

BİYOAKTİF PEPTİTLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

M. Ümit Ünal^{1*}, Aysun Şener², Kardelen Cemek¹

¹ Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Adana, Türkiye

² Adana Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Adana, Türkiye

Geliş / Received: 31.03.2018; Kabul / Accepted: 21.10.2018; Online baskı / Published online: 09.11.2018

Ünal, M.Ü., Şener, A., Cemek, K. (2018). Biyoaktif peptitlerin sağlık üzerine etkileri. GIDA (2018) 43 (6): 930-942 doi: 10.15237/gida.GD18048

Ünal, M.Ü., Şener, A., Cemek, K. (2018). Effects of bioactive peptides on health. GIDA (2018) 43 (6): 930-942 doi: 10.15237/gida.GD18048

ÖZ

Biyoaktif peptitler aminoasitlerin peptit bağlarıyla bağlanması sonucu oluşan, vücut fonksiyonlarına olumlu etkisi olan ve sağlığı etkileyebilen spesifik protein parçalarıdır. Bazı biyoaktif peptitler doğal kaynaklarında serbest olarak bulunurlar. Ancak, bilinen biyoaktif peptitlerin büyük çoğunluğu ana proteinlerin yapısı içerisinde inaktif halde bulunurlar ve proteolitik enzimlerle hidroliz veya fermentasyon sonucu serbest kalırlar. Biyoaktif peptitler, sindirim, endokrin, kardiyovasküler, bağışıklık ve sinir sistemini ve dolayısıyla insan sağlığını etkilerler. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda antimikrobiyal, antitrombotik, antihipertansif, opioid, immünomodülatör, kolesterol düşürücü, mineral bağlayıcı ve antioksidatif özellikler gösterdikleri ortaya konmuştur. Bu derlemede biyoaktif peptitlerin tanımlanması, kaynakları, biyoaktif özellikleri ve sağlık üzerine etkileri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Proteinler, Peptitler, Biyoaktivite, Biyoaktif Peptit Kaynakları, Sağlık

EFFECTS OF BIOACTIVE PEPTIDES ON HEALTH

ABSTRACT

Bioactive peptides are formed by amino acids joined by peptide bonds and defined as specific protein fragments that have a positive impact on body functions, and may influence health. Some bioactive peptides exist free in its natural source. However, the vast majority of known bioactive peptides are inactive within the structure of the parent proteins and are released by enzymic hydrolysis or fermentation. Bioactive peptides play a significant role in human health by affecting the digestive, endocrine, cardiovascular, immune, and nervous systems. *In vitro* and *in vivo* studies showed that bioactive peptides exhibited antimicrobial, antithrombotic, antihypertensive, opioid, immunomodulator, cholesterol lowering, mineral binding and antioxidant properties. In this review, identification, sources, bioactive properties and health effects of bioactive peptides are addressed.

Keywords: Proteins, Peptides, Bioactivity, Bioactive Peptide Sources, Health

* Yazışmalardan sorumlu yazar / Corresponding author;

✉ muunal@cu.edu.tr

☎ (+90) 322 338 6997

☎ (+90) 322 338 6614

GİRİŞ

Biyoaktif peptitler vücut fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi olan spesifik protein fragmanları olarak tanımlanmaktadır. 'Biopep' adlı bir veri tabanında 1500'den fazla farklı biyoaktif peptit olduğu bildirilmiştir. Biyoaktif peptitler, amid veya peptit bağları olarak da bilinen kovalent bağlarla bağlanmış aminoasitlerden oluşan organik maddeler olup hormon veya ilaç benzeri aktiviteler gösterirler. Canlı organizmaların metabolik işlevleri ve dolayısıyla insan sağlığında önemli rol oynamaktadırlar (Singh vd., 2014).

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda antimikrobiyal, antitrombotik, antihipertansif, opioid, immünomodülatör, kolesterol düşürücü, mineral bağlayıcı ve antioksidatif özellikler gösterdikleri ortaya konmuştur. *In vitro* ve *in vivo* gerçekleştirilen araştırmalarda bazı biyoaktif peptitlerin farklı kanser hücresi hatlarına seçici sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, bazı peptitlerin çok fonksiyonlu oldukları ve bahsedilen bu etkilerden birden fazlasını gösterdikleri de bildirilmiştir. Sağlık üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle son yıllarda biyoaktif peptitlerle ilgili çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir. Özellikle biyoaktif peptitlerin çeşitli hastalıkları önleme ve tedavi etmedeki etki mekanizmaları ve potansiyel rolleri üzerinde çok sayıda çalışma vardır. (Cicero vd., 2017; Hartmann ve Meisel, 2007).

Bir diyet bileşeninin biyoaktif olarak kabul edilebilmesi için fizyolojik olarak ölçülebilir bir biyolojik etki sağlaması gerekmektedir. Bu biyoaktivitenin, toksisite, alerjenite ve mutajenite gibi potansiyel olarak zararlı etkiler dışında, sağlığı olumlu etkileme potansiyeline sahip olması gerekmektedir (Moller vd., 2008). Bir peptitin kimyasal yapısı ve aktivitesi arasındaki ilişki tahmin edilememekle birlikte aktivite aminoasit dizini, N ve C-terminal aminoasidinin türü, peptit zincirinin uzunluğu, peptiti oluşturan aminoasitlerin yük ve polaritesi gibi özelliklerine bağlıdır (Li ve Yu, 2015).

Bitkisel, hayvansal ve deniz orijinli gıdalarda çok sayıda biyoaktif peptit bulunur ve bunlar fermentasyon, enzimatik hidroliz, kimyasal hidroliz veya gastrointestinal sindirim proseslerinde ortaya çıkarlar (Cicero vd., 2017). Bu peptitler, bulunduğu protein dizisi içinde inaktif halde bulunurlar ve *in vivo* / *in vitro* enzimatik hidroliz sonucu aktif hale gelirler (Hartmann ve Meisel, 2007; Sila ve Bougatef, 2016). Farklı kaynaklardan farklı yöntemlerle elde edilen biyoaktif peptitler ve gösterdikleri biyoaktiviteler Çizelge 1'de özetlenmiştir. Biyoaktif peptitlerin eldesinde kullanılan en yaygın yöntem protein moleküllerinin proteolitik (pepsin, tripsin, alkalaz, kimotripsin, pankreatin, ve termolizin) enzimlerle hidrolizidir (Yaya vd., 2015; Ohata vd., 2016).

Çizelge 1. Biyoaktif peptit kaynakları, elde edilme yöntemleri ve biyoaktiviteleri

Protein Kaynağı	Hidroliz Yöntemi		Biyoaktivite	Kaynak
	Fermentasyon	Enzimatik Hidroliz		
Sığır eti		Termolizin, proteinaz, tirozinaz, protez, papain, pepsin	Antikanserojenik aktivite	Jang vd. (2008)
Deve ve dana sosisi	<i>L. plantarum</i> KX881772		Antioksidan aktivite, antihipertansif aktivite, antikanserojenik aktivite	Ayyash vd. (2018)
Sardunya eti unu	<i>B. subtilis</i> A26 (CTM 50700), <i>B. amyloliquefaciens</i> An6		Kolesterol düşürücü aktivite	Jemil vd. (2017)

Çizelge 1. devam

Protein Kaynağı	Hidroliz Yöntemi		Biyoaktivite	Kaynak
	Fermentasyon	Enzimatik Hidroliz		
Kefir	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i>		Antikanserojenik aktivite	Guzel-Seydim vd. (2011)
Deve sütü	<i>L. plantarum</i>		Antimikrobiyal aktivite	Muhialdin ve Algboory (2018)
Keçi sütü		Tripsin ve fisin	Antimikrobiyal aktivite	Esmailpour vd. (2016)
Böcek (<i>Gryllodes sigillatus</i>)		Alkalaz	Antihipertansif aktivite, antioksidan aktivite	Hall vd. (2018)
Mikro alg (<i>Spirulina platensis</i>)		Proteaz K	Antioksidan aktivite	Yücecepe ve Özçelik (2016)
Hindistan cevizi		Alkalaz, pepsin, tripsin, flavourzyme	Antihipertansif aktivite	Li vd. (2016)
Polen		Alkalaz	Antihipertansif aktivite	Maqsoodlou vd. (2018)
Palmye çekirdeği		Alkalaz, pepsin, tripsin, flavourzyme	Antihipertansif aktivite	Zheng vd. (2017)
Bakla, kinoa ve buğday	<i>B. animalis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i>		Antihipertansif Aktivite Antidiyabetik Aktivite	Ayyash vd. (2018)
Camu-camu (<i>Myricaria dubia</i> Mc. Vaugh) meyvesi	<i>L. helveticus</i> , <i>L. plantarum</i>		Antidiyabetik aktivite, Antihipertansif aktivite	Fujita vd. (2017)
Fermente soya fasulyesi	<i>B. subtilis</i> SCK-2, <i>Lactococcus</i> sp. GM005		Antimikrobiyal aktivite	Sanjukta vd. (2016)
Soya sütü	<i>L. plantarum</i> C2		Antimikrobiyal aktivite	Singh vd. (2015)
Zeytin çekirdeği		Alkalaz	Kolesterol düşürücü aktivite	Prados vd. (2018)

ANTIHIPERTANSİF AKTİVİTE

Hipertansiyon, dünya nüfusunun yaklaşık 1/4'ünü etkileyen kardiyovasküler hastalıktır ve ilgili komplikasyonlarda rol oynayan kontrol edilebilir bir risk faktörüdür. Anjiyotensin I-dönüştürücü enzim (ADE) (EC 3.4.15.1) bir dipeptidil karboksipeptidazdır ve anjiyotensin I'i, damar büzücü etkisi olan anjiyotensin II'ye dönüştürür. Memelilerde kan basıncı ve sıvı ve tuz dengesini düzenlemede önemli fizyolojik rol oynar

(Hartmann ve Meisel, 2007; Hayes vd., 2016). ADE enzimini, inhibe eden peptitler potansiyel olarak tansiyon düşürücü ajanlardır (Kannan vd., 2012). Bu nedenle, süt, peynir, et, balık ve çok çeşitli bitki ve alglerden antihipertansif aktivite gösteren peptit eldesi üzerinde çok sayıda araştırma yürütülmüştür. Ancak, *in vivo* antihipertansif etkilerle ADE enziminin inhibisyonunun araştırıldığı *in vitro* çalışmaların sonuçları arasında korelasyonun olmadığı

bildirilmiştir. Bu nedenle, *in vitro* olarak elde edilen ADE inhibisyonu sonuçlarının *in vivo* olarak aynı etkiyi göstereceğinin garantisi yoktur (Miralles vd., 2018).

Süt endüstrisinde kullanılan starter kültürlerin yüksek proteolitik aktiviteleri nedeniyle, fermente süt ürünlerinin üretimi sırasında da biyoaktif peptitler oluşmaktadır. Süt proteinlerinden mikrobiyal proteoliz sonucu oluşan farklı biyoaktif peptitler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır (Fitzgerald ve Murray 2006; Corrons vd., 2017). *L. helveticus* ve *Saccharomyces cerevisiae* ile fermente edilen ekşi süttten izole edilen Ile-Pro-Pro ve Val-Pro-Pro tripeptitlerinin ADE enzimini inhibe ettiği ve uzun süreli kullanımının sıçanlarda hipertansiyon gelişimini önlediği gözlenmiştir (Moller vd., 2008). Lin vd. (2018) Tibet sığırı sütünden elde edilen Qula kazeinini iki farklı enzim kombinasyonu ile hidrolize etmişler ve elde ettikleri hidrolizatların ADE enzimini inhibe etme özelliğini araştırmışlardır. Alkalaz + termolizin ve termolizin + proteinaz K enzim kombinasyonları ile elde edilen hidrolizatların (< 3 kDa) en yüksek ADE inhibe edici aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. Hipotansif etkileri klinik denemelerle gösterilen antihipertansif peptit içeren birkaç ticari ürün piyasaya sürülmüştür.

Yumurta, tıp ve gıda endüstrisinde kullanılabilir birçok biyoaktif peptidin önemli bir kaynağı olarak kabul edilmiştir (Wu vd., 2010; Zambrowicz vd., 2011; Bhat vd., 2015). Majumder vd. (2015) yumurta ovotransferrinini enzimatik olarak hidrolize etmişler ve *in vitro* ADE inhibe edici etki gösteren üç tane tripeptit saptamışlardır. Bunlar Ile-Arg-Trp, Ile-Gln-Trp ve Leu-Lys-Pro aminoasit dizinine sahiptir. Ile-Gln-Trp ve Leu-Lys-Pro tripeptitlerini hipertansif sıçanlara oral yolla vermişler ve her ikisinin de tansiyon düşürücü etki gösterdiğini saptamışlardır.

Çözünür ve çözünmez balık (leatherjacket, *Meuschenia* sp) proteinlerinin papain, bromelain ve flavourzyme enzimleri ile farklı sürelerde hidrolize edildiği bir çalışmada elde edilen fraksiyonların ADE enzimini inhibe etme özellikleri araştırılmıştır. Fraksiyonların ADE'yi

inhibe etme özelliklerinin değişkenlik gösterdiği ve papainle 6 saat, bromelain ve flavourzyme ile 2 saat süre ile hidrolizasyon sonucu elde edilen 5 kDa'dan küçük fraksiyonların fonksiyonel gıda üretiminde kullanılma potansiyeli taşıdıkları bildirilmiştir (Salampessy vd., 2017).

Baklagiller zengin protein içerikleri sebebiyle önemli biyoaktif peptit kaynağı olarak nitelendirilmektedir. Kuru fasulye, barbunya ve mercimeğin kullanıldığı bir çalışmada 121 °C'de 50 dakika süren bir ısıl işlemin, üç örnekte de ADE inhibitör aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir (Akıllıoğlu ve Karakaya 2009). Kuru fasulye ile yapılan başka bir çalışmada ise 15 dakika boyunca kaynatılarak elde edilen hidrolizatların, ısıl işlem uygulanmayan hidrolizatlara göre çok daha yüksek ADE inhibitör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Rui vd., 2012). Soya fasulyesi, ADE inhibitörlerinin değerli bir kaynağıdır ve bazı ADE inhibitörü peptitler hali hazırdaki hidrolizatlardan ve fermente edilmiş soya fasulyesi kaynaklı ürünlerden izole edilmiştir. ADE inhibitörü peptitler, *Monascus* ve *Aspergillus* gibi mantarlarla fermente edilen bir soya küspesi olan tofuyo'dan izole edilmiştir (Wu vd., 2010).

ANTIOKSİDAN AKTİVİTE

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerin üretimi ve antioksidatif savunmalar arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Yapılan araştırmalar oksidatif stresle kanser, diyabet, eklem iltihabı, Alzheimer, şizofreni gibi pek çok hastalık ve rahatsızlıklar arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Antioksidanlarca zengin gıdaların tüketilmesi ile oksidatif stres azaltılabilir. Antioksidanlar, oksitlenebilir bir substrata kıyasla daha düşük konsantrasyonlarda, substratın oksidasyonunu geciktirebilir veya önleyebilirler (Chakrabarti vd., 2014; Li ve Yu, 2015; Pisoschi ve Pop, 2015; Liu vd., 2016). Farklı gıdalardan elde edilen peptitlerin antioksidan aktivite gösterdiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Nongonierma vd., 2015; Safitri vd., 2017).

Aguilar-Toalá vd. (2017) *Lactobacillus plantarum* suşları kullanarak fermente edilmiş sütlerden elde ettikleri ham ekstrakt ve peptit fraksiyonlarını biyolojik aktiviteler açısından değerlendirilmişler

ve *L. plantarum* 55 suşu kullanılarak elde edilen ham ekstrakt ve peptit fraksiyonlarının antioksidan aktivitesinin diğer suşlarla elde edilenlere göre çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İbrahim vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada deve sütü kazeini ve deve sütü peynir altı suyu proteinleri pepsin enzimi kullanılarak hidroliz edilmiştir. Hidroliz sonrası elde edilen peptitler RP-HPLC kullanılarak fraksiyonlarına ayrılmıştır. Peptitlerin antioksidan aktiviteleri, süper oksit anyon üreten ksantin oksidaz (XOD) ve 2,2-difenil-1 pikrilhidrazil (DPPH) giderme deney sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Deve sütü kazeini ve peynir altı suyundan elde edilen peptitler, maya hücrelerinin peroksit kaynaklı oksidatif strese karşı toleransını önemli ölçüde arttırmıştır. Sonuçlar, deve sütü kazeini ve peynir altı suyu proteinlerinin önemli radikal giderici aktiviteleri olan biyoaktif peptitlere sahip olduğunu ve böylece oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için potansiyel peptitler olabileceklerini göstermiştir.

Zambrowicz vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, yumurta sarısı proteinine ait peptitler çeşitli aktiviteler açısından değerlendirilmiştir. Peptitleri elde etmek için pepsin ile hidroliz işlemi yapılmış, ardından iyon değişim kromatografisi ve ters fazlı yüksek basınçlı sıvı kromatografisi kullanılarak fraksiyonlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen peptitler arasında YINQMPQKSRE'nin çok güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Liu vd. (2015) *Mactra veneriformis* protein hidrolizatından elde edilmiş antioksidan aktivite gösteren peptitleri tanımlamak için UHPLC Q-TOF MS/MS yöntemini geliştirmişlerdir. Kullanılan bu yöntemle, *Mactra veneriformis* protein hidrolizatından yüksek antioksidan aktivite gösteren 5 farklı peptit (Thr-Asp-Tyr, Leu-Asp-Tyr, Trp-Asp-Asp-Met-Glu-Lys, Trp-Gly-Asn-Val-Ser-Gly-Ser-Pro, Leu-Tyr-Glu-Gly-Tyr) elde edilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada polen kaynaklı peptitler alkalaz enzimi kullanılarak elde edilmiştir. Enzimatik hidrolizin ardından SEC yöntemi ile saflaştırılmıştır. Polen kaynaklı

antioksidan aktiviteye sahip olan peptitler RP-HPLC yardımıyla fraksiyonlarına ayrılmıştır. Elde edilen fraksiyonların DPPH radikali giderme aktivitesi %66.61 olarak bulunmuştur (Maqsoodlou vd., 2018). Öztürk (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, geleneksel yöntemlerle üretilmiş keçi ve inek tulum peynirlerine ait peptitlerin çeşitli biyoaktif özellikleri ile birlikte antioksidan aktivite özellikleri incelenmiştir. DPPH ve ABTS yöntemi ile belirlenen antioksidan aktivite sonuçları olgunlaşma süresi ile antioksidan aktivitenin arttığını göstermiştir. DPPH yönteminde en yüksek antioksidan aktivite keçi tulum peynirinden elde edilen peptit ekstraktlarında, ABTS yönteminde ise en yüksek antioksidan aktivite inek tulum peynirinden elde edilen peptit ekstraktlarında belirlenmiştir.

Feng vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada ceviz unu proteinlerinin hidrolizatlarından antioksidan peptitler izole edilip, tanımlanmıştır. Hidrolizatlar ultrafiltrasyon, jel filtrasyonu ve RP-HPLC ile ardışık olarak saflaştırılmış ve UPLC-QTOF-MS kullanılarak 6 önemli peptit (VRN, NPAN, AHSVGP, SSE, TY ve SGGY) elde edilmiştir. TY ve SGGY, diğer dört peptitle karşılaştırıldığında daha güçlü ABTS radikal süpürücü aktivite ve daha yüksek ORAC değeri göstermiştir. Agrawal vd. (2016) tarafından antioksidatif özellik gösteren peptitleri tanımlamak amacıyla tripsin enzimi kullanarak enzimatik hidroliz gerçekleştirmişlerdir. İzole edilen peptitin farklı antioksidatif potansiyeli, DPPH radikali, ABTS radikali, hidroksil radikali analizleri ile değerlendirilmiştir. Jel filtrasyon kromatografisi ile ayrılan biyoaktif peptit, farklı serbest radikaller tarafından test edildiğinde yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

ANTİKANSEROJEN AKTİVİTE

Biyoaktif peptitlerin pek çok kanser hücre hattına sitotoksik etki gösterme potansiyeli ortaya konmuştur. Peptitler, sitotoksik ajanlar olarak doğrudan kullanılabilirler veya belirli kanser hücrelerini hedefleyen sitotoksik ajan ve radyoizotop taşıyıcıları olarak işlev gösterebilirler. Düşük toksisite ve küçük boyutları nedeniyle yüksek doku penetrasyonu, hücre difüzyonu ve geçirgenliği avantajlarıdır. Kanser oluşumunda rol

oynayan bir veya daha fazla spesifik moleküler yolları da etkileyebilirler ve genellikle genotoksik özelliğe sahip değillerdir. Ana etki mekanizmaları, hücre migrasyonunun inhibisyonu, tümör kan damarlarının oluşumunun inhibisyonu, antioksidan aktivite, gen transkripsiyonu/hücre çoğalmasının inhibisyonu, apoptosisin indüksiyonu ve tubulin yapısı ve sitotoksitenin disorganizasyonudur. Potansiyel sitotoksik aktiviteye sahip biyoaktif peptitler bitkiler, süt, yumurta ve deniz organizmalarından elde edilebilir (Su vd., 2014; Cicero vd., 2017).

Guzel-Seydim vd. (2006) süt, yoğurt ve kefir örneklerinin antitümör aktiviteyi karşılaştırmışlardır. Kefir ekstraktı, metil metanosülfat, sodyum azid ve aflatoxin B1 ile indüklenen mutajeniteyi önemli ölçüde azaltırken, yoğurt ekstraktı ve süt, mutajeniteyi daha az düşürmüştür. Yapılan başka bir çalışmada deve sütünden elde edilen bir probiyotik olan *Lactobacillus plantarum* KX881772 kullanılarak fermente edilmiş deve sosisleri ile sığır sosisleri çeşitli biyolojik aktiviteler açısından karşılaştırılmıştır. Fermente deve sosisi peptitlerinin sitotoksik aktivitelerinin %70'e kadar yükseldiği gözlenmiştir. Bu bulgular probiyotikler tarafından fermente edilmiş deve sosislerinin yeni bir fonksiyonel gıda olabileceğini göstermektedir (Ayyash vd., 2018). *Lactococcus lactis* KX881782 ve *Lactobacillus acidophilus* DSM9126 kullanılarak deve ve sığır sütlerinin fermente edildiği bir çalışmada Caco-2, MCF-7 ve HELA hücrelerinin proliferasyonları fermente edilmiş deve sütünün suda çözünür özütleri kullanıldığında daha fazla inhibisyona uğramıştır (Ayyash vd., 2018).

Ayyash vd. (2018) yaptıkları bir çalışmada buğday, kinoa ve acı baklayı, *Bifidobacterium* spp., *B. animalis*, *B. breve* ve *B. longum* türleri kullanılarak 37 °C'de 72 saat boyunca fermente etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda fermente acı baklanın sahip olduğu sitotoksik aktivitenin fermente kinoa ve fermente buğdaya kıyasla kolon kanser hücresine ve meme kanseri hücresine karşı sırasıyla 5 ve 3 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

González-Montoya vd. (2018) simüle edilmiş gastrointestinal sindirimden sonra elde edilen anti-kanser ve anti-enflamatuvar aktivitelere sahip bir peptit kaynağı olarak çimlendirilmiş soya fasulyesi proteinlerinin potansiyelini araştırmışlardır. Çimlendirilmiş soya fasulyesinden elde edilen protein hidrolizatları pepsin / pankreatin ile hidrolize edilmiş ve ultrafiltrasyon yöntemi kullanılarak fraksiyonlarına ayrılmıştır. Tüm fraksiyonların (<5, 5–10 ve > 10 kDa) Caco-2, HT-29, HCT-116 insan kolon kanseri hücrelerinde sitotoksitete neden olduğu bildirilmiştir. Soya ürünleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, bu ürünlerden fermentasyon veya ısı işlem yolu ile elde edilen düşük molekül ağırlıklı peptitlerin birçok kanser hücresine sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Otağ ve Hayta, 2013).

Sütün fermentasyonu ile bağışıklık sistemi düzenleyici peptitlerin oluştuğu ve bu peptitlerin alerjik reaksiyonları azalttığı, gastrointestinal sistemdeki mukozal bağışıklığı artırdığı, dolayısıyla yenidoğanlarda bağışıklık sisteminin gelişmesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Fermentasyon sırasında oluşan immün düzenleyici peptitler antitümör aktiviteye de katkıda bulunmaktadır. Ayrıca peynir altı suyunda bulunan biyoaktif peptitlerin kolon kanseri, lenf kanseri ve beyin tümörüne karşı koruyucu etki gösterdiği hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Otağ ve Hayta, 2013). Chi vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada kanlı ıstiridye (*Tegillarca granosa*) kasının protein hidrolizatlarından büyüklükleri sırasıyla 398.44 Da ve 243.23 Da olan iki peptit (Trp-Pro-Pro (BCP-A) ve Gln-Pro (BCP-B)) tanımlanmıştır. Bu peptitlerden Trp-Pro-Pro, PC-3, DU-145, H-1299 ve HeLa'nın hücre hatlarına doza bağlı olarak güçlü sitotoksitete gösterdiği bulunmuştur. Bu peptitin (Trp-Pro-Pro), serbest radikalleri temizleyerek ve kanser hücrelerinin apoptozunu indükleyerek kanser tedavisi için de kullanılabileceği bildirilmiştir.

KOLESTEROL DÜŞÜRÜCÜ VE ANTİOBEZİTE AKTİVİTE

Obezite insan ömrünü kısaltması ve ortaya çıkardığı yan etkilerle de yaşam kalitesini bozması nedeniyle bir hastalık olarak kabul edilmektedir

(Yardım vd., 2017). Obezitenin hipertansiyon, kalp hastalığı ve diyabet riskini artırdığına dair bulgular vardır. Plazmada kolesterolün ve/veya trigliseritlerin artması veya yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin azalması ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Belirli peptit dizini içeren protein hidrolizatlarının *in vitro*, *ex vivo* ve *in vivo* çalışmalarda lipit düşürücü (hipolipidemik) etki gösterdiği belirlenmiştir. Hipolipidemik peptitler safra asitlerini bağlayarak, kolesterol misellerini bozarak ve absorpsiyonlarını inhibe ederek etki gösterirler. Ayrıca, karaciğer ve yağ hücresi enzimlerinin aktivitelerini etkileme ve lipogenik proteinlerin, reseptörlerinin ve 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA redüktaz enziminin gen ekspresyonunu aktive etme özellikleri de bulunmaktadır. 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA redüktaz enzimi kolesterol biyosentezindeki ana regülatör enzimdir. Kolesterol biyosentez hızını azaltmak için bu enzimin inhibisyonu ana hedefdir (Mazorra-Manzano vd., 2017).

Nagaoka vd. (2001) süt proteini olan β -laktoglobulinin triptik hidrolizatlarından hipokolesterolemik bir peptit tanımlamıştır. Bu peptidin Caco-2 hücreleri (kolon adenokarsinoma hücreleri) tarafından kolesterol emilimini durduğu bildirilmiştir. Prados vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada, zeytin tohumu proteinlerinden alkalaz enzimi kullanılarak lipit düşürme kapasitesine sahip on farklı peptit elde edilmiştir. Peptitler, hiperlipidemiyeye eş zamanlı olarak, kolesterolün çözünürlüğünün azaltılması, kolesterol esteraz enziminin inhibisyonu ve lipaz enzimlerinin inhibisyonu gibi farklı yollarla kolesterol düşürücü etki göstermişlerdir. En aktif peptitler, 5 kDa'dan yüksek molekül ağırlığına sahip fraksiyonlarda görülmüştür. Bu fraksiyondaki peptitlerin, yüksek miktarda glutamik asit, aspartik asit ve bunların amidleri, glutamin ve asparajin içerdiği belirlenmiştir. Siow vd. (2016) kimyon tohumu peptitlerinin (KTP) *in vitro* fizyolojik özelliklerini değerlendirmişler, elde edilen KTP1 ve KTP2 peptitlerinin, çeşitli hidrofilik ve hidrofobik etkileşimlerle lipaz aktif bölgesine inhibitör etkisi yarattığını ve pankreatik lipaz aktivitesini yaklaşık %50 oranında inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir.

B. subtilis A26 (CTM 50700) ve *B. amyloliquefaciens* An6 proteolitik mikroorganizmaları kullanarak sardunya fermantasyonu gerçekleştirilmiştir. Fermente sardunya protein hidrolizatlarının, vücut ağırlığı artışını baskılayabildiği ve toplam kolesterol, trigliserit ve LDL-c serum düzeylerini azaltabildiği, yüksek yağ ve früktoz diyetiyle beslenen sıçanlarda HDL-c düzeyini artırabildiği bulunmuştur. Fermente sardunya protein hidrolizatlarının, fermente edilmemiş proteinlere kıyasla yüksek hipolipidemik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Yüksek hipolipidemik etkinliğe sahip biyoaktif peptitlerin, fermantasyon sırasında enzimatik hidrolizin ardından üretildiği gözlenmiştir (Jemil vd., 2017). Yapılan bir çalışmada, beta-laktoglobulinin triptik hidrolizatından hipokolesterolemik bir peptit (Ile-Ile-Ala-Glu-Lys) tespit edilmiştir. Bu peptidin *in vitro* Caco2 hücreleri tarafından kolesterol emilimini baskıladığı ve peptit çözeltisinin sıçanlara ağız yoluyla verilmesiyle *in-vivo* hipokolesterolemik aktivite sergilediği gözlenmiştir (Semen ve Altıntaş, 2015).

Singh vd. (2014) soya glisininden aminoasit dizisi (LPYP) ile bir tetrapeptit izole etmişler ve elde edilen peptidin hipokolesterolemik etkisinin N ucundaki bir lösin kalıntısı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Soya proteini proteaz hidrolizatlarının, hipokolesterolemik etkisi hakkında sınırlı bilgi bulunmakla birlikte soya proteinlerinin bileşenlerini veya aktif peptit segmentlerini tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Nongonierma vd. (2015) kolesterolün misel çözünürlüğünün bastırılmasının serum kolesterolünün düşürülmesi ile yakından ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Alkalaz ile hazırlanan soya proteini hidrolizatının en iyi hipokolesterolemik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Fareler üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda da farelerde, toplam serum kolesterol ve LDL miktarının sırasıyla % 24 ve % 34 oranında azaldığı görülmüştür.

ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

In vivo olarak parazitler de dahil bakteriler, küfler ve virüslere karşı antimikrobiyal aktivite gösteren peptitler çeşitli kaynaklardan elde edilmiştir.

Antimikrobiyal aktivitenin peptit büyüklüğü, aminoasit bileşimi, hidrofobisite ve ikincil yapı gibi özelliklere olduğu kadar mikroorganizmaya göre de değiştiği bildirilmiştir. Antimikrobiyal peptitlerin bazı ortak özellikleri 50'den daha az aminoasit içermeleri ve bu aminoasitlerin yaklaşık % 50'sinin hidrofobik olmasıdır. Fermente gıdalarda laktik asit bakterileri (LAB) tarafından üretilen antimikrobiyal özelliğe sahip biyoaktif peptitler gıda katkıları olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Antimikrobiyal peptitlerin, kimyasal koruyuculara göre daha az yan etkilerinin olması, düşük yoğunlukta ısıl işlem gerektirmeleri ve gıdanın duyuşal ve besin değerlerinin korunması gibi avantajları vardır (Kannan vd., 2012).

Nedjar-Arroume vd. (2008) pepsin enzimi kullanarak sığır hemoglobininin antimikrobiyal aktivite gösteren 30 yeni peptit elde etmişler ve elde edilen peptitlerin 24'ünün α zinciri içerisinde, 6'sının ise β zinciri içerisinde yer aldığını bildirmişlerdir. Jang vd. (2008) tarafından yapılan çalışmada farklı ticari enzimler (termolizin+proteinaz A, tripsin, proteinaz K, tirozinaz, pepsin, papain ve proteaz) kullanılarak, sığır sarkoplazmik proteinlerinden elde edilen peptitlerden Gly-Leu-Ser-Asp-Gly-Glu-Trp-Gln peptitinin *Salmonella Typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* üzerine, Gly-Phe-His-Ile peptitinin *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine, Phe-His-Gly peptitinin *P. aeruginosa* üzerine ve Asp-Phe-His-Ile-Asn-Gly peptitinin *E. coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada sığır ve insan laktoferrini pepsin ile enzimatik hidrolize tabi tutulmuş ve hidroliz sonrası elde edilen peptitlerin bakterisidal aktivitesinin, hidrolize uğramamış laktoferrinden 100-1000 kat daha etkili olduğu belirlenmiştir (Semen ve Altıntaş, 2015).

Singh vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, soya sütününün *Lactobacillus plantarum* C2 suşu ile fermentasyonu sonucu elde edilen biyoaktif peptitlerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Biyoaktif peptit fraksiyonlarının antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyonu yöntemi ile kontrol edilmiş, 5 kDa büyüklüğündeki

peptitlerin, *E. coli* (12 ± 0.57), *S. dysenteriae* (11 ± 0.57), *L. monocytogenes* (10 ± 0.57) ve *B. cereus* (10 ± 0.57 mm) patojenlerine karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır. Pepsin kullanılarak sığır hemoglobininin hidroliz yolu ile antimikrobiyal peptitlerin elde edildiği çalışmada, elde edilen peptitin α -hemoglobin içerisinde yer alan 107-136 ($^{107}\text{Val-Thr-Leu-Ala-Ser-His-Leu-Pro-Ser-Asp-Phe-Thr-Pro-Ala-Val-His-Ala-Ser-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Ala-Asn-Val-Ser-Thr-Val-Leu}^{136}$) aralığındaki aminoasit dizisine karşılık geldiği bildirilmiştir. Bu peptit zincirinin test edilen bütün bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve *M. luteus* A270, *Listeria innocua*, *E. coli* ve *S. enteritidis* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitesinin daha güçlü olduğu belirlenmiştir (Şimşek ve Kılıç, 2016). *Spirulina platensis*'ten, alkalın proteaz ve papain enzimleri kullanılarak enzimatik hidroliz yoluyla antibakteriyel peptit elde edilmiştir. Elde edilen bu peptitin minimum inhibe edici konsantrasyonunun, *Escherichia coli* için 8 mg/mL ve *Staphylococcus aureus* için 16 mg/mL olduğu bulunmuştur (Yüçetepe ve Özçelik, 2016).

Pei vd. (2017)'nin yaptığı bir çalışmada, pepsin hidroliziyle elde edilen atık Tibet öküzü süt protein hidrolizatlarının antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Arg-Val-Met-Phe-Lys-Trp-Ala ve Lys-Val-Ile-Ser-Met-Ile olmak üzere iki adet antimikrobiyal peptit elde edilmiş ve aminoasit dizinleri belirlenmiştir. Arg-Val-Met-Phe-Lys-Trp-Ala'nın, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria innocua*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* ve *Salmonella Paratyphi*'e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği, Lys-Val-Ile-Ser-Met-Ile'nin ise sadece bakterilerin değil mantarların da gelişmesini inhibe ettiği belirlenmiştir.

ANTİDİYABETİK AKTİVİTE

Diyabet, pankreasın insülin üretimindeki yetersizliği veya salgılanan insülinin etkisizliği nedeniyle ortaya çıkan en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıktır. Bu tür bir yetersizlik kan şekerinin artmasına neden olur ve kan damarları ve sinirler başta olmak üzere vücut dokusuna zarar verir. Dünyadaki diyabetli hasta sayısı 1980'de 108 milyon iken, 2014'te 422 milyona çıkmıştır

(Agarwa ve Gupta, 2016; Arrutia vd., 2016; Anonymous, 2017; Brown vd., 2017).

Farmakolojik müdahalelerde bir başka cazip seçenek kan şekeri seviyesini düzenleyen anahtar enzimleri (örneğin Dipeptitil peptitaz IV (DPP-IV) ve alfa-glikozidaz) inhibe etme özelliğine sahip biyoaktif peptitlerin kullanılmasıdır. DPP-IV (EC 3.4.14.5) bağırsak sindirim ve absorpsiyon mekanizmalarında anahtar enzimdir. Bu enzimin aktivitesi, glukagon benzeri peptit (GLP-1) ve gastrik inhibe edici peptit (GIP) gibi inkretinlerin yıkımı ile ilişkilidir. GLP-1 ve GIP peptitleri besin alımının ilk dakikalarında sindirim kanalında glikoz homeostazının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Protein hidrolizatlarında DPP-IV'ü *in vitro* inhibe edebilen ve *in vivo* kan glikoz seviyesini düşürebilen biyoaktif peptitlerin varlığı, antidiyabetik aktiviteye sahip hidrolizat üretimini teşvik etmiştir. Mikrobiyal, hayvansal ve bitkisel proteazlar kullanarak DPP-IV'ü inhibe etme özelliğine sahip biyoaktif peptit içeren süt protein hidrolizatları üretilmiştir (Mazorra-Manzano vd., 2017).

Hall vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada kriketler (*Gryllos sigillatus*), % 15 ile % 85 arasında değişen bir hidroliz derecesine kadar alkalaz ile hidrolize edilmiştir. Kriket proteini hidrolizatlarının çeşitli biyoaktif özellikleri ile birlikte DPP-IV inhibisyonu özelliği, model gastrointestinal sistemde sindirim öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Peptitlerin DPP-IV inhibisyonu etkisinin % 60-85 hidroliz derecesinde en yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. *Spirulina platensis*'in antidiyabetik özelliği *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda elde edilen verilere göre, karaciğerde heksokinaz aktivitesi önemli ölçüde azalırken, glikoz-6-fosfataz aktivitesi diyabetik kontrolde belirgin olarak artmıştır (Yücepe ve Özçelik, 2016).

SONUÇ

Farklı bitkisel ve hayvansal ürünlerden proteolitik enzimler ve fermentasyonla biyolojik aktivite gösteren peptit eldesi üzerinde yoğun bir ilgi vardır. Farklı kaynaklardan biyoaktif peptit elde etme ve fonksiyonlarını belirleme üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Peptitlerin biyoaktif

özellikleri ve bileşimleri arasındaki ilişki henüz saptanamamıştır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda farklı kaynaklardan elde edilen peptitlerin antimikrobiyal, antitrombotik, antidiyabetik, antihipertansif, opioid, immünomodülatör, antikanserojen, kolesterol düşürücü, mineral bağlayıcı ve antioksidatif özellikler gösterdikleri ortaya konmuştur. Biyoaktif peptitlerin çeşitli hastalıkları önleme ve tedavi etmedeki etki mekanizmaları ve potansiyel rolleri üzerine çok sayıda araştırma yürütülmüştür. Peptitlerin antikanserojen etkileri çeşitli kanser hücre hatlarında ve hayvan modellerinde araştırılmıştır. Ancak, faz I klinik denemeleri sınırlı sayıdadır. Hipotansif etkileri klinik denemelerle gösterilen antihipertansif peptit içeren birkaç ticari ürün piyasaya sürülmüştür. Hiç kuşku yok ki gelecekte bu tür ticari ürünlerin sayısı artacaktır.

KAYNAKLAR

Agarwa, P., Gupta, R. (2016). Alpha-amylase inhibition can treat diabetes mellitus. *Res Rev J Med Health Sci*, 5: 1-8.

Agrawal, H., Joshi, R., Gupta, M. (2016). Isolation, purification and characterization of antioxidative peptide of pearl millet (*Pennisetum glaucum*) protein hydrolysate. *Food Chem*, 204: 365-372

Aguilar-Toalá, J. E., Santiago-López, L., Peres, C. M., Peres, C., Garcia, H. S., Vallejo-Cordoba, B., Hernández-Mendoza, A. (2017). Assessment of multifunctional activity of bioactive peptides derived from fermented milk by specific *Lactobacillus plantarum* strains. *J. Dairy Sci*, 100(1): 65-75.

Akilloğlu, H. G., Karakaya, S. (2009). Effects of heat treatment and *in vitro* digestion on the Angiotensin converting enzyme inhibitory activity of some legume species. *Eur Food Res Technol*, 915-921

Anonymous (2017). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> 15/12/2017.

Arrutia, F., Puente, Á., Riera, F. A., Menéndez, C., González, U. A. (2016). Influence of heat pre-treatment on BSA tryptic hydrolysis and peptide release. *Food Chem*, 202: 40-48.

- Ayyash, M., Johnson, S. K., Liu, S. Q., Al-Mheiri, A., Abushelaibi, A. (2018). Cytotoxicity, antihypertensive, antidiabetic and antioxidant activities of solid-state fermented lupin, quinoa and wheat by *Bifidobacterium* species: In-vitro investigations. *LWT-Food Sci Technol*, 95: 295-302.
- Ayyash, M., Liu, S. Q., Al Mheiri, A., Aldhaheri, M., Raeisi, B., Al-Nabulsi, A., Olaimat, A. (2018). In vitro investigation of health-promoting benefits of fermented camel sausage by novel probiotic *Lactobacillus plantarum*: A comparative study with beef sausages *LWT-Food Sci Technol*, 99: 346-354.
- Ayyash, M., Al-Dhaheri, A. S., Al Mahadin, S., Kizhakkayil, J., Abushelaibi, A. (2018). In vitro investigation of anticancer, antihypertensive, antidiabetic, and antioxidant activities of camel milk fermented with camel milk probiotic: A comparative study with fermented bovine milk. *J Dairy Sci*, 101(2): 900-911.
- Bhat, Z. F., Kumar, S., Bhat, H. F. (2015). Bioactive peptides from egg: a review. *Nutr Food Sci*, 45: 190–212.
- Brown, A., Anderson, D., Racicot, K., Pilkenton, S. J., Apostolidis, E. (2017). Evaluation of chemical phytochemical enriched commercial plant extracts on the *in vitro* inhibition of α -glucosidase. *Front Nutr*, 4: 1-8.
- Chakrabarti, S., Jahandideh, F., Wu, J. (2014). Food-Derived Bioactive Peptides on Inflammation and Oxidative Stress. *BioMed Res Int*, pp. 12.
- Chi, C. F., Hu, F. Y., Wang, B., Li, T., Ding, G. F. (2015). Antioxidant and anticancer peptides from the protein hydrolysate of blood clam (*Tegillarca granosa*) muscle. *J Funct Foods*, 15: 301-313.
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Colletti, A. (2017). Potential role of bioactive peptides in prevention and treatment of chronic diseases: a narrative review. *Br J Pharmacol*, 174: 1378–1394.
- Corrons, M. A., Liggieri, C. S., Trejo, S. A., Bruno, M. A. (2017). ACE inhibitory peptides from bovine caseins released with peptidases from *Maclura pomifera* latex. *Food Res Int*, 93: 8–15.
- Esmailpour, M., Ehsani, M. R., Aminlari, M., Shekarfroush, S., Hoseini, E. (2016). Antimicrobial activity of peptides derived from enzymatic hydrolysis of goat milk caseins. *Comp Clin Pathol*, 25(3): 599-605.
- Feng, L., Peng, F., Wang, X., Li, M., Lei, H., Xu, H. (2018). Identification and characterization of antioxidative peptides derived from simulated in vitro gastrointestinal digestion of walnut meal proteins. *Food Res Int*. doi:10.1016/j.foodres.2018.08.068
- Fitzgerald, R. J., Murray, B. A. (2006). Bioactive peptides and lactic fermentations. *Int. J Dairy Technol*, 59: 118-125.
- Fujita, A., Sarkar, D., Genovese, M. I., Shetty, K. (2017). Improving anti-hyperglycemic and anti-hypertensive properties of camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh) using lactic acid bacterial fermentation. *Process Biochem*, 59: 133-140.
- González-Montoya, M., Hernández-Ledesma, B., Silván, J. M., Mora-Escobedo, R., Martínez-Villaluenga, C. (2018). Peptides derived from in vitro gastrointestinal digestion of germinated soybean proteins inhibit human colon cancer cells proliferation and inflammation. *Food Chem*, 242: 75-82.
- Guzel-Seydim, Z.B., Seydim, A.C., Greene, A.K., Tas, T. (2006). Determination of antimutagenic properties of some fermented milks including changes in the total fatty acid profiles including CLA. *Int J Dairy Technol*, 59: 209–215.
- Guzel-Seydim, Z. B., Kok-Tas, T., Greene, A. K., Seydim, A. C. (2011). Functional properties of kefir. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 51(3): 261-268.
- Hall, F., Johnson, P. E., Liceaga, A. (2018). Effect of enzymatic hydrolysis on bioactive properties and allergenicity of cricket (*Gryllobates sigillatus*) protein. *Food Chem*, 262: 39-47.
- Hartmann, R., Meisel, H. (2007). Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Opin Biotechnol*, 18: 163–169.
- Hayes, M., Mora, L., Hussey, K., Aluko, R.E. (2016). Boarfish protein recovery using the pH-shift process and generation of protein

- hydrolysates with ACE-I and antihypertensive bioactivities in spontaneously hypertensive rats. *Innov Food Sci Emerg Technol*, 37: 253–260.
- Ibrahim, H. R., Isono, H., Miyata, T. (2018). Potential antioxidant bioactive peptides from camel milk proteins. *Anim Nutr*, 273–280.
- Jang, A., Jo, C., Kang, K. S., Lee, M. (2008). Antimicrobial and human cancer cell cytotoxic effect of synthetic angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides. *Food Chem*, 107(1): 327–336.
- Jemil, I., Abdelhedi, O., Nasri, R., Mora, L., Marrekchi, R., Jamoussi, K., Nasri, M. (2017). Hypolipidemic, antiobesity and cardioprotective effects of sardinelle meat flour and its hydrolysates in high-fat and fructose diet fed Wistar rats. *Life Sci*, 176: 54–66.
- Kannan, A., Hettiarachchy, N., Marshall, M. (2012). Food Proteins and Peptides as Bioactive Agents. *Bioactive Food Proteins and Peptides: Applications in Human Health*, Eds: N. S. Hettiarachchy. CRC Press, Taylor And Francis Group, Boca Raton, pp. 1–27.
- Li, Y., Yu, J. (2015). Research progress in structure-activity relationship of bioactive peptides. *J Med Food*, 18: 147–156.
- Li, Y., Zheng, Y., Zhang, Y., Liu, L., Zhao, S. (2016). Purification, characterization, synthesis, in vivo and in vitro antihypertensive activity of bioactive peptides derived from coconut (*Cocos nucifera* L.) cake globulin hydrolysates. *RSC Advances*, 6(95): 92688–92698.
- Lin, K., Zhang, L., Han, X., Zhaoxu Meng, Z., Zhang, J., Yifan Wu, Y., Chen, D. (2018). Quantitative Structure–Activity Relationship Modeling Coupled with Molecular Docking Analysis in Screening of Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides from Qula Casein Hydrolysates Obtained by Two-Enzyme Combination Hydrolysis. *J Agric Food Chem*, 66: 3221–3228.
- Liu, R., Zheng, W., Li, J., Wang, L., Wu, H., Wang, X., Shi, L. (2015). Rapid identification of bioactive peptides with antioxidant activity from the enzymatic hydrolysate of *Mactra veneriformis* by UHPLC–Q-TOF mass spectrometry. *Food Chem*, 167: 484–489.
- Liu, R., Xing, L., Fu, Q., Zhou, G. H., Zhang, W. G. (2016). A review of antioxidant peptides derived from meat muscle and by-products. *Antioxid*, 5(3): 32.
- Majumder, K., Chakrabarti, S., Morton, J. S., Panahi, S., Kaufman, S., Davidge, S. T., Wu, J. (2015). Egg-derived ACE-inhibitory peptides IQW and LKP reduce blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Funct Foods*, 13: 50–60.
- Maqsoudlou, A., Mahoonak, A. S., Mora, L., Mohebodini, H., Toldrá, F., Ghorbani, M. (2018). Peptide identification in alcalase hydrolysed pollen and comparison of its bioactivity with royal jelly. *Food Res Int*, doi:10.1016/j.foodres.2018.09.027.
- Mazorra-Manzano, M. A., Ramírez-Suarez, J. C., Yada, R. Y. (2017). Plant proteases for bioactive peptides release: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1–17.
- Miralles, B., Amigo, L. ve Recio, I. (2018). Critical Review and Perspectives on Food-Derived Antihypertensive Peptides. *J Agric Food Chem*, 66: 9384–9390.
- Moller, N. P., Scholz-Ahrens, K. E., Roos, N., Schrenzenmeir, J. (2008). Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. *Eur J Nutr*, 47: 171–182.
- Muhalidin, B. J., Alboory, H. L. (2018). Identification of low molecular weight antimicrobial peptides from Iraqi camel milk fermented with *Lactobacillus plantarum*. *Pharma Nutr*, 6(2): 69–73.
- Nagaoka, S., Futamura, Y., Miwa, K., Awano, T., Yamauchi, K., Kanamaru, Y., Kuwata, T. (2001). Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk β lactoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*, 281(1): 11–17.
- Nedjar-Arroume N, Dubois-Delval V, Adje E.Y, Traisnel J, Krier F, Mary P, Kouach M, Briand G, Guillochon D. (2008). Bovine hemoglobin: An

- attractive source of antibacterial peptides. *Peptides*, 29: 969-977.
- Nongonierma, A. B., Maux, S. L., Dubrulle, C., Barre, C., FitzGerald, R. J. (2015). Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein hydrolysates with *in vitro* dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory and antioxidant properties. *J Cereal Sci*, 65: 112–118.
- Ohata, M., Uchida, S., Zhou, L., Arihara, K. (2016). Antioxidant activity of fermented meat sauce and isolation of an associated antioxidant peptide. *Food Chem*, 194: 1034–1039.
- Otağ, F. B., Hayta, M. (2013). Gıdalarda Biyoaktif Peptid Oluşumu ve Aktivitesi Üzerine Isıl İşlem Ve Fermantasyonun Etkileri. *GIDA*, 38(5).
- Öztürk, H. İ. (2015). Geleneksel yöntemle üretilen tulum peynirlerinin bazı kalite özelliklerinin, biyoaktif peptid içeriklerinin ve fonksiyonel özelliklerinin belirlenmesi (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Pei, J., Jiang, H., Li, X., Jin, W., Tao, Y. (2017). Antimicrobial peptides sourced from post-butter processing waste yak milk protein hydrolysates. *AMB Express*, 7(1): 217.
- Pisoschi, A. M., Pop, A. (2015). The role of antioxidantss in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97: 55-74.
- Prados, I. M., Marina, M. L., García, M. C. (2018). Isolation and identification by high resolution liquid chromatography tandem mass spectrometry of novel peptides with multifunctional lipid-lowering capacity. *Food Res Int*, 111: 77-86.
- Rui, X., Boye, J. I., Simpson, B. K., Prashe., S. O. (2012). Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of *Phaseolus vulgaris* bean hydrolysates: Effects of differentthermal and enzymatic digestion treatments. *Food Res Int*, 49: 739–746.
- Safitri, N. M., Herawati, E. Y., Hsu, J. L. (2017). Antioxidant Activity of Purified Active Peptide Derived from *Spirulina platensis* Enzymatic Hydrolysates. *Res J Life Sci*, 4(2): 119-128.
- Salampessy, J., Reddy, N. Phillips, M., Kailasapathy, K. (2017). Isolation and characterization of nutraceutically potential ACE-Inhibitory peptides from leatherjacket (*Meuschenia* sp.) protein hydrolysates. *LWT-Food Sci Technol*, 80: 430-436.
- Sanjukta, S., Rai, A. K. (2016). Production of bioactive peptides during soybean fermentation and their potential health benefits. *Trends Food Sci Technol*, 50: 1-10.
- Semen, Z., Altıntaş, A. (2015). Sütte biyoaktif peptitler ve biyolojik önemi. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi*, 3-4.
- Sila, A., Bougatef, A. (2016). Antioxidant peptides from marine by-products: Isolation, identification and application in food systems. A review. *J Funct Foods*, 21: 10–26.
- Singh, B. P., Vij, S., Hati, S. (2014). Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. *Peptides*, 54: 171–179.
- Singh, B. P., Vij, S., Hati, S., Singh, D., Kumari, P., Minj, J. (2015). Antimicrobial activity of bioactive peptides derived from fermentation of soy milk by *Lactobacillus plantarum* C2 against common foodborne pathogens. *Int J Ferment Foods*, 4(2): 77.
- Siow, H. L., Choi, S. B., Gan, C. Y. (2016). Structure–activity studies of protease activating, lipase inhibiting, bile acid binding and cholesterol-lowering effects of pre-screened cumin seed bioactive peptides. *J Funct Foods*, 27: 600-611.
- Su, X., Dong, C., Zhang, J., Su, L., Wang, X., Cui, H., Chen, Z. (2014). Combination therapy of anti-cancer bioactive peptide with Cisplatin decreases chemotherapy dosing and toxicity to improve the quality of life in xenograft nude mice bearing human gastric cancer. *Cell Biosci*, 4: 7.
- Şimşek, A., Kılıç, B. (2016). Et Kaynaklı Biyoaktif Peptitler ve Fonksiyonel Özellikleri. *GIDA* 41(4): 267-274
- Wu, J., Majumder, K., Gibbons, K. (2010). Bioactive proteins and peptides from egg proteins. In: Mine, Y., Li-Chan, E., Jiang, B., (eds), *Bioactive Proteins and Peptides as Functional Foods and Nutraceuticals*, 247–263.

Yardım, N., Kocadağ, S., Kelat, E. Z., Adıgüzel, Ö. S., Atabey, M., Saygı, M. (2017). *Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi*. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Yayın No 1070.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-i-beslenme-hareketli-hayat-db/Diyabet/diyabet-rehberleri/Obezite-ve-Diyabet-Klinik-Rehberi.pdf>.

Yaya, H., Lujuan, X., Guanghong, Z., Wangang, Z. (2015). Effect of extraction methods on the antioxidant activity of crude peptides from Jinhua ham. *Sci Technol Food Ind*, 36: 115–118.

Yüçetepe, A., Özçelik, B. (2016). Bioactive Peptides Isolated from Microalgae *Spirulina platensis* and their Biofunctional Activities. *Academic Food Journal/Akademik GIDA*, 14(4).

Zambrowicz, A., Żelazko, M., Trziszka, T. (2011). Hen egg proteins: precursors of bioactive peptides. *Medycyna Weterynaryjna*, 67(3): 157-161.

Zambrowicz, A., Pokora, M., Setner, B., Dąbrowska, A., Szoltysik, M., Babij, K., Chrzanowska, J. (2015). Multifunctional peptides derived from an egg yolk protein hydrolysate: isolation and characterization. *Amino acids*, 47(2): 369-380.

Zheng, Y., Li, Y., Zhang, Y., Ruan, X., Zhang, R. (2017). Purification, characterization, synthesis, in vitro ACE inhibition and in vivo antihypertensive activity of bioactive peptides derived from oil palm kernel glutelin-2 hydrolysates. *J Funct Foods*, 28: 48-58.