

ET KAYNAKLI BİYOAKTİF PEPTİTLER VE FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ

Azim Şimşek^{1*}, Birol Kılıç²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta

Geliş tarihi / *Received*: 08.01.2016

Düzeltilerek Geliş tarihi / *Received in revised form*: 13.03.2016

Kabul tarihi / *Accepted*: 19.03.2016

Özet

Et kreatin, taurin, konjuge linoleik asit (KLA) ve peptitler gibi pek çok biyoaktif bileşeni içermektedir. Peptitler son yıllarda üzerine fazla sayıda çalışma yapılan biyoaktif bileşenlerdendir. Biyoaktif özellik gösteren peptitler 2-30 arasında aminoasit içeren kısa zincirli ve düşük molekül ağırlıklı bir yapıya sahiptir. Biyoaktif peptitler, antimikrobiyel, antitrombotik, hipokolesterolemik, antioksidan, opioid ve bağışıklık sistemini düzenleyici etkilerinden dolayı canlı vücudunda çok önemli roller üstlenmektedir. Biyoaktif peptitler, süt ve süt ürünleri, tahıllar, yumurta, et ve et ürünleri ve su ürünlerinden hidrolizasyon veya fermantasyon yolu ile elde edilmektedir. Bu çalışma ile et kaynaklı biyoaktif peptitler hakkında bilgi verilmiş, fonksiyonel özelliklerine yönelik yapılmış çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyoaktif peptit, et, fonksiyonel özellikler

MEAT-DERIVED BIOACTIVE PEPTIDES AND THEIR FUNCTIONAL PROPERTIES

Abstract

Meat contains many bioactive compounds such as creatine, taurine, conjugated linoleic acid (CLA), and peptides. Peptides are one of bioactive compounds that have been studied intensively in recent years. Peptides showing bioactive properties have short-chain structure containing 2-30 amino acids and a low molecular weight. Bioactive peptides play important roles in living body systems due to their antimicrobial, antithrombotic, hypocholesterolemic, antioxidant, opioid and immune system regulatory effects. Bioactive peptides are obtained by hydrolysis or fermentation of dairy products, meat and meat products, eggs, cereal products, and seafoods. This review reports information about bioactive peptides derived from meat and studies about functional properties of these bioactive peptides.

Keywords: Bioactive peptide, meat, functional properties

* Yazışmalardan sorumlu yazar / *Corresponding author*;

✉ azimsimsek@sdu.edu.tr,

☎ (+90) 246 311 6661,

☎ (+90) 246 311 6394

GİRİŞ

Et değerli bir protein kaynağı olmasının yanı sıra bitkisel kaynaklı gıdalarda bulunmayan veya zayıf biyolojik yararlılığa sahip olan folik asit, B₆ ve B₁₂ vitamini ile selenyum ve demir gibi önemli mikro besin elementlerini de içermektedir (1-3). Ayrıca, sağlık üzerine faydalı etkileri tespit edilmiş olan kreatin, koenzim Q10, taurin, glutatyon, L-karnitin, anserin, karnosin, KLA ve peptitleri içeren çok sayıda biyoaktif bileşeninde et yapısında bulunduğu belirlenmiştir (1, 3, 4).

Et proteinleri besleyici ve fonksiyonel olarak yüksek biyolojik aktivite gösteren bileşenlerdir (5, 6). Et proteinlerinin hidrolize olması sonucu biyolojik aktivite gösteren peptitler açığa çıkmakta, etlerin post mortem olgunlaşması ve depolanması esnasında miktarları kademeli olarak artmaktadır (1, 2, 7-10). Biyoaktif özellik gösteren peptitler yaklaşık olarak 2-30 arasında aminoasit içeren kısa zincirli ve düşük molekül ağırlıklı bir yapıya sahiptirler (2, 5, 9, 11, 12). Protein yapısı içerisinde inaktif halde bulunan biyoaktif peptitler, sindirim sisteminde bulunan enzimler (tripsin, kimotripsin veya pepsin vb.) vasıtasıyla veya fermente et ürünlerinin üretimi esnasında proteolitik özellikteki starter kültürler ile veya ticari enzimlerin kullanımı sonucunda oluşan hidroliz yoluyla açığa çıkmakta ve hormon benzeri aktivite göstererek organizmada düzenleyici rol oynamaktadırlar (2, 5, 9, 13, 14). Biyoaktif peptitler, antimikrobiyel özelliği (14-16), kan basıncını düşürücü etkisi (8, 17), kolesterolü düşürebilme yeteneği (10), antitrombotik ve antioksidan aktiviteleri (14, 16, 18, 19), mineral emilimi ve biyoyararlılığını geliştirmesi (20), bağışıklık sistemini düzenleyici etkisi (21) ve sinir sistemi üzerindeki (opioid aktivitesi) olumlu etkilerinden dolayı canlı vücudunda çok önemli roller üstlenmektedirler (2, 9, 11). Biyoaktif peptitlerin aktiviteleri aminoasit kompozisyonuna, amino (N-) ve karboksil (C-) ucundaki aminoasit tipine, peptit zincir uzunluğuna ve molekül ağırlığına, aminoasitlerin yük karakterlerine, hidrofobik ve hidrofilik özelliklerine bağlıdır (3, 22). Biyoaktif peptitler, süt ve süt ürünleri, yumurta, soya fasulyesi, buğday, sığır kanı, jelatin, et ve balık gibi hayvansal ve bitkisel materyallerden hidrolizasyon veya fermantasyon yolu ile elde edilmektedirler (2, 5, 11, 13). Et proteinlerinden biyoaktif peptitlerin elde edilmesi ve kullanımı üzerine çalışmaların yaygınlaşmasıyla birlikte yeni fonksiyonel et ürünlerinin ve gıda katkı maddelerinin geliştirilmesi için bu tür bileşenlerin kullanım olasılığı artmaktadır. Yukarıda bahsedilen özelliklerden dolayı et ve et ürünleri önemli bir biyoaktif peptit kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada et kaynaklı biyoaktif peptitler, fonksiyonel özellikleri ve konu ile ilgili yapılan çalışmalar hakkında bilgiler sunulmuştur.

ET PROTEİNLERİNDEN BİYOAKTİF ÖZELLİKTEKİ PEPTİTLERİN ÜRETİMİ

Proteinlerin çoğu biyoaktif zincirler içermesine rağmen, protein yapıları içerisinde inaktif formda bulunmaktadır. Peptit zincirleri sindirim, etlerin olgunlaşması, fermantasyon, bitkisel ve mikrobiyel enzim uygulamaları yoluyla proteinlerden ayrılmakta ve serbest forma geçen peptitler düzenleyici bileşenler olarak hareket etmektedirler (3, 5, 10, 13).

Gıda kaynaklı proteinlerden sindirim sisteminde yer alan pepsin, tripsin, kimotripsin, alkalaz, pankreatin, elastaz ve karboksipeptidaz gibi çeşitli enzimlerin etkisi neticesinde proteoliz yoluyla biyoaktif özellikteki peptitler meydana gelmektedir (10, 13). Biyoaktif peptitler gıdalarla alındıklarında veya bağırsak sisteminde üretimi gerçekleştirildikten sonra bağırsakta hedef bölgeler ile interaksiyona girmekte ve bunu takiben absorbe edilerek periferik organlara ulaşmaktadırlar (3). Biyoaktif peptitlerin insan bağırsak sisteminde oluşum mekanizmasına ait net bilgiler olmamasına rağmen, gastrointestinal sindirim prosesleri taklit edilerek yapılan çok sayıdaki *in vitro* çalışmalar ile bu oluşum kanıtlanmaya çalışılmaktadır (2, 13, 23, 24). Paolella ve ark. (25) kuru kürlenmiş jambonların *in vitro* gastrointestinal sindirimi neticesinde serbest kalan peptitleri tanımlamışlardır. Escudero ve ark. (23) domuz etinin *in vitro* sindiriminde üç farklı peptit zincirini tanımladıklarını rapor etmişlerdir. Saiga ve ark. (26) *Aspergillus* ve gastrik proteaz kullanarak tavuk göğüs etinden Anjiotensin I-dönüştürücü enzimini (ACE) inhibe edici peptitleri izole ettiklerini belirtmişlerdir.

Eterde peptitlerin miktarı post mortem olgunlaşma ve depolanma süresince artış göstermektedir. Eterin depolanması ve olgunlaşması boyunca et proteinleri, kalpain ve katepsin gibi endojen kas proteazları tarafından hidrolize edilmektedir. Sığır etlerinin 4°C'de bekletilmesi esnasında ACE inhibitör aktivitesinin artış gösterdiği bildirilmektedir (1).

Fermente et ürünlerinde fermantasyon işlemi boyunca meydana gelen proteolitik reaksiyonlar yapılan çalışmalarda yaygın olarak incelenmiştir (27, 28). Fermantasyon süreci sırasında öncelikle et proteinleri, endojen enzimler tarafından daha az sayıda aminoasit içeren peptit zincirlerine yıklanmaktadır. Fermente et ürünlerinde kullanılan Laktobasiller gibi starter kültürlerin çoğunluğu zayıf proteolitik aktivite gösterdikleri için proteinlerin degradasyonunda etkin rol oynamamaktadırlar (1). Bununla birlikte laktik asit bakterileri pH düşüşüne neden olarak kas proteazlarının aktivitesini arttırmakta bu da protein degradasyonunu etkilemektedir. Ayrıca deneysel olarak laktik asit bakterileri kullanılarak domuz iskelet kas proteinlerinden üretilen peptitlerin ACE inhibitör ve antihipertansif aktivitelerinin olduğu belirtilmektedir (29).

Et proteinleri içerisinde bulunan biyoaktif peptitlerin serbest bırakılması amacıyla ticari proteazların kullanımı etkili bir yol olarak görülmektedir (2, 9, 10, 13). Çoğu biyoaktif özelliğe sahip peptitler bu yolla deneysel olarak üretilmektedir. Proteinlerin sindirimi için mikrobiyel, bitkisel ve hayvansal farklı kaynaklardan elde edilen tripsin, subtilisin, kimotripsin, termolizin, pepsin, proteinaz K, papain alkalaz, pronaz, papain, karboksipeptidaz A, pankreatin ve ticari enzim preparatları olan alkalaz ve nötraz gibi proteazlar kullanılmaktadır (2, 14). Et ve et ürünleri sektöründe papain, bromelin ve fisin gibi bitkisel kaynaklı proteolitik enzimler etlerin gevrekleştirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Enzimatik gevrekleştirmeye maruz kalmış olan et ve et ürünlerinde biyoaktivite kazanmış olan peptitler elde edilebilmektedir (1). Sun ve ark. (30) tavuk göğüs etinden enzimatik (Papain) yollarla elde edilen protein hidrolizatlarının *in vitro* ve *in vivo* koşullarda antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Wang ve ark. (31) protamex kullandıkları çalışmalarında ördek etinden antioksidatif peptitlerin saflaştırılmasını ve karakterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Wu ve ark. (32) *Bacillus spp.*'den elde edilen proteaz SM98011 enzimini kullanarak köpek balığı etinden ACE önleyici peptitlerin saflaştırılması ve tanımlanmasını gerçekleştirmişlerdir. Diğer bir çalışmada da benzer şekilde ticari enzim preparatları (Alcalase® ve Novozymes®) kullanılarak enzimatik hidroliz yolu ile antioksidatif peptitlerin saflaştırılması ve tanımlanması gerçekleştirilmiştir (33).

BIYOAKTİF PEPTİTLERİN FONKSİYONEL ÖZELLİKLERİ

ACE inhibitör ve antihipertansif peptitler

Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, ateroskleroz, felç ve böbrek hastalığı için önemli bağımsız bir risk faktörü olan yüksek kan basıncı dünya genelinde giderek artmaktadır. ACE, canlı organizmada kan basıncının düzenlenmesinde kritik fizyolojik rol oynayan önemli bir enzimdir (2, 5, 9, 34).

ACE, aktivasyonu için çinko ve klorür'e ihtiyacı olan ve çeşitli peptit substratlarının C- uçlarından dipeptitleri açığa çıkartan bir ekzopeptidazdır (35). Canlı sistemlerinde damarların genişlemesini sağlayan bradikinin'i inaktif hale getirerek anjiotensin I'i damarların daralmasına neden olan anjiotensin II'ye dönüştürmekte ve kan basıncının artmasına neden olmaktadır (5, 10, 19, 36). ACE inhibitörleri, ACE'ye yarışmalı olarak bağlanarak enzimin etkisini bloke etmekte ve böylece yüksek tansiyon oluşumunu önlemektedir. Anjiotensin I-dönüştürücü enzimi inhibe eden ve esas olarak hipertansiyonu önlemede etkili olduğu bilinen antihipertansif peptitler vücudumuzda elektrolit dengesinin ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (2, 8, 32). Peptitlerin inhibisyon derecesi IC₅₀ değeri ile tanımlanmakta olup ACE faaliyetinin % 50'sinin inhibisyonuna

neden olan inhibitör konsantrasyonu olarak ifade edilmektedir (3, 22, 37).

ACE önleyici faaliyete sahip çok sayıda peptidin doğal ve işlenmiş gıdalardan izolasyonu ve karakterizasyonunun yapıldığı bildirilmektedir (13, 32). Doğal ACE önleyici peptitler ile ilgili ilk rapor bu peptitlerin yılan zehrinden elde edildiği üzerinedir (32). Daha sonra farklı ACE önleyici peptitler peynir (38), yumurta beyazı (39), süt proteini (40), soya, mısır ve buğday gibi bitkisel kaynaklar (41, 42) ile tavuk, sığır, somon, orkinos gibi et ve su ürünü kaynaklarında (6, 17, 32) ve enzimatik hidrolizatlarında tespit edilmiştir (2, 3, 5).

Gıda proteinleri kaynaklı peptitlerin çoğunun ACE üzerine inhibitör etki gösterdiği bilinmektedir. Ancak bu peptitlerin bazılarının oral uygulamalar sonucunda spontan hipertansiyonu olan sıçanlarda (SHR) antihipertansif etkiler gösterdiği rapor edilmesine rağmen (1), birçok ACE önleyici peptidin *in vitro* aktivite gösterdiği ve bazılarının oral alımlarından sonra antihipertansif aktivite göstermediği bildirilmektedir (1). Wu ve ark. (32) köpekbalığı eti hidrolizatından ticari proteaz enzimi kullanarak yüksek ACE önleyici faaliyet gösteren 4 farklı dipeptit (Cys-Phe, Glu-Tyr, Met-Phe ve Phe-Glu) tanımladıklarını rapor etmişlerdir. Arihara ve ark. (43) ise domuz kas proteinlerinin hidrolizi amacıyla 8 farklı proteaz (termolizin, proteinaz K, pronaz E, fisin, papain, tripsin, α-kimotripsin ve pepsin) kullandıkları çalışmalarında termolizin enzimi ile elde edilen izolatin daha güçlü inhibitör etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Nakashima ve ark. (44) myozin zinciri içerisinde bulunan ACE önleyici iki peptidin (Met-Asn-Pro-Pro ve Ile-Thr-Thr-Asn-Pro) antihipertansif aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. SHR'lerde et proteinleri kaynaklı ACE önleyici peptitler ile beslemenin antihipertansif aktivite gösterdiği belirtilmektedir (44). Benzer şekilde su ürünleri kaynaklı antihipertansif peptitler ile SHR'lerde yapılan çok sayıdaki *in vivo* çalışmalarda da güçlü ACE önleyici aktivite sağlandığı belirtilmektedir (37). Lee ve ark. (45) orkinos proteinlerinin hidrolizasyonu sonucu elde edilen peptidin (Gly-Asp-Leu-Gly-Lys-Thr-Thr-Thr-Val-Ser-Asn-Trp-Ser-Pro-Pro-Lys-Try-Lys-Asp-Thr-Pro) ağız yolu ile SHR'lere verildiğinde sistolik kan basıncı üzerindeki baskılayıcı etkisinin ticari bir antihipertansif ilaç olan kaptopril ile benzer düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Fujita ve ark. (46) tavuk kas proteinlerinden termolizin uygulaması ile ACE önleyici peptitleri (Leu-Lys-Ala, Leu-Lys-Pro, Leu-Ala-Pro, Phe-Gln-Lys-Pro-Lys-Arg, Ile-Val-Gly-Arg-Arg-His-Gln-Gly, Phe-Lys-Gly-Arg-Tyr-Tyr-Pro, Ile-Lys-Trp) izole ettiklerini rapor etmişlerdir.

Antioksidan peptitler

Oksidasyon, serbest radikal üretimine bağlı olarak insanlarda patogeneze ve hastalık oluşumunun ana nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir (12, 47). Gıdalar gibi biyolojik dokular oksidatif zarardan korunmak için serbest radikal yakalayıcılar,

metal şelatlama ajanları ve enzimler (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz vb.) gibi antioksidan sistemler içermelerine (12, 48) rağmen gıdalarda meydana gelen oksidasyon reaksiyonları lipitleri, proteinleri ve karbonhidratları etkilemektedir. Lipit oksidasyonu özellikle yüksek miktarda yağ içeren et ve et ürünlerinin besleyici değerinin azalmasına, kalitesinin bozulmasına ve raf ömrünün kısılmasına neden olan en önemli faktörlerden birisidir (49). Et ve et ürünlerinde lipit oksidasyonunun kontrol altına alınması ya da geciktirilmesi amacıyla vakum veya modifiye atmosferde paketlenme, depolama sıcaklığının düşürülmesi veya dondurarak depolama ile doğal veya sentetik antioksidanların kullanımı en çok başvurulan yöntemlerdir (50).

Proteinlerin, protein hidrolizatlarının, peptitlerin ve aminoasitlerin önemli düzeyde antioksidan aktiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (33, 51). Proteinlerin antioksidan aktiviteleri yapılarındaki aminoasitlerden ve enzimatik hidroliz ile elde edilen biyoaktif özellikteki peptitlerden kaynaklanmaktadır. Peptitlerin antioksidan aktivitesinin metal iyonu (52) ve serbest radikal bağlama özelliğine (2, 31, 53) bağlı olduğu rapor edilmiştir. Peptitlerin antioksidan aktiviteleri, peptitleri izole etmek için uygulanan çalışma koşulları, izole edilen peptit yapısı ve aminoasit zincirinden, hidroliz için kullanılan proteaz çeşidinden ve peptit konsantrasyonundan etkilenmektedir (3, 5, 11). Biyoaktif peptitlerin antioksidan aktivitelerinin hidrofobik aminoasitlerden, bazı aromatik aminoasitler ve histidinden kaynaklandığı bildirilmektedir (2, 3, 8, 34). Shahidi ve Zhong (8) peptit zincirleri içerisinde yüksek miktarda histidin ve hidrofobik aminoasit içeren peptitlerin yüksek oranda DPPH radikali giderme aktivitesi gösterdiğini, peptitlerin radikal giderme etkilerinin aromatik aminoasitlerin yapısında bulunan hidroksil gruplarının hidrojen verici aktivitelerinden kaynaklandığını rapor etmişlerdir. Sun ve ark. (30) benzer şekilde peptitlerde bulunan hidrofobik aminoasitlerin yüksek antioksidatif etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. Tyr, Trp, Met, Lys, Cys ve His antioksidan aktivite gösteren aminoasitlere örnek olarak verilmektedir. Histidin içeren peptitlerin antioksidan aktivitelerinin hidrojen verici, lipit peroksid radikali tutucu ve imidazol grubunun metal iyonlarını bağlama yeteneği ile ilgili olduğu rapor edilmiştir. Diğer taraftan, sistein içerisinde bulunan SH grubunun radikaller ile doğrudan etkileşime girerek antioksidan aktivitesini bağımsız olarak gösterdiği belirtilmektedir (8, 11).

Saiga ve ark. (26) proteaz (Papain veya E actinase) enzimi kullanarak domuz miyofibriler proteinlerinden elde edilen hidrolizatların Fe²⁺ ile katalizlenen linolenik asit peroksidasyonu sisteminde yüksek düzeyde antioksidan aktivite sergilediğini, papain hidrolizatlarının neredeyse E vitamini kadar antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Centenaro ve ark. (51) tarafından yapılan çalışmada balık ve tavuk etinden elde edilen hidrolizatların antioksidan potansiyellerinin bulunduğu, sığır kıymasına 40 mg/ml seviyesinde eklenen balık ve tavuk hidrolizatlarının sırasıyla % 93 ve % 80 oranlarında lipit oksidasyonunu engellediği belirtilmiştir. Jin ve ark. (54) mekaniksel olarak ayrıştırılmış tavuk etlerinden elde edilen hidrolizatların yüksek oranda DPPH radikali yakalama aktivitesi gösterdiğini rapor etmişlerdir. Sun ve ark. (55) domuz hemoglobininin elde edilen peptit zincir ve hidrolizatlarının antioksidan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Domuz dokularından elde edilen hidrolizatların antioksidan aktiviteye sahip olduğu yapılan diğer bir çalışmada da belirtilmektedir (56). Sun ve ark. (30) papain enzimi kullanılarak elde edilen tavuk eti protein hidrolizatlarının *in vitro* şartlarda kuvvetli indirgeme gücünün ve DPPH radikali yakalama kabiliyetinin olduğunu, *in vivo* şartlarda antioksidan enzim aktivitesini arttırdığını, karaciğerde ve serumda malonaldehit seviyesini azalttığını belirtmişlerdir. Wang ve ark. (31) protamex kullanarak ördek etinden iki farklı antioksidan özellikteki peptit zincirlerini izole ettiklerini, Leu-Gln-Ala-Glu-Val-Glu-Glu-Leu-Arg-Ala-Ala-Leu-Glu peptit zincirinin yüksek oranda DPPH radikali giderme ve Fe²⁺ şelatlama etkisi gösterdiğini, Ile-Glu-Asp-Pro-Phe-Asp-Gln-Asp-Asp-Trp-Gly-Ala-Trp-Lys-Lys peptit zincirinin ise yüksek oranda hidroksil (-OH) radikali giderme aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada ise tavuk karaciğerinden pepsin enzimi kullanılarak elde edilen hidrolizatlar ile beslenen farelerde *in vivo* antioksidan kapasitesinin artış gösterdiği rapor edilmiştir (57). Onuh ve ark. (18) tavuk derisinden enzimatik hidroliz ile elde ettikleri hidrolizatların *in vitro* antioksidan aktivite gösterdiğini, ayrıca proteolitik enzim konsantrasyonunun artışına paralel olarak DPPH radikali giderme ve metal iyonlarını bağlama özelliklerinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Diğer taraftan peptit zincirinin uzunluğunun artışına paralel olarak antioksidan aktivitenin azaldığını rapor etmişlerdir. Soladoye ve ark. (58) tavuk kolajeninden flavourzyme enzimi kullanılarak elde edilen hidrolizatların yüksek antioksidan aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir.

Antimikrobiyel peptitler

Antimikrobiyel özellik gösteren peptitler çoğunlukla kısa zincirli katyonik peptitler olarak bilinen ve genellikle molekül ağırlığı 10.000 Da'nın altında, 50'den daha az aminoasit içeren ve içerdiği aminoasitlerin % 50'ye yakınının hidrofobik özellik gösterdiği peptitlerdir. Bu peptitler iki ya da daha çok pozitif yüklü arjinin ve lizin kalıntılarını veya asidik pH'larda histidin kalıntılarını içermektedir. Bu peptitler *in vitro* olarak enzimatik hidroliz ile üretilebilmektedir (14, 39). Antimikrobiyel peptitlerin Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler,

mikobakteriler, virüsler ve mantarlar üzerine etkili olduğu bildirilmektedir (10, 15). Antimikrobiyel peptitlerin nükleik asit ve bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe ederek ve otolitik enzim sistemini teşvik ederek etkilerini gösterdikleri bildirilmektedir (15, 59-61).

Daoud ve ark. (62) pepsin kullanarak sığır hemoglobininin hidroliz yolu ile antimikrobiyel peptitleri izole ettikleri çalışmalarında peptidin α -hemoglobin içerisinde yer alan 107-136 (¹⁰⁷Val-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-Leu¹³⁶) aralığındaki aminoasit dizisine karşılık geldiğini rapor etmişlerdir. Bu peptit zincirinin test edilen bütün bakteri suşlarına karşı antimikrobiyel aktiviteye sahip olduğu ancak *M. luteus* A270, *Listeria innocua*, *E. coli* ve *S. enteritidis* suşlarına karşı antimikrobiyel aktivitesinin daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada ise sığır hemoglobininin antimikrobiyel aktivite gösteren 4 adet peptit zincirinin (α 107-141, α 107-133, α 133-141 ve α 126-145) elde edildiği, peptitlerin *M. luteus* A270, *Listeria innocua*, *E. coli* ve *S. enteritidis* suşlarına karşı antimikrobiyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir (63). Nedjar-Arroume ve ark. (64) pepsin enzimi kullanarak sığır hemoglobininin antimikrobiyel aktivite gösteren 30 yeni peptit elde ettiklerini ve peptitlerden 24'ünün α zinciri içerisinde, 6'sının ise β zinciri içerisinde yer aldığını belirtmişlerdir. Jang ve ark. (65) tarafından sığır sarkoplazmik proteinlerinden farklı ticari enzimler (termolizin+proteinaz A, tripsin, proteinaz K, tyrosinaz, pepsin, papain ve proteaz) kullanılarak elde edilen peptitlerden Gly-Leu-Ser-Asp-Gly-Glu-Trp-Gln peptidinin *Salmonella* Typhimurium, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* üzerine, Gly-Phe-His-Ile peptidinin *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine, Phe-His-Gly peptidinin sadece *P. aeruginosa* üzerine ve Asp-Phe-His-Ile-Asn-Gly peptidinin ise sadece *E. coli* üzerine antimikrobiyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Hu ve ark. (66) sığır α -hemoglobininin antimikrobiyel özellikte peptit elde ettiklerini (Val-Asn-Phe-Lys-Leu-Leu-Ser-His-Ser-Leu-Leu-Val-Thr-Leu-Ala-Ser-His-Leu) ve peptidin *E. coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Gomez-Guillen ve ark. (67) orkinos ve kalamar jelatininden elde ettikleri peptitlerin *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Shewanella putrefaciens* ve *Photobacterium phosphoreum*'a karşı yüksek oranda antimikrobiyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Diğer biyolojik aktiviteleri

Et kaynaklarından elde edilen bazı peptitlerin hücre çoğalmasını önleyerek ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki göstererek antikanserojenik aktivite gösterdiğini bildirilmektedir (5, 14, 22).

Antikanserojenik aktiviteye sahip olan peptitler kısa zincirli ve hidrofobik kalıntılar içeren peptitlerdir. Antimikrobiyel peptitlerin çoğu aynı zamanda antikanserojenik aktivite de göstermektedir (68). Jang ve ark. (65) sığır sarkoplazmik proteinlerinden izole ettikleri Gly-Phe-His-Ile peptit zincirinin göğüs kanser hücreleri üzerine sitotoksik etki gösterdiğini ve mide kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediğini belirtmişlerdir. Su ve ark. (69) keçi dalağından elde ettikleri protein hidrolizatının antikanserojenik aktiviteye sahip olduğunu ve elde edilen peptidin (ACBP) mide kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediğini rapor etmişlerdir. Chang ve ark. (70) tilapya balığından elde ettikleri antimikrobiyel peptidin (Hepsidin, TH1-5) tümör hücrelerinin çoğalmasını önleyici etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Su ve ark. (71) keçi dalak ve karaciğerinden elde edilen peptitlerin *in vitro* ve *in vivo* şartlarda mide kanser hücrelerinin büyümesini engellediğini ve kanser hücre ölümünü teşvik ettiğini rapor etmişlerdir.

Biyoaktif peptitlerin merkezi sinir sistemi üzerinde aktif bir rol oynadığı bildirilmektedir. Biyoaktif peptitler opioid benzeri ve prolin endopeptidaz önleyici aktiviteleri sayesinde ruhsal bozuklukların tedavisinde önemli rol oynamaktadırlar. Opioid peptitler sinir sistemi üzerindeki etkilerini solunumu yavaşlatmak, beyin bölgesine bağlı olarak kan dolaşımını teşvik etmek veya baskılamak, sindirim sistemindeki kasların hareketini azaltarak gıdaların sindirim sisteminden daha yavaş geçişini sağlamak suretiyle sağlamaktadırlar (72). Literatürde et proteinlerinden opioid peptitlerin üretimi üzerine yapılan bir çalışmada opioid aktivite gösteren hemorfin'in (VV-hemorfin-7; Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe, LVV-hemorfin-7; Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln Arg-Phe) sığır hemoglobininin elde edildiği bildirilmektedir (73). Ianzer ve ark. (74) köpek pankreasından ve koyun beyininden hemorfin ve hemorfin benzeri peptitleri izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Et kaynaklarından elde edilen bazı peptitlerin antitrombotik özellikler gösterdiği ve kullanımları ile kalp ve damar hastalıklarının kontrolünde veya önlenmesinde yararlı etkilerin sağlanabileceği bildirilmektedir (2, 75, 76). Shimizu ve ark. (75) tarafından papain hidrolizi ile domuz etinden elde edilen peptitlerin farelere ağız yoluyla 70 ve 210 mg/kg kullanımı sonucunda peptit zincirinin tromboz oluşumunu önlediği ve 50 mg/kg düzeyinde uygulanan aspirin ile benzer etki gösterdiği rapor edilmiştir.

SONUÇ

Et kaynaklı biyoaktif peptitler insan sağlığı için faydalı olabilecek birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Literatürde et kaynaklı peptitlerin izolasyonu, tanımlanması ve *in vitro* şartlarda fonksiyonel özelliklerini gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen, *in vivo* şartlarda fonksiyonel

özelliklerini gösteren çalışmalar yeterli düzeyde bulunmamaktadır. Sonuç olarak et kaynaklı biyoaktif peptitlerin fonksiyonel özellikleri üzerine yapılacak *in vivo* çalışmalar ile gıda sistemlerindeki etki mekanizmalarının belirlenmesine yönelik yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arihara H. 2006. Strategies for designing novel functional meat products. *Meat Sci*, 74, 219-229.
2. Milan BZ, Marija B, Jelena I, Jelena J, Marija D, Radmila M, Baltic T. 2014. Bioactive peptides from meat and their influence on human health. *Tehnologija mesa*, 55 (1), 8-21 [In Serbial].
3. Stadnik J, Keska P. 2015. Meat and fermented meat products as a source of bioactive peptides. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 14 (3), 181-190 [In Poland].
4. Arihara K, Ohata M. 2010. Functional meat products. In: *Handbook of Meat Processing*, Fidel Toldra (Chief ed), Wiley-Blackwell, USA, pp. 423-435.
5. Ryan JT, Ross RP, Bolton D, Fitzgerald GF, Stanton C. 2011. Bioactive peptides from muscle sources: meat and fish. *Nutrients*, 3, 765-791 [In Switzerland].
6. Castellano P, Aristoy MC, Sentandreu MA, Vignolo G, Toldra F. 2013. Peptides with angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity generated from porcine skeletal muscle proteins by the action of meat-borne *Lactobacillus*. *J Proteomics*, 89, 183-190.
7. Wu J, Jahandideh F, Yu W, Majumder K. 2015. Bioactive peptides from meat proteins as functional food components. In: *Functional Polymers in Food Science*, Giuseppe Cirillo, Umile Gianfranco Spizzirri, Franceska Lemma (Chief ed), Scrivener Publishing LLC, USA, pp. 181-208.
8. Shahidi F, Zhong Y. 2008. Bioactive peptides. *J AOAC Int*, 91 (4), 914-931.
9. Lafarga T, Hayes M. 2014. Bioactive peptides from meat muscle and by-products: generation, functionality and application as functional ingredients. *Meat Sci*, 98, 227-239.
10. Bhat ZF, Kumar S, Bhat HF. 2015. Bioactive peptides of animal origin: a review. *J Food Sci Technol*, 52 (9), 5377-5392.
11. Sarmadi BH, Ismail A. 2010. Antioxidative peptides from food proteins: A review. *Peptides*, 31, 1949-1956.
12. Bernardini R, Harnedy P, Bolton D, Kerry J, O'Neill E, Mullen AM, Hayes M. 2011. Antioxidant and antimicrobial peptidic hydrolysates from muscle protein sources and by-products. *Food Chem*, 124 (4), 1296-1307.
13. Hernandez-Ledesma B, Contreras MM, Recio I. 2011. Antihypertensive peptides: Production, bioavailability and incorporation into foods. *Adv Colloid Interfac*, 165, 23-35.
14. Najafian L, Babji AS. 2012. A review of fish-derived antioxidant and antimicrobial peptides: Their production, assessment, and applications. *Peptides*, 33, 178-185.
15. Song R, Wei R, Luo H, Wang D. 2012. Isolation and characterization of an antibacterial peptide fraction from the pepsin hydrolysate of half-fin anchovy (*Setipinna taty*). *Molecules*, 17, 2980-2991.
16. Zhang L, Liu Y, Tian X, Tian Z. 2014. Antimicrobial capacity and antioxidant activity of enzymatic hydrolysates of protein from ruhsan bay oyster (*Crassostrea gigas*). *J Food Process Pres*, 39 (4), 404-412.
17. Ahhmed AM, Muguruma M. 2010. A review of meat protein hydrolysates and hypertension. *Meat Sci*, 86, 110-118.
18. Onuh JO, Girgih AT, Aluko RE, Aliani M. 2014. In vitro antioxidant properties of chicken skin enzymatic protein hydrolysates and membrane fractions. *Food Chem*, 150, 366-373.
19. Khiari Z, Rico D, Martin-Diana AB, Barry-Ryan C. 2014. Structure elucidation of ACE-inhibitory and antithrombotic peptides isolated from mackerel skin gelatine hydrolysates. *J Sci Food Agric*, 94, 1663-1671.
20. Dziuba B, Dziuba M. 2014. Milk proteins-derived bioactive peptides in dairy products: molecular, biological and methodological aspects. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 13 (1), 5-25 [In Poland].
21. Kolomin T, Shadrina M, Slominsky P, Limborska S, Myasoedov N. 2013. A new generation of drugs: Synthetic peptides based on natural regulatory peptides. *Neuroscience and Medicine*, 4, 223-252.
22. Udenigwe CC, Aluko RE. 2012. Food protein-derived bioactive peptides: Production, processing, and potential health benefits. *J Food Sci*, 71 (1), 11-24.
23. Escudero E, Sentandreu MA, Arihara K, Toldra F. 2010. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides generated from in vitro gastrointestinal digestion of pork meat. *J Agric Food Chem*, 58 (5), 2895-2901.
24. Samaranayaka AGP, Li-Chan ECY. 2011. Food-derived peptidic antioxidants: A review of their production, assessment, and potential applications. *J Func Food*, 3 (4), 229-254.
25. Paolella S, Falavigna C, Faccini A, Virgili R, Sforza S, Dall'Asta C, Dossena A, Galaverna G. 2015. Effect of dry-cured ham maturation time on simulated gastrointestinal digestion: Characterization of the released peptide fraction. *Food Res Int*, 67, 136-144.

26. Saiga A, Tanabe S, Nishimura T. 2003. Antioxidant activity of peptides obtained from porcine myofibrillar proteins by protease treatment. *J Agric Food Chem*, 51, 3661-3667.
27. Zambrowicz A, Timmer M, Polanowski A, Lubec G, Trziszka T. 2013. Manufacturing of peptides exhibiting biological activity. *Amino Acids*, 44, 315-320.
28. Hayes M, Tiwari B.K. 2015. Bioactive carbohydrates and peptides in foods: An overview of sources, downstream processing steps and associated bioactivities. *Int J Mol Sci*, 16, 22485-22508.
29. Arihara K, Nakashima Y, Ishikawa S, Itoh, M. 2004. Antihypertensive activities generated from porcine skeletal muscle proteins by lactic acid bacteria. 50th International Congress of Meat Science and Technology, 8-13 August 2004, Helsinki, Finland, 236 p.
30. Sun Y, Pan D, Guo Y, Li J. 2012. Purification of chicken breast protein hydrolysates and analysis of its antioxidant activity. *Food Chem Toxicol*, 50, 3397-3404.
31. Wang L, Huang J, Chen Y, Huang M, Zhou G. 2015. Identification and characterization of antioxidant peptides from enzymatic hydrolysates of duck meat. *J Agric Food Chem*, 63, 3437-3444.
32. Wu H, He H, Chen X, Sun C, Zhang Y, Zhou B. 2008. Purification and identification of novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from shark meat hydrolysate. *Process Biochem*, 43, 457-461.
33. Bougateg A, Nedjar-Arroume N, Manni L, Ravallec R, Barkia A, Guillochon D, Nasri M. 2010. Purification and identification of novel antioxidant peptides from enzymatic hydrolysates of sardinelle (*Sardinella aurita*) by-products proteins. *Food Chem*, 118, 559-565.
34. Ngo D, Vo T, Ngo D, Wijesekara I, Kim S. 2012. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms. *Int J Biol Macromol*, 51, 378-383.
35. Wu J, Cheng J, Shi X. 2013. Preparation of ACE inhibitory peptides from *Mytilus coruscus* hydrolysate using uniform design. *Biomed Res Int*, 6p [In Korea].
36. Balti R, Bougateg A, Sila A, Guillochon D, Dhulster P, Nedjar-Arroume N. 2015. Nine novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from cuttlefish (*Sepia officinalis*) muscle protein hydrolysates and antihypertensive effect of the potent active peptide in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem*, 170, 519-525.
37. Kim S, Wijesekara I. 2010. Development and biological activities of marine-derived bioactive peptides: A review. *J Func Foods*, 2, 1-9.
38. Stuknyte M, Cattaneo S, Masotti F, Noni ID. 2015. Occurrence and fate of ACE-inhibitor peptides in cheeses and in their digestates following in vitro static gastrointestinal digestion. *Food Chem*, 168, 27-33.
39. Zambrowicz A, Timmer M, Polanowski A, Lubec G, Trziszka T. 2013. Manufacturing of peptides exhibiting biological activity. *Amino Acids*, 44, 315-320.
40. Wada Y, Lönnerdal B. 2014. Bioactive peptides derived from human milk proteins-mechanisms of action. *J Nutr Biochem*, 25, 503-514.
41. Wang N, Le G, Shi Y, Zeng Y. 2014. Production of bioactive peptides from soybean meal by solid state fermentation with lactic acid bacteria and protease. *Adv J Food Sci Technol*, 6 (9), 1080-1085 [In England].
42. Huang L, Liu B, Ma H, Zhang X. 2014. Combined effect of ultrasound and enzymatic treatments on production of ACE inhibitory peptides from wheat germ protein. *J Food Process Pres*, 38, 1632-1640.
43. Arihara K, Nakashima Y, Mukai T, Ishikawa S, Itoh M. 2001. Peptide inhibitors for angiotensin I-converting enzyme from enzymatic hydrolysates of porcine skeletal muscle proteins. *Meat Sci*, 57, 319-324.
44. Nakashima Y, Arihara K, Sasaki A, Ishikawa S, Itoh M. 2002. Antihypertensive activities of peptides derived from porcine skeletal muscle myosin in spontaneously hypertensive rats. *J Food Sci*, 67, 434-437.
45. Lee S, Qian Z, Kim S. 2010. A novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from tuna frame protein hydrolysate and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Chem*, 118, 96-102.
46. Fujita H, Yokoyama K, Yoshikawa M. 2000. Classification and antihypertensive activity of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins. *J Food Sci*, 65, 564-569.
47. Xiong YL. 2010. Antioxidant peptides. In: *Bioactive Proteins and Peptides as Functional Foods and Nutraceuticals*, Yoshinori Mine, Eunice Li-Chan, Bo Jiang (ed), Wiley-Blackwell, USA, pp. 29-39.
48. Nimse SB, Pal D. 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*, 5, 27986-28006.
49. Falowo AB, Fayemi PO, Muchenje V. 2014. Natural antioxidants against lipid-protein oxidative deterioration in meat and meat products: A review. *Food Res Int*, 64, 171-181.
50. Şimşek A, Kılıç B. 2012. Et ve ürünlerinde antioksidan kullanımındaki güncel gelişmeler. *Akademik Gıda*, 10 (2), 75-83.
51. Centenaro GS, Salas-Mellado M, Pires C, Batista I, Nunes ML, Prentice C. 2014. Fractionation of protein hydrolysates of fish and chicken using membrane ultrafiltration: Investigation of antioxidant activity. *Appl Biochem Biotechnol*, 172 (6), 2877-2893.

52. Oliveira CF, Coletto D, Correa APF, Daroit DJ, Toniolo R, Cladera-Olivera F, Brandelli A. 2014. Antioxidant activity and inhibition of meat lipid oxidant by soy protein hydrolysates obtained with a microbial protease. *Int Food Res J*, 21 (2), 775-781 [In Malaysia].
53. Choi JH, Kim K, Kim SM. 2015. Biofunctional properties of enzymatic squid meat hydrolysate. *Prev Nutr Food Sci*, 20 (1), 67-72 [In Korea].
54. Jin S, Go G, Jung E, Lim H, Yang H, Park J. 2014. Effect of mechanically deboned chicken meat hydrolysates on the physicochemical properties of imitation fish paste. *Asian Australas J Anim Sci*, 27 (1), 115-122 [In Korea].
55. Sun Q, Shen H, Luo Y. 2011. Antioxidant activity of hydrolysates and peptide fractions derived from porcine hemoglobin. *J Food Sci Technol*, 48 (1), 53-60.
56. Damgaard TD, Otte JAH, Meinert L, Jensen K, Lametsch R. 2014. Antioxidant capacity of hydrolyzed porcine tissues. *Food Sci Nutr*, 2 (3), 282-288.
57. Chou C, Wang S, Lin Y, Chen Y. 2014. Antioxidant activities of chicken liver hydrolysates by pepsin treatment. *Int J food Sci Tech*, 49, 1654-1662.
58. Soladoye OP, Saldo J, Peiro L, Rovira A, Mor-Mur M. 2015. Antioxidant and angiotensin I converting enzyme inhibitory functions from chicken collagen hydrolysates. *J Nutr Food Sci*, 5 (3), 1-9.
59. Bahar AA, Ren D. 2013. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*, 6, 1543-1575 [In Switzerland].
60. Torcato IM, Huang Y, Franquelim HG, Gaspar D, Craik DJ, Castanho MARB, Henriques ST. 2013. Design and characterization of novel antimicrobial peptides, R-BP100 and RW-BP100, with activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria. *BBA-Biomembranes*, 1828, 944-955.
61. Pushpanathan M, Gunasekaran P, Rajendhran J. 2013. Antimicrobial peptides: Versatile biological properties. *Int J Peptides*, 15p [In Egypt].
62. Daoud R, Dubois V, Bors-Dodita L, Nedjar-Arroume N, Krier F, Chihib N, Mary P, Kouach M, Briand G, Guillochon D. 2005. New antibacterial peptide derived from bovine hemoglobin. *Peptides*, 26, 713-719.
63. Nedjar-Arroume N, Dubois-Delval V, Miloudi K, Daoud R, Krier F, Kouach M, Briand G, Guillochon D. 2006. Isolation and characterization of four antibacterial peptides from bovine hemoglobin. *Peptides*, 27, 2082-2089.
64. 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.
65. Jang A, Jo C, Kang KS, Lee M. 2008. Antimicrobial and human cancer cell cytotoxic effect of synthetic angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides. *Food Chem*, 107, 327-336.
66. Hu J, Chen C, Zhang S, Zhao X, Xu H, Zhao X, Lu J.R. 2011. Designed antimicrobial and antitumor peptides with high selectivity. *Biomacromolecules*, 12 (11), 3839-3843 [In USA].
67. Gomez-Guillen MC, Lopez-Caballero ME, Aleman A, Lopez LA, Gimenez B, Montero P. 2010. Antioxidant and antimicrobial peptide fractions from squid and tuna skin gelatin. *Transworld Res Net*, 89-115 [In India].
68. Tyagi A, Tuknait A, Anand P, Gupta S, Sharma M, Mathur D, Joshi A, Singh S, Gautam A, Raghava GPS. 2015. CancerPPD: a database of anticancer peptides and proteins. *Nucleic Acids Res*, 43, 837-843 [In England].
69. Su L, Xin H, Liu Y, Zhang J, Xin H, Su X. 2014. Anticancer bioactive peptide (ACBP) inhibits gastric cancer cells by upregulating growth arrest and DNA damage-inducible gene 45A (GADD45A). *Tumor Biol*, 35, 10051-10056.
70. Chang W, Pan C, Rajanbabu V, Cheng C, Chen J. 2011. Tilapia (*Oreochromis mossambicus*) antimicrobial peptide, hepcidin 1-5, shows antitumor activity in cancer cells. *Peptides*, 32, 342-352.
71. 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), 13p.
72. Froehlich JC. 1997. Opioid peptides. *Alcohol Health Res World*, 21 (2), 132-136.
73. Gomes I, Dale CS, Casten K, Geigler MA, Gozzo FC, Ferro ES, Heimann AS, Devi LA. 2010. Hemoglobin-derived peptides as novel type of bioactive signaling molecules. *The AAPS J*, 12 (4), 658-669.
74. Ianzer D, Konno K, Xavier CH, Stöcklin R, Santos RA, Camargo AC, Pimenta DC. 2006. Hemorphin and hemorphin-like peptides isolated from dog pancreas and sheep brain are able to potentiate bradykinin activity in vivo. *Peptides*, 27 (11), 2957-2966.
75. Shimizu M, Sawashita N, Morimatsu F, Ichikawa J, Taguchi Y, Ijiri Y, Yamamoto J. 2009. Antithrombotic papain-hydrolyzed peptides isolated from pork meat. *Thromb Res*, 123 (5), 753-757.
76. Udenigwe CC, Ashton H. 2013. Meat proteome as source of functional biopeptides. *Food Res Int*, 54, 1021-1032.