



**GIDA PROTEİNLERİNDEN ELDE EDİLEN BİYOAKTİF PEPTİDLER:
FONKSİYONLARI VE SAĞLIK ÜZERİNDE OYNADIĞI ROLLERE GÖRE
SINIFLANDIRILMASI**

Hale İnci Öztürk^{1*}, Nihat Akın²

¹Konya Gıda ve Tarım Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye

Geliş / Received: 19.08.2020; Kabul / Accepted: 19.12.2020; Online baskı / Published online: 25.12.2020

Öztürk, H.İ., Akın, N. (2021). Gıda proteinlerinden elde edilen biyoaktif peptidler: Fonksiyonları ve sağlık üzerinde oynadığı rollere göre sınıflandırılması. *GIDA* (2021) 46(1) 42-52 doi: 10.15237/gida.GD20095.

Öztürk, H.İ., Akın, N. (2021). *Food proteins-derived bioactive peptides: Functions and classification according to their roles on health. GIDA* (2021) 46(1) 42-52 doi: 10.15237/gida. GD20095.

ÖZ

Gıda proteinleri; besinsel, biyolojik ve fonksiyonel aktivitelerin önemli bir bölümünde rol almaktadır. Amino asit dizilerine bağlı olarak, gıda proteini kaynaklı peptidler kardiyovasküler, endokrin, bağışıklık ve sinir sistemleri üzerindeki etkileri gibi çok sayıda fonksiyonel aktivite göstermektedirler. Bu peptidler; kan basıncını düşürücü (ACE inhibitörü) etkileri, antimikrobiyel özellikleri, kolesterolü düşürme yeteneği, mineral bağlama yeteneği, antitrombotik ve antioksidan aktiviteleri, immünomodülatör etkileri ve opioid aktiviteleri dahil olmak üzere sağlık üzerinde çeşitli etkilere sahiptirler. Bu fonksiyonel peptidler, öncül protein molekülü içerisinde inaktif formda ya da gizlenmiş olarak bulunmaktadır ve *in vivo* gastrointestinal sindirim, proteolitik starter kültürler ile gıda fermentasyonu veya proteolitik enzimler ile gerçekleştirilen hidroliz sırasında aktifleşmektedirler. Bu derlemede, gıda kaynaklı biyoaktif peptidlerin fonksiyonel özellikleri üzerinde durulmakta olup terapötik bileşenler ve fonksiyonel gıda bileşenleri olarak kullanımları değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Gıda proteinleri, biyoaktif peptidler, proteolitik enzimler, hidroliz, sağlık etkileri

**FOOD PROTEINS-DERIVED BIOACTIVE PEPTIDES: FUNCTIONS AND
CLASSIFICATION ACCORDING TO THEIR ROLES ON HEALTH**

ABSTRACT

Food proteins play a role in an important part of nutritional, biological, and functional activities. Depending on their amino acid sequences, food protein-derived peptides exhibit several functional activities such as effects on the cardiovascular, endocrine, immune, and nervous systems. These peptides have different health effects, including blood pressure-lowering (ACE inhibitory) effects, antimicrobial properties, cholesterol-lowering ability, mineral binding ability, antithrombotic and antioxidant activities, immunomodulatory effects, and opioid activities. These functional peptides are inactive or hidden within the sequence of the parent protein molecule and are activated during *in vivo*

*Yazışmalardan sorumlu yazar /Corresponding author:

✉:inci.ozturk@gidatarim.edu.tr,

☎: (+90) 332 223 5350

☎: (+90) 332 223 5490

Hale İnci Öztürk; ORCID No: 0000-0001-8334-0403

Nihat Akın; ORCID No: 0000-0002-0966-1126

gastrointestinal digestion, fermentation of food with proteolytic starter cultures, or hydrolysis via proteolytic enzymes. In this review, the functional properties of food-derived bioactive peptides are dwelled on and their usage as therapeutic ingredients and functional food ingredients are evaluated.

Keywords: Food proteins, bioactive peptides, proteolytic enzymes, hydrolysis, health effects

GİRİŞ

Proteinlerin ve peptidlerin yapısının kimyasal olarak keşfi, hem peptidlerin hem de proteinlerin oluşumunda rol alan proteolitik enzimlerin ve bu enzimlerin katalitik mekanizması üzerinde çalışılmasıyla gerçekleşmiştir (Camargo vd., 2012). Yapısal proteinler içinde inaktif formda bulunan ancak enzimatik aktivite sonucu açığa çıktığında spesifik özellikleriyle önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip amino asit zincirleri “fonksiyonel peptidler” olarak tanımlanan biyoaktif peptidler olarak bilinmektedir (Hartmann ve Meisel, 2007). Protein dizilerinde inaktif formda bulunan biyoaktif peptidler çeşitli reaksiyonlar ile meydana gelmektedir. Genellikle, bu reaksiyonlar (a) gıda proteinlerinin intestinal sindirim enzimleri ile enzimatik hidrolizi, (b) gıdaların işlenmesi sırasında kullanılan ısı, alkali veya asit uygulamaları sonucunda proteinlerin parçalanması ve (c) mikrobiyel veya bitkisel kaynaklı proteolitik enzimlerin aktivitesi sonucunda meydana gelen proteoliz ile biyoaktif peptidlerin oluşumunu içermektedir (Kınık ve Gürsoy, 2002; Korhonen ve Pihlanto, 2003). Biyolojik aktiviteleri, amino asit kompozisyonlarına ve dizilerine bağlıdır. Biyoaktif peptidler genellikle 2-20 amino asit R gruplarını içeren kısa zincirli bir yapıya sahip peptidlerden oluşmaktadır (Hartmann ve Meisel, 2007). Biyoaktif peptidlerin kaynağı olan proteinler, bitkisel ve hayvansal orijinli doğal bileşenler veya genetik olarak modifiye edilmiş kaynaklardan elde edilen bileşenler olabilir. Özellikle biyoaktif peptidlere süt ve yumurta zengin kaynak oluştursa da bu peptidler ayrıca çoğu bitkiler ve çeşitli et türlerinde bulunmaktadır. Ayrıca fermente ürünler de içerdikleri mikrobiyotanın enzimatik aktivitelerine bağlı olarak biyoaktif peptidlerin kaynağı olarak büyük bir ilgi çekmektedir (Korhonen ve Pihlanto, 2006).

Biyoaktif peptidlerin fonksiyonel özelliklerini inceleyen çalışmaların devam etmesiyle çok çeşitli fonksiyonel özelliğe sahip peptidler

tanımlanmıştır ve halen tanımlanmaya devam etmektedir. Bu peptidler için gıdalar, özellikle fermente edilerek üretilenler, mükemmel bir kaynak sunmaktadır. Bu derlemede, gıda kaynaklı biyoaktif peptidlerin fonksiyonel özelliklerine dayanarak sağlık üzerindeki etkilerinin sınıflandırılması amaçlanmıştır ve ayrıca, biyoaktif peptidlerin bu fonksiyonel özellikleri göstermelerine neden olan mekanizmaları açıklanmıştır.

BİYOAKTİF PEPTİDLERİN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Çeşitli kaynaklardan uygun yöntemler kullanılarak izole edilen biyoaktif peptidler, insan sağlığı üzerinde oynadığı rollerle son zamanlarda oldukça popüler olmuştur. Biyoaktif peptidler gerçekleştirdiği fonksiyona göre çeşitlilik göstermektedir. Amino asit dizilişi, peptidlerin N-terminal pozisyonları ve amino asit kompozisyonu bu çeşitliliği etkileyen en önemli faktörler olarak göz önünde bulundurulmaktadır.

Opiooid peptidler ve etki mekanizması

Opiooid reseptörler (μ , δ ve κ); sindirim sisteminde, bağışıklık sisteminde, endokrin sistemde ve ayrıca intestinal sistemde bulunmaktadır. Bu reseptörler; süt türevli opiooid peptidler gibi opiooid antagonistler, ekzojen opiooidler ve endojen ligandlar ile interaksiyona girebilmektedir (Vinderola vd., 2008). Gıda kaynaklı opiooid biyoaktif peptidler 1970'li yılların sonlarına doğru bulunmuştur. Bu peptidler μ , δ veya κ -tipi opiooid reseptörlerle etkileşen endojen ligandlarla olan yapısal benzerliklerinden dolayı 'eksorfinler' olarak isimlendirilmişlerdir (Hartmann ve Meisel, 2007). Opiooid peptidler, intestinal epitel ve diğer hücreler üzerindeki opiooid reseptörlere bağlanabilen, kazomorfinler ve eksorfinler gibi kısa (5-10 amino asit içeren) amino asit dizisine sahip peptidlerden oluşmaktadır. Bu peptidler, β -kazein (60-70 fraksiyonu: β -kazomorfin), α_{s1} -kazein (90-96 fraksiyonu: α -kazomorfin), β -laktoglobulin (102-105 fraksiyonu: β -laktorfin) ve α -laktalbumin (50-

53 fraksiyonu: α - laktorfin) proteinlerinden meydana gelmektedir ve bunlar içerisinde de en güçlü opioid aktivite gösteren biyoaktif peptidin β -kazomorfin olduğu rapor edilmiştir (Damar ve Karadeniz, 2012).

β -kazomorfinler olarak isimlendirilen en önemli opioid peptidler, sığira özgü β -kazein 60-70 sekansından (YPFPGPIPASL) oluşmaktadır ve μ tipi ligandlar olarak karakterize edilmişlerdir (De Noni vd., 2009). Bu opioid peptidler morfin benzeri bir aktivite göstermektedir. Opioid peptidler aktivitelelerini hedef hücrelerin spesifik reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Bu reseptörler spesifik fizyolojik fonksiyonlardan sorumludur. Örneğin μ -reseptörü heyecanlı davranışların ve intestinal hareketliliğin baskılanmasından, σ -reseptörü heyecanlı davranışların baskılanmasından ve κ -reseptörü yatıştırıcı etki ve gıda emiliminden sorumlu olarak etki göstermektedir (Dean vd., 2009). N-terminal ucunda tirozin amino asidinin ve 3. veya 4. pozisyonda diğer bir aromatik amino asidin bulunması, opioid reseptörlerin bağlanma bölgeleri için uygun yapısal özellikleri oluşturmaktadır (Kınık ve Gürsoy, 2002). Dolayısıyla, opioid peptidler; opioid reseptörlere bağlanma alanı ile interaksiyonunu kolaylaştıran bu yapısal özellikler ile karakterize edilmektedir (Vinderola vd., 2008).

Antioksidan peptidler ve etki mekanizması

İnsan fizyolojisi açısından ele alındığında, oksidasyon tepkimelerinin, pek çok kronik ve dejeneratif hastalığın gelişmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok kronik ve dejeneratif hastalığın meydana gelmesine ve ilerlemesine neden olmaktadır (Akıllıoğlu ve Yalçın, 2010). Birçok gıda proteininin (süt proteinleri, soya proteini, yumurta proteini, mısır proteini vb.) antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Elias vd., 2008). Antioksidan peptid kaynağı olarak üzerinde çalışılan gıdaların başında süt proteinleri, özellikle α -kazein, yer almaktadır. Yumurta, deniz ürünleri, soya, nohut, patates, et ürünleri, ayçiçeği, kanola ve yer fıstığı da antioksidan peptidlerin kaynağı

olarak belirtilmektedir (Akıllıoğlu ve Yalçın, 2010).

Proteinlerin antioksidan aktivitesi yapılarındaki amino asitlerden ve proteolitik enzimlerin aktivitesi sonucu meydana gelen biyoaktif peptidlerden kaynaklanmaktadır (Elias vd., 2008; Sbroggio vd., 2016). Histidin, sistein, lizin, arginin, triptofan, lösin ve valin gibi bazı amino asitlerin antioksidan özellikleri olduğu bildirilmiştir (Xie vd., 2008; Damar ve Karadeniz, 2012). Ancak, proteinlerin yapısında bu amino asitlerin bulunmasının antioksidan aktiviteyi belirleyen tek faktör olmadığı; sekans içindeki doğru sıralanmanın da antioksidan aktivite açısından önemli ve etkili olduğu ilgili araştırmacılar tarafından belirtilmektedir. N-terminal bölgesinde valin (V) ve lösin (L) gibi hidrofobik amino asitler bulunduran ve prolin (P), histidin (H), fenilalanin (F) ve tirozin (Y) amino asitlerini içeren peptidlerin antioksidan özellik gösterdiği bildirilmiştir (Farvin vd., 2010). Ayrıca, N-terminalinde histidin amino asidi olan peptidlerin daha fazla metal şelatlama yeteneğine sahip olduğu bildirilirken, bu bölgede prolin amino asidi bulunduran peptidlerin ise linoleik asidin oksidasyonunu engellemede daha etkili olduğu bildirilmiştir (Arcan ve Yemenicioğlu, 2007).

Protein ve peptidlerin antioksidan aktiviteleri ile hidrofobiklikleri arasında yakın bir korelasyon olduğu da bildirilmiştir (Karami ve Akbari-Adergani, 2019). Süt proteinlerinden elde edilen peptidlerin esansiyel yağ asitlerinin enzimatik ve enzimatik olmayan peroksidasyonunu önlediği ve bu peptidlerin çoğunun α -kazein sekansında kodlandığı ortaya konulmuştur (Suetsuna vd., 2000). His-His dipeptidinin N-terminal pozisyonuna lösin ya da prolin ilavesinin antioksidan aktiviteyi arttırabileceği ve ayrıca BHT ya da BHA gibi antioksidanlarla sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir (Kitts ve Weiler, 2003).

Antihipertansif peptidler ve etki mekanizması

Hipertansiyon dünya çapında önemli bir sağlık problemidir (Mills vd., 2020). Kan basıncı, çok sayıda farklı biyokimyasal metabolik yollar tarafından kontrol edilmektedir. Herhangi bir

zamanda hakim olan yola bağlı olarak kan basıncı artabilir ya da azabilir (Hong vd., 2008). Genel olarak kan basıncı kontrolü, renin-anjiyotensin sistemi ile ilişkilendirilmiştir (Aftab vd., 2016). Bu sistem damar basıncını düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır. Renin, anjiyotensinojeni (karaciğer tarafından üretilen globulin=kan proteini) karaciğerde bir dekapeptid olan anjiyotensin I'e dönüştürmekte ve anjiyotensin I de proteolitik parçalanma geçirerek biyolojik olarak aktif bir oktapeptid olan anjiyotensin II'yi meydana getirmektedir (Verdecchia vd., 2008). Bu ikinci aşama anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından gerçekleştirilmektedir.

ACE; tansiyon, kan hacmi ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan, akciğer kan damarları ve mukoza duvarında bulunan renin-anjiyotensin sisteminin önemli bir bileşenidir (Vinderola vd., 2008). ACE, aktivasyonu için çinko ve klorür gerektiren çinko proteaz sınıfına aittir (Hong vd., 2008). Daha önce de bahsedildiği gibi ACE, biyolojik olarak inaktif anjiyotensin I peptidini potansiyel vazokonstriktör (damar daraltıcı) ve kardiyovasküler trofik (besleyici) faktör olan anjiyotensin II'ye dönüştürmektedir. Anjiyotensin II damar daraltıcı yani damar genişlemesini engelleyen bir inhibitördür. Bu peptid, sodyum gibi iyonların tutulmasını arttıran ve sıvı atılımını azaltan aldosteronun üretimini artırarak hipertansiyona neden olmaktadır (Vinderola vd., 2008).

ACE inhibitörü aktivitesine sahip çeşitli peptidler laboratuvar koşullarında α_1 - ve β -kazeinden; peynir altı suyu, soya, balık ve mısır proteinlerinden ve ayrıca gluten ve hordein içeren farklı kaynaklardan izole edilmiştir, ancak, süt proteinleri antihipertansif peptidlerin başlıca kaynağını oluşturmaktadır (Hong vd., 2008). Çoğu fermente edilmiş süt ürünlerinin üretiminde kullanılan çeşitli mikrobiyel suşlara ait proteinazlar, süt proteinlerinden ACE inhibitörü peptidlerin meydana gelmesini sağlamaktadır (Nielsen vd., 2009). Çok sayıda çalışma, ACE inhibitörü peptidlerin peynir yapımı boyunca meydana gelebileceğini göstermiştir (Sieber vd., 2010; Hernández Galán vd., 2016; Munir vd., 2020). Ayrıca, bu çalışmalarda ACE inhibitörü

peptidlerinin meydana gelmesinin peynir olgunlaşması boyunca arttığı öne sürülmüştür.

Genel olarak, ACE inhibitörü biyoaktif peptidler, C-terminal bölgesinde bulunan son üç amino asidinde hidrofobik amino asit bulunmasıyla karakterize edilmektedir (Meisel, 1998). Optimum aktiviteyi göstermeleri için C-terminal pozisyonunda esas olarak hidrofobik grupları içermesi gerekmektedir. Bu peptidlerin diğer genel yapısal özelliği C-terminal pozisyonunda aromatik amino asitlerin bulunmasıdır (Zhu vd., 2020). Aromatik triptofan, tirozin, fenilalanin ve ayrıca prolin amino asitleri ACE'nin aktif alanlarına bağlanmak için daha fazla birleşme eğilimi göstermektedir. C-terminal ucunda hidrofobik prolin amino asidi bulunan peptidlerin daha yüksek ACE inhibitörü aktivitesi gösterdiği ve fenilalanin bulunanların ise daha düşük oranda ACE inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Gómez-Ruiz vd., 2006).

Anti-obezite etkisi gösteren peptidler ve etki mekanizması

Son yıllarda obezite rahatsızlığı önemli ölçüde artmıştır (Zhao vd., 2019). Obezitenin metabolik rahatsızlıkların gelişmesinde önemli bir problem olduğu düşünülmektedir. Adiposit (yağ dokusu hücresi) birikimine neden olan, enerji alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak obezite rahatsızlığı meydana gelmektedir (Longo vd., 2019). Soya protein hidrolizatlarının adipoz dokularında yağ asidi sentezini ve trigliserid içeriğini düşürdüğü bildirilmiştir (Nagasawa vd., 2003). Bu araştırmacılar soya proteini hidrolizatlarının adipoz dokularında gen ekspresyonunu kontrol ettiğini ve etkin bir şekilde yağ dokusunun gelişimini ve şekillenmesini düzenlendiğini öne sürmüşlerdir. Soya fasulyesi kaynaklı proteinlerin sığır sütü proteinlerine kıyasla kilo kaybını daha etkili bir şekilde artırdığı gözlemlenmiştir (Velasquez ve Bhatena, 2007). Kilo kaybında proteinlerin etkisi gastrointestinal sindirim sırasında proteinlerden meydana gelen peptidlerin bağırsakta tokluk sinyalleri başlatması ve dolayısıyla gıda alımını baskılaması ile açıklanabilir. Protein açısından zengin bir diyetin vücut sağlığı üzerindeki mekanizmalarını açıklamaya yönelik çalışmalar yürütülmüştür

(Erdmann vd., 2008; Iwaniak vd., 2018). Bu çalışmalar, diyet proteininin kolesistokinin salınımı üzerindeki etkisi, iştahı bastırmak için GLP-1 reseptörünün aktivasyonu veya adipoz genlerini etkileyen metabolik ve vasküler fonksiyonların modülasyonu üzerine odaklanmıştır.

Hipokolesterolemik peptidler ve etki mekanizması

Hipokolesterolemik etkiler, kazeinler ve peynir altı suyu türevli peptidlerle beraber soya proteinlerinden elde edilen peptidlerde tanımlanmıştır (Mahdi vd., 2017; Aiello vd., 2018; Dullius vd., 2018). Keçi sütü türevli bir biyoaktif peptidin kolesterol biyosentezinde görev alan HMGR (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir (Fatchiyah ve Natasia, 2018). Soya fasulyesi proteininden elde edilen hidrolizatların hücre içi kolesterol biyosentezinde görev alan enzimin hızını kontrol ettiği rapor edilmiştir (Lammi vd., 2019). Ayrıca, soya peptidlerinin kolesterolün üretildiği organı (karaciğer) hedeflemesi ve orada kolesterol üretimini azaltması veya engellemesi ile hipokolesterolemik etki gösterdiği yönünde hipotez öne sürülmüştür (Ashaolu, 2020).

Antikarsinojenik peptidler ve etki mekanizması

Biyoaktif peptidlerin antikarsinojenik etkileri üzerinde gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında özellikle fermente edilmiş süt ürünlerinin daha yüksek oranda antikarsinojenik etkiye sahip olduğu görülmektedir (Vinderola vd., 2008). Bu peptidlerin; apoptotik, fonksiyon bloke edici ve immünomodülatör aktiviteler dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla tümör ilerlemesini azaltma yeteneklerini gösterdiği bildirilmiştir (Hernández-Ledesma ve Hsieh, 2017). Fermente edilmiş ürünlerde, antitümör etkisi gösteren ve bağışıklık sistemini güçlendirmeye katkıda bulunan peptidler fermentasyon ile meydana gelebilmektedir. *Lactobacillus* türlerinin enzimatik aktivitesi ile inek sütü β -kazeininden meydana gelen NLHLPLPL peptidinin kolon kanserini önlediği bildirilmiştir (Juillerat-Jeanneret vd., 2011).

Serum proteini olan laktoferrinin antikarsinojenik özelliği üzerinde durularak çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Mohammed vd., 2019). Laktoferrinin kolon, meme ve prostat gibi bazı kanser türlerine karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Pereira vd., 2016; Li vd., 2017; Guedes vd., 2018). Laktoferrin çeşitli mekanizmalarla antikarsinojenik etki göstermektedir (Yildirim vd., 2011). Bunlara örnek olarak antimikrobiyel özelliği nedeniyle patojen mikroorganizmaların gelişmesini ve dolayısıyla kanserojenik madde üretmelerini engellemesi, bağışıklık sistemini uyarması, hücrelerin hızlı bir şekilde çoğalmasını ve farklılaşmasını engellemesi, IL-18 gibi antikanserojenik sitokinlerin miktarını arttırması ve doğal öldürücü hücreleri ve T-lenfositleri aktive etmesi sayılabilir (Drago-Serrano vd., 2018).

Antimikrobiyel peptidler ve etki mekanizması

Antimikrobiyel peptidler özellikle süt proteinlerinden elde edilen hidrolizatlarla beraber çoğu protein hidrolizatında belirlenmiştir (Hartmann ve Meisel, 2007). Üzerinde en çok çalışılmış olan antimikrobiyel peptidler, sığıra özgü laktoferrinlerden meydana gelen laktoferrisinlerdir (Dimitrova vd., 2019). Ayrıca α_{s1} -, α_{s2} - ve β -kazeinlerden de antibakteriyel peptidler tanımlanmıştır (Rizzello vd., 2005; Rana vd., 2018). Antimikrobiyel peptidler değişen spektrumda çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, mayalara ve filamentli mantarlara karşı etki göstermektedirler. Örneğin; α_{s2} -kazein türevli AIPYVRYL peptidinin Gram-pozitif bakterilere, özellikle *Staphylococcus* cinsine karşı yüksek düzeyde antibakteriyel aktivite sergilediği bildirilirken, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Serratia marcescens* gibi Gram-negatif bakterilerin bu peptide karşı dirençli olduğu rapor edilmiştir (Sanchez vd., 2013). β -kazeinin parçalanma ürünleri olan antibakteriyel kazesidin 15 ve kazesidin 17 peptidleri tanımlanmıştır (Birkemo vd., 2009). İlgili araştırmacılar β -kazeinin C-terminal bölgesinde bulunan bu peptidlerin *E. coli* DPC6053 suşuna karşı antimikrobiyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, peynirlerde α_{s1} -kazeinin hidrolizi sonucunda israsidin ve israsidin türevli peptidlerin meydana geldiği bildirilmiştir (Pisanu vd., 2015). İsrasidin α_{s1} -

kazeinin N terminal bölgesinde bulunan ve stafilkoklar ve *E. coli* suşlarına karşı aktivite gösteren 23 amino asit uzunluğuna sahip antimikrobiyel bir peptiddir. Katyonik antimikrobiyel peptidler Gram-negatif bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakaritler ve Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarındaki teikoik asit gibi hücre duvarının negatif yüklü bileşenleri ile interaksiyona girerek bakterinin hücre duvarına zarar vermekte ve hücrenin ölümüne neden olmaktadır (Mohanty vd., 2016).

Antitrombotik peptidler ve etki mekanizması

Trombosit yüzeylerindeki reseptörlere fibrinojen bağlanmasını ve kan trombosit agregasyonunu engelleyen peptidlerin κ -kazeinin proteolitik enzimlerle parçalanması sonucunda meydana geldiği bildirilmiştir (Skrzypczak vd., 2017). Fibrinojen, trombositlerin yüzeyinde bulunan glikoprotein reseptörlerine bağlanarak kanın pıhtılaşmasında önemli rol oynamaktadır ve fibrinojenin bu etkiyi gösteren kısmı gama zinciri olarak tanımlanmaktadır (Weisel ve Litvinov, 2017). Fibrinojenin gama zinciri ile inek sütü κ -kazeininin peptid zinciri arasında yapısal olarak benzerlikler bulunmaktadır (Rutherford ve Gill, 2000). Bu durumun sonucu olarak, fibrinojenin gama peptidinin birleşmesi gereken trombosit reseptörleri ile κ -kazeine ait peptid zinciri ile birleşmekte ve böylece trombosit agregasyonu engellenmektedir. κ -kazeinin tripsin enzimi ile hidrolize edilmesi sonucu elde edilen kazopiastrinin (106-110 fragmenti) fibrinojenin bağlanmasını engelleyerek antitrombotik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Masood ve Khosravi-Darani, 2015). Ayrıca, κ -kazein türevli peptidlere ek olarak gıda kaynaklı çok çeşitli antitrombotik peptidlerin bulunduğu bildirilmiştir (Cheng vd., 2019).

Mineral bağlayıcı peptidler ve etki mekanizması

In vitro ve *in vivo* koşullarda gerçekleştirilen hidrolizler ile meydana gelen peptidlerin, spesifik ve spesifik olmayan bağlanma bölgeleri ile mineral tutucuları olarak etki gösterdiği bildirilmiştir (Vegarud vd., 2000). Kalsiyumun temel mineral bağlayıcıları veya şelatlayıcıları olan kazeinler α_{s1} -, α_{s2} -, β - ve κ -kazeinlerden oluşmaktadır (Glağ ve

Boratyński, 2017). Ayrıca peynir altı suyunun ve laktoferrinin kalsiyum, magnezyum, çinko, demir, sodyum ve potasyum gibi spesifik mineralleri bağladığı bildirilmiştir (Vegarud vd., 2000). İz elementlerin bağlanması hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Süt proteinlerinden elde edilen birtakım peptidin mineral bağlayıcı özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Sultan vd., 2018).

İmmünomodülatör peptidler ve etki mekanizması

İmmünomodülatör (bağışıklık sistemini düzenleyici) peptidlerin; lenfosit proliferasyonu (çoğalması), doğal öldürücü (Naturel Killer: NK) hücre aktivitesi, antikor sentezi ve sitokin düzenlenmesi olarak belirlenen bağışıklık hücresi fonksiyonlarını geliştirdiği ileri sürülmüştür (Santiago-López vd., 2016). Ayrıca bu peptidlerin atopik bireylerde (taşıdığı genetik özellikler nedeniyle alerji gelişimine eğilimli olan bireyler) alerjik reaksiyonları azalttığı ve gastrointestinal sistemde mukozal bağışıklığı güçlendirdiği bildirilmiştir (Lozano-Ojalvo ve López-Fandiño, 2018). Kitts ve Weiler (2003) pirinç ve soya fasulyesi proteinlerinin tripsin enzimi ile hidrolizi sonucu meydana gelen peptidlerin spesifik olmayan bağışıklık savunma sistemini tetikleyen süperoksit anyonlarını uyararak etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, Kruzel (2011) β -kazein türevli EPVLPVVRGPFPI peptidinin immünolojik hastalıkların, özellikle astımın önlenmesinde veya tedavisinde faydalı olduğunu bildirmiştir.

Antidiyabetik peptidler ve etki mekanizması

Gıda kaynaklı peptidlerin kan glukoz seviyesini düşürme yeteneği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Mudgil vd., 2018; Kehinde ve Sharma, 2020; Rivero-Pino vd., 2020). Bu antidiyabetik peptidlerin özellikle dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü özellik göstererek diyabetin önlenmesinde rol aldığı belirlenmiştir. Genellikle, tip II diyabeti tedavisinde klinik olarak DPP-4 inhibitörleri kullanılmaktadır (Gallwitz, 2019). Bu inhibitörler insülin sekresyonunu stimüle etmektedirler. α_{s1} -, β - ve κ -kazein türevli DPP-4 inhibitörü özellik gösteren peptidler tanımlanmıştır (Nongonierma ve FitzGerald, 2016; Nongonierma vd., 2017a; Nongonierma

vd., 2017b). Peptidlerin yapısında bulunan lösin, izolösin ve valin gibi dallanmış zincirli amino asitlerin insülin salgılanmasını teşvik ettiği ve bu nedenle de serumda insülin konsantrasyonunu ve insülin direncini arttırdığı bildirilmiştir (Dullius vd., 2020).

Yaşlanmayı önleyici peptidler ve etki mekanizması

Çoğu protein hidrolizatı; cilt sıkılığını, cilt tonunu ve cilt elastikiyetini düzenlemesi, ayrıca cilt yaşlanmasını engellemesi gibi özelliklere sahip olmalarından dolayı yıllardır kozmetik formülasyonlarında kullanılmıştır (Aguilar-Toalá vd., 2019). *İn vitro* olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, spesifik bir biyoaktif soya peptidinin yaşlanmaya karşı etki gösterdiği ortaya konulmuştur (Schagen, 2017). Bu biyoaktif peptid, bir ay uygulanmasından sonra glikozaminoglikan ve kollajen sentezinde önemli bir artış meydana getirmiştir. Ayrıca, Gorouhi ve Maibach (2009) α_{s1} -kazein türevli FVAPFP peptidinin kollajen sentezini artırdığını bildirmişlerdir. Bu peptidin dört hafta uygulanması ile cilt elastikiyetinin geliştirilerek deformasyonun onarılmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Sağlık üzerindeki etkileri nedeniyle biyoaktif peptidler, bilimsel ve teknolojik ilgiyi harekete geçirirken tüketici ilgisini de arttırmıştır. Hastalıkların kontrolünde veya önlenmesinde potansiyel uygulama amacıyla yeni peptid dizilerini ortaya koymak için çalışmalar devam etmektedir. Böyle çalışmaların bulguları hem ilaç şirketleri hem de tüketiciler için çok büyük teknolojik öneme sahip olacaktır. Fizyolojik ve biyolojik aktiviteye sahip biyoaktif peptidlerin fonksiyonel özelliklerinin bilimsel olarak ortaya konmaya başlanması ile biyoaktif peptidlerin gelecekte hem yeni üretilen hem de tüketimi devam eden gıdaların vazgeçilmez bileşenleri olacakları düşünülmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalar, biyoaktif peptidlerin belirli biyolojik fonksiyonlara sahip olmalarından dolayı vücut sisteminde terapötik olarak rol alabileceğini ortaya koymuştur. Peptid terapötikleri; transgenik veya rekombinant teknolojiler ya da sentetik metotlar

kullanılarak üretilmektedir. Fakat bu metotlar oldukça pahalıdır ve bu yüzden geniş ölçekte uygulama alanı bulamamıştır. Gıda proteinlerinden biyoaktif peptid üretimi yaklaşımı bu noktada büyük bir ilgi çekmektedir. Gıda kaynaklı biyoaktif peptidler sayesinde hem daha güvenli hem de daha ucuz tedavi yöntemleri sağlanacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarların, başka kişiler veya kurumlar ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKILARI

HİÖ ve NA bu derlemeyi birlikte planlamış, yazmış ve son halini onaylamışlardır.

KAYNAKLAR

Aftab, R.A., Khan, A.H., Adnan, A.S., Jannah, N. (2016). A systematic review on randomized control trials on rennin angiotensin aldosterone system inhibitors role in managing hypertension among hemodialysis patients. *Ren Fail*, 38(3): 474-480.

Aguilar-Toalá, J., Hernández-Mendoza, A., González-Córdova, A., Vallejo-Cordoba, B., Liceaga, A. (2019). Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products. *Peptides*, 122: 1-13.

Aiello, G., Ferruzza, S., Ranaldi, G., Sambuy, Y., Arnoldi, A., Vistoli, G., Lammi, C. (2018). Behavior of three hypocholesterolemic peptides from soy protein in an intestinal model based on differentiated Caco-2 cell. *J Funct Foods*, 45: 363-370.

Akilloğlu, H.G., Yalçın, E. (2010). Tahıl protein hidrolizatlarının antioksidan aktiviteleri. *Gıda*, 35(3): 227-233.

Arcan, I., Yemenicioğlu, A. (2007). Antioxidant activity of protein extracts from heat-treated or thermally processed chickpeas and white beans. *Food Chem*, 103(2): 301-312.

Ashaolu, T.J. (2020). Health applications of soy protein hydrolysates. *Int J Pept Res Ther*, 26: 2333-2343.

- Birkemo, G., O'Sullivan, O., Ross, R., Hill, C. (2009). Antimicrobial activity of two peptides caseicin 15 and 17, found naturally in bovine colostrum. *J Appl Microbiol*, 106(1): 233-240.
- Camargo, A.C., Fernandes, B.L., Cruz, L., Ferro, E.S. (2012). Bioactive peptides produced by limited proteolysis. In: *Colloquium Series on Neuropeptides*, Volume 1, Morgan & Claypool Life Sciences, pp. 1-92.
- Cheng, S., Tu, M., Liu, H., Zhao, G., Du, M. (2019). Food-derived antithrombotic peptides: preparation, identification, and interactions with thrombin. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 59(sup1): S81-S95.
- Damar, İ., Karadeniz, F. (2012). Biyoaktif peptitlerin ve proteinlerin antioksidan aktiviteleri ve fonksiyonel gıdalarda kullanılabilirliği. *Dünya Gıda*, 6: 70-75.
- De Noni, I., FitzGerald, R.J., Korhonen, H.J., Le Roux, Y., Livesey, C.T., Thorsdotir, I., Tomé, D., Witkamp, R. (2009). Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides, *EFSA Sci Rep*, 231: 1-107.
- Dean, R., Bilsky, E.J., Negus, S.S. (ed.) (2009). Opiate receptors and antagonists: from bench to clinic. Springer Science & Business Media, New York, USA, 757 p.
- Dimitrova, D., Hristova, A., Lambev, M., Mihaylova, S., Paipanova, T., Valcheva-Kuzmanova, S. (2019). Review on the pharmacological activities of lactoferricin and lactoferricin analogues. *Scr Sci Med*, 51(2): 15-22.
- Drago-Serrano, M.E., Campos-Rodriguez, R., Carrero, J.C., de la Garza, M. (2018). Lactoferrin and peptide-derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation. *Curr Pharm Des*, 24 (10), 1067-1078.
- Dullius, A., Goettert, M.I., de Souza, C.F.V. (2018). Whey protein hydrolysates as a source of bioactive peptides for functional foods–Biotechnological facilitation of industrial scale-up. *J Funct Foods*, 42: 58-74.
- Dullius, A., Fassina, P., Girolidi, M., Goettert, M.I., de Souza, C.F.V. (2020). A biotechnological approach for the production of branched chain amino acid containing bioactive peptides to improve human health: A review. *Food Res Int*, 131: 1-16.
- Elias, R.J., Kellerby, S.S., Decker, E.A. (2008). Antioxidant activity of proteins and peptides. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48(5): 430-441.
- Erdmann, K., Cheung, B.W.Y., Schröder, H. (2008). The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. *J Nutr Biochem*, 19(10): 643-654.
- Farvin, K.S., Baron, C.P., Nielsen, N.S., Otte, J., Jacobsen, C. (2010). Antioxidant activity of yoghurt peptides: part 2–characterisation of peptide fractions. *Food Chem*, 123(4): 1090-1097.
- Fatchiyah, F., Natasia, S.C. (2018). Inhibition potency of HMGR enzyme against hypercholesterolemia by bioactive peptides of CSN1S2 protein from caprine milk. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2021, No. 1, p. 070014). AIP Publishing LLC.
- Gallwitz, B. (2019). Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Front Endocrinol*, 10: 1-10.
- Glaş, T.K., Boratyński, J. (2017). Potential of casein as a carrier for biologically active agents. *Top Curr Chem*, 375(71):1-20.
- Gómez-Ruiz, J.Á., Taborda, G., Amigo, L., Recio, I., Ramos, M. (2006). Identification of ACE-inhibitory peptides in different Spanish cheeses by tandem mass spectrometry. *Eur Food Res Technol*, 223(5): 595-601.
- Gorouhi, F., Maibach, H. (2009). Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *Intl J Cosmet Sci*, 31(5): 327-345.
- Guedes, J.P., Pereira, C.S., Rodrigues, L.R., Côte-Real, M. (2018). Bovine milk lactoferrin selectively kills highly metastatic prostate cancer PC-3 and osteosarcoma MG-63 cells *in vitro*. *Front Oncol*, 8: 1-12.
- Hartmann, R., Meisel, H. (2007). Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Opin Biotechnol*, 18(2): 163-169.

- Hernández-Ledesma, B., Hsieh, C.C. (2017). Chemopreventive role of food-derived proteins and peptides: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(11): 2358-2376.
- Hernández Galán, L., Cardador Martínez, A., Picque, D., Spinnler, H.E., López Del Castillo Lozano, M., Martín Del Campo Barba, S. (2016). Angiotensin converting enzyme inhibitors and antioxidant peptides release during ripening of Mexican Cotija hard cheese. *J Food Res*, 5(3): 85-91.
- Hong, F., Ming, L., Yi, S., Zhanxia, L., Yongquan, W., Chi, L. (2008). The antihypertensive effect of peptides: a novel alternative to drugs? *Peptides*, 29(6): 1062-1071.
- Iwaniak, A., Darewicz, M., Minkiewicz, P. (2018). Peptides derived from foods as supportive diet components in the prevention of metabolic syndrome. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 17(1): 63-81.
- Juillerat-Jeanneret, L., Robert, M.C., Juillerat, M.A. (2011). Peptides from *Lactobacillus* hydrolysates of bovine milk caseins inhibit prolyl-peptidases of human colon cells. *J Agric Food Chem*, 59(1): 370-377.
- Karami, Z., Akbari-Adergani, B. (2019). Bioactive food derived peptides: a review on correlation between structure of bioactive peptides and their functional properties. *J Food Sci Technol*, 56(2): 535-547.
- Kehinde, B.A., Sharma, P. (2020). Recently isolated antidiabetic hydrolysates and peptides from multiple food sources: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 60(2), 322-340.
- Kınık, Ö., Gürsoy, O. (2002). Süt proteinleri kaynaklı biyoaktif peptitler. *Pamukkale Üni Müh Bilim Derg*, 8(2): 195-203.
- Kitts, D.D., Weiler, K. (2003). Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Curr Pharma Des*, 9(16): 1309-1323.
- Korhonen, H., Pihlanto, A. (2003). Food-derived bioactive peptides-opportunities for designing future foods. *Curr Pharma Des*, 9(16): 1297-1308.
- Korhonen, H., Pihlanto, A. (2006). Bioactive peptides: production and functionality, *Int Dairy J*, 16(9): 945-960.
- Kruzel, M.L. (2011). Therapeutic use of peptides. Google Patents.
- Lammi, C., Arnoldi, A., Aiello, G. (2019). Soybean peptides exert multifunctional bioactivity modulating 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase and dipeptidyl peptidase-iv targets *in vitro*. *J Agric Food Chem*, 67(17): 4824-4830.
- Li, H.Y., Li, M., Luo, C.C., Wang, J.Q., Zheng, N. (2017). Lactoferrin exerts antitumor effects by inhibiting angiogenesis in a HT29 human colon tumor model. *J Agric Food Chem*, 65(48): 10464-10472.
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G.A., Beguinot, F., Miele, C. (2019). Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*, 20:1-23.
- Lozano-Ojalvo, D., López-Fandiño, R. (2018). Immunomodulating peptides for food allergy prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 58(10): 1629-1649.
- Mahdi, C., Untari, H., Padaga, P. (2017). Fermented goat milk supplementation in rats hypercholesterolemic on malonyldialdehyde and description of liver histopathology. *Indones J Cancer Chemoprev*, 8(1): 1-8.
- Masood, R., Khosravi-Darani, K. (2015). Biopeptides in milk: opiate and antithrombotic effects. *Mini Rev Med Chem*, 15(10): 872-877.
- Meisel, H. (1998). Overview on milk protein-derived peptides. *Int Dairy J*, 8(5): 363-373.
- Mills, K.T., Stefanescu, A., He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*, 16(4): 223-237.
- Mohammed, M.M., Ramadan, G., Zoheiry, M.K., El-Beih, N.M. (2019). Antihepatocarcinogenic activity of whey protein concentrate and lactoferrin in diethylnitrosamine-treated male albino mice. *Environ Toxicol*, 34(9): 1025-1033.

- Mohanty, D., Jena, R., Choudhury, P.K., Pattnaik, R., Mohapatra, S., Saini, M.R. (2016). Milk derived antimicrobial bioactive peptides: a review. *Int J Food Prop*, 19(4): 837-846.
- Mudgil, P., Kamal, H., Yuen, G.C., Maqsood, S. (2018). Characterization and identification of novel antidiabetic and anti-obesity peptides from camel milk protein hydrolysates. *Food Chem*, 259: 46-54.
- Munir, M., Nadeem, M., Qureshi, T.M., Gamlath, C.J., Martin, G.J., Hemar, Y., Ashokkumar, M. (2020). Effect of sonication, microwaves and high-pressure processing on ACE-inhibitory activity and antioxidant potential of Cheddar cheese during ripening. *Ultrason Sonochem*, 67: 1-8.
- Nagasawa, A., Fukui, K., Kojima, M., Kishida, K., Maeda, N., Nagaretani, H., Hibuse, T., Nishizawa, H., Kihara, S., Waki, M., Takamatsu, K., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. (2003). Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun*, 311(4): 909-914.
- Nielsen, M.S., Martinussen, T., Flambard, B., Sørensen, K.I., Otte, J. (2009). Peptide profiles and angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity of fermented milk products: Effect of bacterial strain, fermentation pH, and storage time. *Int Dairy J*, 19 (3): 155-165.
- Nongonierma, A.B., FitzGerald, R.J. (2016). Structure activity relationship modelling of milk protein-derived peptides with dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory activity. *Peptides*, 79: 1-7.
- Nongonierma, A.B., Lalmahomed, M., Paoletta, S., FitzGerald, R.J. (2017a). Milk protein isolate (MPI) as a source of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides. *Food Chem*, 231: 202-211.
- Nongonierma, A.B., Mazzocchi, C., Paoletta, S., FitzGerald, R.J. (2017b). Release of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides from milk protein isolate (MPI) during enzymatic hydrolysis. *Food Res Int*, 94: 79-89.
- Pereira, C.S., Guedes, J.P., Gonçalves, M., Loureiro, L., Castro, L., Gerós, H., Rodrigues, L. R., Côrte-Real, M. (2016). Lactoferrin selectively triggers apoptosis in highly metastatic breast cancer cells through inhibition of plasmalemmal V-H⁺-ATPase. *Oncotarget*, 7(38): 62144-62158.
- Pisanu, S., Pagnozzi, D., Pes, M., Pirisi, A., Roggio, T., Uzzau, S., Addis, M.F. (2015). Differences in the peptide profile of raw and pasteurised ovine milk cheese and implications for its bioactive potential. *Int Dairy J*, 42: 26-33.
- Rana, S., Bajaj, R., Mann, B. (2018). Characterization of antimicrobial and antioxidative peptides synthesized by *L. rhamnosus* C6 fermentation of milk. *Int J PeptRes Ther*, 24(2): 309-321.
- Rivero-Pino, F., Espejo-Carpio, F.J., Guadix, E.M. (2020). Antidiabetic food-derived peptides for functional feeding: production, functionality and in vivo evidences. *Foods*, 9(983): 1-33.
- Rizzello, C., Losito, I., Gobbetti, M., Carbonara, T., De Bari, M., Zambonin, P. (2005). Antibacterial activities of peptides from the water-soluble extracts of Italian cheese varieties. *J Dairy Sci*, 88(7): 2348-2360.
- Rutherford, K.J., Gill, H.S. (2000). Peptides affecting coagulation. *Br J Nutr*, 84(S1): 99-102.
- Sanchez, I.R., Del Bosque, A.Q., Ledesma, B.H., Ruiz, J.G., Castro, M.M., Garrido, M.L.A., Exposito, I.L., Gonzalez, M.M.R., De Artiñano, A.A., Gómez, M.C. (2013). Bioactive peptides identified in enzymatic hydrolyzates of milk caseins and method of obtaining same. Google Patents.
- Santiago-López, L., Hernández-Mendoza, A., Vallejo-Cordoba, B., Mata-Haro, V., González-Córdova, A.F. (2016). Food-derived immunomodulatory peptides. *J Sci Food Agric*, 96(11): 3631-3641.
- Sbroggio, M.F., Montilha, M.S., Figueiredo, V.R.G.D., Georgetti, S.R., Kurozawa, L. E. (2016). Influence of the degree of hydrolysis and type of enzyme on antioxidant activity of okara protein hydrolysates. *Food Sci Technol*, 36(2): 375-381.

- Schagen, S.K. (2017). Topical peptide treatments with effective anti-aging results. *Cosmetics*, 4(16): 1-14.
- Sieber, R., Bütikofer, U., Egger, C., Portmann, R., Walther, B., Wechsler, D. (2010). ACE-inhibitory activity and ACE-inhibiting peptides in different cheese varieties. *Dairy Sci Technol*, 90(1): 47-73.
- Skrzypczak, K., Gustaw, W., Szwajgier, D., Fornal, E., Waśko, A. (2017). κ -Casein as a source of short-chain bioactive peptides generated by *Lactobacillus helveticus*. *J Food Sci Technol*, 54(11): 3679-3688.
- Suetsuna, K., Ukeda, H., Ochi, H. (2000). Isolation and characterization of free radical scavenging activities peptides derived from casein. *J Nutr Biochem*, 11(3): 128-131.
- Sultan, S., Huma, N., Butt, M.S., Aleem, M., Abbas, M. (2018). Therapeutic potential of dairy bioactive peptides: A contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 58(1): 105-115.
- Vegarud, G.E., Langsrud, T., Svenning, C. (2000). Mineral-binding milk proteins and peptides; occurrence, biochemical and technological characteristics. *Br J Nutr*, 84(S1): 91-98.
- Velasquez, M.T., Bhathena, S.J. (2007). Role of dietary soy protein in obesity. *Int J Med Sci*, 4(2): 72-82.
- Verdecchia, P., Angeli, F., Mazzotta, G., Gentile, G., Reboldi, G. (2008). The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag*, 4(5): 971-981.
- Vinderola, G., Perdígón, G., Matar, C. (2008). Biologically active peptides released in fermented milk: role and functions, In: *Handbook of Fermented Functional Foods*, Edition 2, CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 209-241.
- Weisel, J. W., Litvinov, R. I. (2017). Fibrin formation, structure and properties. *Subcell Biochem*, 82: 405-456.
- Xie, Z., Huang, J., Xu, X., Jin, Z. (2008). Antioxidant activity of peptides isolated from alfalfa leaf protein hydrolysate. *Food Chem*, 111(2): 370-376.
- Yildirim, Z., Tokatli, M., Öncül, N., Yıldırım, M. (2011). Laktoferrinin biyolojik aktivitesi. *Akademik Gıda*, 9(6): 52-63.
- Zhao, N., Tao, K., Wang, G., Xia, Z. (2019). Global obesity research trends during 1999 to 2017: A bibliometric analysis. *Medicine*, 98(4): 1-7.
- Zhu, J., Du, M., Wu, M., Yue, P., Yang, X., Wei, X., Wang, Y. (2020). Preparation, physicochemical characterization and identification of two novel mixed ACE-inhibiting peptides from two distinct tea alkali-soluble protein. *Eur Food Res Technol*, 246(7): 1483-1494.