrombotik ve antihiperlipidemik aktiviteler de sergilemiştir (Cian ve ark., 2018; Ribeiro-Oliveira ve ark., 2021).

#### **Peynir Altı Suyu Bazlı Hidrolizatlar/Peptitler**

Peynir altı suyu, peynir üretimi sırasında sütün pıhtılaşması ve kazeinin uzaklaştırılmasından sonra kalan sıvı olarak tanımlanır. Peynir altı suyu, peynir veya kazein üretiminden kaynaklanan, süt endüstrisinin bol miktarda bulunan bir yan üründür. Bu yan ürün süt hacminin yaklaşık %85-90'ını temsil eder ve süt besin maddelerinin yaklaşık %55'ini muhafaza eder. Peynir altı suyu, sadece yüksek organik yükü nedeniyle değil, aynı zamanda yüksek hacmi nedeniyle de süt endüstrisinin en önemli atığı olarak kabul edilmiştir (Walzem ve ark., 2002). Ancak peynir altı suyunun bir atık olarak algılanması, işlevsel ve biyoaktif özelliklerinin keşfedilmesiyle değişmiş ve peynir üretiminin ek bir ürünü olarak görülmeye başlanmıştır (Boer, 2014).

Peynir altı suyu proteininin enzim veya fermantasyon yoluyla hidrolizasyonu sonucu yaşam aktiviteleri için faydalı olan biyoaktif peptitler üretebilmektedir. Birçok biyoaktif peptitin çok işlevli özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Örneğin, bazı antioksidan peptitler ACE inhibitör aktivitesi de göstermektedir (Hernández-Ledesma ve ark., 2005). YQEPVLGP dizisi antimikrobiyal, ACE inhibe edici ve ABTS radikal temizleyici olarak tanımlanmıştır (Silva ve ark., 2006). TTMPLW ve VMFPPQSVL peptitleri ACE inhibitörü (Hernández-Ledesma ve ark., 2005; Otte ve ark., 2011) ve ayrıca sırasıyla immün modülatör ve antimikrobiyal olarak rapor edilmiştir (Gobbetti ve ark., 2004; Rizzello ve ark., 2005).

Bitki kaynaklı enzimler kullanılarak alfa laktalbumin ( $\alpha$ -LA), beta laktoglobulin ( $\beta$ -LG) ve glikomakropeptitten sentezlenen bazı peptitler, *in vitro* ve simüle edilmiş gastrointestinal sindirimde mükemmel ACE inhibitör aktivite göstermiştir (Tavares ve Malcata, 2013). Diğer bir çalışmada  $\alpha$ -LA'dan hazırlanan YGLF,  $\beta$ -LG'den hazırlanan YLLF ve  $\beta$ -laktotensinden elde edilen HIRL peptitlerinin spontan hipertansif sıçan modellerinde kan basıncını düşürdüğü ve bu üç peptit içinde en yüksek ACE inhibisyonunu YLLF peptitinin gösterdiği bildirilmiştir (Hernández-Ledesma ve ark., 2011). Ayrıca  $\alpha$ -LA ve  $\beta$ -LG hidrolizatları gibi peynir altı suyu peptitleri, lenfositlerin aktivasyonu ve çoğalması, sitokinlerin düzenlenmesi, antikor üretimi, makrofajların fagositik yeteneğinin artması ve immüoglobulin üretiminin uyarılması gibi hem adaptif hem de doğal immün yanıtlarda immün modülatör etkiler göstermiştir (Herrera-Ponce ve ark., 2019). Antimikrobiyal özellikleriyle ilgili olarak, peynir altı suyu laktoferrini (laktoferrisin ve laktoferrampin) ve diğer süt peptitlerinin bakterilere (örneğin *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve mantarlara karşı antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Madureira ve ark., 2010). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda  $\beta$ -LG türevi peptitlerin kazein hidrolizatlarına kıyasla daha yüksek fekal steroid

seviyesine yol açtığı görüldüğü için, peynir altı suyu peptitlerinin kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Hartmann ve Meisel, 2007). Peynir altı suyu hidrofilik peptitlerinin ve serbest amino asitlerin insülinotropik özelliğe sahip olduğu da öne sürülmüştür (Madadlou ve Abbaspourrad, 2018).

#### **Böcek Türevli Hidrolizatlar/Peptitler**

Böcekler, yeryüzündeki bilinen hayvan türlerinin en büyük oranını oluşturmaktadır (Nongonierma ve FitzGerald, 2017) ve dünya çapında 2000'den fazla yenilebilir böcek türü karakterize edilmiştir (Lautenschläger ve ark., 2017). Böcekler bol miktarda protein içerir (>%60), hem protein sindirilebilirliği (%77-98) hem de esansiyel amino asit skorları (%46-96) yüksektir ve beslenme taleplerini karşılamak için yüksek kaliteli protein kaynaklarından biri olarak kabul edilmektedir (Belluco ve ark., 2013). Buna ek olarak, düşük maliyetli, yüksek doğurganlığa, kısa üreme döngüsüne, yüksek yem dönüşüm verimliliğine ve düşük sera gazı emisyonuna sahip yenilebilir böcekler, gıdalardaki geleneksel proteinlere sürdürülebilir ve uygun fiyatlı sürdürülebilir alternatifler olarak kabul edilmektedir (Veldkamp ve Bosch, 2015). Böceklerin kullanımındaki en önemli engel tüketici kabulüdür. Ayrıca, majör alerjen olarak kabul edilen tropomiyozinin çapraz reaktiviteden sorumlu olması nedeniyle bazı tropomiyozin içeren yenilebilir böceklerin (örneğin cırcır böcekleri, kabuklular, yumuşakçalar, akarlar ve hamamböcekleri) alerjenitesi göz önünde bulundurulmalıdır (Hall ve ark., 2018). Diğer endişeler pestisit kalıntıları (örn. dikofol), protozoa ve parazit enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Yenilebilir böcek (*Spodoptera littoralis*, *Bombyx mori*, *Schistocerca gregaria* ve *Bombus terrestris*) proteinlerinin biyoaktif peptitlerin öncüsü olma potansiyeli ilk olarak 2005 yılında rapor edilmiştir (Vercruyssen ve ark., 2005), ancak böcek kaynaklı biyoaktif peptitler üzerine araştırmalar son yıllara kadar aktif olarak sürdürülmemiştir. Biyoaktif peptit üretimi için temsili böcek türleri cırcır böceği, *Tenebrio molitor*, çekirge, un kurdu larvaları, ipekböceği pupaları, karasinek larvaları ve kara asker sineği larvalarıdır (Batish ve ark., 2020; Cho ve Lee, 2020). İpekböceği pupaları, peptit üretimi için en kapsamlı şekilde çalışılan böcek türlerinden biridir (Nongonierma ve FitzGerald, 2017; Tao, Wang ve ark., 2017). Örneğin, ACE inhibitör peptitler GAMVVH (Tao, Sun ve ark., 2017), antioksidan peptitler FKGPCA ve SVLGTGC (Zhang, Wang, ve ark., 2021), antidiyabetik peptitler LPPEHDWR ve LPAVTIR (Batish ve ark., 2020) ve immünomodülatör peptit PNPNTN (Z. Li ve ark., 2019) ipekböceği pupalarından rapor edilmiştir. Bununla birlikte, diğer böceklerde tanımlanan biyoaktif peptitler, metabolik sendromun patogenezi ile ilişkili olduğu bildirilen ilaç hedef enzimlerine (DPP-IV, ACE ve  $\alpha$ -glukozidaz) karşı inhibitör aktivite göstermiştir (Rivero Pino ve ark., 2020; Sarkar ve ark., 2022). Kısacası, böcek kaynaklı peptitlerin diğer yaygın proteinlerden elde edilen peptitlere benzer veya daha yüksek biyoaktiviteler gösterdiği görülmektedir ve bu peptitler, yeni ortaya çıkan protein kaynakları olarak böcekler için yaygın uygulamalar sağlamaktadır.

## Sonuç

Biyoaktif peptitler/hidrolizatlar, sağlık açısından faydalı çeşitli özellikler göstermekte ve bu da onları fonksiyonel gıdalar, diyet takviyeleri ve nutrasötikler için umut verici bileşenler haline getirmektedir. Biyoaktif bileşen üretiminde tarımsal/endüstriyel yan ürün ve atıkların kullanılması, çevresel yükün ve üretim maliyetlerinin azaltılmasına katkıda bulunacak ve gıda-tarım sektörüne ek değer sağlayacak ve en önemlisi insan sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratacaktır. Bununla birlikte, atık ya da yan ürünlerden elde edilen peptitlerin ticari uygulamalara dönüştürülmesi, geleneksel proteinlerden elde edilen peptitlere kıyasla oldukça sınırlıdır. Pratik uygulamalar için zorluklar ve engeller hala mevcuttur. Ek olarak, toksikolojik bilgiler, biyoyararlanım ve etkinlik, örneğin gastrointestinal hassasiyet, emilim, dağılım, metabolizma, atılım, toksisite ve ikincil metabolitler gibi konuların araştırılması için daha fazla çalışmaya ve klinik veriye ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Adje, E. Y., Balti, R., Kouach, M., Dhulster, P., Guillochon, D., & Nedjar-Arroume, N. (2011). Obtaining antimicrobial peptides by controlled peptic hydrolysis of bovine hemoglobin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(2). <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2011.04.004>
- Adje, E. Y., Balti, R., Kouach, M., Guillochon, D., & Nedjar-Arroume, N. (2011).  $\alpha$  67-106 of bovine hemoglobin: A new family of antimicrobial and angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides. *European Food Research and Technology*, 232(4). <https://doi.org/10.1007/s00217-011-1430-z>
- Agyei, D., Ongkudon, C. M., Wei, C. Y., Chan, A. S., & Danquah, M. K. (2016). Bioprocess challenges to the isolation and purification of bioactive peptides. *Food and Bioprocess Technology*, 98. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2016.02.003>
- Agyei, D., Tsopmo, A., & Udenigwe, C. C. (2018). Bioinformatics and peptidomics approaches to the discovery and analysis of food-derived bioactive peptides. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(15). <https://doi.org/10.1007/s00216-018-0974-1>
- Alemán, A., Gómez-Guillén, M. C., & Montero, P. (2013). Identification of ace-inhibitory peptides from squid skin collagen after in vitro gastrointestinal digestion. *Food Research International*, 54(1). <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.08.027>
- Aluko, R. E., Girgih, A. T., He, R., Malomo, S., Li, H., Offengenden, M., & Wu, J. (2015). Structural and functional characterization of yellow field pea seed (*Pisum sativum* L.) protein-derived antihypertensive peptides. *Food Research International*, 77. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.03.029>
- Amorim, M. M., Pereira, J. O., Monteiro, K. M., Ruiz, A. L., Carvalho, J. E., Pinheiro, H., & Pintado, M. (2016). Antulcer and antiproliferative properties of spent brewer's yeast peptide extracts for incorporation into foods. *Food and Function*, 7(5). <https://doi.org/10.1039/c6fo00030d>
- Banerjee, P., & Shanthi, C. (2012). Isolation of novel bioactive regions from bovine Achilles tendon collagen having angiotensin I-converting enzyme-inhibitory properties. *Process Biochemistry*, 47(12). <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2012.09.012>
- Barberis, S. E., Origone, A. L., Adaro, M. O., & Bersi, G. (2018). Bioactive Peptides as Functional Food Ingredients. *Role of Materials Science in Food Bioengineering*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811448-3.00005-X>
- Batish, I., Brits, D., Valencia, P., Miyai, C., Rafeeq, S., Xu, Y., Galanopoulos, M., Sismour, E., & Ovissipour, R. (2020). Effects of enzymatic hydrolysis on the functional properties, antioxidant activity and protein structure of black soldier fly (*Hermetia illucens*) protein. *Insects*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/insects11120876>
- Belluco, S., Losasso, C., Maggioletti, M., Alonzi, C. C., Paoletti, M. G., & Ricci, A. (2013). Edible insects in a food safety and nutritional perspective: A critical review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 12(3). <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12014>
- Boer, R. De. (2014). *From milk by-products to milk ingredients: upgrading the cycle*. John Wiley & Sons.
- Bravo, F. I., Mas-Capdevila, A., Margalef, M., Arola-Arnal, A., & Muguerza, B. (2019). Novel Antihypertensive Peptides Derived from Chicken Foot Proteins. *Molecular Nutrition and Food Research*, 63(12). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801176>
- Catiau, L., Traisnel, J., Chihib, N. E., Le Flem, G., Blanpain, A., Melnyk, O., Guillochon, D., & Nedjar-Arroume, N. (2011). RYH: A minimal peptidic sequence obtained from beta-chain hemoglobin exhibiting an antimicrobial activity. *Peptides*, 32(7). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.05.021>
- Catiau, L., Traisnel, J., Delval-Dubois, V., Chihib, N. E., Guillochon, D., & Nedjar-Arroume, N. (2011). Minimal antimicrobial peptidic sequence from hemoglobin alpha-chain: KYR. *Peptides*, 32(4). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.12.016>
- Cermeño, M., Connolly, A., O'Keeffe, M. B., Flynn, C., Alashi, A. M., Aluko, R. E., & FitzGerald, R. J. (2019). Identification of bioactive peptides from brewers' spent grain and contribution of Leu/Ile to bioactive potency. *Journal of Functional Foods*, 60. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103455>
- Cermeño, M., Kleekayai, T., Amigo-Benavent, M., Harnedy-Rothwell, P., & FitzGerald, R. J. (2020). Current knowledge on the extraction, purification, identification, and validation of bioactive peptides from seaweed. *Electrophoresis*, 41(20). <https://doi.org/10.1002/elps.202000153>
- Chai, T. T., Xiao, J., Mohana Dass, S., Teoh, J. Y., Ee, K. Y., Ng, W. J., & Wong, F. C. (2021). Identification of antioxidant peptides derived from tropical jackfruit seed and investigation of the stability profiles. *Food Chemistry*, 340. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127876>
- Chakrabarti, S., Guha, S., & Majumder, K. (2018). Food-derived bioactive peptides in human health: Challenges and opportunities. *Nutrients*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111738>
- Chang, C. Y., Wu, K. C., & Chiang, S. H. (2007). Antioxidant properties and protein compositions of porcine haemoglobin hydrolysates. *Food Chemistry*, 100(4). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.12.019>
- Chen, P. J., Tseng, J. K., Lin, Y. L., Wu, Y. H. S., Hsiao, Y. T., Chen, J. W., & Chen, Y. C. (2017). Protective Effects of Functional Chicken Liver Hydrolysates against Liver Fibrogenesis: Antioxidation, Anti-inflammation, and Antifibrosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(24). <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01403>
- Cho, H. R., & Lee, S. O. (2020). Novel hepatoprotective peptides derived from protein hydrolysates of mealworm (*Tenebrio molitor*). *Food Research International*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109194>
- Chou, C. H., Wang, S. Y., Lin, Y. T., & Chen, Y. C. (2014). Antioxidant activities of chicken liver hydrolysates by pepsin treatment. *International Journal of Food Science and Technology*, 49(7). <https://doi.org/10.1111/ijfs.12471>



- Cian, R. E., Garzón, A. G., Martínez-Augustin, O., Botto, C. C., & Drago, S. R. (2018). Antithrombotic Activity of Brewers' Spent Grain Peptides and their Effects on Blood Coagulation Pathways. *Plant Foods for Human Nutrition*, 73(3). <https://doi.org/10.1007/s11130-018-0682-1>
- Collinder, E., Nyberg, F., Sanderson-Nydahl, K., Gottlieb-Vedi, M., & Lindholm, A. (2005). The opioid haemorphin-7 in horses during low-speed and high-speed treadmill exercise to fatigue. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*, 52(4). <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2005.00712.x>
- Connolly, A., Piggott, C. O., & FitzGerald, R. J. (2014). In vitro  $\alpha$ -glucosidase, angiotensin converting enzyme and dipeptidyl peptidase-IV inhibitory properties of brewers' spent grain protein hydrolysates. *Food Research International*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.12.021>
- Daroit, D. J., & Brandelli, A. (2021). In vivo bioactivities of food protein-derived peptides – a current review. *Current Opinion in Food Science*, 39. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.01.002>
- Edgar Zapata Montoya, J., & Franco Sanchez, A. (2022). *The Hydrolysates from Fish By-Product, An Opportunity Increasing*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.102348>
- Ennaas, N., Hammami, R., Beaulieu, L., & Fliss, I. (2015). Purification and characterization of four antibacterial peptides from protamex hydrolysate of Atlantic mackerel (*Scomber scombrus*) by-products. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 462(3). <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.091>
- Escudero, E., Mora, L., Fraser, P. D., Aristoy, M. C., & Toldrá, F. (2013). Identification of novel antioxidant peptides generated in Spanish dry-cured ham. *Food Chemistry*, 138(2-3). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.133>
- Esfandi, R., Willmore, W. G., & Tsopmo, A. (2019). Peptidomic analysis of hydrolyzed oat bran proteins, and their in vitro antioxidant and metal chelating properties. *Food Chemistry*, 279. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.110>
- Fan, X., Bai, L., Mao, X., & Zhang, X. (2017). Novel peptides with anti-proliferation activity from the *Porphyra haitanensis* hydrolysate. *Process Biochemistry*, 60. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2017.05.018>
- Finoulst, I., Pinkse, M., Van Dongen, W., & Verhaert, P. (2011). Sample preparation techniques for the untargeted LC-MS-based discovery of peptides in complex biological matrices. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/245291>
- Fu, Z., & Lin, J. (2017). An overview of bioinformatics tools and resources in allergy. *Methods in Molecular Biology*, 1592. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6925-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6925-8_18)
- Fukami, H. (2010). Functional foods and biotechnology in Japan. *Biotechnology in Functional Foods and Nutraceuticals*. <https://doi.org/10.1201/9781420087123>
- Gobbetti, M., Minervini, F., & Rizzello, C. G. (2004). Angiotensin I-converting-enzyme-inhibitory and antimicrobial bioactive peptides. *International Journal of Dairy Technology*, 57(2-3). <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2004.00139.x>
- Gomez-Guillen, M. C., Gimenez, B., Lopez-Caballero, M. E., & Montero, M. P. (2011). Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocolloids*, 25(8). <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.02.007>
- Görgüç, A. & Yılmaz, F. M. (2019). Investigating the recovery potential of protein and antioxidant compounds from sesame bran using selected basic component analyses. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 7(4), 624-630. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v7i4.624-630.2347>
- Görgüç, A., Bircan, C., & Yılmaz, F. M. (2019). Sesame bran as an unexploited by-product: Effect of enzyme and ultrasound-assisted extraction on the recovery of protein and antioxidant compounds. *Food Chemistry*, 283. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.077>
- Görgüç, A., Gençdağ, E., & Yılmaz, F. M. (2020). Recovery of Bioactive Peptides from Food Wastes and Their Bioavailability Properties. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 8(4).
- Görgüç, A., Özer, P., & Yılmaz, F. M. (2020). Microwave-assisted enzymatic extraction of plant protein with antioxidant compounds from the food waste sesame bran: Comparative optimization study and identification of metabolomics using LC/Q-TOF/MS. *Journal of Food Processing and Preservation*, 44(1). <https://doi.org/10.1111/jfpp.14304>
- Hall, F., Johnson, P. E., & Liceaga, A. (2018). Effect of enzymatic hydrolysis on bioactive properties and allergenicity of cricket (*Grylodes sigillatus*) protein. *Food Chemistry*, 262. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.04.058>
- Han, R., Hernández Álvarez, A. J., Maycock, J., Murray, B. S., & Boesch, C. (2021). Comparison of alcalase- and pepsin-treated oilseed protein hydrolysates – Experimental validation of predicted antioxidant, antihypertensive and antidiabetic properties. *Current Research in Food Science*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.crf.2021.03.001>
- Hartmann, R., & Meisel, H. (2007). Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 18(2), 163-169. <https://doi.org/10.1016/J.COPBIO.2007.01.013>
- He, X. Q., Cao, W. H., Pan, G. K., Yang, L., & Zhang, C. H. (2015). Enzymatic hydrolysis optimization of Paphia undulata and lymphocyte proliferation activity of the isolated peptide fractions. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(7). <https://doi.org/10.1002/jsfa.6859>
- Heffernan, S., Giblin, L., & O'Brien, N. (2021). Assessment of the biological activity of fish muscle protein hydrolysates using in vitro model systems. *Food Chemistry*, 359. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129852>
- Hernández-Ledesma, B., Dávalos, A., Bartolomé, B., & Amigo, L. (2005). Preparation of Antioxidant Enzymatic Hydrolysates from  $\alpha$ -Lactalbumin and  $\beta$ -Lactoglobulin. Identification of Active Peptides by HPLC-MS/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(3), 588-593. <https://doi.org/10.1021/JF048626M>
- Hernández-Ledesma, B., Ramos, M., & Gómez-Ruiz, J. Á. (2011). Bioactive components of ovine and caprine cheese whey. *Small Ruminant Research*, 101(1-3). <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.09.040>
- Herrera-Ponce, A. L., Alarcón-Rojo, A. D., Salmeron, I., & Rodríguez-Figueroa, J. C. (2019). Physiological health effects of whey protein-derived bioactive peptides: A review. *Revista Chilena de Nutricion*, 46(2). <https://doi.org/10.4067/s0717-75182019000200205>
- Holton, T. A., Vijayakumar, V., & Khaldi, N. (2013). Bioinformatics: Current perspectives and future directions for food and nutritional research facilitated by a Food-Wiki database. *Trends in Food Science and Technology*, 34(1). <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2013.08.009>
- Hou, Y., Wu, Z., Dai, Z., Wang, G., & Wu, G. (2017). Protein hydrolysates in animal nutrition: Industrial production, bioactive peptides, and functional significance. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0153-9>
- Hu, J., Xu, M., Hang, B., Wang, L., Wang, Q., Chen, J., Song, T., Fu, D., Wang, Z., Wang, S., & Liu, X. (2011). Isolation and characterization of an antimicrobial peptide from bovine hemoglobin  $\alpha$ -subunit. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27(4). <https://doi.org/10.1007/s11274-010-0514-4>

- Je, J. Y., Qian, Z. J., Byun, H. G., & Kim, S. K. (2007). Purification and characterization of an antioxidant peptide obtained from tuna backbone protein by enzymatic hydrolysis. *Process Biochemistry*, 42(5). <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2007.02.006>
- Jongjareonrak, A., Benjakul, S., Visessanguan, W., Nagai, T., & Tanaka, M. (2005). Isolation and characterisation of acid and pepsin-solubilised collagens from the skin of Brownstripe red snapper (*Lutjanus vitta*). *Food Chemistry*, 93(3). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.10.026>
- Jongjareonrak, A., Benjakul, S., Visessanguan, W., & Tanaka, M. (2005). Isolation and characterization of collagen from bigeye snapper (*Priacanthus macracanthus*) skin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85(7). <https://doi.org/10.1002/jsfa.2072>
- Jung, E., Kim, J., Kim, M., Jung, D. H., Rhee, H., Shin, J. M., Choi, K., Kang, S. K., Kim, M. K., Yun, C. H., Choi, Y. J., & Choi, S. H. (2007). Artificial neural network models for prediction of intestinal permeability of oligopeptides. *BMC Bioinformatics*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-245>
- Jung, E. Y., Lee, H. S., Choi, J. W., Ra, K. S., Kim, M. R., & Suh, H. J. (2011). Glucose Tolerance and Antioxidant Activity of Spent Brewer's Yeast Hydrolysate with a High Content of Cyclo-His-Pro (CHP). *Journal of Food Science*, 76(2). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01997.x>
- Kanauchi, O., Igarashi, K., Ogata, R., Mitsuyama, K., & Andoh, A. (2005). A Yeast Extract High in Bioactive Peptides has a Blood-Pressure Lowering Effect in Hypertensive Model. *Current Medicinal Chemistry*, 12(26). <https://doi.org/10.2174/092986705774933461>
- Khiari, Z., Ndagijimana, M., & Betti, M. (2014). Low molecular weight bioactive peptides derived from the enzymatic hydrolysis of collagen after isoelectric solubilization/precipitation process of turkey by-products. *Poultry Science*, 93(9). <https://doi.org/10.3382/ps.2014-03953>
- Koh, J., Kim, B. J., Qu, Y., Huang, H., & Dallas, D. C. (2022). Top-Down Glycopeptidomics Reveals Intact Glycomacropeptide Is Digested to a Wide Array of Peptides in Human Jejunum. *Journal of Nutrition*, 152(2). <https://doi.org/10.1093/jn/nxab400>
- Kotlar, C. E., Ponce, A. G., & Roura, S. I. (2013). Improvement of functional and antimicrobial properties of brewery byproduct hydrolysed enzymatically. *LWT*, 50(2). <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.09.005>
- Lafarga, T., Álvarez, C., & Hayes, M. (2017). Bioactive peptides derived from bovine and porcine co-products: A review. *Journal of Food Biochemistry*, 41(6). <https://doi.org/10.1111/jfbc.12418>
- Lautenschläger, T., Neinhuis, C., Monizi, M., Mandombe, J. L., Förster, A., Henle, T., & Nuss, M. (2017). Edible insects of Northern Angola. *African Invertebrates*, 58(2). <https://doi.org/10.3897/afrinvertebr.58.21083>
- Lee, H. A., Kim, I. H., & Nam, T. J. (2015). Bioactive peptide from *Pyropia yezoensis* and its anti-inflammatory activities. *International Journal of Molecular Medicine*, 36(6). <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2386>
- Li, B., Chen, F., Wang, X., Ji, B., & Wu, Y. (2007). Isolation and identification of antioxidative peptides from porcine collagen hydrolysate by consecutive chromatography and electrospray ionization-mass spectrometry. *Food Chemistry*, 102(4). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.07.002>
- Li, H., Wu, J., Wan, J., Zhou, Y., & Zhu, Q. (2022). Extraction and identification of bioactive peptides from Panxian dry-cured ham with multifunctional activities. *LWT*, 160. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113326>
- Li, Z., Zhao, S., Xin, X., Zhang, B., Thomas, A., Charles, A., Lee, K. S., Jin, B. R., & Gui, Z. (2019). Purification and characterization of a novel immunomodulatory hexapeptide from alkalase hydrolysate of ultramicro-pretreated silkworm (*Bombyx mori*) pupa protein. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 22(3). <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2019.04.005>
- Li-Chan, E. C. Y. (2015). Bioactive peptides and protein hydrolysates: Research trends and challenges for application as nutraceuticals and functional food ingredients. *Current Opinion in Food Science*, 1(1). <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2014.09.005>
- Lin, Y. L., Tai, S. Y., Chen, J. W., Chou, C. H., Fu, S. G., & Chen, Y. C. (2017). Ameliorative effects of pepsin-digested chicken liver hydrolysates on development of alcoholic fatty livers in mice. *Food and Function*, 8(5). <https://doi.org/10.1039/c7fo00123a>
- Liu, Q., Kong, B., Xiong, Y. L., & Xia, X. (2010). Antioxidant activity and functional properties of porcine plasma protein hydrolysate as influenced by the degree of hydrolysis. *Food Chemistry*, 118(2). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.05.013>
- Logarušić, M., Slivac, I., Radošević, K., Bagović, M., Redovniković, I. R., & Srček, V. G. (2019). Hempseed protein hydrolysates' effects on the proliferation and induced oxidative stress in normal and cancer cell lines. *Molecular Biology Reports*, 46(6). <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05043-8>
- Madadlou, A., & Abbaspourrad, A. (2018). Bioactive whey peptide particles: An emerging class of nutraceutical carriers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(9). <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1264064>
- Madureira, A. R., Tavares, T., Gomes, A. M. P., Pintado, M. E., & Malcata, F. X. (2010). Invited review: Physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins. *Journal of Dairy Science*, 93(2). <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2566>
- Manikkam, V., Vasiljevic, T., Donkor, O. N., & Mathai, M. L. (2016). A Review of Potential Marine-derived Hypotensive and Anti-obesity Peptides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(1). <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.753866>
- Marambe, P. W. M. L. H. K., Shand, P. J., & Wanasundara, J. P. D. (2008). An in-vitro investigation of selected biological activities of hydrolysed flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) Proteins. *JAOCs, Journal of the American Oil Chemists' Society*, 85(12). <https://doi.org/10.1007/s11746-008-1293-z>
- Marson, G. V., Machado, M. T. da C., de Castro, R. J. S., & Hubinger, M. D. (2019). Sequential hydrolysis of spent brewer's yeast improved its physico-chemical characteristics and antioxidant properties: A strategy to transform waste into added-value biomolecules. *Process Biochemistry*, 84. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.06.018>
- Martins, Z. E., Pinho, O., & Ferreira, I. M. P. L. V. O. (2017). Food industry by-products used as functional ingredients of bakery products. *Trends in Food Science and Technology*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.07.003>
- Megías, C., Pedroche, J., Yust, M. M., Girón-Calle, J., Alaiz, M., Millán, F., & Vioque, J. (2008). Production of copper-chelating peptides after hydrolysis of sunflower proteins with pepsin and pancreatin. *LWT*, 41(10). <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2007.11.010>
- Meshginfar, N., Mahoonak, A. S., Hosseinian, F., & Tsoptom, A. (2019). Physicochemical, antioxidant, calcium binding, and angiotensin converting enzyme inhibitory properties of hydrolyzed tomato seed proteins. *Journal of Food Biochemistry*, 43(2). <https://doi.org/10.1111/jfbc.12721>
- Minkiewicz, P., Dziuba, J., Iwaniak, A., Dziuba, M., & Darewicz, M. (2008). BIOPEP database and other programs for processing bioactive peptide sequences. *Journal of AOAC International*, 91(4). <https://doi.org/10.1093/jaoac/91.4.965>
- Mora, L., & Toldrá, F. (2023). Advanced enzymatic hydrolysis of food proteins for the production of bioactive peptides. *Current Opinion in Food Science*, 49. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100973>

- Moughan, P. J., Rutherford, S. M., Montoya, C. A., & Dave, L. A. (2014). Food-derived bioactive peptides - A new paradigm. *Nutrition Research Reviews*, 27(1). <https://doi.org/10.1017/S0954422413000206>
- Moutinho, S., Martínez-Llorens, S., Tomás-Vidal, A., Jover-Cerdá, M., Oliva-Teles, A., & Peres, H. (2017). Meat and bone meal as partial replacement for fish meal in diets for gilthead seabream (*Sparus aurata*) juveniles: Growth, feed efficiency, amino acid utilization, and economic efficiency. *Aquaculture*, 468. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.10.024>
- MubarakAli, D., Akshaya, T., Sathya, R., & Irfan, N. (2022). Study on the Interaction of Algal Peptides on Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: In Silico Approach. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 194(1). <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03716-4>
- Nasri, M. (2017). Protein Hydrolysates and Biopeptides: Production, Biological Activities, and Applications in Foods and Health Benefits. A Review. *Advances in Food and Nutrition Research*, 81. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.10.003>
- Nongonierma, A. B., & FitzGerald, R. J. (2017). Unlocking the biological potential of proteins from edible insects through enzymatic hydrolysis: A review. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 43. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.08.014>
- Ofori, J. A., & Hsieh, Y.-H. P. (2011). Blood-derived products for human consumption. *Revelation and Science*, 1(01).
- Olivares-Galván, S., Marina, M. L., & García, M. C. (2022). Extraction of valuable compounds from brewing residues: Malt rootlets, spent hops, and spent yeast. *Trends in Food Science and Technology*, 127. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.06.002>
- Onuh, J. O., Girgih, A. T., Malomo, S. A., Aluko, R. E., & Aliani, M. (2015). Kinetics of in vitro renin and angiotensin converting enzyme inhibition by chicken skin protein hydrolysates and their blood pressure lowering effects in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.031>
- Otte, J., Lenhard, T., Flambard, B., & Sørensen, K. I. (2011). Influence of fermentation temperature and autolysis on ACE-inhibitory activity and peptide profiles of milk fermented by selected strains of *Lactobacillus helveticus* and *Lactococcus lactis*. *International Dairy Journal*, 21(4). <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2010.12.008>
- Ovando, C. A., Carvalho, J. C. de, Vinícius de Melo Pereira, G., Jacques, P., Soccol, V. T., & Soccol, C. R. (2018). Functional properties and health benefits of bioactive peptides derived from Spirulina: A review. *Food Reviews International*, 34(1). <https://doi.org/10.1080/87559129.2016.1210632>
- Papazian, C. (2017). Beer styles: Their origins and classification. *Handbook of Brewing, Third Edition*. <https://doi.org/10.1201/9781351228336>
- Peng, L., Kong, X., Wang, Z., Ai-lati, A., Ji, Z., & Mao, J. (2021). Baijiu vinasse as a new source of bioactive peptides with antioxidant and anti-inflammatory activity. *Food Chemistry*, 339. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128159>
- Ravallec-Plé, R., Charlot, C., Pires, C., Braga, V., Batista, I., Van Wormhoudt, A., Gal, Y. Le, & Fouchereau-Péron, M. (2001). The presence of bioactive peptides in hydrolysates prepared from processing waste of sardine (*Sardina pilchardus*). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 81(11). <https://doi.org/10.1002/jsfa.921>
- Rawiwan, P., Peng, Y., Paramayuda, I. G. P. B., & Quek, S. Y. (2022). Red seaweed: A promising alternative protein source for global food sustainability. *Trends in Food Science and Technology*, 123. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.03.003>
- Rayaprolu, S. J., Hettiarachchy, N. S., Chen, P., Kannan, A., & Mauromostakos, A. (2013). Peptides derived from high oleic acid soybean meals inhibit colon, liver and lung cancer cell growth. *Food Research International*, 50(1). <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.10.021>
- Ribeiro-Oliveira, R., Martins, Z. E., Sousa, J. B., Ferreira, I. M. P. L. V. O., & Diniz, C. (2021). The health-promoting potential of peptides from brewing by-products: An up-to-date review. *Trends in Food Science and Technology*, 118. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.09.019>
- Rivero Pino, F., Pérez Gálvez, R., Espejo Carpio, F. J., & Guadix, E. M. (2020). Evaluation of: *Tenebrio molitor* protein as a source of peptides for modulating physiological processes. *Food and Function*, 11(5). <https://doi.org/10.1039/d0fo00734j>
- Rizzello, C. G., Losito, I., Gobetti, M., Carbonara, T., De Bari, M. D., & Zambonin, P. G. (2005). Antibacterial activities of peptides from the water-soluble extracts of Italian cheese varieties. *Journal of Dairy Science*, 88(7). [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72913-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72913-1)
- Sadh, P. K., Duhan, S., & Duhan, J. S. (2018). Agro-industrial wastes and their utilization using solid state fermentation: a review. *Bioresources and Bioprocessing*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40643-017-0187-z>
- Saiga, A., Iwai, K., Hayakawa, T., Takahata, Y., Kitamura, S., Nishimura, T., & Morimatsu, F. (2008). Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptides obtained from chicken collagen hydrolysate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(20). <https://doi.org/10.1021/jf072669w>
- Sarkar, P., Valacchi, G., & Duany, R. K. (2022). Proteome composition and profiling of bioactive peptides of edible *Antheraea assamensis* pupae by sequential enzymatic digestion and kinetic modeling of in vitro gastrointestinal digestion. *European Food Research and Technology*, 248(2). <https://doi.org/10.1007/s00217-021-03882-z>
- Silva, S. V., Pihlanto, A., & Malcata, F. X. (2006). Bioactive peptides in ovine and caprine cheeselike systems prepared with proteases from *Cynara cardunculus*. *Journal of Dairy Science*, 89(9). [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72370-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72370-0)
- Šližyte, R., Mozuraityte, R., Martínez-Alvarez, O., Falch, E., Fouchereau-Péron, M., & Rustad, T. (2009). Functional, bioactive and antioxidative properties of hydrolysates obtained from cod (*Gadus morhua*) backbones. *Process Biochemistry*, 44(6). <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.02.010>
- Springmann, M., Clark, M., Mason-D'Croz, D., Wiebe, K., Bodirsky, B. L., Lassaletta, L., de Vries, W., Vermeulen, S. J., Herrero, M., Carlson, K. M., Jonell, M., Troell, M., DeClerck, F., Gordon, L. J., Zurayk, R., Scarborough, P., Rayner, M., Loken, B., Fanzo, J., ... Willett, W. (2018). Options for keeping the food system within environmental limits. *Nature*, 562(7728). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0594-0>
- Su, W., Tang, S., Xie, C., Mu, Y., Li, Z., Yang, X., & Qiu, S. (2016). Antioxidant and DNA damage protection activities of duck gizzard peptides by chemiluminescence method. *International Journal of Food Properties*, 19(4). <https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1043605>
- Suttisuwan, R., Phunpruch, S., Saisavoey, T., Sangtanoo, P., Thongchul, N., & Karnchanat, A. (2019). Free radical scavenging properties and induction of apoptotic effects of fa fraction obtained after proteolysis of bioactive peptides from microalgae *synechococcus* sp. VDW. *Food Technology and Biotechnology*, 57(3). <https://doi.org/10.17113/ftb.57.03.19.6028>
- Tao, M., Sun, H., Liu, L., Luo, X., Lin, G., Li, R., & Zhao, Z. (2017). Graphitized porous carbon for rapid screening of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide GAMVVH from silkworm pupa protein and molecular insight into inhibition mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(39). <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03195>

- Tao, M., Wang, C., Liao, D., Liu, H., Zhao, Z., & Zhao, Z. (2017). Purification, modification and inhibition mechanism of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from silkworm pupa (*Bombyx mori*) protein hydrolysate. *Process Biochemistry*, 54. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2016.12.022>
- Tavares, T., & Malcata, F. (2013). Whey proteins as source of bioactive peptides against hypertension. *Bioactive food peptides in health and disease*.
- Thiago, R. dos S. M., Pedro, P. M. de M., & Eliana, F. C. S. (2014). Solid wastes in brewing process: A review. *Journal of Brewing and Distilling*, 5(1). <https://doi.org/10.5897/jbd2014.0043>
- Toldrá, F., Gallego, M., Reig, M., Aristoy, M. C., & Mora, L. (2020). Bioactive peptides generated in the processing of dry-cured ham. *Food Chemistry*, 321. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126689>
- Udenigwe, C. C. (2014). Bioinformatics approaches, prospects and challenges of food bioactive peptide research. *Trends in Food Science and Technology*, 36(2). <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.02.004>
- Udenigwe, C. C., & Aluko, R. E. (2012). Food protein-derived bioactive peptides: Production, processing, and potential health benefits. *Journal of Food Science*, 77(1). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02455.x>
- Ulug, S. K., Jahandideh, F., & Wu, J. (2021). Novel technologies for the production of bioactive peptides. *Trends in Food Science and Technology*, 108. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.12.002>
- Veldkamp, T., & Bosch, G. (2015). Insects: A protein-rich feed ingredient in pig and poultry diets. *Animal Frontiers*, 5(2). <https://doi.org/10.2527/af.2015-0019>
- Vercruyse, L., Smagghe, G., Herregods, G., & Van Camp, J. (2005). ACE inhibitory activity in enzymatic hydrolysates of insect protein. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(13). <https://doi.org/10.1021/jf050337q>
- Verni, M., Pontonio, E., Krona, A., Jacob, S., Pinto, D., Rinaldi, F., Verardo, V., Díaz-de-Cerio, E., Coda, R., & Rizzello, C. G. (2020). Bioprocessing of Brewers' Spent Grain Enhances Its Antioxidant Activity: Characterization of Phenolic Compounds and Bioactive Peptides. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01831>
- Vieira, E. F., Melo, A., & Ferreira, I. M. P. L. V. O. (2017). Autolysis of intracellular content of Brewer's spent yeast to maximize ACE-inhibitory and antioxidant activities. *LWT*, 82. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.04.046>
- Walzem, R. L., Dillard, C. J., & German, J. B. (2002). Whey components: Millennia of evolution create functionalities for mammalian nutrition: What we know and what we may be overlooking. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(4). <https://doi.org/10.1080/10408690290825574>
- Wang, S., Zhao, M., Fan, H., & Wu, J. (2022). Emerging proteins as precursors of bioactive peptides/hydrolysates with health benefits. *Current Opinion in Food Science*, 48. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100914>
- Wang, X., Chen, H., Fu, X., Li, S., & Wei, J. (2017). A novel antioxidant and ACE inhibitory peptide from rice bran protein: Biochemical characterization and molecular docking study. *LWT*, 75. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.08.047>
- Wen, C., Zhang, J., Feng, Y., Duan, Y., Ma, H., & Zhang, H. (2020). Purification and identification of novel antioxidant peptides from watermelon seed protein hydrolysates and their cytoprotective effects on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress. *Food Chemistry*, 327. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127059>
- Xu, D., Li, D., Zhao, Z., Wu, J., & Zhao, M. (2019). Regulation by walnut protein hydrolysate on the components and structural degradation of photoaged skin in SD rats. *Food and Function*, 10(10). <https://doi.org/10.1039/c8fo01833b>
- Xu, F., Zhang, J., Wang, Z., Yao, Y., Atungulu, G. G., Ju, X., & Wang, L. (2018). Absorption and Metabolism of Peptide WDHHPQLR Derived from Rapeseed Protein and Inhibition of HUVEC Apoptosis under Oxidative Stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(20). <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b01620>
- Xu, Z., Mao, T. M., Huang, L., Yu, Z. C., Yin, B., Chen, M. L., & Cheng, Y. H. (2019). Purification and identification immunomodulatory peptide from rice protein hydrolysates. *Food and Agricultural Immunology*, 30(1). <https://doi.org/10.1080/09540105.2018.1553938>
- Yu, Y., Hu, J., Miyaguchi, Y., Bai, X., Du, Y., & Lin, B. (2006). Isolation and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from porcine hemoglobin. *Peptides*, 27(11). <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.05.025>
- Zanoni, C., Aiello, G., Arnoldi, A., & Lammi, C. (2017). Hempseed Peptides Exert Hypocholesterolemic Effects with a Statin-Like Mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(40). <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02742>
- Zhang, Y., Jiang, W., Hao, X., Tan, J., Wang, W., Yu, M., Zhang, G., & Zhang, Y. (2021). Preparation of the Enzymatic Hydrolysates from *Chlorella vulgaris* Protein and Assessment of Their Antioxidant Potential Using *Caenorhabditis elegans*. *Molecular Biotechnology*, 63(11). <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00361-4>
- Zhang, Y., Wang, J., Zhu, Z., Li, X., Sun, S., Wang, W., & Sadiq, F. A. (2021). Identification and characterization of two novel antioxidant peptides from silkworm pupae protein hydrolysates. *European Food Research and Technology*, 247(2). <https://doi.org/10.1007/s00217-020-03626-5>
- Zheng, J., Wang, J., Pan, H., Wu, H., Ren, D., & Lu, J. (2017). Effects of IQP, VEP and Spirulina platensis hydrolysates on the local kidney renin angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Molecular Medicine Reports*, 16(6). <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7602>
- Zou, Y., Shahidi, F., Shi, H., Wang, J., Huang, Y., Xu, W., & Wang, D. (2021). Values-added utilization of protein and hydrolysates from animal processing by-product livers: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 110. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.033>
- Zou, Z., Wang, M., Wang, Z., Aluko, R. E., & He, R. (2020). Antihypertensive and antioxidant activities of enzymatic wheat bran protein hydrolysates. *Journal of Food Biochemistry*, 44(1). <https://doi.org/10.1111/jfbc.13090>
- Zu, X. Y., Zhao, Y. J., Fu, S. M., Liao, T., Li, H. L., & Xiong, G. Q. (2022). Physicochemical Properties and Biological Activities of Silver Carp Scale Peptide and Its Nanofiltration Fractions. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.812443>